

MyNutriGenes®



FOOD IS FUEL

Are you eating right?
Ask your genes.



HEARTGENETICS
GENETICS & BIOTECHNOLOGY

+351 231 410 869
contact@heartgenetics.com
www.heartgenetics.com






Relatório de Nutrigenética

CASO INDEX		INSTITUIÇÃO CLIENTE	
Nome:	N.A.	Nome do médico:	N.A.
Género:	N.A.	Referência:	N.A.
Data de nascimento:	N.A.	Instituição:	N.A.
Idade:	N.A.		
Etnia:	N.A.		
Número de processo:	N.A.	Data de requisição:	N.A.
Motivo:	Adequação de plano nutricional	Data de entrega:	2017-12-11
Propósito do teste:	Nutrigenética		
Tipo de amostra:	Saliva		

1. O QUE É ANALISADO NESTE TESTE GENÉTICO?

- Neste teste genético o Laboratório da HeartGenetics analisou o DNA extraído de uma amostra de saliva, com o objetivo de avaliar 54 genes (num total de 80 variantes genéticas) que de uma forma determinante estão associados à nutrição e gestão de peso.
- O resultado obtido, designado de perfil genético, é único para cada indivíduo e pode contribuir de forma determinante para a elaboração de um plano nutricional personalizado.
- Este teste genético só precisa de ser realizado uma vez na vida.
- As associações identificadas entre os genes estudados e a resposta do organismo à ingestão de alimentos estão suportadas por estudos científicos de referência internacional, com impacto em 5 áreas de atuação.

ÁREAS DE ATUAÇÃO

	Predisposição para o aumento de peso
Impacto:	Peso, recuperação de peso perdido, relação cintura-anca, índice de massa corporal (IMC)
	Influência da alimentação na massa gorda
Impacto:	Índice de massa corporal (IMC) associado à alimentação, distribuição da gordura corporal, resposta ao consumo de gorduras, resposta ao consumo de hidratos de carbono
	Metabolismo dos alimentos
Impacto:	Resposta à dieta hipocenergética, metabolismo de gorduras, metabolismo de hidratos de carbono, resposta da insulina ao exercício e alimentação
	Necessidades e sensibilidades nutricionais e destoxificação
Impacto:	Sensibilidade à cafeína e ao sal, necessidade de vitaminas B6, B12, A, C, D, e E, ômega 3 e antioxidantes
	Controlo de apetite, saciedade e alimentação emocional
Impacto:	Sensação de fome/falsa fome, controlo de apetite, ritmo circadiano/relógio biológico, regulação do ritmo de sono

AVISO

- A nutrigenética é uma ciência que investiga a associação dos genes à resposta de cada indivíduo à ingestão de nutrientes. A utilização da informação sobre a predisposição genética 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.

2. RESULTADOS – PERFIL GENÉTICO

2.1. ANÁLISE DE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Neste teste genético foram identificadas 36 variantes genéticas, de um total de 80 variantes avaliadas, com impacto na definição de um plano nutricional.

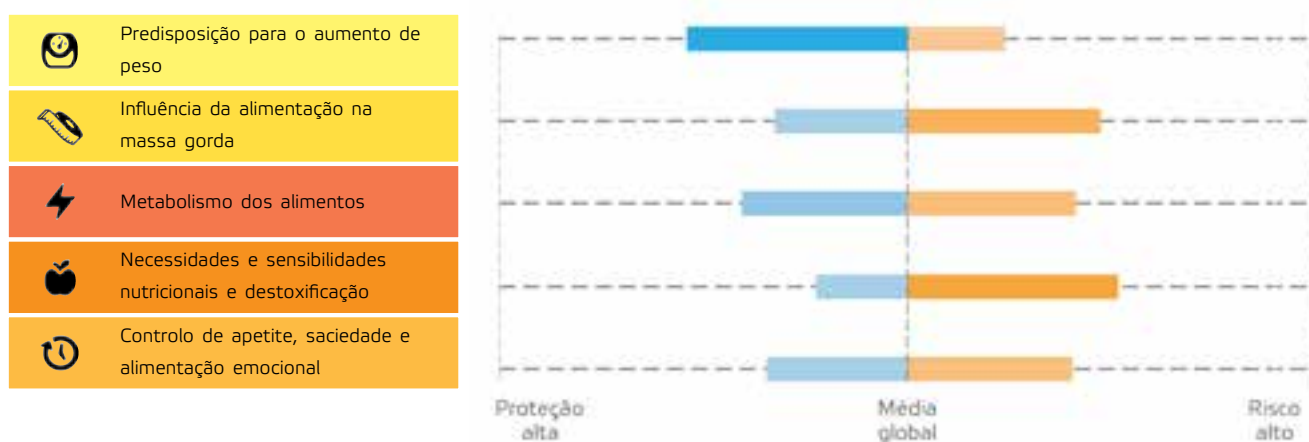


Figura 1: Relevância das variantes genéticas identificadas, no contexto da população global.

2.2. INDICAÇÕES PARA UM PLANO NUTRICIONAL PERSONALIZADO

PLANO DE AÇÃO – Sumário das ações protetoras para as seguintes áreas: Metabolismo dos alimentos; Necessidades e sensibilidades nutricionais e detoxificação; Controlo de apetite, saciedade e alimentação emocional

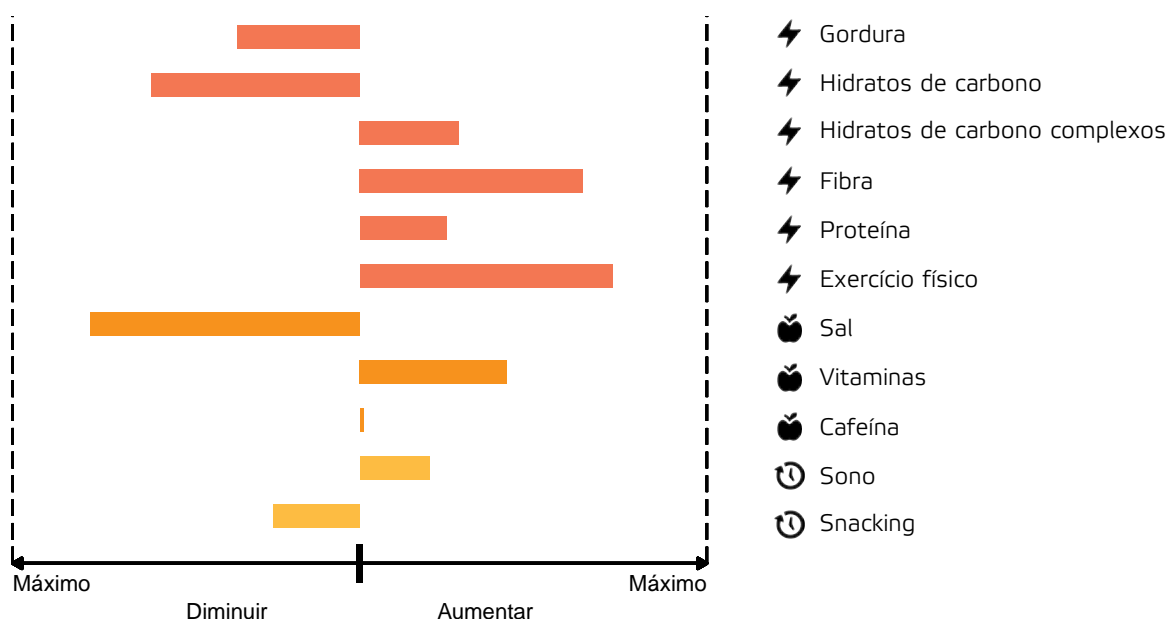


Figura 2: Resumo do plano de ação

DETALHE DO PLANO DE AÇÃO

Cada uma das informações, classificada como predisposição genética ou benefício, está associada a uma ou várias variantes genéticas avaliadas. Podem existir informações semelhantes devido à existência de variantes genéticas diferentes que contribuem para o mesmo tipo de risco ou proteção. A existência de informações semelhantes vem reforçar a importância do risco ou proteção para o parâmetro em análise.

As informações identificadas como benefícios devem ser encaradas como ações protetoras e fazem parte do plano de ação (figura 2.2).

PREDISPOSIÇÃO PARA O AUMENTO DE PESO		
	IMPACTO	INFORMAÇÃO
Peso	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para dificuldade na perda de peso. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo. ● Predisposição para excesso de peso.
Recuperação de peso perdido	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para recuperação de peso perdido. ● Predisposição para recuperação de peso perdido. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo.
Relação cintura-anca	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para uma relação cintura-anca elevada.
Índice de massa corporal (IMC)	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado.

INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA MASSA GORDA		
	IMPACTO	INFORMAÇÃO
Distribuição de gordura corporal	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para acumulação de gordura abdominal e/ou à volta dos órgãos. ● Predisposição para acumulação de gordura abdominal. ● Proteção: Menor predisposição para acumulação de gordura abdominal.
Resposta ao consumo de gorduras	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para acumulação de gordura corporal. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo. ● Predisposição para acumulação de gordura à volta dos órgãos. Impacto acentuado com a ingestão de gorduras.
Resposta ao consumo de hidratos de carbono	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para acumulação de gordura à volta dos órgãos. Impacto acentuado com a ingestão de hidratos de carbono.

METABOLISMO DOS ALIMENTOS		
	IMPACTO	INFORMAÇÃO
Metabolismo das gorduras	Risco alto	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para um metabolismo de gorduras diminuído. Maior resistência à perda de peso. ● Predisposição para valores mais baixos de HDL (bom colesterol). ● Predisposição para valores mais elevados de colesterol LDL (mau colesterol). ● Predisposição para valores mais elevados de triglicéridos.
	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Benefícia da prática de exercício físico. Aumento dos valores de colesterol HDL (bom colesterol). ● Benefícia da prática de exercício físico. Maior facilidade na perda de peso. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo. ● Benefícia da redução da ingestão de gorduras saturadas, hidrogenadas e trans. ● Benefícia da redução da ingestão de gorduras saturadas, hidrogenadas e trans. Redução dos triglicéridos e do Índice de Massa Corporal (IMC). ● Benefícia de um plano alimentar favorecido em hidratos de carbono e baixo em gorduras, levando à diminuição da resistência à insulina.
Metabolismo de hidratos de carbono	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Benefícia da redução da ingestão de hidratos de carbono levando à diminuição dos valores de LDL. ● Benefícia da redução da ingestão de hidratos de carbono. Redução do Índice de Massa Corporal (IMC).
Resposta à dieta hipoenergética	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Benefícia de um plano alimentar baixo em gorduras e favorecido em fibras. ● Benefícia de um plano alimentar hipoenergético associada a prática de exercício físico. Maior facilidade na perda de peso. ● Benefícia de um plano alimentar hipoenergético associado a um ritmo de sono adequado. Em adolescentes (13-18 anos) são aconselhadas 8-10 horas/dia e em adultos 7-8 horas/dia [1, 2]. Maior facilidade na perda de peso. ● Benefícia de um plano alimentar hipoenergético com redução de ingestão de gorduras. Maior facilidade na perda de peso. ● Benefícia de um plano alimentar hipoenergético favorecido em proteínas, levando à diminuição da resistência à insulina.
Resposta à insulina	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Benefícia da prática de exercício físico regular, levando à diminuição da resistência à insulina e redução dos valores de colesterol LDL e do Índice de Massa Corporal (IMC). ● Benefícia de um plano alimentar favorecido em fibras, levando à diminuição da resistência à insulina.

NECESSIDADES E SENSIBILIDADES NUTRICIONAIS E DESTOXIFICAÇÃO		
	IMPACTO	INFORMAÇÃO
Capacidade antioxidante	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Beneficia de um plano alimentar enriquecido em alimentos com vitamina A (de origem animal para obter o componente ativo retinol).
Necessidade de vitamina B6	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para valores mais baixos de vitamina B6.
Necessidade de vitamina D	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para níveis mais baixos de vitamina D em circulação. Pode haver necessidade de adequar o plano alimentar com alimentos ricos nesta vitamina, com suplementos vitamínicos ou ainda de uma maior exposição solar.
Necessidade de vitaminas B6 e B12	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para valores mais elevados de homocisteína.
	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Beneficia de um plano alimentar enriquecido em vitaminas B6, B12 e B9.
Sensibilidade ao sal	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para sensibilidade ao sódio e para maior retenção de líquidos. ● Predisposição para sensibilidade ao sódio e para maior retenção de líquidos. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo.
	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Beneficia da redução de alimentos ricos em sal. Para um adulto saudável: até 5 g de consumo diário [3].
Vitamina A	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para valores mais baixos de vitamina A.
Ômega 3	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para valores diminuídos de ómega-3.
	Ação protetora	<ul style="list-style-type: none"> ● Beneficia de um plano alimentar enriquecido em alimentos com ómega3.

CONTROLO DE APETITE, SACIEDADE E ALIMENTAÇÃO EMOCIONAL		
	IMPACTO	INFORMAÇÃO
Sensação de fome e/ou controle de apetite	Risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> ● Predisposição para comportamentos de stress associados à adaptação a uma dieta hipoenergética, designadamente para petiscar frequentemente ou até para desistir da dieta. ● Predisposição para falsa fome e/ou para dificuldade no controle de apetite.

Ação protetora

- **Beneficia** de fazer as refeições em horas regulares para evitar petiscar ou para ter uma sensação de falsa fome. O plano nutricional poderá ser adequado com alimentos que permitam a saciedade durante mais tempo (por exemplo ricos em fibra).

DIREÇÃO TÉCNICA

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-11
Portugal



Helena Vazão
Bióloga Molecular, PhD
Diretora Associada de Laboratório
(Responsabilidade da operação)



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

3. INFORMAÇÃO TÉCNICA

3.1. METODOLOGIA

1. A extração de DNA 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 DNA foi realizada por recurso ao espectrofotómetro MultiskanGo (Thermo Scientific).
2. A genotipagem foi realizada pelo estudo de 80 variantes genéticas, em 54 genes, descritas como associadas à nutrição e gestão do peso.
3. A genotipagem foi realizada utilizando um Microchip de DNA numa plataforma de alto débito, que faz uso da tecnologia iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). O Microchip de DNA permite uma análise genética otimizada, combinando uma reação de PCR específica a cada variante alélica, pela química de extensão de primer, com a espectrometria de massa MALDI-TOF. As diferentes massas obtidas são convertidas em informação genética.
4. De acordo com a brochura da tecnologia iPLEX® da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY® realiza a genotipagem de SNPs com um elevado nível de precisão e reprodutibilidade (em ensaios validados, demonstrou uma taxa de atribuição de genótipo com uma precisão superior a 99%).

3.2. PAINEL GENÉTICO

<i>ADD1</i>	Adducin 1 (alpha) ENSG00000082724	<i>GRK4</i>	G Protein-Coupled Receptor Kinase 4 ENSG00000125388
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing NM_004797.3	<i>GSTM1</i>	Glutathione S-Transferase Mu 1 NM_000561.3
<i>ADRB2</i>	adrenoceptor beta 2 NM_000024	<i>IL6</i>	interleukin 6 NM_000600
<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>LIPC</i>	Lipase C, Hepatic Type NM_000236.2
<i>APOA1</i>	Apolipoprotein A1 ENSG00000118137	<i>LPL</i>	Lipoprotein Lipase NM_000237.2
<i>APOA2</i>	Apolipoprotein A2 ENSG00000158874	<i>LYPLAL1</i>	Lysophospholipase Like 1 NM_138794.4
<i>APOA5</i>	Apolipoprotein A5 ENSG00000110243	<i>MC4R</i>	Melanocortin 4 Receptor NM_005912.2
<i>APOB</i>	Apolipoprotein B ENSG00000084674	<i>MMAB</i>	Methylmalonic Aciduria (Cobalamin Deficiency) CblB Type NM_052845.3
<i>APOE</i>	Apolipoprotein E ENSG00000130203	<i>MSRA</i>	Methionine Sulfoxide Reductase A ENSG00000175806
<i>BCMO1</i>	Beta-Carotene Oxygenase 1 NM_017429.2	<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) NM_005957
<i>CLCNKA</i>	Chloride voltage-gated channel Ka ENSG00000186510	<i>MTNR1B</i>	Melatonin Receptor 1B NM_005959.3
<i>CLOCK</i>	Clock Circadian Regulator ENSG00000134852	<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>CYP11A1</i>	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1 NM_000499.3	<i>PER2</i>	Period Circadian Clock 2 NM_022817.2
<i>CYP11A2</i>	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2 NM_000761.3	<i>PPARD</i>	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta NM_006238.4
<i>DHCR7</i>	7-Dehydrocholesterol Reductase NM_001360.2	<i>PPARG</i>	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma NM_015869.4
<i>DRD2</i>	Dopamine Receptor D2 NM_000795.3	<i>PPM1K</i>	Protein Phosphatase, Mg2+ Mn2+ Dependent 1K NM_152542.4
<i>FABP2</i>	Fatty Acid Binding Protein 2 NM_000134.3	<i>PROX1</i>	Prospero Homeobox 1 NM_001270616.1
<i>FADS1</i>	fatty acid desaturase 1 NC_000011	<i>RS12272004</i>	Intergenic marker NC_000011.10
<i>FTO</i>	alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase NM_001080432	<i>SIRT1</i>	Sirtuin 1 NM_012238.4
<i>FUT2</i>	Fucosyltransferase 2 NM_000511.5	<i>SLC23A1</i>	Solute Carrier Family 23 Member 1 NM_005847.4
<i>GC</i>	GC, Vitamin D Binding Protein NM_000583.3	<i>SLC2A2</i>	Solute Carrier Family 2 Member 2 NM_000340.1
<i>GHSR</i>	Growth Hormone Secretagogue Receptor NM_198407.2	<i>SOD2</i>	superoxide dismutase 2 NM_000636
<i>GIPR</i>	Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor NM_000164.2	<i>TCF7L2</i>	Transcription Factor 7 Like 2 NM_030756.4
<i>GRB14</i>	Growth Factor Receptor Bound Protein 14 ENSG00000115290	<i>TFAP2B</i>	Transcription Factor AP-2 Beta NM_003221.3

3.3. RISCOS E LIMITAÇÕES

A HeartGenetics utiliza um rigoroso controlo de qualidade, não sendo, no entanto, de excluir a possibilidade de erro que possa influenciar o resultado. 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.

3.4. 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.

3.5. TERMOS E CONDIÇÕES

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não será responsável, seja por contrato, responsabilidade civil, garantia ou qualquer outro estatuto ou qualquer outra base de danos especiais, incidentais, indiretos, punitivos, múltiplos ou consequenciais em relação aos resultantes deste documento ou a utilização inadequada do produto descrito neste documento ou qualquer utilização deste produto fora do âmbito de aplicação das licenças escritas expressas ou permissões concedidas pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, na medida permitida pela lei.

Os resultados apresentados na Secção 4.1, Informações Genéticas, são da responsabilidade do laboratório que realizou o teste genético. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio (eletrónico, mecânico, fotocópia ou gravação) ou armazenada num sistema de recuperação, por qualquer motivo que não seja o uso interno pelo licenciado sem a permissão

prévia por escrito da HeartGenetics.

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 o cumprimento das normas internas dos ordenamentos jurídicos respetivos. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não se responsabiliza por eventuais violações das normas vigentes nos países de origem dos seus parceiros.

© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos os direitos reservados.**

4. APÊNDICE

4.1. INFORMAÇÃO GENÉTICA

Na tabela abaixo identificam-se as variantes genéticas que foram identificadas como tendo impacto na definição de um plano nutricional. Os resultados são descritos de acordo com a nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>) consultada à data de 1 de junho de 2016.

Não foram identificadas outras variantes genéticas no painel MyNutriGenes, para além das apresentadas na tabela seguinte.

Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoacídica	Observação ²
<i>ADRB2</i>	-	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	hmz
<i>AHR</i>	-	rs6968865	g.17287269A>T	-	hmz
<i>AHR</i>	-	rs4410790	g.17284577T>C	-	hmz
<i>ALPL</i>	-	rs4654748	c.134-9113T>C	-	htz
<i>APOA1</i>	CR900263	rs670	c.-113A>G	-	hmz
<i>APOA5</i>	CR033141	rs662799	c.-620C>T	-	hmz
<i>APOE</i>	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	wt
<i>APOE</i>	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	wt
<i>BCMO1</i>	CM091857	rs12934922	c.801A>T	p.Arg267Ser	htz
<i>BCMO1</i>	CM091858	rs7501331	c.1136C>T	p.Ala379Val	htz
<i>CLCNKA</i>	-	rs848307	n.530+427C>T	-	htz
<i>CLOCK</i>	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	htz
<i>DHCR7</i>	-	rs12785878	c.146+1233T>G	-	wt
<i>DRD2</i>	CM041241	rs1800497	c.2137G>A	p.Glu713Lys	htz
<i>FADS1</i>	CR1510437	rs174546	c.*53A>G	-	htz
<i>FTO</i>	-	rs9939609	c.46-23525T>A	-	htz
<i>GC</i>	-	rs2282679	c.*26-796A>C	-	htz
<i>GRK4</i>	CM025430	rs1024323	c.425C>T	p.Ala142Val	hmz
<i>GRK4</i>	CM025429	rs2960306	c.194G>T	p.Arg65Leu	hmz
<i>IRS1</i>	CR096329	rs2943641	g.227093745TC>T	-	wt
<i>LIPC</i>	CR971949	rs1800588	c.-557C>T	-	htz
<i>LIPC</i>	CR002154	rs2070895	c.-293G>A	-	htz
<i>LPL</i>	CS931395	rs320	c.1322+483G>T	-	hmz
<i>LPL</i>	CS890131	rs285	c.1019-1582C>T	-	hmz
<i>LYPLAL1</i>	-	rs2605100	g.219470882A>G	-	htz
<i>MC4R</i>	-	rs11152221	g.60350016C>T	-	htz
<i>MMAB</i>	-	rs2241201	c.*2701C>G	-	hmz
<i>MTHFR</i>	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	htz
<i>NR1D1</i>	-	rs2314339	c.370+106A>G	-	hmz
<i>PCSK1</i>	CM132638	rs6234	c.1993C>G	p.Gln665Glu	htz
<i>PCSK1</i>	CM1311914	rs6235	c.2069C>G	p.Thr690Ser	htz
<i>PER2</i>	-	rs2304672	c.-12C>G	-	htz
<i>PPARD</i>	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	htz
<i>PPARG</i>	CM981614	rs1801282	c.34C>G	p.Pro12Ala	htz
<i>SIRT1</i>	-	rs1467568	c.1916-864A>G	-	hmz
<i>TCF7L2</i>	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	wt

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

²hmz – Homozigotia; htz – Heterozigotia; wt – Wild type.

4.2. 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>) e base de dados HGMD Professional 2015.4 (<http://www.hgmd.org>), consultados em Maio de 2016.

ADRB2, – / rs1042713

A proteína ADRB2 participa na regulação das catecolaminas (ex.: adrenalina, dopamina) que são importantes na lipólise e no consumo de energia por mobilização de energia a partir dos adipócitos. As variantes do gene ADRB2 estão associadas à predisposição para o excesso de peso. Estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo GG têm uma maior predisposição para o excesso de peso, uma maior facilidade na recuperação de peso perdido e uma maior dificuldade na perda de peso. Estes indivíduos beneficiam da redução de gorduras. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo [4, 5, 6, 7].

A proteína ADRB2 participa na regulação da vasodilatação na medida em que induz a reabsorção do sódio ao nível renal. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo GG apresentam uma maior sensibilidade ao sódio o que induz a retenção de líquidos. A retenção de líquidos, maioritariamente água dentro das células gordas, origina inchaço e consequente aumento de peso. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo [4, 5, 6, 7].

AHR, – / rs4410790

A enzima AHR regula a atividade dos genes CYP1A1-CYP1A2, associados à metabolização da cafeína. Os estudos de metanálise indicam que as alterações genéticas que aumentam a atividade do gene AHR estão provavelmente associadas a níveis mais elevados de metabolismo da cafeína. Os indivíduos portadores do alelo C têm tendência para ingestão de mais cafeína [8, 9, 10, 11, 12, 13].

AHR, – / rs6968865

A enzima AHR regula a atividade dos genes CYP1A1-CYP1A2, associados à metabolização da cafeína. Os estudos de metanálise indicam que as alterações genéticas que aumentam a atividade do gene AHR estão provavelmente associadas a níveis mais elevados de metabolismo da cafeína. Os indivíduos portadores do alelo T têm tendência para ingestão de mais cafeína [8, 9, 10, 11, 12, 13].

ALPL, – / rs4654748

A proteína ALPL regula o processo de catabolismo da vitamina B6. Os estudos de metanálise indicam que os indivíduos portadores do alelo A apresentam valores mais baixos de vitamina B6. A vitamina B6 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 [13].

APOA1, CR900263 / rs670

A apolipoproteína APOA1 é o principal componente proteico da lipoproteína de alta densidade (HDL) no plasma. 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. Os estudos de associação genótipo-fenótipo evidenciam que alterações genéticas deste gene induzem a acumulação de gordura abdominal e a resistência à insulina, sendo o impacto mais significativo pela ingestão de gorduras saturadas [14, 15, 16].

APOA5, CR033141 / rs662799

A proteína APOA5 regula o metabolismo dos lípidos e o nível de triglicéridos em circulação no plasma. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo TT têm uma predisposição para acumulação de gordura corporal, excesso de peso e dificuldade na perda de peso, sendo o impacto mais significativo pela ingestão de gorduras saturadas [17, 18, 19, 20].

APOE, CM860003 / rs7412 + APOE, CM900020 / rs429358

A proteína APOE participa na regulação da absorção do colesterol ao nível da mucosa intestinal em resposta à ingestão de gorduras. Em geral o haplótipo $\epsilon 2$ está associado a valores mais baixos de colesterol LDL e o $\epsilon 4$ a valores mais elevados de colesterol em circulação no sangue. Na medida em que uma alimentação rica em gorduras propicia muitas vezes valores elevados de colesterol LDL, para os indivíduos portadores de $\epsilon 2$ é benéfico um plano alimentar com menor teor de gorduras e maior teor de hidratos de carbono e fibras. Por sua vez, para portadores de $\epsilon 4$ é benéfico um plano alimentar com baixo teor de gorduras para redução dos níveis do colesterol LDL. Para os portadores de $\epsilon 3$ é benéfico um plano alimentar favorecido em fibras [21, 22, 23].

BCM01, CM091858 / rs7501331 + BCM01, CM091857 / rs12934922

A enzima BCM01 converte o betacaroteno em vitamina A. Esta vitamina pode ser encontrada em duas fontes: i) nos alimentos de origem animal sob a forma de retinóides (retinol que é o componente activo) e ii) nos alimentos de origem vegetal como pro-vitamina na forma de carotenóides (ex. betacaroteno). Estudos de associação genótipo-fenótipo em mulheres evidenciaram que as portadoras do alelo T para a variante rs7501331 apresentam uma atividade catalítica da enzima BCM01 reduzida em cerca de 32%. Por sua vez, em associação com a variante rs12934922 do mesmo gene, a atividade catalítica da enzima é reduzida em cerca de 69%. Estes indivíduos beneficiam de alimentos suplementados com vitamina A ou de alimentos de origem animal com retinol. É fundamental para várias funções do organismo, designadamente ao nível da visão, do desenvolvimento ósseo, do crescimento e da reparação celular mantendo a integridade da pele e mucosas e é muito relevante ao nível do sistema imunitário pela prevenção da oxidação celular [24, 25, 26, 27].

CLCNKA, – / rs848307

O canal de cloreto CIC-Ka participa na regulação da homeostasia da água e no controlo dos níveis de sódio ao nível renal. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo A têm o canal de CIC-Ka com uma função aumentada o que contribui para o aumento da sensibilidade ao sódio com conseqüente retenção de líquidos. A retenção de líquidos, maioritariamente água dentro das células gordas, origina inchaço e conseqüente aumento de peso [28, 29].

CLOCK, CR121503 / rs3749474

A proteína CLOCK participa na regulação do ritmo circadiano, na medida em que regula 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 nos indivíduos portadores do alelo T verifica-se uma alteração deste equilíbrio. Estes indivíduos têm uma predisposição para alterações de ritmo de sono e para níveis mais elevados de grelina, uma hormona que tem um papel importante na regulação do apetite, induzindo a sensação de fome. Têm uma predisposição para aumento de peso, para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado e para uma maior dificuldade na perda de peso comparativamente aos portadores do genótipo CC. Beneficiam de um plano alimentar hipoenergético com redução da ingestão de gorduras e de um ritmo de sono regular para perda de peso [30, 31, 32, 33, 34].

DHCR7, – / rs12785878

A enzima DHCR7 participa na produção do colesterol, um precursor da vitamina D. O genótipo GG está associado ao aumento da atividade da enzima DHCR7 inibindo o processo de ativação da vitamina D, tornando-a um nutriente de fonte externa obrigatória. Por sua vez, estudos clínicos indicam que um plano alimentar favorecido em alimentos ricos em proteínas pode modular a função do gene DHCR7 e em conseqüência influenciar quer os níveis da vitamina D quer a resistência à insulina. Assim, num plano alimentar para perda de peso, os indivíduos portadores do alelo T beneficiam de uma alimentação favorecida em proteínas por forma a induzir a diminuição da resistência à insulina e a conseqüente perda de peso [35, 36].

DRD2, CM041241 / rs1800497

A proteína DRD2 desempenha um papel na regulação da dopamina no cérebro, um neurotransmissor envolvido na recompensa alimentar e na saciedade relacionada com a ingestão de alimentos. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos com excesso de peso apresentam uma menor capacidade de sinalização da dopamina e uma disponibilidade inferior do recetor D2 desta hormona. Os indivíduos portadores do alelo A têm uma predisposição para a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade (que muitas vezes são de alto teor calórico) no sentido de ativar o sistema de recompensa cerebral. Neste contexto existe uma maior probabilidade de aumento de peso [37, 38].

FADS1, CR1510437 / rs174546

A proteína FADS1 participa no processamento das gorduras polinsaturadas ómega-3 e ómega-6. Estas gorduras regulam a resposta inflamatória do organismo, estimulam a função cerebral e têm um papel fundamental no crescimento, desenvolvimento e reparação do organismo. Ainda, regulam os níveis de colesterol total e de LDL (mau colesterol) promovendo a sua reciclagem e promovem o aumento dos níveis de HDL (bom colesterol). As gorduras ómega-3 e ómega-6 podem ser subdivididas em cadeia curta e cadeia longa. A gordura de cadeia curta ómega-3, ácido alfa-linoleico (ALA), e a gordura de cadeia curta ómega-6, ácido linoleico (LA), são essenciais ao organismo sendo apenas adquiridas pela alimentação. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo T apresentam valores de ómega 3 e de ómega 6 diminuídos beneficiando da ingestão de alimentos ricos nestas gorduras para aumento dos níveis de colesterol HDL.

As principais fontes de ALA incluem alimentos como a linhaça, nozes, óleos de peixes e peixes como o salmão. O LA é a gordura ómega-6 mais comum em alimentos vegetais e encontra-se na maioria dos óleos vegetais. Note-se que os alimentos processados contêm muitas vezes níveis altos da gordura de cadeia longa ómega-6, ácido araquidónico (AA), que pode ser prejudicial ao organismo [13, 39, 40].

FTO, – / rs9939609

A proteína FTO tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, da resistência à insulina, do apetite e da sensação de saciedade. O apetite é definido como a necessidade de comer, enquanto a saciedade diz respeito à sensação de se sentir saciado após uma refeição. Os estudos de metanálise indicam que os indivíduos portadores do alelo A têm uma predisposição para um Índice de Massa Corporal (IMC) e uma relação cintura-anca mais elevados, especialmente em indivíduos com hábitos de vida sedentários. Verifica-se ainda resistência à insulina, particularmente em indivíduos que ingerem gorduras em excesso. Nestes indivíduos, a prática de exercício físico e a redução de ingestão de gorduras são benéficas para perda de peso [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54].

GC, – / rs2282679

A proteína GC constitui o recetor da vitamina D. Os 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-deidrocolesterol. Pode ainda ser obtida por suplementação vitamínica. Nos rins é produzida a principal forma activa, a 1,25-diidroxivitamina D (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 [36, 55].

GRK4, CM025430 / rs1024323 + GRK4, CM025429 / rs2960306

A proteína GRK4 intervém na dessensibilização dos recetores de dopamina do tipo I (D1). Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo T apresentam uma redução da atividade dos recetores D1 nas células do túbulo renal proximal, o que resulta num

decréscimo na eliminação de sódio, que por sua vez contribui para o aumento da sensibilidade ao sal, com consequente retenção de líquidos. A retenção de líquidos, maioritariamente água dentro das células gordas, origina inchaço e consequente aumento de peso [56, 57, 58, 59].

IRS1, CR096329 / rs2943641

A proteína IRS1 contribui para a regulação da resistência à insulina. Os estudos de metanálise indicam que os portadores do genótipo CC beneficiam de um plano alimentar favorecido em hidratos de carbono e baixo em gordura, na medida em que a resistência à insulina diminui e consequentemente verifica-se uma diminuição de peso. Esta é uma variante comum na população e que contribui para um efeito cumulativo [60, 61].

LIPC, CR002154 / rs2070895

A proteína LIPC participa na regulação dos valores de triglicéridos e de colesterol LDL e HDL em circulação no plasma. Os indivíduos portadores do alelo A são aconselhados a reduzir a ingestão de gorduras saturadas e de hidratos de carbono para evitar o aumento dos níveis de triglicéridos [62, 63].

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 metanálise indicam que os indivíduos portadores do alelo T têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL (mau colesterol) e valores baixos de HDL (bom colesterol). Os indivíduos portadores do genótipo TC beneficiam da redução da ingestão de gorduras e de hidratos de carbono e da prática de exercício físico ao nível da redução do colesterol LDL, do Índice de Massa Corporal (IMC) e da diminuição da resistência à insulina [63, 64, 65].

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 genótipos que originam uma atividade mais reduzida desta proteína são associados a valores mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL (mau colesterol). Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo TT têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL (mau colesterol) e valores baixos de HDL (bom colesterol). Estes indivíduos beneficiam da redução da ingestão de gorduras saturadas, hidrogenadas e trans para uma diminuição dos valores de triglicéridos [63, 64, 66, 67, 68, 69].

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 genótipos que originam uma atividade mais reduzida desta proteína são associados a valores mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL (mau colesterol). Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo T têm uma predisposição para valores mais elevados de triglicéridos e de colesterol LDL (mau colesterol) e valores baixos de HDL (bom colesterol). Estes indivíduos beneficiam da redução da ingestão de gorduras saturadas, hidrogenadas e trans para uma diminuição dos valores de triglicéridos e do Índice de Massa Corporal (IMC) [63, 64, 66, 67, 68, 69].

LYPLAL1, - / rs2605100

A proteína LYPAL1 promove o metabolismo dos ácidos gordos. Os estudos de metanálise indicam que os indivíduos portadores do alelo G têm uma predisposição para aumento de peso, acumulação de gordura abdominal e para um Índice de Massa Corporal (IMC) e valores de relação cintura-anca elevados. Sendo esta uma variante comum na população Caucasiana foram realizados vários estudos sobre como a genética poderá ser compensada, tendo sido demonstrado que, para perda de peso, beneficiam da prática de exercício físico [70, 71, 72, 73, 74, 75].

MC4R, - / rs12970134 + MC4R, - / rs11152221 + MC4R, - / rs17782313 + MC4R, - / rs17700633

A proteína MC4R tem um papel importante na regulação do peso corporal, do consumo de energia, do apetite e da sensação de saciedade. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores de alterações genéticas que originam perda de função têm predisposição para um comportamento motivado para a ingestão de alimentos de elevada palatabilidade (que é muitas vezes de alto teor calórico), a ingerir porções maiores e a comer mais frequentemente. Em consequência é verificada uma predisposição para o excesso de peso e para um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado. Geralmente, para perda de peso, beneficiam de um plano alimentar de baixo teor calórico associado à prática de exercício físico [76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88].

MMAB, - / rs2241201

A proteína MMAB participa na regulação dos níveis de colesterol em circulação. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo GG apresentam níveis aumentados de colesterol LDL (mau colesterol) e níveis diminuídos de colesterol HDL (bom colesterol) principalmente pela ingestão de hidratos de carbono em excesso [89].

MTHFR, CM981315 / rs1801131 + MTHFR, CM950819 / rs1801133

A enzima MTHFR participa no metabolismo do aminoácido homocisteína em metionina. Os estudos de metanálise indicam que em indivíduos portadores dos genótipos C677T ou 677TT do gene MTHFR verifica-se uma diminuição de atividade desta enzima com consequente elevação dos níveis de homocisteína o que poderá ter um efeito adverso de toxicidade no organismo. Ainda, a combinação dos genótipos 677CT ou 677TT com o genótipo 1298CC do mesmo gene tem um efeito cumulativo nos níveis de homocisteína. Por sua vez, a acumulação de homocisteína é potenciada por uma alimentação pobre em vitaminas B12, B6 e B9 (ou folato). Assim em indivíduos portadores destes genótipos é benéfico incluir no plano alimentar alimentos ricos nestas vitaminas. A vitamina B12 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 glicídios, dos lípidos e na ativação do ácido fólico. A deficiência de vitamina B12 leva indiretamente à deficiência de ácido fólico. Inversamente, a vitamina B12 não pode cumprir seu papel na reciclagem da homocisteína sem a presença de ácido fólico. A vitamina B6 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. Os indivíduos portadores do genótipo MTHFR C677T apresentam uma redução na produção de folato [90, 91, 92].

NR1D1, - / rs2314339

A proteína NR1D1 participa na regulação do ritmo circadiano controlando a expressão das proteínas CLOCK e CRY1 que regulam o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. Estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que nos indivíduos portadores do alelo A verifica-se uma menor predisposição para acumulação de gordura abdominal [93, 94, 95, 96].

PCSK1, CM083013 / rs6232 + PCSK1, CM132638 / rs6234 + PCSK1, CM1311914 / rs6235

A enzima PCSK1 regula a homeostasia de hormonas envolvidas no controle 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 do genótipo GG apresentam uma perda de função da enzima que poderá ser associada a excesso de peso e a um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado [97, 98, 99, 100, 101].

PER2, - / rs2304672

A proteína PER2 participa na regulação do ritmo circadiano na medida em que regula o equilíbrio entre o gasto energético e o metabolismo das gorduras, dos hidratos de carbono e das proteínas. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do alelo G têm uma predisposição para acumulação de gordura abdominal e para valores mais elevados de ácidos gordos em circulação no plasma. Verifica-se ainda uma predisposição para comportamentos de stress associados à adaptação a uma dieta hipoenergética, designadamente para petiscar frequentemente ou até para desistirem da dieta [93, 102, 103, 104].

PPARD, CR035869 / rs2016520

A proteína PPARD participa na regulação do metabolismo dos lípidos e absorção de gorduras. Os estudos de metanálise indicam que os indivíduos portadores do alelo C têm uma predisposição para perda de peso com maior facilidade e que beneficiam da prática de exercício físico [105, 106, 107, 108].

PPARG, CM981614 / rs1801282

A proteína PPARG participa no metabolismo dos lípidos e adipogénese e logo na regulação do armazenamento de gordura. Os estudos de metanálise indicam que os indivíduos portadores do genótipo CG têm uma maior predisposição para recuperação de peso perdido e para a acumulação de gordura à volta dos órgãos. Para estes indivíduos, a ingestão de gorduras e hidratos de carbono em excesso tem impacto no peso e na acumulação de gordura à volta dos órgãos, sendo o impacto mais significativo pela ingestão de gorduras saturadas. Beneficiam de um plano alimentar hipoenergético em simultâneo com a prática de exercício físico regular [107, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118].

TCF7L2, CS065626 / rs7903146

A proteína TCF7L2 participa na regulação dos níveis de glicose e no metabolismo das gorduras. Os estudos de associação genótipo-fenótipo indicam que os indivíduos portadores do genótipo CC beneficiam de um plano alimentar favorecido em fibras na manutenção de peso perdido [99, 119, 120, 121, 122].

4.3. PALAVRAS E CONCEITOS CHAVE

DNA: Molécula que determina o perfil genético de cada indivíduo.

Gene: Segmento do DNA que codifica informação para uma característica (ex. peso) ou para uma função específica (por ex. metabolismo de gorduras).

Metabolismo das gorduras: Processamento das gorduras ao longo do sistema digestivo, desde a ingestão, digestão, absorção, armazenamento e utilização.

Metabolismo dos hidratos de carbono: Processamento dos hidratos de carbono ao longo do sistema digestivo, desde a ingestão, digestão, absorção, armazenamento e utilização.

Perfil genético: Informação genética para cada indivíduo obtida pela análise do DNA e das suas variantes genéticas.

Variante genética: Alteração de um segmento de DNA que pode originar uma alteração da função do gene.

5. REFERÊNCIAS

- [1] N. F. Watson, M. S. Badr, G. Belenky, D. L. Bliwise, O. M. Buxton, D. Buysse, D. F. Dinges, J. Gangwisch, M. A. Grandner, C. Kushida, *et al.*, *Sleep* **38**, 843 (2015).
- [2] S. Paruthi, L. J. Brooks, C. D'Ambrosio, W. A. Hall, S. Kotagal, R. M. Lloyd, B. A. Malow, K. Maski, C. Nichols, S. F. Quan, *et al.*, *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* **12**, 1549 (2016).
- [3] "World health organization," <http://www.who.int/en/>.
- [4] I. Rudkowska and L. Pérusse, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **108**, 347 (2012).
- [5] T. Rankinen, A. Zuberi, Y. C. Chagnon, S. J. Weisnagel, G. Argyropoulos, B. Walts, L. Pérusse, and C. Bouchard, *Obesity* **14**, 529 (2006).
- [6] K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *Circulation* **111**, 3429 (2005).
- [7] K. Masuo, T. Katsuya, H. Kawaguchi, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *American Journal of Hypertension* **18**, 1508 (2005).
- [8] G. McMahon, A. E. Taylor, G. D. Smith, and M. R. Munafò, *PLoS One* **9**, e103448 (2014).
- [9] 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).
- [10] A. R. Josse, L. A. Da Costa, H. Campos, and A. El-Sohemy, *The American Journal of Clinical Nutrition* **96**, 665 (2012).
- [11] 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 Genet* **7**, e1002033 (2011).
- [12] 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).
- [13] 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).
- [14] C. M. Phillips, *Nutrients* **5**, 32 (2013).
- [15] 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).
- [16] J. M. Ordovas, D. Corella, L. A. Cupples, S. Demissie, A. Kelleher, O. Coltell, P. W. Wilson, E. J. Schaefer, and K. Tucker, *The American Journal of Clinical Nutrition* **75**, 38 (2002).
- [17] C. Sánchez-Moreno, J. M. Ordovás, C. E. Smith, J. C. Baraza, Y.-C. Lee, and M. Garaulet, *The Journal of Nutrition* **141**, 380 (2011).
- [18] J. Mattei, S. Demissie, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *The Journal of Nutrition* **139**, 2301 (2009).
- [19] J. A. Hubacek, R. Bohuslavova, Z. Skodova, J. Pitha, D. Bobkova, and R. Poledne, *Clinical Chemical Laboratory Medicine* **45**, 316 (2007).
- [20] 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).
- [21] E. Thifault, H. Cormier, A. Bouchard-Mercier, I. Rudkowska, A.-M. Paradis, V. Garneau, C. Ouellette, S. Lemieux, P. Couture, and M.-C. Vohl, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **6**, 73 (2013).
- [22] J. M. Ordovas, *Obesity* **16**, S40 (2008).
- [23] S. Q. Ye and P. O. Kwiterovich, *The American Journal of Clinical Nutrition* **72**, 1275s (2000).
- [24] G. Lietz, A. Oxley, W. Leung, and J. Hesketh, *The Journal of Nutrition* **142**, 161S (2012).
- [25] P. Borel, F. S. de Edelenyi, S. Vincent-Baudry, C. Malezet-Desmoulin, A. Margotat, B. Lyan, J.-M. Gorrard, N. Meunier, S. Drouault-Holowacz, and S. Bieuvelet, *Annals of Medicine* **43**, 47 (2011).
- [26] W. Leung, S. Hessel, C. Meplan, J. Flint, V. Oberhauser, F. Tourniaire, J. Hesketh, J. Von Lintig, and G. Lietz, *The FASEB Journal* **23**, 1041 (2009).
- [27] F. Tourniaire, E. Gouranton, J. von Lintig, J. Keijer, M. L. Bonet, J. Amengual, G. Lietz, and J.-F. Landrier, *Genes & Nutrition* **4**, 179 (2009).
- [28] 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).
- [29] P. Strazzullo and F. Galletti, *Current Hypertension Reports* **9**, 25 (2007).
- [30] 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).
- [31] V. Micó, L. Díez-Ricote, and L. Daimiel, *International Journal of Molecular Sciences* **17**, 299 (2016).
- [32] E. Vieira, E. G. Ruano, A. L. C. Figueroa, G. Aranda, D. Momblan, F. Carmona, R. Gomis, J. Vidal, and F. A. Hanzu, *PLoS One* **9**, e111678 (2014).
- [33] 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).
- [34] 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).
- [35] Q. Qi, Y. Zheng, T. Huang, J. Rood, G. A. Bray, F. M. Sacks, and L. Qi, *Diabetologia* **58**, 2791 (2015).
- [36] 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).
- [37] J. D. Cameron, M.-É. Riou, F. Tesson, G. S. Goldfield, R. Rabasa-Lhoret, M. Brochu, and É. Doucet, *Appetite* **60**, 111 (2013).
- [38] E. Stice, S. Yokum, C. Bohon, N. Marti, and A. Smolen, *Neuroimage* **50**, 1618 (2010).
- [39] R. N. Lemaitre, T. Tanaka, W. Tang, A. Manichaikul, M. Foy, E. K. Kabagambe, J. A. Nettleton, I. B. King, L.-C. Weng, S. Bhattacharya, *et al.*, *PLoS Genet* **7**, e1002193 (2011).
- [40] C. Glaser, E. Lattka, P. Rzehak, C. Steer, and B. Koletzko, *Maternal & child nutrition* **7**, 27 (2011).
- [41] 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).
- [42] L. Xiang, H. Wu, A. Pan, B. Patel, G. Xiang, L. Qi, R. C. Kaplan, F. Hu, J. Wylie-Rosett, and Q. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **103**, 1162 (2016).
- [43] K. Kolačková, Ł. Łaczmański, F. Lwow, D. Ramsey, A. Zdrojowy-Welna, M. Tupikowska, and G. Bednarek-Tupikowska, *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wrocław Medical University* **25**, 33 (2015).
- [44] L. Brunkwall, U. Ericson, S. Hellstrand, B. Gullberg, M. Orho-Melander, and E. Sonestedt, *Food & Nutrition Research* **57** (2013).
- [45] C. Sandholt, T. Hansen, and O. Pedersen, *Nutrition & Diabetes* **2**, e37 (2012).
- [46] V. Tangpricha, *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**, 1299 (2012).
- [47] J. Yang, R. J. Loos, J. E. Powell, S. E. Medland, E. K. Speliotes, D. I. Chasman, L. M. Rose, G. Thorleifsson, V. Steinthorsdottir, R. Mägi, *et al.*, *Nature* **490**, 267 (2012).
- [48] 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).
- [49] E. Sonestedt, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, B. Hedblad, and M. Orho-Melander, *International Journal of Obesity* **35**, 1041 (2011).
- [50] 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).
- [51] E. Sonestedt, C. Roos, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, and M. Orho-Melander, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1418 (2009).
- [52] M. Tanofsky-Kraff, J. C. Han, K. Anandalingam, L. B. Shomaker, K. M. Columbo, L. E. Wolkoff, M. Kozlosky, C. Elliott, L. M. Ranzhofer, C. A. Roza, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1483 (2009).
- [53] C. J. Willer, E. K. Speliotes, R. J. Loos, S. Li, C. M. Lindgren, I. M. Heid, S. I. Berndt, A. L. Elliott, A. U. Jackson, C. Lamina, *et al.*, *Nature Genetics* **41**, 25 (2009).

- [54] 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).
- [55] 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*, doi:10.1093/hmg/ddq155 (2010).
- [56] 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).
- [57] R. A. Felder and P. A. Jose, *Nature Clinical Practice Nephrology* **2**, 637 (2006).
- [58] 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).
- [59] H. Watanabe, J. Xu, C. Bengra, P. A. Jose, and R. A. Felder, *Kidney International* **62**, 790 (2002).
- [60] J.-S. Zheng, L. D. Parnell, C. E. Smith, Y.-C. Lee, A. Jamal-Allial, Y. Ma, D. Li, K. L. Tucker, J. M. Ordovás, and C.-Q. Lai, *Clinical Chemistry* **60**, 186 (2014).
- [61] Q. Qi, G. A. Bray, S. R. Smith, F. B. Hu, F. M. Sacks, and L. Qi, *Circulation* **124**, 563 (2011).
- [62] M. Xu, G. A. Bray, D. H. Ryan, F. M. Sacks, G. Ning, L. Qi, *et al.*, *The Journal of Nutrition* **145**, 1289 (2015).
- [63] E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits, I. M. Heid, and F. Kronenberg, *Experimental Gerontology* **44**, 136 (2009).
- [64] J. A. Nettleton, L. M. Steffen, C. M. Ballantyne, E. Boerwinkle, and A. R. Folsom, *Atherosclerosis* **194**, e131 (2007).
- [65] 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).
- [66] G. Askari, M. Heidari-Beni, M. Mansourian, M. Esmail-Motlagh, and R. Kelishadi, *Sao Paulo Medical Journal* **134**, 121 (2016).
- [67] 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).
- [68] 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).
- [69] G. S. Sagoo, 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).
- [70] L. M. Delahanty, Q. Pan, K. A. Jablonski, K. E. Watson, J. M. McCaffery, A. Shuldiner, S. E. Kahn, W. C. Knowler, J. C. Florez, P. W. Franks, *et al.*, *Diabetes Care* **35**, 363 (2012).
- [71] 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 Genet* **8**, e1002695 (2012).
- [72] U. Lim, T. Ernst, L. R. Wilkens, C. L. Albright, A. Lum-Jones, A. Seifried, S. D. Buchthal, R. Novotny, L. N. Kolonel, L. Chang, *et al.*, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **112**, 1048 (2012).
- [73] E. Yeung, L. Qi, F. B. Hu, and C. Zhang, *Int J Mol Epidemiol Genet* **2**, 138 (2011).
- [74] 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).
- [75] 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 Genet* **5**, e1000508 (2009).
- [76] S. Park, J. W. Daily, X. Zhang, H. S. Jin, H. J. Lee, and Y. H. Lee, *Nutrition & Metabolism* **13**, 1 (2016).
- [77] Z. Yilmaz, C. Davis, N. J. Loxton, A. S. Kaplan, R. D. Levitan, J. C. Carter, and J. L. Kennedy, *International Journal of Obesity* **39**, 114 (2015).
- [78] 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).
- [79] A. Hinney, A.-L. Volckmar, and N. Knoll, *Prog Mol Biol Transl Sci* **114**, 147 (2013).
- [80] C. Ortega-Azorín, J. V. Sorlí, E. M. Asensio, O. Coltell, M. Á. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, M.-I. Covas, F. Arós, J. Lapetra, L. Serra-Majem, *et al.*, *Cardiovascular Diabetology* **11**, 1 (2012).
- [81] H. Choquet and D. Meyre, *Current Genomics* **12**, 169 (2011).
- [82] S. Beckers, D. Zegers, F. de Freitas, A. V. Peeters, S. L. Verhulst, G. Massa, L. F. Van Gaal, J.-P. Timmermans, K. N. Desager, and W. Van Hul, *Obesity Facts* **3**, 304 (2010).
- [83] J. Hebebrand, A.-L. Volckmar, N. Knoll, and A. Hinney, *Obesity Facts* **3**, 294 (2010).
- [84] I. S. Farooqi, J. M. Keogh, G. S. Yeo, E. J. Lank, T. Cheetham, and S. O'Rahilly, *New England Journal of Medicine* **348**, 1085 (2003).
- [85] T. Reinehr, J. Hebebrand, S. Friedel, A. M. Toschke, H. Brumm, H. Biebermann, and A. Hinney, *Obesity* **17**, 382 (2009).
- [86] R. J. Loos, C. M. Lindgren, S. Li, E. Wheeler, J. H. Zhao, I. Prokopenko, M. Inouye, R. M. Freathy, A. P. Attwood, J. S. Beckmann, *et al.*, *Nature Genetics* **40**, 768 (2008).
- [87] 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).
- [88] E. H. Young, N. J. Wareham, S. Farooqi, A. Hinney, J. Hebebrand, A. Scherag, S. O'Rahilly, I. Barroso, and M. S. Sandhu, *International Journal of Obesity* **31**, 1437 (2007).
- [89] M. Junyent, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, Y.-C. Lee, C. E. Smith, D. K. Arnett, M. Y. Tsai, E. K. Kabagambe, R. J. Straka, M. Province, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 686 (2009).
- [90] L. Di Renzo, L. T. Marsella, F. Sarlo, L. Soldati, S. Gratteri, L. Abenavoli, and A. De Lorenzo, *Journal of Translational Medicine* **12**, 1 (2014).
- [91] L. Di Renzo, M. Rizzo, L. Iacopino, F. Sarlo, E. Domino, F. Jacoangeli, C. Colica, D. Sergi, and A. De Lorenzo, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **17**, 2555 (2013).
- [92] S. Hustad, Ø. Midttun, J. Schneede, S. E. Vollset, T. Grotmol, and P. M. Ueland, *The American Journal of Human Genetics* **80**, 846 (2007).
- [93] O. Pivovarova, Ö. Gögebakan, S. Sucher, J. Groth, V. Murahovschi, K. Kessler, M. Osterhoff, N. Rudovich, A. Kramer, and A. Pfeiffer, *International Journal of Obesity* (2016).
- [94] H. S. Dashti, J. L. Follis, C. E. Smith, T. Tanaka, M. Garaulet, D. J. Gottlieb, A. Hruby, P. F. Jacques, J. C. Kieft-de Jong, S. Lamon-Fava, *et al.*, *Diabetes Care*, doi:10.2337/142709 (2015).
- [95] J. I. Kang, C. I. Park, K. Namkoong, and S. J. Kim, *Chronobiology International* **32**, 568 (2015).
- [96] M. Garaulet, C. E. Smith, P. Gomez-Abellán, M. Ordovás-Montañés, Y.-C. Lee, L. D. Parnell, D. K. Arnett, and J. M. Ordovás, *Molecular Nutrition & Food Research* **58**, 821 (2014).
- [97] 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).
- [98] P. Stijnen, K. Tuand, T. V. Varga, P. W. Franks, B. Aertgeerts, and J. W. Creemers, *American Journal of Epidemiology*, doi:10.1093/aje/kwu237 (2014).
- [99] M. Heni, S. Herzig-Schäfer, F. Machicao, H.-U. Häring, and A. Fritsche, *Diabetes Care* **35**, e24 (2012).
- [100] F. Sirois, N. Kaefer, K. A. Currie, M. Chrétien, K. K. Nkongolo, and M. Mbikay, *Journal of Community Genetics* **3**, 319 (2012).

- [101] 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).
- [102] 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).
- [103] P. Hamet and J. Tremblay, *Metabolism* **55**, S7 (2006).
- [104] C. Johansson, M. Willeit, C. Smedh, J. Ekholm, T. Paunio, T. Kieseppä, D. Lichtermann, N. Praszak-Rieder, A. Neumeister, L.-G. Nilsson, *et al.*, *Neuropsychopharmacology* (2003).
- [105] B. Grygiel-Górniak, *Nutrition Journal* **13**, 1 (2014).
- [106] R.-X. Yin, D.-F. Wu, L. Miao, L. H. Htet Aung, X.-L. Cao, T.-T. Yan, X.-J. Long, W.-Y. Liu, L. Zhang, and M. Li, *Biofactors* **39**, 315 (2013).
- [107] A. Bouchard-Mercier, G. Godin, B. Lamarche, L. Perusse, and M.-L. Vohl, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **4**, 36 (2011).
- [108] 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).
- [109] C. Galbete, J. Toledo, M. Á. Martínez-González, J. A. Martínez, F. Guillén-Grima, and A. Marti, *Genes & Nutrition* **8**, 61 (2013).
- [110] C. Galbete, E. Toledo, M. Martínez-González, J. Martínez, F. Guillén-Grima, and A. Marti, *Obesity* **21**, 1486 (2013).
- [111] A. AlSaleh, T. A. Sanders, and S. D O'Dell, *The Proceedings of the Nutrition Society* **71**, 141 (2012).
- [112] 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).
- [113] E. Goyenechea, M. D. Parra, and J. A. Martinez, *British Journal of Nutrition* **96**, 965 (2006).
- [114] K. Adamo, R. Sigal, K. Williams, G. Kenny, D. Prud'homme, and F. Tesson, *Diabetologia* **48**, 1503 (2005).
- [115] T. Østergård, J. Ek, Y. Hamid, B. Saltin, O. Pedersen, T. Hansen, and O. Schmitz, *Hormone and Metabolic Research* **37**, 99 (2005).
- [116] A. Memisoglu, F. B. Hu, S. E. Hankinson, J. E. Manson, I. De Vivo, W. C. Willett, and D. J. Hunter, *Human Molecular Genetics* **12**, 2923 (2003).
- [117] J. Robitaille, J.-P. Després, L. Perusse, and M.-C. Vohl, *Clinical Genetics* **63**, 109 (2003).
- [118] V. I. Lindi, M. I. Uusitupa, J. Lindström, A. Louheranta, J. G. Eriksson, T. T. Valle, H. Hämäläinen, P. Ilanne-Parikka, S. Keinänen-Kiukaanniemi, M. Laakso, *et al.*, *Diabetes* **51**, 2581 (2002).
- [119] J. M. McCaffery, K. A. Jablonski, P. W. Franks, S. Dagogo-Jack, R. R. Wing, W. C. Knowler, L. Delahanty, D. Dabelea, R. Hamman, A. R. Shuldiner, *et al.*, *PloS One* **6**, e21518 (2011).
- [120] F. Renström, D. Shungin, I. Johansson, J. C. Florez, G. Hallmans, F. B. Hu, P. W. Franks, M. investigators, *et al.*, *Diabetes* **60**, 345 (2011).
- [121] 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).
- [122] O. T. Raitakari, T. Rönnemaa, R. Huupponen, L. Viikari, M. Fan, J. Marniemi, N. Hutri-Kähönen, J. S. Viikari, and T. Lehtimäki, *Diabetes Care* **30**, 2299 (2007).