

# CORRELAÇÃO DE ANÁLISE GENÉTICA E DEFINIÇÃO DE PERFIL METABÓLICO EM PACIENTES SUBMETIDOS A ESTUDO GENÉTICO

## CORRELATION OF GENETIC ANALYSIS AND DEFINITION OF METABOLIC PROFILE IN PATIENTS SUBMITTED TO GENETIC STUDY

NATACHA APARECIDA **BOTH**<sup>1\*</sup>, SERES ANTONIA ROLIN **BONO**<sup>1</sup>, SIDNEY SENHORINI **JUNIOR**<sup>2</sup>, SILVIA CLAUDIA SIROTI **MEURER**<sup>3</sup>

1. Acadêmicas do curso de medicina da Uningá; 2. Médico Endocrinologista, Docente de endocrinologia do curso de medicina da Uningá; 3. Médica Nutróloga.

Avenida XV de novembro, 351, ap1401, Zona 01, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87013-230. [nah.both@hotmail.com](mailto:nah.both@hotmail.com)

Recebido em 30/05/2017. Aceito para publicação em 14/06/2017

### RESUMO

A transformação do perfil epidemiológico nutricional e o mapeamento do genoma humano permitem a análise de como os genes interagem com cada nutriente da alimentação, processo esse denominado nutrigenômica. Torna-se possível assim, a elaboração de uma dieta personalizada para cada indivíduo segundo seu perfil genético. Objetiva-se definir o perfil metabólico dos pacientes que procuraram avaliação genética a partir da análise de um “kit” de genes, por meio de estudo descritivo do tipo retrospectivo. As informações genéticas permitiram a determinação de características genético-metabólicas. No total dos casos, a maioria deles tem melhor metabolização para carboidratos quando comparado à gordura. Em relação à gordura poliinsaturada, 64% não sofrem seu efeito hipolipemiante, gerando predisposição à dislipidemia. Para o ácido fólico a minoria não consegue convertê-lo em sua forma ativa e para vitamina D a maioria não a metaboliza bem. Em geral, todos os analisados sofrem redução do efeito antioxidante e detoxicante. Referente à lactose, cafeína e sal a maioria dos pacientes são sensíveis aos mesmos. E no que diz respeito ao glúten, em 56% foi detectada predisposição. Este estudo demonstrou que análise genética vem se popularizando na prática clínica e também serve como alerta para não massificação das dietas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gene, dieta, metabolização.

### ABSTRACT

Recent transformation of nutritional epidemiology profile with the mapping of the human genome allows analysis of how genes interact with each nutrient in food consumed, a process called nutrigenomics. It is possible therefore drawing up a personalized diet geared to each individual according to his genetic profile. The aim of this study was to define the metabolic profile of patients seeking genetic evaluation in endocrinology office, from the analysis of a genes "kit". Descriptive study of retrospective type. Genetic information was analyzed and it allowed the determination of genetic-metabolic characteristics. A total of 25 cases, most of them 84% have better metabolism to carbohydrate compared to fat.

About polyunsaturated fat, 64% did not suffer their hypolipidemic effect, generating predisposition to dyslipidemia. For the folic acid the minority 12% can not convert it to its active form and vitamin D most 80% not metabolize well. In general, all examined patients suffered reduced detoxicant and antioxidant effects. Referring to lactose, caffeine and salt the most of the patients are sensitive thereto. And regard to gluten, in 56% was detected predisposition. This study showed that genetic analysis is becoming popular in clinical practice and also serves as a warning not to massification of diets.

**KEYWORDS:** Gene, diet, metabolizing.

### 1. INTRODUÇÃO

Hipócrates, no século IV A.C. já prescrevia: “Faça do teu alimento a tua medicina e que a tua medicina seja o alimento”, pensamento este que reflete antiga preocupação em relacionar a alimentação com as necessidades de cada indivíduo<sup>1</sup>.

As últimas décadas do século XX foram palco de importantes fenômenos, tais como o intenso desenvolvimento científico-tecnológico nos campos da comunicação e informática, a transformação do perfil epidemiológico nutricional com sobreposição de doenças nutricionais crônicas não transmissíveis (obesidade e diabetes) e o mapeamento do genoma humano<sup>2</sup>.

Com tal descoberta foi possível interpretar as informações contidas no DNA e com isso os cientistas iniciaram novas pesquisas para compreender melhor como os genes interagem com cada nutriente consumido através da alimentação<sup>3,4</sup>. Esta ciência é denominada nutrigenômica e torna possível a elaboração de uma dieta personalizada voltada para o emagrecimento ou para a prevenção de doenças que atenda às necessidades de cada indivíduo segundo seu perfil genético.<sup>2,3,4,22</sup>

A partir da nutrigenômica foi possível o estudo genético e elaboração de “kits” de genes para serem analisados em pacotes, como no caso do “Genodiet®”

utilizado na pesquisa. Essa ferramenta permitiu definir um padrão alimentar personalizado de acordo com as diferenças contidas no código genético de cada um de nós e é composta por três blocos<sup>5</sup>:

- Para o controle do peso, estudam-se variáveis genéticas específicas contendo indicações sobre a quantidade de nutrientes adequados ao paciente para a perda de peso.
- Este verifica as variantes do DNA que modulam a capacidade de identificar e de metabolizar as gorduras e os açúcares. Sendo assim, o melhor aliado para alcançar o peso ideal, pois conhecer o percentual de gorduras e de açúcares que o organismo pode metabolizar com maior facilidade ajuda a alcançar mais rapidamente o peso esperado e mantê-lo no decorrer do tempo. As variantes avaliadas são receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPARgamma), apolipoproteína-E (APOE) e gene relacionado à gordura corporal e obesidade (FTO).<sup>6</sup>
- Alimentação Correta para cada indivíduo baseada na análise de genes envolvidos em vias metabólicas importantes do organismo (colesterol, ácido fólico, vitamina D, desintoxicação e estresse oxidativo), permitindo assim aperfeiçoar a própria alimentação e melhorar o bem-estar e a saúde. São pesquisadas quatro vias metabólicas: metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados, via apolipoproteína A1 (APOA1), metabolismo de ácido fólico pela enzima metileno-tetra-hidrofolato-redutase, metabolismo de vitamina D e cálcio e regulado pelo receptor de vitamina D (VDR) e capacidade detoxicante e antioxidante.<sup>6</sup>
- Investigação de sensibilidade à certos alimentos, sendo possível identificar intolerâncias que são determinadas por variações genéticas e que alteram o metabolismo de nutrientes específico como lactose, cafeína, sal e glúten.<sup>6</sup>

Baseado nas repercussões que o estudo genético pode trazer para a vida de uma pessoa, este artigo busca definir o perfil metabólico dos pacientes que procuraram avaliação genética em clínica de endocrinologia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo do tipo retrospectivo, cuja população de estudo foi os pacientes que procuraram clínica particular de endocrinologia, município de Maringá, no Estado do Paraná, no período de 29 de julho/ 2014 a 21 de novembro/ 2014. O consentimento informado foi obtido de cada participante ou de seu responsável legal.

As informações foram obtidas a partir de um kit de exame genético – Genodiet®, instrumento que permite definir um plano alimentar específico, baseado nas

diversidades descritas no genoma de cada indivíduo, que tem como objetivo o controle do peso corporal, a identificação da alimentação correta para cada organismo e a eventual exclusão de alimentos que possam causar malefícios.

**1 - Catalogação dos pacientes** – inicialmente foram transcritos dos arquivos dos registros do consultório de endocrinologia os resultados dos exames dos 25 pacientes hígidos incluídos na faixa etária entre 9 e 63 anos, sendo 17 do sexo feminino e 8 do sexo masculino que procuraram o centro médico para realizar estudo genético, no período de 29 de julho/ 2014 a 21 de novembro/ 2014.

**2 – Tabulação dos dados** – foram verificados nos arquivos os resultados dos exames e posteriormente foram correlacionados e submetidos à análise específica.

**3 – Análise dos resultados** - as informações coincidentes permitiram a determinação do percentual de ocorrência de pacientes aptos à metabolização de gorduras, carboidratos, gordura poliinsaturada, ácido fólico, vitamina D, capacidade detoxicante e antioxidante e também analisa intolerância à lactose, sensibilidade à cafeína e ao sal e predisposição genética à doença celíaca.

## 3. RESULTADOS

Para controle de peso avalia-se a capacidade de metabolização de gorduras e de carboidratos, cruzando os resultados da capacidade metabólica destes macronutrientes é possível avaliar qual composição alimentar é favorável à redução do IMC (índice de massa corporal). Na Tabela 1 observa-se que 21 pacientes obtiveram alta capacidade de metabolizar carboidratos, sendo o metabolismo favorecido em relação ao de lipídios, portanto uma dieta desequilibrada a favor de lipídios pode resultar no acúmulo de peso. Enquanto que o metabolismo de carboidrato é menos favorecido que o de lipídios em apenas 4 pacientes, desta maneira indica-se um aumento na ingestão de lipídios e que não ultrapasse 35% do consumo calórico diário.

No que abrange esta análise não foram encontrados pacientes com alta capacidade de metabolização de lipídio ou com média de metabolização de carboidratos.

**Tabela 1.** Características de amostras segundo metabolização carboidratos e gorduras.

Pacientes	Capacidade de metabolização de carboidratos	Consumo calórico diário	Capacidade de metabolização de lipídios	Consumo calórico diário
52% (13)	Alta metabolização	Acima de 48%	Baixa metabolização	Abaixo de 25%
32% (8)	Alta metabolização	Acima de 48%	Média metabolização	Entre 25-35%
16% (4)	Baixa metabolização	Entre 40-48%	Média metabolização	Entre 25-35%

Na Tabela 2 são apresentados os genes que buscam esclarecer a alimentação correta para cada pessoa e avaliam o metabolismo de gorduras poliinsaturadas, ácido fólico e vitamina D. A metabolização de gorduras poliinsaturadas é determinada pelo gene Apoliaproteína1, que possui a variante APOA1\_rs670 favorável ou desfavorável e seus genótipos podem ser homozigoto desfavorável, homozigoto favorável ou heterozigoto (variante favorável e desfavorável). A metabolização de ácido fólico, é determinada pelo gene Metilenotetrahidrofolato Redutase, que possui a variante MTHFR\_rs1801133 e a metabolização de vitamina D é determinada pelo gene receptor de vitamina D, que possui variante VDR\_rs1544410. Ambas possuem genótipos com as mesmas variáveis.

**Tabela 2.** Características de amostras segundo a metabolização de gorduras poliinsaturadas, ácido fólico e vitamina D.

Gene	Homozigoto desfavorável	Homozigoto favorável	Heterozigoto
<b>APOA1_rs670</b>	64% (16) Não ocorre efeito hipolipemiant e com o aumento do consumo de ácidos graxos poliinsaturados, pois não apresenta variante favorável.	2% (1) Por possuir variante favorável, sua metabolização de ácidos graxos poliinsaturados é boa e isso traz efeito positivo sobre os níveis de HDL).	32%(8) Por possuir variante favorável, sua metabolização de ácidos graxos poliinsaturados é boa e isso traz efeito positivo sobre os níveis de HDL).
<b>MTHFR_rs1801133</b>	12% (3) Há redução de níveis plasmáticos de ácido fólico, por não apresentar variante favorável.	32% (8) Não há alteração nos níveis plasmáticos, por possuir duas variantes favoráveis.	56% (14) Há discreta redução dos níveis plasmáticos de ácido fólico, por apresentar uma variante favorável e uma desfavorável.
<b>VDR_rs1544410</b>	24% (6) Há alteração do gene, sua metabolização e absorção do cálcio é baixa. Por ter duas variantes desfavoráveis	20% (5) Não há alteração na metabolização e absorção de cálcio, por possuir duas variantes favoráveis.	56% (14) Há diminuição na metabolização e absorção do cálcio, por possuir uma variante favorável e uma desfavorável e causar leve alteração do gene.

Ainda na busca de elucidar alimentos adequados à dieta para cada indivíduo, há genes que avaliam a capacidade detoxicante e antioxidante, visto que é de suma importância o acompanhamento da eliminação de substâncias nocivas ao organismo. Como demonstrado nas Tabelas 3 e 4, em relação ao primeiro gene, **Tabela 3.**

Características de amostras segundo a capacidade antioxidante, análise do gene Superóxido- dismutase 2.

Gene	Homozigoto desfavorável	Heterozigoto
<b>SOD2_rs1799725</b>	32% (8) Há redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres, por não apresentar variante favorável.	68% (17) Há leve redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres, por apresentar uma variante favorável.

**Tabela 4.** Características de amostras segundo a capacidade detoxicante em relação aos genes glutatona-S transferase M1/T1.

Gene	Presente	Ausente
<b>Glutaciona-S transferase</b>		
<b>M1</b>	100% (25) Não há redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres.	0
<b>T1</b>	36% (9) Não há redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres.	64% (16) Há redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres.

**Tabela 5.** Características de amostras segundo a intolerância à lactose, sensibilidade à cafeína e sensibilidade ao sal.

Gene	Detectada	Não detectada
<b>Lactase-florizina hidrolase variante LPH_13910</b>	52% (13), homozigoto desfavorável ou heterozigoto.	48% (12), homozigoto favorável.
<b>Intolerância à lactose</b>		
<b>Citocromo P450 1A2, variante CYP1A2_rs762551</b>	64% (16), homozigoto desfavorável; heterozigoto;	36% (9), homozigoto favorável;
<b>Sensibilidade à cafeína</b>		
<b>Angiotensin-converting enzyme, variante ACE_I/D</b>	76% (19) homozigoto desfavorável ou heterozigoto;	24% (6) homozigoto favorável;
<b>Sensibilidade ao sal</b>		

Superóxido dismutase-2 cuja variante denomina-se SOD\_rs1799725, observa-se 8 pacientes em homozigose – duas variantes desfavoráveis – indicando efeito protetor reduzido se comparado aos outros 17 pacientes com a presença de uma variante desfavorável e outra favor. A presença dos outros dois genes, Glutaciona-S transferase M1 e T1, verificada na maioria dos pacientes, resulta em capacidade protetora inalterada, enquanto que a ausência dos mesmos indica efeito contrário, ou seja, queda na proteção detoxicante.

No que abrange esta análise não foram encontrados pacientes em homozigose favorável, ou seja, sem redução do efeito antioxidante.

Na busca pela sensibilidade a certos alimentos para detectar intolerâncias genéticas determinadas por variações de DNA, são avaliados genes que predeterminam intolerância à lactose, sensibilidade à cafeína, sensibilidade ao sal e predisposição para doença celíaca. Na Tabela 5, observa-se que pacientes com apenas uma variante desfavorável já apresentam alguma intolerância detectada, o que repercute em pior metabolização e pior relação com o consumo de certo alimento.

**Tabela 6.** Características de amostras segundo a predisposição genética para desenvolver doença celíaca.

Gene	Predisposição à doença	Pacientes
<b>Ausência dos haplótipos</b>	Não detectada predisposição para o desenvolvimento de doença celíaca.	44% (11)
<b>Haplótipo HLA-DQ2 presente</b>	Predisposição muito alta para doença celíaca, gene presente em mais de 80% dos indivíduos celíacos;	40% (10)
<b>Haplótipo HLA-DQ8 presente</b>	Predisposição baixa para doença celíaca, gene presente em mais de 10% dos indivíduos celíacos;	8% (2)
<b>Haplótipo HLA-DQ2 incompleto (alelo DQB1*2) presente</b>	Predisposição muito baixa para doença celíaca, alelo presente em cerca de 5% dos indivíduos celíacos.	8% (2)

Por fim, a Tabela 6 apresenta dados referentes à predisposição genética para doença celíaca, que estuda a presença dos genes haplótipos HLA- DQ2 e HLA-DQ8.

#### 4. DISCUSSÃO

Este trabalho estuda a população de pacientes que buscaram avaliação genética baseada no kit de estudo, para definição de perfil metabólico em consultório particular de endocrinologia. A busca por essa avaliação se faz importante, pois torna possível a identificação de quais alimentos, quando consumidos, são benéficos ou não ao indivíduo e também por sinalizar rotas específicas do metabolismo deste, permitindo assim uma reeducação alimentar baseada em genética.<sup>7</sup>

O trabalho chama a atenção ao elevado número de pacientes com predisposição ao desenvolvimento de intolerância à lactose (52 %), sendo que este valor faz referência à prevalência mundial, que chega a ser maior que 50% em adultos.<sup>8,9</sup> E também a alta propensão à doença celíaca (56%), mas não tendo correlação com o desenvolvimento da doença, já que estima-se 1% da população mundial seja celíaca, não deixando de se levar em conta a baixa taxa de diagnósticos da doença, pois estima-se que apenas 1 a cada 8 pacientes celíacos sejam diagnosticados.<sup>10,11</sup> Ainda mostrou que a maioria dos pacientes estudados são bons metabolizadores de hidratos de carbono (84% dos estudados possuem alta metabolização), mostrando que o carboidrato por si só não é o grande vilão das dietas modernas, mas sua fonte e o percentual inserido na distribuição de macronutrientes deve ser bem dosado.

A fim de analisar o que é necessário para o controle de peso calcula-se o valor calórico total da dieta, sendo esta a soma da taxa metabólica basal e gasto calórico em atividade física, e mediante isto se estipula um objetivo: perder massa gorda e/ou ganhar massa magra. Sendo assim trabalha-se com a redução ou aumento da

porcentagem do macronutriente que o organismo melhor metaboliza.

Referente a peso, esta pesquisa avalia a capacidade de metabolização de gorduras e carboidratos, baseada no estudo dos genes, PPARgamma - envolvido com adipogênese e sensibilidade à insulina<sup>12</sup>; APOE – que tem por função transportar o colesterol de tecidos periféricos para o fígado<sup>13</sup>; e FTO – relacionado à gordura corporal e obesidade<sup>14,15</sup> e a correlação desses resultados indicou que pouco mais da metade dos avaliados devem consumir menos que 25% de lipídios, por serem sensíveis à gordura e o aumento do consumo pode gerar riscos, como cardiovascular e síndrome metabólica. Estes também devem basear seu consumo calórico diário em torno de 50% ou mais de carboidratos<sup>6</sup>(lembrando a importância de ser de uma fonte de boa qualidade nutricional), pois assim irão aumentar a dimensão das partículas de LDL (colesterol ruim), o qual se relaciona com menor chance de formação de placas ateroscleróticas. Outros 32% também devem consumir em torno de 50% de carboidratos e o consumo de lipídios é em média de 30%, mas também há aqueles que devem consumir não mais que 48% da caloria diária em carboidrato e também um consumo médio de lipídios em torno de 30%<sup>6</sup>.

O que se destaca é que preponderou a boa metabolização de carboidratos, desmitificando sua má fama, já que atualmente há varias dietas que simplesmente excluem tal nutriente, pois o tratam como vilão no processo de emagrecimento. Pesquisador, nos Estados Unidos, afirma que o mais indicado é seguir uma alimentação baseada na adaptação do organismo do indivíduo, ainda que para isso ele passe a ingerir quantidade maior – porém dentro dos limites – de um ou mais nutrientes.<sup>16</sup>

Com objetivo de encontrar a dieta apropriada a cada indivíduo, observa-se a metabolização de gorduras poliinsaturadas, ácido fólico, vitamina D e capacidade antioxidante e detoxicante. As gorduras poliinsaturadas (ômega3, 6, 9, óleo de canola, entres outros) são comumente utilizadas além da dieta, numa suplementação, por trazerem efeitos benéficos à saúde, por exemplo, diminuir o risco cardiovascular<sup>17</sup>. No entanto, como visto neste estudo a maioria dos pacientes (64%) não possui a proteína carreadora Apolipoproteína A1 e por não conseguir carregar, não consegue metabolizar, não sendo indicada a suplementação.<sup>18</sup>

Outro nutriente habitualmente suplementado é o ácido fólico, principalmente em gestantes, contudo deve se considerar a presença da enzima conversora (metilenotetrahidrofolato redutase) de vitamina B9 para sua forma ativa L-metilfolato, pois caso ela esteja ausente deve-se usar a suplementação já na forma ativa<sup>19</sup>, como encontrado na minoria (12%) da população estudada. Relativo à vitamina D, a maioria analisada é polimórfica ou tem total ausência do gene receptor da vitamina D, assim ambos têm a função alterada em relação a sua metabolização sendo

necessário a suplementação<sup>6</sup>. Assim como em análise mundial, que apresenta em média 30%-50% da população com déficit de vitamina D.<sup>20</sup>

No que se refere à capacidade antioxidante e detoxicante, processo que transforma e excreta componentes potencialmente tóxicos ao organismo, foram avaliados os genes superóxido dismutase-2, glutationa-S transferase-M1 e glutationa-S transferase-T1.<sup>21</sup> Ao avaliar a primeira linha de defesa do organismo, por ação antioxidante do gene superóxido dismutase-2, constatou-se que todos os pacientes têm redução do efeito protetor por terem a produção de antioxidantes prejudicada. Dando continuidade às linhas de defesa do organismo, analisam-se as glutatonas e sua ação detoxicante, e a presença destas corresponde à maioria encontrada, no que tange este artigo, não havendo redução do efeito protetor em relação a danos produzidos por radicais livres<sup>6</sup>. Quando encontrado capacidade antioxidante e detoxicante reduzida pode ser feita a complementação da dieta com alimentos ricos em vitaminas C e E, flavonoides e coenzima Q10, por exemplo.<sup>6,21</sup>

Na investigação da cafeína e do sal, detectou-se sensibilidade na maioria dos pacientes recomendando-se, o consumo moderado destes naqueles que apresentarem correlação clínica como histórico de sobrepeso, insônia, enxaqueca, hipertensão arterial sistêmica, taquicardia, retenção líquida e histórico familiar cardiovascular.<sup>6,22</sup>

Contudo, no que se refere às intolerâncias ao realizar análise sobre a lactose, em torno da metade das pessoas avaliadas apresentam predisposição. Sabe-se que sua incidência varia em todo o mundo (40-80%), mas que prevalece em alguns grupos etiológicos, inclusive no Brasil, cujos valores de deficiência enzimática (lactase) já alcançaram 57% da população branca, 80% da negra e 100% da de origem japonesa.<sup>8</sup> Vale ressaltar que este estudo genético não tem como analisar intolerância secundária, de origem não genética, podendo o indivíduo desenvolver intolerância a lactose mesmo com resultado negativo (não detectada). E ainda, mesmo em ausência de sintomas, mas com intolerância detectada, indica-se leve redução na ingestão de leite e derivados.<sup>6</sup>

Por fim, ao considerar os genes HLA-DQ2 e HLA-DQ8, verifica-se a apresentação de predisposição à doença celíaca não detectada em 44% e detectada em 56%. No mundo, mesmo que não oficial, a prevalência da doença celíaca é em média 1%<sup>23</sup>, o que reforça que mesmo apresentando predisposição no estudo genético não implica em desenvolvimento da doença, somente reflete como o organismo lida com o nutriente, sendo necessário a correlação clínica e laboratorial para a confirmação da mesma.<sup>10</sup>

## 5. CONCLUSÕES

Conclui-se nesse artigo, baseado numa população de 25 casos, que a maioria tem melhor metabolização

para carboidratos quando comparado à gordura. E em relação à gordura poliinsaturada, menos da metade não sofre seu efeito hipolipemiante, gerando assim predisposição à dislipidemia.

Diante do exposto, implica-se que a análise genética vem se popularizando na prática clínica corriqueira, justificada pela transformação do perfil nutricional e evolução da nutrigenômica.

Este estudo também serve como alerta para a não massificação das dietas, pois a metabolização é única e a alimentação deve ser direcionada a cada indivíduo. Sendo assim, recomenda-se que sem avaliação genética não se suspenda de maneira empírica alimentos da dieta. À medida que novos genes vão sendo estudados e a ciência siga evoluindo e desvendando novas vias metabólicas, consegue-se a partir daí ter um melhor e mais aprofundado entendimento dos genes e de como se eles relacionam com o meio ambiente, podendo então proceder com medidas que melhorem essa relação.

Mesmo assim já é um estudo suficiente para quebrar certos paradigmas na formulação de composições alimentares, não deixando de ser um exame promissor para melhorar orientações de dietas no futuro.

## REFERÊNCIAS

- [1] Conti A. Nutrigenômica: a ciência da nutrição na era pós genoma. Rev Food ingredients Brasil, São Paulo, 2010; 15.
- [2] Vasconcelos FAG. A ciência da nutrição em trânsito: da nutrição e dietética à nutrigenômica. Ver de Nutrição, Campinas, 2010; 23(6):935-945.
- [3] K.D. Hall. 'Predicting Metabolic Adaptation, Body Weight Change and Energy Intake in Humans.' Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010.
- [4] Schunch JB, Voigt F, Maluf SW, Andrade FM. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. Rev Bras Bioc. Porto Alegre, 2010; 8(1):73-84.
- [5] Sanhueza CJ, Valenzuela BA. Nutrigenômica: revelando os aspectos moleculares de uma nutrição personalizada. Rev chil nutri, Santiago, 2012; 39(1).
- [6] DF, médica. Genodiet®. Disponível em: <https://www.dfmedica.com.br/genodiet-3/>. Data 16/03/2015
- [7] Banerjee S, Debnath P, Debnath PK. Ayurnutrigenomics: Ayurveda-inspired personalized nutrition from inception to evidence. Journal of Traditional and Complementary Medicine. 2015;5(4):228-233. doi:10.1016/j.jtcme.2014.12.009.
- [8] Silva GG, Lopes LDA. Intolerância à lactose e galactosemia: importância dos processos metabólicos. Braz J Surg Clin Res, 2015; 11(4):57-62.
- [9] Berne RM. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 636 p.
- [10] Cecilio LA., Bonatto MW. THE PREVALENCE OF HLA DQ2 AND DQ8 IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE, IN FAMILY AND IN GENERAL POPULATION. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery. 2015;28(3):183-185. doi:10.1590/S0102-67202015000300009.

- [11] Brasil Zero Glúten. Disponível em: <<http://www.brazilzerogluten.com.br/conteudo/dicas/dos-atuais-da-doenca-celiaca>>. 31/08/2016
- [12] Milewicz A, Tworowska-Bardzińska U, Dunajska K, Jędrzejuk D, Lwow F. Relationship of PPAR $\gamma$ 2 polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 17(10):628-32  
doi: 10.1055/s-0028-1112154. Epub 2009 Jul 16.
- [13] Marques-Vidal P, Bongard V, Ruidavets JB, Fauvel J, Broutin HH, Perret B. Obesity and alcohol modulate the effect of apolipoprotein E polymorphism on lipids and insulin. *Obes Res*. 2003; 11(10):1200-6.
- [14] Steemburgo T, Azevedo M, Martinez J. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, 2009; 53(5):497-508.
- [15] Corella D, Carrasco P. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2012; 22, 651e658
- [16] K.D. Hall. 'Predicting Metabolic Adaptation, Body Weight Change and Energy Intake in Humans.' *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010.
- [17] Abdullah MM, Jones PJ, Eck PK. Nutrigenetics of cholesterol metabolism: observational and dietary intervention studies in the postgenomic era. *Nutr Rev*. 2015; 73(8):523-43.  
doi: 10.1093/nutrit/nuv016. Epub 2015 Jun 27.
- [18] Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* February 2006 vol. 83 no. 2 443S-446S
- [19] Dhonukshe-Rutten RA, De Vries JH, *et al.* Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(1):18-30. Epub 2007 Sep 12.
- [20] Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA. A systematic review of vitamin D status in population worldwide. *British Journal of Nutrition*, 2014; 111:23-45.
- [21] Akther J, Ebihara A, Nakagawa T, Islam LN, Suzuki F, Hosen MI. Analyses of Genetic Variations of Glutathione S- Transferase Mu1 and Theta1 Genes in Bangladeshi Tannery Workers and Healthy Controls. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6973057.  
doi: 10.1155/2016/6973057. Epub 2016 May 12.
- [22] Juma S, Imrhan V, Vijayagopal P, Prasad C. Prescribing personalized nutrition for cardiovascular health: are we ready? *Journal Nutrigenet Nutrigenomics*. 2014; 7(3):153-60.  
doi: 10.1159/000370213. Epub 2015 Jan 27.
- [23] Lebwohl B, Jonas FL, Peter HRG. "Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity." *The BMJ* 351 (2015): h4347.PMC. Web. 14 June 2016.