



**FoodHealth<sup>®</sup>**

by LIFESTYLE<sup>©</sup>ENOMICS



**HEARTGENETICS**  
GENETICS & BIOTECHNOLOGY

**LIFESTYLE<sup>©</sup>ENOMICS<sup>®</sup>**



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. 25)
  - ao seu comportamento (pg. 48)
- Informações técnicas (pg. 54)
- Referências (pg. 66)

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: contém os seus resultados detalhados para as áreas do corpo, alimentação e comportamento, respetivamente
- Secções 7 - 9: contém 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: contém informações detalhadas para as áreas do corpo, alimentação e comportamento, respetivamente
- Secções 7 - 9: contém 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 94 variantes genéticas, presentes em 67 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 **COMPORTEMENTO**.

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 94 variantes genéticas em 67 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 criterios 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:

N.A.

Data de nascimento:

N.A.

Género:

N.A.

Idade:

N.A.

### Amostra

Tipo de amostra:

N.A.

Referência:

N.A.

Data de requisição:

2020-11-16

Data de entrada:

N.A.

Data de entrega:

N.A.

### Requisitante

Nome do médico:

N.A.

## 4. Mensagens principais a reter



- O(s) valor(es) de Glicemia, Hemoglobina glicada, Colesterol LDL, Colesterol Total, Triglicéridos, Gama GT, AST/GOT, ALT/GPT 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 Sódio, Vitamina B12 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 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

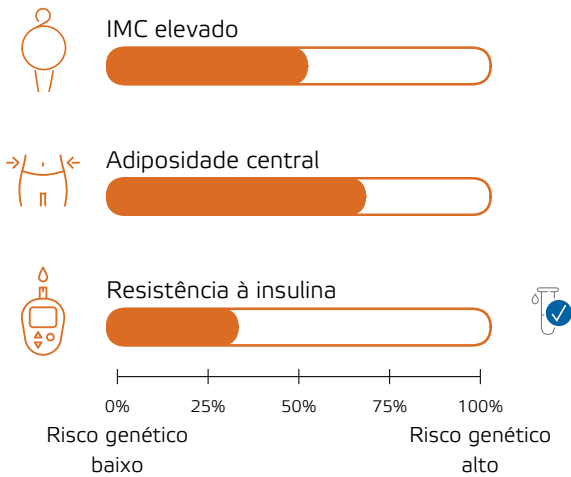


### O seu corpo

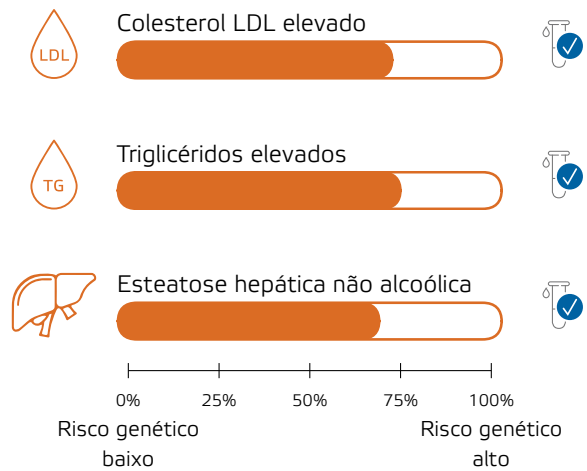
Descubra qual a predisposição genética para a sua composição corporal. A genética influencia a estrutura corporal de cada indivíduo, contribuindo para o controlo de peso e metabolismo nutricional. O impacto da sua predisposição genética para a composição corporal pode ser modificado por uma alimentação 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.

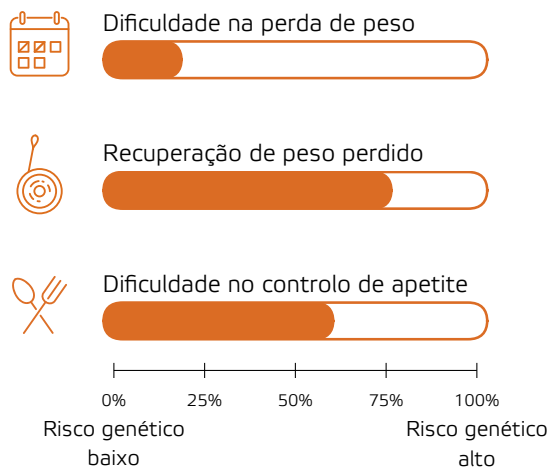
#### Metabolismo Geral



#### 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.



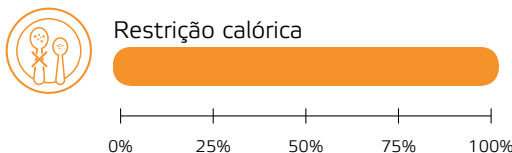
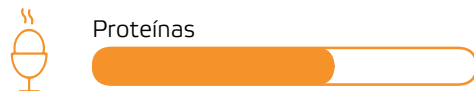
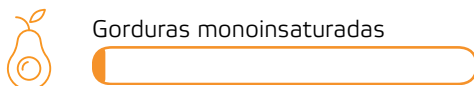
## A sua alimentação

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



### Impacto negativo



0% 25% 50% 75% 100%



Intolerância primária à lactose  
O seu genótipo não está associado a intolerância primária à lactose.

Intolerância ao glúten  
Apresenta um perfil genético de predisposição baixa 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



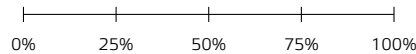
Adoção de estratégias de saciedade



Sono regular



Prática de exercício físico



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

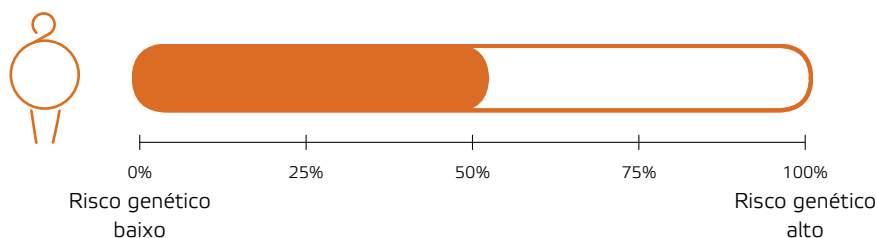
### 6.1. O seu corpo

#### 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 predisposição intermédia 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:



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>APOA1</i>	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	G
<i>BDNF</i>	-	rs10767664	c.-22+16205A>T	-	A
<i>CLOCK</i>	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
<i>FTO</i>	-	rs1121980	c.46-34805G>A	-	GA
<i>FTO</i>	CR119357	rs1558902	c.46-40478T>A	-	AT



<i>FTO</i>	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
<i>GIPR</i>	-	rs2287019	c.886+14T>C	-	C
<i>MC4R</i>	CM030481	rs2229616	c.307A>G	p.Ile103Val	G
<i>MC4R</i>	CM030483	rs52820871	c.751C>A	p.Leu251Ile	A
<i>PCSK1</i>	CM1311914	rs6235	c.2069C>G	p.Thr690Ser	GC
<i>TCF7L2</i>	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	C
<i>TFAP2B</i>	-	rs987237	c.602-724A>G	-	AG

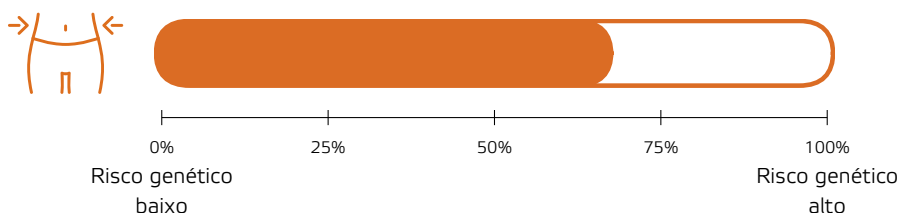
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



### 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 considerável para acumular gordura na zona abdominal, que geralmente está associada a maior gordura em torno dos órgãos. Pessoas com este perfil genético têm frequentemente uma estrutura corporal em forma de maçã.

#### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
APOA1	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	G
FTO	-	rs1121980	c.46-34805G>A	-	GA
FTO	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
PCSK1	CM1311914	rs6235	c.2069C>G	p.Thr690Ser	GC
PER2	-	rs2304672	c.-12C>G	-	C
PROX1	-	rs340874	c.-68+2590T>C	-	C
TFAP2B	-	rs987237	c.602-724A>G	-	AG



---

<sup>1</sup>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.

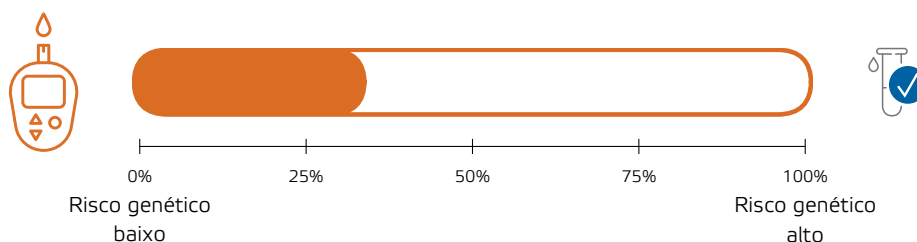




### 6.1.1.3 Resistência à insulina

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

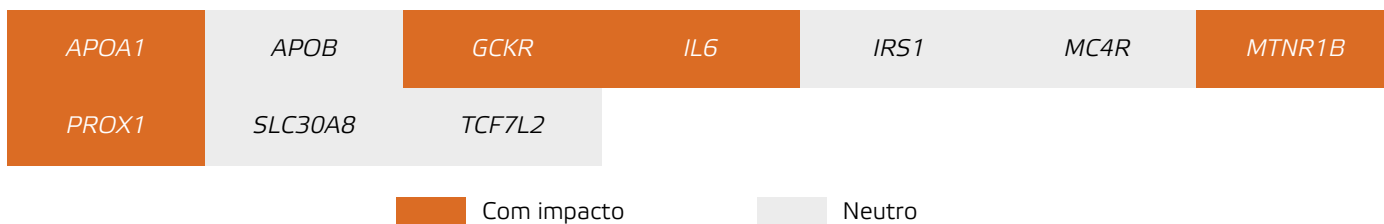
Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Glicémia	88.0	70 - 110	mg / dL
Hemoglobina glicada	38.0	< 42	mmol / mol

#### Análise dos resultados

- Os seus genes indicam uma predisposição intermédia 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:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>APOA1</i>	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	G
<i>GCKR</i>	CR118767	rs780094	c.1423-418T>C	-	CT
<i>IL6</i>	CR983402	rs1800795	c.-237G>C	-	G
<i>MTNR1B</i>	CR110512	rs10830963	c.223+5596C>G	-	CG
<i>PROX1</i>	-	rs340874	c.-68+2590T>C	-	C

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



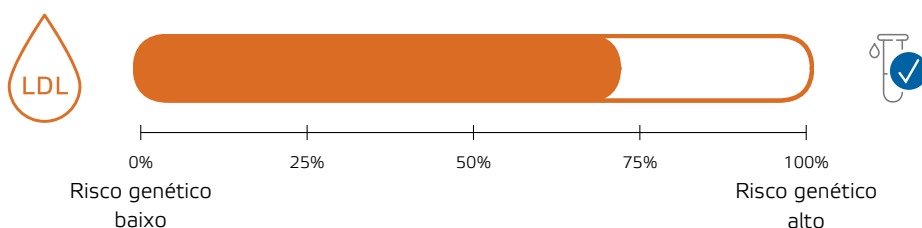


## 6.1.2. Metabolismo Lipídico

### 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

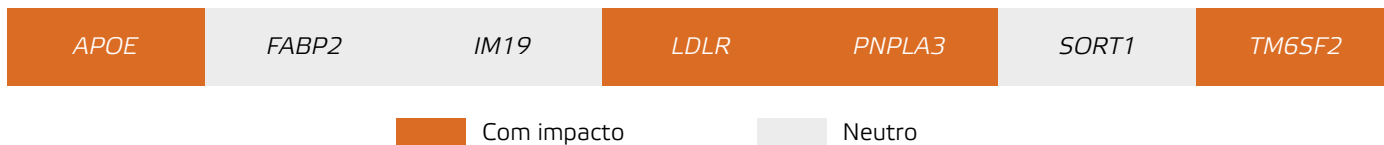
Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Colesterol Total	185.0	< 190	mg / dL
Colesterol HDL	49.0	M: 35 - 55; F: 45 - 65	mg / dL
Colesterol LDL	111.0	< 115	mg / dL

#### Análise dos resultados

- O seu perfil genético sugere uma maior predisposição para níveis aumentados de colesterol LDL (mau colesterol) em circulação.
- O(s) valor(es) de Colesterol LDL, Colesterol HDL, Colesterol Total 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>APOE</i>	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	CT
<i>APOE</i>	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	C
<i>LDLR</i>	-	rs6511720	c.67+2015G>T	-	G
<i>PNPLA3</i>	CM086892	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
<i>TM6SF2</i>	CM143615	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G

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

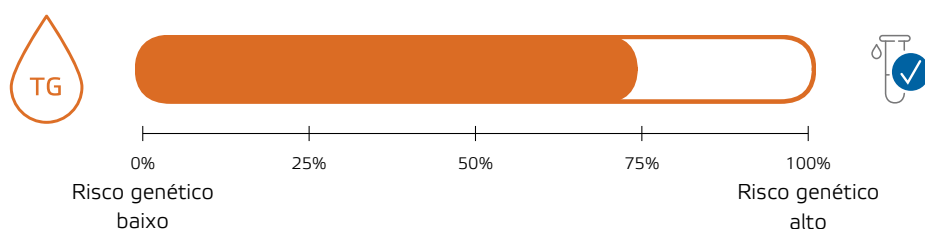




### 6.1.2.2 Triglicéridos elevados

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

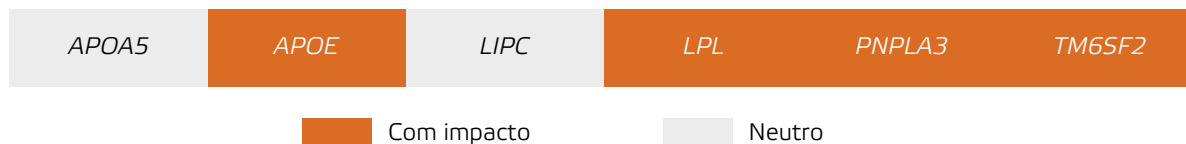
Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Triglicéridos	124.0	< 150	mg / dL

#### 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 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
APOE	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	CT
APOE	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	C
LPL	CS931395	rs320	c.1322+483G>T	-	T



<i>LPL</i>	CM900164	rs328	c.1421G>C	p.Term474Ser	C
<i>PNPLA3</i>	CM086892	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
<i>TM6SF2</i>	CM143615	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G

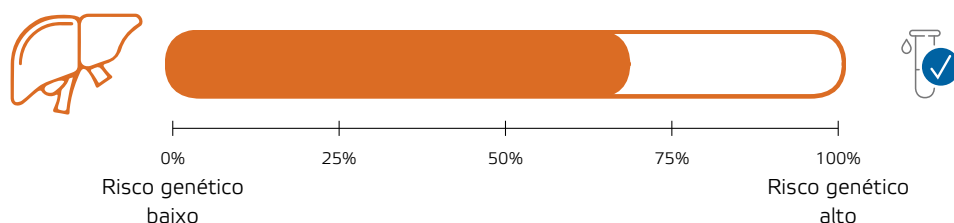
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



### 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

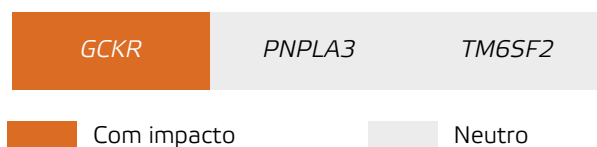
Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
ALT/GPT	18.0	10 - 49	U / l
AST/GOT	14.0	< 34	U / l
Proteína C reativa	0.549	0.05 - 1	mg / dL
Gama GT	22.0	M: < 73; F: < 38	U / l

#### 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 Gama GT, AST/GOT, ALT/GPT, 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>GCKR</i>	CR118767	rs780094	c.1423-418T>C	-	CT

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

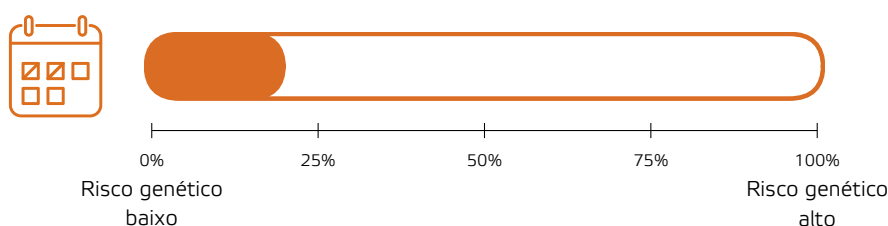


### 6.1.3. Gestão de peso

#### 6.1.3.1 Dificuldade na perda de peso

A dificuldade na perda de peso resulta, frequentemente, de erros alimentares associados ao sedentarismo e a fatores genéticos menos favoráveis [14]. De modo a otimizar a estratégia de perda de peso, é importante ter em consideração o perfil genético [15]. O conhecimento de que existe uma maior dificuldade intrínseca na redução de peso corporal permite identificar uma necessidade acrescida de adesão à estratégia definida e de adoção permanente de um estilo de vida que permita manter um peso saudável [16, 17].

#### Resultado genético

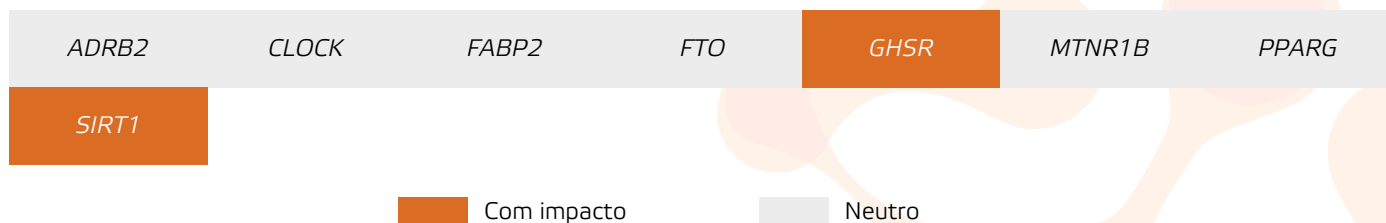


#### Análise dos resultados

- O seu perfil genético predispõe a uma menor dificuldade em perder peso. Isso significa que, no seu caso particular, deve responder favoravelmente a uma intervenção para perda de peso, caso tal faça parte dos seus objetivos.

#### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>GHSR</i>	CR084002	rs490683	g.172175074C>G	-	G
<i>SIRT1</i>	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	A

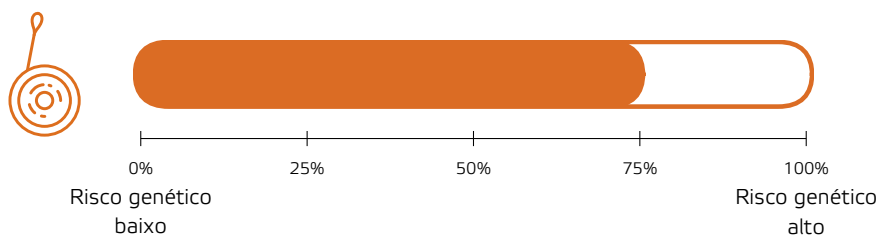
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

Nota: As variantes estudadas nos genes *ADRB2* e *MTNR1B* apresentam dimorfismo sexual para este parâmetro. A variante de *ADRB2* é considerada apenas para o género masculino e a de *MTNR1B* para o género feminino.

### 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 [18, 19]. 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 [20, 21].

#### Resultado genético

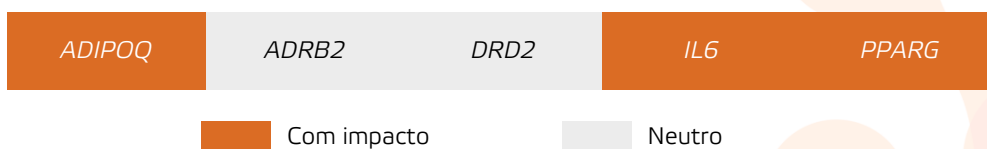


#### Análise dos resultados

- Os seus resultados demonstram uma predisposição elevada 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
ADIPOQ	CR052432	rs17300539	c.-1138A>G	-	G
IL6	CR983402	rs1800795	c.-237G>C	-	G
PPARG	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C

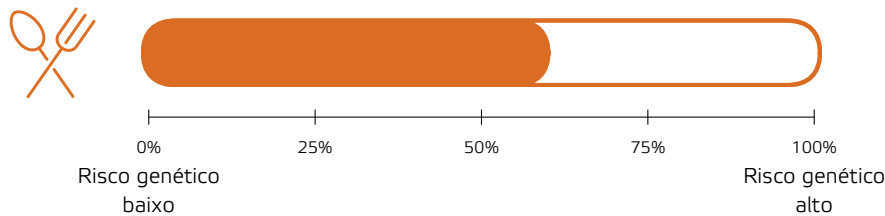
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).

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 [22]. Em várias áreas do cérebro, a informação de estímulos gustativos é integrada com os sinais de fome, saciedade e apetite [23]. 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 [24], estando descritas, na literatura científica, diversas variantes genéticas que afetam o controlo da homeostase energética e da ingestão alimentar [25, 26, 27].

#### Resultado genético

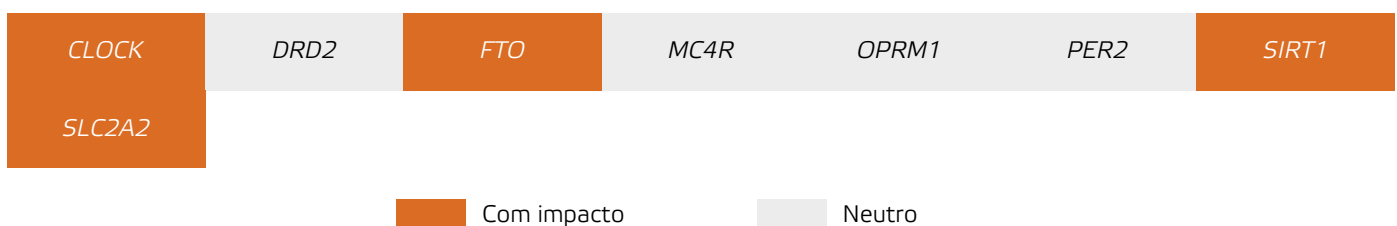


#### Análise dos resultados

- 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 genótipo para o gene *SIRT1* encontra-se associado à secreção de níveis mais elevados de grelina (a hormona da fome) e a uma maior ingestão de gordura saturada.
- É portador de uma variante genética frequentemente associada a maior vontade para ingerir alimentos doces.
- 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:





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>CLOCK</i>	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
<i>FTO</i>	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
<i>SIRT1</i>	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	A
<i>SLC2A2</i>	CM941277	rs5400	c.329C>T	p.Thr110Ile	CT

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





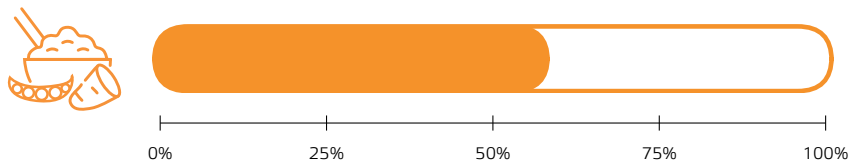


## 6.2. A sua alimentação

### 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 [28]. 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 [29].

#### Resultado genético



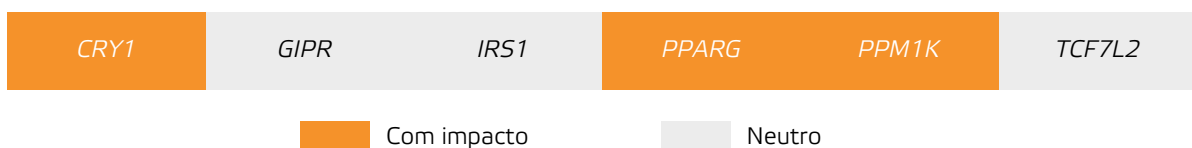
#### Análise dos resultados

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, 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.

#### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>CRY1</i>	-	rs2287161	c.-562G>C	-	CG
<i>PPARG</i>	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
<i>PPM1K</i>	-	rs1440581	n.133-6526T>C	-	C

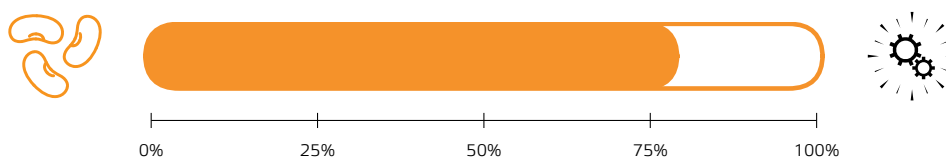
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



### 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 [30]. 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 [31]. 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) [32].

#### Resultado genético



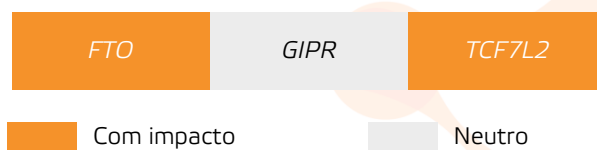
#### Análise dos resultados

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

- 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

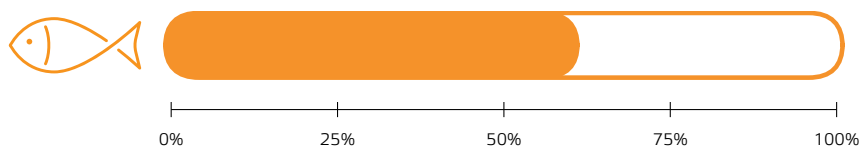
Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>FTO</i>	CS088104	rs8050136	c.46-27777C>A	-	CA
<i>TCF7L2</i>	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	C

<sup>1</sup>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 [33]. 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  $\omega$ -6 (ácido linoleico, LA) e deficitárias em  $\omega$ -3 (ácido linolénico, ALA). Sendo que os ácidos gordos  $\omega$ -6 competem para as mesmas enzimas que os ácidos gordos  $\omega$ -3, o excesso dos primeiros na dieta satura as enzimas e impede a conversão de ALA em outros  $\omega$ -3 (EPA e DHA). O perfil genético é também um fator relevante na adequação da ingestão de PUFA [34], 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  $\omega$ 6: $\omega$ -3 [35]. Os ácidos gordos  $\omega$ -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



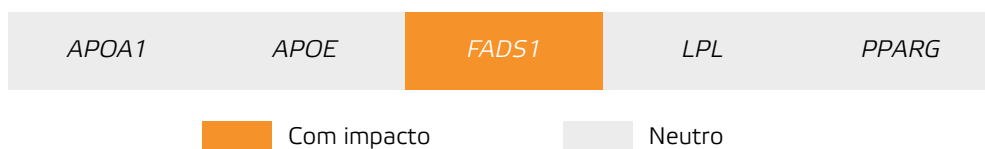
#### Análise dos resultados

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

- O gene *FADS1* codifica uma proteína que é responsável pela conversão de ácidos gordos  $\omega$ -3 essenciais em  $\omega$ -3 funcionais. Indivíduos portadores de uma variante de impacto, neste gene, têm uma conversão menos eficiente, necessitando de aumentar a ingestão, a partir da dieta, de ácidos gordos  $\omega$ -3 funcionais.

#### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>FADS1</i>	CR1510437	rs174546	c.*53A>G	-	GA



---

<sup>1</sup>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 *APOA1* e *LPL* apresentam dimorfismo sexual para este parâmetro. As variantes são consideradas apenas para o género feminino.

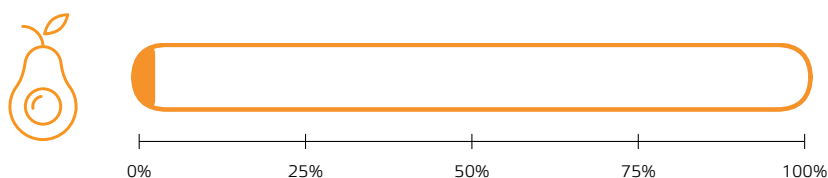




#### 6.2.4. Gorduras monoinsaturadas

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 [36]. O consumo diário de azeite tem vindo a ser associado à diminuição do risco cardiovascular [37], bem como a adoção de certos padrões alimentares, como sendo, o mediterrânico e DASH [38]. 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 [36].

#### Resultado genético

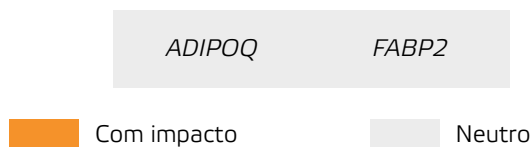


#### Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem que beneficia da dose diária recomendada de gorduras monoinsaturadas.

#### Detalhes da análise genética

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

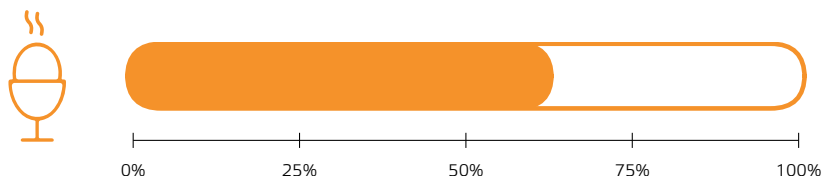


Sem variantes genéticas com impacto significativo.

### 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 [39]. 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 [40]. 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 [40]. Dietas ricas em proteína contribuem para aumentar a saciedade e favorecem a gestão do peso corporal [41], mas simultaneamente também aumentam a carga ácida renal. Algumas variantes genéticas têm vindo a ser associadas com maiores benefícios no controlo de peso corporal [42] e melhoria da resistência à insulina [43] quando adotadas dietas ricas em proteínas.

#### Resultado genético



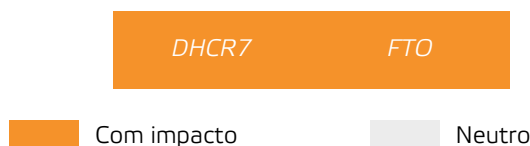
#### Análise dos resultados

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

- 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>DHCR7</i>	-	rs12785878	c.146+1233T>G	-	GT
<i>FTO</i>	CR119357	rs1558902	c.46-40478T>A	-	AT
<i>FTO</i>	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA

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



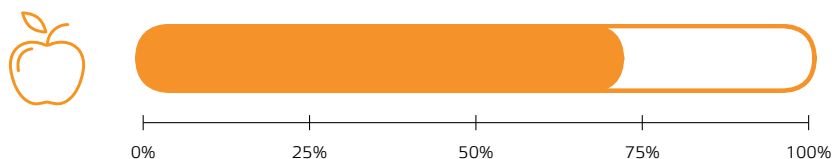




### 6.2.6. Vitaminas

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) [35], embora também existam outras Organizações Internacionais (ex. WHO [44]) que apresentem valores de referência para estes micronutrientes.

#### Resultado genético



#### Resultado bioquímico

Análises clínicas	Resultado	Valores de referência	Unidades
Cálcio	8.9	8.7 - 10.4	mg / dL
Fósforo	3.3	2.4 - 5.1	mg / dL
Vitamina B12	490.0	211 - 911	pg / ml
Vitamina D total	17.6	30 - 100	ng / ml

#### Análise dos resultados



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

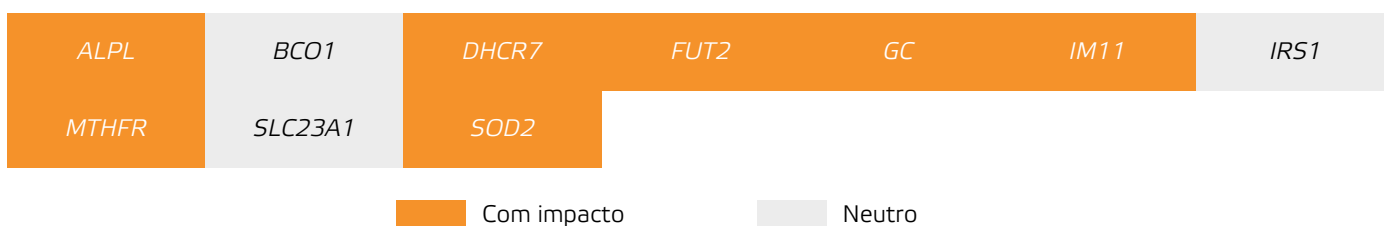
O(s) valor(es) de Vitamina D total encontra(m)-se fora dos intervalos de referência.

O(s) valor(es) de Vitamina B12, Cálcio, Fósforo encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

- É portador de uma variante desfavorável num gene de elevada importância para a absorção intestinal da vitamina B<sub>12</sub>. Este resultado sugere que beneficia de um plano nutricional enriquecido em alimentos com vitamina B<sub>12</sub>, tal como a maioria dos alimentos de origem animal, incluindo laticínios e ovos.
- É portador de uma variante genética com impacto desfavorável sobre o catabolismo da vitamina B<sub>6</sub>, no sentido de aumentar a sua degradação e excreção. Conhecendo o papel da vitamina B<sub>6</sub> no metabolismo dos vários nutrientes, o teste sugere que beneficia de um plano nutricional enriquecido nesta vitamina: a maioria dos alimentos de origem animal, cereais, vegetais e fruta. Uma dieta variada é, geralmente, suficiente para que sejam ingeridas quantidades adequadas de vitamina B<sub>6</sub>.
- Uma variante genética presente no seu genoma foi 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 perfil genético indica uma predisposição para baixa capacidade antioxidante, o que significa que terá maior necessidade de antioxidantes provenientes de fonte externa, no seu caso particular de vitamina C, polifenóis e selénio. A vitamina C é predominantemente encontrada em laranjas e outras frutas em geral. Os polifenóis existem em uvas, bagas, chá verde e na maioria dos alimentos adstringentes, enquanto que o selénio é facilmente encontrado em alimentos de origem animal, frutos secos e sementes.
- 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.
- O seu perfil genético indica uma potencial redução da atividade de uma enzima que é crucial na remoção do aminoácido homocisteína, que é tóxico em quantidades elevadas. A acumulação de homocisteína no corpo é maior quando existem níveis baixos de vitaminas do complexo B - B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> (ácido fólico) e B<sub>12</sub>. Uma ingestão adequada destas vitaminas é particularmente importante no seu caso, especialmente se praticar uma dieta restritiva (por exemplo, vegetarianismo). Os produtos animais e os vegetais de folha verde são geralmente ricos em vitaminas do complexo B. O ácido fólico é particularmente abundante em brócolos, couves-de-bruxelas e laranjas.

### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
ALPL	-	rs4654748	c.134-9113T>C	-	C
DHCR7	-	rs12785878	c.146+1233T>G	-	GT
FUT2	CM042988	rs602662	c.772A>G	p.Ser258Gly	G
GC	-	rs2282679	c.*26-796A>C	-	CA
IM11	-	rs12272004	g.116733008C>A	-	C
MTHFR	CM981315	rs1801131	c.1286A>C	p.Glu429Ala	C
SOD2	CM962694	rs4880	c.47T>C	p.Val16Ala	C

<sup>1</sup>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.  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno e  $\beta$ -criptoxantina) [45]. A sua conhecida função antioxidante está essencialmente associada à ação dos carotenoides provenientes da alimentação [46].

### Vitamina B<sub>6</sub>

A vitamina B<sub>6</sub> 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 [47]. 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 [48]. Tem também uma função essencial no metabolismo da homocisteína [49]. Está amplamente distribuída nos alimentos mas tem maior biodisponibilidade nos alimentos de origem animal [7]. Os benefícios do consumo de alimentos ricos em vitamina B<sub>6</sub> são acrescidos para quem tem predisposição genética para menores concentrações desta vitamina no sangue.

### Vitamina B<sub>9</sub>

A vitamina B<sub>9</sub>, 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 [50]. É também crucial para a prevenção de malformações fetais e para o metabolismo da homocisteína [51]. Uma ingestão deficiente de folatos tem vindo a ser associada a diversos problemas de saúde [50]. Embora seja uma vitamina amplamente distribuída nos alimentos, tem menor disponibilidade do que os suplementos de ácido fólico [52], sendo mais eficiente a sua absorção quando associada à vitamina B<sub>12</sub> e C [53]. Indivíduos que apresentam uma predisposição genética para um baixo nível sérico de vitamina B<sub>9</sub> necessitam de consumir melhores fontes alimentares desta vitamina.

### Vitamina B<sub>12</sub>

A vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) é uma vitamina hidrossolúvel que existe essencialmente nos alimentos de origem animal, como carne, pescado, laticínios e ovos [54]. 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 [55]. A vitamina B<sub>12</sub> 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 [56]. Vegetarianos estritos com predisposição genética para baixas concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> devem ter um cuidado especial com a sua ingestão, quer pela combinação de algumas fontes alimentares vegetais que contêm a vitamina [57], quer pela sua suplementação.

### Vitamina C

É uma das mais importantes vitaminas hidrossolúveis, estando presente principalmente em alimentos de origem vegetal não confeccionados [58] mas podendo também ser encontrada em outros tipos de alimentos, na forma de aditivo alimentar [59]. 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 [60], minimização de reações alérgicas [61], metabolismo do folato e síntese de várias hormonas e neurotransmissores [62]. Outras funções desta vitamina, ainda sob estudo, incluem uma possível ação no envelhecimento e prevenção da demência [63]. Níveis adequados de vitamina C são importantes na prevenção de doenças crónicas [64]. 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 [65]. 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 [66]. Indivíduos que apresentam uma predisposição genética para um baixo nível de vitamina D [67] beneficiam de alimentos ricos nesta vitamina [68].

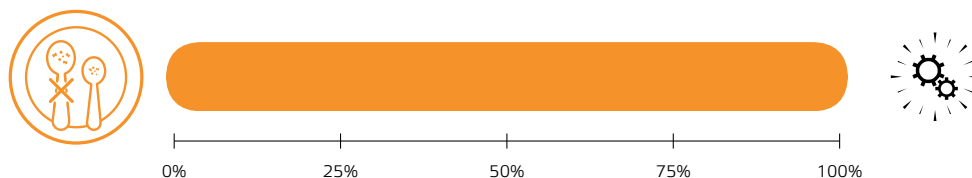
### Vitamina E

A vitamina E é constituída por dois grupos de compostos, os tocoferóis e os tocotrienóis. O composto com maior actividade biológica é o  $\alpha$ -tocoferol [69]. Os tocoferóis e os tocotrienóis são apenas sintetizados pelas plantas, por isso a vitamina E está apenas presente nos alimentos de origem vegetal [70]. A sua função principal é ser um antioxidante que protege as membranas celulares da ação prejudicial dos radicais livres [71]. A função antioxidante da vitamina E pode ser afetada pelos níveis plasmáticos de outros nutrientes (ex. vitamina C e selénio) [72]. Contribui também para o bom funcionamento do sistema imunológico, protegendo o corpo de infeções [73]. 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 [70].

### 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 [74]. É habitualmente utilizada na prática clínica para a perda de peso, melhoria dos biomarcadores metabólicos e no tratamento da esteatose hepática não alcoólica [75]. 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 [76]. 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 [77]. A adesão e manutenção da RC a médio e longo prazo é difícil, levando, por vezes, à recuperação do peso perdido [76]. 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 [78]. Indivíduos portadores de certas variantes genéticas apresentam diferentes respostas aos programas de restrição calórica [20, 79, 80, 81, 82, 83, 84].

#### Resultado genético



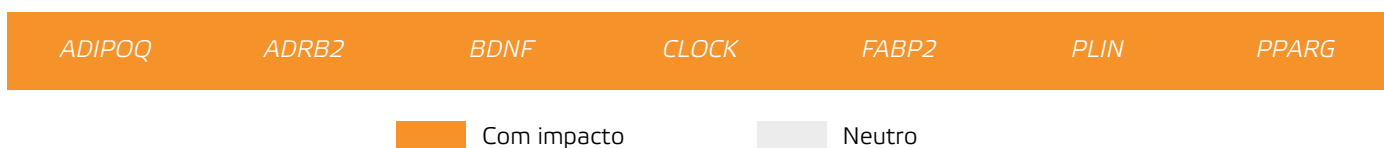
#### Análise dos resultados

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.
- Apresenta uma variante no gene *BDNF* que lhe traz vantagem na redução da adiposidade corporal e na melhoria do metabolismo ao adotar uma dieta hipoenergética.
- É portador de variantes genéticas que o predis põem 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>ADIPOQ</i>	CR052432	rs17300539	c.-1138A>G	-	G
<i>ADRB2</i>	CM950016	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	A
<i>BDNF</i>	-	rs10767664	c.-22+16205A>T	-	A
<i>CLOCK</i>	CR984677	rs1801260	c.*213T>C	-	T
<i>FABP2</i>	CM950433	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
<i>PLIN</i>	CS045669	rs894160	c.772-799G>A	-	G
<i>PPARG</i>	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C

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

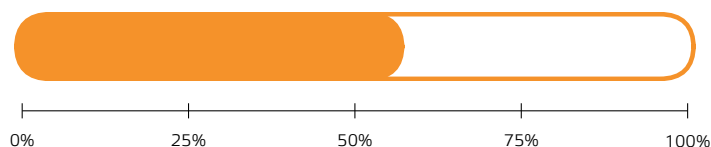
Nota: A variante estudada no gene *ADRB2* apresenta dimorfismo sexual para este parâmetro. A variante é considerada apenas para o género masculino.



### 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 [35]. 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 [85, 86, 87]. 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 [88]. De acordo com o conhecimento atual, a tolerância à ingestão de gordura é parcialmente regulada por genes associados à utilização e acumulação de energia [89, 90, 91, 92, 93].

#### Resultado genético



#### Análise dos resultados

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

- É portador de uma variante genética 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 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.
- Indivíduos com o mesmo perfil genético que o seu demonstram melhoria dos níveis de colesterol HDL (conhecido como bom colesterol) ao praticarem uma dieta pobre em gordura.
- 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>APOA5</i>	CM023881	rs3135506	c.56G>C	p.Trp19Ser	G
<i>APOA5</i>	CR033141	rs662799	c.-620C>T	-	T
<i>CLOCK</i>	CR984677	rs1801260	c.*213T>C	-	T
<i>CLOCK</i>	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
<i>MTNR1B</i>	CR110512	rs10830963	c.223+5596C>G	-	CG
<i>NR1D1</i>	-	rs2314339	c.370+106A>G	-	GA
<i>PPARD</i>	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	CT
<i>PPM1K</i>	-	rs1440581	n.133-6526T>C	-	C

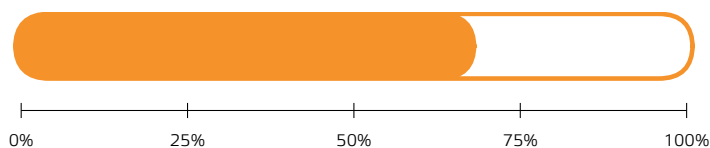
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



### 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 [35]. 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 [94]. 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 [95]. A diabetes tipo 2 é também uma morbilidade associada à hipertensão arterial, sendo esta última duas vezes mais frequente em pessoas com diabetes [96]. Um dos padrões alimentares mais adotados para restringir o consumo de sal e promover a ingestão de potássio é a dieta DASH [97], 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 [94]. 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 [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]. 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	0.81	M: 0.7 - 1.2; F: 0.5 - 0.9	mg / dL
Potássio	4.6	3.5 - 5.1	mmol / l
Sódio	140.0	132 - 146	mmol / dL
Ureia	39.0	< 50	mg / dL

#### Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma redução muito significativa no consumo de sal.

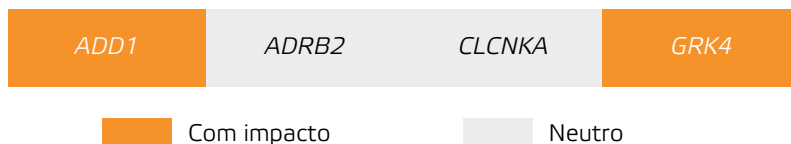
O(s) valor(es) de Sódio, Potássio, Ureia, Creatinina encontra(m)-se dentro do intervalo de referência.

- O seu perfil genético sugere que é particularmente sensível à ingestão de sal, apresentando múltiplas variantes que contribuem para um mecanismo de excreção de sal menos eficiente. Indivíduos que são sensíveis ao sal beneficiam especialmente de reduzir a sua ingestão (máximo de 5 g por dia).



## 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
ADD1	CM021240	rs4961	c.1378G>T	p.Gly460Trp	GT
GRK4	CM025430	rs1024323	c.425C>T	p.Ala142Val	CT
GRK4	CM025429	rs2960306	c.194G>T	p.Arg65Leu	GT

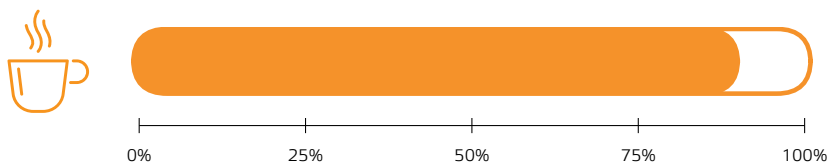
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



## 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 [105], mas estão disponíveis no mercado diversas outras fontes alimentares que contêm cafeína sintética. Vários benefícios para a saúde [106] têm vindo a ser associados ao consumo de até 400 mg/dia de cafeína [107]. No entanto, o consumo excessivo deste fitoquímico está também associado a riscos para a saúde [108]. Em Portugal, o teor de cafeína num café cheio, médio e curto é de 88 mg, 72 mg e 62 mg, respetivamente [109]. 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 [110, 111, 112] e seus efeitos no padrão e qualidade do sono [113]. 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 [114]. 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).

### Resultado genético



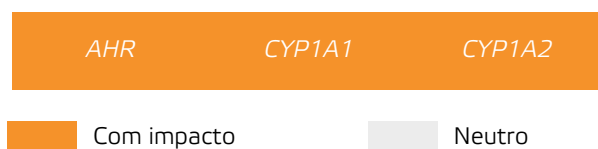
### Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma redução muito significativa no consumo de cafeína.

- O seu teste genético sugere que você é um metabolizador lento da cafeína. Isto significa que a cafeína permanece na sua corrente sanguínea durante períodos mais longos do que o desejável, frequentemente dando origem a ansiedade e distúrbios do sono. Para evitar a acumulação de cafeína, não deve consumir mais do que 2 cafés por dia e o consumo destes deve ser espaçado (por exemplo, um de manhã e outro à tarde).

### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
AHR	-	rs4410790	g.17284577T>C	-	TC



<i>CYP1A1</i>	-	rs2470893	c.-1694G>A	-	G
<i>CYP1A1</i>	-	rs2472297	g.74735539C>T	-	C
<i>CYP1A2</i>	CR993820	rs762551	c.-9-154C>A	-	CA

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

A variante estudada do gene *COMT* tem impacto na resposta ao stress. É relevante avaliar o seu genótipo no contexto da metabolização da cafeína, uma vez que esta tem um efeito estimulante, que pode contribuir para uma resposta mais adversa a situações desencadeadoras de ansiedade.

- O seu genótipo para o gene *COMT* está associado a uma desvantagem emocional perante situações de stress, resultando numa maior tendência para sentir ansiedade. Uma vez que a cafeína atua como estimulante do sistema nervoso, pode agravar a ansiedade. Por outro lado, as evidências sugerem que indivíduos com o mesmo genótipo que o seu terão melhor desempenho em tarefas que exijam memória e concentração.

Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>COMT</i>	CM960420	rs4680	c.472G>A	p.Val158Met	GA

<sup>1</sup>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 [115]. É hidrolisada no intestino através da ação da enzima lactase [116]. 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 [117]. 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) [115]. Tipicamente, a sintomatologia é caracterizada por dor, inchaço, flatulência e cólicas, mas também podem surgir fezes moles e diarreia [118]. 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 [119]. 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



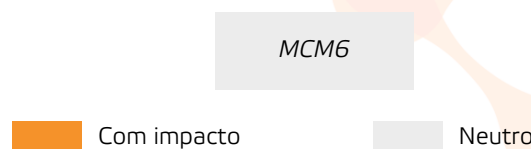
O seu genótipo não está associado a intolerância primária à lactose.

#### Análise dos resultados

- O seu perfil genético mostra a presença de variantes associadas à persistência da atividade lactase. Isto significa que a capacidade de digerir lactose é mantida na vida adulta, como resultado desta variação no seu genoma. São exceções os casos de intolerância secundária, que pode resultar de patologias intestinais, disbiose (desregulação da microbiota intestinal) ou doença celíaca.

#### 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.



### 6.2.12. Intolerância ao glúten

O glúten é uma mistura de proteínas (maioritariamente composta por gliadina e glutenina) a que algumas pessoas são intolerantes [120]. 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 [120]. 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 [121]. A tolerância à ingestão de alimentos que contêm glúten é variável entre indivíduos e está associada a fatores genéticos [122].

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 [123, 124]. 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 [124]. Os sintomas podem desenvolver-se já na vida adulta e anteceder o diagnóstico em vários anos [124, 125]. 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 [126], uma vez que estes haplótipos estão presentes em cerca de 30% da população saudável [127]. Estes haplótipos estão também presentes em até 50% dos indivíduos com sensibilidade não-celíaca ao glúten (SNCG) [127]. 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) [128], 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



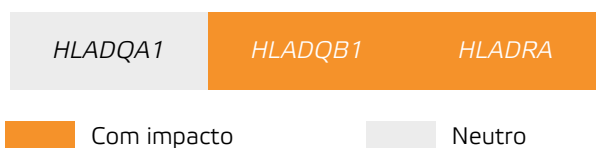
Apresenta um perfil genético de predisposição baixa para intolerância ao glúten.

#### Análise dos resultados

- O seu perfil genético, para os marcadores *HLA* relevantes para a sensibilidade ao glúten, é compatível com uma predisposição baixa para desenvolver sintomas de intolerância.

#### 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 identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>HLADQB1</i>	-	rs4713586	g.32691805A>G	-	A
<i>HLADRA</i>	-	rs2395182	c.*406+494G>T	-	GT

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



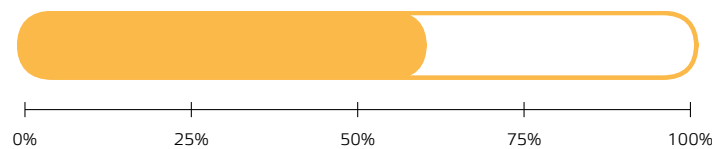


## 6.3. O seu comportamento

### 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

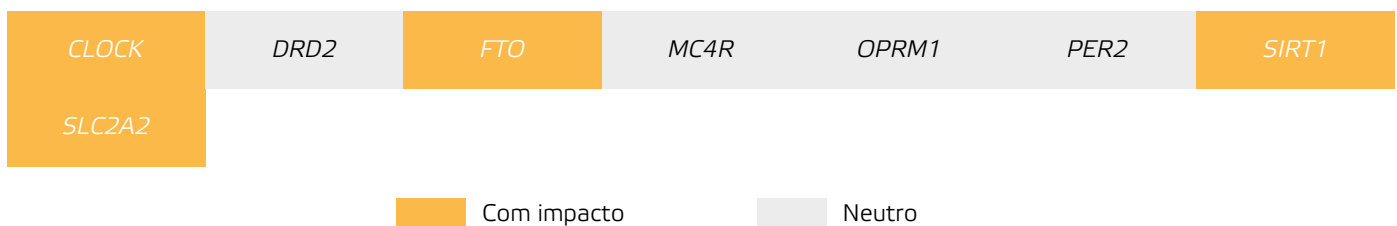


#### Análise dos resultados

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:







Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
<i>CLOCK</i>	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
<i>FTO</i>	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
<i>SIRT1</i>	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	A
<i>SLC2A2</i>	CM941277	rs5400	c.329C>T	p.Thr110Ile	CT

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

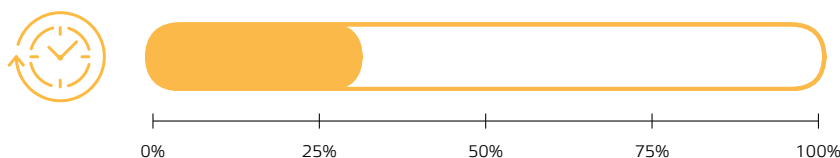




### 6.3.2. Sono regular

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 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

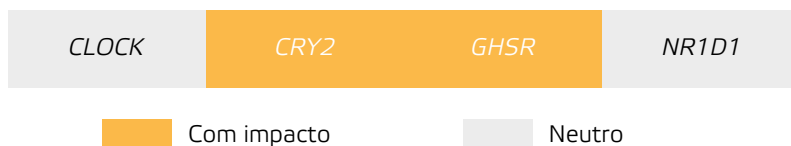


#### Análise dos resultados

Os seus resultados genéticos sugerem uma predisposição baixa para benefícios adicionais, resultantes da manutenção de um ritmo de sono regular.

- Deve respeitar o número de horas de sono recomendadas: 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).

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



Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
CRY2	-	rs11605924	c.32+4259A>C	-	CA
GHSR	CR084002	rs490683	g.172175074C>G	-	G



---

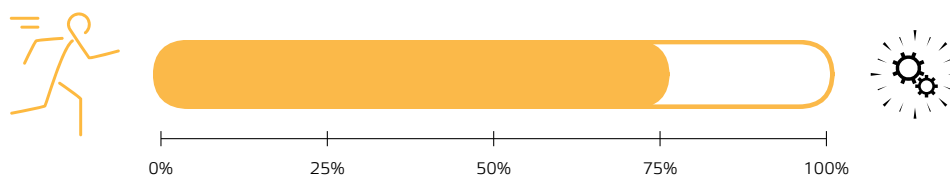
<sup>1</sup>A identificação associada a cada alteração genética é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org>).



### 6.3.3. 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



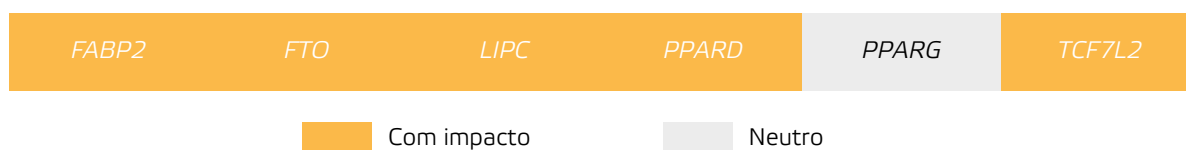
#### Análise dos resultados

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.

- 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.
- De acordo com o seu perfil genético, 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.
- É portador de uma variante do gene *PPARD* associada a um efeito benéfico da atividade física sobre o colesterol HDL. Ser fisicamente ativo contribui, especialmente no seu caso, para melhorar o perfil lipídico. As partículas HDL são utilizadas no transporte reverso do colesterol, isto é, recolhem o colesterol em excesso e redirecionam-no até ao fígado, onde é redistribuído ou eliminado do corpo.

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





Na tabela seguinte são listadas todas as variantes identificadas com impacto (resultado) neste parâmetro:

Gene	HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoácídica	Resultado
<i>FABP2</i>	CM950433	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
<i>FTO</i>	-	rs1121980	c.46-34805G>A	-	GA
<i>FTO</i>	CS088104	rs8050136	c.46-27777C>A	-	CA
<i>LIPC</i>	CR971949	rs1800588	c.-557C>T	-	C
<i>PPARD</i>	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	CT
<i>TCF7L2</i>	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	C

<sup>1</sup>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 94 variantes genéticas, em 67 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<sup>®</sup> MassARRAY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY<sup>®</sup> 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

<i>ADD1</i>	Adducin 1 (alpha)   ENSG00000087274	<i>IL6</i>	Interleukin 6   NM_000600.3
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing   NM_004797.3	<i>IM11</i>	Intergenic marker Chr 11   NC_000011.10
<i>ADRB2</i>	Adrenoceptor Beta 2   ENSG00000169252	<i>IM19</i>	Intergenic marker Chr 19   NC_000019.10
<i>AHR</i>	Aryl Hydrocarbon Receptor   NM_001621.4	<i>IRS1</i>	Insulin Receptor Substrate 1   NM_005544.2
<i>ALPL</i>	Alkaline Phosphatase, Liver Bone Kidney   NM_000478.4	<i>LDLR</i>	Low Density Lipoprotein Receptor   NM_000527.4
<i>APOA1</i>	Apolipoprotein A1   ENSG00000118137	<i>LEPR</i>	Leptin Receptor   NM_001003679.3
<i>APOA2</i>	Apolipoprotein A2   ENSG00000158874	<i>LIPC</i>	Lipase C, Hepatic Type   NM_000236.2
<i>APOA5</i>	Apolipoprotein A5   ENSG00000110243	<i>LPL</i>	Lipoprotein Lipase   NM_000237.2
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B   ENSG00000084674	<i>LYPLAL1</i>	Lyso phospholipase Like 1   NM_138794.4
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E   ENSG00000130203	<i>MC4R</i>	Melanocortin 4 Receptor   NM_005912.2
<i>BCO1</i>	Beta-Carotene Oxygenase 1   NM_017429.2	<i>MCM6</i>	Minichromosome Maintenance Complex Component 6   NM_005915.5
<i>BDNF</i>	Brain Derived Neurotrophic Factor   NM_001143805.1	<i>MSRA</i>	Methionine Sulfoxide Reductase A   ENSG00000175806
<i>CLCNKA</i>	Chloride voltage-gated channel Ka   ENSG00000186510	<i>MTHFR</i>	Methylenetetrahydrofolate Reductase (NAD(P)H)   NM_005957
<i>CLOCK</i>	Clock Circadian Regulator   ENSG00000134852	<i>MTNR1B</i>	Melatonin Receptor 1B   NM_005959.3
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase   NM_000754.3	<i>NR1D1</i>	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1   NM_021724.4
<i>CRY1</i>	Cryptochrome Circadian Clock 1   ENSG00000008405	<i>OPRM1</i>	Opioid receptor Mu 1   NM_000914.4
<i>CRY2</i>	Cryptochrome Circadian Clock 2   ENSG00000121671	<i>PCSK1</i>	Proprotein convertase subtilisin kexin type 1   NM_000439.4
<i>CYP1A1</i>	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1   NM_000499.3	<i>PER2</i>	Period Circadian Clock 2   NM_022817.2
<i>CYP1A2</i>	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2   NM_000761.3	<i>PLIN</i>	Perilipin 1   NM_001145311.1
<i>DHCR7</i>	7-Dehydrocholesterol Reductase   NM_001360.2	<i>PNPLA3</i>	Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3   NM_025225.2
<i>DRD2</i>	Dopamine Receptor D2   NM_000795.3	<i>PPAD</i>	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta   NM_006238.4
<i>FABP2</i>	Fatty Acid Binding Protein 2   NM_000134.3	<i>PPARG</i>	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma   NM_015869.4
<i>FADS1</i>	Fatty Acid Desaturase 1   NM_013402.4	<i>PPM1K</i>	Protein Phosphatase, Mg2+ Mn2+ Dependent 1K   NM_152542.4
<i>FTO</i>	Fat Mass And Obesity Associated   NM_001080432.2	<i>PROX1</i>	Prospero Homeobox 1   NM_001270616.1
<i>FUT2</i>	Fucosyltransferase 2   NM_000511.5	<i>SIRT1</i>	Sirtuin 1   NM_012238.4
<i>GC</i>	GC, Vitamin D Binding Protein   NM_000583.3	<i>SLC23A1</i>	Solute Carrier Family 23 Member 1   NM_005847.4
<i>GCKR</i>	Glucokinase Regulator   NM_001486.3	<i>SLC2A2</i>	Solute Carrier Family 2 Member 2   NM_000340.1
<i>GHSR</i>	Growth Hormone Secretagogue Receptor   NM_198407.2	<i>SLC30A8</i>	Solute Carrier Family 30 Member 8   NM_001172811.1
<i>GIPR</i>	Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor   NM_000164.2	<i>SOD2</i>	Superoxide Dismutase 2, Mitochondrial   NM_000636.2
<i>GRB14</i>	Growth Factor Receptor Bound Protein 14   ENSG00000115290	<i>SORT1</i>	Sortilin 1   NM_001408.2
<i>GRK4</i>	G Protein-Coupled Receptor Kinase 4   ENSG00000125388	<i>TCF7L2</i>	Transcription Factor 7 Like 2   NM_030756.4
<i>HLADQA1</i>	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Alpha 1   NC_000006.12	<i>TFAP2B</i>	Transcription Factor AP-2 Beta   NM_003221.3
<i>HLADQB1</i>	Major Histocompatibility Complex, Class II, DQ Beta 1   NC_000006.12	<i>TM6SF2</i>	Transmembrane 6 Superfamily Member 2   NM_001001524.2
<i>HLADRA</i>	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 ISO 13485, e que aplica um Programa de Avaliação Externa da Qualidade do UK NEQAS. 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

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 junho de 2019.

Neste teste genético foram identificadas 60 variantes genéticas, de um total de 94 variantes avaliadas, com impacto na definição de um plano nutricional.

Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
ADD1	CM021240	rs4961	c.1378G>T	p.Gly460Trp	GT
ADIPOQ	CR052432	rs17300539	c.-1138A>G	-	G
ADRB2	CM950016	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	A
AHR	-	rs4410790	g.17284577T>C	-	TC
ALPL	-	rs4654748	c.134-9113T>C	-	C
APOA1	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	G
APOA5	CM023881	rs3135506	c.56G>C	p.Trp19Ser	G
APOA5	CR033141	rs662799	c.-620C>T	-	T
APOE	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	C
APOE	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	CT
BDNF	-	rs10767664	c.-22+16205A>T	-	A
CLOCK	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	GA
CLOCK	CR984677	rs1801260	c.*213T>C	-	T
COMT	CM960420	rs4680	c.472G>A	p.Val158Met	GA
CRY1	-	rs2287161	c.-562G>C	-	CG
CRY2	-	rs11605924	c.32+4259A>C	-	CA
CYP1A1	-	rs2470893	c.-1694G>A	-	G
CYP1A1	-	rs2472297	g.74735539C>T	-	C
CYP1A2	CR993820	rs762551	c.-9-154C>A	-	CA
DHCR7	-	rs12785878	c.146+1233T>G	-	GT
FABP2	CM950433	rs1799883	c.163G>A	p.Ala55Thr	G
FADS1	CR1510437	rs174546	c.*53A>G	-	GA
FTO	-	rs1121980	c.46-34805G>A	-	GA
FTO	CR119357	rs1558902	c.46-40478T>A	-	AT
FTO	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	TA
FTO	CS088104	rs8050136	c.46-27777C>A	-	CA
FUT2	CM042988	rs602662	c.772A>G	p.Ser258Gly	G
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	-	C
GRK4	CM025429	rs2960306	c.194G>T	p.Arg65Leu	GT
GRK4	CM025430	rs1024323	c.425C>T	p.Ala142Val	CT
HLADQB1	-	rs4713586	g.32691805A>G	-	A
HLADRA	-	rs2395182	c.*406+494G>T	-	GT
IL6	CR983402	rs1800795	c.-237G>C	-	G
IM11	-	rs12272004	g.116733008C>A	-	C
LDLR	-	rs6511720	c.67+2015G>T	-	G
LIPC	CR971949	rs1800588	c.-557C>T	-	C
LPL	CM900164	rs328	c.1421G>C	p.Term474Ser	C
LPL	CS931395	rs320	c.1322+483G>T	-	T
MC4R	CM030481	rs2229616	c.307A>G	p.Ile103Val	G
MC4R	CM030483	rs52820871	c.751C>A	p.Leu251Ile	A
MTHFR	CM981315	rs1801131	c.1286A>C	p.Glu429Ala	C
MTNR1B	CR110512	rs10830963	c.223+5596C>G	-	CG
NR1D1	-	rs2314339	c.370+106A>G	-	GA
PCSK1	CM1311914	rs6235	c.2069C>G	p.Thr690Ser	GC
PER2	-	rs2304672	c.-12C>G	-	C
PLIN	CS045669	rs894160	c.772-799G>A	-	G



Gene	Referência da alteração genética		Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
	HGMD	Ensembl			
<i>PNPLA3</i>	CM086892	rs738409	c.444C>G	p.Ile148Met	C
<i>PPARD</i>	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	CT
<i>PPARG</i>	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	C
<i>PPM1K</i>	-	rs1440581	n.133-6526T>C	-	C
<i>PROX1</i>	-	rs340874	c.-68+2590T>C	-	C
<i>SIRT1</i>	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	A
<i>SLC2A2</i>	CM941277	rs5400	c.329C>T	p.Thr110Ile	CT
<i>SOD2</i>	CM962694	rs4880	c.47T>C	p.Val16Ala	C
<i>TCF7L2</i>	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	C
<i>TFAP2B</i>	-	rs987237	c.602-724A>G	-	AG
<i>TM6SF2</i>	CM143615	rs58542926	c.499G>A	p.Glu167Lys	G

<sup>1</sup>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*-ε<sub>3</sub>/ε<sub>4</sub> (C,T) (C,C)

Haplótipos *HLA* identificados:

- DQX/DQX

Na tabela seguinte são apresentadas as variantes genéticas identificadas no seu genoma que não estão, até à data, identificadas como tendo impacto na definição do seu plano de nutrição.

Gene	Referência da alteração genética		Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
	HGMD	Ensembl			
<i>APOA2</i>	CR024268	rs5082	c.-323T>C	-	T
<i>APOA5</i>	CM032546	rs2075291	c.553G>T	p.Gly185Cys	G
<i>APOB</i>	-	rs512535	c.-965A>G	-	AG
<i>BCO1</i>	CM091857	rs12934922	c.801A>T	p.Arg267Ser	A
<i>BCO1</i>	CM091858	rs7501331	c.1136C>T	p.Ala379Val	T
<i>CLCNKA</i>	-	rs848307	n.530+427C>T	-	C
<i>DRD2</i>	CM041241	rs1800497	c.2137G>A	p.Glu713Lys	G
<i>GRB14</i>	-	rs10195252	g.165513091C>T	-	T
<i>HLADQA1</i>	-	rs2187668	g.32638107C>T	-	C
<i>HLADQB1</i>	-	rs7454108	g.32713706T>C	-	T
<i>HLADQB1</i>	-	rs7775228	g.32690302T>C	-	T
<i>IM19</i>	-	rs4420638	g.44919689A>G	-	A
<i>IRS1</i>	CR096329	rs2943641	g.227093745TC>T	-	CT
<i>LEPR</i>	-	rs11208659	c.-20-51949T>C	-	T
<i>LPL</i>	CS890131	rs285	c.1019-1582C>T	-	C
<i>LYPLAL1</i>	-	rs2605100	g.219470882A>G	-	G
<i>MC4R</i>	-	rs11152221	g.60350016C>T	-	C
<i>MC4R</i>	-	rs12970134	g.60217517G>A	-	G
<i>MC4R</i>	-	rs17700633	g.60262199G>A	-	G
<i>MC4R</i>	-	rs17782313	g.60183864T>C	-	T
<i>MCM6</i>	CR024269	rs4988235	c.1917+326C>T	-	T
<i>MCM6</i>	CR024379	rs182549	c.1362+117G>A	-	A
<i>MCM6</i>	CR070424	rs145946881	c.1917+226G>C	-	G
<i>MCM6</i>	CR070425	rs41380347	c.1917+321T>G	-	T
<i>MSRA</i>	-	rs545854	g.9860080C>G	-	C
<i>MTHFR</i>	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	C
<i>NR1D1</i>	-	rs12941497	c.31+723C>T	-	C
<i>OPRM1</i>	CM003770	rs1799971	c.118A>G	p.Asn40Asp	A





Gene	Referência da alteração genética		Alteração nucleotídica <sup>1</sup>	Alteração aminoacídica	Resultado
	HGMD	Ensembl			
PCSK1	CM083013	rs6232	c.661A>G	p.Asn221Asp	A
PER2	-	rs4663302	g.238295120C>T	-	CT
SLC23A1	CM0911294	rs33972313	c.790G>A	p.Val264Met	G
SLC30A8	CM072050	rs13266634	c.826C>T	p.Arg276Trp	T
SORT1	-	rs629301	c.*1635G>T	-	T

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

A componente genética deste teste é da responsabilidade da HeartGenetics.

**Direção técnica**

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

**Helena Vazão**

Bióloga Molecular, PhD  
Diretora de Operações  
(Responsabilidade da operação)

**Susana Rodrigues Santos**

Especialista em Genética Humana; Bióloga  
Molecular, PhD  
Diretora de Laboratório  
(Responsabilidade da validação)

**Daniel Luís**

Biólogo Molecular, MSc  
Diretor científico

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 Junho de 2019.

#### **ADD1, CM021240 / rs4961**

A proteína  $\alpha$ -aducina, codificada pelo gene *ADD1*, participa na reabsorção e retenção de sódio nos túbulos renais. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que o alelo T induz um aumento da atividade da bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  e, logo, da reabsorção de sódio a nível tubular renal. Em consequência, verifica-se, nos indivíduos portadores deste alelo, uma predisposição aumentada para a sensibilidade ao sal com consequente retenção de líquidos, o que pode originar edema e aumento de peso [100, 103, 129, 130, 131].

#### **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 [132]. O alelo G deste polimorfismo, localizado na região promotora, está associado a níveis mais baixos de adiponectina [133], 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 [81]. No entanto, a restrição calórica é-lhes particularmente benéfica na redução do risco de síndrome metabólica caso apresentem excesso de peso [81].

#### **ADRB2, CM950016 / rs1042713**

A proteína ADRB2 é um recetor de catecolaminas (ex.: adrenalina) com um papel relevante na lipólise, ou seja, na mobilização e consumo de energia armazenada nos adipócitos. A presença do genótipo AA está associada, em indivíduos do sexo masculino, a uma melhor resposta a uma estratégia de restrição calórica para perda de peso [79, 80].

#### **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 [111, 134]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [112].

#### **ALPL, – / rs4654748**

A proteína ALPL regula o processo de catabolismo da vitamina B<sub>6</sub>. Os estudos de meta-análise indicam que os indivíduos portadores do alelo C apresentam valores mais baixos de vitamina B<sub>6</sub> [135, 136]. A vitamina B<sub>6</sub> participa na síntese de triptofano e na sua conversão em niacina, na produção de epinefrina e serotonina, entre outros neurotransmissores, e na decomposição do glicogénio.

#### **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 [137, 138].

#### **APOA5, CM023881 / rs3135506**

A proteína APOA5 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 [139].

#### **APOA5, CR033141 / rs662799**

A proteína APOA5 regula o metabolismo dos lípidos e o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo TT beneficiam da redução da ingestão de gorduras para a perda de peso [89, 140].

#### **APOE, CM900020 / rs429358 + APOE, CM860003 / rs7412**

A proteína APOE participa na absorção e metabolismo de lipoproteínas, das quais o colesterol é componente. APOE 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  $\epsilon 4$  ao efeito inverso, ou seja, valores mais elevados [141, 142]. Indivíduos portadores do diplótipo (combinação de haplótipos)  $\epsilon 2/\epsilon 4$  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 [142]. Os diplótipos com maior predisposição para valores elevados de triglicéridos são  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  e  $\epsilon 4/\epsilon 4$  [142]. Portadores do haplótipo  $\epsilon 2$  beneficiam da ingestão de gorduras polinsaturadas para redução dos níveis de triglicéridos [143].

#### **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 [144]. 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 [145]. Estudos em murganhos demonstraram que a deleção do gene resulta em hiperfagia e obesidade [146], enquanto a infusão de BDNF no hipotálamo suprime o apetite e resulta em perda de peso [147, 148]. A associação de variantes de *BDNF* a IMC elevado, em humanos, foi demonstrada através de vários estudos [145, 149, 150, 151]. Tendo em conta a função anorexigénica de BDNF evidenciada pelos estudos em murganhos [148], 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 [149, 150]. Adicionalmente, foi observada, em portadores genótipo AA, uma vantagem de resposta a dieta hipoenérgica. Em indivíduos com este genótipo, a restrição calórica resulta numa maior redução do IMC e perímetro abdominal e melhoria de indicadores metabólicos, como triglicéridos em circulação e resistência à insulina [152, 153].

#### **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 [26, 84, 154]. Beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar hipoenérgico, com redução da ingestão de gorduras [155].

#### **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 genótipo TT beneficiam, para o aumento da sensibilidade à insulina, de um plano alimentar com redução da ingestão de gordura [156]. Além disso, este genótipo está associado a uma melhor resposta a uma dieta hipocalórica como estratégia de perda de peso [20, 84].

#### **COMT, CM960420 / rs4680**

O gene *COMT* codifica a enzima catecol-O-transferase. Esta enzima catalisa reações de O-metilação em catecolaminas, participando, desta forma, no processo de degradação dos neurotransmissores dopamina, epinefrina e norepinefrina. O polimorfismo rs4680 é funcional, com impacto na atividade enzimática de COMT [157, 158]. Especificamente, o alelo A está associado a menor atividade enzimática, da qual resulta um melhor desempenho em tarefas que requeiram maior atenção e memória. No entanto, por estar associado a uma neurotransmissão dopaminérgica menos eficiente, também resulta numa maior predisposição para ansiedade e menor capacidade de lidar com situações de stress, nas quais existe aumento da libertação de dopamina [157, 158].

#### **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 [154, 159].

#### **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 [160, 161].

#### **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 [111, 134, 162, 163]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [112].



### 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 [134, 163, 164]. A análise de metabolitos indica que este alelo está associado a menor capacidade de metabolização da cafeína [112].

### CYP1A2, CR993820 / rs762551

A enzima CYP1A2 está associado 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 alelo C apresentam uma metabolização lenta da cafeína, sendo que esta pode ter um efeito estimulante mais duradouro [110, 165, 166, 167]. Em alguns casos, a cafeína altera o biorritmo do organismo, podendo afetar a capacidade de ter um sono regular e em consequência aumentar os níveis de grelina, que induz a sensação de fome.

### 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, devendo obtê-la a partir de uma fonte externa [67]. Por sua vez, um plano alimentar hipoenergético, favorecido em proteínas, influencia positivamente os níveis de vitamina D e promove a diminuição da resistência à insulina [43].

### FABP2, CM950433 / rs1799883

A proteína 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 [168]. 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 hipoenergética [83].

### FADS1, CR1510437 / rs174546

Os ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs, do inglês *Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids*) participam em vários processos biológicos, como componentes integrantes da membrana celular, actuando como moléculas sinalizadoras, regulando a expressão genética e mediando o processo inflamatório [169]. Os LC-PUFAs podem ser obtidos através da alimentação ou sintetizados, pela ação das enzimas dessaturases e elongases, a partir de ácidos gordos essenciais (ácidos linoleico e  $\alpha$ -linoleico) [170]. A dessaturase 1 de ácidos gordos (D5D - Delta-5 dessaturase), codificado pelo gene *FADS1*, é uma enzima-chave na biossíntese de LC-PUFAs. O polimorfismo rs174546, localizado na região 3'UTR do gene *FADS1*, foi associado à atividade de D5D, a qual diminui com o número de cópias de alelo A, sendo os portadores do genótipo AA os que apresentam a menor atividade [169, 171, 172]. Consequentemente, os portadores do alelo A têm níveis mais elevados de substratos de dessaturase, i.e. ácidos gordos essenciais, e níveis mais reduzidos de produtos (LC-PUFAs) [171, 172], e beneficiam da ingestão acrescida de alimentos enriquecidos em LC-PUFAs. Dado que as dietas ocidentais tendem a ser deficitárias em ácidos gordos da família  $\omega$ -3 e enriquecidas em ácidos gordos da família  $\omega$ -6, deve ser privilegiado o consumo dos primeiros, de forma a alcançar um rácio  $\omega$ -6- $\omega$ -3 mais baixo e benéfico [172, 173].

### 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 [174]. Indivíduos portadores do alelo A têm maior predisposição para um IMC elevado e para a acumulação de gordura abdominal [175, 176, 177]. A prática de exercício físico é recomendada para atenuar este efeito, que é exacerbado pelo sedentarismo [176]. Indivíduos com genótipo AA beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar com redução da ingestão de gordura [93].

### 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 [174]. 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 [42, 178, 179].

### 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 [174]. 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 [180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187]. No entanto, existem evidências de que uma dieta rica em proteínas é-lhes particularmente benéfica como estratégia para diminuição do apetite [188]. 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 [93, 180, 182, 183, 184, 186, 189].

#### **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 [174]. Indivíduos portadores do alelo A beneficiam, para perda de peso, de um plano alimentar enriquecido em fibras e da prática de exercício físico [190, 191, 192].

#### **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 B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> em circulação. A vitamina B<sub>12</sub> 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 glicídicos e dos lípidos [135, 136, 193].

#### **GC, - / rs2282679**

A proteína *GC* participa no transporte e armazenamento da vitamina D. Estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo C apresentam uma menor concentração de vitamina D em circulação. 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-dihidroxitamina 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 [67, 194].

#### **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 [195, 196].

#### **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 conseqüente 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 [197, 198]. 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 [197, 199].

#### **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 o genótipo CC está associado a um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [200, 201].

#### **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 [202, 203, 204].



#### GRK4, CM025429 / rs2960306

A proteína GRK4 intervém na dessensibilização dos receptores de dopamina do tipo I (DI). O alelo T deste SNP está associado a uma redução da atividade dos receptores DI nas células do túbulo renal proximal, o que resulta num decréscimo na eliminação de sódio [98, 99, 205, 206, 207]. Portadores deste alelo têm, assim, predisposição para maior sensibilidade ao sal, o que promove a retenção de líquidos. A retenção de líquidos pode originar edema e aumento de peso.

#### GRK4, CM025430 / rs1024323

A proteína GRK4 intervém na dessensibilização dos receptores de dopamina do tipo I (DI). O alelo T deste SNP está associado a uma redução da atividade dos receptores DI nas células do túbulo renal proximal, o que resulta num decréscimo na eliminação de sódio [98, 99, 205, 206, 207]. Portadores deste alelo têm, assim, predisposição para maior sensibilidade ao sal, o que promove a retenção de líquidos. A retenção de líquidos pode originar edema e aumento de peso.

#### HLADRA, - / rs2395182 + HLAQB1, - / rs7775228 + HLAQB1, - / rs4713586 + HLAQA1, - / rs2187668 + HLAQB1, - / 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 antigénios a células T ao nível da superfície celular. O reconhecimento do antigénio 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 antigénio. 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 baixo risco de intolerância ao glúten [208, 209]. No entanto, 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 [210].

#### 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 [211].

#### IL6, CR983402 / rs1800795 + PPARG, CM981614 / rs1801282

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 do genótipo GG apresentam maior predisposição para a resistência à insulina [211]. Por sua vez, indivíduos com genótipo GG, que sejam também portadores do genótipo CC do SNP RS1801282 de *PPARG2*, têm predisposição para recuperar mais facilmente o peso perdido [212]. A presença do genótipo CC de *PPARG2* está associada, por outro lado, a uma maior perda de peso em resposta a uma dieta hipocalórica [82]. 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 [213]. A proteína PPARG participa no metabolismo dos lípidos e adipogénese e, logo, na regulação do armazenamento de gordura.

#### 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  $\alpha$ -tocoferol em circulação, sendo este a principal forma activa da vitamina E. Os portadores do alelo C apresentam níveis mais baixos de  $\alpha$ -tocoferol [214, 215]. 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 [216, 217, 218]. 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 [219].

#### **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 [220, 221, 222].

#### **LPL, CS890131 / rs285**

A proteína LPL regula o metabolismo e o transporte dos lípidos e regula o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os indivíduos portadores do alelo C têm uma predisposição para valores mais baixos de triglicéridos e mais elevados de colesterol HDL [220].

#### **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 genótipo TT têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e mais baixos de colesterol HDL [220, 222]. Em mulheres, o consumo de gorduras polinsaturadas está associado à diminuição do índice de massa corporal e da circunferência da cintura [223].

#### **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 [224, 225].

#### **MC4R, CM030481 / rs2229616**

A proteína MC4R 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 [226, 227, 228, 229, 230, 231].

#### **MC4R, CM030483 / rs52820871**

A proteína MC4R 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 [226, 227, 228].

#### **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 [232, 233]. 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, como é o seu caso. 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-orientado e rs145946881 (c.1917+226G>C, alelo C) e rs41525747 (c.1917+329C>G, alelo G) em África, com frequências variáveis [118, 232, 234, 235].

#### **MTHFR, CM981315 / rs1801131**

A enzima MTHFR participa no metabolismo do aminoácido homocisteína, convertendo-o em metionina. Em indivíduos portadores dos genótipos A1286C ou 1286CC (também conhecidos como A1298C e 1298CC), verifica-se uma diminuição de atividade desta enzima, com conseqüente elevação dos níveis de homocisteína e possível efeito adverso de toxicidade no organismo [236]. Por sua vez, a acumulação de homocisteína é potenciada por uma alimentação pobre em vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> (ou folato) e B<sub>12</sub>. Assim, em indivíduos portadores destes genótipos, é benéfico incluir no plano alimentar alimentos ricos nestas vitaminas. A vitamina B<sub>12</sub> é essencial para o metabolismo celular, principalmente do sistema gastrointestinal, medula óssea e tecido nervoso e para a síntese de ácidos nucleicos. Participa ainda no metabolismo dos glícidos, dos lípidos e na ativação do ácido fólico. A deficiência de vitamina B<sub>12</sub> leva indiretamente à deficiência de ácido fólico. Inversamente, a vitamina B<sub>12</sub> não pode cumprir o seu papel na reciclagem da homocisteína sem a presença de ácido fólico. A vitamina B<sub>6</sub> participa na síntese de triptofano e na sua conversão em niacina, na produção de epinefrina e serotonina, entre outros neurotransmissores, e na decomposição do glicogénio.



### 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 [237, 238]. 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 [154, 160, 195, 238, 239, 240, 241]. 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 [242, 243]. A presença deste alelo, em mulheres, está associada a maior dificuldade na perda de peso [244].

### NR1D1, - / rs2314339

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. Indivíduos portadores do alelo A beneficiam de um plano alimentar com redução da ingestão de gorduras para perda de peso e diminuição da resistência à insulina [160].

### PCSK1, CM083013 / rs6232 + PCSK1, CM1311914 / rs6235

A enzima PCSK1 regula a homeostasia de hormonas envolvidas no controlo do apetite, designadamente a insulina (metabolização da glicose) ou a pro-opio-melanocortina (controlo de saciedade). Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores dos alelos G (rs6232) e/ou C (rs6234) e G (rs6235) têm maior tendência a apresentar um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [245, 246, 247, 248]. Estas duas últimas variantes estão também associadas a maior circunferência de cintura [246].

### 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 [249].

### 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 [250] e redução do perímetro abdominal [251] 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 [252].

### PPARD, CR035869 / rs2016520

A proteína PPARD participa na regulação do metabolismo dos lípidos e absorção de gorduras. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo C beneficiam da redução da ingestão de gorduras e da prática de exercício físico para aumentar os níveis de colesterol HDL [253, 254, 255].

### 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 hipocarbónica, com menor resistência à perda de peso [82]. 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 [213].

### PPM1K, - / rs1440581

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





insulina [256, 257, 258].

#### **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. Os indivíduos portadores do genótipo CC têm maior predisposição para a acumulação de gordura visceral [195, 240, 259, 260].

#### **SIRT1, - / rs1467568**

A proteína SIRT1 tem um papel relevante na regulação do metabolismo energético. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que o alelo A está associado a uma predisposição para níveis mais elevados de grelina, uma hormona que tem um papel importante na regulação do apetite, ao induzir a sensação de fome. Indivíduos portadores deste alelo demonstraram maior tendência para a ingestão de gordura saturada e maior resistência à perda de peso. Estas predisposições têm maior impacto para o genótipo combinado que resulta da presença conjunta deste alelo com o alelo C da variante RS1801260 do gene *CLOCK* [261].

#### **SLC2A2, CM941277 / rs5400**

A proteína SLC2A2 é um transportador de glicose de baixa afinidade, funcionando como sensor de glicose e regulando os seus níveis. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo T têm uma maior tendência para consumo excessivo de açúcares [262, 263].

#### **SOD2, CM962694 / rs4880**

O anião reativo de oxigénio superóxido é formado como um produto secundário da cadeia transportadora de electrões da mitocôndria. 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 proteção endógena contra o stress oxidativo. Uma maior expressão de *SOD2* resulta num aumento da produção de peróxido de hidrogénio, favorecendo a formação do radical hidroxilo, que é genotóxico, e promove, consequentemente, danos no DNA [264, 265]. Por esta razão, o peróxido de hidrogénio precisa de ser convertido em moléculas não-tóxicas, maioritariamente através da ação da glutathione peroxidase, sendo esta enzima dependente de selénio. O genótipo CC está associado a uma produção mais elevada de *SOD2* [266] e consequentemente a níveis mais elevados de peróxido de hidrogénio, sob condições pró-inflamatórias [267]. Vários estudos demonstraram efetivamente uma associação entre o genótipo CC e o aumento de danos no DNA [268, 269, 270]. Portadores do genótipo CC beneficiam, provavelmente, da ingestão acrescida de selénio (co-factor da glutathione peroxidase) e antioxidantes, incluindo vitamina C e polifenóis solúveis em água.

#### **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 [149, 271, 272, 273].

#### **TFAP2B, - / rs987237**

A proteína TFAP2B, particularmente abundante nos adipócitos, é um regulador da expressão genética com influência sobre o transporte de glicose e o metabolismo de lípidos. Os estudos de meta-análise e de associação genótipo-fenótipo indicam que o alelo G está associado a predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado e para a acumulação de gordura abdominal [201, 225].

#### **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 [274]. 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 [252].

## 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] R. R. Wing and J. O. Hill, *Annual review of nutrition* **21**, 323 (2001).
- [15] 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).
- [16] S. F. Meisel, R. J. Beeken, C. H. van Jaarsveld, and J. Wardle, *Obesity* **23**, 305 (2015).
- [17] S. F. Meisel, C. Walker, and J. Wardle, *Obesity* **20**, 540 (2012).
- [18] F. Greenway, *International journal of obesity* **39**, 1188 (2015).
- [19] K. Elfhag and S. Rössner, *Obesity reviews* **6**, 67 (2005).
- [20] J. A. Martínez and F. I. Milagro, *Trends in food science & technology* **42**, 97 (2015).
- [21] 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).
- [22] E. R. Grimm and N. I. Steinle, *Nutrition reviews* **69**, 52 (2011).
- [23] M. de Krom, F. Bauer, D. Collier, R. Adan, and S. E. La Fleur, *Annual review of nutrition* **29**, 283 (2009).
- [24] A. J. Mayhew, M. Pigeyre, J. Couturier, and D. Meyre, *Neuroendocrinology* **106**, 292 (2018).
- [25] F. Stutzmann, S. Cauchi, E. Durand, C. Calvacanti-Proenca, M. Pigeyre, A. Hartikainen, U. Sovio, J. Tichet, M. Marre, J. Weill, *et al.*, *International Journal of Obesity* **33**, 373 (2009).
- [26] 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).
- [27] 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).
- [28] E. E. Blaak, *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* **19**, 289 (2016).
- [29] A. Pan and F. B. Hu, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* **14**, 385 (2011).
- [30] C. V. De Almeida, M. R. de Camargo, E. Russo, and A. Amedei, *World journal of gastroenterology* **25**, 151 (2019).
- [31] C. J. Rebello, C. E. O'neil, and F. L. Greenway, *Nutrition reviews* **74**, 131 (2015).
- [32] J. L. Slavin, *Nutrition* **21**, 411 (2005).
- [33] R. Zárate, N. el Jaber-Vazdekis, N. Tejera, J. A. Pérez, and C. Rodríguez, *Clinical and translational medicine* **6**, 25 (2017).
- [34] F. Chilton, R. Dutta, L. Reynolds, S. Sergeant, R. Mathias, and M. Seeds, *Nutrients* **9**, 1165 (2017).
- [35] E. F. S. A. (EFSA), *EFSA Supporting Publications* **14**, e15121E (2017).
- [36] 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).
- [37] L. Schwingshackl and G. Hoffmann, *Lipids in health and disease* **13**, 154 (2014).
- [38] N. R. Jones, N. G. Forouhi, K.-T. Khaw, N. J. Wareham, and P. Monsivais, *European journal of epidemiology* **33**, 235 (2018).
- [39] G. Wu, *Food & function* **7**, 1251 (2016).
- [40] 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).
- [41] D. H. Pesta and V. T. Samuel, *Nutrition & metabolism* **11**, 53 (2014).
- [42] 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).
- [43] Q. Qi, Y. Zheng, T. Huang, J. Rood, G. A. Bray, F. M. Sacks, and L. Qi, *Diabetologia* **58**, 2791 (2015).
- [44] World Health Organization and others, "Vitamin and mineral requirements in human nutrition," (2005).
- [45] E. Reboul, *Nutrients* **5**, 3563 (2013).
- [46] J. Fiedor and K. Burda, *Nutrients* **6**, 466 (2014).
- [47] G. F. Combs Jr and J. P. McClung, *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health* (Academic press, 2016).
- [48] M. Parra, S. Stahl, and H. Hellmann, *Cells* **7**, 84 (2018).
- [49] D. Dalto and J.-J. Matte, *Nutrients* **9**, 189 (2017).
- [50] S.-C. Liew, *Revista da Associação Médica Brasileira* **62**, 90 (2016).
- [51] Y. Li, T. Huang, Y. Zheng, T. Muka, J. Troup, and F. B. Hu, *Journal of the American Heart Association* **5**, e003768 (2016).
- [52] V. E. Ohrvik and C. M. Witthoft, *Nutrients* **3**, 475 (2011).
- [53] R. M. Winkels, I. A. Brouwer, E. Siebelink, M. B. Katan, and P. Verhoef, *The American journal of clinical nutrition* **85**, 465 (2007).
- [54] F. Watanabe and T. Bito, *Experimental Biology and Medicine* **243**, 148 (2018).
- [55] A. Hunt, D. Harrington, and S. Robinson, *bmj* **349**, g5226 (2014).
- [56] R. Green, *Blood* **129**, 2603 (2017).
- [57] F. Watanabe, Y. Yabuta, T. Bito, and F. Teng, *Nutrients* **6**, 1861 (2014).
- [58] A. Valente, T. G. Albuquerque, A. Sanches-Silva, and H. S. Costa, *Food Research International* **44**, 2237 (2011).

- [59] N. Smirnov, *Free Radical Biology and Medicine* **122**, 116 (2018).
- [60] A. Sorice, E. Guerriero, F. Capone, G. Colonna, G. Castello, and S. Costantini, *Mini reviews in medicinal chemistry* **14**, 444 (2014).
- [61] C. S. Johnston, in *Subcellular Biochemistry* (Springer, 1996) pp. 189–213.
- [62] P. H. Golding, *BMC hematology* **18**, 13 (2018).
- [63] S. Hansen, P. Tveden-Nyborg, and J. Lykkesfeldt, *Nutrients* **6**, 3818 (2014).
- [64] R. H. Fletcher and K. M. Fairfield, *Jama* **287**, 3127 (2002).
- [65] D. D. Bikle, *Chemistry & biology* **21**, 319 (2014).
- [66] S. Basit, *British journal of biomedical science* **70**, 161 (2013).
- [67] 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).
- [68] R. Bouillon, *Nature Reviews Endocrinology* **13**, 466 (2017).
- [69] E. Reboul, *Antioxidants* **6**, 95 (2017).
- [70] 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).
- [71] A. Yadav, R. Kumari, A. Yadav, J. Mishra, S. Srivastva, and S. Prabha, *Research in Environment and Life Sciences* **9**, 1328 (2016).
- [72] E. Niki, *The Korean journal of internal medicine* **30**, 571 (2015).
- [73] G. Lee and S. Han, *Nutrients* **10**, 1614 (2018).
- [74] M. Malavolta and E. Mocchegiani, *Molecular basis of nutrition and aging: a volume in the molecular nutrition series* (Academic Press, 2016).
- [75] C. Thoma, C. P. Day, and M. I. Trenell, *Journal of hepatology* **56**, 255 (2012).
- [76] G. López-Lluch and P. Navas, *The Journal of physiology* **594**, 2043 (2016).
- [77] M. C. Klempel, C. M. Kroeger, S. Bhutani, J. F. Trepanowski, and K. A. Varady, *Nutrition journal* **11**, 98 (2012).
- [78] L. Goni, M. Cuervo, F. I. Milagro, and J. A. Martínez, *The Journal of nutrition* **146**, 905S (2015).
- [79] I. Rudkowska and L. Pérusse, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **108**, 347 (2012).
- [80] K. Masuo, T. Katsuya, H. Kawaguchi, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *American Journal of Hypertension* **18**, 1508 (2005).
- [81] E. Goyenechea, L. Collins, D. Parra, I. Abete, A. Crujeiras, S. O'Dell, and J. Martínez, *Hormone and Metabolic Research* **41**, 55 (2009).
- [82] 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).
- [83] D. De Luis, R. Aller, O. Izaola, M. Gonzalez Sagrado, and R. Conde, *Annals of Nutrition and Metabolism* **50**, 354 (2006).
- [84] 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).
- [85] 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).
- [86] B. Sears and M. Perry, *Lipids in health and disease* **14**, 121 (2015).
- [87] J. J. DiNicolantonio and J. H. O'Keefe, "Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials," (2018).
- [88] I. Pinho, S. Rodrigues, B. Franchini, and P. Graça, (2016).
- [89] C. Sánchez-Moreno, J. M. Ordovas, C. E. Smith, J. C. Baraza, Y.-C. Lee, and M. Garaulet, *The Journal of Nutrition* **141**, 380 (2011).
- [90] J. Aberle, D. Evans, F. Beil, and U. Seedorf, *Clinical genetics* **68**, 152 (2005).
- [91] J. Mattei, S. Demissie, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *The Journal of Nutrition* **139**, 2301 (2009).
- [92] M. Xu, G. A. Bray, D. H. Ryan, F. M. Sacks, G. Ning, L. Qi, *et al.*, *The Journal of Nutrition* **145**, 1289 (2015).
- [93] 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).
- [94] W. B. Farquhar, D. G. Edwards, C. T. Jurkowitz, and W. S. Weintraub, *Journal of the American College of Cardiology* **65**, 1042 (2015).
- [95] O. M. Dong, *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, bmjnp (2018).
- [96] J. R. Petrie, T. J. Guzik, and R. M. Touyz, *Canadian Journal of Cardiology* **34**, 575 (2018).
- [97] S. P. Juraschek, A. C. Gelber, H. K. Choi, L. J. Appel, and E. R. Miller III, *Arthritis & Rheumatology* **68**, 3002 (2016).
- [98] R. A. Felder and P. A. Jose, *Nature Clinical Practice Nephrology* **2**, 637 (2006).
- [99] 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).
- [100] P. Strazzullo and F. Galletti, *Current Hypertension Reports* **9**, 25 (2007).
- [101] E. M. Snyder, S. T. Turner, M. J. Joyner, J. H. Eisenach, and B. D. Johnson, *The Journal of Physiology* **574**, 947 (2006).
- [102] 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).
- [103] N. Glorioso, F. Filigheddu, D. Cusi, C. Troffa, M. Conti, M. Natalizio, G. Argiolas, C. Barlassina, and G. Bianchi, *Hypertension* **39**, 357 (2002).
- [104] C. Barlassina, C. Dal Fiume, C. Lanzani, P. Manunta, G. Guffanti, A. Ruello, G. Bianchi, L. Del Vecchio, F. Macciardi, and D. Cusi, *Human Molecular Genetics* **16**, 1630 (2007).
- [105] 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).
- [106] G. Grosso, J. Godos, F. Galvano, and E. L. Giovannucci, *Annual review of nutrition* **37**, 131 (2017).
- [107] European Food Safety Authority, "Scientific opinion on the safety of caffeine by the EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA)," (2015).
- [108] J. L. Temple, C. Bernard, S. E. Lipshultz, J. D. Czachor, J. A. Westphal, and M. A. Mestre, *Frontiers in psychiatry* **8**, 80 (2017).
- [109] S. Casal, R. Alves, E. Mendes, and M. Oliveira, *Relatório Técnico* (2009).
- [110] A. Nehlig, *Pharmacological Reviews* **70**, 384 (2018).
- [111] 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).
- [112] M. C. Cornelis, T. Kacprowski, C. Menni, S. Gustafsson, E. Pivin, J. Adamski, A. Artati, C. B. Eap, G. Ehret, N. Friedrich, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **25**, 5472 (2016).
- [113] J. L. Treur, M. Gibson, A. E. Taylor, P. J. Rogers, and M. R. Munafo, *Journal of sleep research* **27**, e12695 (2018).
- [114] A. Hutchison, G. Wittert, and L. Heilbronn, *Nutrients* **9**, 222 (2017).
- [115] P. J. Dekker, D. Koenders, and M. J. Bruins, *Nutrients* **11**, 551 (2019).
- [116] A. Szilagyi and N. Ishayek, *Nutrients* **10**, 1994 (2018).
- [117] B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, M. Fried, S. R. Vavricka, and M. Fox, *United European gastroenterology journal* **1**, 151 (2013).
- [118] Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, and M. Fox, *Nutrients* **7**, 8020 (2015).
- [119] R. Mattar, D. F. de Campos Mazo, and F. J. Carrilho, *Clinical and experimental gastroenterology* **5**, 113 (2012).

- [120] J. R. Biesiekierski, *Journal of gastroenterology and hepatology* **32**, 78 (2017).
- [121] P. Kumar, M. Chatli, N. Mehta, P. Singh, O. Malav, and A. K. Verma, *Critical reviews in food science and nutrition* **57**, 923 (2017).
- [122] P. Grace-Farfaglia, *J. Nutr. Health Food Eng* **1**, 14 (2014).
- [123] I. Aziz, M. Hadjivassiliou, and D. S. Sanders, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **12**, 516 (2015).
- [124] B. Lebowitz, D. S. Sanders, and P. H. Green, *The Lancet* **391**, 70 (2018).
- [125] V. Fuchs, K. Kurppa, H. Huhtala, M. Mäki, L. Kekkonen, and K. Kaukinen, *United European gastroenterology journal* **6**, 567 (2018).
- [126] L. M. Sollid and B. A. Lie, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **3**, 843 (2005).
- [127] G. Casella, V. Villanacci, C. Di Bella, G. Bassotti, J. Bold, and K. Rostami, *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* **11**, 197 (2018).
- [128] B. Lebowitz, J. F. Ludvigsson, and P. H. Green, *Bmj* **351**, h4347 (2015).
- [129] M. H. Zafarmand, Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee, P. W. de Leeuw, and M. L. Bots, *Hypertension* **51**, 1665 (2008).
- [130] V. Franco and S. Oparil, *Journal of the American College of Nutrition* **25**, 247S (2006).
- [131] Y. Li, L. Thijs, T. Kuznetsova, L. Zagato, H. Struijker-Boudier, G. Bianchi, and J. A. Staessen, *Hypertension* **46**, 527 (2005).
- [132] L. G. Straub and P. E. Scherer, *Nature Metabolism* **1**, 334 (2019).
- [133] 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).
- [134] A. R. Josse, L. A. Da Costa, H. Campos, and A. El-Sohemy, *The American Journal of Clinical Nutrition* **96**, 665 (2012).
- [135] 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).
- [136] 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).
- [137] C. M. Phillips, *Nutrients* **5**, 32 (2013).
- [138] 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).
- [139] 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).
- [140] D. Corella, C.-Q. Lai, S. Demissie, L. A. Cupples, A. K. Manning, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *Journal of Molecular Medicine* **85**, 119 (2007).
- [141] J. M. Ordovas, *Obesity* **16**, S40 (2008).
- [142] 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).
- [143] 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).
- [144] C. R. Bramham and E. Messaoudi, *Progress in neurobiology* **76**, 99 (2005).
- [145] S.-A. Akbarian, A. Salehi-Abargouei, M. Pourmasoumi, R. Kelishadi, P. Nikpour, and M. Heidari-Beni, *Advances in medical sciences* **63**, 43 (2018).
- [146] S. G. Kernie, D. J. Liebl, and L. F. Parada, *The EMBO journal* **19**, 1290 (2000).
- [147] M. A. Pellemounter, M. J. Cullen, and C. L. Wellman, *Experimental neurology* **131**, 229 (1995).
- [148] M. Rios, *Trends in neurosciences* **36**, 83 (2013).
- [149] 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).
- [150] 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).
- [151] C. H. Sandholt, T. Sparsø, N. Grarup, A. Albrechtsen, K. Almind, L. Hansen, U. Toft, T. Jørgensen, T. Hansen, and O. Pedersen, *Diabetes* **59**, 1667 (2010).
- [152] D. A. de Luis, H. F. Ovalle, O. Izaola, D. Primo, and R. Aller, *Journal of diabetes and its complications* **32**, 216 (2018).
- [153] T. Jääskeläinen, J. Paananen, J. Lindström, J. G. Eriksson, J. Tuomilehto, M. Uusitupa, F. D. P. S. Group, *et al.*, *British Journal of Nutrition* **110**, 1856 (2013).
- [154] V. Micó, L. Díez-Ricote, and L. Daimiel, *International Journal of Molecular Sciences* **17**, 299 (2016).
- [155] 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).
- [156] A. Garcia-Rios, F. J. Gomez-Delgado, M. Garaulet, J. F. Alcalá-Díaz, F. J. Delgado-Lista, C. Marin, O. A. Rangel-Zuñiga, F. Rodriguez-Cantalejo, P. Gomez-Luna, J. M. Ordovas, *et al.*, *Chronobiology International* **31**, 401 (2014).
- [157] D. J. Stein, T. K. Newman, J. Savitz, and R. Ramesar, *CNS spectrums* **11**, 745 (2006).
- [158] A. Heinz and M. N. Smolka, *Reviews in the Neurosciences* **17**, 359 (2006).
- [159] H. S. Dashti, C. E. Smith, Y.-C. Lee, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, D. K. Arnett, J. Ordovás, and M. Garaulet, *Chronobiology International* **31**, 660 (2014).
- [160] H. S. Dashti, J. L. Follis, C. E. Smith, T. Tanaka, M. Garaulet, D. J. Gottlieb, A. Hruby, P. F. Jacques, J. C. Kiefe-de Jong, S. Lamon-Fava, *et al.*, *Diabetes Care* **38**, 1456 (2015).
- [161] 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).
- [162] 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).
- [163] 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).
- [164] G. McMahon, A. E. Taylor, G. D. Smith, and M. R. Munafó, *PloS One* **9**, e103448 (2014).
- [165] C. F. Thorn, E. Aklillu, T. E. Klein, and R. B. Altman, *Pharmacogenetics and Genomics* **22**, 73 (2012).
- [166] A. Yang, A. A. Palmer, and H. de Wit, *Psychopharmacology* **211**, 245 (2010).
- [167] C. Sachse, J. Brockmüller, S. Bauer, and I. Roots, *British Journal of Clinical Pharmacology* **47**, 445 (1999).
- [168] 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).
- [169] S. Bokor, J. Dumont, A. Spinneker, M. Gonzalez-Gross, E. Nova, K. Widhalm, G. Moschonis, P. Stehle, P. Amouyel, S. De Henauw, *et al.*, *Journal of lipid research* **51**, 2325 (2010).
- [170] C. Glaser, J. Heinrich, and B. Koletzko, *Metabolism-Clinical and Experimental* **59**, 993 (2010).
- [171] E. Freemantle, A. Lalovic, N. Mechawar, and G. Turecki, *PloS One* **7**, e42696 (2012).
- [172] V. Zietemann, J. Kröger, C. Enzenbach, E. Jansen, A. Fritsche, C. Weikert, H. Boeing, and M. B. Schulze, *British Journal of Nutrition* **104**, 1748 (2010).
- [173] A. P. Simopoulos, *Experimental Biology and Medicine* **233**, 674 (2008).
- [174] C. Sandholt, T. Hansen, and O. Pedersen, *Nutrition & Diabetes* **2**, e37 (2012).
- [175] 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).
- [176] 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).



- [177] 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).
- [178] C. Hardman, P. Rogers, N. Timpson, and M. Munafo, *International Journal of Obesity* **38**, 730 (2014).
- [179] 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).
- [180] 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).
- [181] L. Brunkwall, U. Ericson, S. Hellstrand, B. Gullberg, M. Orho-Melander, and E. Sonestedt, *Food & Nutrition Research* **57** (2013).
- [182] E. Sonestedt, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, B. Hedblad, and M. Orho-Melander, *International Journal of Obesity* **35**, 1041 (2011).
- [183] 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).
- [184] E. Sonestedt, C. Roos, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, and M. Orho-Melander, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1418 (2009).
- [185] M. Tanofsky-Kraft, 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).
- [186] 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).
- [187] R. A. Price, W.-D. Li, and H. Zhao, *BMC Medical Genetics* **9**, 1 (2008).
- [188] 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).
- [189] 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).
- [190] F. Hosseini-Esfahani, G. Koochakpoor, M. S. Daneshpour, P. Mirmiran, B. Sedaghati-khayat, and F. Azizi, *Scientific Reports* **7**, 18057 (2017).
- [191] J. A. Mitchell, T. S. Church, T. Rankinen, C. P. Earnest, X. Sui, and S. N. Blair, *Obesity* **18**, 641 (2010).
- [192] T. Rankinen, T. Rice, M. Teran-Garcia, D. C. Rao, and C. Bouchard, *Obesity* **18**, 322 (2010).
- [193] 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).
- [194] 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).
- [195] 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).
- [196] 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).
- [197] 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).
- [198] 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).
- [199] S. M. Schmid, M. Hallschmid, K. Jauch-Chara, J. Born, and B. Schultes, *Journal of Sleep Research* **17**, 331 (2008).
- [200] I. K. S. array BMI Consortium *et al.*, *Human molecular genetics* **22**, 184 (2012).
- [201] E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt, K. L. Monda, G. Thorleifsson, A. U. Jackson, H. L. Allen, C. M. Lindgren, J. Luan, R. Mägi, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 937 (2010).
- [202] 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).
- [203] 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).
- [204] 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).
- [205] M. V. Van Anthony, J. E. Jones, I. Armando, C. Palmes-Saloma, P. Yu, A. M. Pascua, L. Keever, F. B. Arnaldo, Z. Wang, Y. Luo, *et al.*, *Journal of Biological Chemistry* **284**, 21425 (2009).
- [206] R. A. Felder, H. Sanada, J. Xu, P.-Y. Yu, Z. Wang, H. Watanabe, L. D. Asico, W. Wang, S. Zheng, I. Yamaguchi, *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **99**, 3872 (2002).
- [207] H. Watanabe, J. Xu, C. Bengra, P. A. Jose, and R. A. Felder, *Kidney International* **62**, 790 (2002).
- [208] 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).
- [209] A. J. Monsuur, P. I. de Bakker, A. Zernakova, 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).
- [210] C. Catassi and A. Fasano, *The American journal of medicine* **123**, 691 (2010).
- [211] 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).
- [212] E. Goyenechea, M. D. Parra, and J. A. Martinez, *British Journal of Nutrition* **96**, 965 (2006).
- [213] C. Galbete, J. Toledo, M. Martínez-González, J. A. Martínez, F. Guillén-Grima, and A. Martí, *Genes & Nutrition* **8**, 61 (2013).
- [214] 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).
- [215] 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).
- [216] 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).
- [217] 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).
- [218] 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).
- [219] 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).
- [220] G. S. Sgao, 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).

- [221] E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits, I. M. Heid, and F. Kronenberg, *Experimental Gerontology* **44**, 136 (2009).
- [222] 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).
- [223] Y. Ma, K. Tucker, C. Smith, Y. Lee, T. Huang, K. Richardson, L. Parnell, C. Lai, K. L. Young, A. Justice, *et al.*, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **24**, 1323 (2014).
- [224] R. Wagner, F. Machicao, A. Fritsche, N. Stefan, H.-U. Häring, and H. Staiger, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* **10**, e5 (2013).
- [225] 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).
- [226] 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).
- [227] A. Hinney, A.-L. Volckmar, and N. Knoll, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **114**, 147 (2013).
- [228] 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).
- [229] 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).
- [230] 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).
- [231] 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).
- [232] 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).
- [233] L. C. Olds and E. Sibley, *Human molecular genetics* **12**, 2333 (2003).
- [234] 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).
- [235] N. S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti, J. D. Terwilliger, L. Peltonen, and I. Järvelä, *Nature genetics* **30**, 233 (2002).
- [236] Å. Fredriksen, K. Meyer, P. M. Ueland, S. E. Vollset, T. Grotmol, and J. Schneede, *Human Mutation* **28**, 856 (2007).
- [237] J. M. Lane, A.-M. Chang, A. C. Bjornes, 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).
- [238] V. Lyssenko, C. L. Nagorny, M. R. Erdos, N. Wierup, A. Jonsson, P. Spégel, M. Bugliani, R. Saxena, M. Fex, N. Pulizzi, *et al.*, *Nature Genetics* **41**, 82 (2009).
- [239] 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).
- [240] 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).
- [241] 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).
- [242] 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).
- [243] 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).
- [244] L. Goni, M. Cuervo, F. I. Milagro, and J. A. Martínez, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **7**, 232 (2014).
- [245] K. T. Nead, A. Li, M. R. Wehner, B. Neupane, S. Gustafsson, A. Butterworth, J. C. Engert, A. D. Davis, R. A. Hegele, R. Miller, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **24**, 3582 (2015).
- [246] P. Stijnen, K. Tuand, T. V. Varga, P. W. Franks, B. Aertgeerts, and J. W. Creemers, *American journal of epidemiology* **180**, 1051 (2014).
- [247] F. Sirois, N. Kaefer, K. A. Currie, M. Chrétien, K. K. Nkongolo, and M. Mbikay, *Journal of Community Genetics* **3**, 319 (2012).
- [248] M. Benzinou, J. W. Creemers, H. Choquet, S. Lobbens, C. Dina, E. Durand, A. Guerardel, P. Boutin, B. Jouret, B. Heude, *et al.*, *Nature Genetics* **40**, 943 (2008).
- [249] 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).
- [250] 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).
- [251] J. Ruiz, E. Larrarte, J. Margareto, R. Ares, P. Alkorta, and I. Labayen, *British journal of nutrition* **106**, 486 (2011).
- [252] 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).
- [253] B. Grygiel-Górniak, *Nutrition Journal* **13**, 1 (2014).
- [254] J. Robitaille, D. Gaudet, L. Perusse, and M. Vohl, *International Journal of Obesity* **31**, 411 (2007).
- [255] A. J. Hautala, A. S. Leon, J. S. Skinner, D. Rao, C. Bouchard, and T. Rankinen, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **292**, H2498 (2007).
- [256] 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).
- [257] C. J. Lynch and S. H. Adams, *Nature Reviews Endocrinology* **10**, 723 (2014).
- [258] M. Xu, Q. Qi, J. Liang, G. A. Bray, F. B. Hu, F. M. Sacks, and L. Qi, *Circulation* **127**, 1283 (2013).
- [259] A. Kretowski, E. Adamska, K. Maliszewska, N. Wawrusiewicz-Kurylonek, A. Citko, J. Goscik, W. Bauer, J. Wilk, A. Golonko, M. Waszczeniuk, *et al.*, *Genes & Nutrition* **10**, 1 (2015).
- [260] 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).
- [261] M. Garaulet, A. E. Tardido, Y. Lee, C. Smith, L. Parnell, and J. Ordovas, *International Journal of Obesity* **36**, 1436 (2012).
- [262] A. Leturque, E. Brot-Laroche, and M. Le Gall, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **296**, E985 (2009).
- [263] K. M. Eny, T. M. Wolever, B. Fontaine-Bisson, and A. El-Sohemy, *Physiological Genomics* **33**, 355 (2008).
- [264] H. Li, P. W. Kantoff, E. Giovannucci, M. F. Leitzmann, J. M. Gaziano, M. J. Stampfer, and J. Ma, *Cancer Research* **65**, 2498 (2005).
- [265] 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).
- [266] A. Sutton, H. Khoury, C. Prip-Buus, C. Cepanec, D. Pessayre, and F. Degoul, *Pharmacogenetics and Genomics* **13**, 145 (2003).
- [267] B. L. McAtee and J. D. Yager, *Molecular and cellular biochemistry* **335**, 107 (2010).
- [268] F. Caple, E. A. Williams, A. Spiers, J. Tyson, B. Burtle, A. K. Daly, J. C. Mathers, and J. E. Hesketh, *British Journal of Nutrition* **103**, 1585 (2010).
- [269] Y.-C. Hong, K.-H. Lee, C.-H. Yi, E.-H. Ha, and D. C. Christiani, *Toxicology Letters* **129**, 255 (2002).
- [270] A. K. Akimoto, A. L. Miranda-Vilela, P. C. Z. Alves, L. C. d. S. Pereira, G. S. Lordelo, C. d. O. Hiragi, I. C. R. da Silva, C. K. Grisolia, and M. d. N. Klautau-Guimarães, *Free Radical Research* **44**, 322 (2010).



- [271] J. A. Martinez, S. Navas-Carretero, W. H. Saris, and A. Astrup, *Nature Reviews Endocrinology* **10**, 749 (2014).  
[272] M. Heni, S. Herzberg-Schäfer, F. Machicao, H.-U. Häring, and A. Fritsche, *Diabetes Care* **35**, e24 (2012).  
[273] 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).  
[274] J. Kozlitina, E. Smagris, S. Stender, B. G. Nordestgaard, H. H. Zhou, A. Tybjærg-Hansen, T. F. Vogt, H. H. Hobbs, and J. C. Cohen, *Nature genetics* **46**, 352 (2014).

## 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.

© 2020 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos os direitos dos conteúdos e ícones reservados.**