

José Miguel de Carvalho Afonso

O papel da Nutrigenómica e da Nutrigenética na Síndrome Metabólica Prevenção, correção e nutrição personalizada

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Conceição Castilho, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, José Miguel de Carvalho Afonso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2008009862, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de Setembro de 2013.

Faça do seu alimento, o seu medicamento.

Hipócrates

AGRADECIMENTOS

É com grande gratidão que deixo um especial agradecimento à Professora Doutora M^a Conceição G. B. O. Castilho que sempre me auxiliou no decorrer da elaboração desta Monografia.

Agradeço também à minha Família e aos meus Amigos, cujo apoio foi essencial durante este percurso.

E, por fim, um sincero obrigado à instituição que me proporcionou todas estas aprendizagens - a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O Tutor da Monografia

(Professora Doutora M^a Conceição G. B. O. Castilho)

O Estudante

(José Miguel de Carvalho Afonso)

ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

AACE - *American Association of Clinical Endocrinologists* (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos)

ACC2 - *Acetyl-CoA carboxilase β* (Acetil-CoA carboxilase β)

ACSL1 - *Long-chain acyl CoA synthetase I* (Acil-CoA cadeia longa sintetase I)

AHA/NHLBI - *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (Associação Americana do Coração/Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue)

APOA1 - Apolipoproteína A-I

APOB - Apolipoproteína B

AG - Ácido Gordos

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM II - Diabetes Mellitus tipo II

EGIR - *European Group for the Study of Insulin Resistance* (Grupo Europeu do Estudo da Resistência à Insulina)

FTO - *Fat mass and obesity associated gene* (Gene associado à obesidade e massa gorda)

GWAS - *Genome-wide association studies* (Estudos de associação genómica ampla)

HTA - Hipertensão arterial

IDF - *International Diabetes Federation* (Federação Internacional da Diabetes)

IMC - Índice de Massa Corporal

Lipgene-SU.VI.MAX - *Supplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants* (Suplementação de Vitaminas e Minerais Anti-oxidantes)

LPL - Lipoproteína lipase

MUFA - *Mono unsaturated fatty-acids* (ácidos gordos mono-insaturados)

NCEP - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (Programa de Educação Nacional do Colesterol para Tratamento de Adultos - Painel III)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

PPAR γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (Recetor- γ ativado por proliferadores de Peroxissoma)

PUFA - *Poli unsaturated fatty-acids* (ácidos gordos poli-insaturados)

SM - Síndrome Metabólica

SNPs - *Single-Nucleotide Polymorphism* (alterações na sequência do DNA)

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVO.....	10
3	SÍNDROME METABÓLICA	11
3.1	Definição e Critérios de Inclusão.....	11
3.2	Fatores de Risco Ambientais e Genéticos no desenvolvimento da Síndrome Metabólica...	11
3.3	Estratégias terapêuticas na Síndrome Metabólica	14
3.3.1	Alterações ao estilo de vida	14
3.3.2	Medidas Farmacológicas na SM.....	15
4	NUTRIGENÓMICA E NUTRIGENÉTICA.....	16
4.1	Definições e Conceitos	16
4.2	Nutrigenética e Nutrigenômica na Síndrome Metabólica	17
4.3	Aplicações.....	18
4.4	Exemplos Práticos	19
4.4.1	A cafeína e os diferentes metabolizadores.....	19
4.4.2	Alimentos ricos em PUFA VS Alimentos ricos em MUFA	20
4.4.3	Uma SNP no gene FTO potencia a Obesidade e DM II.....	20
4.4.4	Uma isoforma do gene APOE gera um aumento do colesterol	21
4.4.5	Suplementação com Vitamina D pode beneficiar indivíduos com SM	21
4.4.6	Mapeamento genético e identificação de SNPs que condicionam DMII e Obesidade .	21
4.4.7	Estudo Lipgene-SU.VI.MAX	22
5	NUTRIGENÓMICA E NUTRIGENÉTICA JUNTO DOS CONSUMIDORES.....	23
6	DESVANTAGENS E DIFICULDADES ATUAIS	24
7	O PAPEL DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS	25
8	NUTRIÇÃO PERSONALIZADA	26
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Interações gene-nutriente.

Figura 2: Condições patofisiológicas da SM e as possíveis interações.

Figura 3: Objetivos terapêuticos na Síndrome Metabólica.

Figura 4: Nutrigenômica e Nutrigenética: ciências com conceitos diferentes, mas objetivos comuns.

Figura 5: Evolução do estado de saúde para o de doença e o crescente recurso aos fármacos.

Figura 6: Uma SNP que influencia o metabolismo da cafeína.

Figura 7: Tabela com os AG e Lipoproteínas identificadas no estudo Lipgene-SU.VI.MAX.

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) resulta da combinação de fatores de risco que, por sua vez, geram Doenças Cardiovasculares e Diabetes Mellitus tipo II. Mesmo recorrendo a medidas farmacológicas e mudanças no estilo de vida, a sua prevalência tem aumentado. Assim, é necessário personalizar as abordagens de tratamento, e considerar as variáveis genéticas. Não conseguindo alterar o genoma, podemos modificar a expressão de determinados genes. Se a alimentação influencia a expressão genética e os fenótipos associados à SM e outras patologias, podemos adaptá-la em prol da saúde. Nesse sentido, surgiram a Nutrigenômica e a Nutrigenética que visam compreender as interações gene-nutriente, melhorando a saúde pública e individual. A sua eficácia tem sido evidenciada em vários estudos, comprovando-se que, para cada indivíduo, devem ser adotadas opções alimentares específicas. Como tal, a aplicação destas ciências deve ser vista como um investimento no presente e no futuro, com benefícios globais e individuais.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, hipertensão, diabetes, resistência à insulina, obesidade, Nutrigenômica, Nutrigenética, nutrição personalizada.

ABSTRACT

The Metabolic Syndrome (MS) is a common condition characterized by a risk factors combination that generates Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus Type II. Even using pharmacological actions and adopting healthy lifestyles, its prevalence has increased. Thus, it is necessary to customize treatment methods, since the genetic variability must be considered. Despite the genome cannot be modified, we can change the expression of particular genes. If nutrition influences gene expression and phenotypes associated with MS and other disorders, we can adapt it for health benefits. Thereby, scientific developments culminated with the onset of Nutrigenomics and Nutrigenetics - aimed understanding gene-nutrient interactions and improve public and individual health. Its efficacy has been demonstrated in several studies, confirming that, for each individual, food choices should be specifically adopted. Therefore, its implementation should be seen as an investment in the present and in the future, with global and individual benefits.

Keywords: Metabolic Syndrome, hypertension, diabetes, insulin resistance, obesity, Nutrigenomics, Nutrigenetics, personalized nutrition.

I INTRODUÇÃO

Globalmente, a Síndrome Metabólica (SM) é considerada um problema de saúde pública associado a vários casos de morbilidade e mortalidade. Resulta da combinação de fatores de risco que, por sua vez, contribuem para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV) e Diabetes Mellitus tipo II (DM II). O aparecimento desses fatores relaciona-se com múltiplas causas como o envelhecimento, a atividade hormonal, a predisposição genética, a obesidade, e, também, uma forte componente ambiental, já que, o sedentarismo e os incorretos hábitos alimentares, contribuem para o progresso das diferentes patologias.

A obesidade é, atualmente, a 6ª causa de morte a nível mundial, tendo a sua prevalência duplicado nos últimos 30 anos (1). Diretamente relacionadas com a obesidade e com o aumento de IMC estão patologias como DCV e DM II. O excesso de tecido adiposo contribui para o desenvolvimento de resistência de insulina - um dos fatores promotores da SM. Mundialmente, a Diabetes atinge mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial (2).

Nos últimos 15 anos, a prevalência da SM aumentou em 15% e, atualmente, é perceptível o seu agravamento - nos EUA, demonstrou-se que a prevalência entre adultos varia entre os 34,3 e 38,5%. Ou seja, existem 77 a 86 milhões de pessoas com alguns dos critérios responsáveis pelo desenvolvimento de SM (3). Concluindo-se que estes indivíduos apresentam um risco superior em desenvolver DM II e DCV, em comparação com indivíduos sem Síndrome (4). Em Portugal, a prevalência da SM é de 27,5% e está, fortemente, relacionada com o aparecimento de DCV e DM II (5).

Para além dos fatores referidos, também a predisposição genética e as alterações epigenéticas têm um papel crucial no desenvolvimento desta patologia (6). Estudos realizados com famílias e com gémeos, demonstram que 80% da variação no IMC deve-se a fatores genéticos. Sendo que estes, contribuem para o aumento em 50% do risco de desenvolvimento de DM II, o que gera uma estimativa de 10 a 30% de hereditariedade do SM (2, 7-9).

No sentido de evitar a progressão destas patologias, e promovendo a saúde, devemos relacionar as interações entre a predisposição genética, a nutrição e o exercício físico. Como tal, desenvolveram-se estudos nas áreas da Nutrigenética e Nutrigenómica. Podemos afirmar que a Nutrigenética identifica e caracteriza as alterações genéticas consoante os hábitos alimentares praticados, para que se consiga detetar e prevenir determinadas doenças. Já a

Nutrigenómica estuda as funções dos nutrientes e dos compostos bioativos presentes nos alimentos, assim como o seu impacto sobre a expressão génica (2). Apesar de apresentarem definições diferentes, ambas têm um objetivo comum: desenvolvimento de estratégias nutricionais personalizadas de modo a promover a saúde e prevenir as doenças, como está representado na Figura 1.

Nos últimos anos, para auxiliar os profissionais de saúde a atuar de forma personalizada têm sido utilizadas técnicas capazes de detetar variações genéticas como alterações na sequência do DNA (SNPs) (9). Obtendo melhores resultados, comparativamente a abordagens clínicas generalizadas. Não só a personalização dos hábitos alimentares, e consequente retardamento das patologias, fazem parte dos objetivos da Nutrigenética e Nutrigenómica, mas também o facto dessas abordagens individuais serem aplicadas antes do aparecimento dos sintomas e biomarcadores indesejados.

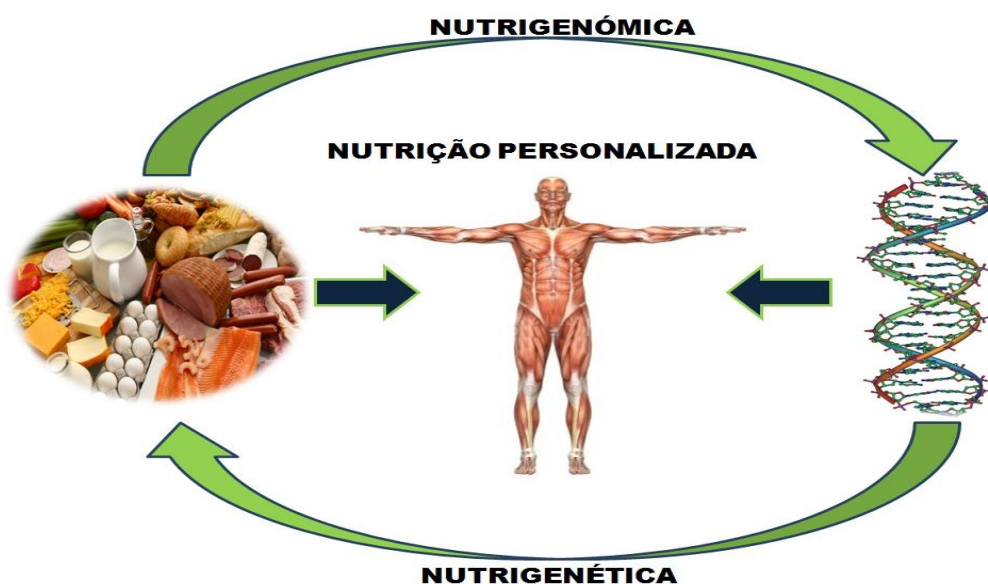


Figura 1. A compreensão das interações gene-nutriente é essencial para delinear um plano nutricional individual, eficaz na promoção de saúde e prevenção/retardamento da doença (Imagem adaptada de 38, 39, 40).

2 OBJETIVO

Com este trabalho pretende-se demonstrar que, recorrendo à Nutrigenómica e Nutrigenética, é possível reduzir a prevalência da SM, de um modo preventivo ou curativo. Com este tipo de abordagens e com as diversas aplicações que proporcionam, quer na atualidade quer no futuro, acredita-se ser possível atuar positivamente sobre este conjunto de patologias.

3 SÍNDROME METABÓLICA

3.1 Definição e Critérios de Inclusão

Apesar da dificuldade em definir plenamente a SM, considera-se que se trata da conjugação (total ou parcial) de fatores de risco potenciadores de DCV e DM II. Aliás, para uniformizar os conceitos de SM e estabelecer a importância dos fatores responsáveis pelo seu desenvolvimento, diversas entidades (3) - OMS, EGIR, NCEP, AACE, IDF, AHA/NHLBI - têm proposto definições e critérios de inclusão. Sendo consensual afirmar que um indivíduo com SM apresente três dos seguintes critérios:

- Perímetro abdominal > 90 cm (homens) e > 85 cm (mulheres) ou IMC > 30 kg/m²;
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL;
- Colesterol HDL < 40 mg/dL (homens) e < 50 mg/dL (mulheres);
- Tensão Arterial ≥ 130/85 mmHg;
- Glucose em jejum ≥ 100 mg/dL.

3.2 Fatores de Risco Ambientais e Genéticos no desenvolvimento da Síndrome Metabólica

A progressão da SM, assim como de DCV e DM II tem vindo a aumentar e, tal facto, deve-se a diversos fatores e às múltiplas interações entre eles.

Nos últimos anos é notória a adoção de **estilos de vida sedentários**, com menor grau de atividade física. Tais atitudes potenciam o desenvolvimento de obesidade, DCV, DM II e reduzem a esperança média de vida à nascença - vários estudos referem uma redução de 1,8 anos nos homens e 1,5 anos nas mulheres (10). Associado a este decréscimo de atividade, a opção por **incorretos hábitos alimentares** tem gerado resultados negativos - estudos revelam que a maioria dos adolescentes com uma alimentação inadequada têm maior probabilidade de, na vida adulta, continuarem a fazê-lo e serem alvo de doenças como a obesidade (11).

Prova disso é o **aumento do IMC** verificado nos últimos anos - entre 1980 e 2008, por década houve um aumento de 0,4 kg/m² nos homens e de 0,5 kg/m² nas mulheres (12). Estando diretamente relacionado com o aumento da **obesidade**, cuja prevalência aumentou nos últimos 30 anos, afetando de momento, 500 milhões de adultos, aproximadamente (12). Em Portugal, estima-se que mais de 50% da população tenha excesso de peso, e que 14% apresente obesidade mórbida (5). São dados alarmantes, pois para 2020 prevê-se que a obesidade atinja mais de mil milhões de indivíduos (13).

Necessitam-se de intervenções eficazes, já que associadas a esta doença estão alterações fisiológicas potenciadoras de patologias. Nomeadamente, a contribuição do **excesso de tecido adiposo** para o aumento da **resistência à insulina** e consequente desenvolvimento de DM II. É sabido que esta doença crónica, em 2012, matou 4,8 milhões de pessoas e, para 2030, prevê-se que, aproximadamente, 552 milhões de pessoas sofram de Diabetes - representando um aumento de 49% da população afetada (14).

Contudo, anteriormente ao aparecimento de hiperglicémias e dislipidémias suscetíveis de diagnóstico de DM II, surgem alterações da glicémia e do perfil lipídico que potenciam o desenvolvimento de DCV. Devido a essas mesmas alterações, é comum os doentes cardiovasculares apresentarem SM e haver progressão da DCV em questão (12,13). Aliás, determinou-se que nas pessoas com SM, o risco de desenvolverem DCV aumenta 65% (15).

Existem situações mais difíceis de controlar como o avançar da idade e parâmetros como o sexo, a etnicidade e a predisposição genética que contribuem para o desenvolvimento de SM. Relativamente ao **envelhecimento** vários estudos referem que a prevalência da SM aumenta com a idade: na 2ª década é de 6,7%, enquanto na 6ª década é de 43,5% (1). Recorrendo a estudos para avaliar padrões metabólicos de homens e mulheres de grupos étnicos e respetiva prevalência da SM e fatores de risco, concluiu-se que parâmetros como a obesidade e reduzidos níveis de HDL foram superiores nas mulheres comparativamente aos homens. Todavia, verificou-se o inverso relativamente a fatores como hipertensão arterial, glucose em jejum e níveis de triglicérideos, tendo o sexo masculino obtido resultados superiores. Relacionando a **etnicidade** e a prevalência da SM, esta foi superior em grupos étnicos de menor dimensão (16). Este é mais um dos fatores a ponderar aquando do tratamento, pois terá de ser feito consoante a população em causa.

Outras variáveis a considerar no desenvolvimento da SM são a **predisposição genética**, **SNPs** e **alterações epigenéticas** (6) - modificações da expressão genética provocadas por diversos fatores (incluindo a alimentação), que não afetam a sequência de DNA mas resultam na metilação do DNA, modificações de histonas e de proteínas associadas à cromatina, que, por sua vez, podem gerar silenciamento de determinados genes, contribuindo para o aparecimento de doenças.

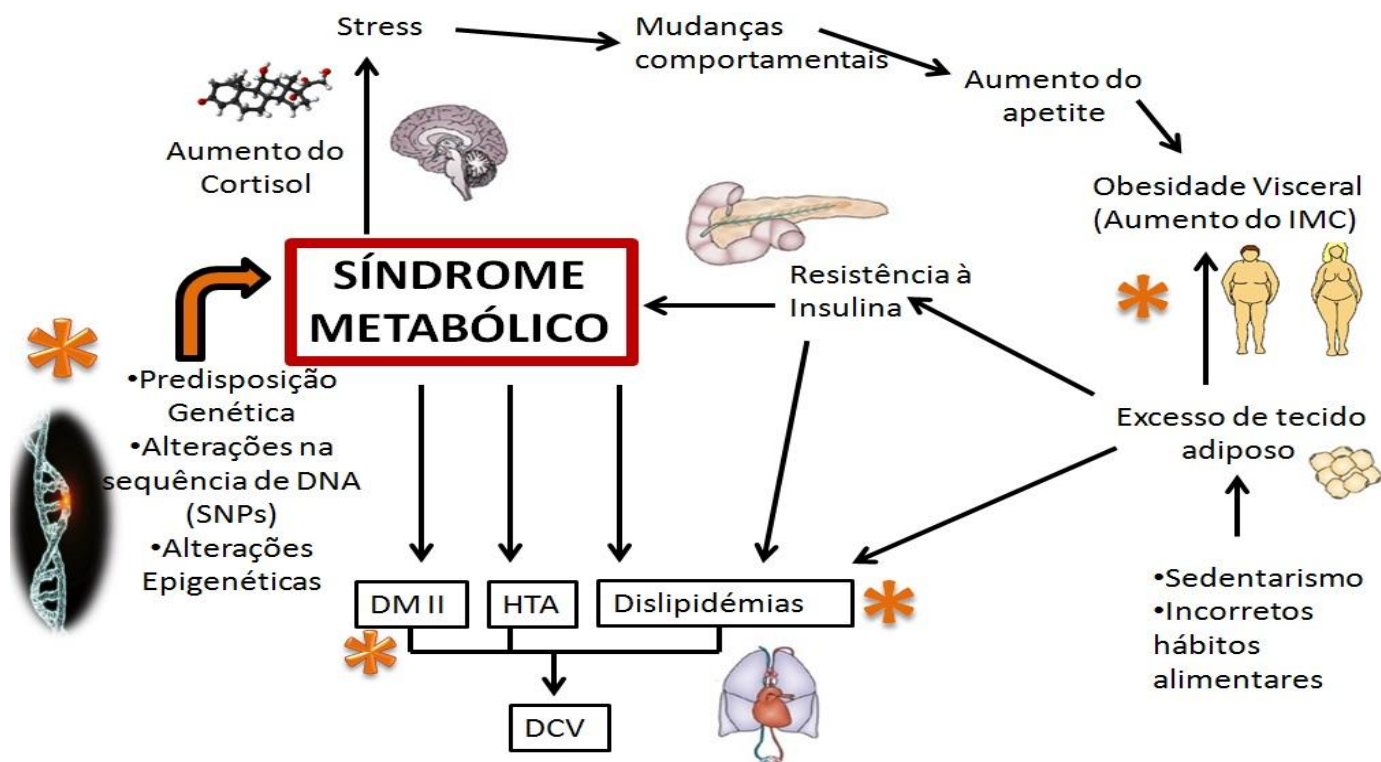


Figura 2. Condições patofisiológicas da SM e as possíveis interações (Imagem adaptada de 41, 42, 43, 44).

Uma vez que a predisposição genética influencia o aumento do IMC, o desenvolvimento de obesidade e DM II, considera-se um fator desencadeante de SM. Tal facto ficou evidenciado nos estudos realizados em famílias com crianças adotadas - em que estas apresentaram resultados mais semelhantes aos dos pais biológicos que aos dos pais adotivos. Concluindo-se que 80% da variabilidade do IMC deve-se a fatores genéticos, estimando-se taxas de hereditariedade de 25% a 40% para o IMC e percentagem de gordura corporal. Também a glicémia e os níveis de HDL apresentaram uma taxa de hereditariedade de 10% e 42,9%, respetivamente (7,8). Compreende-se, portanto, o papel dos fatores genéticos no desenvolvimento de obesidade, de DMII (responsáveis pelo aumento em 50% do risco de desenvolvimento desta patologia) e da SM (apresentando uma estimativa de 10 a 30% de hereditariedade) (7,8).

Por isso, deve-se optar por estratégias terapêuticas mais específicas, já que, comparativamente aos indivíduos sem SM, aqueles que a têm apresentam um risco cinco vezes maior de desenvolver DM II e, juntamente com isso, um risco duas vezes superior de desenvolver DCV nos próximos 5 a 10 anos.

3.3 Estratégias terapêuticas na Síndrome Metabólica

Tratar diretamente a SM torna-se difícil uma vez que na sua origem estão múltiplos fatores. É preferível atuar sobre os vários problemas, adaptando as medidas terapêuticas consoante o doente.

3.3.1 Alterações ao estilo de vida

Por norma, recomendam-se modificações no estilo de vida como (17, 18):

- Corretos hábitos alimentares - consumo preferencial de vegetais, peixes, alimentos com ação antioxidante, fontes de gorduras saudáveis;
- Prática de atividade física (tende a diminuir as concentrações de biomarcadores inflamatórios);
- Cessação imediata ou progressiva de hábitos tabágicos e alcoólicos.

Estas têm de ser feitas individualmente para que se obtenha o máximo benefício. Por exemplo: a restrição calórica acompanhada com suplementação de cálcio, magnésio e outros; a prescrição de um plano de exercício físico desafiador e eficaz para o doente, mas não devastador para a sua saúde física e mental; etc. Com estas alterações pretende-se não só reduzir o excesso de tecido adiposo, mas também atuar sobre os restantes parâmetros fisiológicos que estão modificados (ver figura 3).

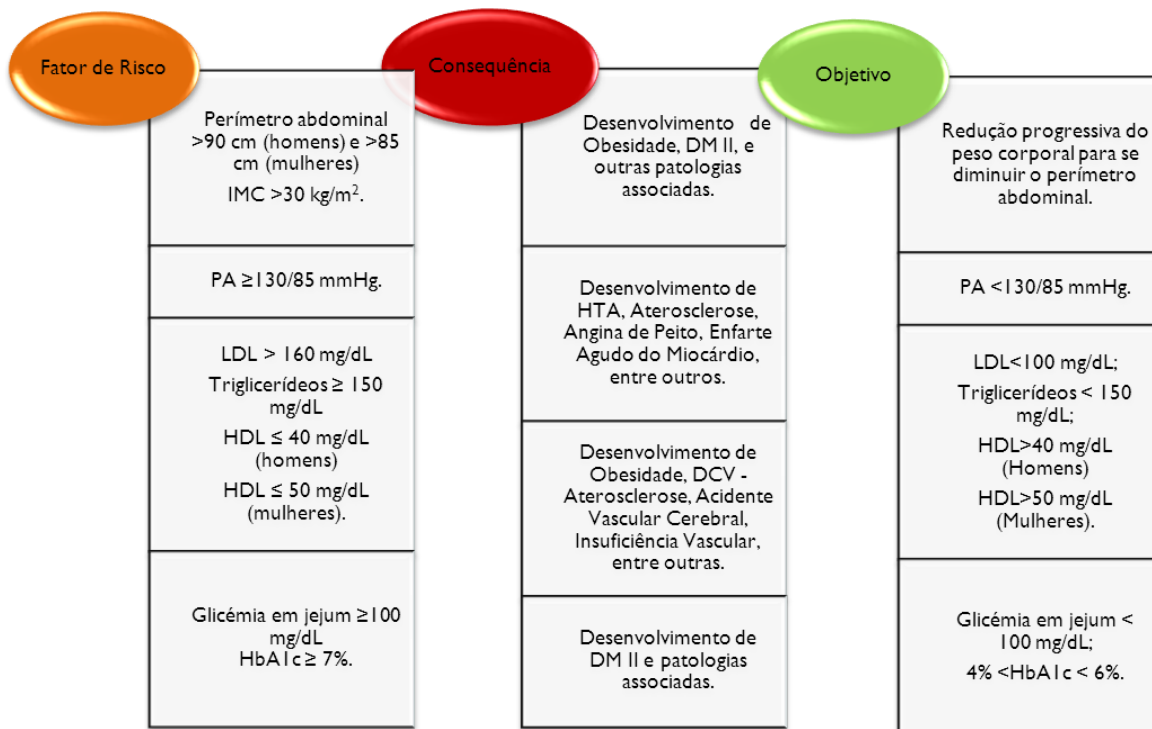


Figura 3. Objetivos terapêuticos na Síndrome Metabólica (21,22).

3.3.2 Medidas Farmacológicas na SM

Todavia, nem sempre as mudanças no estilo de vida são suficientemente eficazes, necessitando-se de incluir medidas farmacológicas que, apesar de específicas para cada parâmetro clínico, visam a redução e prevenção dos vários fatores de risco.

De modo a tratar a dislipidemia aterogénica (19) são utilizadas moléculas como as Estatinas (diminuição do colesterol LDL e lipoproteínas) e os Fibratos (destruição das VLDL). Porém, a combinação de ambas pode não ser a melhor abordagem devido aos efeitos secundários como aumento do risco de rabdomiólise, destruição do tecido muscular, falha renal, entre outros (20).

Em indivíduos cuja PA ≥ 130/85 mmHg recomenda-se a terapêutica com anti-hipertensores (19) como os Antagonistas dos Recetores da Angiotensina (inibindo a angiotensina, a produção de aldosterona é inibida, havendo retenção de Na⁺ e água, que gera redução da PA) e os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (produzem vasodilatação periférica e conseqüente diminuição da PA). Comparativamente aos bloqueadores-β e diuréticos, são fármacos de eleição pois diminuem a PA sem alterarem a sensibilidade da insulina (retardando o aparecimento de complicações diabéticas). Porém, caso se utilizem diuréticos tiazídicos (diminuem a PA pelo aumento da excreção de eletrólitos), o uso de diuréticos poupadores de K⁺ é necessário, pois a hipocaliémia piora a intolerância à glucose. Como fármacos de 2ª escolha utilizam-se os Bloqueadores de Entrada de Ca²⁺.

Sendo a resistência à insulina um dos marcadores da SM e estando relacionada com a DM II, é importante corrigir este parâmetro. Se as medidas não farmacológicas forem insuficientes ou se a pessoa exibir alto risco em desenvolver DCV (alterações excessivas do perfil lipídico e da tensão arterial) utiliza-se a Metformina (inibe a absorção da glucose, reduzindo a glicémia em jejum). Outras moléculas como a acarbose (diminui a glicémia pela inibição da enzima α-glicosidase) e o orlistat (minimiza a absorção de gorduras) têm sido utilizadas para retardar o aparecimento de DM II em pessoas com intolerância à glucose (23,24).

Apesar da eficácia destas medidas em muitos doentes, nem todos beneficiam de igual forma. Mesmo com um tratamento adequado aos parâmetros fisiológicos individuais, a eficácia não é a desejada e a saúde da pessoa fica comprometida.

Compreende-se, portanto, a necessidade de uma individualização terapêutica mais específica para se atuar preventivamente, e eficazmente após o diagnóstico de SM e patologias

associadas. Evitando e/ou retardando a ocorrência de alterações fisiológicas. Assim, optar por uma abordagem que relacione o genoma com a terapêutica (farmacológica e não farmacológica) é uma opção exequível.

Ainda mais quando existem técnicas que analisam total ou parcialmente o genoma humano. Sendo aplicadas em áreas como a Farmacogenética, Farmacogenómica, Nutrigenética, Nutrigenómica, Metabolómica e outras.

Atualmente, existem métodos rápidos e sensíveis, que detetam variações genéticas (SNPs) - métodos de genotipagem baseados na técnica PCR, nos processos de hibridização, em *microarrays*, e outros. Tais ações são relevantes aquando do diagnóstico de patologias com inícios assintomáticos, pois auxiliam no tratamento a implementar. Esta abordagem é igualmente vantajosa quando a doença já está presente, pois adotam-se determinadas ações consoante as variações genéticas.

Uma vez que neste trabalho pretende-se focar no impacto dos hábitos alimentares a adotar na SM, vamos referir-nos à Nutrigenética e Nutrigenómica com maior acuidade.

4 NUTRIGENÓMICA E NUTRIGENÉTICA

4.1 Definições e Conceitos

Estas ciências surgiram nos últimos anos no sentido de promover a saúde e prevenir a doença, através da relação entre fatores como a alimentação e a predisposição genética. Na figura 4, apresentam-se as respetivas definições.

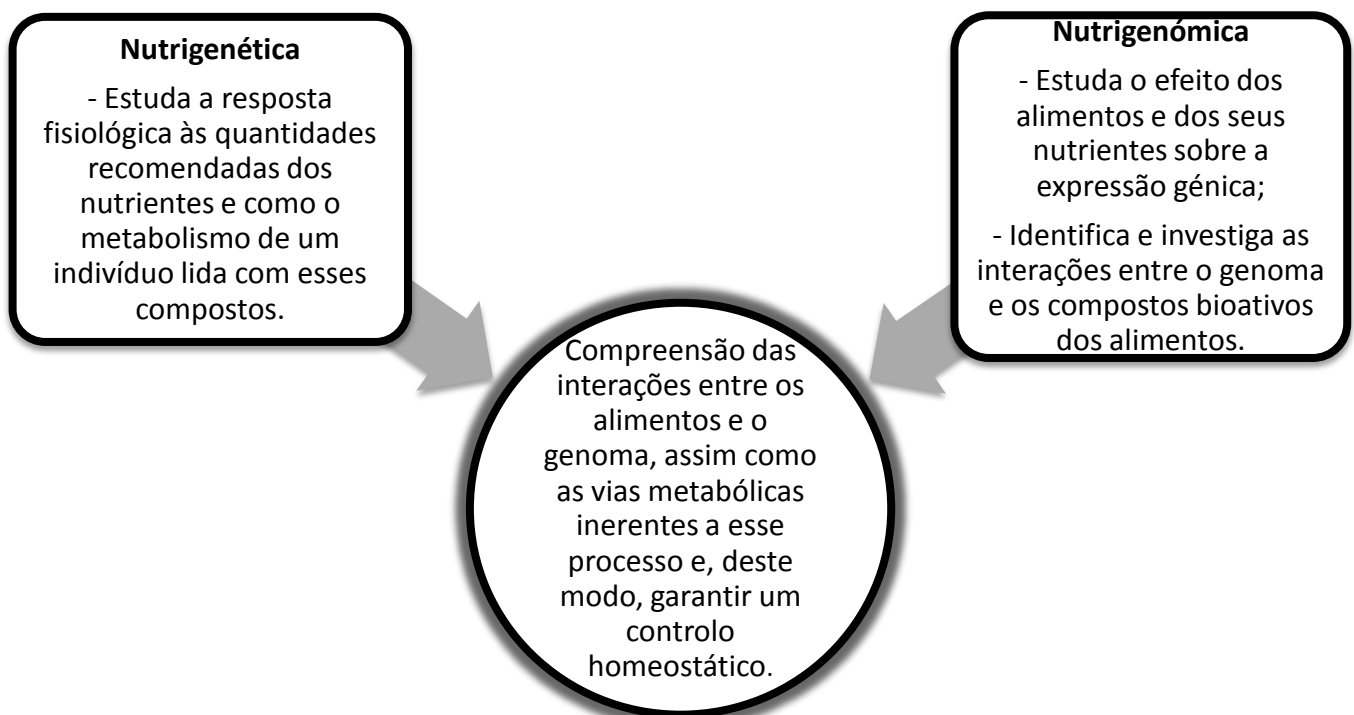


Figura 4. Ciências com conceitos diferentes mas objetivos comuns.

Aplicando estes conhecimentos junto dos profissionais de saúde e da população pretende-se:

- Ceder informação para que se reconheçam opções alimentares capazes de influenciar positivamente a saúde;
- Prevenir/retardar o aparecimento de doenças;
- Elucidar e descobrir biomarcadores, para se detetarem, atempadamente, determinadas patologias.

O diagnóstico tradicional baseia-se na deteção de sintomas, sendo, nesse momento, necessárias intervenções farmacológicas. Terapêuticas que nem sempre são eficazes, resultando em gastos acrescidos e maior probabilidade de existirem reações adversas. Uma vez que as técnicas utilizadas pela Nutrigenómica e Nutrigenética apresentam elevada sensibilidade, será possível atuar-se antes do aparecimento de determinados sintomas. Ao analisar-se a predisposição genética para determinada situação clínica, é possível adotarem-se medidas iniciais e de carácter individual (planos alimentares personalizados) para que se consiga evitar a progressão de doença (16) (consultar Figura 5).

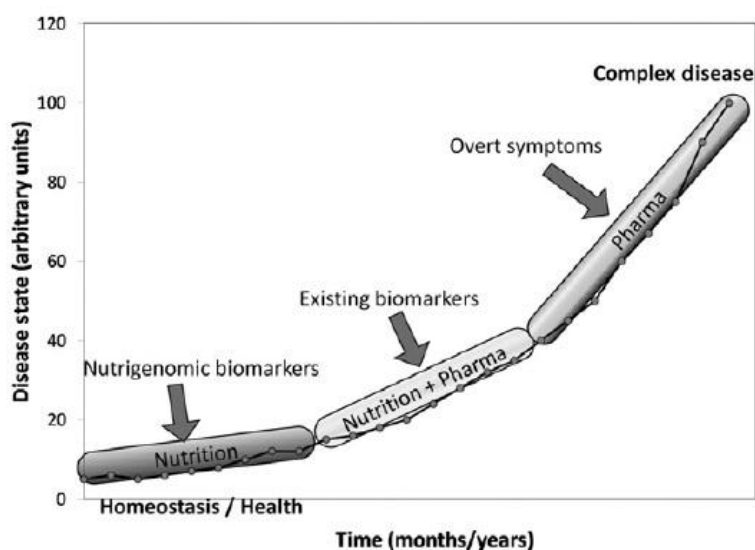


Figura 5. Da saúde para a doença e a necessidade crescente de recorrer a fármacos (16).

4.2 Nutrigenética e Nutrigenómica na Síndrome Metabólica

Sendo a obesidade potenciadora da SM, seria importante atuar-se tanto nos indivíduos com predisposição para tal patologia, como na população em geral. Nos últimos anos têm sido descobertas mutações em genes associados à obesidade monogénica, sendo um dos exemplos os genes referentes à Leptina e ao seu recetor (hormona interveniente no

controlo do apetite, da percentagem de gordura corporal, etc.). Concluindo-se que a predisposição para a obesidade apresenta um carácter poligénico. Sendo que a combinação com outras variantes genéticas gera um efeito fenotípico considerável. Ou seja, determinadas variações genéticas influenciam indivíduos diferentes de forma diferente.

Podemos então afirmar que o estado de saúde e de doença é influenciado pela alimentação através das interações entre genes e nutrientes. Daí que a mudança dos hábitos alimentares seja uma das primeiras medidas do tratamento da SM. Todavia nem todos beneficiam de igual forma dessas mesmas alterações. Assim, recorrendo à Nutrigenética e Nutrigenómica compreender-se-iam quais os nutrientes e respetivas quantidades indicadas para cada pessoa. Para aplicar esses conhecimentos nos indivíduos diagnosticados com SM, e naqueles com predisposição para desenvolver patologias como obesidade, DM II e DCV.

4.3 Aplicações

A utilização destas informações é benéfica ao nível de saúde pública (consciencializa-se a população para as propriedades dos alimentos) e do ponto de vista individual (implementam-se planos alimentares personalizados). Prova disso foram os estudos realizados em que se aplicaram planos de alimentação de carácter geral e personalizado para reduzir o peso de indivíduos com obesidade. No grupo com dieta individualizada mediante o genótipo de cada pessoa (consoante 5 SNPs existentes em 4 genes específicos) demonstrou-se maior perda de peso durante o período de estudo e no ano seguinte.

A genotipagem apresenta boas indicações no retardamento da SM, já que as primeiras manifestações clínicas (alteração do perfil lipídico, da tensão arterial e da glicémia) ocorrem de forma silenciosa e a sua deteção pode não ser imediata. Assim, consegue-se:

- Reconhecer se determinado indivíduo terá uma predisposição superior para desenvolver SM;
- Implementar intervenções terapêuticas consoante o genoma de cada pessoa.

Seguindo esta lógica, a Nutrigenómica e a Nutrigenética apresentam grandes vantagens, pois com a genotipagem (total ou parcial) conseguimos detetar biomarcadores de determinadas patologias e em que medida estes se relacionam com os nutrientes ingeridos. Há ainda possibilidade de descobrir variações nos genes de determinadas enzimas intervenientes na absorção, metabolismo e distribuição dos nutrientes, influenciando deste modo as necessidades nutricionais de cada indivíduo.

4.4 Exemplos Práticos

4.4.1 A cafeína e os diferentes metabolizadores

Foram realizados estudos em que se verificou que a associação entre determinadas variações genéticas e o consumo de café (contendo cafeína), contribuía para o desenvolvimento/agravamento de doenças cardíacas e de outros distúrbios como a dificuldade em adormecer. Detetaram-se SNPs que influenciam a metabolização da cafeína, concluindo-se que os indivíduos com um genótipo detentor da SNP responsável pela rápida metabolização da cafeína, podem beber café mais regularmente, em comparação com as pessoas cujo genótipo detém a SNP que confere uma metabolização lenta da cafeína (25). Nestes indivíduos, o consumo de café tem de ser feito com moderação, pois, para além de afetar as capacidades de adormecer e descansar, está diretamente relacionado com o desenvolvimento de doenças cardíacas (2). Como evidenciado na seguinte figura:

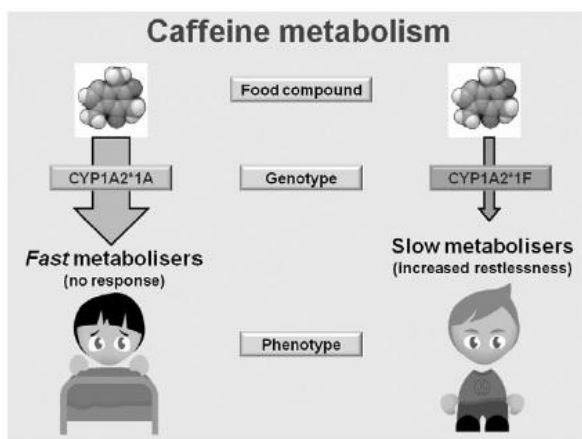


Figura 6. A presença CYP1A2*1F confere a incapacidade de metabolizar a cafeína de forma mais rápida. Logo, o consumo de produtos contendo cafeína deve ser feito com moderação, para que a função cardíaca e de descanso não sejam comprometidas (25).

Neste caso, a aplicação da Nutrigenómica e Nutrigenética seria vantajosa, pois ao detetarem-se biomarcadores que facilitam o desenvolvimento de doença cardíaca, poder-se-iam aconselhar determinadas medidas dietéticas de modo a atuar:

- Preventivamente, evitando o aparecimento de sintomas como HTA (redução do consumo de alimentos e bebidas ricos em cafeína);
- Corretivamente, evitando a progressão da doença (restrição do consumo de determinados alimentos e bebidas).

Uma aplicação semelhante poderia ser feita nas pessoas com distúrbios do sono: para além do diagnóstico ser realizado de um modo mais rápido, também as medidas terapêuticas implementadas seriam mais eficazes.

4.4.2 Alimentos ricos em PUFA VS Alimentos ricos em MUFA

Atualmente, a existência de um elevado consumo de alimentos ricos em ácidos gordos poli-insaturados (PUFA) gera um aumento do tecido adiposo, promovendo a resistência à insulina e, conseqüentemente, potencia o desenvolvimento de DM II e SM (26 - 28).

É sabido que os alimentos contendo ácidos gordos mono-insaturados (MUFA) auxiliam no controlo da glicémia e da insulina, tal como na redução da gordura corporal. Através de estudos, procedeu-se à redução no consumo de alimentos contendo PUFA e um aumento daqueles que contêm MUFA. Todavia, mesmo com análises de ácidos gordos (AG) provenientes da alimentação utilizando biomarcadores habituais, houve dificuldades em determinar as quantidades diárias recomendadas. E nem todos os intervenientes beneficiaram de igual forma do consumo de alimentos ricos em MUFA (26 - 28).

Recorrendo à Nutrigenómica e Nutrigenética, através da identificação de génotipos sensíveis a determinados nutrientes e com base no perfil genético de cada pessoa, seria possível otimizar-se a quantidade diária ingerida de determinado nutriente: melhoria da eficácia das recomendações dietéticas, mas também reduzir o risco da doença.

4.4.3 Uma SNP no gene FTO potencia a Obesidade e DM II

Através de vários estudos (2), descobriu-se uma SNP no gene FTO (*fat mass and obesity associated gene*) que confere um aumento do risco de desenvolvimento de obesidade e DM II. Tal facto ficou comprovado quando se avaliou a quantidade de alimentos ingeridos em dois grupos de crianças - um dos grupos portador da SNP estudada e o outro não.

- Perante uma quantidade ilimitada de alimentos, as crianças detentoras da variável genética foram as mais consumidoras;
- Os alimentos preferencialmente consumidos eram os que apresentavam mais calorias;
- As crianças com maior consumo calórico, eram as que menos atividade física realizavam.

Infelizmente, esta situação reflete parte da sociedade atual: cada vez menos exercício físico é praticado e cada vez mais o acesso a alimentos altamente calóricos é feito facilmente e com menos custos. No sentido de auxiliar os indivíduos portadores desta SNP, seria interessante a deteção prévia dessa variável, para que se conseguisse evitar o desenvolvimento de obesidade, DM II e patologias associadas como a SM.

4.4.4 Uma isoforma do gene APOE gera um aumento do colesterol

Os estudos realizados em diversas populações, demonstraram que os indivíduos detentores da isoforma APOE4 apresentaram um aumento do nível do colesterol total e do colesterol LDL. Em contrapartida, os valores analíticos desses parâmetros mostraram-se diminuídos em indivíduos que apresentaram a isoforma APOE2. Apesar deste segundo grupo não ter seguido uma alimentação personalizada e, mesmo assim, apresentar melhores resultados, compreende-se que uma intervenção nutricional no primeiro grupo seria favorável. Nomeadamente, através da redução do consumo de álcool e gorduras saturadas (29). Mas para ser eficaz, assim como a implementação de outros hábitos alimentares, poder-se-ia recorrer às análises Nutrigenéticas. Auxiliando os profissionais de saúde na compreensão de características individuais e, assim, personalizar a terapêutica, incluindo a alimentação (25).

4.4.5 Suplementação com Vitamina D pode beneficiar indivíduos com SM

No sentido de esclarecer a função da suplementação com Vitamina D nos indivíduos com SM, realizou-se um estudo em que num grupo foi administrada Vitamina D3 e no outro um Placebo. Através da análise de biomarcadores da SM, demonstrou-se que os seus níveis foram superiores antes da suplementação com Vitamina D.

Concluindo-se que a aplicação destas tecnologias permitiu identificar um grupo de indivíduos, cujos sintomas da SM melhoram com suplementação de Vitamina D (30).

4.4.6 Mapeamento genético e identificação de SNPs que condicionam DMII e Obesidade

Nos últimos anos, em diversos grupos étnicos, foram desenvolvidos estudos de mapeamento genético - *genome-wide association studies* (GWAS) - para identificar regiões cromossômicas e variações dos respetivos genes, que aumentam a predisposição para o desenvolvimento de DM II e obesidade (4):

- *Transcription factor 7-like 2* (TCF7L2) - foram descobertas SNPs associadas ao aumento da progressão DM II e conseqüente desenvolvimento da SM, já que:
 - influencia parâmetros como o perímetro abdominal e o perfil lipídico;
 - potencia HTA e obesidade;
 - promove resistência à insulina e atua sobre a sensibilidade desta hormona.
- Na região STAT3 detetaram-se variações genéticas associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de obesidade abdominal.

- *Calpain 100* (CAPN10) - intervém no desenvolvimento de resistência à insulina, sendo que as variações genéticas ao nível deste gene geram alterações do IMC, potenciam a hipertrigliceridémia e HTA.

Anteriormente a estes estudos, descobriu-se um polimorfismo do PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) - o PPAR γ Pro12Ala. Com as tecnologias utilizadas nos GWAS, detetou-se que:

- os portadores deste polimorfismo apresentam um risco 3 vezes superior de desenvolverem DM II;
- em indivíduos obesos e com este polimorfismo esse risco é o dobro;
- o fenótipo obesidade parece exacerbar o efeito prejudicial deste polimorfismo na sensibilidade à insulina;
- aproximadamente, 98% dos Europeus detêm, pelo menos, uma cópia do alelo Pro 12, como tal estima-se que esta SNP contribui, consideravelmente, para o desenvolvimento de DM II.

4.4.7 Estudo Lipgene-SU.VI.MAX

Um estudo de casos e controlos em que se identificaram novas SNPs relacionadas com o risco de desenvolvimento de SM, com o metabolismo de AG e de lipoproteínas como:

ACSL1	Acil-CoA cadeia longa sintetase I
ACC2	Acetil-CoA carboxilase β
APOA1	Apolipoproteína A-I
APOB	Apolipoproteína B
LPL	Lipoproteína lipase

Figura 7. AG e Lipoproteínas identificadas no estudo Lipgene-SU.VI.MAX (4).

Com este estudo, concluiu-se também que:

- os indivíduos detentores do alelo A *minor* LTA rs915654 e o alelo G *major* TNF- α rs1800629 possuem um risco superior em desenvolver SM de 20 a 40%;
- a presença combinada de ambos os genótipos confere uma maior probabilidade de desenvolver SM devido ao risco aumentado de obesidade abdominal;
- a existência de polimorfismos no gene de adiponectina (ADIPOQ) e nos seus recetores (ADIPOR1) está associada a fenótipos de SM, resistência à insulina e a níveis de adiponectina (31, 32);

- elevadas concentrações de Componente 3 do complemento (C3) - uma proteína essencial do sistema imunitário - foram associadas a situações de resistência à insulina, DM II, obesidade e SM (33, 34). Outro facto interessante foi observado em indivíduos mais magros que, apesar das altas concentrações de C3, não se verificou o aumento do risco de SM. Para além destas descobertas, demonstrou-se que variações genéticas no local da C3 estão associadas ao risco de desenvolvimento de SM e respetivos fenótipos.

5 NUTRIGENÓMICA E NUTRIGENÉTICA JUNTO DOS CONSUMIDORES

Atualmente, os consumidores têm algum receio na forma como o mapeamento genético é realizado, especialmente, pelo facto de poderem ser expostas características pessoais. Existe também a possibilidade de discriminação social, não só pelo acesso facilitado para pessoas com maior poder económico, mas também pela revelação de determinados grupos genéticos que não sejam bem aceites na sociedade. Além destes fatores, também os de cariz cultural são afetados, pois muitos dos alimentos ditos tradicionais, podem ter de ser abolidos/suspensos.

Juntamente a estas contrariedades, tem de se compreender que a Nutrigenómica e a Nutrigenética são ciências recentes. E uma vez que a informação não está igualmente disponível a todos, existem muitas populações que desconhecem, por completo, os benefícios das suas aplicações. Num inquérito realizado na Holanda, concluíram que os indivíduos com opinião positiva sobre os testes genéticos são os que acreditam na incorporação/utilização de conhecimentos baseados no genótipo no seu estilo de vida (10). Outro estudo, também realizado na Holanda, indicou que doentes crónicos, nomeadamente os mais novos e/ou mais instruídos, têm opinião positiva sobre a realização de testes genéticos (12).

Tal facto sugere que seria interessante realizar uma nova pesquisa sobre a opinião da realização de testes genéticos entre indivíduos com conhecimento das suas patologias e indivíduos que desconhecem ser portadores de determinada doença crónica (35).

6 DESVANTAGENS E DIFICULDADES ATUAIS

Ao longo deste trabalho têm sido destacadas diversas vantagens das aplicações destas ciências. A personalização da nutrição e das estratégias terapêuticas seria uma mais-valia, pois evitar-se-ia um tratamento por "tentativa e erro" através da prescrição de combinações de medicamentos/terapêuticas - ao não resultarem, prejudicam a qualidade de vida das pessoas, e ainda suscitam a possível descrença na prática clínica. É evidente que o futuro da nutrição passa pelo desenvolvimento de *guidelines* nutricionais consoante os perfis genéticos e os indivíduos. Contudo, têm surgido certos obstáculos:

- Os ensaios clínicos apresentam (25):
 - elevados custos e requerem um grande número de participantes;
 - regularmente, tendem a medir efeitos como uma redução do colesterol total;
 - frequentemente indivíduos pré-selecionados com um elevado risco de doença.
- Os estudos epidemiológicos exibem limitações na análise das quantidades de nutrientes ingeridas. E, mesmo determinando a dose diária exata, a variabilidade genética tem de ser considerada, nomeadamente nos processos de ADME;
- Limitação nos estudos que avaliam o conhecimento das pessoas nestas áreas: o facto de serem ciências emergentes, reflete-se na falta de experiência e conceitos;
- Os profissionais de saúde necessitam de formação relativamente às interações gene-nutriente e nutriente-nutriente;
- Deve-se considerar a diversidade entre grupos étnicos e os seus constituintes, os hábitos alimentares culturais não podem ser esquecidos e nem todos têm igual acesso a determinados alimentos;
- É necessária a criação de bases de dados com os alimentos e respetivas propriedades, tal como as interações com os genomas dos vários grupos étnicos;
- As interações genes-nutrientes, e entre os próprios nutrientes, são imprevisíveis também pelo facto das pessoas não consumirem um alimento de cada vez. Sendo difícil afirmar qual o alimento com efeito positivo ou negativo. Ou se esses efeitos advêm da combinação dos diversos nutrientes (36).

7 O PAPEL DAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

O Farmacêutico assume um papel de destaque nestas temáticas. Apesar de serem necessários conhecimentos específicos, a nossa formação académica confere um ótimo ponto de partida para trabalhar junto dos restantes profissionais de Saúde e da população:

- Investigação e Desenvolvimento: determinação de novos biomarcadores da SM; deteção de SNPs e alterações epigenéticas; desenvolvimento de técnicas e dispositivos capazes de detetar estes parâmetros, assim como métodos para otimizar todo o processo (tornando-o menos dispendioso e mais eficaz).
- Docência: ensino e formação de profissionais que visam trabalhar com estas ciências.
- Indústria Farmacêutica: produção de dispositivos técnicos e respetivo controlo.
- Assuntos Regulamentares: elaboração de *guidelines* para harmonizar o processo de adoção de medidas nutricionais em determinadas populações; criação de normas éticas e regulamentação para proteção das informações genéticas.
- Farmácia Hospitalar: realização de mapeamento genético à nascença ou em pessoas cujas famílias apresentam historial clínico com este tipo de patologias.
- Laboratórios de Análises: realização dos testes genéticos.
- Farmácia de Oficina: comercialização dos testes genéticos e acompanhamento clínico. Promovendo um aconselhamento individual ao nível da terapêutica e da alimentação (criação de planos nutricionais).

Na verdade, o recurso às farmácias de oficina, numa primeira instância, tem sido cada vez mais frequente. Aliás, decorrente da experiência mais recente de estágio em farmácia comunitária constatei que a maioria das pessoas tem dificuldade na organização da sua alimentação, quer sejam utentes com necessidades específicas devido a patologias crónicas, quer por questões estéticas. Assim sendo, nós, Farmacêuticos, detemos conhecimentos que nos permitem trabalhar nestas áreas e atuar junto da população, em que o aconselhamento criterioso é essencial. Deste modo, não basta enunciar medidas e tratamentos padrão (exemplo “beba 1,5L de água por dia, não coma fritos, etc.), devemos sim, atuar mediante o utente em questão. O que, através de informações acerca do seu genoma, possibilita a implementação de ações específicas, garantindo a sua saúde.

Assim, através das várias áreas da atividade farmacêutica, é possível utilizar os conhecimentos provenientes destas ciências e auxiliar a população.

8 NUTRIÇÃO PERSONALIZADA

Acredito que a individualização nutricional seja necessária, pois a maioria da população apresenta dificuldades nas suas opções alimentares e, mesmo aqueles que o julgam saber fazer, desconhecem as inúmeras interações gene-nutrientes. Além de que muitas escolhas alimentares padrão podem contribuir para o desenvolvimento de patologias.

Exemplo 1 – Numa família com historial clínico de Obesidade, DM II e DCV certos cuidados na alimentação e estilo de vida têm de ser adotados desde início. Como nem todos respondem da igual forma aos mesmos alimentos, seria relevante detetar variações genéticas para compreender, desde cedo, qual a tendência para o desenvolvimento das patologias referidas e, assim, organizar um plano alimentar específico. Como, por exemplo, nos indivíduos com um metabolismo mais lento adaptar o número de refeições realizadas num dia (nem todos necessitam de “pelo menos 6 refeições por dia e comer de 3 em 3 horas”), controlar rigorosamente o consumo de alimentos densamente calóricos, averiguar acerca do efeito da frutose, pois “comer 5 a 6 peças de fruta por dia” não é a opção mais adequada para pessoas com tendência para o desenvolvimento de Diabetes.

Exemplo 2 – Num indivíduo diagnosticado com SM, realizar o mapeamento genético seria benéfico, pois compreender-se-ia o efeito de determinados alimentos no organismo desse indivíduo. Consoante os resultados, organizar-se-ia um plano alimentar e, ao fim de um período de tempo, seriam feitos novos testes para observar as alterações nos biomarcadores fisiológicos e parâmetros bioquímicos. E, mediante os resultados, otimizar-se-ia o plano.

Exemplo 3 – Numa pessoa com o perfil lipídico alterado, mas ainda sem patologias diagnosticadas, detetar-se-iam, atempadamente, variações genéticas promotoras de alterações bioquímicas e consequentes doenças. Consoante os resultados, elaborar-se-ia o plano nutricional de modo a regularizar os parâmetros bioquímicos. Evitando-se o tratamento por “tentativa e erro” e a utilização precoce de fármacos.

Estas abordagens são importantes, pois cada um saberia como beneficiar do consumo de determinados alimentos em detrimento de outros. Consoante os resultados do mapeamento genético criar-se-ia um plano nutricional individual, de modo a evitar o desenvolvimento de patologias.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este trabalho poder-se-á comprovar que a aplicação da Nutrigenómica e Nutrigenética, através da Nutrição personalizada e deteção de biomarcadores específicos, gera resultados favoráveis nos indivíduos diagnosticados com SM e patologias associadas, e também aos que apresentam propensão para tal. Ficou demonstrado que as alterações alimentares têm diferentes impactos e que isso se deve a fatores como interações gene-nutriente.

Assim, de modo a prevenir e retardar situações patológicas, as escolhas alimentares devem ser feitas consoante o genoma de cada um - adotar o conceito de nutrição personalizada não tem de, obrigatoriamente, ser encarado como diminuição do livre arbítrio no que se refere aos alimentos consumidos. Tudo deve ser feito com equilíbrio e, para tal, é essencial termos conhecimentos que nos permitam saber quais os alimentos que se adequam às necessidades de cada um.

Com a consciencialização dos problemas gerados pelo SM, tem-se assistido à crescente vontade em contrariar as alterações fisiológicas que estas doenças provocam. Uma vez atuando preventivamente, e de forma eficaz, mesmo quando a doença já está instalada, a adoção deste tipo de técnicas, tem sido, cada vez mais, vista como opção de tratamento. Todavia, o caminho é longo, pois são ciências recentes que necessitam de ações complementares para serem aplicadas adequadamente. Nesse sentido, os profissionais de saúde devem sensibilizar a população para que compreendam que a execução destas medidas é segura e confiável. É, igualmente, fundamental trabalhar "em parceria" com diversas áreas, tais como a sociologia e as ciências da saúde, interligando os conhecimentos nutrigenómicos com as restantes tecnologias "ómicas".

Esta é uma missão em prol da saúde global que deve ser encarada a curto, médio e longo prazo, pois só assim a Nutrigenómica e a Nutrigenética podem ser implementadas de forma eficaz.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The WHO global burden of disease (GBD). [Acedido a 19/4/2013]. Disponível na Internet: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/
2. FENECH, Michael et al. - Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *Journal of Nutrigenet Nutrigenomics*. 4 (2011) 69–89.
3. KASSI, Eva. et al. - Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 9, 48 (2011).
4. PHILIPS, Catherine et al. - Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients*. 5, 1 (2013) 32-57.
5. do CARMO Isabel et al. - Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity Reviews*. 9, 1(2008) 11-19.
6. BAŠIĆ, Martina. et al. - Obesity: genome and environment interactions. *Arh Hig Rada Toksikol*. 63 (2012) 395-405.
7. BELLIA, Alfonso. et al. —The linosa studyll: Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a caucasian genetic isolate. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 19, 7 (2009) 455-461
8. HENNEMAN, Peter. et al. - Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components. *Journal of Medical Genetics*. 45, 9 (2008) 572-577.
9. ROJAS, Joselyn. et al. - AMPK as Target for Intervention in Childhood and Adolescent Obesity. *Journal of Obesity*. (2011); 2011.
10. VEERMAN Jacob Lennert. et al. - Television viewing time and reduced life expectancy: a life table analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 46, 13 (2011) 927-930.
11. Dados do "Project EAT - Division of Epidemiology and Community Health, Unniversity of Minnesota". [Acedido a 22/4/2013]. Disponível em: <http://www.sph.umn.edu/research/highlights/eat/>.
12. FORD, Earl - Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 28, 7 (2005) 1769-1778.
13. GAMM Apoor. et al. - Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 49, 4 (2007) 403-414.

14. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2012 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (02/2013). [Acedido a 19/4/2013]. Disponível em: <http://www.spd.pt/images/ond2013.pdf>.
15. ESCOBEDO Jorge. et al. - Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. 8, 52 (2009).
16. FINUNCANE Mariel. et al. - National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *The Lancet*. 377, 97965 (2011) 557-567.
17. RUBIO-RUIZ Eduardo. et al - Medicinal Agents and Metabolic Syndrome. *Current Medicinal Chemistry*. 20, 21 (2013) 2626-2640.
18. CEREZO César. et al. - Guidelines Updates in the Treatment of Obesity or Metabolic Syndrome and Hypertension. *Current Hypertensions Reports*. 15,3 (2013) 196-203.
19. "Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) trial". [Acedido a 23/4/2013]. Disponível em <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630>.
20. ZHAO Ying. et al - "New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study.". *Ann Intern Med* 156, 8 (2012) 560–569.
21. MANCIA Giuseppea. et al. - Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension*. 27, 11 (2009) 2121-2158.
22. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. Position Statement. *Diabetes Care*. 35, 1(2012).
23. CHIASSON Jean-Louis. et al. - Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Journal of the American Medical Association*. 290, 4 (2003)486-94.
24. TORGERSON Jarl. et al. - XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 27, 1 (2004) 155-61.
25. FERGUSON, Lynette. and BARNETT, Mathew. - Research in nutrigenomics and potential applications to practice. *Nutrition & Dietetics*. 69 (2012) 198-202.

26. VESSBY, Bengt. - Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*. 14, 1 (2003) 15-19.
27. WARENSJO, Eva. - Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 84, 2 (2006) 442-448.
28. MELANSON, Edward; ASTRUP, Arne; DONAHOO, William. - The relationship between dietary fat and fatty acid intake and body weight, diabetes, and the metabolic syndrome. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 55, 1 (2009) 229-243.
29. CORELLA Dolores. et al. - Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *Journal of Nutrition Biochemistry*. 22, 5 (2011) 487-494.
30. HOLMES Elaine; WILSON Ian; NICHOLSON Jeremy. - Metabolic phenotyping in health and disease. *Cell*; 134, 5 (2008) 714-717.
31. MENZAGHI, Claudia; TRISCHITTA, Vincenzo.; DORIA, Alessandro. - Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *American Association of Diabetes*. 56, 5 (2007) 1198-1209.
32. SHENG, Tianxin ; YANG, Kangjuan. - Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Genetic and Genomics*. 35, 6 (2008) 321-326.
33. ENGSTROM, Gunnar. et al. - Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: A population-based cohort study. *American Association of Diabetes*. 54, 2 (2005) 570-575
34. Van OOSTROM, Anthony et al. - The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 190, 1 (2007) 167-173.
35. STEWART-KNOX, Barbara et al. - Attitudes toward genetic testing and personalised nutrition in a representative sample of European consumers. *British Journal of Nutrition*. 101, 7 (2009) 982-989.
36. National Research Council et al. - *Biosocial Surveys*. Washington, DC: The National Academies Press, 2007. ISBN: 978-0-309-10868-3.
37. KIM Kirang. et al. - Interactions of single nucleotide polymorphisms with dietary calcium intake on The ris

- k of metabolic syndrome. American Journal of Clinical Nutrition. 95, 1 (2012) 231-240.
38. "DNA overview" [Acedido a 10/06/2013]. Disponível em: http://jwwartick.files.wordpress.com/2011/05/dna_overview.png.
 39. "Food Stock" [Acedido a 10/06/2013]. Disponível em: http://lens.auckland.ac.nz/images/4/4b/Food_iStock_000006063737Small.jpg.
 40. "Human Body" [Acedido a 10/06/2013]. Disponível em: http://media.memrise.com/img/400sqp/from/uploads/course_photos/3392_stock-photo-6466951-human-body-of-a-man-with-muscles.jpg.
 41. "Cortisol" [Acedido a 13/06/2013]. Disponível em: <http://www.gustrength.com/physiology:cortisol>.
 42. "Metabolic Syndrome consequences" [Acedido a 13/06/2013]. Disponível em: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v5/n11/images/nrendo.2009.195-f3.jpg>.
 43. "Human Body Type" [Acedido a 10/06/2013]. Disponível em: <http://www.healthierweight.co.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=974&type=full&servicetype=Inline>.
 44. "Gene Mutation" [Acedido a 10/06/2013]. Disponível em: http://3.bp.blogspot.com/-FhJ-QFFZZdg/T4n6ndlmXyl/AAAAAAAAAu4/HdTtr_vtLI0/s1600/gaygene.jpg.