



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PAULO EUGÉNIO LEITE PORTELA DA SILVA

Perfil genético e seleção da dieta na obesidade

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GENÉTICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE: PROF. DOUTOR JOÃO MENDES E PROF. DOUTORA
HENRIQUETA COIMBRA SILVA

MAR 2023

Índice

Abreviaturas	3
Resumo	6
Abstract	8
Introdução	10
Métodos	13
Discussão	14
Componente genética da obesidade	14
Mecanismos de regulação da ingestão alimentar.....	15
Interações gene-nutriente.....	16
Estudos de identificação dos loci de suscetibilidade à obesidade	17
Polimorfismos com interações alimentares conhecidas.....	18
Gene <i>FTO</i>	18
Gene <i>MCR4</i>	20
Gene <i>ADRB</i>	22
Gene <i>LEPR</i>	22
Gene <i>LCT</i>	23
Outros polimorfismos com menor evidência.....	23
Testes dirigidos ao consumidor.....	27
Conclusão	32
Agradecimentos	34
Referências	35

Abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ADGRE1 – Recetor E1 acoplado à proteína G de adesão

ADH1C – Desidrogenase Alcoólica classe 1

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADRB – Recetores beta adrenérgicos

ADRB1 – Recetor beta adrenérgico 1

ADRB2 – Recetor beta adrenérgico 2

ADRB3 – Recetor beta adrenérgico 3

AgRP – Proteína Agouti

AGT – Angiotensina

APN – Associação Portuguesa de Nutrição

APOA2 – Alipoproteína A2

APOE4 – Alipoproteína E4

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

CAT – Catalase

CCK – Colecistocinina

CI – *Confidence Interval* (Intervalo de confiança)

CLOCK – *Clock Circadian Regulator*

COMT – Catecol-O-metiltransferase

CPN – Calendário Português de Nutrição

CTC – Centro de Terminologias Clínicas

CYP1A2 – Citocroma P450 Família 1 Subfamília A membro 2

DA-CPN – Documento de Apoio ao Catálogo Português de Nutrição

DAT – Transportador da dopamina

DGS – Direção Geral de Saúde

DRD2 – Recetor D2 da dopamina

DRD4 – Recetor D4 da dopamina

EPHX1 – *Epoxide hydrolase 1*

ETV5 - Fator de transcrição Ets variante 5

FADS1 – *Fatty acid desaturase 1*

FAIM2 – Molécula inibitória da apoptose do Fas 2

FTO – Fat mass and obesity-associated protein gene ou FTO alpha-cetoglutarato-dependente dioxigenase

GIANT – Genetic Investigation of Anthropometric Traits

GLP – Peptídeo glucagon-like 1

GNPDA2 – Glucosamina-6-fosfato desaminase 2

GPX1 – Glutaciona Peroxidase 1

GSTM1 – Glutaciona S-transferase Mu 1

GSTT1 – Glutaciona S-transferase tetra-1

GWAS - Genome Wide Association Studies

HLA-4 (DQ2.2) – Perfil genético do Sistema de Antígenos Leucocitários

HLA-4 (DQ8)– Perfil genético do Sistema de Antígenos Leucocitários

HLA-5 (DQ2.2) – Perfil genético do Sistema de Antígenos Leucocitários

HLA-o (DQ2.5) – Perfil genético do Sistema de Antígenos Leucocitários

HOXB5 - Homeobox Box-5

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

kb – kilobase

Kcal – Kilocalorias

KCTD15 – *Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 15*

LCT – Lactase

LEP – Leptina

LEPR – Recetor da leptina

LNP – Lactase não persistente

MAF – Proto-onco gene c-MAF

MAPK – Proteína mitogénica-ativada Kinase

MC1R – Recetor da melanocortina 1

MC3R – Recetor da melanocortina 3

MC4R – Recetor da melanocortina 4

MC5R – Recetor da melanocortina 5

MCM6 – Componente 6 do complexo de manutenção do microcromossoma

MCR – Recetor da melanocortina

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

MSH – Hormona estimulante dos melanócitos
MSRA – Metionina sulfóxido reductase
MTCH2 – Homólogo 2 do transportador mitocondrial
MTHFR – Metilenotetrahidrofolato reductase
MTNR1B – Recetor da Melatonina 1B
NEGR1 – Regulador de crescimento neuronal
NPC1 - Transportador de colesterol intracelular 1
NPY – Neuropeptídeo Y
OLFM4 – Olfactomedin 4
OMS – Organização Mundial da Saúde
OR – Odd Ratio
OXM – Oxintomodulina
PL – Persistência da lactase
PPARG2 – Receptor Gama do proliferador-ativado de Peroxisomas 2
PTER – Relacionado com fosfotriesterase
PYY – Peptídeo tirosina-tirosina
RR – Risco relativo
SDCCAG8 – Antígeno 8 de cancro do cólon
SEC16B – Proteína de transporte de proteínas Sec16B
SH2B1 – Proteína adaptadora 1
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Polimorfismo de nucleótido único
SOD2 – *Superoxide Dismutase 2*
TCF7L2 – Fator de transcrição *7-like 2*
TFAP2B – Fator de transcrição AP2-beta
TH – Tirosina hidroxilase
TMEM18 – Proteína transmembranar 18
TNF – Fator de necrose tumoral
TNKS – Tankirase
UCP1 – Proteínas desacopladoras 1
VDR – Receptor da Vitamina D
WHO – World Health Organization

Resumo

A obesidade é uma doença crónica, com uma prevalência superior a 35% na população mundial, que resulta da interação entre fatores biológicos, psicossociais, comportamentais e o perfil genético. Está associada a um risco aumentado de doenças metabólicas, como a diabetes *mellitus*, do foro cardiovascular, de cancro e de demência. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza-se por um aumento da acumulação da gordura corporal, que resulta do aumento de ingestão calórica e/ou diminuição do consumo energético.

Estudos de associação genética têm descoberto inúmeras variantes associadas a interações específicas de gene-nutriente que podem estar envolvidas no desenvolvimento da doença, incluindo interações na absorção de nutrientes, no metabolismo dos lípidos, na utilização do nutriente e na acumulação de gordura. Estudos dirigidos à identificação de *loci* de suscetibilidade à obesidade identificaram variantes em diversos genes, como o *FTO* (alpha-cetoglutarato-dependente dioxygenase), o mais estudado, o *MC4R* (Recetor da melanocortina 4), o *ADRB2* (Recetor B adrenérgico 2), o *LEPR* (Receptor da leptina) ou o *LCT* (Lactase). Estão ainda descritas variantes noutros genes associados a interações alimentares, como o *PPARG* (Recetor ativado por proliferador de peroxissoma gama) ou o gene *da* IL-6 (Interleucina 6), entre outros, que, no entanto, não apresentam uma associação tão forte à obesidade. Embora os estudos randomizados em obesos sejam escassos, é possível que algumas das variantes destes genes influenciem o sucesso das dietas de controlo da obesidade.

A hipótese de que o perfil genético possa servir de base a programas personalizados de dieta de controlo da obesidade tem cativado a atenção de investigadores, e sobretudo de empresas da área alimentar e das dedicadas a aconselhamento nutricional. Contudo, atualmente não há evidência científica da utilidade da caracterização do perfil genético individual para a seleção da dieta a prescrever. Muitos dos estudos são inconclusivos ou com resultados contraditórios, os fenótipos nem sempre estão bem caracterizados, muitos dos estudos de interação entre variantes genéticas e nutrientes específicos não são realizados em obesos, o número de indivíduos estudados é escasso, não há estudos de replicação em indivíduos de diferentes origens étnicas, e o impacto associado a cada variante é reduzido (baixa penetrância).

Para a seleção da bibliografia foi efetuada uma pesquisa na PubMed baseada nos termos MeSH (obesity AND polymorphism AND nutrigenomics AND nutrigenetics AND nutrition), incluindo maioritariamente artigos entre 2009 e 2023. Foram igualmente consultados o relatório da Organização Mundial da Saúde “*WHO European Regional Obesity Report 2022*”,

dois artigos de revisão do *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* e outros artigos e documentos considerados de interesse.

De um modo geral, independentemente do perfil genético dos indivíduos obesos, uma dieta pobre em hidratos de carbono e gorduras saturadas, e rica em vegetais e fruta, associada a atividade física regular, parece ter sempre benefícios. Verificou-se também a não existência de estudos prospetivos e randomizados que evidenciem a vantagem da caracterização inicial dos pacientes para nenhuma das variantes identificadas pelos estudos de associação nem para scores poligénicos. Sem esta evidência de utilidade clínica, a personalização da terapêutica da obesidade baseada no perfil genético deve ser considerada experimental.

Palavras-chave - Obesidade; Polimorfismo Genético; Nutrigenómica; Dieta.

Abstract

Obesity is a chronic disease, with a worldwide prevalence higher than 35%, which is a result of the interaction between biological, psychosocial, behavioral factors and the genetic profile. It is associated with an increased risk of metabolic syndromes, such as cardiovascular disease and diabetes, and other diseases, such as cancer and dementia. World Health Organization (WHO) defines obesity as an increased accumulation of body fat, resulting from an increased caloric ingestion and/or decreased physical activity and energy expenditure.

Genetic association studies have discovered multiple gene-nutrient interactions that can contribute to the disease, namely influencing nutrient absorption, lipid metabolism, nutrient distribution, and fat accumulation. In this context, the term nutritional genomics arose, which includes nutrigenetics and nutrigenomics. Many Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) were identified and described in different genes such as in *FTO* (FTO alpha-cetoglutarate-dependent dioxygenase), the most studied, and others such as *MC4R* (Melanocortin Receptor 4), *ADRB2* (Anti- β 2-Adrenergic Receptor), *LEPR* (Leptin Receptor) or *LCT* (Lactase). DNA variants in other genes were described as interfering in diet interactions, such as *PPARG* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), *IL-6* (Interleucine-6), and others, although without a strong link to obesity.

It has been suggested that the genetic profile including these variants may be the basis of personalized diet programs to control obesity. Although the discovery of genetics as a part of the obesity development was important to Nutrition science, currently, there is no scientific evidence that the individual characterization of the genetic profile should impact the diet. A lot of the studies are inconclusive or have contradictory results, phenotypes are not always well characterized, many studies gene-nutrient interactions were not performed in obesity patients, the size of the samples is poor, results were not replicated in different populations, and the impact associated with each variant is low (low penetrance).

For the development of this work, the selection of papers used as references was based on a search in PubMed database using MeSH terms (obesity AND polymorphism AND nutrigenomics AND nutrigenetics AND nutrition), mainly including publications between 2009 and 2023. The “*WHO European Regional Obesity Report 2022*”, two review papers from the *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* and other relevant documents and scientific papers were also analyzed.

Independently of the genetic profile of obese and non-obese people, a diet poor in carbohydrates and saturated fats, and rich in vegetables and fruits, associated with regular physical activity, is always beneficial. Also, there are no prospective and randomized studies

that show the benefits of an initial characterization of the patients, either for any of the identified variants or polygenic scores. Therefore, without any kind of clinical evidence, personalizing obesity therapeutics according to genetic profile must be considered experimental.

Keywords - Obesity; Polymorphism, Genetic; Nutrigenomics; Diet.

Introdução

A obesidade, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), caracteriza-se por uma acumulação excessiva de gordura corporal. (1) É uma doença crônica, complexa e multifatorial, definida pelo índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 30 Kg/m², que se tornou uma epidemia global e que afeta mais de 35% da população mundial. (2) Um IMC superior ou igual a 25 Kg/m² é já considerado excesso de peso. Está associada a um risco aumentado de diversas doenças, incluindo doenças metabólicas como a diabetes de tipo 2 (DM2), doença cardiovascular, hipertensão arterial, e outras doenças como o cancro e demência. (3) Pode reduzir a expectativa média de vida em 8-13 anos. (4) Associa-se a uma resposta inflamatória local e sistêmica desencadeada pela acumulação disfuncional de tecido adiposo. (5)

Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de obesidade, como o estilo de vida, consumo aumentado de gorduras saturadas, dieta rica em hidratos de carbono, e atividade física diminuída, estão bem identificados. (3) Estas associações guiaram as estratégias de prevenção desta doença, levando à elaboração de orientações para a população geral, como a Pirâmide Alimentar e a promoção do exercício físico. (6) Contudo, a obesidade aparenta manifestar-se preferencialmente em indivíduos com predisposição genética e o impacto global destas medidas é limitado. (4) De facto, verifica-se uma grande variabilidade na resposta aos programas de controlo da obesidade, podendo os pacientes serem classificados como hipo, normo ou hiper responsivos a uma determinada dieta, o que reforça a importância do perfil genético no desenvolvimento da obesidade e seu controlo. (7)

Admite-se também a interferência do microbioma intestinal e dos seus metabolitos em variados processos fisiológicos e patológicos, incluindo a obesidade. (8) O microbioma intestinal inclui principalmente bactérias, mas também arqueas, vírus e fungos, que habitam no sistema gastrointestinal, sendo-lhe atribuído várias funções como manter a integridade intestinal, produzir muco, estimular regeneração epitelial da mucosa intestinal e mediar a produção de ácidos gordos de cadeia curta. (8) Estudos recentes sugerem a interferência na obesidade pela sua mediação nos mecanismos metabólicos, endócrinos, neurais e do sistema imune. Recentemente, também foi descrito o eixo Cérebro-Microbiota Intestinal, que inclui vias bidirecionais que comunicam através do sistema neuronal, imune e endócrino. (9) Sinais do sistema nervoso autónomo e do sistema hipotálamo-hipófise-supra-renal influenciam os processos gastrointestinais, incluindo o trânsito e a motilidade intestinal, produção de muco, ativação do sistema imunitário, permeabilidade intestinal, e a abundância relativa da microbiota intestinal. (10)

Apesar da causa específica da obesidade ser desconhecida, existe uma complexa relação entre fatores biológicos, psicossociais e comportamentais. Estudos de associação genética têm descoberto inúmeras variantes associadas a interações específicas de gene-nutriente que podem contribuir para a doença, nomeadamente interferindo com a absorção de nutrientes, como o metabolismo dos lípidos, dos carboidratos e de outros nutrientes e com a acumulação de gordura. Neste contexto, surge o conceito de genómica nutricional que classicamente engloba dois termos, a nutrigenética e a nutrigenómica. (11) A nutrigenética estuda o efeito da variabilidade genética na resposta individual à ingestão de nutrientes, e inclui os riscos e benefícios de dietas específicas ou componentes alimentares de acordo com o perfil genético de um indivíduo. (12) A nutrigenómica centra-se no impacto dos nutrientes na expressão génica. (13) Juntas, complementam-se para tentar responder à questão da utilidade da adaptação da dieta ao perfil genético individual como forma de prevenir a doença ou de a controlar quando instalada. (Figura 1) Atualmente, o termo nutrigenómica é comumente usado como englobando as duas perspetivas.

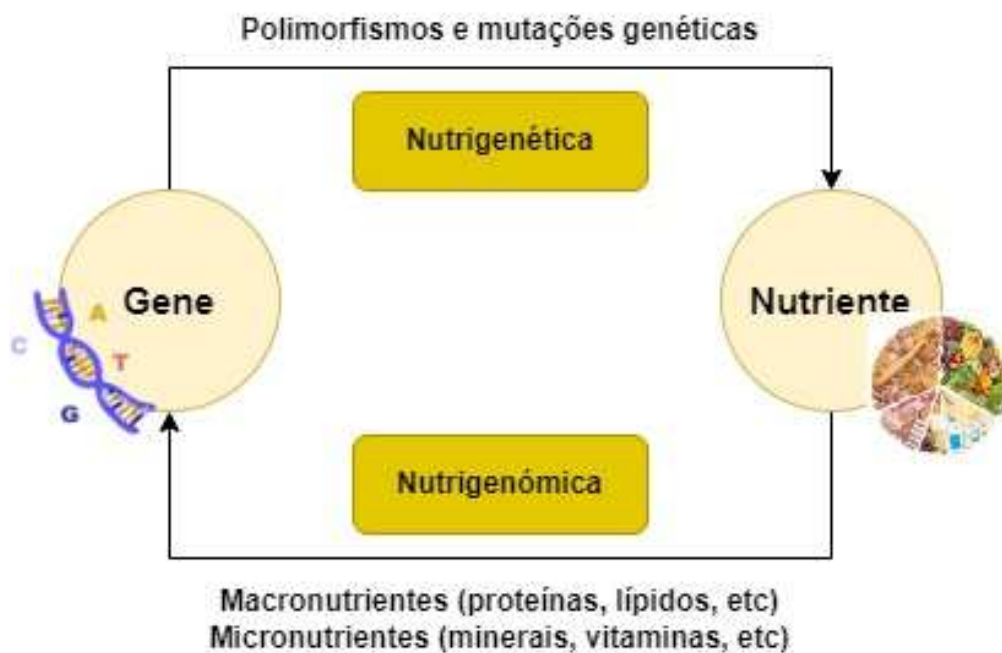


Figura 1 – Interação gene-nutriente: Nutrigenética e nutrigenómica. (Adaptado de Steemburgo *et al.* 2009 (8)).

Um número crescente de empresas tem oferecido diretamente ao consumidor testes genéticos para seleção nutricional. O rápido crescimento desta indústria testemunha que muitos consumidores são atraídos pelos possíveis benefícios de um estudo genético. No entanto, a “Nutrição Dirigida” ainda está numa fase muito precoce, e falta evidência científica

e clínica para que possa ser implementada, especialmente tendo em conta a complexidade das alterações genéticas e os seus efeitos, e a falta de conhecimento sobre como a exposição a diferentes dietas ou alimentos pode induzir interações gene-nutriente específicas, quantificáveis ou em que medida a caracterização do perfil genético do paciente pode prever a sua resposta à dieta. (6) Mesmo considerando a suscetibilidade para a obesidade, os resultados mostram que as múltiplas variantes já identificadas globalmente explicam uma pequena percentagem da variabilidade interindividual do fenótipo, cerca de 1.46% segundo Day *et al.* (14).

Dado o número elevado de polimorfismos descritos na literatura, o presente trabalho irá descrever as variantes em genes para as quais há evidência de interações com nutrientes ou dietas específicas, no âmbito do controlo da obesidade. O objetivo é compreender se o conhecimento atual permite a utilização clínica do perfil genético para a personalização da dieta na obesidade.

Métodos

Para a realização deste trabalho, inicialmente, foi consultado o relatório europeu da obesidade *WHO European Regional Obesity Report 2022*, (1) de forma a obter uma visão geral do tema e da sua epidemiologia e consultados dois artigos de revisão do *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, considerados relevantes para o trabalho. (figura2) Das referências destes dois artigos foram selecionados 11.

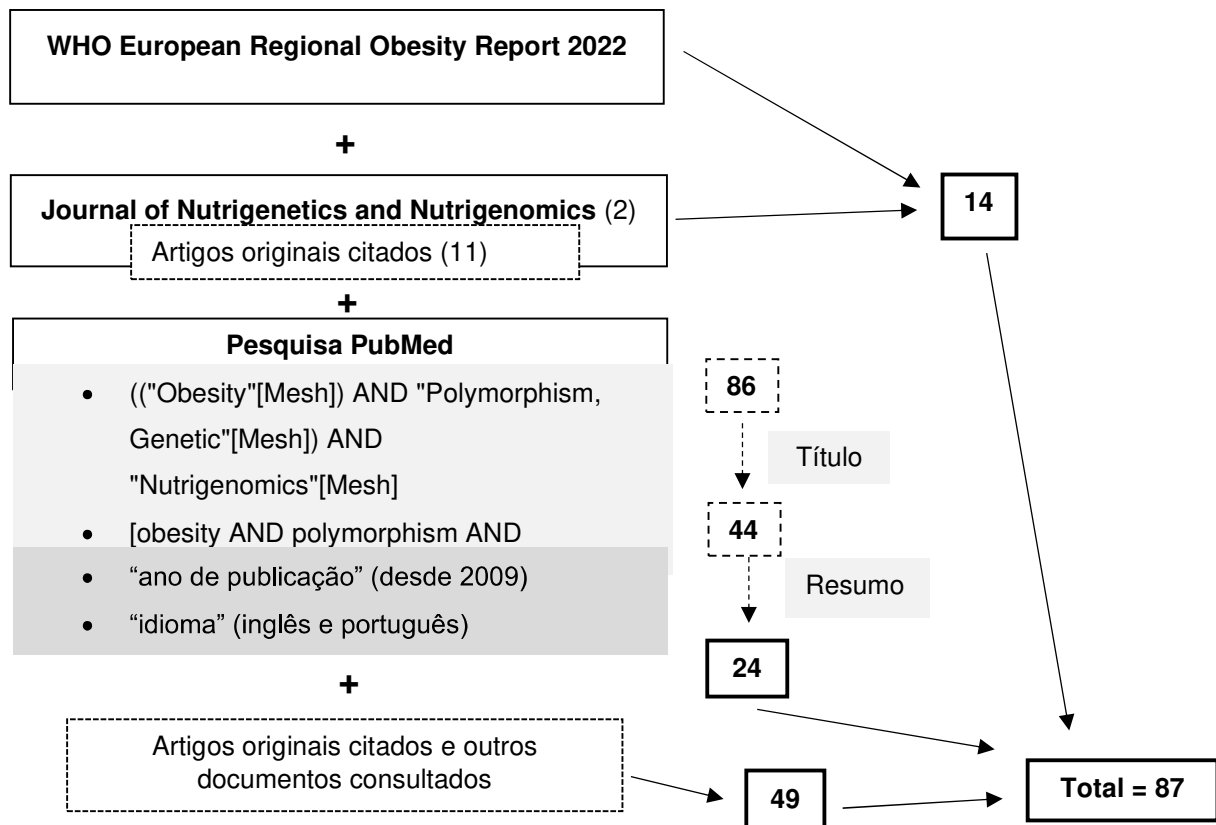


Figura 2 – Esquema da metodologia de seleção dos artigos.

De seguida foi realizada uma pesquisa *online* na base de dados PubMed restringida pelos filtros “ano de publicação” (desde 2009) e “idioma” (inglês e português). A pesquisa na PubMed utilizou a equação de pesquisa de linguagem controlada (MeSH) (“Obesity”[Mesh] AND “Polymorphism, Genetic”[Mesh]) AND “Nutrigenomics”[Me] e a equação de pesquisa de linguagem natural [obesity AND polymorphism AND nutrigenomics AND nutrigenetics AND nutrition]. Desta pesquisa foram inicialmente obtidos 86 artigos, posteriormente reduzidos a 44 pelo título, e finalmente, pela leitura do resumo e conclusão, selecionaram-se 24 artigos. Posteriormente, foram ainda consultados artigos originais citados nos artigos selecionados e outros artigos e documentos considerados relevantes. (Figura 2).

Discussão

Componente genética da obesidade

A incidência da obesidade tem aumentado ao longo dos anos, principalmente pela alteração do estilo de vida, com o acesso fácil a alimentos hipercalóricos e a redução da atividade física – sedentarismo – resultando num desequilíbrio entre a ingestão e o consumo de energia. (15) No entanto, há uma diferença clara na suscetibilidade para o desenvolvimento desta doença entre indivíduos expostos ao mesmo ambiente de risco, sugerindo um papel importante dos fatores genéticos. (15)

Stunkard *et al.* estudaram a heritabilidade do IMC comparando a concordância entre grupos de gémeos: gémeos monozigóticos que cresceram no mesmo ambiente vs. os que cresceram num ambiente diferente; e gémeos dizigóticos que igualmente foram expostos ao mesmo ambiente vs. os expostos a ambientes diferentes. Dentro do grupo dos gémeos monozigóticos expostos a ambientes diferentes, registaram uma concordância de 0.70 para os homens e 0,66 para as mulheres, independente do ambiente. (16) Price *et al.*, num estudo idêntico, registaram valores de correlação de 0.61 para gémeos expostos a um ambiente diferente, o que significa que cerca de 60% da variância, ou diferenças individuais, na gordura corporal, se deve ao genótipo. (17) Por outro lado, a correlação foi de 0.75 para gémeos que cresceram no mesmo ambiente. (17) Outra evidência da influência dos fatores genéticos são as diferenças étnicas descritas para o metabolismo energético e deposição de gordura entre a raça asiática e a caucasiana. (18) O facto de a correlação no grupo dos gémeos criados em separado ser inferior a 1.0 indica que o ambiente poderá também ter um papel importante na acumulação de gordura corporal. Num estudo recente de Khera *et al.* (19) a heritabilidade da obesidade foi estimada em 23.4%

A obesidade é, na maioria das vezes, uma patologia complexa e multifatorial, havendo interferência de dezenas a centenas de variantes de baixa penetrância em diferentes genes (poligénica), mas em raros casos pode ser monogénica. Apesar da raridade das formas monogénicas, o seu estudo contribuiu para o conhecimento da patogénese da obesidade e permitiu a descoberta de diversos mecanismos de ação envolvidos nesta condição. (20) Variantes com perda de função do gene *MCR4*, codificando o recetor da melanocortina 4, associam-se a obesidade severa de instalação precoce na infância, hiperfagia e hiperinsulinismo e são a causa mais frequente das formas monogénicas de obesidade que explicam entre 1 a 6% da obesidade severa na infância. Variantes noutros genes como os do recetor da leptina (*LEPR*), da pro-opiomelanocortina (*POMC*), da proproteína convertase subtilisina/tipo kexina (*PCSK1*), ou o gene da proteína 2 acessória do recetor da

melanocortina (*MRAP2*), também têm sido descritos em formas monogênicas de obesidade da infância. (21) Existem ainda outras formas genéticas raras de obesidade síndrômica como as associadas à síndrome de Prader Willi e de Bardet–Biedl. (22)

Mecanismos de regulação da ingestão alimentar

A ingestão de alimentos é regulada pela sinalização neuronal e hormonal entre o sistema digestivo e o sistema nervoso central (SNC). (Figura 3). Vias de sinalização de hormonas como o peptídeo glucagon-*like* 1 (GLP), a oxintomodulina (OXM), a leptina (LEP), o peptídeo tirosina-tirosina (PYY) e a colecistocinina (CCK) comunicam diretamente, ou via hipotálamo, com áreas do SNC envolvidas no controlo do apetite – áreas de recompensa, como a amígdala e o núcleo *accumbens*, e o córtex pré-frontal envolvido no paladar condicionado. (23) A concentração sérica destas hormonas aumenta após uma refeição, sendo proporcional à composição desta e à quantidade de calorias ingeridas. Por outro lado, a grelina é uma hormona orexigénica e é responsável pela sensação de fome, estimulando a ingestão de alimentos – há um aumento dos níveis 1-2h antes da refeição, diminuindo imediatamente após. Moehlecke *et al.* 2016 registaram um aumento da ingestão de alimentos e catabolismo do tecido adiposo, associado a grelina exógena. (24) Esta interação hormona/SNC pode acontecer pela corrente sanguínea ou pela via aferente do nervo vago. (23)

Muitas das variantes associadas às formas de obesidade monogénica e às formas mais comuns de etiologia multifatorial localizam-se ou estão próximas de genes destas vias neuroendócrinas e serão posteriormente abordados.

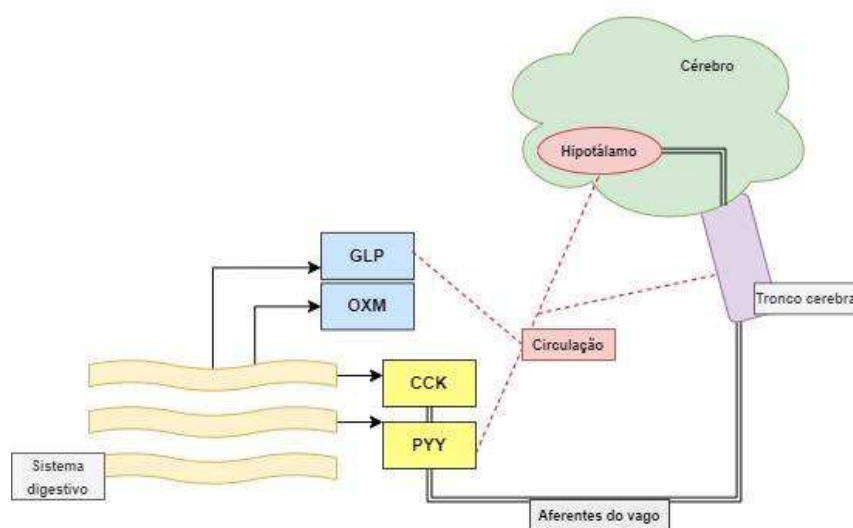


Figura 3 – Vias de sinalização entre sistema digestivo e SNC, através do GLP, OXM, CCK e PYY, na regulação do apetite e gasto de energia. (GLP - peptídeo glucagon-like 1; OXM – oxintomodulina; CCK – colecistocinina; PYY – peptídeo tirosina-tirosina) (Adaptado de Simpson *et al.* 2012) (16).

Interações gene-nutriente

Tal como está representado na Figura 4, a interação de fatores ambientais, biológicos e genéticos pode contribuir para os fenótipos patológicos dependentes da dieta. A dieta humana, incluída no 1º grupo de fatores descrito na Figura 4, contém variados componentes, particularmente a dieta moderna ocidental, que, quando combinados, têm um potencial aumentado para interferir com a expressão génica. (25) Estas interações, quando afetam regiões codificantes, de splicing ou sequências reguladoras de genes associados ao metabolismo energético, podem ter consequências na atividade de enzimas capazes de catabolizar o nutriente, o que por sua vez pode estar na origem de patologia. (6)

O segundo componente da Figura 4 refere-se ao perfil genético dos indivíduos, sabendo-se que as frequências dos polimorfismos variam com a origem da população. O exemplo mais comum de um polimorfismo cuja frequência varia em diferentes etnias e leva a alterações na metabolização de um nutriente é o alelo com adenina do SNP rs4988235 associado a persistência da lactase sobretudo em indivíduos de origem europeia. Em indivíduos portadores da variante, a alimentação rica em produtos lácteos promove a obesidade. (26)

O terceiro componente da Figura 4 refere-se às alterações epigenéticas que influenciam processos biológicos essenciais, como o da metabolização de nutrientes dietéticos. Estas alterações epigenéticas não são hereditárias, não induzem alterações das sequências nucleotídicas do DNA e, embora estáveis, são reversíveis. Os perfis epigenéticos influenciam a expressão génica ao nível da transcrição e envolvem modificações químicas de citosinas (metilação de dinucleótidos CpG) e das histonas, e a variação do grau de condensação do DNA. Variantes do DNA, polimorfismos ou não, podem determinar os perfis epigenéticos. As modificações epigenéticas são essenciais ao funcionamento biológico normal de um ser vivo, e podem ser alteradas pela dieta e compostos biológicos. (27) Um número crescente de publicações tem demonstrado tanto efeitos benéficos como prejudiciais da dieta nestes mecanismos. (28) Por exemplo, indivíduos que haviam sido expostos a períodos de fome *in-utero* durante a época da fome na Holanda da 2ª guerra mundial demonstraram alterações epigenéticas em múltiplos genes e nos perfis de colesterol e lípidos assim como patologias metabólicas e cardiovasculares. (29)

Globalmente, as alterações epigenéticas mostram que a nossa dieta não representa apenas a nutrição necessária para o funcionamento celular normal, mas também altera a forma como este processo decorre. (30) Estes mecanismos também podem explicar a dificuldade em identificar os fatores subjacentes à variabilidade interindividual da suscetibilidade à obesidade. (31)

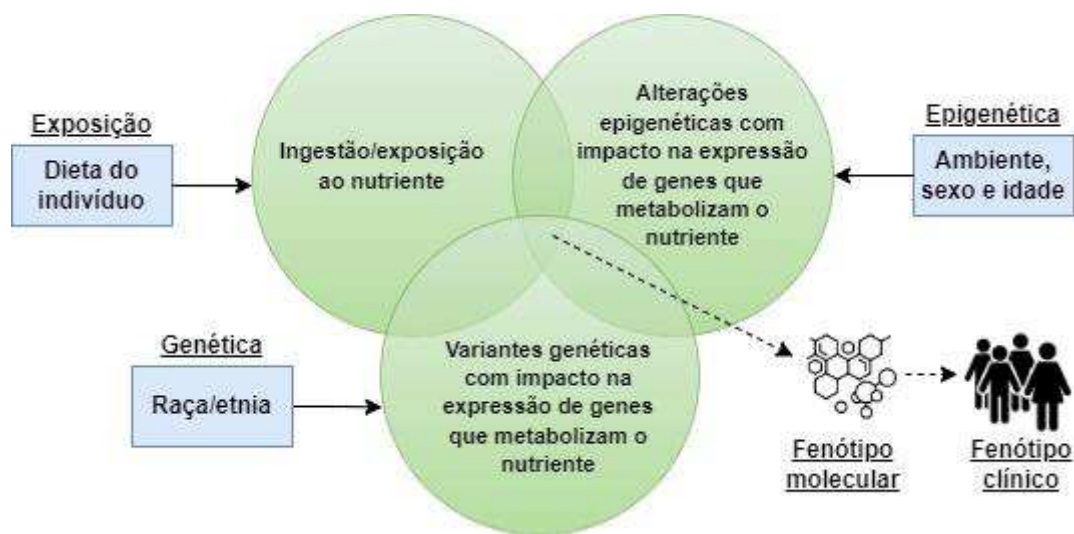


Figura 4 - Modelo representativo das interações gene-nutriente (Adaptado de Veronica A. Mullins *et al.* 2020 (6))

Estudos de identificação dos loci de suscetibilidade à obesidade

Os primeiros trabalhos de investigação da genética da obesidade tiveram por base a análise de genes candidatos selecionados pela sua relação com a fisiopatologia do fenótipo, e posteriormente estudos de ligação génica em famílias que tentavam identificar variantes que cossegavam com o fenótipo. No entanto, o poder estatístico destes métodos era fraco, e nenhum gene com relevância foi encontrado. Foi o desenvolvimento em 2007 de estudos de associação em larga escala que permitiram a identificação de inúmeros *loci* associados ao IMC e à obesidade. (32-36). São estudos de associação estatística que avaliam a frequência de milhares de SNPs, cobrindo todo o genoma, entre indivíduos de uma população controlo e indivíduos com o fenótipo a avaliar. Os “Genome Wide Association Studies” ou GWA, como são conhecidos, exigem a caracterização de amostras populacionais de grande dimensão, tipicamente da ordem dos milhares de indivíduos. Muitos dos SNPs associados a risco de desenvolver o fenótipo (com uma frequência mais elevada na amostra de doentes) localizam-se em sequências não codificantes e o seu significado funcional é desconhecido, sendo considerados como marcadores de risco. (14) Tipicamente o OR associado às variantes de risco é baixo, inferior a 2.

Day *et al.* descrevem quatro fases nos estudos que permitiram a identificação de muitos dos *loci* associados ao IMC. (14) Numa primeira fase, descobriu-se a associação do gene da Alpha-cetoglutarato-dependente dioxigenase (*FTO*) ao IMC. (33) Na fase seguinte, para aumentar a probabilidade de identificar variantes de baixo impacto os estudos passaram a

incluir amostras populacionais de maior dimensão. *Loos et al. 2008*, numa meta-análise de 7 estudos incluindo um total de 16,876 indivíduos, registaram a associação de uma variante pontual próxima do *locus* do gene *MC4R*, um gene previamente envolvido em estudos de obesidade de instalação precoce. (14, 37) Numa terceira fase, funda-se o consórcio GIANT (*Genetic Investigation of Anthropometric Traits*) que inclui nos estudos de associação outros fenótipos com medidas antropométricas, como a altura e a circunferência abdominal. Foram identificados novos *loci* associados ao IMC – a Proteína transmembranar 18 (*TMEM18*), a Glucosamina-6-fosfato desaminase 2 (*GNPDA2*), a Proteína adaptadora 1 (*SH2B1*), o Homólogo 2 do transportador mitocondrial (*MTCH2*), entre outros, além de se ter reforçado a associação já antes descrita dos genes *FTO* e *MC4R*. (37,38) Na última fase deste processo, o GIANT levou a cabo uma meta-análise de 46 estudos, num total de 123,865 indivíduos, onde os 12 *loci* previamente descritos foram confirmados, e 18 novos *loci* associados ao IMC foram descobertos, perfazendo um total de 32 *loci* associados ao IMC. (38)

Apesar dos vários SNPs identificados, no conjunto, estes polimorfismos têm um peso relativamente reduzido no desenvolvimento do fenótipo, estimado em 1.46%, pelo que não são suficientes para justificar a hereditabilidade da obesidade sugerida pelos estudos de gémeos. (14, 39)

Perante estes factos, reconhecendo a sua base poligénica, várias equipas de investigação propuseram scores poligénicos para avaliar a suscetibilidade individual à obesidade (40) Um exemplo, é o estudo longitudinal realizado por Khera V. A. *et al.* (19) incluindo um total de 2,100,302 variantes e mais de 300.000 europeus. Embora scores elevados se tenham associado a maior risco de obesidade severa, a sua utilidade clínica permanece controversa. (19)

Polimorfismos com interações alimentares conhecidas

Gene FTO

O gene *FTO*, localizado no cromossoma 16q12.2 (41), codifica a alpha-cetoglutarato-dependente dioxigenase, uma enzima com atividade de dioxigenase que repara o ADN alquilado e o ácido ribonucleico (RNA) por desmetilação oxidativa. (27) Esta proteína, que é altamente expressa no hipotálamo e na hipófise - os principais pontos de regulação do balanço energético - é Fe²⁺ e 2-oxoglutarato-dependente, e parece ter um papel importante na manutenção da homeostasia energética (27, 28), bem como na regulação da gordura corporal pelo processo de lipólise e controlo hipotalâmico do apetite. (29)

Os polimorfismos do *FTO* são os mais estudados no contexto da obesidade e com maior prevalência – cerca de 42% na população europeia. (11) Estão associados a uma maior adiposidade – aumento do IMC e relação cintura/quadril, valores aumentados de biomarcadores metabólicos (colesterol total, triglicerídeos e glicémia em jejum) e das adipocitocinas (adiponectina e leptina). Foram descritos inúmeros polimorfismos associados à obesidade, com recurso a estudos de associação, sendo os principais - rs9939609, rs8050136, rs1421085, rs17817449 e o rs1121980. Estes SNPs encontram-se num bloco de 47 kb, que engloba parte dos dois primeiros intrões e do segundo exão do *FTO*. (30). Na tabela 1 estão descritos alguns dos polimorfismos mais estudados para os quais há evidência de interações alimentares em humanos.

A variante rs9939609 (NG_012969.1:g.87653T>A), uma variante intrónica, sem impacto funcional comprovado, é a mais estudada em associação com a obesidade. (42) Speakman *et al.* registaram uma maior predisposição a aumento da adiposidade total em portadores do alelo A (A/A e A/T), comparativamente a indivíduos sem esse alelo (T/T), parcialmente explicada por um aumento da ingestão de alimentos e diminuição do gasto energético. *Sihua Peng et al.*, numa meta-análise de 29 estudos, encontraram uma associação entre a presença da variante rs9939609 e o risco de obesidade em 21 estudos com populações caucasiana, hispânica e asiática (OR = 1.3; 95% CI: 1.26 - 1.36). (32, 38) Estudos recentes mostraram que indivíduos homocigóticos para o alelo com adenina (AA) apresentam níveis anormais de grelina em circulação e uma redução de apetite pós-prandial atenuada. (43) Karra *et al.* registaram uma resposta neuronal à grelina em circulação divergente em indivíduos AA e TT. Indivíduos AA apresentaram um aumento do RNA mensageiro (mRNA) do *FTO*, diminuição da metilação do mRNA da grelina e, conseqüentemente, aumento dos seus níveis. Assim, concluíram que o *FTO* tem um papel na regulação desta hormona tão importante no controlo da ingestão de alimentos.

Speakman *et al.* estudaram a interação gene-dieta do *FTO* em 150 adultos e registaram um aumento significativo na ingestão de alimentos ($p = 0,024$), com 120.7 e 294.2 Kcal consumidas a mais por indivíduos A/A e A/T, respetivamente, comparativamente aos T/T. Num estudo de 300 crianças, demonstraram associação da presença do alelo A com risco aumentado de obesidade, elevação dos níveis do colesterol, triglicerídeos e adipocitocinas. (31) Outro estudo descreve uma interação desta variante pontual com a dieta, ainda que sem valor estatisticamente significativo. Lappalainen T *et al.* registaram valores mais altos de IMC em indivíduos portadores do SNP que cumprem uma dieta pobre em hidratos de carbono ($p = 0.028$) e fibra ($p = 0.015$). (44)

Relativamente à variante rs8050136 (NG_012969.1:g.83401C>A), variante intrónica e sem impacto funcional comprovado, dos 10 estudos revistos por Sihua Peng *et al.*, 5 descrevem uma associação significativa entre este polimorfismo e a obesidade, e um aumento do risco de obesidade associado à presença de um alelo A quando comparado a homocigóticos C/C (OR=1.25, 95% CI: 1.13 - 1.38). (32) Esta transversão localiza-se num intrão do gene do *FTO*. Uma dieta hipercalórica na presença desta variante foi considerada como sendo de risco para DM2 e para outras síndromas metabólicas. (33) Outro estudo confirmou estes resultados e identificou que a presença deste polimorfismo parece ter uma interação significativa com a ingestão de hidratos de carbono, sendo que os portadores do alelo A apresentam um risco 2.46 vezes superior de desenvolver obesidade do que indivíduos C/C ($p = 3.0 \times 10^{-5}$). Além disso, entre indivíduos fisicamente inativos, os portadores do alelo A apresentam um risco 1.89 vezes superior de desenvolver obesidade, comparativamente a indivíduos T/T ($p = 4.0 \times 10^{-5}$). (45)

Num outro estudo, Zhang *et al.*, analisaram a variante rs1558902 (NG_012969.1:g.70700T>A), outra variante intrónica do gene *FTO* sem evidência de ser funcional. Este estudo foi realizado numa amostra de 742 participantes com excesso de peso ou obesos, e analisou, durante 2 anos, o impacto de várias dietas com diferentes composições de gordura, proteína e hidratos de carbono, na perda de peso em portadores do SNP. (46) Os portadores do alelo A mostraram maior perda de peso quando expostos a uma dieta com alto teor em proteína ($p = 0.010$), com resultado mais significativo ao fim de 2 anos do que após 6 meses. Assim, concluíram que uma dieta rica em proteína pode ser benéfica para a perda de peso em indivíduos portadores desta variante, mais eficaz em intervenções a longo prazo.

Gene *MCR4*

O recetor da melanocortina 4, codificado pelo gene *MC4R* localizado no cromossoma 18q21.3, integra o sistema da melanocortina. (47) Este sistema está envolvido na sinalização neuronal, hormonal e metabólica, cuja ação é mediada por melanocortinas, um grupo de hormonas que incluem a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a hormona estimulante dos melanócitos (MSH), e a proteína Aguti (AgRP). Estas hormonas têm a capacidade de se ligar e ativar um grupo de recetores, os recetores da melanocortina (MCRs), que pertencem a uma família de recetores de proteínas G. (48) Conhecem-se cinco MCRs (*MC1R* – *MC5R*), e cada um apresenta uma distribuição própria e uma função fisiológica distinta. Os genes *MC3R* e *MC4R* são expressos principalmente no SNC, sendo denominados MCRs neuronais. (48) Gantz *et al.* registaram uma expressão predominante do *MC4R* no cérebro – tálamo, hipotálamo e hipocampo, (47) tendo sido comprovado em estudos posteriores a sua

expressão também no tronco cerebral e medula espinhal, com maior prevalência no sistema nervoso autónomo. (49)

O papel do *MC3R* na regulação do apetite é controverso, no entanto, sabe-se que o *MC4R* regula tanto a ingestão de alimentos como o gasto de energia, sendo que a sua ativação leva à diminuição da ingestão de alimentos e ao aumento do dispêndio de energia. Nogueiras *et al.* demonstraram que a inibição farmacológica do *MC4R* em ratos promove a ingestão de lípidos, a síntese de triglicerídeos e a acumulação de gordura no tecido branco adiposo, enquanto o aumento da sinalização MCR no SNC leva à mobilização de lípidos, independentemente da ingestão de alimentos. (50) Na microcirculação cerebral, a ativação do *MC4R* parece ainda levar à potenciação da expressão da leptina através da ativação da via da proteíno-cinase ativada por mitogénios (MAPK). (51)

Em diversos estudos de associação têm sido identificados SNPs próximos do *MC4R* que parecem estar associados a um IMC elevado, e conseqüentemente, a risco de obesidade. (34, 35, 37, 38) Loos *et al.*, numa meta-análise de 4 estudos feitos numa amostra europeia, demonstraram que as variantes do *FTO* apresentavam a associação mais forte ao IMC ($p = 3.6 \times 10^{-8}$), (37) mas, registaram um grupo de variantes pontuais no cromossoma 18q14 também com uma forte associação, principalmente a variante próxima do *MC4R*, rs17782313 (NC_000018.10:g.60183864T>A).

O polimorfismo rs17782313 localiza-se a cerca de 109-188 kb do gene *MC4R* e parece ter algum impacto na transcrição deste gene, embora o mecanismo permanece incerto. (37) Loos *et al.*, na presença desta variante pontual, registaram um aumento de aproximadamente 8% de probabilidade de excesso de peso, de 12% de ser obeso e de 31% de desenvolver obesidade mórbida. A presença deste polimorfismo foi associada a um aumento de satisfação no ato de ingerir alimentos ($p=0.04$) e a uma menor resposta de saciedade ($p = 0.02$) em crianças. No mesmo estudo, 5 das crianças não obesas portadoras do alelo C, apresentaram um consumo elevado de doces após a refeição, em comparação com crianças sem o polimorfismo, ainda que sem significado estatístico ($p = 0.06$). (52) Rahati *et al.*, numa amostra de 403 indivíduos iranianos, com excesso de peso e obesos, registaram associações significativas do polimorfismo ao aumento da ingestão de gordura ($p = 0.002$), diminuição de ingestão de proteína ($p = 0.01$), à ingestão emocional de alimentos ($p = 0.04$), e a um aumento dos níveis de *stress* ($p = 0.04$), da grelina ($p = 0.03$) e do cortisol ($p = 0.04$). (53)

O SNP rs17782313 é o polimorfismo próximo do *MC4R* mais estudado no contexto da obesidade. No entanto, há referência na literatura a inúmeros outros SNPs (rs571312, rs12970134, rs2331841, rs6567160, rs8089364, rs7234864, rs723486, rs7227255, rs2229616, rs17782313, rs17700144, rs663129, rs571312, rs476828, rs11873305,

rs17066846), igualmente próximos do *MC4R*, que poderão estar associados de alguma forma ao IMC, mas ainda sem resultados conclusivos (54).

Gene *ADRB*

Os recetores B adrenérgicos (*ADRB*) são expressos no tecido adiposo branco e estão intimamente envolvidos na mobilização dos lípidos. Existem três genes da família do *ADRB* - *ADRB1*, *ADRB2* e *ADRB3*, que são importantes no âmbito da obesidade, por ser conhecida a sua participação nos mecanismos de regulação do gasto energético. O *ADRB2* afeta principalmente a lipólise, e alguns dos polimorfismos do gene correspondente têm sido associados à obesidade. Os dois polimorfismos mais estudados do *ADRB2* são o rs1042713 (NG_016421.2:g.5285G>A), uma variante “missense”, e o rs1042714 (NG_016421.2:g.5318G>A/G>C/G>T), que origina variantes “missense” e “nonsense” (Tabela 1). Ambos têm sido associados à obesidade. (55) Num estudo sobre a interação entre gene-nutriente, foi demonstrado que o consumo de hidratos de carbono (> 49% da energia total) pode estar associado a um aumento do risco de obesidade (risco relativo de 2.56), particularmente em mulheres portadoras do polimorfismo rs1042714. (56) Contudo, são necessárias maiores evidências que comprovem a interação destes polimorfismos com a dieta.

Gene *LEPR*

O gene que codifica o recetor da leptina, *LEPR*, expressa-se em células de vários órgãos, incluindo o hipotálamo. Indivíduos obesos apresentam valores elevados de leptina plasmática, o que sugere a presença de resistência à leptina. (46) Uma das explicações poderia ser uma redução na sinalização do recetor da leptina. (57)

Diferentes polimorfismos do *LEPR* têm sido estudados, sendo que o mais importante, é o rs1805094 (NG_015831.2:g.194705G>C/G>T), uma variante “missense” (p.Lys656Asn) associada a obesidade por défice funcional do recetor. (57, 58). Um estudo realizado em 67 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) avaliou a influência desse polimorfismo em resposta à modificação do estilo de vida, o qual incluía uma dieta hipocalórica mediterrânea e rica em cereais integrais, frutas, vegetais e azeite (52% de hidratos de carbono, 25% de lípidos e 23% de proteínas) para além da prática de atividade física estruturada (três vezes por semana) durante um período de três meses. Os resultados demonstraram que pacientes sem a variante, quando submetidos à intervenção, apresentaram maior redução do peso, do IMC, da circunferência abdominal, da pressão arterial e de valores de leptina plasmática, quando comparados aos pacientes portadores da variante. (59)

Outro ensaio clínico randomizado com 78 pacientes obesos analisou o polimorfismo rs1805094 do *LEPR* em resposta a dois tipos de dietas num período de dois meses - uma dieta pobre em gordura total e uma pobre em hidratos de carbono. A dieta pobre em gorduras e em hidratos de carbono resultou na redução das concentrações plasmáticas de leptina nos pacientes que não possuíam o alelo de risco. Já nos pacientes portadores do polimorfismo, a redução dos valores de leptina ocorreu apenas com a dieta pobre em gordura total (60). As evidências sugerem que pacientes obesos portadores do polimorfismo do gene do *LEPR* podem ser especialmente beneficiados pelo consumo de uma dieta com baixo teor de gordura (11). (Tabela 1)

Gene *LCT*

A lactase é codificada pelo gene da lactase, *LCT* (Tabela 1). A atividade da lactase permanece elevada até ao desmame do leite materno, desaparecendo posteriormente na maioria da população adulta (hipolactasia do tipo adulto ou não persistência da lactase ou LNP). Um único polimorfismo descrito, rs4988235 NM_002299.2(*LCT*):c.-13907C>T; funcional, localiza-se em região reguladora do gene *LCT*, e associa-se a persistência da produção desta enzima (fenótipo persistência da lactase ou PL). Esta variante também se localiza dentro de um intrão do gene *MCM6*, referência esta usada por vários autores e sites ligados à nutrigenómica. (61). Vários estudos (61-63) demonstraram que a variante timina está associada à persistência da expressão do gene *LCT* (fenótipo PL).

A frequência de indivíduos PL é alta em populações do norte da Europa e diminui no sul da Europa, sendo que mais de metade da população mundial é LNP (Tabela 1) (64). Embora alguns estudos tenham associado o genótipo CC a um menor consumo de leite (65, 66), esta associação nem sempre foi confirmada. (69,70) O gene *LCT* tem sido apresentado como um novo gene candidato relacionado com a obesidade e outras medidas antropométricas. Vários estudos fizeram a associação entre consumo de produtos de derivados do leite e obesidade, embora com resultados contraditórios. (39, 67, 68) *Corella et al.* Verificaram que a associação da variante timina a obesidade só se verificava em indivíduos com consumo moderado a elevado de lactose.

Outros polimorfismos com menor evidência

Tanja *et al.* estudaram o polimorfismo rs987237 (NC_000006.12:g.50835337A>G), uma variante intrónica do gene do fator de transcrição AP-2 beta (*TFAP2B*), sem impacto funcional descrito. A proteína TFAP2B pertence à família dos fatores de transcrição AP-2, que atuam a nível do núcleo ligando-se a sequências de ADN específicas, promovendo a transcrição da

sequência a que se liga. Tanja *et al.* observaram que nesta transição A>G, portadores do alelo de risco G aumentavam mais facilmente de peso com uma dieta alta em proteínas, com um $p=0.047$, sem influência nos níveis de glicose. Este polimorfismo acarreta um aumento de 0.1 kg/m² por alelo de risco. Pouco se sabe sobre a interação específica da proteína normal na obesidade. (69) (Tabela 1).

O polimorfismo rs10830963 NG_028160.1:g.10922C>G,T é uma variante intrónica do gene do recetor da melatonina 1B (*MTNR1B*), sem evidência de impacto funcional. Num estudo realizado por Leticia Goni *et al* de 167 indivíduos com IMC superior a 25., verificou-se que nas mulheres, a presença do alelo G se associava a menor perda de peso com a dieta, particularmente na dieta com elevado teor em proteínas. No global da população, o efeito do polimorfismo rs10830963 na perda de peso só era significativo para indivíduos igualmente portadores das variantes rs10830963 do gene *MTNR1b* e da rs9939609 do gene *FTO*. Estes resultados demonstram a influência do género, do tipo específico da dieta e de interações gene-gene e gene-ambiente na eficácia da dieta e a complexidade dos fatores intervenientes neste fenótipo. (70)

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina com efeito pró-inflamatório, secretada por vários tipos de células, como os leucócitos e células endoteliais, do tecido muscular e adiposo. A presença de uma elevada concentração de IL-6 está associada a inflamação. Um dos polimorfismos mais referenciados no gene *IL-6* é o rs2069827 (NG_011640.1:g.3691G>C/G>T), variante localizada 2kb a montante do gene, que poderá interferir com os seus níveis de expressão. Este SNP tem sido associado à obesidade e a outras comorbilidades, como a resistência à insulina, síndrome metabólico e DM2. Um estudo avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica em indivíduos obesos portadores do polimorfismo rs2069827 do gene *IL-6* e do polimorfismo rs1801282 (NG_011749.1:g.68777C>G), uma variante “missense” do gene *PPARG2* associada à obesidade e DM2. A presença simultânea dos dois polimorfismos associava-se a redução do aumento de peso. Estes resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugerem um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica. (11) Também foi observado que a dieta mediterrânica promove a perda de peso em indivíduos com o polimorfismo. (71)

Tabela 1 – Genes e variantes com interações alimentares conhecidas e respectivas recomendações dietéticas.

Gene	Proteína	Polimorfismo	Associação/Recomendação alimentar	Odd Ratio (OR)	Referência
FTO	Alpha-cetoglutarato-dependente diogenase	rs9939609 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> Níveis aumentados de grelina em circulação e menor saciedade; Observou-se maior BMI associado a dieta hipocalórica em alguns doentes, sem significado estatístico. 	1.3	Fredriksson R <i>et al.</i> (41) Peng S <i>et al.</i> (72) Karra E <i>et al.</i> (43)
		rs1558902 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> Dieta rica em proteínas 		Zhang X <i>et al.</i> (46)
		rs8050136 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> Dieta rica em proteína promove perda de peso 	1.25	Vimalleswaran <i>et al.</i> (45)
MC4R	Recetor da Melanocortina	rs17782313 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> Causa aumento da sensação de satisfação durante a ingestão e redução da saciedade -> maior consumo de gorduras e menor de proteínas; Reduzir consumo de gorduras e aumentar o de proteínas. 	1.26	Loos RJ <i>et al.</i> (37) Ho-Urriola J <i>et al.</i> (52) Rahati S <i>et al.</i> (53)
ADRB2	Recetor B adrenérgico 2	rs1042713 – Variante missense	<ul style="list-style-type: none"> Dieta pobre em hidratos de carbono 		Large V <i>et al.</i> (55)
		rs1042714 – variante nonsense	<ul style="list-style-type: none"> Dieta pobre em hidratos de carbono 		
LEPR	Recetor da leptina	rs1805094 – Variante missense	<ul style="list-style-type: none"> Dieta pobre em gordura total, principalmente gorduras saturadas 		Large V <i>et al.</i> (55) Martínez JA <i>et al.</i> (56)

LCT	Lactase	rs4988235 – Região reguladora	<ul style="list-style-type: none"> • Produtos lácteos -> inflamação em não portadores; • Portadores podem consumir productos lácteos (alimentos de elevadas calorias) – predispõe para obesidade • Portadores devem regrar o consumo de produtos lácteos. 	1.38	Enos RT <i>et al.</i> (73)
TFAP2B	Fator de transcrição AP2-beta	rs987237 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperação de peso com dieta alta em proteína; • Dieta pobre em proteína. 		Memisoglu A <i>et al.</i> (74)
MTNR1B	Recetor da Melatonina 1B	rs10830963 – Variante intrónica	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta hipocalórica e rica em proteína 		Stocks T <i>et al.</i> (69)
IL-6	Interleucina 6	rs2069827 – Variante de transcrição não codificadora	<ul style="list-style-type: none"> • Na presença do polimorfismo do PPARG2 – efeito sinérgico na perda de peso com dieta hipocalórica; • Dieta mediterrânica 		Steemburgo T <i>et al.</i> (11) Razquin C <i>et al.</i> (71)
PPARG2	Recetor ativado por proliferador de peroxissoma gama 2	rs1801282 – Variante missense	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade resistente na presença de dieta rica em açúcar; • Dieta pobre em hidratos de carbono. 	1.38	Corella D <i>et al.</i> (75)

Testes dirigidos ao consumidor

A caracterização do perfil genético individual revela informação com enorme potencial para a compreensão da variabilidade interindividual na resposta a diferentes nutrientes e à dieta em geral. (76) No entanto, muitas das variantes identificadas não têm efeitos funcionais claros, tornando difícil a correlação genótipo-fenótipo e a correta avaliação do seu impacto real. (6) Por outro lado, a interpretação dos resultados de estudos genéticos é complexa, a classificação funcional das variantes é frequentemente discordante, com algumas a serem classificadas quer como benignas quer como patogénicas, como no caso de variantes do gene *MTHFR*, e a precisão dos resultados pode ser limitada pela tecnologia utilizada, devendo ser interpretada por profissionais especializados.

Com o aumento da popularidade dos testes genéticos dirigidos ao consumidor, muitas empresas começaram a oferecer informação sobre a predisposição genética para doenças multifatoriais, bem como recomendações nutricionais personalizadas com base nos dados genéticos dos indivíduos. (77) Em Portugal, várias empresas oferecem testes genéticos específicos para avaliação nutricional, como a *Nutrium Care* ou a *DGLabs*. De uma forma geral, estas empresas não descrevem que tipo de teste genético usam, mas, no caso da *DGLabs*, são referidos os genes pesquisados (Figura 5). Neste caso em concreto, o teste inclui genes associados à obesidade, a défices nutricionais, principalmente vitamínicos, genes associados a respostas a componentes alimentares específicos e genes associados a detoxificação e stresse oxidativo. Para alguns dos genes não há estudos publicados sobre interações dietéticas. (14)

É importante referir que não é disponibilizada informação sobre qual o SNP analisado em cada gene. Por exemplo, relativamente ao gene *FTO*, há 3 SNPs que poderiam ser analisados por já terem sido amplamente estudados, e sua associação comprovada. Por outro lado, para a maioria dos SNPs que na literatura aparecem associados a estes genes, não há evidência de que sejam funcionais, estando muitos deles localizados em regiões não codificantes. Acresce ainda que muitos dos estudos de associação têm resultados contraditórios, que divergem quer entre populações com origens genéticas diferentes quer entre as com origem genética semelhante.



Nutrição Profissional

Análise de 27 Snps

Lista de genes analisados

FTO – ACE – PPARG – TCF7L2 – TNF –
APOA2 – CLOCK – CYP1A2 – VDR –
MTHFR – ADH1C – SOD2 – CAT – GPX1
– AGT – EPHX1 – IL6 – FADS1 – HLA-o
(DQ2.5) – HLA-3 (DQ8) – HLA-4 (DQ2.2)
– HLA-5 (DQ2.2) – COMT – MC4R –
MCM6 – GSTM1 – GSTT1

Características analisadas

Sensibilidade a Carboidratos
Sensibilidade a Gorduras Saturadas
Predisposição à Distlipidemia
Predisposição à Hipertensão e
Consumo de Sal
Predisposição à Obesidade
Influência Genética na Escolha de
Alimentos
Influência Genética na Compulsão
Alimentar
Influência Genética na Sensação de
Fome e Saciedade
Influência Genética no Sono e na Dieta
Resposta Inflamatória e Necessidade
de ômega-3
Sensibilidade à Cafeína
Sensibilidade ao Álcool
Sensibilidade ao Glúten
Intolerância a Lactose
Necessidade de Vitamina B2 e B9
Necessidade de vitamina D
Necessidade de Antioxidantes
Capacidade de Detoxificação
Resposta ao Stress

Figura 5: (Esquerda) **Genes analisados pela DGLabs** (Fonte: *website oficial da DGLabs www.dglabs.com.br*) (FTO, PPARG, TCF7L2, TNF, APOA2, CLOCK, CYP1A2, VDR, MTHFR, ADH1C, SOD2, CAT, GPX1, AGT, EPHX1, IL-6, FADS1, HLA-o (DQ2.5), HLA-4 (DQ8), HLA-4 (DQ2.2), HLA-5 (DQ2.2), COMT, MC4R, MCM6, GSTM1, GSTT1); (Direita) **Fenótipos associados aos genes avaliados** (Sensibilidade a Hidratos de Carbono - FTO; Sensibilidade a Gorduras Saturadas – MCR4; Predisposição à Dislipidemia – FTO, TCF7L2, APOA2, SOD2; Predisposição à Hipertensão e Consumo de Sal – AGT, ACE; Predisposição à Obesidade – FTO, PPARG, MC4R, MTHFR, ACE; Influência Genética na Escolha de Alimentos – MC4R; Influência Genética na Compulsão Alimentar – MC4R; Influência Genética na Sensação de Fome e Saciedade – MC4R; Influência Genética no Sono e na Dieta - CLOCK; Resposta Inflamatória e Necessidade de ômega-3 – FADS1, GPX1; Sensibilidade à Cafeína – CYP1A2; Sensibilidade ao Álcool - ADH1C; Sensibilidade ao Glúten – HLA-o, HLA-3, HLA-4 ; Intolerância a Lactose – MCM6 ; Necessidade de Vitamina B2 e B9 - MTHFR; Necessidade de vitamina D - VDR; Necessidade de Antioxidantes – EPHX1; Capacidade de Detoxificação – EPHX1; Resposta ao Stress - COMT.) (Fonte: *website oficial da DGLabs www.dglabs.com.br*)

Por exemplo, relativamente ao gene *MTHFR*, um dos referidos no site da DGLabs, há raras variantes de elevada penetrância associadas a fenótipos autossômicos recessivos com manifestações neurológicas graves desde a infância, e variantes comuns, de baixa penetrância, com uma correlação genótipo-fenótipo controversa, como o caso do SNP amplamente estudado, rs1801133. Este SNP (NM_005957.5:c.665C>T; p.Ala222Val) é uma variante “missense” associada a ligeira a moderada hiper-homocisteinémia, descrita na ClinVar como sendo de risco para a toxicidade ao metotrexato e de significado clínico incerto, com autores a classificarem-na como benigna e outros como patogénica. Tem sido associada na literatura a risco cardiovascular e várias outras patologias, mas com resultados contraditórios (82). Orientações da American College of Medical Genetics (ACMG), American Academy of Family Physicians (AAFP) e da American College of Obstetrics and Gynecology

(ACOG) não aconselham testes genéticos de rotina dirigidos a este SNP nem a outro também frequentemente citado, rs1801131, para avaliação de risco das patologias que lhes têm sido associadas (82). O site de educação para a saúde do governo australiano contém informação específica para a atividade enzimática dos heterozigotos, heterozigotos compostos e homozigotos para as duas variantes, concluindo pela não necessidade do estudo genético por rotina. (78) Os níveis de ácido fólico preconizados a mulheres em preconceção são os mesmos independentemente da presença ou não destes polimorfismos. Também não há qualquer estudo que comprove a utilidade da sua caracterização para a definição da dieta no âmbito da terapêutica da obesidade. (79)

Quanto ao gene *TCF7L2O*, há de facto um polimorfismo conhecido, rs7903146, que é uma variante de risco (de baixa penetrância) para DM2 e que na população asiática foi recentemente associado a dislipidemia. (80) É uma variante intrónica, sem impacto funcional estabelecido, para a qual não há evidência de que a sua identificação tenha utilidade para a seleção da dieta. A avaliação do risco de desenvolver DM2 é realizada clinicamente pelo BMI, antecedentes familiares e hábitos físicos e alimentares e o diagnóstico é realizado com base nos níveis de glicémia capilar. Mesmo para scores poligénicos não há qualquer evidência de que sejam clinicamente úteis para avaliar a suscetibilidade a esta patologia.

Relativamente às variantes alélicas do sistema HLA, *DQ2* e *DQ8*, embora estejam presentes em cerca de 90% dos doentes com intolerância ao glúten (86), 30% da população tem estes alelos e só 1% irá desenvolver a doença, pelo que na ausência de sintomas não há indicação para a sua caracterização.

Para os genes *CYP1A1* e *ADH1C* há evidências de associação a sensibilidade à cafeína e ao álcool respetivamente. A variante intrónica rs762551 do *CYP1A1* foi associada ao aumento da glicémia sanguínea pós-prandial aquando do consumo simultâneo de cafeína. (81) Contudo não há evidência de uma associação a obesidade. No caso do gene *ADH1C*, que codifica a subunidade gama da álcool desidrogenase da classe 1, uma enzima envolvida no metabolismo do álcool, existem duas variantes “missense”, rs1693482 e rs698, em desequilíbrio de ligação alélica (correspondendo ao alelo *ADH1C*2*), que diminuem ligeiramente o metabolismo deste substrato (88), sem que haja evidência comprovada de associação à obesidade ou à eficácia da prescrição da dieta.

Relativamente aos outros genes, como por exemplo o *EPHX1*, o *GSTT1* e o *GMST1*, associados a mecanismos de degradação de tóxicos exógenos e resposta ao stress oxidativo, nenhum deles tem evidência científica suficiente, nem interações alimentares conhecidas, para tentar orientar a seleção da dieta.

Estes testes não fornecem um diagnóstico clínico nem de obesidade nem de déficit nutricional ou de erro inato do metabolismo, e podem não incluir variantes patogénicas que em situações específicas poderia ser importante identificar (77).

Muitos dos estudos existentes são inconclusivos ou com resultados contraditórios, os fenótipos nem sempre estão bem caracterizados, o número de indivíduos estudados é escasso, e o impacto associado a cada variante é reduzido (baixa penetrância). Adicionalmente, a interpretação dos resultados destes testes é muito complexa e exige conhecimento especializado, e uma interpretação errada dos resultados pode aumentar o risco de doença. (82) A falta de literacia em saúde por parte da população geral favorece a interpretação errada dos resultados se não houver acompanhamento profissional adequado. (82) Também não há estudos prospetivos e randomizados que evidenciem a vantagem da caracterização inicial dos pacientes, para nenhuma das variantes identificadas pelos estudos de associação nem para scores poligénicos.

Várias questões éticas surgem associadas a esta discussão, não só pela interpretação errada, mas pelo risco de falsos positivos e falsos negativos. Um estudo em pacientes dos Estados Unidos submetidos a testes genéticos comerciais, demonstrou a prevalência de 40% de falsos positivos e negativos nos testes realizados. (83) Além disso, a informação de ser portador de variantes que predispõem à obesidade pode ter o efeito oposto e incentivar o doente a se “desleixar” e a culpabilizar a sua situação genética, ou incentivar o consumo excessivo de alimentos que em teoria seriam menos nefastos para a saúde, sem que o efeito benéfico desejado seja alcançado. Como foi descrito num estudo realizado por Marshe *et al.*, pacientes que descobriram que tinham o alelo *APOE4*, que predispõe para a doença de Alzheimer multifatorial, demonstraram um aumento de ansiedade e sintomas depressivos associados à sua situação, que em si mesmo podem contribuir para o risco de desenvolvimento da patologia. (84) O mesmo poderá ocorrer em doentes com obesidade.

Em Portugal não há orientações de entidades oficiais, médicas ou ligadas à nutrição, sobre a utilização de testes genéticos para a definição de regimes alimentares. Consultaram-se o Documento de Apoio ao Catálogo Português de Nutrição (DA-CPN) – que resultou de uma colaboração entre a Direção Geral de Saúde (DGS) e o Centro de Terminologias Clínicas (CTC) – uma vez que o CPN não é de acesso público, (85) assim como normas da DGS sobre nutrição, (86, 87) e documentos da Associação Portuguesa de Nutrição (APN), sem que se encontrassem referências a perfis genéticos. Não estando ainda definidas as normas orientadoras, e não havendo estudos prospetivos e randomizados que evidenciem a vantagem da caracterização inicial dos pacientes para nenhuma das variantes identificadas pelos estudos de associação nem para scores poligénicos, o acompanhamento por um

profissional e a prevenção do uso desregulado de testes genéticos torna-se cada vez mais urgente, sendo que as questões éticas associadas são cada vez mais relevantes.

Em resumo, embora a análise genética possa ser uma ferramenta útil para personalizar a nutrição, é importante entender as suas limitações e a complexidade da interpretação dos resultados. Além disso, os testes genéticos diretos ao consumidor podem fornecer informações valiosas, mas não devem ser considerados como um substituto a um diagnóstico médico ou uma orientação nutricional personalizada feita por um profissional de saúde qualificado.

Conclusão

Atualmente, é reconhecido que a obesidade é uma condição multifatorial que resulta da interação entre o meio ambiente (maioritariamente os hábitos alimentares), fatores biológicos, psicossociais, estilo de vida, incluindo a prática de exercício físico, e perfil genético. Ainda que seja revolucionária a descoberta da genética como fator determinante para o desenvolvimento da obesidade, os polimorfismos até agora descritos apenas explicam uma reduzida fração da suscetibilidade ao fenótipo. No âmbito da nutrigenética e da nutrigenômica têm sido descritas interações alimentares gene-nutriente que poderão tornar um indivíduo mais ou menos suscetível a dietas específicas. Contudo o conhecimento atual é ainda insuficiente e faltam estudos prospectivos randomizados que confirmem a utilidade clínica do perfil genético individual na personalização da dieta da obesidade. De um modo geral, uma dieta pobre em açúcar e em gorduras saturadas, rica em vegetais e fruta (dieta mediterrânica), associada a atividade física moderada, parece beneficiar qualquer indivíduo, independentemente do perfil genético. A personalização da dieta é realizada de um modo empírico, de acordo com as preferências e estilo de vida individuais e aferida e adaptada pelos resultados obtidos. Para os obesos resistentes à terapia dietética, o perfil genético poderá ser uma mais-valia, mas este grupo específico tem sido pouco estudado. Deve ainda referir-se que a etiologia, o prognóstico e a resposta à dieta, provavelmente divergem entre obesos com e sem síndrome metabólica, pelo que os estudos de associação devem distinguir os dois fenótipos. Uma área não abordada neste trabalho e a explorar futuramente, é a da variação interindividual na resposta à terapêutica farmacológica da obesidade, a qual tem mostrado uma procura crescente.

Em conclusão, é evidente que os fatores genéticos desempenham um papel importante no metabolismo e na suscetibilidade à obesidade. Embora a investigação na área da genética da obesidade e da nutrigenômica tenha progredido significativamente nos últimos anos, ainda há muito a ser descoberto sobre quais os genes, quanto e como influenciam o desenvolvimento deste fenótipo, e ainda como quantificar as complexas interações gene-ambiente.

Uma má interpretação dos resultados genéticos, descontextualizada do quadro clínico, pode levar a erros de diagnóstico e a consequentes desvios alimentares, com prejuízos económicos e para a saúde, como no caso de indivíduos assintomáticos portadores de variantes HLA associadas à intolerância ao glúten.

Enquanto se aguardam evidências científicas, os programas dietéticos baseados em perfis genéticos devem ser considerados experimentais. Torna-se cada vez mais urgente a criação

de normas para a disponibilização de testes genéticos diretos ao consumidor na área da nutrigenômica.

Agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, Professor Doutor João Mendes e Professora Doutora Henriqueta Silva, pelo apoio, ajuda e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

À minha mãe, meu pai, meus avós e meus irmãos por todo o amor, apoio e por sempre acreditarem em mim.

À Cristiana, pelo amor e amparo.

Referências

1. World Health Organization. Regional Office for E. WHO European Regional Obesity Report 2022.
2. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43-62.
3. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, Celis-Morales C, Macready AL, Fallaize R, et al. Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients*. 2017;9(10).
4. Reddon H, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Bosch J, Desai D, et al. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6:18672.
5. Bordoni L, Petracci I, Młodzik-Czyzewska M, Malinowska AM, Szwengiel A, Sadowski M, et al. Mitochondrial DNA and Epigenetics: Investigating Interactions with the One-Carbon Metabolism in Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9171684.
6. Mullins VA, Bresette W, Johnstone L, Hallmark B, Chilton FH. Genomics in Personalized Nutrition: Can You "Eat for Your Genes"? *Nutrients*. 2020;12(10).
7. Franzago M, Di Nicola M, Fraticelli F, Marchioni M, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetic variants and response to diet/lifestyle intervention in obese subjects: a pilot study. *Acta Diabetol*. 2022;59(1):69-81.
8. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24420.
9. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.
10. Moreira CG, Russell R, Mishra AA, Narayanan S, Ritchie JM, Waldor MK, et al. Bacterial Adrenergic Sensors Regulate Virulence of Enteric Pathogens in the Gut. *mBio*. 2016;7(3).
11. Steemburgo T, Azevedo MJ, Martínez JA. [Gene-nutrient interaction and its association with obesity and diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):497-508.
12. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet*. 2003;4(4):315-22.
13. Corthésy-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferré P, Geurts JM, Müller M, van Belzen N, et al. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab*. 2005;49(6):355-65.
14. Day FR, Loos RJF. Developments in Obesity Genetics in the Era of Genome-Wide Association Studies. *Lifestyle Genomics*. 2011;4(4):222-38.
15. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(7):402-13.
16. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*. 1990;322(21):1483-7.
17. Price RA, Gottesman, II. Body fat in identical twins reared apart: roles for genes and environment. *Behav Genet*. 1991;21(1):1-7.
18. Haldar S, Chia SC, Henry CJ. Body Composition in Asians and Caucasians: Comparative Analyses and Influences on Cardiometabolic Outcomes. *Adv Food Nutr Res*. 2015;75:97-154.
19. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-96.e9.
20. Blakemore AI, Froguel P. Investigation of Mendelian forms of obesity holds out the prospect of personalized medicine. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1214:180-9.
21. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-33.

22. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev.* 2017;18(6):603-34.
23. Simpson K, Parker J, Plumer J, Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol.* 2012(209):209-30.
24. Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):152-62.
25. Chilton FH, Dutta R, Reynolds LM, Sergeant S, Mathias RA, Seeds MC. Precision Nutrition and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Case for Personalized Supplementation Approaches for the Prevention and Management of Human Diseases. *Nutrients.* 2017;9(11).
26. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1111-20.
27. Malcomson FC, Mathers JC. Nutrition, epigenetics and health through life. *Nutrition Bulletin.* 2017;42:254-65.
28. Choi SW, Friso S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr.* 2010;1(1):8-16.
29. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046-9.
30. Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clin Epigenetics.* 2010;1(3-4):101-16.
31. Blanco-Gómez A, Castillo-Lluva S, Del Mar Sáez-Freire M, Hontecillas-Prieto L, Mao JH, Castellanos-Martín A, et al. Missing heritability of complex diseases: Enlightenment by genetic variants from intermediate phenotypes. *Bioessays.* 2016;38(7):664-73.
32. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39(6):724-6.
33. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889-94.
34. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* 2009;41(2):157-9.
35. Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet.* 2010;6(4):e1000916.
36. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoœur C, Warrington NM, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet.* 2012;44(5):526-31.
37. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40(6):768-75.
38. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48.
39. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(8):695-8.
40. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:29.
41. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology.* 2008;149(5):2062-71.

42. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007;3(7):e115.
43. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3539-51.
44. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Eriksson JG, Karhunen L, Tuomilehto J, et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1859-65.
45. Vimalaswaran KS, Bodhini D, Lakshmi Priya N, Ramya K, Anjana RM, Sudha V, et al. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:39.
46. Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes.* 2012;61(11):3005-11.
47. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ, et al. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem.* 1993;268(20):15174-9.
48. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2010;31(4):506-43.
49. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol.* 1994;8(10):1298-308.
50. Nogueiras R, Wiedmer P, Perez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, Keogh JM, Sutton GM, et al. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3475-88.
51. Zhang Y, Wu X, He Y, Kastin AJ, Hsueh H, Rosenblum CI, et al. Melanocortin potentiates leptin-induced STAT3 signaling via MAPK pathway. *J Neurochem.* 2009;110(1):390-9.
52. Ho-Urriola J, Guzmán-Guzmán IP, Smalley SV, González A, Weisstaub G, Domínguez-Vásquez P, et al. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition.* 2014;30(2):145-9.
53. Rahati S, Qorbani M, Naghavi A, Pishva H. Association and interaction of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, GLP-1, cortisol, food intake and eating behaviors in overweight/obese Iranian adults. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):234.
54. Vettori A, Pompucci G, Paolini B, Del Ciondolo I, Bressan S, Dundar M, et al. Genetic background, nutrition and obesity: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(4):1751-61.
55. Large V, Hellström L, Reynisdóttir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest.* 1997;100(12):3005-13.
56. Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Martí A, Martínez-González MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta-2 adrenoceptor polymorphism. *J Nutr.* 2003;133(8):2549-54.
57. Heo M, Leibel RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, et al. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics.* 2001;159(3):1163-78.
58. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392(6674):398-401.
59. de Luis Roman D, de la Fuente RA, Sagrado MG, Izaola O, Vicente RC. Leptin receptor Lys656Asn polymorphism is associated with decreased leptin response and weight loss secondary to a lifestyle modification in obese patients. *Arch Med Res.* 2006;37(7):854-9.
60. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(3):209-14.

61. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002;30(2):233-7.
62. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet.* 2003;12(18):2333-40.
63. Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet.* 2005;14(24):3945-53.
64. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet.* 2003;37:197-219.
65. Lehtimäki T, Hemminki J, Rontu R, Mikkilä V, Räsänen L, Laaksonen M, et al. The effects of adult-type hypolactasia on body height growth and dietary calcium intake from childhood into young adulthood: a 21-year follow-up study--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics.* 2006;118(4):1553-9.
66. Laaksonen MM, Mikkilä V, Räsänen L, Rontu R, Lehtimäki TJ, Viikari JS, et al. Genetic lactase non-persistence, consumption of milk products and intakes of milk nutrients in Finns from childhood to young adulthood. *Br J Nutr.* 2009;102(1):8-17.
67. Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Dairy consumption and body mass index: an inverse relationship. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(1):115-21.
68. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama.* 2002;287(16):2081-9.
69. Stocks T, Ångquist L, Hager J, Charon C, Holst C, Martinez JA, et al. TFAP2B -dietary protein and glycemic index interactions and weight maintenance after weight loss in the DiOGenes trial. *Hum Hered.* 2013;75(2-4):213-9.
70. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Gene-Gene Interplay and Gene-Diet Interactions Involving the MTNR1B rs10830963 Variant with Body Weight Loss. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2014;7(4-6):232-42.
71. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Crehuet J, Santos JM, Martí A. A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54 Suppl 1:S75-82.
72. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.* 2011;9:71.
73. Enos RT, Velázquez KT, Murphy EA. Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. *J Nutr Biochem.* 2014;25(6):600-12.
74. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet.* 2003;12(22):2923-9.
75. Corella D, Arregui M, Coltell O, Portolés O, Guillem-Sáiz P, Carrasco P, et al. Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(8):1707-14.
76. Hoffmann TJ, Kvale MN, Hesselson SE, Zhan Y, Aquino C, Cao Y, et al. Next generation genome-wide association tool: design and coverage of a high-throughput European-optimized SNP array. *Genomics.* 2011;98(2):79-89.
77. Guasch-Ferré M, Dashti HS, Merino J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. *Adv Nutr.* 2018;9(2):128-35.
78. Available from: <https://www.genetics.edu.au/SitePages/MTHFR-gene-testing.aspx>
79. Lisboa JVC, Ribeiro MR, Luna RCP, Lima RPA, Nascimento R, Monteiro M, et al. Food Intervention with Folate Reduces TNF- α and Interleukin Levels in Overweight and Obese Women with the MTHFR C677T Polymorphism: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2020;12(2).
80. Madhu SV, Mishra BK, Mannar V, Aslam M, Banerjee B, Agrawal V. TCF7L2 gene associated postprandial triglyceride dysmetabolism- a novel mechanism for diabetes risk among Asian Indians. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:973718.

81. Banks NF, Tomko PM, Colquhoun RJ, Muddle TWD, Emerson SR, Jenkins NDM. Genetic Polymorphisms in ADORA2A and CYP1A2 Influence Caffeine's Effect on Postprandial Glycaemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):10532.
82. Feero WG, Wicklund CA. Consumer Genomic Testing in 2020. *Jama.* 2020;323(15):1445-6.
83. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med.* 2018;20(12):1515-21.
84. Marshe VS, Gorbovs kaya I, Kanji S, Kish M, Müller DJ. Clinical implications of APOE genotyping for late-onset Alzheimer's disease (LOAD) risk estimation: a review of the literature. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(1):65-85.
85. Documento de Apoio ao Catálogo Português de Nutrição. . Available from :(<https://www.ctc.min-saude.pt/category/catalogos/cpn/>).
86. . OdN. *Regulamento nº 89/2022, de 28 de Janeiro.* Diário da República n.º 20/2022, Série II de 2022-01-28 , páginas 696 - 697. . In: Administração E-Eaie, autónoma, editors. 2022-01-28.
87. Nutricionistas Od. *Regulamento nº 994/2021, de 3 de Dezembro ,* Diário da República n.º 234/2021, Série II de 2021-12-03 , páginas 71 - 80. . In: Administração E-Eaie, autónoma, editors. 2021-12-03.