



FoodHealth[®]
by LIFESTYLE[®]ENOMICS



HEARTGENETICS
GENETICS & BIOTECHNOLOGY

LIFESTYLE[®]ENOMICS[®]



Caro/a utente

Este relatório está dividido nas seguintes secções:

- Introdução sobre como ler o seu relatório (pg. 3)
- Informações sobre o seu teste FoodHealth (pg. 4)
- Mensagens principais de integração entre genética e bioquímica (pg. 5)
- Resumo do seu perfil genético e bioquímico (pg. 6)
- Detalhes do seu perfil genético e bioquímico (pg. 9), nomeadamente, em relação:
 - ao seu corpo (pg. 9)
 - à sua alimentação (pg. 24)
 - ao seu comportamento (pg. 46)
- Informações técnicas (pg. 52)
- Referências (pg. 64)

Ao clicar na secção à qual pretende aceder, terá acesso imediato à página correta do documento.

PARA O UTENTE:



- Secção 1: contém informações sobre como ler o seu relatório
- Secção 4: contém as principais mensagens a reter relativamente à integração da genética e bioquímica
- Secção 5: contém um resumo dos seus resultados para todas as vertentes consideradas no teste
- Secções 6.1, 6.2, e 6.3: contêm os seus resultados detalhados para as áreas do corpo, alimentação e comportamento, respetivamente
- Secções 7 - 9: contêm informações técnicas sobre as metodologias utilizadas, assim como o suporte científico e as referências científicas usadas na geração deste relatório

PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE:



- Todas as secções devem ser lidas com atenção.
- Secção 2: contém informações sobre o teste genético
- Secção 4: contém as principais mensagens a reter relativamente à integração da genética e bioquímica do seu utente
- Secção 5: contém um resumo dos resultados para todas as vertentes consideradas no teste
- Secções 6.1, 6.2, e 6.3: contêm informações detalhadas para as áreas do corpo, alimentação e comportamento, respetivamente
- Secções 7 - 9: contêm informações técnicas sobre as metodologias utilizadas, assim como o suporte científico e as referências científicas usadas na geração deste relatório

Entre em contacto connosco se tiver qualquer dificuldade em aceder ou entender os resultados deste relatório.



1. Como ler este relatório

O teste FoodHealth tem por objetivo ser uma ferramenta de apoio à definição de estratégias de saúde e bem-estar, de acordo com o perfil genético e bioquímico de cada indivíduo.

O exame genético permite obter informação sobre a forma como a predisposição genética influencia (i) parâmetros de composição corporal e metabólicos; (ii) o metabolismo de nutrientes; e (iii) a definição de estratégias de saciedade, o ritmo de sono e a prática de exercício físico. Os exames bioquímicos permitem obter informação dinâmica do seu estado atual de saúde. A junção de todos estes dados permite a definição de planos de nutrição e de alterações de estilo de vida personalizados.

Este teste genético analisa 102 variantes genéticas, presentes em 75 genes, e 18 parâmetros bioquímicos com impacto em 3 grandes áreas: (i) na caracterização do seu **CORPO**, (ii) na definição da sua **ALIMENTAÇÃO**, e (iii) na caracterização do seu **COMPORTAMENTO**. Para cada uma das áreas indicadas, as características pessoais avaliadas são características poligénicas, i.e., vários genes contribuem para uma mesma característica. Neste contexto, é utilizado um modelo computacional que considera todas as contribuições individuais de cada variante genética. O resultado do algoritmo de modelação genética é um modelo de pontuação ilustrado através de uma barra mais ou menos preenchida. O preenchimento da barra de pontuação é proporcional à relevância do risco ou do impacto das variantes genéticas, presentes no seu genoma, para a característica em avaliação.

O algoritmo proprietário da HeartGenetics constrói o modelo de pontuação com base num elevado conjunto de parâmetros. O resultado do modelo de pontuação é mais relevante do que o número de genes que possam estar assinalados como alterados. Cada variante genética não deve ser interpretada de forma individual. A área das vitaminas constitui uma exceção pois diferentes genes contribuem para diferentes vitaminas, sendo imprescindível consultar sempre a página de detalhe.



Modelo poligénico de pontuação

Neste relatório são utilizados dois conceitos diferentes para a relevância da pontuação obtida em cada barra. É utilizado o **conceito de risco** na área 'O seu corpo', que descreve a predisposição genética para características desfavoráveis. Por exemplo, a predisposição genética para um IMC elevado. A pontuação representada na barra é tanto mais elevada quanto maior o risco de manifestação da característica. Assim, uma barra mais preenchida traduz uma predisposição mais elevada e uma menos preenchida uma predisposição mais baixa. É utilizado o **conceito de impacto** nas áreas 'A sua alimentação' e 'O seu comportamento', que informa de que modo o seu genótipo interage com a ingestão de nutrientes e alimentos e como pode ser condicionado por hábitos comportamentais, qualificando o impacto da tomada de determinadas ações. Por exemplo, para um determinado genótipo, o aumento da ingestão de hidratos de carbono complexos pode ter um impacto muito relevante para a gestão de um peso saudável. Na área do comportamento, o sono pode ter um impacto muito relevante na gestão de um peso saudável e na sua saúde em geral.



Se encontrar este símbolo, considere essa área como prioritária na definição do seu plano nutricional.

A relevância das análises bioquímicas está assinalada através de um ícone azul ou vermelho em frente de cada barra de pontuação.



Se encontrar este símbolo, considere que pelo menos um parâmetro da análise bioquímica associada **está fora** do intervalo de referência.



Se encontrar este símbolo, considere que todos os parâmetros da análise bioquímica associada **estão dentro** dos intervalos de referência.

Os parâmetros aqui apresentados devem ser considerados no seu conjunto, e não isoladamente. Por esta razão, é fortemente aconselhável que a sua interpretação seja guiada por um profissional de saúde treinado para tal. A existência de parâmetros bioquímicos fora dos intervalos de referência, não sendo necessariamente diagnóstico de qualquer problema específico, requer uma discussão com um médico.

2. Lifestyle Genomics

A Lifestyle Genomics é uma marca de produtos de base científica para gestão personalizada de saúde. Acreditamos que todos queremos viver vidas cada vez mais saudáveis e plenas. Acreditamos que temos que cuidar de nós mesmos em todas as dimensões que compõem o nosso bem estar – físico, emocional, estético. Acreditamos que para o conseguirmos precisamos de conhecer o nosso corpo, e que para tal necessitamos de avaliar, medir, quantificar a nossa saúde. Acreditamos que para tal necessitamos de soluções laboratoriais cientificamente válidas e com o mais rigoroso controlo de qualidade.

3. FoodHealth

3.1. O que analisa este teste?

Este teste genético analisa o seu DNA com o objetivo de avaliar 102 variantes genéticas em 75 genes que, de uma forma determinante, estão associadas ao bem estar, nutrição e controlo de peso.

As associações identificadas entre os genes estudados e a resposta do organismo à ingestão de alimentos baseiam-se em estudos científicos de referência internacional, identificados neste relatório.

No FoodHealth vamos para além da genética e investigamos parâmetros bioquímicos no seu sangue que nos permitem avaliar se o seu património genético se está a manifestar em alterações fisiológicas que necessitam de atenção médica. Parâmetros bioquímicos analisados:

O seu corpo	Glicémia, Hemoglobina glicada, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol Total, Triglicéridos, Gama GT, AST/GOT, ALT/GPT, Proteína C reativa
A sua alimentação	Sódio, Potássio, Ureia, Creatinina, Vitamina B12, Vitamina D total, Cálcio, Fósforo

3.2. Como foi desenvolvido este teste?

O teste FoodHealth(TM) resulta de uma colaboração entre o Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa (CMLGS), através da sua marca Lifestyle Genomics, e a empresa HeartGenetics. Juntou as duas empresas a ambição de ir para além das análises genéticas para desenvolver um teste que casasse o potencial genético com a caracterização fisiológica. Deste modo a HeartGenetics realiza o teste genético, a CMLGS as análises bioquímicas que são depois integradas num algoritmo desenvolvido conjuntamente pelas duas, casando a experiência médica, genética e bioinformática das duas empresas. Os dois laboratórios asseguram o cumprimento de todos os critérios de qualidade, segurança e rigor dos resultados.

3.3. Limitações deste teste

A utilização da informação disponibilizada neste relatório na definição de um plano nutricional deve ser integrada com a informação das características físicas (ex: idade, género, etc.) e com a informação comportamental (ex: hábitos alimentares, atividade física, etc.).

Os resultados deste teste genético não podem ser utilizados no diagnóstico ou prevenção de doença ou condição clínica. Os resultados do teste genético não dependem da condição física, clínica ou terapêutica utilizada pelo indivíduo testado.

Importa ressaltar que estes testes laboratoriais não devem ser utilizados sem uma avaliação completa da saúde do indivíduo por um profissional de saúde.



Relatório

Identificação do utente

Nome completo:

N.A.

Data de nascimento:

N.A.

Género:

N.A.

Idade:

N.A.

Amostra

Tipo de amostra:

N.A.

Número de processo:

N.A.

Data de entrada

2021-05-27

Data de recepção de amostra:

N.A.

Data de emissão do relatório:

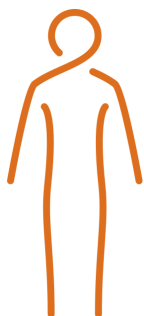
N.A.

Requisitante

Nome do médico:

N.A.

4. Mensagens principais a reter



- O(s) valor(es) de Glicémia, Hemoglobina glicada, Colesterol LDL encontra(m)-se dentro do intervalo de referência, não havendo assim sinal de alarme.
- O(s) valor(es) de Gama GT, AST/GOT encontra(m)-se dentro do intervalo de referência, não havendo assim sinal de alarme. O seu resultado genético indica porém um risco genético aumentado. Recomenda-se a discussão deste resultado com o seu profissional de saúde por forma a identificar comportamentos benéficos que mantenham os valores dentro dos intervalos de referência.
- O(s) valor(es) de Colesterol Total encontra(m)-se fora dos intervalos de referência. Muitos factores podem gerar esta alteração. No seu caso, na ausência de um risco genético aumentado, serão possivelmente factores comportamentais. Em qualquer caso, recomenda-se fortemente a discussão desta(s) alteração(ões) bioquímica(s) com o seu profissional de saúde.
- O(s) valor(es) de Triglicéridos, ALT/GPT encontra(m)-se fora dos intervalos de referência. Muitos factores podem gerar esta alteração. No seu caso, identificamos um risco genético aumentado que pode eventualmente ser uma razão para esta alteração. Recomenda-se fortemente a discussão deste resultado bioquímico e genético com o seu profissional de saúde.



- O(s) valor(es) de Sódio encontra(m)-se dentro do intervalo de referência, não havendo assim sinal de alarme.
- O(s) valor(es) de Vitamina B12, Vitamina D total encontra(m)-se fora dos intervalos de referência. Muitos factores podem gerar esta alteração. No seu caso, identificamos um risco genético aumentado que pode eventualmente ser uma razão para esta alteração. Recomenda-se fortemente a discussão deste resultado bioquímico e genético com o seu profissional de saúde.

5. Resumo do seu perfil genético e bioquímico



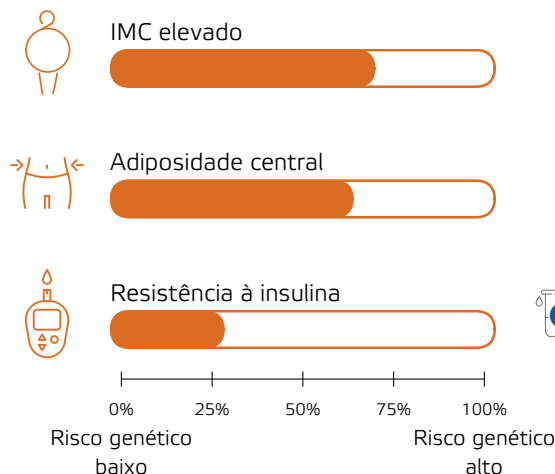
O seu corpo

Descubra qual a predisposição genética para a sua composição corporal.

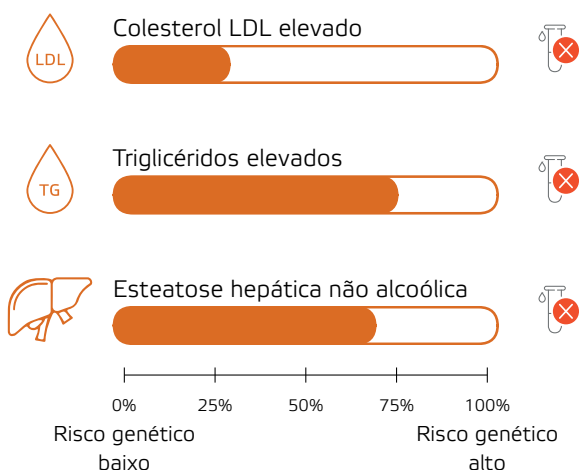
A genética influencia a estrutura corporal de cada indivíduo, contribuindo para o controlo de peso e metabolismo nutricional. O impacto da sua predisposição genética para a composição corporal pode ser modificado por uma alimentação e comportamentos adequados ao seu perfil genético.

Apresentamos a sua predisposição genética para as seguintes características corporais. Para mais detalhes, veja a secção 6.1.

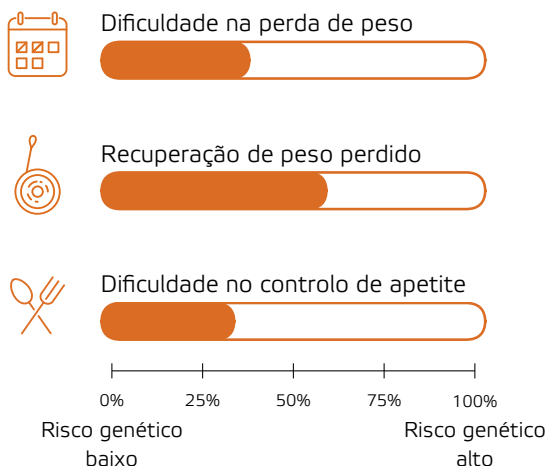
Metabolismo Geral



Metabolismo Lipídico



Gestão de peso



- Se encontrar este símbolo, considere que pelo menos um parâmetro da análise bioquímica associada **está fora** do intervalo de referência.
- Se encontrar este símbolo, considere que todos os parâmetros da análise bioquímica associada **estão dentro** dos intervalos de referência.



A sua alimentação

Descubra qual o plano de ação nutricional ideal para o seu corpo.

Ao adotar o plano nutricional mais indicado para a sua predisposição genética estará a melhorar o funcionamento do seu organismo. Descubra os alimentos que lhe são mais adequados e quais as ações a que deve dar prioridade.

O seu perfil genético sugere o seguinte impacto da ingestão de nutrientes, de relevância na definição de um plano nutricional para a manutenção de um peso saudável e da saúde metabólica. Para mais detalhes, veja a secção 6.2.

Impacto positivo



Hidratos de carbono complexos



Fibras



Gorduras polinsaturadas



Gorduras monoinsaturadas



Proteínas



Vitaminas



Restrição calórica



Impacto negativo



Gorduras totais



Sal



Cafeína



Intolerância primária à lactose

O seu genótipo está associado a intolerância primária à lactose.



Intolerância ao glúten

Apresenta um perfil genético de predisposição intermédia para intolerância ao glúten.



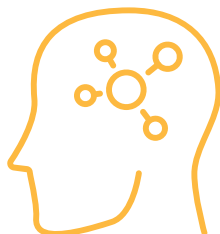
Se encontrar este símbolo, considere essa área como prioritária na definição do seu plano nutricional.



Se encontrar este símbolo, considere que pelo menos um parâmetro da análise bioquímica associada **está fora** do intervalo de referência.



Se encontrar este símbolo, considere que todos os parâmetros da análise bioquímica associada **estão dentro** dos intervalos de referência.



O seu comportamento

Descubra qual o plano de ação comportamental ideal para uma gestão de peso saudável.

Adotar estratégias de saciedade, adotar um ritmo de sono regular e praticar exercício físico são comportamentos de impacto na gestão de peso. Tenha em consideração a sua predisposição genética nestas ações e siga as recomendações para melhores resultados.

Os seus genes indicam como determinados comportamentos podem ter um impacto significativo na gestão de um peso saudável. Para mais detalhes, veja a secção 6.3.

Impacto positivo



Adoção de estratégias de saciedade



Sono regular



Prática de exercício físico



0% 25% 50% 75% 100%



Se encontrar este símbolo, considere essa área como prioritária para a gestão do seu peso e do seu bem-estar.

6. Detalhes sobre o seu perfil genético e bioquímico

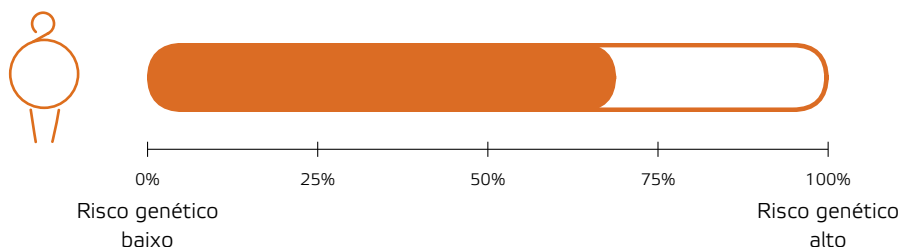
6.1. O seu corpo

6.1.1. Metabolismo Geral

6.1.1.1 IMC elevado

O IMC é uma medida que relaciona a altura com o peso e funciona como um bom indicador de adiposidade geral [1]. Uma adiposidade geral elevada, ou seja, excesso de peso, resulta de uma ingestão calórica que supera as necessidades do organismo [2]. Para a manutenção de um peso saudável é essencial manter o equilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético [2].

Resultado genético



Análise dos resultados

- O seu perfil genético sugere uma maior predisposição para um índice de massa corporal (IMC) elevado.

Detalhes da análise genética

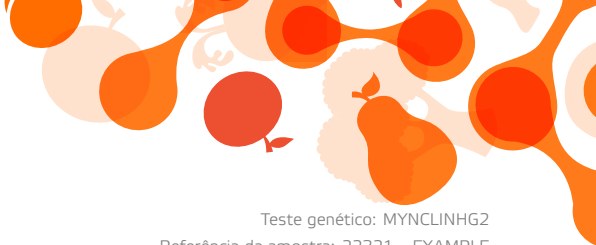
O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>APOA1</i>	<i>APOB</i>	<i>BDNF</i>	<i>CLOCK</i>	<i>FTO</i>	<i>GIPR</i>	<i>LEPR</i>
<i>MC4R</i>	<i>PCSK1</i>	<i>PPARG</i>	<i>SEC16B</i>	<i>TCF7L2</i>	<i>TFAP2B</i>	<i>TMEM18</i>

Com impacto
 Neutro

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Controlo do apetite	<i>BDNF</i>	rs10767664	c.-22+16205A>T	–	TA
Controlo do apetite e gasto energético	<i>MC4R</i>	rs11152221	g.60350016C>T	–	T
		rs17700633	g.60262199G>A	–	GA
		rs2229616	c.307A>G	p.Ile103Val	G
		rs52820871	c.751C>A	p.Leu251Ile	A
	<i>TMEM18</i>	rs2867125	g.622827T>C	–	C



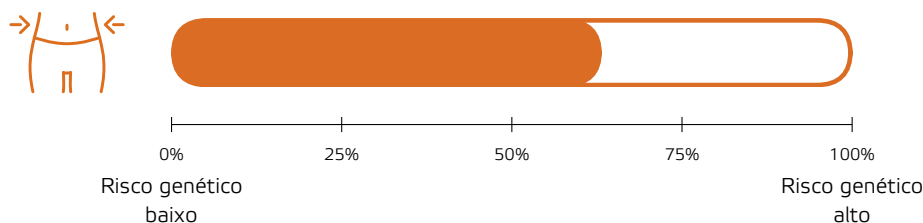
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácida	Resultado
Gasto energético	FTO	rs1121980	c.46-34805G>A	–	A
		rs1558902	c.46-40478T>A	–	A
		rs9939609	c.46-23525T>A	–	TA
Metabolismo da glicose	TCF7L2	rs7903146	c.382-41435C>T	–	C
Metabolismo lipídico	APOA1	rs670	c.-113A>G	–	G
Ritmo circadiano	CLOCK	rs1801260	c.*213T>C	–	TC
		rs3749474	c.*897G>A	–	GA
Secreção de insulina	GIPR	rs2287019	c.886+14T>C	–	CT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.1.1.2 Adiposidade central

A adiposidade central refere-se a uma forma particular de distribuição da gordura corporal na qual esta se concentra na zona do abdómen/barriga. Existem dois tipos de gordura abdominal: a subcutânea, que se localiza diretamente abaixo da pele, e a visceral, que se encontra em torno dos órgãos, na cavidade intra-abdominal. Esta última constitui um importante fator de risco de alteração metabólica, nomeadamente no que respeita ao desenvolvimento de resistência à insulina [3].

Resultado genético



Análise dos resultados

- Os seus genes sugerem que tem uma predisposição intermédia para acumular gordura na zona abdominal, que geralmente está associada a maior gordura em torno dos órgãos.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>APOA1</i>	<i>APOB</i>	<i>FTO</i>	<i>GRB14</i>	<i>LYPLAL1</i>	<i>MC4R</i>	<i>MSRA</i>
<i>PCSK1</i>	<i>PER2</i>	<i>PROX1</i>	<i>TFAP2B</i>			

Com impacto
 Neutro

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

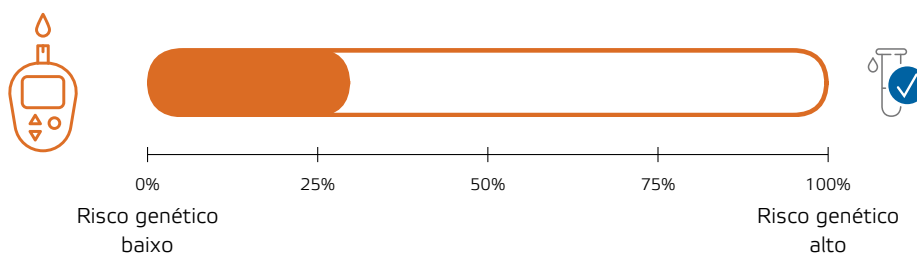
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácídica	Resultado
Gasto energético	<i>FTO</i>	rs1121980	c.46-34805G>A	-	A
		rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
Hidrólise de substratos não caracterizados	<i>LYPLAL1</i>	rs2605100	g.219470882A>G	-	G
Metabolismo lipídico	<i>APOA1</i>	rs670	c.-113A>G	-	G
Ritmo circadiano	<i>PER2</i>	rs2304672	c.-12C>G	-	C
Sinalização da insulina	<i>GRB14</i>	rs10195252	g.165513091C>T	-	TC
Sistema antioxidante endógeno	<i>MSRA</i>	rs545854	g.9860080C>G	-	CG

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).
Nota: As variantes estudadas nos genes *GRB14* e *LYPLAL1* apresentam dimorfismo sexual para este parâmetro. As variantes são consideradas apenas para o género feminino.

6.1.1.3 Resistência à insulina

A insulina tem como principal função promover o transporte de glicose para o interior das células em tecidos como o músculo esquelético, o músculo cardíaco, o fígado e o tecido adiposo branco. A ação da insulina permite, desta forma, controlar os níveis de glicose em circulação. Além disso, favorece a síntese de lípidos (lipogénese) no fígado e no tecido adiposo branco [4]. A resistência à insulina consiste numa resposta diminuída à sua ação nos tecidos alvo, originando um aumento dos níveis de glicose no sangue [4].

Resultado genético



Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Glicémia	85.0	70 – 110	mg / dL
Hemoglobina glicada	34.0	< 42	mmol / mol

Análise dos resultados

- Os seus genes indicam uma menor predisposição para a resistência à insulina, que é um estado metabólico no qual o seu corpo necessita de secretar elevadas quantidades de insulina para conseguir manter níveis saudáveis de glicose (açúcar) no sangue.
- O(s) valor(es) de Glicémia, Hemoglobina glicada encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>APOA1</i>	<i>APOB</i>	<i>GCKR</i>	<i>IL6</i>	<i>IRS1</i>	<i>MC4R</i>	<i>MTNR1B</i>
<i>PROX1</i>	<i>SLC30A8</i>	<i>TCF7L2</i>				

Com impacto
 Neutro



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Inflamação	<i>IL6</i>	rs1800795	c.-237G>C	–	GC
Metabolismo da glicose	<i>GCKR</i>	rs780094	c.1423-418T>C	–	CT
Metabolismo lipídico	<i>APOA1</i>	rs670	c.-113A>G	–	G
Regulação do ritmo circadiano e metabolismo	<i>PROX1</i>	rs340874	c.-68+2590T>C	–	CT
Ritmo circadiano	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	c.223+5596C>G	–	CG
Secreção de insulina	<i>SLC30A8</i>	rs13266634	c.826C>T	p.Arg276Trp	C

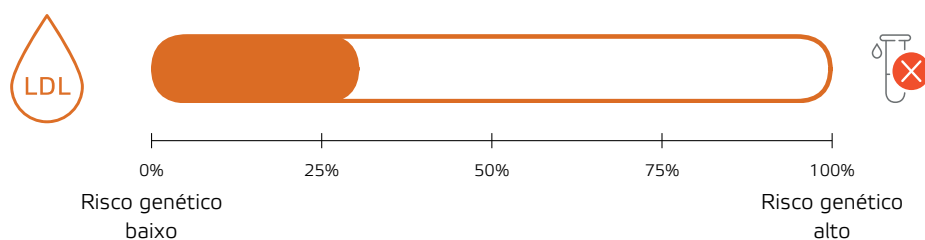
¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.1.2. Metabolismo Lipídico

6.1.2.1 Colesterol LDL elevado

A predisposição genética para níveis elevados de colesterol LDL indica uma associação a um perfil lipídico de impacto negativo na saúde e no controlo de peso [5]. É importante um controlo dos níveis plasmáticos (em circulação no sangue) de colesterol LDL para preservar a saúde cardiovascular. Uma alimentação e estilo de vida saudáveis favorecem o aumento dos níveis plasmáticos de colesterol HDL e diminuem as concentrações de colesterol LDL no sangue, levando assim a um menor risco cardiovascular [6].

Resultado genético



Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Colesterol Total	206.0	< 190	mg / dL
Colesterol HDL	74.0	M: 35 – 55, F: 45 – 65	mg / dL
Colesterol LDL	82.0	< 115	mg / dL

Análise dos resultados

- O seu perfil genético sugere uma menor predisposição para níveis aumentados de colesterol LDL (mau colesterol) em circulação.
- O(s) valor(es) de Colesterol HDL, Colesterol Total encontra(m)-se fora dos intervalos de referência.
- O(s) valor(es) de Colesterol LDL encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

APOE	FABP2	IM19	LDLR	PNPLA3	SORT1	TM6SF2
			Com impacto			Neutro



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

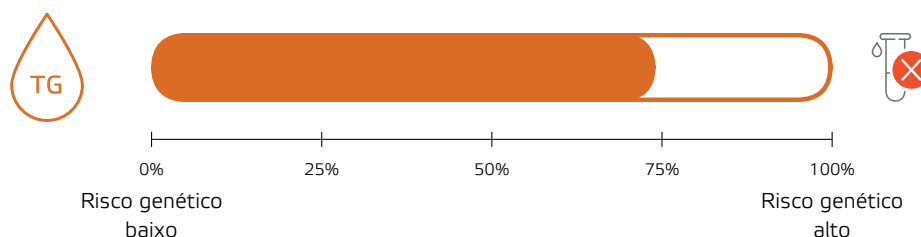
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Metabolismo lipídico	<i>LDLR</i>	rs6511720	c.67+2015G>T	–	GT
	<i>PNPLA3</i>	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
	<i>TM6SF2</i>	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G
Transporte de proteínas	<i>SORT1</i>	rs629301	c.*1635G>T	–	GT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.1.2.2 Triglicéridos elevados

Os triglicéridos são a principal forma de armazenamento de energia do corpo humano e a principal forma de gordura nos alimentos. São compostos por uma molécula de glicerol e por três ácidos gordos. Os triglicéridos que ocorrem naturalmente são designados de mistos, porque contêm dois ou três tipos diferentes de ácidos gordos: saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) e polinsaturados (PUFA) [7]. Níveis plasmáticos elevados de triglicéridos são um fator de risco cardiovascular, estão associados a obesidade e resistência à insulina [8] e contribuem para um estado inflamatório de baixo grau [9]. O controlo dos triglicéridos sanguíneos passa por um controlo adequado do peso, alterando os hábitos alimentares e fazendo exercício físico regular [6].

Resultado genético



Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Triglicéridos	252.0	< 150	mg / dL

Análise dos resultados

- Os seus genes mostram uma maior predisposição para níveis aumentados de triglicéridos em circulação.
- O(s) valor(es) de Triglicéridos encontra(m)-se fora dos intervalos de referência.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

APOA5	APOE	LIPC	LPL	PNPLA3	TM6SF2
Com impacto	Neutro				



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

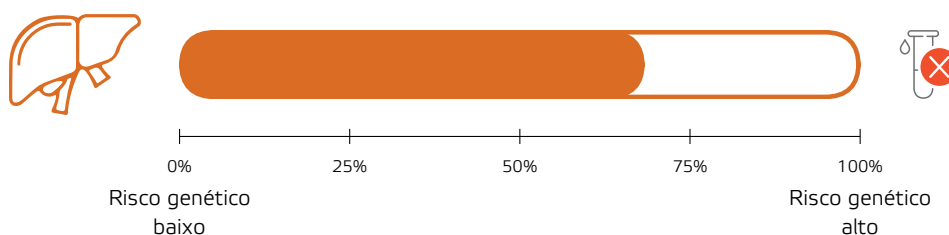
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Metabolismo lipídico	<i>APOA5</i>	rs662799	c.-620C>T	–	TC
	<i>LPL</i>	rs285	c.1019-1582C>T	–	T
		rs328	c.1421G>C	p.Term474Ser	C
	<i>PNPLA3</i>	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
	<i>TM6SF2</i>	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.1.2.3 Esteatose hepática não alcoólica

A esteatose hepática, vulgarmente conhecida como fígado gordo, é caracterizada por uma acumulação excessiva de gordura no fígado. A evidência científica tem mostrado que os fatores hereditários têm uma forte influência no seu desenvolvimento e progressão [10]. A presença de determinadas patologias e condições, como a obesidade, a diabetes e dislipidemias, tem vindo, também, a ser associada a este tipo de esteatose hepática [11]. São fundamentais alterações no estilo de vida, como a prática regular de exercício físico aeróbio e a implementação de um estilo de alimentação mediterrâneo [12] com restrição energética para a perda de peso [13].

Resultado genético



Resultado bioquímico

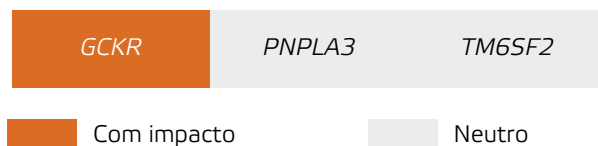
Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
ALT/GPT	<9	10 – 49	U / L
AST/GOT	19.0	< 34	U / L
Proteína C reativa	0.513	< 1	mg / dL
Gama GT	8.0	M: < 73, F: < 38	U / L

Análise dos resultados

- O seu perfil genético mostra uma maior predisposição para o armazenamento de quantidades excessivas de gordura nas células do fígado, uma condição vulgarmente denominada de fígado gordo.
- O(s) valor(es) de ALT/GPT encontra(m)-se fora dos intervalos de referência.
- O(s) valor(es) de Gama GT, AST/GOT, Proteína C reativa encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Metabolismo da glicose	GCKR	rs780094	c.1423-418T>C	–	CT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

Como mostrado nos resultados acima, a genética tem um impacto directo na predisposição para a esteatose hepática não alcoólica, por meio de uma desregulação do metabolismo de lípidos e açúcares. Além disso, influencia a capacidade de produção endógena (ou seja, pelo próprio organismo) de um nutriente cuja carência contribui para o desenvolvimento de esteatose: a colina. Neste sentido, é estudada uma variante do gene *PEMT*, apresentada abaixo.

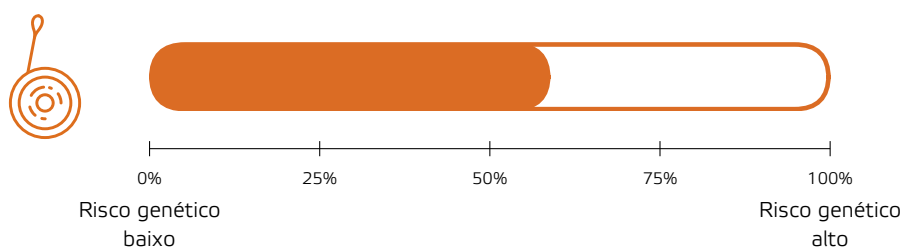
A colina, além de constituir um precursor do neurotransmissor acetilcolina, desempenha um papel importante na função hepática e a sua privação está associada ao desenvolvimento de esteatose não alcoólica [14, 15, 16]. As fontes de colina incluem a dieta e a sua produção endógena, no fígado, catalisada pela enzima fosfatidiletanolamina N-metiltransferase (*PEMT*). A expressão do gene *PEMT* é induzida por estrogénio. Por este motivo, a maioria das mulheres (em pré-menopausa ou em pós-menopausa mas sob terapêutica com estrogénio) apresenta necessidades de ingestão de colina mais baixas do que as de homens e de mulheres em pós-menopausa não tratadas com estrogénio [14, 16]. No entanto, a indução da expressão de *PEMT* pelo estrogénio pode ser abolida pela presença de um polimorfismo específico, alterando as necessidades nutricionais [17, 18].

- Não é portadora da variante do gene *PEMT* que torna a expressão deste gene irresponsiva à presença de estrogénio. Isto significa que deverá ter uma capacidade normal de sintetizar colina a nível hepático. No entanto, é importante relembrar que durante a menopausa não é produzido estrogénio em quantidade suficiente para induzir totalmente a expressão do gene *PEMT*. Nesta situação, e na ausência de terapêutica com estrogénio, é particularmente importante garantir uma ingestão adequada de colina. Algumas das principais fontes de colina incluem fígado de vaca, ovos, carne de vaca, soja, carne de frango, bacalhau, cogumelos, batatas, feijões, quinoa e laticínios.

6.1.3.2 Recuperação de peso perdido

A manutenção do peso corporal é regulada pela interação de vários processos, englobando fatores genéticos, ambientais e comportamentais [23, 24]. Adquirir e manter hábitos alimentares saudáveis e um estilo de vida adequado ao perfil genético é preponderante para o sucesso na gestão do peso corporal e promoção da saúde [25, 26].

Resultado genético

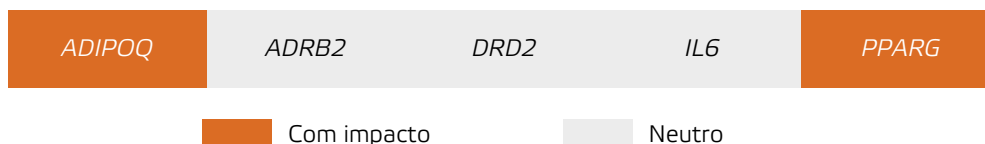


Análise dos resultados

- Os seus resultados mostram uma predisposição intermédia para recuperar facilmente o peso perdido.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Adipogénese, lipogénese e homeostase da glicose	PPARG	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
Gasto energético	ADIPOQ	rs17300539	c.-1138A>G	–	G

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

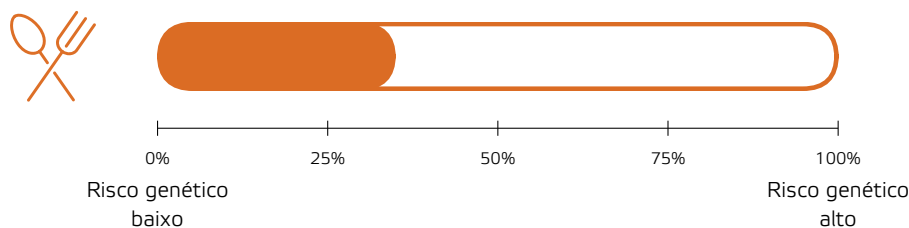
Nota: A variante estudada no gene *ADRB2* apresenta dimorfismo sexual para este parâmetro. A variante é considerada apenas para o género masculino.



6.1.3.3 Dificuldade no controlo de apetite

O controlo do apetite é um fator essencial no controlo do peso corporal. O comportamento alimentar resulta de uma complexa interação de fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e genéticos que influenciam o momento das refeições, a quantidade de alimentos ingeridos e as preferências alimentares [27]. Em várias áreas do cérebro, a informação de estímulos gustativos é integrada com os sinais de fome, saciedade e apetite [28]. A sensação de fome leva a uma maior ingestão de alimentos, que por sua vez induz saciedade. O controlo do tamanho da refeição é determinado principalmente pela saciedade. Já o controlo da frequência das refeições é determinado essencialmente pelo início da fome. Comportamento alimentar é uma característica hereditária [29], estando descritas, na literatura científica, diversas variantes genéticas que afetam o controlo da homeostase energética e da ingestão alimentar [30, 31, 32].

Resultado genético



Análise dos resultados

- De acordo com o seu perfil genético, tem predisposição intermédia para a desregulação dos mecanismos de controlo de apetite.
- Indivíduos com a mesma variante do gene *CLOCK* que tem presente no seu genoma tendem a ingerir mais calorias, resultando num aporte de energia superior ao necessário.
- O seu genoma apresenta uma variante do gene *CLOCK* que predispõe a secretar níveis mais elevados de grelina (a hormona da fome), associados a um aumento da sensação de fome. Além disso, indivíduos com este perfil genético têm frequentemente tendência a ingerir maiores quantidades de gordura saturada.
- Existem variantes no seu genoma com associação a maior predisposição para falsa fome e/ou dificuldade em controlar o apetite.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>CLOCK</i>	<i>DRD2</i>	<i>FTO</i>	<i>MC4R</i>	<i>OPRM1</i>	<i>PER2</i>	<i>SIRT1</i>
<i>SLC2A2</i>						
		Com impacto	Neutro			



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Gasto energético	<i>FTO</i>	rs9939609	c.46-23525T>A	–	TA
Ritmo circadiano	<i>CLOCK</i>	rs1801260	c.*213T>C	–	TC
		rs3749474	c.*897G>A	–	GA

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

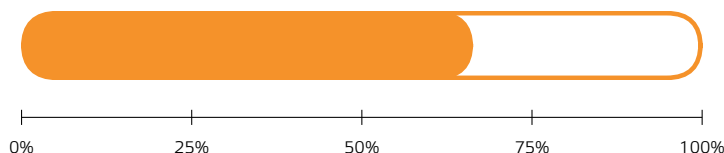


6.2. A sua alimentação

6.2.1. Hidratos de carbono complexos

Os hidratos de carbono (HC), são as substâncias orgânicas mais abundantes na alimentação, encontrando-se largamente distribuídos nos tecidos dos animais e das plantas e na forma de reservas em sementes, tubérculos e amiláceos. São a principal fonte energética proveniente da maioria das dietas, representando aproximadamente metade da energia consumida [33]. Podem ser divididos em HC complexos e simples. Os primeiros, conhecidos também como polissacarídeos, são de absorção lenta, prolongando a sensação de saciedade e levando a um aumento gradual da glicose no sangue [34].

Resultado genético



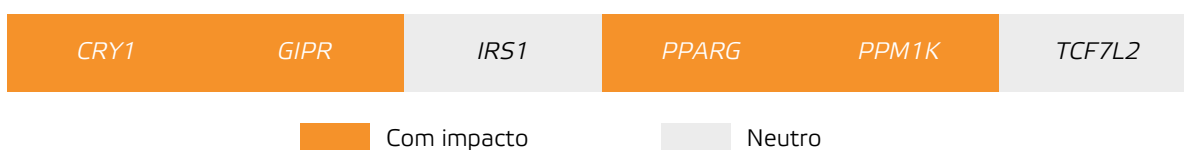
Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia de um plano nutricional enriquecido em hidratos de carbono complexos, face à dose diária recomendada.

- O seu genótipo do gene *PPARG* está associado a uma maior tolerância ao consumo de hidratos de carbono complexos no contexto da gestão de peso.
- Uma dieta de baixo índice glicémico contribui para a diminuição da resistência à insulina por reduzir os picos de glicemia (açúcar no sangue) após as refeições. O seu genótipo de *PPM1K*, em particular, é sensível a esta intervenção, sugerindo que deve adotar este tipo de dieta.
- O seu genótipo do gene *CRY1* sugere que não terá uma predisposição acrescida para a resistência à insulina em resposta a uma dieta rica em hidratos de carbono complexos.
- O seu genótipo está associado a um maior benefício em adotar uma dieta de baixo índice glicémico para perda de peso e redução da resistência à insulina. Para diminuir o índice glicémico da sua dieta, deve substituir os hidratos de carbono simples (como cereais e açúcar refinados) por hidratos de carbono complexos (como cereais integrais).

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

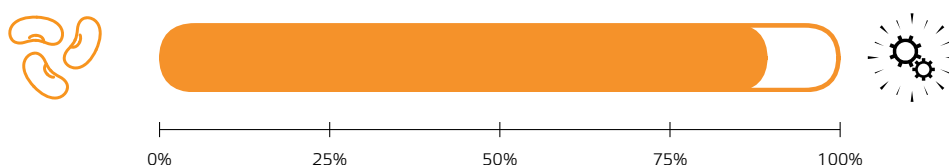
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Adipogénese, lipogénese e homeostase da glicose	<i>PPARG</i>	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
Ritmo circadiano	<i>CRY1</i>	rs2287161	c.-562G>C	–	CG
Secreção de insulina	<i>GIPR</i>	rs2287019	c.886+14T>C	–	CT
	<i>PPM1K</i>	rs1440581	n.133-6526T>C	–	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.2. Fibras

As fibras alimentares são essenciais para o bom funcionamento do organismo, sendo obtidas a partir de alimentos de origem vegetal [7]. As fibras insolúveis contribuem para a regulação do trânsito intestinal e são um alimento para os microrganismos da flora intestinal, que colaboram em vários processos metabólicos [35]. Por sua vez, as fibras solúveis absorvem grandes quantidades de água no trato intestinal, dando origem a uma pasta com consistência de gel, que promove a sensação de saciedade [36]. Desta forma, as fibras contribuem para a gestão de peso corporal, regulando a ingestão e a absorção dos vários nutrientes e seus constituintes (ex. açúcares, gorduras e colesterol) [37].

Resultado genético



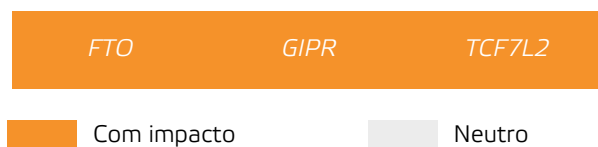
Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia de um plano nutricional muito enriquecido em fibras.

- Indivíduos portadores de uma variante genética específica do gene *GIPR*, encontrada no seu genoma, demonstram melhor sensibilidade à insulina ao consumirem uma dieta rica em fibras. As fibras aumentam a saciedade e atrasam os picos de glicemia (açúcar no sangue) após as refeições.
- O seu genoma apresenta variantes genéticas associadas a maior perda de peso em resposta a uma dieta rica em fibras. Tal pode dever-se quer a um aumento da saciedade, quer a uma redução do consumo total de energia.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

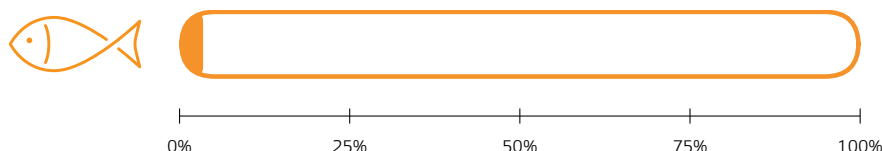
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Gasto energético	<i>FTO</i>	rs8050136	c.46-27777C>A	–	CA
Metabolismo da glicose	<i>TCF7L2</i>	rs7903146	c.382-41435C>T	–	C
Secreção de insulina	<i>GIPR</i>	rs2287019	c.886+14T>C	–	CT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.3. Gorduras polinsaturadas

As gorduras polinsaturadas (PUFA) são essenciais ao bom funcionamento do organismo. Regulam a resposta inflamatória do organismo, estimulam a função cerebral, têm um papel fundamental no crescimento, desenvolvimento e reparação do organismo, sendo muito importantes na modelação do sistema cardiovascular [38]. Os ácidos gordos essenciais (linoleico e linolénico) dos PUFA devem ser obtidos através da alimentação, já que não podem ser produzidos pelo organismo. As dietas ocidentais tendem a ser muito ricas em ácidos gordos ω -6 (ácido linoleico, LA) e deficitárias em ω -3 (ácido linolénico, ALA). Sendo que os ácidos gordos ω -6 competem para as mesmas enzimas que os ácidos gordos ω -3, o excesso dos primeiros na dieta satura as enzimas e impede a conversão de ALA em outros ω -3 (EPA e DHA). O perfil genético é também um fator relevante na adequação da ingestão de PUFA [39], tendo sempre em consideração os princípios básicos de uma alimentação saudável. Assim, é recomendada uma alimentação com boas fontes alimentares de ALA, EPA e DHA para melhorar a proporção ω 6: ω -3 [40]. Os ácidos gordos ω -3 funcionais estão presentes em elevadas quantidades em peixes gordos, óleos de peixe, frutos secos e sementes, e têm um papel extremamente relevante na função cognitiva e em mecanismos anti-inflamatórios.

Resultado genético



Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que não existe benefício adicional em enriquecer a dieta em gorduras polinsaturadas e que deve ser considerada a dose diária recomendada.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

APOA1

APOE

FADS1

LPL

PPARG



Com impacto



Neutro

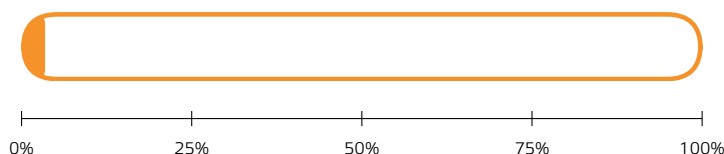
Sem variantes genéticas com impacto significativo.



6.2.4. Gorduras monoinsaturadas

Na natureza, existem mais de 100 tipos de ácidos gordos monoinsaturados (MUFA), mas alguns são muito raros. O ácido oleico é o MUFA mais conhecido, podendo ser encontrado em grandes proporções no azeite e também no óleo de canola, ou amendoim, e em alguns frutos secos [41]. O consumo diário de azeite tem vindo a ser associado à diminuição do risco cardiovascular [42], bem como a adoção de certos padrões alimentares, como sendo, o mediterrânico e DASH [43]. A evidência científica tem demonstrado que a substituição de hidratos de carbono por MUFA aumenta os níveis de colesterol-HDL e que a substituição da gordura saturada por monoinsaturada reduz o colesterol-LDL e melhora o rácio HDL/LDL [41].

Resultado genético

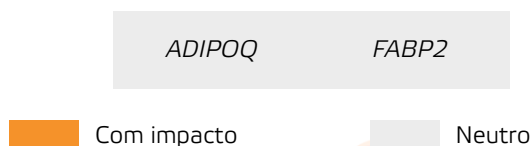


Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que não existe benefício adicional em enriquecer a dieta em gorduras monoinsaturadas e que deve ser considerada a dose diária recomendada.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:



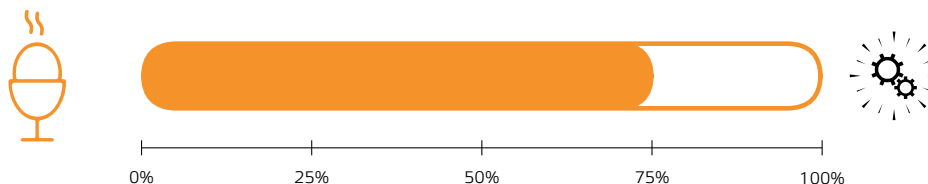
Sem variantes genéticas com impacto significativo.



6.2.5. Proteínas

As proteínas (constituídas por cadeias de aminoácidos) têm função estrutural, imunitária, catalítica, reguladora e de transporte. Podem fornecer energia quando a ingestão de hidratos de carbono e gorduras não é adequada [7]. Os aminoácidos são considerados não essenciais quando o organismo é capaz de os produzir e essenciais quando não podem ser sintetizados endogenamente, sendo necessário obtê-los através da alimentação. O valor nutricional da proteína é determinado pela sua digestibilidade, conteúdo e proporção de aminoácidos [44]. Se o perfil de aminoácidos de um alimento não for compatível com as necessidades nutricionais humanas, os aminoácidos que estiverem em menor quantidade são considerados limitantes. O valor nutricional da proteína animal é superior ao da proteína vegetal [45]. No entanto, a combinação adequada de vários tipos de alimentos de origem vegetal (ex. leguminosas e cereais) normalmente fornece as quantidades adequadas de aminoácidos essenciais para suprir as necessidades proteicas nos humanos [45]. Dietas ricas em proteína contribuem para aumentar a saciedade e favorecem a gestão do peso corporal [46], mas simultaneamente também aumentam a carga ácida renal. Algumas variantes genéticas têm vindo a ser associadas com maiores benefícios no controlo de peso corporal [47] e melhoria da resistência à insulina [48] quando adotadas dietas ricas em proteínas.

Resultado genético



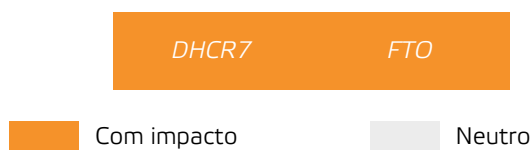
Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia de um plano nutricional muito enriquecido em proteínas.

- Uma dieta hipoenergética rica em proteína tem demonstrado reduzir a resistência à insulina em indivíduos com a mesma variante do gene *DHCR7* que foi identificada no seu genoma. Boas fontes magras de proteína incluem carne de aves, leguminosas (como feijões, ervilhas e lentilhas), laticínios magros e claras de ovos.
- Uma dieta rica em proteínas mostrou ser mais eficaz para perda de peso em indivíduos portadores de uma variante específica do gene *FTO*, como é o seu caso.
- Dado o seu genótipo de *FTO*, durante uma estratégia de baixo consumo de energia, para perda de peso, a ingestão de proteínas é particularmente benéfica na redução do apetite e desejo de comer.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

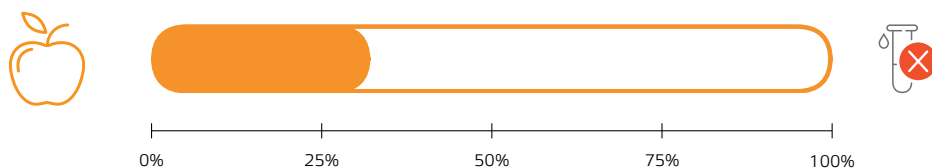
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Gasto energético	FTO	rs1558902	c.46-40478T>A	–	A
		rs9939609	c.46-23525T>A	–	TA
Síntese da vitamina D	DHCR7	rs12785878	c.146+1233T>G	–	GT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.6. Vitaminas

São nutrientes essenciais ao funcionamento do organismo e à manutenção de uma vida saudável, sendo obtidas através de uma alimentação diversificada. Os valores de referência para a população Europeia estão definidos pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) [40], embora também existam outras Organizações Internacionais (ex. WHO [49]) que apresentem valores de referência para estes micronutrientes.

Resultado genético



Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Cálcio	9.6	8.7 – 10.4	mg / dL
Fósforo	4.0	2.4 – 5.1	mg / dL
Vitamina B12	158.0	211 – 911	pg / mL
Vitamina D total	28.2	30 – 100	ng / mL

Análise dos resultados



Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia de um plano nutricional enriquecido em vitaminas, abaixo indicadas.

O(s) valor(es) de Vitamina B12, Vitamina D total encontra(m)-se fora dos intervalos de referência.

O(s) valor(es) de Cálcio, Fósforo encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

- É portador de uma variante desfavorável do gene *FUT2*, de elevada importância para a absorção intestinal da vitamina B₁₂. Este resultado sugere que beneficia de um plano nutricional enriquecido em alimentos com vitamina B₁₂, tal como a maioria dos alimentos de origem animal, incluindo laticínios e ovos.
- Tem presente no seu genoma uma variante intergénica (rs12272004) associada a níveis mais baixos de vitamina E, um poderoso antioxidante, em circulação. O aumento do consumo de alimentos ricos em vitamina E, como óleos vegetais (por exemplo, o azeite e os óleos de gérmen de trigo, girassol e amêndoa), frutos secos e sementes, é útil na prevenção da pró-oxidação.
- O seu genoma apresenta uma variante genética de *SLC23A1* associada a níveis mais baixos de vitamina C em circulação. Esta vitamina é crucial para várias funções do corpo, incluindo imunidade e detoxificação. Uma vez que os seres humanos não conseguem produzir vitamina C, é importante - particularmente no seu caso - que consuma alimentos ricos nesta vitamina (a maioria dos vegetais crus e frutas frescas) em quantidade suficiente.
- De acordo com o seu genótipo de *SOD2*, deverá beneficiar de alimentos ricos em antioxidantes lipossolúveis, como as vitaminas A e E. Estas vitaminas existem em ovos, fígado, óleos vegetais (como o azeite e os óleos de gérmen de trigo, girassol e amêndoa), frutos secos e sementes e também, em menores quantidades, em vegetais de cor amarela e laranja.
- O seu genoma apresenta variantes genéticas associadas a uma redução da biodisponibilidade da vitamina D no seu corpo. Os indivíduos portadores destas variantes beneficiam de um plano nutricional enriquecido em alimentos que contenham quantidades elevadas de vitamina D. Sendo lipossolúvel, a vitamina D pode ser predominantemente encontrada em peixes gordos, laticínios, ovos e fígado de vaca.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>ALPL</i>	<i>AMDHD1</i>	<i>BCO1</i>	<i>CYP24A1</i>	<i>CYP2R1</i>	<i>DHCR7</i>	<i>FUT2</i>
<i>GC</i>	<i>IM11</i>	<i>IRS1</i>	<i>MTHFR</i>	<i>SEC23A</i>	<i>SLC23A1</i>	<i>SOD2</i>
Com impacto			Neutro			

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Absorção de vitamina B12	<i>FUT2</i>	rs602662	c.772A>G	p.Ser258Gly	GA
Síntese da vitamina D	<i>CYP2R1</i>	rs10741657	g.14914878A>G	-	GA
	<i>DHCR7</i>	rs12785878	c.146+1233T>G	-	GT
Sistema antioxidante endógeno	<i>SOD2</i>	rs4880	c.47T>C	p.Val16Ala	T



Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Transporte de proteínas	SEC23A	rs8018720	g.39086981G>C	–	C
Transporte de vitamina C	SLC23A1	rs33972313	c.790G>A	p.Val264Met	AG
Transporte de vitamina D	GC	rs2282679	c.*26-796A>C	–	CA
Transporte de vitamina E	IM11	rs12272004	g.116733008C>A	–	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

Nota: A variante estudada no gene *IRS1* apresenta dimorfismo sexual para este parâmetro. A variante é considerada apenas para o género feminino.

Informações gerais:

Vitamina A

É uma vitamina lipossolúvel que desempenha uma função importante na visão, crescimento ósseo, reprodução, divisão celular e ajuda a regular o sistema imunitário no combate às infeções [7]. Pode ser encontrada na sua forma ativa nos alimentos de origem animal sob a forma de retinoides (ex. retinol) e na forma inativa (pró-vitamina) nos alimentos de origem vegetal ricos em alguns carotenoides (ex. β -caroteno, α -caroteno e β -criptoxantina) [50]. A sua conhecida função antioxidante está essencialmente associada à ação dos carotenoides provenientes da alimentação [51].

Vitamina B₆

A vitamina B₆ está presente nos alimentos em três formas interconvertíveis: piridoxina, piridoxamina e piridoxal. Todas podem ser convertidas em piridoxal-5-fosfato (PLP), principal forma biológica desta vitamina [52]. O PLP é coenzima de várias enzimas envolvidas em praticamente todas as reações no metabolismo dos aminoácidos (ex. triptofano), algumas etapas do metabolismo de neurotransmissores (ex. serotonina e melatonina), glicogénio, esfingolípido, grupo hemo e esteróides [53]. Tem também uma função essencial no metabolismo da homocisteína [54]. Está amplamente distribuída nos alimentos mas tem maior biodisponibilidade nos alimentos de origem animal [7]. Os benefícios do consumo de alimentos ricos em vitamina B₆ são acrescidos para quem tem predisposição genética para menores concentrações desta vitamina no sangue.

Vitamina B₉

A vitamina B₉, ou folato, pode ser encontrada em diversos alimentos, mas as melhores fontes são os vegetais de folhas verdes escuras, leguminosas, sementes, frutas (ex. citrinos e frutos vermelhos) e cereais (se fortificados) [7]. Esta vitamina desempenha diversas funções no organismo, sendo necessária para a síntese do DNA, metabolismo proteico e formação da hemoglobina [55]. É também crucial para a prevenção de malformações fetais e para o metabolismo da homocisteína [56]. Uma ingestão deficiente de folatos tem vindo a ser associada a diversos problemas de saúde [55]. Embora seja uma vitamina amplamente distribuída nos alimentos, tem menor disponibilidade do que os suplementos de ácido fólico [57], sendo mais eficiente a sua absorção quando associada à vitamina B₁₂ e C [58]. Indivíduos que apresentam uma predisposição genética para um baixo nível sérico de vitamina B₉ necessitam de consumir melhores fontes alimentares desta vitamina.

Vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂ (cobalamina) é uma vitamina hidrossolúvel que existe essencialmente nos alimentos de origem animal, como carne, pescado, laticínios e ovos [59]. Para que possa ser absorvida tem que se ligar a uma glicoproteína (fator intrínseco) que é libertada pelas secreções gástricas durante a digestão, sendo depois absorvida no intestino, após ligação a receptor específico [60]. A vitamina B₁₂ é essencial para o funcionamento do sistema nervoso e síntese de ácidos nucleicos. Participa ainda no metabolismo dos hidratos de carbonos e gorduras, na formação da hemoglobina, e na ativação do ácido fólico, associada à conversão de homocisteína em metionina [61]. Vegetarianos estritos com predisposição genética para baixas concentrações séricas de vitamina B₁₂ devem ter um cuidado especial com a sua ingestão, quer pela combinação de algumas fontes alimentares vegetais que contêm a vitamina [62], quer pela sua suplementação.

Vitamina C



É uma das mais importantes vitaminas hidrossolúveis, estando presente principalmente em alimentos de origem vegetal não confeccionados [63] mas podendo também ser encontrada em outros tipos de alimentos, na forma de aditivo alimentar [64]. É um antioxidante alimentar com função de co-fator para muitas enzimas. A sua forma reduzida, ácido L-ascórbico, é a principal forma biologicamente activa desta vitamina e é um eficaz antioxidante. A vitamina C é também importante para a formação de colagénio, absorção do ferro alimentar, estimulação do sistema imunitário [65], minimização de reações alérgicas [66], metabolismo do folato e síntese de várias hormonas e neurotransmissores [67]. Outras funções desta vitamina, ainda sob estudo, incluem uma possível ação no envelhecimento e prevenção da demência [68]. Níveis adequados de vitamina C são importantes na prevenção de doenças crónicas [69]. A ingestão adequada desta vitamina é especialmente relevante para os indivíduos que associam fatores genéticos e ambientais (ex. Fumadores), pois estes contribuem para menores concentrações de vitamina C no sangue.

Vitamina D

A vitamina D (calciferol) é uma vitamina lipossolúvel, podendo ser obtida pela alimentação ou através da exposição solar. É formada a partir de duas provitaminas, uma de origem vegetal (ergosterol) e outra de origem animal (7-desidrocolesterol), que são respetivamente convertidas nas formas D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalciferol), ainda sem atividade biológica. Estas necessitam de ser duplamente hidroxiladas, no fígado e nos rins, para dar origem à forma biologicamente ativa da vitamina D [70]. É um nutriente essencial, cuja principal função é ajudar na absorção do cálcio nos intestinos, na sua deposição nos ossos e no controlo de níveis de cálcio no sangue [71]. Indivíduos que apresentam uma predisposição genética para um baixo nível de vitamina D [72] beneficiam de alimentos ricos nesta vitamina [73].

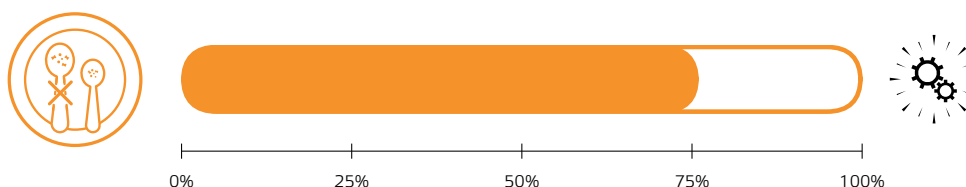
Vitamina E

A vitamina E é constituída por dois grupos de compostos, os tocoferóis e os tocotrienóis. O composto com maior actividade biológica é o α -tocoferol [74]. Os tocoferóis e os tocotrienóis são apenas sintetizados pelas plantas, por isso a vitamina E está apenas presente nos alimentos de origem vegetal [75]. A sua função principal é ser um antioxidante que protege as membranas celulares da ação prejudicial dos radicais livres [76]. A função antioxidante da vitamina E pode ser afetada pelos níveis plasmáticos de outros nutrientes (ex. vitamina C e selénio) [77]. Contribui também para o bom funcionamento do sistema imunológico, protegendo o corpo de infeções [78]. Indivíduos que apresentam uma predisposição para uma baixa concentração plasmática de vitamina E terão maior benefício em aumentar o consumo de boas fontes alimentares desta vitamina [75].

6.2.7. Restrição calórica

A restrição calórica (RC) é uma metodologia baseada na baixa ingestão calórica diária (plano hipocalórico), com uma redução de 20-50% da energia diária ingerida pelo indivíduo [79]. É habitualmente utilizada na prática clínica para a perda de peso, melhoria dos biomarcadores metabólicos e no tratamento da esteatose hepática não alcoólica [80]. A evidência científica tem demonstrado que a RC é uma estratégia de intervenção que promove o envelhecimento saudável e a longevidade, mas os seus mecanismos ainda não são bem conhecidos [81]. A RC combinada com o jejum intermitente e refeições líquidas é uma estratégia de sucesso para a perda de peso em obesos e para redução do risco cardiovascular [82]. A adesão e manutenção da RC a médio e longo prazo é difícil, levando, por vezes, à recuperação do peso perdido [81]. As estratégias para a perda de peso focam-se na mudança dos hábitos alimentares e estilo de vida. No entanto, a resposta aos programas de intervenção nutricional têm evidenciado uma vasta variação interindividual, influenciada por determinantes genéticos [83]. Indivíduos portadores de certas variantes genéticas apresentam diferentes respostas aos programas de restrição calórica [25, 84, 85, 86, 87, 88, 89].

Resultado genético



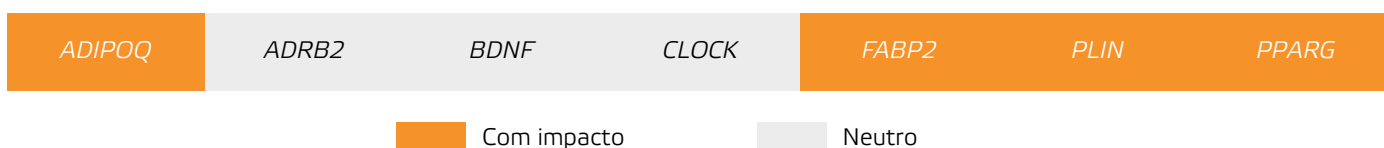
Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma resposta muito favorável à restrição calórica, caso esta se enquadre nos seus objetivos.

- Indivíduos com excesso de peso portadores da mesma variante do gene *ADIPOQ* que foi identificada no seu genoma beneficiam particularmente de uma estratégia de restrição calórica para reduzir o risco de síndrome metabólica.
- É portador de variantes genéticas que o predispõem a responder positivamente a uma dieta hipoenergética como estratégia de perda de peso. Isto significa que terá tendência a perder mais peso em resposta a restrição calórica comparativamente a indivíduos que não possuem estas variantes genéticas.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Adipogénese, lipogénese e homeostase da glicose	<i>PPARG</i>	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
Gasto energético	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	c.-1138A>G	–	G
Metabolismo lipídico	<i>FABP2</i>	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
	<i>PLIN</i>	rs894160	c.772-799G>A	–	G

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

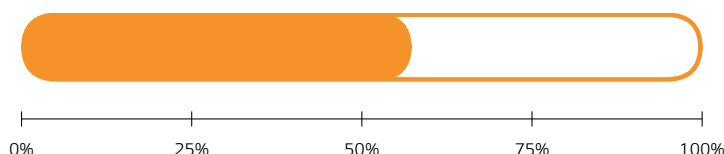
Nota: A variante estudada no gene *ADRB2* apresenta dimorfismo sexual para este parâmetro. A variante é considerada apenas para o género masculino.



6.2.8. Gorduras totais

Os lípidos, ou gorduras, são o macronutriente que fornece mais energia por cada grama de ingestão (9 kcal). Para além da sua função energética, também regulam o funcionamento celular, são indispensáveis para a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, E, D e K) e na regulação do sistema hormonal. As gorduras são classificadas em três tipos: saturadas (SFA), monoinsaturadas (MUFA) e polinsaturadas (PUFA). O colesterol é também um tipo de gordura, encontrado nas membranas celulares e transportado no plasma sanguíneo de todos os animais. De acordo com a recomendação da EFSA, 20-35% do Valor Energético Diário (VET) deve ser proveniente das gorduras [40]. O consumo de gorduras deve ser moderado, especialmente SFA (máx. 7% do VET), gordura trans (máx. 1% do VET) e colesterol (máx. 300 mg/dia) [6]. A gordura ingerida em excesso contribui para o aumento de peso, acumulação de gordura abdominal, aumento do colesterol-LDL e resistência à insulina [90, 91, 92]. O padrão alimentar mediterrânico é pobre em gorduras saturadas, trans e colesterol e tem excelentes fontes alimentares de MUFA, sendo por isso promovido pelo programa nacional português para a promoção da alimentação saudável e representando uma estratégia adequada para a melhoria do perfil lipídico [93]. De acordo com o conhecimento atual, a tolerância à ingestão de gordura é parcialmente regulada por genes associados à utilização e acumulação de energia [94, 95, 96, 97, 98].

Resultado genético



Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma redução no consumo de gorduras saturadas, face à dose diária recomendada.

- O seu genótipo de *APOA5* sugere que a redução do consumo de gordura é particularmente benéfica na diminuição dos seus níveis de colesterol e de triglicéridos em circulação. Isto é especialmente importante em indivíduos que são predispostos a um perfil lipídico desfavorável.
- Indivíduos com a variante de *ADRB2* identificada demonstraram maior redução dos seus níveis de colesterol LDL (mau colesterol) em circulação e melhoria do perfil lipídico geral ao consumirem uma dieta pobre em gordura.
- Estudos científicos têm demonstrado que o seu perfil genético beneficia de uma dieta pobre em gordura. Isto significa uma menor ingestão de alimentos gordos para melhorar a sua gestão de peso.
- Em indivíduos que partilham o seu perfil genético, uma diminuição do consumo de gordura é benéfico na redução da resistência à insulina.
- É portador de uma variante genética de *MTNR1B* que predispõe para uma redução mais acentuada nos níveis de colesterol total e LDL (mau colesterol) em resposta a uma diminuição do consumo de gordura na dieta. Esta mesma variante está associada a maior perda de peso ao ser adotado este tipo de estratégia nutricional.
- Estudos têm demonstrado que o seu perfil genético beneficia de uma dieta pobre em gordura para melhorar a sua gestão de peso e também para prevenir o desenvolvimento de resistência à insulina. Nesta condição, as células são menos responsivas ao efeito da insulina, uma hormona, diminuindo a sua capacidade de metabolizar hidratos de carbono.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>ADRB2</i>	<i>APOA2</i>	<i>APOA5</i>	<i>APOB</i>	<i>APOE</i>	<i>CLOCK</i>	<i>FABP2</i>
<i>FTO</i>	<i>GIPR</i>	<i>IRS1</i>	<i>LIPC</i>	<i>LPL</i>	<i>MTNR1B</i>	<i>NR1D1</i>
<i>PPARD</i>	<i>PPM1K</i>	<i>TCF7L2</i>				

Com impacto
 Neutro

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

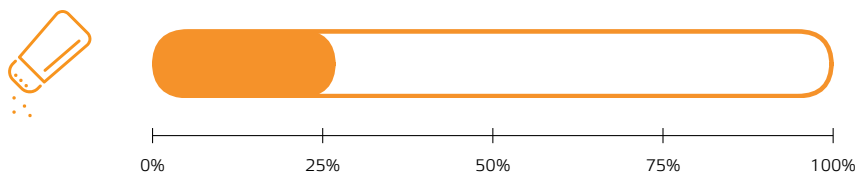
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácida	Resultado
Gasto energético	<i>ADRB2</i>	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	G
	<i>FTO</i>	rs1121980	c.46-34805G>A	–	A
Metabolismo lipídico	<i>APOA5</i>	rs3135506	c.56G>C	p.Trp19Ser	G
		rs662799	c.-620C>T	–	TC
Ritmo circadiano	<i>CLOCK</i>	rs3749474	c.*897G>A	–	GA
	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	c.223+5596C>G	–	CG
Secreção de insulina	<i>GIPR</i>	rs2287019	c.886+14T>C	–	CT
	<i>PPM1K</i>	rs1440581	n.133-6526T>C	–	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.9. Sal

O sal contém sódio, que é um eletrólito que tem como função primária o controlo de fluidos corporais. É também necessário para manter o equilíbrio ácido-base no corpo, ritmo cardíaco e a contração muscular [7]. De acordo com as recomendações da EFSA, a ingestão diária de sal não deve ser superior a 5 g, o que representa 2 g/dia de sódio [40]. Diversos estudos têm evidenciado uma associação positiva forte entre o consumo de sal e o aumento da pressão arterial sistólica, bem como a sua diminuição após a adesão a uma dieta com restrição de sal [99]. A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco da doença cardiovascular, contribuindo para cerca de 62% dos enfartes agudos do miocárdio e 49% dos casos de doença coronária [100]. A diabetes tipo 2 é também uma morbilidade associada à hipertensão arterial, sendo esta última duas vezes mais frequente em pessoas com diabetes [101]. Um dos padrões alimentares mais adotados para restringir o consumo de sal e promover a ingestão de potássio é a dieta DASH [102], embora o padrão alimentar mediterrânico seja também uma excelente estratégia para controlar o consumo diário de sal. A sensibilidade individual ao sal associada ao aumento da pressão arterial é muito variável [99]. Mais de 50% das pessoas com hipertensão arterial são sensíveis ao sal. Diversas variantes genéticas têm vindo a ser identificadas como estando associadas com a sensibilidade ao sal [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109]. Assim, as pessoas mais suscetíveis devem adotar uma estratégia preventiva, restringindo o consumo de sal através de uma alimentação saudável, com restrição de alimentos processados e promovendo o consumo de frutas e legumes.

Resultado genético



Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Creatinina	0.59	M: 0.7 – 1.3, F: 0.5 – 1.1	mg / dL
Potássio	4.7	3.5 – 5.5	mmol / L
Sódio	140.0	132 – 146	mmol / L
Ureia	17.0	< 50	mg / dL

Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma redução no consumo de sal, face à dose diária recomendada.

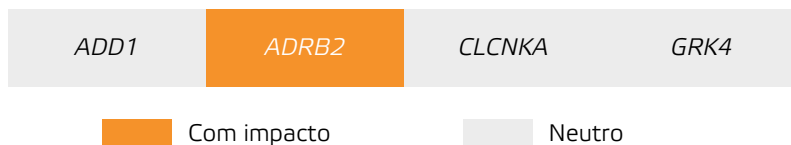
O(s) valor(es) de Sódio, Potássio, Ureia, Creatinina encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

- Face ao total de variantes genéticas que contribuem para esta área, as variantes identificadas no seu genoma não têm um impacto geral muito significativo.



Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

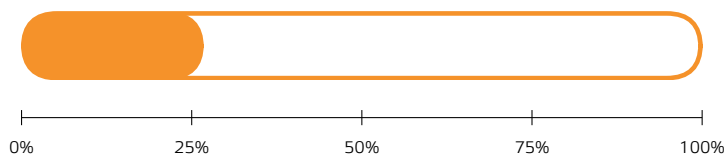
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácídica	Resultado
Gasto energético	ADRB2	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	G

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.10. Cafeína

A cafeína é o composto fitoativo mais consumido no mundo. As fontes naturais de cafeína são o café, chá (teína) e o chocolate [110], mas estão disponíveis no mercado diversas outras fontes alimentares que contêm cafeína sintética. Vários benefícios para a saúde [111] têm vindo a ser associados ao consumo de até 400 mg/dia de cafeína [112]. No entanto, o consumo excessivo deste fitoquímico está também associado a riscos para a saúde [113]. Em Portugal, o teor de cafeína num café cheio, médio e curto é de 88 mg, 72 mg e 62 mg, respetivamente [114]. É aconselhado um consumo médio de 2 a 3 cafés/dia em adultos saudáveis, mas sempre dependente da suscetibilidade individual à cafeína. A genética está claramente envolvida na variabilidade individual de tolerância ao consumo de cafeína [115, 116, 117] e seus efeitos no padrão e qualidade do sono [118]. Assim, os indivíduos menos tolerantes apresentam uma metabolização mais lenta da cafeína, prolongando o efeito de “sensação de alerta”, com possíveis alterações no ritmo biológico (ex. ritmo do sono). A alteração do ritmo biológico é um factor relevante para a gestão de peso corporal [119]. As pessoas suscetíveis à ingestão de cafeína devem controlar o consumo de alimentos ricos neste composto e substituir por outros alimentos (ex. tisanas, descafeinado, chicória, guaraná, casca de salgueiro roxo, pimenta cayenne e gengibre). É, ainda, importante ter em consideração a interação entre o ambiente e a expressão do gene que codifica a enzima responsável pela metabolização da cafeína, *CYP1A2*. Em particular, a expressão de *CYP1A2* é induzida pelo tabaco, vegetais crucíferos, poliaminas presentes na carne grelhada e inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, e inibida por contraceptivos orais, pelo antidepressivo fluvoxamina e por antibióticos da classe das fluoroquinolonas [120].

Resultado genético



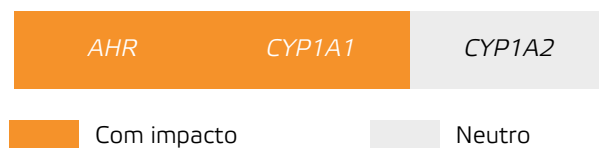
Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma redução no consumo de cafeína, face à dose diária recomendada.

- Face ao total de variantes genéticas que contribuem para esta área, as variantes identificadas no seu genoma não têm um impacto geral muito significativo.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Metabolismo da cafeína	AHR	rs4410790	g.17284577T>C	–	TC
		rs2470893	c.-1694G>A	–	AG
	CYP1A1	rs2472297	g.74735539C>T	–	CT

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

O estudo do perfil genético permite estudar não só a capacidade de metabolização da cafeína, apresentada acima, como a variabilidade de resposta a este nutriente no que respeita ao seu efeito promotor de ansiedade. Para tal, são avaliados os genes *ADORA2A* e *COMT*, como descrito de seguida.

As variantes estudadas dos genes *ADORA2A* e *COMT* têm impacto, respetivamente, na ansiedade induzida pela cafeína e na capacidade de resposta ao stress. É relevante avaliar o seu genótipo no contexto da metabolização da cafeína, uma vez que esta tem um efeito estimulante e, sob determinadas condições, ansiogénico.

- O seu genótipo para o gene *COMT* está associado a uma vantagem emocional perante situações de stress, isto é, a uma maior capacidade de lidar com este tipo de situações e a uma menor tendência para sentir ansiedade. Por outro lado, indivíduos com este genótipo demonstram pior desempenho em tarefas que exijam memória e concentração.
- Portadores do mesmo genótipo de *ADORA2A* que foi identificado no seu genoma reportam maior ansiedade após a ingestão de cafeína, especialmente os consumidores menos habituais (< 120 mg cafeína/dia). Perante situações ansiogénicas, é particularmente benéfico que restrinja o consumo de cafeína.

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Neurotransmissão e tonus vascular	ADORA2A	rs5751876	g.24837301T>C	–	T

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.2.11. Intolerância primária à lactose

A lactose é um dissacárido que existe em grandes quantidades no leite dos mamíferos [121]. É hidrolisada no intestino através da ação da enzima lactase [122]. A intolerância a este açúcar desenvolve-se pela baixa actividade da lactase, levando ao aparecimento de sintomatologia sempre que o indivíduo ingere alimentos com lactose. A severidade dos sintomas está dependente da quantidade de lactose ingerida, do nível de redução da atividade da lactase, da flora intestinal, da motilidade e sensibilidade do trato gastrointestinal [123]. Alguns indivíduos apenas referem sintomatologia com o consumo de leite (principal fonte de lactose), enquanto outros desenvolvem sintomatologia com o consumo de diversos produtos lácteos (ex. iogurte, queijo fresco) [121]. Tipicamente, a sintomatologia é caracterizada por dor, inchaço, flatulência e cólicas, mas também podem surgir fezes moles e diarreia [124]. Uma percentagem significativa da população adulta mundial tem intolerância primária à lactose, sendo a distribuição muito variável. No continente Europeu, a intolerância à lactose é mais frequente nos países do Sul do que nos países do Norte [125]. Os indivíduos portadores de variantes genéticas associada a uma intolerância à lactose devem adoptar a estratégia de substituir os alimentos ricos em lactose por outros equivalentes sem o dissacárido (ex. bebida de soja) e/ou tomar lactase.

Resultado genético



O seu genótipo está associado a intolerância primária à lactose.

Análise dos resultados

- Não foi identificada, no seu genoma, nenhuma variante do gene *MCM6* associada a persistência da atividade lactase. Isto significa que é altamente provável que a capacidade de digerir lactose seja perdida na passagem para a vida adulta (intolerância primária), surgindo sintomas de intolerância ao serem consumidos produtos com lactose.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

MCM6



Com impacto



Neutro

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácídica	Resultado
Expressão da lactase	<i>MCM6</i>	rs4988235	c.1917+326C>T	–	C
		rs182549	c.1362+117G>A	–	G
		rs41380347	c.1917+321T>G	–	T
		rs145946881	c.1917+226G>C	–	G
		rs41525747	c.1917+329C>G	–	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



6.2.12. Intolerância ao glúten

O glúten é uma mistura de proteínas (maioritariamente composta por gliadina e glutenina) a que algumas pessoas são intolerantes [126]. O valor nutricional do glúten é inferior ao das proteínas de origem animal, mas tem como principais vantagens de utilização as suas características físicas e funcionais e o seu baixo custo [126]. As aplicações do glúten na indústria alimentar são muito diversas. É encontrado muitas vezes em produtos destinados à alimentação vegetariana, como substituto proteico e agente de revestimento [127]. A tolerância à ingestão de alimentos que contêm glúten é variável entre indivíduos e está associada a fatores genéticos [128]. A doença celíaca é uma enteropatia de origem imunitária, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis e tem uma prevalência de cerca de 1% na população mundial [129, 130]. A sintomatologia da doença celíaca, que pode ser intestinal e extraintestinal, é variável e inclui diarreia, perda de peso, obstipação, deficiência em ferro, flatulência, fadiga crónica e dor abdominal [130]. Os sintomas podem desenvolver-se já na vida adulta e anteceder o diagnóstico em vários anos [130, 131]. A presença de haplótipos DQ2 (DQ2.2 ou DQ2.5) ou DQ8, avaliados neste teste, é necessária ao desenvolvimento de doença celíaca, mas não é suficiente para determinar a existência desta condição [132], uma vez que estes haplótipos estão presentes em cerca de 30% da população saudável [133]. Estes haplótipos estão também presentes em até 50% dos indivíduos com sensibilidade não-celíaca ao glúten (SNCG) [133]. A SNCG tem vindo a ser associada à síndrome de cólon irritável, com melhoria da sintomatologia após início de uma dieta com baixo teor de FODMAPs (hidratos de carbono fermentáveis) [134], indicando que outros alimentos são também importantes no tratamento nutricional da sensibilidade não-celíaca ao glúten.

Na presença de suscetibilidade genética para intolerância ao glúten, é importante ter atenção ao desenvolvimento de sintomas de intolerância e discutir junto do profissional de saúde a relevância de testes complementares de diagnóstico de doença celíaca.

Resultado genético



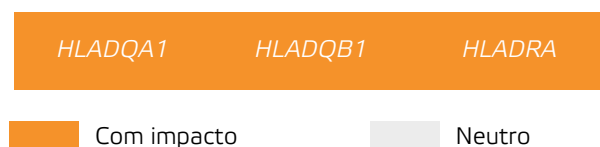
Apresenta um perfil genético de predisposição intermédia para intolerância ao glúten.

Análise dos resultados

- O seu perfil genético, para os marcadores *HLA* relevantes para a sensibilidade ao glúten, é compatível com uma predisposição intermédia para desenvolver sintomas de intolerância [135]. A variação genética em *HLA* é necessária mas não é suficiente para determinar a presença de intolerância [132]. É importante vigiar o desenvolvimento de sintomas, de modo a avaliar o benefício da exclusão do glúten da dieta e prevenir a inflamação intestinal.
- Em determinadas situações, não é possível identificar inequivocamente a presença de um haplótipo DQ2.2, devido a limitações inerentes à técnica, comuns à maioria das técnicas de genotipagem. Nestes casos, o resultado é descrito como DQX, podendo a predisposição genética estimada ser inferior à real.

Detalhes da análise genética

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Resposta imunitária	<i>HLADQA1</i>	rs2187668	g.32638107C>T	–	CT
	<i>HLADQB1</i>	rs4713586	g.32691805A>G	–	A
	<i>HLADRA</i>	rs2395182	c.*406+494G>T	–	T

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

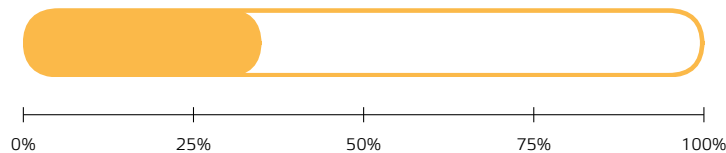


6.3. O seu comportamento

6.3.1. Adoção de estratégias de saciedade

Os níveis de apetite e saciedade resultam do equilíbrio entre a ingestão de nutrientes, o seu metabolismo e o gasto energético. Este equilíbrio pode ser alterado devido à desregulação das hormonas que regulam o apetite e a saciedade, designadamente a grelina, serotonina e dopamina. Em resultado, poderá verificar-se uma preferência para a ingestão de alimentos mais calóricos ou saciantes, muitas vezes de maior teor de gordura ou açúcar. Poderá ainda verificar-se a tendência para ingestão de alimentos fora das horas principais de refeição ou a tendência para a ingestão de porções maiores. Na realidade, este tipo de comportamento acontece sem que haja uma necessidade do corpo, mas porque o cérebro necessita de maiores níveis de estímulo no sentido de recompensa cerebral. Estes comportamentos impulsivos podem ocorrer em situações de stress ou fazer parte do seu dia-a-dia, por ter um perfil genético de predisposição para tal. Este tipo de predisposição genética pode ser contornada com a prática de exercício físico, com um sono regular e com uma alimentação que beneficie os alimentos ricos em fibras e proteínas.

Resultado genético



Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia da adoção de estratégias dietéticas para aumentar a saciedade.

- Os resultados do seu teste genético sugerem que beneficia de refeições regulares, de forma a evitar a sensação de falsa fome durante o dia e a manter o seu metabolismo equilibrado, evitando uma quebra no gasto energético. No seu caso particular, beneficia também da adoção de estratégias nutricionais em cada refeição, para controlar o apetite e a fome, nomeadamente ingerir alimentos ricos em fibras (ex. vegetais, frutas não tropicais e cereais integrais) e proteínas (ex. carne sem gordura visível, laticínios, claras de ovos, legumes, nozes) em todas as refeições.

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

CLOCK	DRD2	FTO	MC4R	OPRM1	PER2	SIRT1
SLC2A2						
Com impacto Neutro						



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

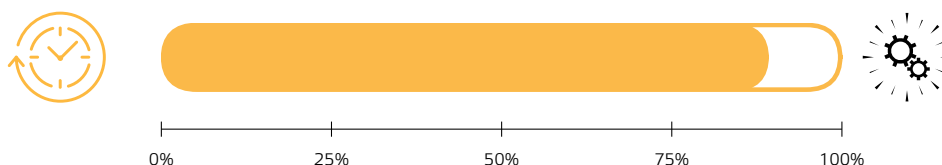
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Gasto energético	<i>FTO</i>	rs9939609	c.46-23525T>A	–	TA
Ritmo circadiano	<i>CLOCK</i>	rs1801260	c.*213T>C	–	TC
		rs3749474	c.*897G>A	–	GA

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.3.2. Sono regular

Um ritmo regular de sono é essencial para a manutenção de um peso saudável. Durante o sono, é regulado o equilíbrio entre a energia que resultou da ingestão de nutrientes, o gasto energético e o metabolismo das gorduras e dos hidratos de carbono. Dormir pouco ou ter um sono pouco reparador diminui o metabolismo energético do corpo, havendo uma maior tendência para acumulação de gordura, nomeadamente na zona abdominal. Também se poderá verificar uma desregulação das hormonas que regulam o apetite e a saciedade (grelina, serotonina e leptina), o que poderá promover uma preferência para a ingestão de alimentos mais calóricos ou saciantes (maior teor de gordura ou açúcar) e muitas vezes fora da hora da refeição. Este tipo de comportamento acontece sem que haja uma necessidade real do corpo. Em resultado, poderá verificar-se ganho de peso e dificuldade na sua perda. É recomendado que todos os indivíduos devem ter um um horário regular para dormir, devendo as horas de sono estar dentro dos seguintes intervalos: 1) para adolescentes (13-18 anos) entre 8-10 horas por dia; 2) para adultos entre 6-8 horas por dia. Para um sono repousado, evite a ingestão de bebidas energéticas antes da hora de dormir.

Resultado genético

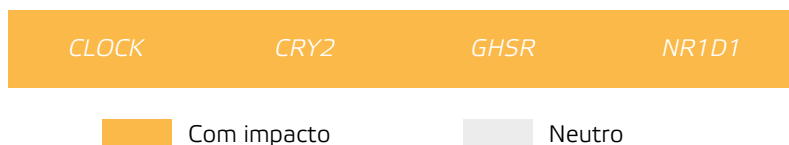


Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia muito significativamente de um ritmo de sono regular.

- Os seus resultados indicam que tem um perfil genético extremamente sensível à privação de sono e à falta de um padrão de sono regular. As formas de ultrapassar esta predisposição genética envolvem dormir entre 6 a 8 horas por dia, em horário noturno (ou entre 8 a 10 horas por dia, caso seja um adolescente com até 18 anos de idade), de modo a maximizar o controlo sobre o seu ritmo circadiano.

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácida	Resultado
Estímulo orexigénico	GHSR	rs490683	g.172175074C>G	-	G
	CLOCK	rs1801260	c.*213T>C	-	TC
Ritmo circadiano	CRY2	rs11605924	c.32+4259A>C	-	CA
	NR1D1	rs12941497	c.31+723C>T	-	T



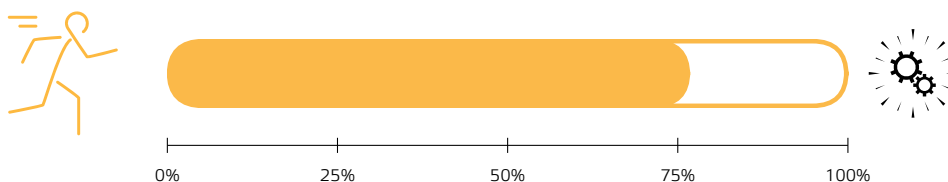
Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
-----------------	------	---------	-------------------------------------	------------------------	-----------

¹A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

6.3.3. Prática de exercício físico

A prática de exercício físico é importante para a gestão de peso e equilíbrio metabólico do organismo. Permite, a par de uma alimentação adequada, a redução do IMC, a perda de massa gorda e de peso em excesso e previne o ganho de peso perdido. Do ponto de vista metabólico, permite a redução do colesterol LDL e a diminuição da resistência à insulina. Vários tipos de exercícios podem ser recomendados de acordo com o objetivo específico. Por exemplo, se o objetivo for perder gordura abdominal, será mais indicada a prática de exercícios de resistência. Por sua vez, a prática de exercícios mais intensos contribuem para a regulação das hormonas associadas ao apetite. Na área do exercício associado à gestão de peso, a genética tem um papel muito relevante. Sabe-se que determinados genes associados à composição corporal, metabolismo lipídico, resistência à insulina e controlo de apetite são condicionados pela prática de exercício físico.

Resultado genético



Análise dos resultados

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a atividade física regular de intensidade moderada, como caminhar, andar de bicicleta ou praticar desportos, tem benefícios significativos para a saúde, em todas as idades.

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia muito significativamente da prática de exercício físico, para os objetivos identificados abaixo.

- Os seus resultados mostram que beneficia particularmente da prática de atividade física para perder peso, sugerindo que tem um gasto energético aumentado (queima mais calorias) ao praticar exercício.
- Tendo em conta a variante identificada do gene *LIPC*, a atividade física é particularmente benéfica para aumentar a sensibilidade à insulina. Isto significa que, no seu caso particular, a prática de exercício pode facilitar a ação da insulina nas células do músculo, aumentando a eficiência da utilização de energia e melhorando o metabolismo geral.

O esquema seguinte ilustra os genes com impacto para este parâmetro, de entre todos os avaliados:

<i>APOE</i>	<i>FABP2</i>	<i>FTO</i>	<i>LIPC</i>	<i>PPARD</i>	<i>PPARG</i>	<i>TCF7L2</i>
	Com impacto		Com impacto			Com impacto
				Neutro		



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes cujo resultado identificado é relevante para este parâmetro.

Papel biológico	Gene	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
Gasto energético	FTO	rs1121980	c.46-34805G>A	–	A
		rs8050136	c.46-27777C>A	–	CA
Metabolismo da glicose	TCF7L2	rs7903146	c.382-41435C>T	–	C
Metabolismo lipídico	FABP2	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
	LIPC	rs1800588	c.-557C>T	–	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



7. Informação técnica

7.1. Metodologia da análise genética

1. A extração de ADN foi realizada no equipamento de extração automática MagNA Pure Compact (ROCHE) pela utilização do kit MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (ROCHE). A avaliação da concentração e qualidade de ADN foi realizada por recurso ao espectrofotómetro MultiskanGo (Thermo Scientific).
2. A genotipagem foi realizada pelo estudo de 102 variantes genéticas, em 75 genes, descritas como associadas à nutrição e gestão do peso.
3. A genotipagem foi realizada utilizando um Microchip de ADN numa plataforma de alto débito, que faz uso da tecnologia iPLEX[®] MassARRAY[®] (Agena Bioscience, Inc.). O Microchip de ADN permite uma análise genética otimizada, combinando uma reação de PCR específica a cada variante alélica, pela química de extensão de primer, com a espectrometria de massa MALDI-TOF. As diferentes massas obtidas são convertidas em informação genética.
4. De acordo com a brochura da tecnologia iPLEX[®] da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY[®] realiza a genotipagem de SNPs com um elevado nível de precisão e reprodutibilidade (em ensaios validados, demonstrou uma taxa de atribuição de genótipo com uma precisão superior a 99%).

7.2. Painel genético

ADD1	Adducin 1 (alpha) ENSG00000087274	IL6	Interleukin 6 NM_000600.3
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing NM_004797.3	IM11	Intergenic marker Chr 11 NC_000011.10
ADORA2A	Adenosine A2a receptor NC_000022.10	IM19	Intergenic marker Chr 19 NC_000019.10
ADRB2	Adrenoceptor Beta 2 ENSG00000169252	IRS1	Insulin Receptor Substrate 1 NM_005544.2
AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor NM_001621.4	LDLR	Low Density Lipoprotein Receptor NM_000527.4
ALPL	Alkaline Phosphatase, Liver Bone Kidney NM_000478.4	LEPR	Leptin Receptor NM_001003679.3
AMDH1	Amidohydrolase domain containing 1 NC_000012.12	LIPC	Lipase C, Hepatic Type NM_000236.2
APOA1	Apolipoprotein A1 ENSG00000118137	LPL	Lipoprotein Lipase NM_000237.2
APOA2	Apolipoprotein A2 ENSG00000158874	LYPLAL1	Lysophospholipase Like 1 NM_138794.4
APOA5	Apolipoprotein A5 ENSG00000110243	MC4R	Melanocortin 4 Receptor NM_005912.2
APOB	Apolipoprotein B ENSG00000084674	MCM6	Minichromosome Maintenance Complex Component 6 NM_005915.5
APOE	Apolipoprotein E ENSG00000130203	MSRA	Methionine Sulfoxide Reductase A ENSG00000175806
BCO1	Beta-Carotene Oxygenase 1 NM_017429.2	MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) NM_005957
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor NM_001143805.1	MTNR1B	Melatonin Receptor 1B NM_005959.3
CLCNKA	Chloride voltage-gated channel Ka ENSG00000186510	NR1D1	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1 NM_021724.4
CLOCK	Clock Circadian Regulator ENSG00000134852	OPRM1	Opioid receptor Mu 1 NM_000914.4
COMT	Catechol-O-methyltransferase NM_000754.3	PCSK1	Proprotein convertase subtilisin kexin type 1 NM_000439.4
CRY1	Cryptochrome Circadian Clock 1 ENSG00000008405	PEMT	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase NC_000017.10
CRY2	Cryptochrome Circadian Clock 2 ENSG00000121671	PER2	Period Circadian Clock 2 NM_022817.2
CYP11A1	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1 NM_000499.3	PLIN	Perilipin 1 NM_001145311.1
CYP11A2	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2 NM_000761.3	PNPLA3	Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3 NM_025225.2
CYP24A1	Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1 NC_000020.11	PPARD	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta NM_006238.4
CYP2R1	Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 NC_000011.9	PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma NM_015869.4
DHCR7	7-Dehydrocholesterol Reductase NM_001360.2	PPM1K	Protein Phosphatase, Mg2+ Mn2+ Dependent 1K NM_152542.4
DRD2	Dopamine Receptor D2 NM_000795.3	PROX1	Prospero Homeobox 1 NM_001270616.1
FABP2	Fatty Acid Binding Protein 2 NM_000134.3	SEC16B	SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor NC_000001.11
FADS1	Fatty Acid Desaturase 1 NM_013402.4	SEC23A	Sec23 homolog A, COPII coat complex component NC_000014.9
FTO	Fat Mass And Obesity Associated NM_001080432.2	SIRT1	Sirtuin 1 NM_012238.4
FUT2	Fucosyltransferase 2 NM_000511.5	SLC23A1	Solute Carrier Family 23 Member 1 NM_005847.4
GC	GC, Vitamin D Binding Protein NM_000583.3	SLC2A2	Solute Carrier Family 2 Member 2 NM_000340.1
GSKR	Glucokinase Regulator NM_001486.3	SLC30A8	Solute Carrier Family 30 Member 8 NM_001172811.1
GHSR	Growth Hormone Secretagogue Receptor NM_198407.2	SOD2	Superoxide Dismutase 2, Mitochondrial NM_000636.2
GIPR	Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor NM_000164.2	SORT1	Sortilin 1 NM_001408.2
GRB14	Growth Factor Receptor Bound Protein 14 ENSG00000115290	TCF7L2	Transcription Factor 7 Like 2 NM_030756.4
GRK4	G Protein-Coupled Receptor Kinase 4 ENSG00000125388	TFAP2B	Transcription Factor AP-2 Beta NM_003221.3
HLADQA1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Alpha 1 NC_000006.12	TM6SF2	Transmembrane 6 Superfamily Member 2 NM_001001524.2
HLADQB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1 NC_000006.12	TMEM18	Transmembrane protein 18 NC_000002.12
HLADRA	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Alpha NM_019111.4		

7.3. Riscos e limitações

O FoodHealth foi produzido sob um elevado processo de controlo de qualidade, o qual não poderá excluir totalmente a possibilidade de existência de erros que possam influenciar os resultados. A fiabilidade dos resultados está garantida sempre e quando tenham sido seguidas as recomendações da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, para a realização deste teste genético. Os resultados do presente relatório estão limitados ao conhecimento científico existente até à data de desenvolvimento deste exame. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA garante a qualidade do conhecimento científico apresentado no relatório. Assumiram-se como verdadeiras as declarações relativas à identidade do doente e médico, propósito do estudo, caso índice e à natureza e identificação dos produtos biológicos analisados.

7.4. Gestão da qualidade

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA é uma empresa com sistema de gestão da qualidade com certificação ISO 9001 e que aplica Programas de Avaliação Externa da Qualidade da INSTAND. O laboratório que realiza os testes genéticos compromete-se, em qualquer momento, a cumprir todas as certificações e leis aplicáveis no seu território.



7.5. Informação genética

Neste teste genético foram identificadas 63 variantes genéticas, de um total de 102 variantes avaliadas, com impacto na definição de um plano nutricional e/ou promoção da saúde metabólica. As variantes com impacto em cada uma das características podem ser consultadas nas respetivas secções de detalhe. Na tabela abaixo identificam-se as variantes genéticas que foram consideradas na realização deste relatório. Os resultados são descritos de acordo com a nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>) consultada à data de 1 de Julho de 2020.

Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
ADD1	CM021240	rs4961	c.1378G>T	p.Gly460Trp	G
ADIPOQ	CR052432	rs17300539	c.-1138A>G	-	G
ADORA2A	-	rs5751876	g.24837301T>C	-	T
ADRB2	CM950016	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	G
AHR	-	rs4410790	g.17284577T>C	-	TC
ALPL	-	rs4654748	c.134-9113T>C	-	T
AMDHD1	-	rs10745742	g.95964751C>T	-	T
APOA1	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	G
APOA2	CR024268	rs5082	c.-323T>C	-	TC
APOA5	CM023881	rs3135506	c.56G>C	p.Trp19Ser	G
APOA5	CM032546	rs2075291	c.553G>T	p.Gly185Cys	G
APOA5	CR033141	rs662799	c.-620C>T	-	TC
APOB	-	rs512535	c.-965A>G	-	AG
APOE	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	C
APOE	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	T
BCO1	CM091857	rs12934922	c.801A>T	p.Arg267Ser	AT
BCO1	CM091858	rs7501331	c.1136C>T	p.Ala379Val	C
BDNF	-	rs10767664	c.-22+16205A>T	-	TA
CLCNKA	-	rs848307	n.530+427C>T	-	C
CLOCK	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
CLOCK	CR984677	rs1801260	c.*213T>C	-	TC
COMT	CM960420	rs4680	c.472G>A	p.Val158Met	G
CRY1	-	rs2287161	c.-562G>C	-	CG
CRY2	-	rs11605924	c.32+4259A>C	-	CA
CYP1A1	-	rs2470893	c.-1694G>A	-	AG
CYP1A1	-	rs2472297	g.74735539C>T	-	CT
CYP1A2	CR993820	rs762551	c.-9-154C>A	-	A
CYP24A1	-	rs17216707	g.54115823T>C	-	T
CYP2R1	-	rs10741657	g.14914878A>G	-	GA
DHCR7	-	rs12785878	c.146+1233T>G	-	GT
DRD2	CM041241	rs1800497	c.2137G>A	p.Glu713Lys	G
FABP2	CM950433	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
FADS1	CR1510437	rs174546	c.*53A>G	-	G
FTO	-	rs1121980	c.46-34805G>A	-	A
FTO	CR119357	rs1558902	c.46-40478T>A	-	A
FTO	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
FTO	CS088104	rs8050136	c.46-27777C>A	-	CA
FUT2	CM042988	rs602662	c.772A>G	p.Ser258Gly	GA
GC	-	rs2282679	c.*26-796A>C	-	CA
GCKR	CR118767	rs780094	c.1423-418T>C	-	CT
GHSR	CR084002	rs490683	g.172175074C>G	-	G
GIPR	-	rs2287019	c.886+14T>C	-	CT
GRB14	-	rs10195252	g.165513091C>T	-	TC
GRK4	CM025429	rs2960306	c.194G>T	p.Arg65Leu	G
GRK4	CM025430	rs1024323	c.425C>T	p.Ala142Val	C
HLADQA1	-	rs2187668	g.32638107C>T	-	CT
HLADQB1	-	rs4713586	g.32691805A>G	-	A
HLADQB1	-	rs7454108	g.32713706T>C	-	T
HLADQB1	-	rs7775228	g.32690302T>C	-	T
HLADRA	-	rs2395182	c.*406+494G>T	-	T



Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Resultado
IL6	CR983402	rs1800795	c.-237G>C	-	GC
IM11	-	rs12272004	g.116733008C>A	-	C
IM19	-	rs4420638	g.44919689A>G	-	A
IRS1	CR096329	rs2943641	g.227093745TC>T	-	CT
LDLR	-	rs6511720	c.67+2015G>T	-	GT
LEPR	-	rs11208659	c.-20-51949T>C	-	T
LIPC	CR971949	rs1800588	c.-557C>T	-	C
LPL	CM900164	rs328	c.1421G>C	p.Term474Ser	C
LPL	CS890131	rs285	c.1019-1582C>T	-	T
LPL	CS931395	rs320	c.1322+483G>T	-	GT
LYPLAL1	-	rs2605100	g.219470882A>G	-	G
MC4R	-	rs11152221	g.60350016C>T	-	T
MC4R	-	rs12970134	g.60217517G>A	-	G
MC4R	-	rs17700633	g.60262199G>A	-	GA
MC4R	-	rs17782313	g.60183864T>C	-	T
MC4R	CM030481	rs2229616	c.307A>G	p.Ile103Val	G
MC4R	CM030483	rs52820871	c.751C>A	p.Leu251Ile	A
MCM6	CR024269	rs4988235	c.1917+326C>T	-	C
MCM6	CR024379	rs182549	c.1362+117G>A	-	G
MCM6	CR070424	rs145946881	c.1917+226G>C	-	G
MCM6	CR070425	rs41380347	c.1917+321T>G	-	T
MCM6	CR070426	rs41525747	c.1917+329C>G	-	C
MSRA	-	rs545854	g.9860080C>G	-	CG
MTHFR	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	C
MTHFR	CM981315	rs1801131	c.1286A>C	p.Glu429Ala	A
MTNR1B	CR110512	rs10830963	c.223+5596C>G	-	CG
NR1D1	-	rs12941497	c.31+723C>T	-	T
NR1D1	-	rs2314339	c.370+106A>G	-	G
OPRM1	CM003770	rs1799971	c.118A>G	p.Asn40Asp	A
PCSK1	CM083013	rs6232	c.661A>G	p.Asn221Asp	A
PCSK1	CM1311914	rs6235	c.2069C>G	p.Thr690Ser	C
PEMT	CR063410	rs12325817	g.17486519C>G	-	C
PER2	-	rs2304672	c.-12C>G	-	C
PER2	-	rs4663302	g.238295120C>T	-	CT
PLIN	CS045669	rs894160	c.772-799G>A	-	G
PNPLA3	CM086892	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
PPARD	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	T
PPARG	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
PPM1K	-	rs1440581	n.133-6526T>C	-	C
PROX1	-	rs340874	c.-68+2590T>C	-	CT
SEC16B	-	rs539515	g.177919890A>C	-	A
SEC23A	-	rs8018720	g.39086981G>C	-	C
SIRT1	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	G
SLC23A1	CM0911294	rs33972313	c.790G>A	p.Val264Met	AG
SLC2A2	CM941277	rs5400	c.329C>T	p.Thr110Ile	C
SLC30A8	CM072050	rs13266634	c.826C>T	p.Arg276Trp	C
SOD2	CM962694	rs4880	c.47T>C	p.Val16Ala	T
SORT1	-	rs629301	c.*1635G>T	-	GT
TCF7L2	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	C
TFAP2B	-	rs987237	c.602-724A>G	-	A
TM6SF2	CM143615	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G
TMEM18	-	rs2867125	g.622827T>C	-	C

¹ A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

Haplótipos APOE identificados:



- *APOE-ε₃/ε₃* (T,T) (C,C)

Haplótipos *HLA* identificados:

- DQ2.5/DQX

Direção técnica

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, Portugal, N.A.

Raquel Lemos

Diretora Técnica de Laboratório
Especialista em Genética Humana,
Bióloga, BSc

Lúcia Gonçalves

Técnica Superior de Laboratório
Bióloga Molecular, MSc

Daniel Luís

Diretor científico
Biólogo Molecular, MSc

A componente bioquímica deste teste é da responsabilidade do Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa.

Direção técnica

Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa
Lisboa, Portugal

Prof. Dr. Germano de Sousa

Médico Patologista Clínico
Director Clínico



8. Apêndice

8.1. Evidências para o impacto da genética

O anexo inclui a interpretação detalhada relativa ao estudo genético. Todas as evidências são suportadas através de artigos científicos indexados na PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), consultados em Julho de 2020.

ADIPOQ, CR052432 / rs17300539

A hormona ADIPOQ (adiponectina) promove a capacidade dos músculos utilizarem os hidratos de carbono, aumenta o metabolismo das gorduras e regula a sensação de saciedade e, como tal, o nível de apetite. Esta hormona é produzida exclusivamente pelos adipócitos, mas os seus níveis estão inversamente correlacionados com a massa gorda corporal, ao contrário das restantes citocinas secretadas pelo tecido adiposo [136]. O alelo G deste polimorfismo, localizado na região promotora, está associado a níveis mais baixos de adiponectina [137], que se correlacionam com um aumento do apetite. Portadores do genótipo GG têm maior tendência para a recuperação do peso perdido, após terminarem uma dieta hipocalórica [86]. No entanto, a restrição calórica é-lhes particularmente benéfica na redução do risco de síndrome metabólica caso apresentem excesso de peso [86].

ADORA2A, – / rs5751876

O gene *ADORA2A* codifica para uma proteína transmembranar que atua como recetor de adenosina. A transdução de sinal resultante desta interação tem implicação em funções biológicas como o ritmo cardíaco, a circulação sanguínea, a regulação da dor, a função imunitária e o sono. A cafeína exibe capacidade de ligação aos mesmos recetores, funcionando como um antagonista de adenosina. Desta interação resulta um efeito psicoestimulante e, por vezes, ansiogénico. Portadores do genótipo TT, do polimorfismo rs5751876, reportam maior ansiedade após a ingestão de 100 mg [138] ou 150 mg [139] de cafeína, em comparação com portadores dos genótipos CT e CC. Em consumidores habituais de cafeína (< 120 mg/dia), este efeito torna-se menos evidente [138].

ADRB2, CM950016 / rs1042713

A proteína ADRB2 é um recetor de catecolaminas (ex.: adrenalina), importante na lipólise, ou seja, na mobilização e consumo de energia armazenada nos adipócitos. Estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos do sexo masculino portadores do genótipo GG têm maior dificuldade na perda de peso e maior tendência para recuperação de peso perdido [84, 85, 140]. As evidências sugerem, também, que portadores do genótipo GG, de ambos os sexos, beneficiam da redução de gorduras para diminuição do colesterol total e LDL [141]. A proteína ADRB2 participa na regulação da vasodilatação, na medida em que induz a reabsorção de sódio a nível renal. Portadores do genótipo GG apresentam uma maior sensibilidade ao sódio, o que promove a retenção de líquidos [106]. A retenção de líquidos pode originar edema e aumento de peso.

AHR, – / rs4410790

A proteína AHR regula a atividade dos genes *CYP1A1-CYP1A2*, associados à metabolização da cafeína. Os estudos de meta-análise indicam que indivíduos portadores do alelo T têm tendência para ingestão de menos cafeína [116, 142]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [117].

APOA1, CR900263 / rs670

A apolipoproteína APOA1 é o principal componente proteico da lipoproteína de alta densidade (HDL). A proteína APOA1 é sintetizada no fígado e no intestino e age como co-factor para a lecitina colesterol-aciltransferase, responsável pela esterificação do colesterol livre nas partículas de HDL. Encontra-se envolvida no transporte reverso do colesterol, promovendo o efluxo de colesterol livre e fosfolípidos das células. Portadores do genótipo GG apresentam maior tendência para um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, acumulação de gordura abdominal e resistência à insulina [143, 144].

APOA5, CM023881 / rs3135506

A proteína Apo-AV regula o metabolismo dos lípidos e o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Portadores do genótipo GG têm maior risco de excesso de peso em resposta a uma elevada ingestão de gordura, beneficiando de um plano alimentar com ingestão reduzida para atenuação do risco [145].

APOA5, CR033141 / rs662799

A proteína Apo-AV regula o metabolismo dos lípidos e o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo C têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos, beneficiando da redução da ingestão de gorduras para a diminuição dos níveis de triglicéridos e do colesterol total [96, 146, 147].

APOE, CM900020 / rs429358 + APOE, CM860003 / rs7412

A proteína Apo-E participa na absorção e metabolismo de lipoproteínas, das quais o colesterol é componente. Apo-E apresenta três isoformas principais, codificadas pelos haplótipos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, sendo $\epsilon 3$ o mais comum. O haplótipo $\epsilon 2$ está associado a valores mais baixos de colesterol



total e LDL e o $\varepsilon 4$ ao efeito inverso, ou seja, valores mais elevados [148, 149, 150]. Indivíduos portadores do diplótipo (combinação de haplótipos) $\varepsilon 2/\varepsilon 4$ são, no entanto, os que apresentam valores mais elevados de colesterol total em resposta ao consumo de gorduras, beneficiando de um plano alimentar com menor teor de gorduras [150]. Os diplótipos com maior predisposição para valores elevados de triglicéridos são $\varepsilon 2/\varepsilon 2$, $\varepsilon 2/\varepsilon 4$ e $\varepsilon 4/\varepsilon 4$ [150]. Portadores do haplótipo $\varepsilon 2$ beneficiam da ingestão de gorduras polinsaturadas para redução dos níveis de triglicéridos [151].

BDNF – / rs10767664

O gene *BDNF* codifica para um fator neurotrófico, isto é, uma proteína que promove a sobrevivência e diferenciação de neurónios. Nomeadamente, modula o crescimento e morfologia das dendrites e participa na orientação e crescimento axonal. Tem, ainda, um papel relevante na plasticidade sináptica [152]. A expressão de BDNF no hipotálamo, responsável por mecanismos de regulação do apetite, despertou o interesse da comunidade científica para o possível impacto da sua variabilidade genética no equilíbrio energético e consequentemente no excesso de peso [153]. Estudos em murganhos demonstraram que a deleção do gene resulta em hiperfagia e obesidade [154], enquanto a infusão de BDNF no hipotálamo suprime o apetite e resulta em perda de peso [155, 156]. A associação de variantes de *BDNF* a IMC elevado, em humanos, foi demonstrada através de vários estudos [153, 157, 158, 159]. Tendo em conta a função anorexigénica de BDNF evidenciada pelos estudos em murganhos [156], é expectável que as variantes associadas a IMC elevado resultem numa diminuição da expressão do gene ou na produção de proteína com actividade diminuída. Em particular, para esta variante genética, a predisposição para IMC elevado resulta da presença do alelo A [157, 158].

CLOCK, CR121503 / rs3749474

A proteína CLOCK ativa a transcrição de vários genes chave envolvidos na regulação do ritmo circadiano, influenciando, entre outros processos fisiológicos, o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. Os estudos de associação genótipo-fenótipo evidenciam que os indivíduos portadores do alelo A têm predisposição para maior ingestão calórica e para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [31, 89, 160]. Beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar hipoenergético, com redução da ingestão de gorduras [161].

CLOCK, CR984677 / rs1801260

A proteína CLOCK ativa a transcrição de vários genes chave envolvidos na regulação do ritmo circadiano, influenciando, entre outros processos fisiológicos, o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. Os estudos de associação genótipo-fenótipo evidenciam que os indivíduos portadores do alelo C têm predisposição um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado e maior dificuldade em perder peso [89, 160, 162]. Este alelo está, também, associado a um menor número de horas de sono, a níveis mais elevados de grelina, uma hormona responsável por induzir sensação de fome, e a maior ingestão de gorduras saturadas [89, 160, 162]. Um número adequado de horas de sono e um ritmo de sono regular são ações benéficas para a diminuição dos níveis de grelina [163].

CRY1, – / rs2287161

A proteína CRY1 participa na regulação do ritmo circadiano, influenciando o equilíbrio entre a ingestão de hidratos de carbono e o metabolismo da glicose. Os estudos de associação genótipo-fenótipo evidenciam que os indivíduos portadores do alelo G são mais tolerantes a uma dieta rica em hidratos de carbono, não apresentando uma predisposição acrescida para a resistência à insulina ao adotarem uma dieta deste tipo [160, 164].

CRY2, – / rs11605924

A proteína CRY2 participa na regulação do ritmo circadiano, influenciando o equilíbrio entre o gasto energético e a ingestão de alimentos. Os estudos de associação genótipo-fenótipo evidenciam que os indivíduos portadores do alelo A têm uma predisposição para maior gasto energético. Estes indivíduos beneficiam de um ritmo de sono regular, com uma duração superior a 6-7 horas, para aumento dos valores de colesterol HDL [165, 166].

CYP1A1, – / rs2470893

O SNP rs2470893 localiza-se no promotor bidirecional dos genes CYP1A1-CYP1A2. Variações nesta região podem alterar a expressão de CYP1A2, a principal enzima responsável pelo metabolismo da cafeína. Os estudos de metanálise indicam que indivíduos portadores do alelo G têm tendência para ingestão de menos cafeína [116, 142, 167, 168]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [117].

CYP1A1, – / rs2472297

O SNP rs2472297 localiza-se no promotor bidirecional dos genes CYP1A1-CYP1A2. Variações nesta região podem alterar a expressão de CYP1A2, a principal enzima responsável pelo metabolismo da cafeína. Os estudos de meta-análise indicam que indivíduos portadores do alelo C têm tendência para ingestão de menos cafeína [142, 168, 169]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [117].

CYP1A2, CR993820 / rs762551



A enzima CYP1A2 está associada ao metabolismo da cafeína. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que as alterações de CYP1A2 resultam em diferentes níveis de atividade enzimática e, logo, em diferentes níveis de metabolismo da cafeína, designadamente metabolismo rápido e metabolismo lento. Indivíduos portadores do genótipo AA apresentam uma metabolização aumentada da cafeína [115, 170, 171, 172].

CYP2R1, – / rs10741657

O gene *CYP2R1* codifica para a enzima 25-hidroxilase, que catalisa, a nível hepático, a adição de um grupo hidroxilo ao carbono 25 do colecalciferol (vitamina D3), convertendo-o em calcidiol (25-hidroxivitamina D). O polimorfismo rs10741657 tem sido consistentemente correlacionado com a variabilidade nos níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D, estando o alelo G associado à presença de valores mais baixos [72, 173, 174].

DHCR7, – / rs12785878

A enzima DHCR7 participa na produção do colesterol a partir de 7-desidrocolesterol, um precursor da vitamina D. Uma maior atividade de DHCR7 reduz a quantidade de 7-desidrocolesterol disponível para a síntese de vitamina D, através da exposição solar. O alelo G está associado ao aumento da atividade da enzima DHCR7, sendo que portadores deste alelo apresentam níveis mais baixos desta vitamina [72, 173, 174]. Por este motivo, podem beneficiar de uma maior exposição solar (responsável) e da ingestão de boas fontes alimentares de vitamina D. Por sua vez, portadores do alelo T demonstraram beneficiar de um plano alimentar hipocolesterolémico, favorecido em proteínas, no que respeita à diminuição da resistência à insulina [48].

FABP2, CM950433 / rs1799883

A proteína I-FABP, codificada pelo gene *FABP2*, participa na regulação da absorção de gorduras ao nível do intestino e no seu metabolismo, influenciando a sensibilidade à insulina. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo GG têm predisposição para uma menor absorção de gorduras ao nível intestinal [175]. Portadores deste genótipo beneficiam mais da prática de exercício físico para a perda de peso e também apresentam melhor resposta à adoção de uma dieta hipocolesterolémica [88].

FTO, – / rs1121980

A proteína FTO tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Estudos de genome-wide association (GWA) associam consistentemente as variantes do gene *FTO* a suscetibilidade para Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, sendo o gene com a correlação mais forte e mais replicada entre estudos [176]. Indivíduos portadores do alelo A têm maior predisposição para um IMC elevado e para a acumulação de gordura abdominal [177, 178, 179]. A prática de exercício físico é recomendada para atenuar este efeito, que é exacerbado pelo sedentarismo [178]. Indivíduos com genótipo AA beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar com redução da ingestão de gordura [98].

FTO, CR119357 / rs1558902

A proteína FTO tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Estudos de genome-wide association (GWA) associam consistentemente as variantes do gene *FTO* a suscetibilidade para Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, sendo o gene com a correlação mais forte e mais replicada entre estudos [176]. Indivíduos portadores do alelo A têm maior predisposição para um IMC elevado e beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar enriquecido em proteínas [47, 180, 181].

FTO, CS076623 / rs9939609

A proteína FTO tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Estudos de genome-wide association (GWA) associam consistentemente as variantes do gene *FTO* a suscetibilidade para Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, sendo o gene com a correlação mais forte e mais replicada entre estudos [176]. Indivíduos portadores do alelo A têm maior predisposição para falta de controlo sobre a quantidade de comida ingerida, para IMC elevado e para a acumulação de gordura abdominal [182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189]. No entanto, existem evidências de que uma dieta rica em proteínas é-lhes particularmente benéfica como estratégia para diminuição do apetite [190]. Adicionalmente, indivíduos com genótipo AA beneficiam da prática de exercício físico para atenuar o impacto da variante sobre a adiposidade, que é exacerbado pelo sedentarismo, bem como de um plano alimentar com redução da ingestão de gordura [98, 182, 184, 185, 186, 188, 191].

FTO, CS088104 / rs8050136

A proteína FTO tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Estudos de genome-wide association (GWA) associam consistentemente as variantes do gene *FTO* a suscetibilidade para Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, sendo o gene com a correlação mais forte e mais replicada entre os estudos [176]. Indivíduos portadores do alelo A beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar enriquecido em fibras e da prática de exercício físico [192, 193, 194].

FUT2, CM042988 / rs602662

A enzima FUT2 medeia a interação do hospedeiro com o microbioma, influenciando a sua composição. Deste modo, condiciona a absorção da



vitamina B₁₂ ao nível dos intestinos e, logo, os seus os níveis em circulação. Os estudos de associação fenótipo-genótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo G, associado a uma atividade aumentada da enzima FUT2, apresentam menores níveis de vitamina B₁₂ em circulação. A vitamina B₁₂ é essencial para o metabolismo celular, principalmente do sistema gastrointestinal, medula óssea e tecido nervoso. É essencial na síntese de ácidos nucleicos (moléculas que transportam a informação genética nas células) e participa no metabolismo dos glícidos e dos lípidos [195, 196, 197].

GC, – / rs2282679

A proteína GC participa no transporte e armazenamento da vitamina D. Vários estudos indicam que os indivíduos portadores do alelo C apresentam uma menor concentração de vitamina D em circulação [72, 173, 174, 198]. A principal fonte de vitamina D é a radiação ultravioleta, essencial para a sua produção a partir do 7-desidrocolesterol. Pode ainda ser obtida por suplementação vitamínica. Nos rins, é produzida a principal forma activa, a 1,25-diidroxitamina D3 (calcitriol). A vitamina D desempenha funções ao nível do sistema imunitário, da reprodução, da secreção de insulina e da diferenciação dos queratinócitos. Está, também, envolvida no transporte activo de fosfato no intestino e na homeostasia do cálcio, promovendo a sua absorção pelos ossos [72, 199].

GCKR, CR118767 / rs780094

O gene *GCKR* codifica para uma proteína inibidora da glucocinase, que atua ao nível do fígado e dos ilhéus pancreáticos. A enzima glucocinase é responsável pela catálise do primeiro passo do metabolismo da glicose nestes tecidos. A sua inativação por GCKR controla o influxo de glicose nos hepatócitos e, desta forma, regula a lipogénese *de novo*, isto é, a via de síntese de lípidos a partir de hidratos de carbono [10]. Por influenciar a internalização da glicose, a sua atividade tem impacto no mecanismo de insulino-resistência. Em particular, a presença do alelo C está significativamente associada ao aumento dos níveis de insulina e glicose em jejum e a resistência à insulina [200, 201].

GHSR, CR084002 / rs490683

A hormona grelina (GHS) é produzida pelo estômago e tem um papel importante na regulação do apetite, na medida em que induz a sensação de fome. Em casos de um plano alimentar hipoenergético, a concentração desta hormona no sangue é mais elevada, podendo gerar uma sensação contínua de fome e, logo, uma predisposição para ingestão de mais calorias, com consequente aumento de peso. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo G, do gene que codifica para o recetor da grelina (*GHSR*), apresentam maior dificuldade na perda de peso e na diminuição da resistência à insulina em resposta a um plano alimentar hipoenergético [202, 203]. Aos portadores do genótipo GG, associado a maior expressão de GHSR, é recomendado um ritmo de sono regular e dentro dos limites recomendados, dado que a privação de sono está associada ao aumento dos níveis de grelina e, logo, ao aumento da sensação de fome e apetite [163, 202].

GIPR, – / rs2287019

A hormona GIP é secretada pelas células k do epitélio intestinal, em resposta à ingestão de hidratos de carbono e gorduras, sendo a sua ação primária estimular a secreção da insulina. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que indivíduos portadores do alelo T beneficiam de um plano alimentar com redução de gorduras e aumento de hidratos de carbono complexos e fibras para perda de peso e diminuição da resistência à insulina [204]. O alelo C, por outro lado, está associado a um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [205, 206].

GRB14, – / rs10195252

A proteína GRB14 interage com o recetor da insulina, inibindo a transmissão de sinal desencadeado pela insulina. Estudos de meta-análise indicam que a presença do alelo T está associada, em mulheres, a uma predisposição para uma relação cintura-anca mais elevada [207, 208, 209].

HLADRA, – / rs2395182 + HLADQB1, – / rs7775228 + HLADQB1, – / rs4713586 + HLADQA1, – / rs2187668 + HLADQB1, – / rs7454108

O complexo major de histocompatibilidade é uma região genómica altamente polimórfica. Os genes *HLA-DQA1* e *-DQB1*, localizados nesta região, codificam para proteínas recetoras, que apresentam antígenos a células T ao nível da superfície celular. O reconhecimento do antígeno por estas células desencadeia a resposta imunitária. Algumas variantes genéticas, nesta região de histocompatibilidade, resultam num aumento da capacidade das proteínas codificadas interagirem com o glúten e apresentarem-no como antígeno. Desta forma, a presença de glúten desencadeia uma resposta imunitária cuja repetição, ao longo do tempo, dá origem a uma alteração das microvilosidades da mucosa intestinal e consequentemente a uma diminuição da capacidade de absorver nutrientes. O diplótipo *HLA-DQ* identificado está associado a risco intermédio de intolerância ao glúten [135, 210]. É importante notar que a variação genética em HLA é necessária, mas não é suficiente para determinar a presença de doença celíaca [132]. Na presença de sintomas de intolerância ao glúten, deve ser testada uma dieta sem glúten e equacionados métodos adicionais de diagnóstico pelo profissional de saúde [211].

IL6, CR983402 / rs1800795

A citocina IL6, uma molécula envolvida em respostas pró e anti-inflamatórias, participa também na regulação do metabolismo das gorduras e dos hidratos de carbono. Esta variante genética influencia a expressão de IL6, estando o alelo G associado a níveis plasmáticos mais elevados. Indivíduos



portadores deste alelo apresentam maior predisposição para a resistência à insulina [212].

IM11, – / rs12272004

A variante RS12272004 localiza-se numa região intergénica próxima do gene *APOA5*. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que tem correlação com os níveis de α -tocoferol em circulação, sendo este a principal forma activa da vitamina E. Os portadores do alelo C apresentam níveis mais baixos de α -tocoferol [213, 214]. Estes indivíduos beneficiam de um plano alimentar enriquecido em vitamina E. A vitamina E apresenta propriedades antioxidantes, prevenindo a peroxidação dos ácidos gordos polinsaturados e protegendo as membranas celulares da ação prejudicial dos radicais livres.

LDLR, – / rs6511720

O gene *LDLR* codifica o receptor das lipopartículas de baixa densidade, as principais lipoproteínas transportadoras de colesterol em circulação. Este receptor está envolvido na endocitose destas partículas, isto é, na sua internalização pelas células, removendo-as da circulação. Como tal, a sua atividade é absolutamente fundamental para a gestão dos níveis plasmáticos de colesterol. Esta variante genética foi identificada, em vários estudos de GWAS, como uma das mais significativas face à variabilidade dos níveis de colesterol LDL em circulação [215, 216, 217]. O alelo G, que é o mais frequente em todas as populações, está associado a níveis mais elevados.

LIPC, CR971949 / rs1800588

A proteína LIPC participa na regulação dos valores de triglicéridos e de colesterol LDL e HDL em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo CC beneficiam da prática de exercício físico para diminuir a resistência à insulina [218].

LPL, CM900164 / rs328

A proteína LPL regula o metabolismo e o transporte dos lípidos e regula o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo CC têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e mais baixos de colesterol HDL [147, 219, 220].

LPL, CS890131 / rs285

A proteína LPL regula o metabolismo e o transporte dos lípidos e o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo TT têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e mais baixos de colesterol HDL [219].

LPL, CS931395 / rs320

A proteína LPL regula o metabolismo e o transporte dos lípidos e regula o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo G têm uma predisposição para valores mais baixos de triglicéridos e mais elevados de colesterol HDL [147, 219].

LYPLAL1, – / rs2605100

A proteína LYPAL1 hidrolisa substratos de cadeia curta. Os estudos de metanálise indicam que mulheres portadoras do alelo G têm uma predisposição para valores mais elevados de relação cintura-anca. Não é observado um efeito significativo em homens [221, 222].

MC4R, – / rs11152221

A proteína MC4-R tem um papel importante na regulação do peso, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Esta variante é associada a perda de função (total ou parcial) da proteína. Os portadores do alelo T apresentam uma maior predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [223].

MC4R, – / rs17700633

A proteína MC4-R tem um papel importante na regulação do peso, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Esta variante é associada a perda de função (total ou parcial) da proteína. Os portadores do alelo A apresentam uma maior predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [224].

MC4R, CM030481 / rs2229616

A proteína MC4-R tem um papel importante na regulação do peso, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Os portadores do genótipo GG apresentam uma maior predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [223, 225, 226, 227, 228, 229].

MC4R, CM030483 / rs52820871



A proteína MC4-R tem um papel importante na regulação do peso, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os portadores do genótipo AA têm uma maior predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [223, 225, 226].

MCM6, CR024269 / rs4988235 + MCM6, CR024379 / rs182549 + MCM6, CR070425 / rs41380347 + MCM6, CR070424 / rs145946881 + MCM6, CR070426 / rs41525747

A proteína codificada pelo gene *MCM6* é essencial à replicação do genoma eucariota. Adicionalmente, este gene apresenta regiões intrónicas com papel regulatório na expressão do gene *LCT*, que codifica a enzima lactase (responsável pela metabolização da lactose). A presença de determinadas variantes genéticas nestas regiões resulta numa maior ativação transcricional de *LCT* e, como resultado, na persistência da atividade lactase, que permite a digestão da lactose ingerida [230, 231]. Estas variantes genéticas são muito frequentes, devido à seleção positiva, pelo que uma fração considerável da população adulta tem capacidade de consumir leite animal sem que existam sintomas de intolerância. Para que tal aconteça, basta que apenas uma destas variantes esteja presente. As variantes rs4988235 (c.1917+326C>T, alelo T) e rs182549 (c.1362+117G>A, alelo A) são muito frequentes na Europa, enquanto que rs41380347 (c.1917+321T>G, alelo G) é sobretudo encontrada no médio-oriental e rs145946881 (c.1917+226G>C, alelo C) e rs41525747 (c.1917+329C>G, alelo G) em África, com frequências variáveis [124, 230, 232, 233]. Na ausência de todas elas, como é o seu caso, não existe persistência da atividade lactase, na vida adulta, e surgem sintomas de intolerância ao serem consumidos produtos com lactose.

MSRA, – / rs545854

A proteína MSRA está associada a reparação de danos oxidativos em proteínas, no sentido de restaurar a sua atividade biológica. Estudos de meta-análise indicam que os indivíduos portadores do alelo G têm uma predisposição para maior acumulação de gordura abdominal [222].

MTNR1B, CR110512 / rs10830963

A proteína MTNR1B é um recetor de melatonina, uma hormona sintetizada a partir do triptofano e derivada da serotonina, que regula o ritmo circadiano ou ritmo biológico. A regulação do ritmo circadiano tem impacto sobre o equilíbrio entre o gasto energético e a ingestão de alimentos e o metabolismo da glicose. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que indivíduos portadores do alelo G apresentam um aumento da expressão de MTNR1B, um atraso na produção de melatonina e um aumento da duração de níveis elevados desta hormona [234, 235]. Este alelo está associado a uma redução da função das células beta e consequente diminuição da secreção de insulina e aumento dos níveis de glicose [160, 165, 200, 235, 236, 237, 238]. Portadores do alelo G beneficiam de um plano alimentar com redução da ingestão de gorduras, para perda de peso e redução dos níveis de colesterol total e LDL [239, 240]. A presença deste alelo, em mulheres, está associada a maior dificuldade na perda de peso [241].

NR1D1, – / rs12941497

A proteína NR1D1 participa na regulação do ritmo circadiano controlando a expressão das proteínas CLOCK e CRY1 e desta forma influenciando, entre outros processos fisiológicos, o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. A análise de cronótipos evidencia que a fração de indivíduos portadores do alelo T aumenta no cronótipo com pico de atividade noturna, associado a um atraso do período de sono, por comparação com os cronótipos matinal e intermédio. É benéfico que seja mantido um sono regular e cumprido um número apropriado de horas de sono, bem como evitada uma elevada ingestão calórica ao final do dia, na medida em que metabolismo é menor à noite [242].

PER2, – / rs2304672

A proteína PER2 participa na regulação do ritmo circadiano, influenciando, entre outros processos fisiológicos, o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. Indivíduos portadores do genótipo CC têm uma predisposição para valores mais elevados de relação cintura-anca [243].

PLIN, CS045669 / rs894160

A proteína codificada pelo gene *PLIN* participa no revestimento das vesículas lipídicas, utilizadas para o armazenamento de lípidos nos adipócitos. Este revestimento protege os lípidos da ação das lipases, que catalisam a sua degradação. Esta proteína funciona, portanto, como modeladora do metabolismo lipídico. As evidências científicas sugerem que o genótipo GG, para esta variante genética, está associado a uma melhor resposta a uma intervenção de restrição calórica. Especificamente, indivíduos portadores deste genótipo demonstraram maior perda de peso [244] e redução do perímetro abdominal [245] face a uma intervenção deste tipo.

PNPLA3, CM086892 / rs738409

A enzima codificada pelo gene *PNPLA3* tem atividade de lipase de triglicéridos, estando envolvida na sua utilização como fonte de energia e consequentemente no seu armazenamento. Este polimorfismo está associado a variabilidade ao nível do perfil lipídico. Em particular, o genótipo CC, para



o qual existe manutenção da atividade lipase, apresenta uma correlação significativa com níveis mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL em circulação [246].

PPARG, CM981614 / rs1801282

A proteína PPARG participa no metabolismo dos lípidos e adipogénese e, logo, na regulação do armazenamento de gordura. O genótipo CC, deste polimorfismo, está associado a uma resposta mais favorável a uma dieta hipocálica, com menor resistência à perda de peso [87], mas também a maior facilidade na recuperação do peso perdido [247, 248]. Indivíduos com este genótipo são, também, mais tolerantes à ingestão de hidratos de carbono complexos, não apresentando uma predisposição acrescida para o excesso de peso como resultado de uma dieta rica neste macronutriente [249].

PPM1K, – / rs1440581

A proteína PPM1K participa na regulação da secreção da insulina. Os indivíduos portadores do genótipo CC beneficiam de um plano alimentar hipocálico, com baixa ingestão de gorduras e enriquecido em hidratos de carbono complexos, na medida em que favorece a sensibilidade à insulina [250, 251, 252].

PROX1, – / rs340874

A proteína PROX1 participa na regulação do desenvolvimento do pâncreas e da transcrição de vários genes metabólicos. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que o alelo C está associado à diminuição da secreção de insulina, com consequente aumento dos níveis de glicose em circulação [200, 237, 253].

SEC23A, – / rs8018720

A proteína codificada pelo gene *SEC23A* participa na formação de vesículas para o transporte de proteínas e lípidos do retículo endoplasmático até ao complexo de Golgi, onde decorrem modificações pós-traducionais em proteínas e é preparada a exocitose. Embora não seja conhecida uma relação direta entre a sua função e a via metabólica canónica da vitamina D, o polimorfismo rs8018720 de *SEC23A* tem sido consistentemente correlacionado com uma variabilidade nos níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D [173, 174]. Em particular, o alelo C encontra-se associado a valores mais baixos.

SLC23A1, CM0911294 / rs33972313

A proteína SLC23A1 é um transportador da vitamina C (também designada ácido L-ascórbico). Vários estudos evidenciam que os indivíduos portadores do alelo A apresentam níveis mais baixos de vitamina C em circulação [254, 255, 256]. Estes indivíduos beneficiam de um plano alimentar enriquecido nesta vitamina. A vitamina C desempenha várias funções: como antioxidante previne a peroxidação dos ácidos gordos polinsaturados e protege as membranas celulares da ação dos radicais livres; promove a resistência a infeções; potencia a absorção de ferro dos alimentos; participa na síntese de várias hormonas (ex. norepinefrina e dopamina) e neurotransmissores (ex. serotonina); participa no metabolismo do folato; participa na produção de colagénio; promove a manutenção da saúde dos dentes e gengivas.

SLC30A8, CM072050 / rs13266634

O gene *SLC30A8* codifica para um transportador de zinco (ZnT-8), que é expresso essencialmente a nível pancreático, nas células β . Este transportador está envolvido na acumulação de zinco (Zn) em vesículas intracelulares, utilizadas para o armazenamento da insulina sob a forma de cristais Zn-insulina [257]. Estas vesículas funcionam como grânulos secretórios, ao ocorrer fusão com a membrana celular, da qual resulta a libertação da insulina armazenada [257]. O alelo C deste polimorfismo está associado a uma menor conversão da pró-insulina em insulina e menor secreção desta última [258], ou seja, a uma redução funcional das células β . Como tal, a presença deste alelo impacta negativamente o metabolismo da glicose, como demonstrado através de vários estudos [259, 260, 261].

SOD2, CM962694 / rs4880

O anião reativo de oxigénio superóxido é formado como um produto secundário da cadeia transportadora de electrões da mitocôndria, aumentando os seus níveis com o aumento do metabolismo aeróbio. Este anião é tóxico, provocando danos celulares oxidativos (stress oxidativo). O gene *SOD2* codifica para uma dismutase de superóxido mitocondrial, que catalisa a conversão do superóxido em peróxido de hidrogénio e oxigénio diatómico. SOD2 é uma das principais enzimas antioxidantes endógenas, sendo vital para proteger a célula do stress oxidativo causado por radicais livres. Algumas variantes do gene *SOD2* afectam a actividade da enzima SOD2, influenciando a protecção endógena contra o stress oxidativo. O genótipo TT está associado a uma menor eficiência na produção e tráfego de SOD2 mitocondrial, levando a uma diminuição na capacidade de metabolização do superóxido [262]. Níveis mais elevados de superóxido promovem a peroxidação lipídica através da reacção com óxido nítrico, danificando a biomembrana [263]. Portadores do genótipo TT beneficiam, provavelmente, do aumento da ingestão de alimentos enriquecidos em manganês (co-factor de SOD2) e antioxidantes lipossolúveis, incluindo vitamina E (α -tocoferol) e carotenóides, que são eficazes contra a peroxidação lipídica, na medida em que promovem a degradação de radicais livres [264, 265, 266].



SORT1, – / rs629301

O gene *SORT1* codifica para a proteína sortilina, necessária para o transporte de proteínas no aparelho de Golgi, condicionando o seu encaminhamento até à superfície celular ou a compartimentos sub-celulares. Desta forma, tem impacto em múltiplos processos celulares, incluindo o metabolismo de lípidos. Esta variante genética é uma das que apresenta uma associação mais significativa, de acordo com vários estudos de GWAS, à variabilidade dos níveis de colesterol LDL em circulação [215, 216, 217]. Em particular, o alelo G está associado a níveis mais elevados.

TCF7L2, CS065626 / rs7903146

A proteína TCF7L2 regula a expressão genética nas células beta e outros tecidos metabolizadores de glicose. Os indivíduos portadores do genótipo CC têm predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado e beneficiam de um plano alimentar favorecido em fibras e da prática de exercício físico para perda de peso [157, 267, 268, 269].

TM6SF2, CM143615 / rs58542926

O gene *TM6SF2* codifica para uma proteína transmembranar com influência sobre a secreção de triglicéridos e consequentemente sobre o conteúdo das vesículas lipídicas hepáticas. Um estudo funcional demonstrou que o silenciamento deste gene origina uma menor secreção de VLDL e um aumento da gordura hepática [270]. Esta variante genética é funcional e, como tal, condiciona a atividade desta proteína. O genótipo GG, em particular, corresponde à homozigotia para o alelo selvagem e está, portanto, associado à manutenção da função de TM6SF2. No entanto, contribui para o perfil lipídico menos favorável, nomeadamente para níveis mais elevados de colesterol LDL e triglicéridos em circulação [246].

TMEM18, – / rs2867125

A região genómica próxima do gene *TMEM18* demonstrou uma forte correlação com o IMC em múltiplos estudos [206, 271, 272, 273, 274, 275, 276]. O gene *TMEM18* codifica uma proteína envolvida na repressão da transcrição genética. As evidências sugerem um papel no controlo do apetite, uma vez que, em modelos animais, a perda do gene resulta em ganho de peso e a sua sobreexpressão, no hipotálamo, numa diminuição da ingestão de alimentos e aumento do gasto energético [277]. O alelo C, do polimorfismo rs2867125, está associado a um IMC mais elevado [206, 273, 276].

9. Referências

- [1] P. Adab, M. Pallan, and P. H. Whincup, *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL* **361**, k2293 (2018).
- [2] K. D. Hall, G. Sacks, D. Chandramohan, C. C. Chow, Y. C. Wang, S. L. Gortmaker, and B. A. Swinburn, *The Lancet* **378**, 826 (2011).
- [3] H. Bays, *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* **21**, 345 (2014).
- [4] M. C. Petersen and G. I. Shulman, *Physiological reviews* **98**, 2133 (2018).
- [5] N. P. Greene, J. D. Fluckey, B. S. Lambert, E. S. Greene, S. E. Riechman, and S. F. Crouse, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **303**, E1212 (2012).
- [6] A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M. J. Chapman, H. Drexel, A. W. Hoes, C. S. Jennings, U. Landmesser, T. R. Pedersen, *et al.*, *European heart journal* **37**, 2999 (2016).
- [7] R. A. Roth, *Nutrition & diet therapy* (Cengage Learning, 2013).
- [8] V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky, C. Aguayo, C. Salomon, and F. A. Zuñiga, *Cardiovascular diabetology* **17**, 122 (2018).
- [9] B. G. Nordestgaard, *Circulation research* **118**, 547 (2016).
- [10] M. Eslam, L. Valenti, and S. Romeo, *Journal of hepatology* **68**, 268 (2018).
- [11] A. Lonardo, S. Sookoian, C. J. Pirola, and G. Targher, *Metabolism* **65**, 1136 (2016).
- [12] M. C. Ryan, C. Itsiopoulos, T. Thodis, G. Ward, N. Trost, S. Hofferberth, K. O'Dea, P. V. Desmond, N. A. Johnson, and A. M. Wilson, *Journal of hepatology* **59**, 138 (2013).
- [13] E. A. for the Study of the Liver, E. A. for the Study of Diabetes (EASD, *et al.*, *Obesity facts* **9**, 65 (2016).
- [14] K. D. Corbin and S. H. Zeisel, *Current opinion in gastroenterology* **28**, 159 (2012).
- [15] J. L. Sherriff, T. A. O'Sullivan, C. Properzi, J.-L. Oddo, and L. A. Adams, *Advances in nutrition* **7**, 5 (2016).
- [16] S. H. Zeisel, *Annual Review of Food Science and Technology* **11**, 71 (2020).
- [17] M. E. Resseguie, K.-A. Da Costa, J. A. Galanko, M. Patel, I. J. Davis, and S. H. Zeisel, *Journal of Biological Chemistry* **286**, 1649 (2011).
- [18] L. M. Fischer, K.-A. da Costa, L. Kwock, J. Galanko, and S. H. Zeisel, *The American journal of clinical nutrition* **92**, 1113 (2010).
- [19] R. R. Wing and J. O. Hill, *Annual review of nutrition* **21**, 323 (2001).
- [20] F. Riveros-McKay, V. Mistry, R. Bounds, A. Hendricks, J. M. Keogh, H. Thomas, E. Henning, L. J. Corbin, S. O'Rahilly, E. Zeggini, *et al.*, *PLoS genetics* **15**, e1007603 (2019).
- [21] S. F. Meisel, R. J. Beeken, C. H. van Jaarsveld, and J. Wardle, *Obesity* **23**, 305 (2015).
- [22] S. F. Meisel, C. Walker, and J. Wardle, *Obesity* **20**, 540 (2012).
- [23] F. Greenway, *International journal of obesity* **39**, 1188 (2015).
- [24] K. Elfhag and S. Rössner, *Obesity reviews* **6**, 67 (2005).
- [25] J. A. Martínez and F. I. Milagro, *Trends in food science & technology* **42**, 97 (2015).
- [26] T. Wang, Y. Heianza, D. Sun, T. Huang, W. Ma, E. B. Rimm, J. E. Manson, F. B. Hu, W. C. Willett, and L. Qi, *bmj* **360**, j5644 (2018).
- [27] E. R. Grimm and N. I. Steinle, *Nutrition reviews* **69**, 52 (2011).
- [28] M. de Krom, F. Bauer, D. Collier, R. Adan, and S. E. La Fleur, *Annual review of nutrition* **29**, 283 (2009).
- [29] A. J. Mayhew, M. Pigeire, J. Couturier, and D. Meyre, *Neuroendocrinology* **106**, 292 (2018).
- [30] F. Stutzmann, S. Cauchi, E. Durand, C. Calvacanti-Proenca, M. Pigeire, A. Hartikainen, U. Sovio, J. Tichet, M. Marre, J. Weill, *et al.*, *International Journal of Obesity* **33**, 373 (2009).
- [31] M. Garaulet, Y.-C. Lee, J. Shen, L. D. Parnell, D. K. Arnett, M. Y. Tsai, C.-Q. Lai, and J. M. Ordovas, *European Journal of Human Genetics* **18**, 364 (2010).
- [32] J. K. Winkler, A. Woehning, J.-H. Schultz, M. Brune, N. Beaton, T. D. Challa, S. Minkova, E. Roeder, P. P. Nawroth, H.-C. Friederich, *et al.*, *Nutrition* **28**, 996 (2012).
- [33] E. E. Blaak, *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* **19**, 289 (2016).
- [34] A. Pan and F. B. Hu, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* **14**, 385 (2011).
- [35] C. V. De Almeida, M. R. de Camargo, E. Russo, and A. Amedei, *World journal of gastroenterology* **25**, 151 (2019).
- [36] C. J. Rebello, C. E. O'neil, and F. L. Greenway, *Nutrition reviews* **74**, 131 (2015).
- [37] J. L. Slavin, *Nutrition* **21**, 411 (2005).
- [38] R. Zárate, N. el Jaber-Vazdekis, N. Tejera, J. A. Pérez, and C. Rodríguez, *Clinical and translational medicine* **6**, 25 (2017).
- [39] F. Chilton, R. Dutta, L. Reynolds, S. Sergeant, R. Mathias, and M. Seeds, *Nutrients* **9**, 1165 (2017).
- [40] E. F. S. A. (EFSA), *EFSA Supporting Publications* **14**, e15121E (2017).
- [41] Food and A. O. of the United Nations, *Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation* (FAO Food and Nutrition Paper 91, FAO, Rome, 2010).
- [42] L. Schwingshackl and G. Hoffmann, *Lipids in health and disease* **13**, 154 (2014).
- [43] N. R. Jones, N. G. Forouhi, K.-T. Khaw, N. J. Wareham, and P. Monsivais, *European journal of epidemiology* **33**, 235 (2018).
- [44] G. Wu, *Food & function* **7**, 1251 (2016).
- [45] M. Lonnie, E. Hooker, J. Brunstrom, B. Corfe, M. Green, A. Watson, E. Williams, E. Stevenson, S. Penson, and A. Johnstone, *Nutrients* **10**, 360 (2018).
- [46] D. H. Pesta and V. T. Samuel, *Nutrition & metabolism* **11**, 53 (2014).
- [47] X. Zhang, Q. Qi, C. Zhang, S. R. Smith, F. B. Hu, F. M. Sacks, G. A. Bray, and L. Qi, *Diabetes* **61**, 3005 (2012).
- [48] Q. Qi, Y. Zheng, T. Huang, J. Rood, G. A. Bray, F. M. Sacks, and L. Qi, *Diabetologia* **58**, 2791 (2015).
- [49] World Health Organization and others, "Vitamin and mineral requirements in human nutrition," (2005).
- [50] E. Reboul, *Nutrients* **5**, 3563 (2013).
- [51] J. Fiedor and K. Burda, *Nutrients* **6**, 466 (2014).
- [52] G. F. Combs Jr and J. P. McClung, *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health* (Academic press, 2016).
- [53] M. Parra, S. Stahl, and H. Hellmann, *Cells* **7**, 84 (2018).
- [54] D. Dalto and J.-J. Matte, *Nutrients* **9**, 189 (2017).
- [55] S.-C. Liew, *Revista da Associação Médica Brasileira* **62**, 90 (2016).
- [56] Y. Li, T. Huang, Y. Zheng, T. Muka, J. Troup, and F. B. Hu, *Journal of the American Heart Association* **5**, e003768 (2016).
- [57] V. E. Ohrvik and C. M. Witthoft, *Nutrients* **3**, 475 (2011).
- [58] R. M. Winkels, I. A. Brouwer, E. Siebelink, M. B. Katan, and P. Verhoef, *The American journal of clinical nutrition* **85**, 465 (2007).
- [59] F. Watanabe and T. Bito, *Experimental Biology and Medicine* **243**, 148 (2018).

- [60] A. Hunt, D. Harrington, and S. Robinson, *bmj* **349**, g5226 (2014).
- [61] R. Green, *Blood* **129**, 2603 (2017).
- [62] F. Watanabe, Y. Yabuta, T. Bito, and F. Teng, *Nutrients* **6**, 1861 (2014).
- [63] A. Valente, T. G. Albuquerque, A. Sanches-Silva, and H. S. Costa, *Food Research International* **44**, 2237 (2011).
- [64] N. Smirnov, *Free Radical Biology and Medicine* **122**, 116 (2018).
- [65] A. Soric, E. Guerriero, F. Capone, G. Colonna, G. Castello, and S. Costantini, *Mini reviews in medicinal chemistry* **14**, 444 (2014).
- [66] C. S. Johnston, in *Subcellular Biochemistry* (Springer, 1996) pp. 189–213.
- [67] P. H. Golding, *BMC hematology* **18**, 13 (2018).
- [68] S. Hansen, P. Tveden-Nyborg, and J. Lykkesfeldt, *Nutrients* **6**, 3818 (2014).
- [69] R. H. Fletcher and K. M. Fairfield, *Jama* **287**, 3127 (2002).
- [70] D. D. Bikle, *Chemistry & biology* **21**, 319 (2014).
- [71] S. Basit, *British journal of biomedical science* **70**, 161 (2013).
- [72] T. J. Wang, F. Zhang, J. B. Richards, B. Kestenbaum, J. B. Van Meurs, D. Berry, D. P. Kiel, E. A. Streeten, C. Ohlsson, D. L. Koller, *et al.*, *The Lancet* **376**, 180 (2010).
- [73] R. Bouillon, *Nature Reviews Endocrinology* **13**, 466 (2017).
- [74] E. Reboul, *Antioxidants* **6**, 95 (2017).
- [75] R. García-Closas, A. Berenguer, M. J. Tormo, M. J. Sánchez, J. R. Quiros, C. Navarro, R. Arnaud, M. Dorronsoro, M. D. Chirlaque, A. Barricarte, *et al.*, *British Journal of Nutrition* **91**, 1005 (2004).
- [76] A. Yadav, R. Kumari, A. Yadav, J. Mishra, S. Srivastava, and S. Prabha, *Research in Environment and Life Sciences* **9**, 1328 (2016).
- [77] E. Niki, *The Korean journal of internal medicine* **30**, 571 (2015).
- [78] G. Lee and S. Han, *Nutrients* **10**, 1614 (2018).
- [79] M. Malavolta and E. Mocchegiani, *Molecular basis of nutrition and aging: a volume in the molecular nutrition series* (Academic Press, 2016).
- [80] C. Thoma, C. P. Day, and M. I. Trenell, *Journal of hepatology* **56**, 255 (2012).
- [81] G. López-Luch and P. Navas, *The Journal of physiology* **594**, 2043 (2016).
- [82] M. C. Klempel, C. M. Kroeger, S. Bhutani, J. F. Trepanowski, and K. A. Varady, *Nutrition journal* **11**, 98 (2012).
- [83] L. Goni, M. Cuervo, F. I. Milagro, and J. A. Martínez, *The Journal of nutrition* **146**, 905S (2015).
- [84] I. Rudkowska and L. Pérusse, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **108**, 347 (2012).
- [85] K. Masuo, T. Katsuya, H. Kawaguchi, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *American Journal of Hypertension* **18**, 1508 (2005).
- [86] E. Goyenechea, L. Collins, D. Parra, I. Abete, A. Crujeiras, S. O'Dell, and J. Martinez, *Hormone and Metabolic Research* **41**, 55 (2009).
- [87] K. B. Adamo, R. Dent, C. D. Langefeld, M. Cox, K. Williams, K. M. Carrick, J. S. Stuart, S. S. Sundseth, M.-E. Harper, R. McPherson, *et al.*, *Obesity* **15**, 1068 (2007).
- [88] D. De Luis, R. Aller, O. Izaola, M. Gonzalez Sagrado, and R. Conde, *Annals of Nutrition and Metabolism* **50**, 354 (2006).
- [89] M. Garaulet, M. D. Corbalan, J. A. Madrid, E. Morales, J. Baraza, Y.-C. Lee, and J. Ordovas, *International Journal of Obesity* **34**, 516 (2010).
- [90] B. A. Jensen, T. S. Nielsen, A. M. Fritzen, J. B. Holm, E. Fjære, A. K. Serup, K. Borkowski, S. Risis, S. I. Pærregaard, I. Søgaard, *et al.*, *Metabolism* **65**, 1706 (2016).
- [91] B. Sears and M. Perry, *Lipids in health and disease* **14**, 121 (2015).
- [92] J. J. DiNicolantonio and J. H. O'Keefe, "Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials," (2018).
- [93] I. Pinho, S. Rodrigues, B. Franchini, and P. Graça, (2016).
- [94] C. Sánchez-Moreno, J. M. Ordovás, C. E. Smith, J. C. Baraza, Y.-C. Lee, and M. Garaulet, *The Journal of Nutrition* **141**, 380 (2011).
- [95] J. Aberle, D. Evans, F. Beil, and U. Seedorf, *Clinical genetics* **68**, 152 (2005).
- [96] J. Mattei, S. Demissie, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *The Journal of Nutrition* **139**, 2301 (2009).
- [97] M. Xu, G. A. Bray, D. H. Ryan, F. M. Sacks, G. Ning, L. Qi, *et al.*, *The Journal of Nutrition* **145**, 1289 (2015).
- [98] D. Corella, D. K. Arnett, K. L. Tucker, E. K. Kabagambe, M. Tsai, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, Y.-C. Lee, D. Warodomwicht, P. N. Hopkins, *et al.*, *The Journal of Nutrition* **141**, 2219 (2011).
- [99] W. B. Farquhar, D. G. Edwards, C. T. Jurkovic, and W. S. Weintraub, *Journal of the American College of Cardiology* **65**, 1042 (2015).
- [100] O. M. Dong, *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, bmjnph (2018).
- [101] J. R. Petrie, T. J. Guzik, and R. M. Touyz, *Canadian Journal of Cardiology* **34**, 575 (2018).
- [102] S. P. Juraschek, A. C. Gelber, H. K. Choi, L. J. Appel, and E. R. Miller III, *Arthritis & Rheumatology* **68**, 3002 (2016).
- [103] R. A. Felder and P. A. Jose, *Nature Clinical Practice Nephrology* **2**, 637 (2006).
- [104] Z. Wang, C. Zeng, M. V. Van Anthony, S.-Y. Chen, P. Konkalmatt, X. Wang, L. D. Asico, J. E. Jones, Y. Yang, H. Sanada, *et al.*, *Hypertension* **67**, 325 (2016).
- [105] P. Strazzullo and F. Galletti, *Current Hypertension Reports* **9**, 25 (2007).
- [106] E. M. Snyder, S. T. Turner, M. J. Joyner, J. H. Eisenach, and B. D. Johnson, *The Journal of Physiology* **574**, 947 (2006).
- [107] L. Pojoga, N. S. Kolatkar, J. S. Williams, T. S. Perlstein, X. Jeunemaitre, N. J. Brown, P. N. Hopkins, B. A. Raby, and G. H. Williams, *Hypertension* **48**, 892 (2006).
- [108] N. Glorioso, F. Filigheddu, D. Cusi, C. Troffa, M. Conti, M. Natalizio, G. Argiolas, C. Barlassina, and G. Bianchi, *Hypertension* **39**, 357 (2002).
- [109] C. Barlassina, C. Dal Fiume, C. Lanzani, P. Manunta, G. Guffanti, A. Ruello, G. Bianchi, L. Del Vecchio, F. Macchiardi, and D. Cusi, *Human Molecular Genetics* **16**, 1630 (2007).
- [110] J. G. Lisko, G. E. Lee, J. B. Kimbrell, M. E. Rybak, L. Valentin-Blasini, and C. H. Watson, *Nicotine & Tobacco Research* **19**, 484 (2016).
- [111] G. Grosso, J. Godos, F. Galvano, and E. L. Giovannucci, *Annual review of nutrition* **37**, 131 (2017).
- [112] European Food Safety Authority, "Scientific opinion on the safety of caffeine by the EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)," (2015).
- [113] J. L. Temple, C. Bernard, S. E. Lipshultz, J. D. Czachor, J. A. Westphal, and M. A. Mestre, *Frontiers in psychiatry* **8**, 80 (2017).
- [114] S. Casal, R. Alves, E. Mendes, and M. Oliveira, *Relatório Técnico* (2009).
- [115] A. Nehlig, *Pharmacological Reviews* **70**, 384 (2018).
- [116] M. C. Cornelis, K. L. Monda, K. Yu, N. Paynter, E. M. Azzato, S. N. Bennett, S. I. Berndt, E. Boerwinkle, S. Chanock, N. Chatterjee, *et al.*, *PLoS Genetics* **7**, e1002033 (2011).
- [117] M. C. Cornelis, T. Kacprowski, C. Menni, S. Gustafsson, E. Pivn, J. Adamski, A. Artati, C. B. Eap, G. Ehret, N. Friedrich, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **25**, 5472 (2016).
- [118] J. L. Treur, M. Gibson, A. E. Taylor, P. J. Rogers, and M. R. Munafo, *Journal of sleep research* **27**, e12695 (2018).
- [119] A. Hutchison, G. Wittert, and L. Heilbronn, *Nutrients* **9**, 222 (2017).
- [120] A. Gunes and M.-L. Dahl, (2008).
- [121] P. J. Dekker, D. Koenders, and M. J. Bruins, *Nutrients* **11**, 551 (2019).

- [122] A. Szilagyi and N. Ishayek, *Nutrients* **10**, 1994 (2018).
- [123] B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, M. Fried, S. R. Vavricka, and M. Fox, *United European gastroenterology journal* **1**, 151 (2013).
- [124] Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, and M. Fox, *Nutrients* **7**, 8020 (2015).
- [125] R. Mattar, D. F. de Campos Mazo, and F. J. Carrilho, *Clinical and experimental gastroenterology* **5**, 113 (2012).
- [126] J. R. Biesiekierski, *Journal of gastroenterology and hepatology* **32**, 78 (2017).
- [127] P. Kumar, M. Chatli, N. Mehta, P. Singh, O. Malav, and A. K. Verma, *Critical reviews in food science and nutrition* **57**, 923 (2017).
- [128] P. Grace-Farfaglia, *J. Nutr. Health Food Eng* **1**, 14 (2014).
- [129] I. Aziz, M. Hadjivassiliou, and D. S. Sanders, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **12**, 516 (2015).
- [130] B. Lebowitz, D. S. Sanders, and P. H. Green, *The Lancet* **391**, 70 (2018).
- [131] V. Fuchs, K. Kurppa, H. Huhtala, M. Mäki, L. Kekkonen, and K. Kaukinen, *United European gastroenterology journal* **6**, 567 (2018).
- [132] L. M. Sollid and B. A. Lie, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **3**, 843 (2005).
- [133] G. Casella, V. Villanacci, C. Di Bella, G. Bassotti, J. Bold, and K. Rostami, *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* **11**, 197 (2018).
- [134] B. Lebowitz, J. F. Ludvigsson, and P. H. Green, *Bmj* **351**, h4347 (2015).
- [135] A. J. Monsuur, P. I. de Bakker, A. Zhernakova, D. Pinto, W. Verduijn, J. Romanos, R. Auricchio, A. Lopez, D. A. van Heel, J. B. A. Crusius, *et al.*, *PloS one* **3**, e2270 (2008).
- [136] L. G. Straub and P. E. Scherer, *Nature Metabolism* **1**, 334 (2019).
- [137] M.-F. Hivert, A. K. Manning, J. B. McAteer, J. C. Florez, J. Dupuis, C. S. Fox, C. J. O'Donnell, L. A. Cupples, and J. B. Meigs, *Diabetes* **57**, 3353 (2008).
- [138] P. J. Rogers, C. Hohoff, S. V. Heatherley, E. L. Mullings, P. J. Maxfield, R. P. Evershed, J. Deckert, and D. J. Nutt, *Neuropsychopharmacology* **35**, 1973 (2010).
- [139] E. Childs, C. Hohoff, J. Deckert, K. Xu, J. Badner, and H. De Wit, *Neuropsychopharmacology* **33**, 2791 (2008).
- [140] K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *Circulation* **111**, 3429 (2005).
- [141] O. Ramos-Lopez, J. Riezu-Boj, F. Milagro, L. Goni, M. Cuervo, and J. Martinez, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2017).
- [142] A. R. Josse, L. A. Da Costa, H. Campos, and A. El-Sohemy, *The American Journal of Clinical Nutrition* **96**, 665 (2012).
- [143] C. M. Phillips, *Nutrients* **5**, 32 (2013).
- [144] C. M. Phillips, L. Goumidi, S. Bertrais, M. R. Field, R. McManus, S. Hercberg, D. Lairon, R. Planells, and H. M. Roche, *Atherosclerosis* **214**, 408 (2011).
- [145] T. Domínguez-Reyes, C. C. Astudillo-López, L. Salgado-Goytia, J. Muñoz-Valle, A. B. Salgado-Bernabé, I. P. Guzmán-Guzmán, N. Castro-Alarcón, M. E. Moreno-Godínez, and I. Parra-Rojas, *Lipids in Health and Disease* **14**, 106 (2015).
- [146] C.-Q. Lai, D. K. Arnett, D. Corella, R. J. Straka, M. Y. Tsai, J. M. Peacock, X. Adiconis, L. D. Parnell, J. E. Hixson, M. A. Province, *et al.*, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **27**, 1417 (2007).
- [147] M.-J. Ariza, M.-Á. Sánchez-Chaparro, F.-J. Barón, A.-M. Hornos, E. Calvo-Bonacho, J. Rioja, P. Valdivielso, J.-A. Gelpi, and P. González-Santos, *BMC Medical Genetics* **11**, 1 (2010).
- [148] D. Pirim, Z. H. Radwan, X. Wang, V. Niemsiri, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, E. Feingold, C. H. Bunker, F. Y. Demirci, and M. I. Kamboh, *PloS one* **14**, e0214060 (2019).
- [149] J. M. Ordovas, *Obesity* **16**, S40 (2008).
- [150] K. Wu, R. Bowman, A. A. Welch, R. N. Luben, N. Wareham, K.-T. Khaw, and S. A. Bingham, *European Heart Journal* **28**, 2930 (2007).
- [151] R. Fallaize, A. L. Carvalho-Wells, A. C. Tierney, C. Marin, B. Kieć-Wilk, A. Dembińska-Kieć, C. A. Drevon, C. DeFoort, J. Lopez-Miranda, U. Risérus, *et al.*, *Scientific Reports* **7**, 6274 (2017).
- [152] C. R. Bramham and E. Messaoudi, *Progress in neurobiology* **76**, 99 (2005).
- [153] S.-A. Akbarian, A. Salehi-Abarouguei, M. Pourmasoumi, R. Kelishadi, P. Nikpour, and M. Heidari-Beni, *Advances in medical sciences* **63**, 43 (2018).
- [154] G. Kerner, D. J. Liebl, and L. F. Parada, *The EMBO journal* **19**, 1290 (2000).
- [155] M. A. Pellemounter, M. J. Cullen, and C. L. Wellman, *Experimental neurology* **131**, 229 (1995).
- [156] M. Rios, *Trends in neurosciences* **36**, 83 (2013).
- [157] A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt, A. E. Justice, T. H. Pers, F. R. Day, C. Powell, S. Vedantam, M. L. Buchkovich, J. Yang, *et al.*, *Nature* **518**, 197 (2015).
- [158] Y. Guo, M. B. Lanktree, K. C. Taylor, H. Hakonarson, L. A. Lange, B. J. Keating, and I. K. S. array BMI Consortium, *Human molecular genetics* **22**, 184 (2012).
- [159] C. H. Sandholt, T. Sparso, N. Grarup, A. Albrechtsen, K. Almind, L. Hansen, U. Toft, T. Jørgensen, T. Hansen, and O. Pedersen, *Diabetes* **59**, 1667 (2010).
- [160] V. Micó, L. Díez-Ricote, and L. Daimiel, *International Journal of Molecular Sciences* **17**, 299 (2016).
- [161] V. Loria-Kohen, I. Espinosa-Salinas, H. Marcos-Pasero, T. Lourenço-Nogueira, J. Herranz, S. Molina, G. Reglero, and A. R. de Molina, *Nutrition* **32**, 453 (2016).
- [162] M. Garaulet, A. E. Tardido, Y. Lee, C. Smith, L. Parnell, and J. Ordovas, *International Journal of Obesity* **36**, 1436 (2012).
- [163] S. M. Schmid, M. Hallschmid, K. Jauch-Chara, J. Born, and B. Schultes, *Journal of Sleep Research* **17**, 331 (2008).
- [164] H. S. Dashti, C. E. Smith, Y.-C. Lee, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, D. K. Arnett, J. Ordovas, and M. Garaulet, *Chronobiology International* **31**, 660 (2014).
- [165] H. S. Dashti, J. L. Follis, C. E. Smith, T. Tanaka, M. Garaulet, D. J. Gottlieb, A. Hruby, P. F. Jacques, J. C. Kieffe-de Jong, S. Lamon-Fava, *et al.*, *Diabetes Care* **38**, 1456 (2015).
- [166] K. Mirzaei, M. Xu, Q. Qi, L. De Jonge, G. A. Bray, F. Sacks, and L. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **99**, 392 (2014).
- [167] N. Amin, E. Byrne, J. Johnson, G. Chenevix-Trench, S. Walter, I. Nolte, J. Vink, R. Rawal, M. Mangino, A. Teumer, *et al.*, *Molecular Psychiatry* **17**, 1116 (2012).
- [168] P. Sulem, D. F. Gudbjartsson, F. Geller, I. Prokopenko, B. Feenstra, K. K. Aben, B. Franke, M. den Heijer, P. Kovacs, M. Stumvoll, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **20**, 2071 (2011).
- [169] G. McMahon, A. E. Taylor, G. D. Smith, and M. R. Munafó, *PloS One* **9**, e103448 (2014).
- [170] C. F. Thorn, E. Aklilu, T. E. Klein, and R. B. Altman, *Pharmacogenetics and Genomics* **22**, 73 (2012).
- [171] A. Yang, A. A. Palmer, and H. de Wit, *Psychopharmacology* **211**, 245 (2010).
- [172] C. Sachse, J. Brockmöller, S. Bauer, and I. Roots, *British Journal of Clinical Pharmacology* **47**, 445 (1999).
- [173] D. Manousaki, R. Mitchell, T. Dudding, S. Haworth, A. Harroud, V. Forgetta, R. L. Shah, J. Luan, C. Langenberg, N. J. Timpson, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **106**, 327 (2020).
- [174] X. Jiang, P. F. O'Reilly, H. Aschard, Y.-H. Hsu, J. B. Richards, J. Dupuis, E. Ingelsson, D. Karasik, S. Pilz, D. Berry, *et al.*, *Nature communications* **9**, 1 (2018).
- [175] E. Levy, D. Ménard, E. Delvin, S. Stan, G. Mitchell, M. Lambert, E. Ziv, J. C. Feoli-Fonseca, and E. Seidman, *Journal of Biological Chemistry* **276**, 39679 (2001).
- [176] C. Sandholt, T. Hansen, and O. Pedersen, *Nutrition & Diabetes* **2**, e37 (2012).
- [177] S. Li, J. H. Zhao, J. Luan, R. N. Luben, S. A. Rodwell, K.-T. Khaw, K. K. Ong, N. J. Wareham, and R. J. Loos, *The American Journal of Clinical Nutrition* **91**, 184 (2009).
- [178] K. S. Vimalaswaran, S. Li, J. H. Zhao, J. Luan, S. A. Bingham, K.-T. Khaw, U. Ekelund, N. J. Wareham, and R. J. Loos, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**,

- 425 (2009).
- [179] C. Dina, D. Meyre, S. Gallina, E. Durand, A. Körner, P. Jacobson, L. M. Carlsson, W. Kiess, V. Vatin, C. Lecoeur, *et al.*, *Nature Genetics* **39**, 724 (2007).
- [180] C. Hardman, P. Rogers, N. Timpson, and M. Munafo, *International Journal of Obesity* **38**, 730 (2014).
- [181] C. S. Fox, Y. Liu, C. C. White, M. Feitosa, A. V. Smith, N. Heard-Costa, K. Lohman, A. D. Johnson, M. C. Foster, D. M. Greenawalt, *et al.*, *PLoS Genetics* **8**, e1002695 (2012).
- [182] C. Celis-Morales, C. F. Marsaux, K. M. Livingstone, S. Navas-Carretero, R. San-Cristobal, C. B. O'donovan, H. Forster, C. Woolhead, R. Fallaize, A. L. Macready, *et al.*, *Obesity* (2016).
- [183] L. Brunkwall, U. Ericson, S. Hellstrand, B. Gullberg, M. Orho-Melander, and E. Sonestedt, *Food & Nutrition Research* **57** (2013).
- [184] E. Sonestedt, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, B. Hedblad, and M. Orho-Melander, *International Journal of Obesity* **35**, 1041 (2011).
- [185] H.-J. Lee, I. kyoung Kim, J. H. Kang, Y. Ahn, B.-G. Han, J.-Y. Lee, and J. Song, *Clinica Chimica Acta* **411**, 1716 (2010).
- [186] E. Sonestedt, C. Roos, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, and M. Orho-Melander, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1418 (2009).
- [187] M. Tanofsky-Kraff, J. C. Han, K. Anandalingam, L. B. Shomaker, K. M. Columbo, L. E. Wolkoff, M. Kozlosky, C. Elliott, L. M. Ranzenhofer, C. A. Roza, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1483 (2009).
- [188] C. H. Andreasen, K. L. Stender-Petersen, M. S. Mogensen, S. S. Torekov, L. Wegner, G. Andersen, A. L. Nielsen, A. Albrechtsen, K. Borch-Johnsen, S. S. Rasmussen, *et al.*, *Diabetes* **57**, 95 (2008).
- [189] R. A. Price, W.-D. Li, and H. Zhao, *BMC Medical Genetics* **9**, 1 (2008).
- [190] T. Huang, Q. Qi, Y. Li, F. B. Hu, G. A. Bray, F. M. Sacks, D. A. Williamson, and L. Qi, *The American journal of clinical nutrition* **99**, 1126 (2014).
- [191] T. M. Frayling, N. J. Timpson, M. N. Weedon, E. Zeggini, R. M. Freathy, C. M. Lindgren, J. R. Perry, K. S. Elliott, H. Lango, N. W. Rayner, *et al.*, *Science* **316**, 889 (2007).
- [192] F. Hosseini-Esfahani, G. Koochakpoor, M. S. Daneshpour, P. Mirmiran, B. Sedaghati-khayat, and F. Azizi, *Scientific Reports* **7**, 18057 (2017).
- [193] J. A. Mitchell, T. S. Church, T. Rankinen, C. P. Earnest, X. Sui, and S. N. Blair, *Obesity* **18**, 641 (2010).
- [194] T. Rankinen, T. Rice, M. Teran-Garcia, D. C. Rao, and C. Bouchard, *Obesity* **18**, 322 (2010).
- [195] A. Hazra, P. Kraft, R. Lazarus, C. Chen, S. J. Chanock, P. Jacques, J. Selhub, and D. J. Hunter, *Human Molecular Genetics* **18**, 4677 (2009).
- [196] T. Tanaka, P. Scheet, B. Giusti, S. Bandinelli, M. G. Piras, G. Usala, S. Lai, A. Mulas, A. M. Corsi, A. Vestri, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **84**, 477 (2009).
- [197] A. Hazra, P. Kraft, J. Selhub, E. L. Giovannucci, G. Thomas, R. N. Hoover, S. J. Chanock, and D. J. Hunter, *Nature Genetics* **40**, 1160 (2008).
- [198] B. R. Santos, N. C. Costa, T. R. Silva, K. Oppermann, J. A. Magalhães, G. Casanova, and P. M. Spritzer, *Plos one* **14**, e0226215 (2019).
- [199] J. Ahn, K. Yu, R. Stolzenberg-Solomon, K. C. Simon, M. L. McCullough, L. Gallicchio, E. J. Jacobs, A. Ascherio, K. Helzlsouer, K. B. Jacobs, *et al.*, *Human molecular genetics* **19**, 2739 (2010).
- [200] J. Dupuis, C. Langenberg, I. Prokopenko, R. Saxena, N. Soranzo, A. U. Jackson, E. Wheeler, N. L. Glazer, N. Bouatia-Naji, A. L. Gloyn, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 105 (2010).
- [201] M. Bi, W. H. L. Kao, E. Boerwinkle, R. C. Hoogeveen, L. J. Rasmussen-Torvik, B. C. Astor, K. E. North, J. Coresh, and A. Köttgen, *PloS one* **5**, e11690 (2010).
- [202] M. E. Matzko, G. Argyropoulos, G. C. Wood, X. Chu, R. J. McCarter, C. D. Still, and G. S. Gerhard, *Obesity Surgery* **22**, 783 (2012).
- [203] U. Mager, T. Degenhardt, L. Pulkkinen, M. Kolehmainen, A.-M. Tolppanen, J. Lindström, J. G. Eriksson, C. Carlberg, J. Tuomilehto, M. Uusitupa, *et al.*, *PLoS One* **3**, e2941 (2008).
- [204] Q. Qi, G. A. Bray, F. B. Hu, F. M. Sacks, and L. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**, 506 (2012).
- [205] I. K. S. array BMI Consortium *et al.*, *Human molecular genetics* **22**, 184 (2012).
- [206] E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt, K. L. Monda, G. Thorleifsson, A. U. Jackson, H. L. Allen, C. M. Lindgren, R. Mägi, J. C. Randall, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 937 (2010).
- [207] J. A. Nettleton, J. L. Follis, J. S. Ngwa, C. E. Smith, S. Ahmad, T. Tanaka, M. K. Wojczynski, T. Voortman, R. N. Lemaitre, K. Kristiansson, *et al.*, *Human molecular genetics* **24**, 4728 (2015).
- [208] D. Shungin, T. W. Winkler, D. C. Croteau-Chonka, T. Ferreira, A. E. Locke, R. Mägi, R. J. Strawbridge, T. H. Pers, K. Fischer, A. E. Justice, *et al.*, *Nature* **518**, 187 (2015).
- [209] I. M. Heid, A. U. Jackson, J. C. Randall, T. W. Winkler, L. Qi, V. Steinthorsdottir, G. Thorleifsson, M. C. Zillikens, E. K. Speliotes, R. Mägi, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 949 (2010).
- [210] M. P. Horan, S. Y. Chai, N. Munusamy, K. H. Tay, L. Wienholt, J. A. Tye-Din, J. Daveson, M. Varney, and T. Badrick, *Journal of clinical pathology* **71**, 900 (2018).
- [211] C. Catassi and A. Fasano, *The American journal of medicine* **123**, 691 (2010).
- [212] Y. Hamid, C. Rose, S. Urhammer, C. Glümer, R. Nolsøe, O. Kristiansen, T. Mandrup-Poulsen, K. Borch-Johnsen, T. Jorgensen, T. Hansen, *et al.*, *Diabetologia* **48**, 251 (2005).
- [213] J. M. Major, K. Yu, W. Wheeler, H. Zhang, M. C. Cornelis, M. E. Wright, M. Yeager, K. Snyder, S. J. Weinstein, A. Mondul, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **20**, 3876 (2011).
- [214] L. Ferrucci, J. R. Perry, A. Matteini, M. Perola, T. Tanaka, K. Silander, N. Rice, D. Melzer, A. Murray, C. Cluett, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **84**, 123 (2009).
- [215] T. M. Teslovich, K. Musunuru, A. V. Smith, A. C. Edmondson, I. M. Stylianou, M. Koseki, J. P. Pirruccello, S. Ripatti, D. I. Chasman, C. J. Willer, *et al.*, *Nature* **466**, 707 (2010).
- [216] S. Kathiresan, O. Melander, C. Guiducci, A. Surti, N. P. Burt, M. J. Rieder, G. M. Cooper, C. Roos, B. F. Voight, A. S. Havulinna, *et al.*, *Nature genetics* **40**, 189 (2008).
- [217] C. J. Willer, S. Sanna, A. U. Jackson, A. Scuteri, L. L. Bonnycastle, R. Clarke, S. C. Heath, N. J. Timpson, S. S. Najjar, H. M. Stringham, *et al.*, *Nature genetics* **40**, 161 (2008).
- [218] M. Teran-Garcia, N. Santoro, T. Rankinen, J. Bergeron, T. Rice, A. S. Leon, D. Rao, J. S. Skinner, R. N. Bergman, J.-P. Després, *et al.*, *Diabetes* **54**, 2251 (2005).
- [219] G. S. Sago, I. Tatt, G. Salanti, A. S. Butterworth, N. Sarwar, M. van Maarle, J. W. Jukema, B. Wiman, J. J. Kastelein, A. M. Bennet, *et al.*, *American Journal of Epidemiology* **168**, 1233 (2008).
- [220] E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits, I. M. Heid, and F. Kronenberg, *Experimental Gerontology* **44**, 136 (2009).
- [221] R. Wagner, F. Machicao, A. Fritsche, N. Stefan, H.-U. Häring, and H. Staiger, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* **10**, e5 (2013).
- [222] C. M. Lindgren, I. M. Heid, J. C. Randall, C. Lamina, V. Steinthorsdottir, L. Qi, E. K. Speliotes, G. Thorleifsson, C. J. Willer, B. M. Herrera, *et al.*, *PLoS Genetics* **5**, e1000508 (2009).
- [223] D. S. Evans, M. A. Calton, M. J. Kim, P.-Y. Kwok, I. Miljkovic, T. Harris, A. Koster, Y. Liu, G. J. Tranah, N. Ahituv, *et al.*, *PloS One* **9**, e96805 (2014).

- [224] R. J. Loos, C. M. Lindgren, S. Li, E. Wheeler, J. H. Zhao, I. Prokopenko, M. Inouye, R. M. Freathy, A. P. Attwood, J. S. Beckmann, *et al.*, *Nature Genetics* **40**, 768 (2008).
- [225] A. Hinney, A.-L. Volckmar, and N. Knoll, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **114**, 147 (2013).
- [226] F. Stutzmann, V. Vatin, S. Cauchi, A. Morandi, B. Jouret, O. Landt, P. Tounian, C. Levy-Marchal, R. Buzzetti, L. Pinelli, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **16**, 1837 (2007).
- [227] E. H. Young, N. J. Wareham, S. Farooqi, A. Hinney, J. Hebebrand, S. Scherag, Andréand O'Rahilly, I. Barroso, and M. S. Sandhu, *International Journal of Obesity* **31**, 1437 (2007).
- [228] I. Heid, C. Vollmert, A. Hinney, A. Döring, F. Geller, H. Löwel, H. Wichmann, T. Illig, J. Hebebrand, and F. Kronenberg, *Journal of Medical Genetics* **42**, e21 (2005).
- [229] F. Geller, K. Reichwald, A. Dempfle, T. Illig, C. Vollmert, S. Herpertz, W. Siffert, M. Platzer, C. Hess, T. Gudermann, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **74**, 572 (2004).
- [230] A. Liebert, S. López, B. L. Jones, N. Montalva, P. Gerbault, W. Lau, M. G. Thomas, N. Bradman, N. Maniatis, and D. M. Swallow, *Human genetics* **136**, 1445 (2017).
- [231] L. C. Olds and E. Sibley, *Human molecular genetics* **12**, 2333 (2003).
- [232] F. Imtiaz, E. Savilahti, A. Sarnesto, D. Trabzuni, K. Al-Kahtani, I. Kagevi, M. Rashed, B. Meyer, and I. Järvelä, *Journal of medical genetics* **44**, e89 (2007).
- [233] N. S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti, J. D. Terwilliger, L. Peltonen, and I. Järvelä, *Nature genetics* **30**, 233 (2002).
- [234] J. M. Lane, A.-M. Chang, A. C. Bjorntes, D. Aeschbach, C. Anderson, B. E. Cade, S. W. Cain, C. A. Czeisler, S. A. Gharib, J. J. Gooley, *et al.*, *Diabetes* **65**, 1741 (2016).
- [235] V. Lyssenko, C. L. Nagorny, M. R. Erdos, N. Wierup, A. Jonsson, P. Spégl, M. Bugliani, R. Saxena, M. Fex, N. Pulizzi, *et al.*, *Nature Genetics* **41**, 82 (2009).
- [236] A. Jonsson, C. Ladenvall, T. S. Ahluwalia, J. Kravic, U. Krus, J. Taneera, B. Isomaa, T. Tuomi, E. Renström, L. Groop, *et al.*, *Diabetes* **62**, 2978 (2013).
- [237] A. K. Manning, M.-F. Hivert, R. A. Scott, J. L. Grimsby, N. Bouatia-Naji, H. Chen, D. Rybin, C.-T. Liu, L. F. Bielak, I. Prokopenko, *et al.*, *Nature Genetics* **44**, 659 (2012).
- [238] C. Holzapfel, M. Siegrist, M. Rank, H. Langhof, H. Grallert, J. Baumert, C. Irimie, N. Klopp, B. Wolfarth, T. Illig, *et al.*, *European Journal of Endocrinology* **164**, 205 (2011).
- [239] L. Goni, D. Sun, Y. Heianza, T. Wang, T. Huang, M. Cuervo, J. A. Martínez, X. Shang, G. A. Bray, F. M. Sacks, *et al.*, *Journal of Lipid Research* **59**, 155 (2018).
- [240] L. Goni, D. Sun, Y. Heianza, T. Wang, T. Huang, J. A. Martínez, X. Shang, G. A. Bray, S. R. Smith, F. M. Sacks, *et al.*, *European Journal of Nutrition* , 1 (2018).
- [241] L. Goni, M. Cuervo, F. I. Milagro, and J. A. Martínez, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **7**, 232 (2014).
- [242] J. I. Kang, C. I. Park, K. Namkoong, and S. J. Kim, *Chronobiology International* **32**, 568 (2015).
- [243] M. Garaulet, M. D. Corbalán-Tutau, J. A. Madrid, J. C. Baraza, L. D. Parnell, Y.-C. Lee, and J. M. Ordovas, *Journal of the American Dietetic Association* **110**, 917 (2010).
- [244] D. Corella, L. Qi, J. V. Sorli, D. Godoy, O. Portoles, O. Coltell, A. S. Greenberg, and J. M. Ordovas, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **90**, 5121 (2005).
- [245] J. Ruiz, E. Larrarte, J. Margareto, R. Ares, P. Alkorta, and I. Labayen, *British journal of nutrition* **106**, 486 (2011).
- [246] D. J. Liu, G. M. Peloso, H. Yu, A. S. Butterworth, X. Wang, A. Mahajan, D. Saleheen, C. Emdin, D. Alam, A. C. Alves, *et al.*, *Nature genetics* **49**, 1758 (2017).
- [247] L. M. Delahanty, Q. Pan, K. A. Jablonski, K. E. Watson, J. M. McCaffery, A. Shuldiner, S. E. Kahn, W. C. Knowler, J. C. Florez, P. W. Franks, *et al.*, *Diabetes Care* **35**, 363 (2012).
- [248] E. Goyenechea, M. D. Parra, and J. A. Martínez, *British Journal of Nutrition* **96**, 965 (2006).
- [249] C. Galbete, J. Toledo, M. Martínez-González, J. A. Martínez, F. Guillén-Grima, and A. Martí, *Genes & Nutrition* **8**, 61 (2013).
- [250] L. Goni, L. Qi, M. Cuervo, F. I. Milagro, W. H. Saris, I. A. MacDonald, D. Langin, A. Astrup, P. Arner, J.-M. Oppert, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **106**, 902 (2017).
- [251] C. J. Lynch and S. H. Adams, *Nature Reviews Endocrinology* **10**, 723 (2014).
- [252] M. Xu, Q. Qi, J. Liang, G. A. Bray, F. B. Hu, F. M. Sacks, and L. Qi, *Circulation* **127**, 1283 (2013).
- [253] R. A. Scott, V. Lagou, R. P. Welch, E. Wheeler, M. E. Montasser, J. Luan, R. Mägi, R. J. Strawbridge, E. Rehnberg, S. Gustafsson, *et al.*, *Nature Genetics* **44**, 991 (2012).
- [254] M. Mattila, I. Erlund, H.-S. Lee, S. Niinistö, U. Uusitalo, C. A. Aronsson, S. Hummel, H. Parikh, S. S. Rich, W. Hagopian, *et al.*, *Diabetologia* **63**, 278 (2020).
- [255] A. J. Michels, T. M. Hagen, and B. Frei, *Annual Review of Nutrition* **33**, 45 (2013).
- [256] N. J. Timpson, N. G. Forouhi, M.-J. Brion, R. M. Harbord, D. G. Cook, P. Johnson, A. McConnachie, R. W. Morris, S. Rodriguez, J. Luan, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **92**, 375 (2010).
- [257] M. D. Glidden, K. Aldabbagh, N. B. Phillips, K. Carr, Y.-S. Chen, J. Whittaker, M. Phillips, N. P. Wickramasinghe, N. Rege, M. Swain, *et al.*, *Journal of Biological Chemistry* **293**, 47 (2018).
- [258] A. Stančáková, T. Kuulasmaa, J. Paananen, A. U. Jackson, L. L. Bonnycastle, F. S. Collins, M. Boehnke, J. Kuusisto, and M. Laakso, *Diabetes* **58**, 2129 (2009).
- [259] M. Fan, W. Li, L. Wang, S. Gu, S. Dong, M. Chen, H. Yin, J. Zheng, X. Wu, J. Jin, *et al.*, "Association of slc30a8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis," (2016).
- [260] Y. Jing, Q. Sun, Y. Bi, S. Shen, and D. Zhu, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **21**, 398 (2011).
- [261] S. Cauchi, S. Del Guerra, H. Choquet, V. DAleo, C. J. Groves, R. Lupi, M. I. McCarthy, P. Froguel, and P. Marchetti, *Molecular genetics and metabolism* **100**, 77 (2010).
- [262] A. Sutton, H. Khoury, C. Prip-Buus, C. Cepanec, D. Pessayre, and F. Degoul, *Pharmacogenetics and Genomics* **13**, 145 (2003).
- [263] T. Algarve, F. Barbisan, E. Ribeiro, M. Duarte, M. Mânica-Cattani, C. Mostardeiro, A. Lenz, and I. da Cruz, *Genetics and Molecular Research* **12**, 5134 (2013).
- [264] W. Stahl and H. Sies, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* **1740**, 101 (2005).
- [265] J. Tucker and D. Townsend, *Biomedicine & Pharmacotherapy* **59**, 380 (2005).
- [266] S. B. Nimse and D. Pal, *Rsc Advances* **5**, 27986 (2015).
- [267] J. A. Martinez, S. Navas-Carretero, W. H. Saris, and A. Astrup, *Nature Reviews Endocrinology* **10**, 749 (2014).
- [268] M. Heni, S. Herberg-Schäfer, F. Machicao, H.-U. Häring, and A. Fritsche, *Diabetes Care* **35**, e24 (2012).
- [269] A. Haupt, C. Thamer, M. Heni, C. Ketterer, J. Machann, F. Schick, F. Machicao, N. Stefan, C. D. Claussen, H.-U. Häring, *et al.*, *Diabetes* **59**, 747 (2010).
- [270] J. Kozlitina, E. Smagris, S. Stender, B. G. Nordestgaard, H. H. Zhou, A. Tybjaerg-Hansen, T. F. Vogt, H. H. Hobbs, and J. C. Cohen, *Nature genetics* **46**, 352 (2014).
- [271] Y. Lu, F. R. Day, S. Gustafsson, M. L. Buchkovich, J. Na, V. Bataille, D. L. Cousminer, Z. Dastani, A. W. Drong, T. Esko, *et al.*, *Nature communications* **7**, 1 (2016).
- [272] C.-T. Liu, K. L. Young, J. A. Brody, M. Olden, M. K. Wojczynski, N. Heard-Costa, G. Li, A. C. Morrison, D. Muzny, R. A. Gibbs, *et al.*, *Circulation: Cardiovascular Genetics* **7**, 344 (2014).
- [273] H. Mei, W. Chen, F. Jiang, J. He, S. Srinivasan, E. N. Smith, N. Schork, S. Murray, and G. S. Berenson, *PloS one* **7**, e31470 (2012).
- [274] A. Scherag, C. Dina, A. Hinney, V. Vatin, S. Scherag, C. I. Vogel, T. D. Müller, H. Grallert, H.-E. Wichmann, B. Balkau, *et al.*, *PLoS Genet* **6**, e1000916 (2010).



- [275] C. J. Willer, E. K. Speliotes, R. J. Loos, S. Li, C. M. Lindgren, I. M. Heid, S. I. Berndt, A. L. Elliott, A. U. Jackson, C. Lamina, *et al.*, *Nature genetics* **41**, 25 (2009).
- [276] G. Thorleifsson, G. B. Walters, D. F. Gudbjartsson, V. Steinthorsdottir, P. Sulem, A. Helgadóttir, U. Styrkarsdóttir, S. Gretarsdóttir, S. Thorlacius, I. Jonsdóttir, *et al.*, *Nature genetics* **41**, 18 (2009).
- [277] R. Larder, M. M. Sim, P. Gulati, R. Antrobus, Y. L. Tung, D. Rimmington, E. Ayuso, J. Poley-Wolf, B. Y. Lam, C. Dias, *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **114**, 9421 (2017).



10. Avisos

O Relatório é FORNECIDO E UTILIZÁVEL NA CONDIÇÃO E COM OS CONTEÚDOS NELE PATENTES, OBJETIVAMENTE COMO ESTÃO APRESENTADOS, OS QUAIS REFLETEM O ESTADO DA ARTE E DO CONHECIMENTO DISPONÍVEIS NA PRESENTE DATA NA HEARTGENETICS.

A HEARTGENETICS NÃO GARANTE POR QUALQUER FORMA QUE O RELATÓRIO SEJA ADEQUADO A QUALQUER PROPÓSITO OU OBJETIVO, INCLUINDO como instrumento auxiliar de diagnóstico ou outro vinculativos para os profissionais de saúde.

O grau de confiança na informação constante do Relatório fornecido pela HeartGenetics depende da discricionariedade e autonomia técnicas do profissional de saúde responsável pela requisição do Teste e/ou outro que seja responsável pelo acompanhamento clínico do paciente.

O uso deste Relatório é totalmente por conta, risco e sob responsabilidade dos referidos paciente e profissional de saúde requisitante e/ou que efetua/m o acompanhamento clínico do paciente.

As variantes genéticas estudadas são responsáveis apenas por uma parte da complexidade do ser humano. Pode haver genes desconhecidos, fatores ambientais ou opções de estilo de vida que são muito mais importantes para conseguir um entendimento holístico do indivíduo. Todas as dúvidas e/ou incongruências que o Relatório suscite devem ser amplamente avaliadas e discutidas com o profissional de saúde requisitante e/ou que efetua/m o acompanhamento clínico do paciente e, sempre que necessário ou aconselhável, as informações do Relatório devem poder ser escrutinadas e/ou validadas por outros meios auxiliares de investigação e/ou de diagnóstico.

O teor dos Relatórios pode causar impacto no paciente, devendo ser transmitido em devido contexto clínico e com particular recomendação para indivíduos sensíveis ou impressionáveis.

O paciente pode descobrir informação contida no seu material genético (nas vertentes analisadas) que não antecipava e que lhe podem causar comoção, decepção, irritabilidade ou outro tipo de reações que justifiquem uma ajuda psicológica ou psiquiátrica.

O profissional de saúde é particularmente advertido para a necessidade de dar a entender adequadamente ao paciente o teor do Relatório, esclarecendo-o com detalhe e materialidade.

Os profissionais de saúde permanecem responsáveis pela correta leitura, compreensão e explicação do conteúdo do Relatório aos pacientes e são e permanecem exclusivamente responsáveis pela utilização do Relatório, em contexto clínico, seja como meio auxiliar de diagnóstico ou outro.

O RELATÓRIO NÃO ANALISA PROBABILIDADES DE CONTRAÇÃO DE QUALQUER DOENÇA NEM MAPEIA E/OU CRUZA OU DESPISTA QUALQUER CONDIÇÃO FÍSICA, PSICOLÓGICA, PATOLOGIA PARA ALÉM DOS FATORES IDENTIFICADOS NO RELATÓRIO.

O CONTEÚDO CONSTANTE DO RELATÓRIO É FORNECIDO OBJETIVAMENTE EM FUNÇÃO DA AMOSTRA BIOLÓGICA ANALISADA, SEM QUALQUER INTERPRETAÇÃO PESSOAL DIRIGIDA A UM INDIVÍDUO CONCRETO E DETERMINADO.

O RELATÓRIO NÃO ENCERRA EM SI MESMO QUALQUER CONSELHO MÉDICO E NÃO DISPENSA OU PRETENDE SUBSTITUIR-SE AO CONSELHO OU RECOMENDAÇÃO MÉDICOS.

A HEARTGENETICS NÃO SERÁ RESPONSÁVEL POR QUALQUER TIPO DE PERDA OU PREJUÍZO EVENTUAL OU ALEGADAMENTE DECORRENTES DO ACESSO INDEVIDO AO RELATÓRIO POR PESSOAS NÃO AUTORIZADAS APÓS A DISPONIBILIZAÇÃO DO MESMO NA ÁREA DE CLIENTE DO PORTAL DA HEARTGENETICS AO MÉDICO REQUISITANTE E NEM POR DANOS EVENTUALMENTE EMERGENTES DO USO DO RELATÓRIO FORA DO CONTEXTO E PARA OUTROS FINS QUE NÃO OS QUE CONSTITUÍRAM O OBJETO DA REQUISIÇÃO PELO MÉDICO REQUISITANTE.

LIMITAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

A HeartGenetics não exclui e/ou limita a sua responsabilidade quando tal é proibido por lei. Na extensão máxima permitida por lei, a HeartGenetics é responsável pelos danos direta e exclusivamente emergentes da ação ou omissão imputáveis à HeartGenetics e/ou ao pessoal ao seu serviço a título de dolo ou negligência grosseira na realização dos testes e correta reprodução dos resultados no Relatório. Sem prejuízo do que antecede e na extensão máxima permitida por lei, a responsabilidade cumulativa e total da HeartGenetics não excederá o valor total do Teste (de onde terá emergido a responsabilidade) desde que tal tenha sido faturado e recebido pela HeartGenetics.

ATÉ O MÁXIMO PERMITIDO PELA LEI, A HEARTGENETICS E OS SEUS PARCEIROS NÃO SERÃO RESPONSÁVEIS POR QUALQUER DANO DIRETO OU LUCRO CESSANTE EMERGENTE DE MERA NEGLIGÊNCIA OU FALTA DE ZELO E DILIGÊNCIA MERAMENTE RAZOÁVEIS.

ATÉ O MÁXIMO PERMITIDO PELA LEI, A HEARTGENETICS E OS SEUS PARCEIROS NÃO SERÃO RESPONSÁVEIS POR QUAISQUER DANOS DIRETOS, INDIRETOS, LUCROS CESSANTES, CUSTOS, DESPESAS OU QUAISQUER CONSEQUÊNCIAS EMERGENTES OU CORRELACIONADAS COM: (a) O USO OU A INCAPACIDADE DE USAR O RELATÓRIO PARA QUALQUER FIM INDIVIDUAL OU INSTITUCIONAL; (b) QUALQUER AÇÃO OU OMISSÃO DETERMINADAS POR TERCEIROS ALHEIOS À HEARTGENETICS E EM CONSEQUÊNCIA DE DETERMINADA LEITURA E/OU INTERPRETAÇÃO PRÓPRIAS DO RELATÓRIO DO TESTE A QUE A HEARTGENETICS É ALHEIA, AINDA QUE TAIS INTERPRETAÇÕES, LEITURAS OU DECISÕES SEJAM CIENTIFICAMENTE ERRADAS OU SE MOSTREM COBERTAS DE ERRO MANIFESTO DE APRECIACÃO OU OUTRO; (c) ACESSO NÃO AUTORIZADO, PERDA E/OU ADULTERAÇÃO DE DADOS, DISSEMINAÇÃO OU UTILIZAÇÃO ABUSIVA, QUANDO TAIS EVENTOS DECORRAM FORA DA ÁREA SOB CONTROLE DIRETO DE OPERAÇÕES DA HEARTGENETICS; (d) EVENTOS DE FORÇA MAIOR, CASO FORTUITO OU AÇÃO DE TERCEIROS FORA DO CONTROLE DA HEARTGENETICS OU DOS SEUS PARCEIROS.

SEMPRE QUE A LEI APLICÁVEL DETERMINE QUE A RESPONSABILIDADE NÃO PODE SER EXCLUÍDA OU LIMITADA, AS EXCLUSÕES E LIMITAÇÕES ACIMA INDICADAS DEVERÃO SER INTERPRETADAS E APLICADAS NA MÁXIMA EXTENSÃO PERMITIDA POR LEI.

No desenvolvimento da sua atividade a HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumpre com rigor todas as exigências previstas na legislação adotada pelas instâncias da União Europeia.

Cabe aos parceiros da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA e Germano de Sousa Centro de Medicina Laboratorial o cumprimento das normas internas dos ordenamentos jurídicos respetivos. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA e a Germano de Sousa Centro de Medicina Laboratorial não se responsabilizam por eventuais violações das normas vigentes nos países de origem dos seus parceiros. © 2021 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Todos os direitos dos conteúdos e ícones reservados.