



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
NUTRIÇÃO

MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS

PERSPECTIVAS DA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO MANEJO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2: revisão integrativa

FORTALEZA
2021

MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS

PERSPECTIVAS DA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO MANEJO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2: revisão integrativa

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel de Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Ms. Roberta Freitas Celedonio.

FORTALEZA

2021

MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS

PERSPECTIVAS DA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO MANEJO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2: revisão integrativa

Artigo TCC apresentado no dia 8 de dezembro de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Ms. Roberta Freitas Celedônio
Orientador – Centro Universitário Fametro

Prof^a. Dra. Camila Pinheiro Pereira
Membro - Centro Universitário Fametro

Prof^a. Dra. Cristhyane Costa Aquino
Membro - Centro Universitário Fametro

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, família, amigos e saúde para superar as dificuldades ao longo da caminhada que não foram poucas durante o período de pandemia.

À minha família pelo apoio, incentivo e força, principalmente a minha mãe que sempre ficou do meu lado independente da situação, que investiu e confio na minha capacidade mesmo sem boas condições financeiras.

Ao meu tio que me acolheu em sua residência para que pudesse me deslocar até a instituição e tivesse conforto e segurança para dedicar-se 100% aos estudos.

Aos meus amigos de turma e amigos de vida que estiveram presentes para escutar e dá forças para continuar, que muitas vezes me desvirtuaram do caminho da depressão.

À minha orientadora Roberta Celedonio e a professora da disciplina Raquel Paim pelo suporte na elaboração desse projeto e por sempre estimularem a busca pelo conhecimento e aprimoramento científico.

A todos os professores que me acompanharam nessa jornada.

À esta universidade pela disponibilidade de um ambiente receptivo e amigável.

Aos funcionários em geral que zelam pela infraestrutura da nossa universidade e nosso conforto.

E a todos que participaram direto ou indiretamente da minha formação como profissional e como cidadã.

A todos vocês faço essa dedicatória com muito amor, respeito e carinho, muito obrigada.

PERSPECTIVAS DA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: revisão integrativa

Maria Milena Guimarães Vasconcelos¹

Roberta Freitas Celedônio²

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 2 é um distúrbio metabólico que se caracteriza pela deficiência na ação e/ou produção do hormônio insulina, no qual, 90% dos casos são diabetes do tipo 2. A nutrição personalizada pode ser uma nova ferramenta que auxilie para identificação dos riscos desse distúrbio metabólico através de análises da interação de variantes genéticas e alimentos ou nutrientes. **Objetivo:** identificar por meio de bases científicas a atuação da nutrição personalizada no risco de diabetes tipo 2. **Método:** O estudo trata-se de uma revisão integrativa com levantamento de dados no período de julho e agosto de 2021 com a seleção dos descritores dentro da plataforma DeCs/MESH. Os artigos foram selecionados na base de dados PUBMED e a triagem dos estudos foi feita no gerenciador de referências "Endnote Web". Foram incluídos artigos internacionais dentro dos últimos cinco anos que responderem à pergunta problema do estudo. **Resultados:** Foram selecionados 9 artigos a partir dos resultados, com a maioria (78%) dos artigos são estudos de coorte e estudos epidemiológicos, na qual, maioria (55%) da população identificada foram asiáticos. Identificou-se que (33%) dos estudos apresentaram alimentos ou nutrientes que diminuiriam os riscos de diabetes tipo 2, enquanto, (67%) dessas interações mostraram aumentar os riscos. Não houve interações entre alimentos e variáveis genéticas repetidas entre os estudos, no entanto, o gene TCF7L2 foi mencionado com mais frequência dentre os artigos selecionados. **Conclusão:** Em conclusão, cada indivíduo responde a interação gene-nutriente de uma forma individualizada segundo sua carga genética, no qual, os testes genéticos e uma alimentação personalizada podem contribuir para identificação dos riscos do diabetes tipo 2 e prevenção da doença.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2; Nutrição; Genética.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is a metabolic disorder characterized by a deficiency in the action and/or production of the insulin hormone, in which 90% of cases are type 2 diabetes. The personalized nutrition can be a new tool that helps to identify the risks of this metabolic disorder through analysis of the interaction of genetic variants and foods or nutrients. **Objective:** To identify through scientific basis the role of personalized nutrition in the risk of type 2 diabetes. **Method:** The study is an integrative review data survey in the period July and August 2021 with the selection of descriptors within the DeCs/MESH platform. The articles were selected from the PUBMED database and the studies were screened using the "Endnote Web" reference manager. International articles within the last five years that answered the study's problem question were included. **Results:** Nine articles were selected from the results, with the majority (78%) of articles being cohort studies and epidemiological studies, in which,

¹ Graduando do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

² Prof^ª. Orientadora do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.

most (55%) of the identified population were Asian. It was identified that (33%) of the studies showed foods or nutrients that decreased the risk of type 2 diabetes, whereas, (67%) of these interactions were shown to increase risk. There were no repeated interactions between foods and genetic variables among the studies, however, the TCF7L2 gene was mentioned most frequently (22%) among the selected articles. **Conclusion:** In conclusion, each individual responds to gene-nutrient interaction in an individualized way, according to his genetic load, in which genetic testing and a personalized diet can contribute to the identification of type 2 diabetes risks and disease prevention.

Keywords: Type 2 Diabetes; Nutrition; Genetics.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina, na ação do hormônio, ou em ambos os mecanismos (SBD, 2019). De acordo com a *International Diabetes Federation (IDF)* atualmente existem 537 milhões de adultos (20 – 79) vivendo com diabetes no mundo. Novas projeções ainda maiores para indivíduos com o diagnóstico de DM foram calculadas para os anos de 2030 e 2045 sendo 643 e 783 milhões, respectivamente (IDF, 2021).

Diante da prevalência do diabetes, destaca -se, o diabetes mellitus tipo 2 (T2D) correspondente a 90 a 95% de todos os casos de DM. Possui etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental (SKYLER *et al.*, 2017; ADA, 2019). O T2D é uma preocupação crescente de saúde em todo o mundo. Fatores de risco genéticos e ambientais, como hábitos alimentares inadequados ou sedentarismo, são conhecidos por serem cruciais na patogênese do diabetes tipo 2 (PORTO *et al.*, 2021).

Os nutrientes e os padrões alimentares são fatores ambientais importantes a serem considerados na prevenção, desenvolvimento e tratamento desta doença. A genômica nutricional é uma área da nutrição que concentra seus estudos na interação entre os componentes dos alimentos bioativos e o genoma, chamada de interação gene-nutriente. A genômica nutricional ou nutrição personalizada como também é chamada, é formada por estudos de nutrigenética, nutrigenômica e epigenômica nutricional (ÓRTEGA *et al.*, 2017).

A nutrigenômica e a nutrigenética compõe uma relação bidirecional entre genes e dieta. A nutrigenética estuda como a variação genética afeta a resposta nutricional do corpo, enquanto, a nutrigenômica estuda como os nutrientes afetam a função dos genes. Na nova era da medicina de precisão, a genômica nutricional

promete ser traduzida em estratégias nutricionais personalizadas para prevenir e controlar doenças poligênicas, como o T2D, de maneira mais eficaz (FERRÉ; DASHTI; MERINO, 2018).

A nutrição de precisão tem o potencial de fornecer orientação nutricional personalizada para prevenção e gerenciamento mais eficazes do diabetes tipo 2. Apesar dos avanços tecnológicos, muitas pesquisas são necessárias antes que a nutrição de precisão possa ser amplamente usada em ambientes clínicos e de saúde pública (WANG; HU, 2018).

Partindo do princípio que a nutrição personalizada pode atuar na diminuição dos riscos de desenvolver diabetes tipo 2, esse estudo justifica-se como um instrumento de pesquisa sobre a aplicação da nutrição personalizada na prevenção do T2D, contribuindo para mais pesquisas no âmbito da nutrição de precisão. Nesse contexto, o presente estudo objetiva identificar por meio de bases científicas a atuação da nutrição personalizada no risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e prevenção da doença.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura integrativa em que foi realizado um levantamento científico entre os meses de julho e agosto de 2021, com o processo de busca e seleção de artigos realizado na base de dados online Public/Publisher MEDLINE (PUBMED) no idioma em inglês. Para a construção da pesquisa utilizou-se a seguinte pergunta problema: “Como a nutrição personalizada pode atuar nos riscos do diabetes mellitus tipo 2?”.

Os descritores utilizados para a busca dos estudos, foram selecionados na plataforma virtual DeCs/MESH (Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings) com auxílio do operador booleano “AND” e “OR” para combinação dos termos, além do uso de sinônimos para os descritores selecionados, conforme descrito no QUADRO 1.

QUADRO 1 – Descritores utilizados durante o processo de busca

DESCRITORES	OPERADOR BOLEANO
Diabetes mellitus type 2	AND
Nutrigenomics OR Medicine Precision OR Genomics OR Epigenomics OR Genome-Wide Association Study OR Human genetics OR Genetics OR Gene Expression OR Genome,	AND

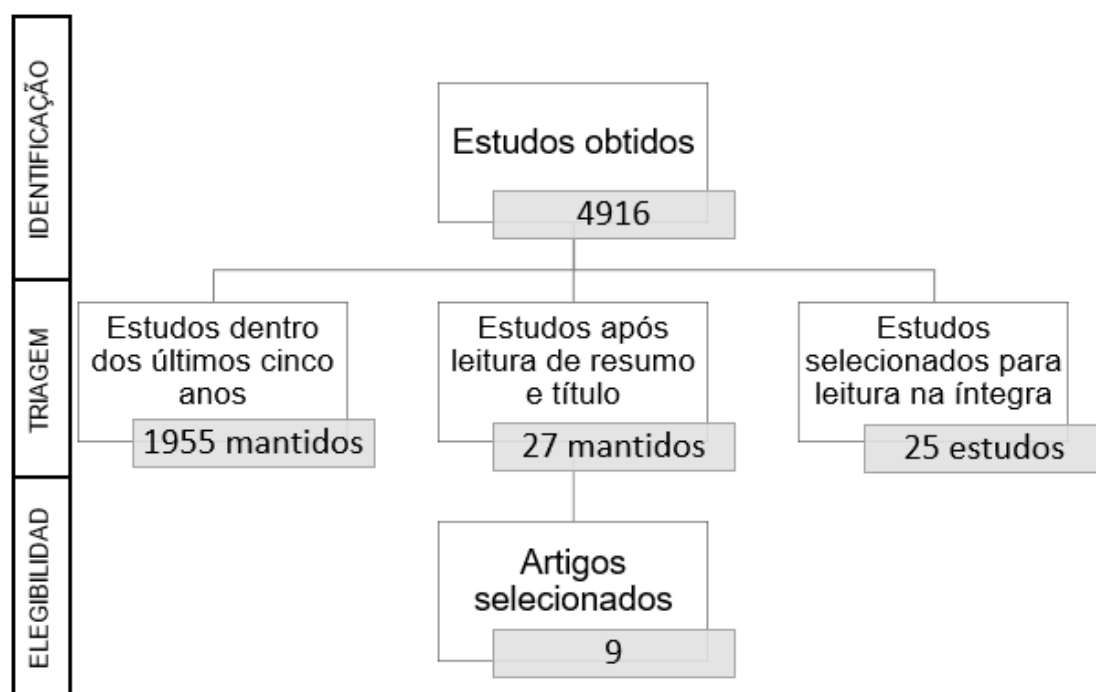
Human	
diet, food and nutrition OR Nutritional Sciences OR Diet OR Nutrients	AND

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Como critérios de inclusão, selecionaram-se estudos publicados em periódicos internacionais, publicado nos últimos 5 anos, que respondessem à pergunta problema. Excluíram-se artigos em formatos de teses, revisões de literatura, dissertações, projetos de pesquisa e manuais.

Diante da seleção dos artigos, utilizou-se o gerenciador de referências “*Endnote Web*”, para armazenamento e organização dos estudos, bem como exclusão de artigos que não seguia os critérios de inclusão e exclusão da presente pesquisa. Após as etapas de identificação, triagem e elegibilidade, a amostra ficou composta por 10 artigos (FIGURA 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de análise dos dados da pesquisa



Fonte: elaborada pelas autoras.

3 RESULTADOS

A análise de artigos foi realizada de forma descritiva, com a síntese das evidências de cada publicação. Para extração de dados dos resultados, foi elaborado um quadro (QUADRO 2), que contempla características de identificação do artigo (autores, ano, país, objetivo, método utilizado e principais conclusões).

QUADRO 2 – Descrição dos artigos selecionados para a revisão integrativa

Nº	Autor/ Ano de publicação/ País	Objetivo	Métodos	Principais conclusões
1	JIA <i>et al.</i> , 2021 (CHINA)	Examinar as interações gene-ingestão de frutas na dieta no risco de T2D e características glicêmicas relacionadas.	Estudo transversal em 11.657 participantes com idade ≥ 40 anos de uma população em Xangai (China), durante 2011 e 2013. As informações sobre o consumo de frutas foram coletadas por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA) validado, com a frequência de consumo de alimentos típicos nos últimos 12 meses. O escore de risco genético (GRS) de T2D foi construído por 34 variantes comuns de T2D bem estabelecidas em asiáticos.	O consumo de frutas modificou significativamente a associação genética com T2D, glicose plasmática em jejum, glicose plasmática de 2 h e hemoglobina A1c. A associação de escore de risco genético (GRS) com T2D e características de glicose foram atenuadas em um maior nível de ingestão de frutas. O maior consumo de frutas frescas (3 vezes por semana) foi associado a um menor risco de T2D segundo GRS, com risco 56% menor quando comparado ao consumo menor que uma vez por semana.
2	JIN <i>et al.</i> , 2020 (CORÉIA)	Identificar polimorfismos genéticos associados ao consumo habitual de café e examinar se a associação entre o consumo de café e o risco de pré-diabetes e diabetes tipo 2 combinados foi modificada por essas variantes genéticas na população coreana.	Estudo de coorte com recrutamento dos participantes a partir do estudo de Recursos da Associação da Coreia (KARE), que faz parte do Estudo de Genoma e Epidemiologia Coreano (KoGES), com total de 10.030 participantes com idades entre 40-69 anos. Dados sociodemográficos, índices antropométricos, estilo de vida alimentar, atividade física e histórico de doenças foram examinados no início e após fase de ativação a cada 2 anos, com acompanhamento de 12 anos. A avaliação dietética foi feita a partir do QFA semiquantitativo de 103 itens para avaliar o	O risco de pré-DM e T2D combinados foi inversamente associado ao consumo habitual de café, seja café puro ou café açucarado. Indivíduos com consumo ≥ 2 xícaras/dia de café puro tiveram um risco 39% menor, em comparação com os não consumidores entre aqueles com múltiplos alelos menores para os cinco SNPs identificados no estudo. Quando estratificados por sexo, os homens apresentaram risco 54% menor de pré-DM e T2D e não foram encontradas associação significativa para as mulheres.

			consumo habitual de café no início do estudo, por registros de dieta de 3 dias.	
3	LÖFVENBORG <i>et al.</i> , 2020 (SUÉCIA)	Esclarecer a influência do consumo de bebidas adoçadas no risco de LADA e T2D, investigando se a associação é modificada por genótipos de HLA, TCF7L2 ou FTO.	Estudo baseado em casos incidentes de LADA e T2D incluídos no Estudo ESTRID (Estudo Epidemiológico de Fatores de Risco para LADA e T2D). A dieta habitual, foi avaliada como uma média durante o ano anterior, usando um questionário de frequência alimentar validado. As bebidas adoçadas foram avaliadas como a ingestão total de refrigerantes, xaropes e néctares diluídos, mas não de sucos de frutas 100%. Para classificação do diabetes foram avaliados: Idade ao diagnóstico, autoanticorpos de ácido glutâmico descarboxilase (GADA) e peptídeo C em jejum usados para determinar o subtipo de diabetes. Amostras de sangue para genotipagem de pacientes foram analisadas no Centro de Pesquisa Clínica em Malmö, Suécia, por meio da Tecnologia iPlex Gold.	Os resultados indicam que a ingestão de bebidas adoçadas, além de seu efeito sobre o sobrepeso, pode ter um efeito direto sobre o risco de T2D e LADA e que esse efeito pode ser exercido por meio da resistência à insulina. LADA foi associado com HLA e TCF7L2 rs7903146, mas não com o FTO rs9939609. Enquanto o T2D foi positivamente associado aos genótipos de TCF7L2 rs7903146 e FTO 9939609, mas não com o HLA. O consumo de bebidas adoçadas foi associado a um risco aumentado de 21% de T2D por um incremento de dose diária de 200 mL.
4	HONG <i>et al.</i> , 2018 (CORÉIA)	Identificar as melhores interações gene-gene e gene-nutriente usando redução generalizada de dimensionalidade multifatorial (GMDR) em um grande coorte coreano (n = 8.842).	Um estudo baseado no programa KoGES (Estudo de Epidemiologia do Genoma Coreano) com total de 8.842 adultos com idades entre 40-69 anos. Foram realizadas medições de peso, altura, circunferência da cintura e massa gorda. O sangue foi coletado após um jejum noturno, e todas as amostras de plasma foram submetidas a medições bioquímicas. Informações sobre idade, educação, renda, fumo, consumo de álcool e atividade física foram coletados durante uma	A incidência de T2D teve uma associação maior com alto GRSBM (pontuações de risco genético do melhor modelo de interação gene-gene) independentemente dos níveis de ingestão de proteínas, carboidratos, gorduras e Cálcio. O aumento do risco de T2D foi exacerbado pela alta ingestão de energia. No entanto, a ingestão de macronutrientes não têm uma interação direta com variantes genéticas no risco de T2D no presente estudo. O risco de GRSBM e T2D interage com a ingestão alimentar para

			entrevista. Os dados do genótipo foram fornecidos pelo Center for Genome Science. O DNA genômico foi extraído de sangue total. A ingestão alimentar foi estimada usando um questionário de frequência alimentar semi quantitativo que foi desenvolvido e validado no KoGES.	amplificar o risco. A combinação de alto GRSBM com alto consumo de energia, proteína e gordura e com baixo cálcio na dieta pode colocar os indivíduos em risco especialmente alto de T2D.
5	DING <i>et al.</i> , 2018 (CHINA)	Analisar por meio da randomização de Mendel características glicêmicas e estimar os efeitos causais dos fatores de dieta/estilo de vida sobre o risco de T2D.	Abordagem de randomização de Mendeliana de duas amostras, usada para examinar o efeito causal da dieta/estilo de vida sobre o risco de T2D e características glicêmicas. As estimativas de efeito dos SNPs selecionados na dieta / estilo de vida, e as estimativas de efeito correspondentes para os SNPs selecionados no T2D e nas características glicêmicas foram extraídas dos consórcios DIAGRAMA e MAGIC. O desenho do estudo teve três componentes principais: 1) a identificação de variantes genéticas para servir como variável instrumental para dieta/estilo de vida; 2) a aquisição de dados resumidos para as variantes genéticas; e 3) a estimativa do efeito causal da dieta/estilo de vida no T2D e nas características glicêmicas. Foi pesquisado no catálogo GWAS para identificar SNPs associados à dieta/estilo de vida. Incluindo todos os SNPs identificados nos relatórios do estudo original para dieta/estilo de vida, como macronutrientes, tabagismo, iniciação do tabagismo, cessação do tabagismo e sono.	A ingestão de proteínas elevadas e a cessação do tabagismo estão causalmente associadas a um risco aumentado de T2D e a um nível mais alto de resistência à insulina. O aumento da porcentagem do consumo total de energia da proteína foi causalmente associado a um aumento do risco de T2D. No entanto, não foi observada associação significativa entre a ingestão de gordura e carboidratos, duração do sono, início do tabagismo e número de cigarros com o risco de T2D e características glicêmicas. A ingestão de proteína associada ao SNP rs1421085 no FTO foi significativamente associada ao risco de T2D e características glicêmicas. O alelo C do SNP rs1421085 no FTO foi significativamente associado a maior risco de T2D.

6	KIM <i>et al.</i> , 2018 (CORÉIA)	Explicar as influências genéticas e as interações gene nutriente na etiologia do T2D em coreanos.	Um estudo baseado no programa KoGES com total de 8.842 adultos com idades entre 40-69 anos. As variantes genéticas foram medidas pelos projetos de Recursos da Associação Coreana (KARE) em 2007. Todos os participantes residiam na área de pesquisa há pelo menos 6 meses e não apresentavam doenças graves. Informações sobre idade, escolaridade, renda, histórico de tabagismo e consumo de álcool e atividade física, altura, peso e composição corporal foram coletados durante uma entrevista de saúde. Sangue foi coletado depois de um jejum noturno para TTOG. A ingestão alimentar habitual foi determinada por meio do questionário de frequência alimentar semiquantitativo, que inclui 103 itens alimentares. Amostras de DNA foram isoladas do sangue periférico e a genotipagem foi conduzida usando o arranjo de SNP 5.0 da Affymetrix.	Foram selecionadas 10 variantes genéticas de 5 genes com alta significância que influenciam a secreção de insulina e a proliferação de células β a partir dos resultados de GWAS para T2D no projeto KARE. O estudo mostrou que os indivíduos com GRS de CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX, e ABCA1 com pontuação alta e com alta ingestão de Carboidratos (CHO) aumentaram o risco de T2D. Nos sujeitos com baixo consumo de CHO, os indivíduos com médio e alto GRS apresentaram maior risco de T2D do que aqueles com baixo GRS, que está principalmente associada ao baixo consumo de arroz e vegetais nos coreanos. Assim, a ocidentalização dos padrões alimentares está relacionada ao aumento da incidência de T2D em asiáticos, incluindo coreanos.
7	PARK <i>et al.</i> , 2018 (CORÉIA)	Investigar se o PGC-1 α (rs10517030 e rs10212638) afeta a incidência de T2D e buscar explicar as interações entre suas variantes e a ingestão de nutrientes no desenvolvimento do T2D.	Amostras e informações foram obtidas das coortes Ansung-Ansan do grupo KARE do Estudo de Epidemiologia do Genoma Coreano, com 4.183 homens e 4.659 mulheres com idades entre 40-69 anos. Foram realizadas entrevistas para determinar a idade, educação, renda, histórico de tabagismo e consumo de álcool e atividade física dos indivíduos. As estimativas de consumo alimentar usual foram determinadas usando um questionário de frequência alimentar semiquantitativo que incluiu 103 alimentos. A quantidade de comida	Indivíduos portadores do gene PGC-1 α com alelo menor para rs10517030 e rs10517032 e, em menor extensão, rs10212638, tinha alta probabilidade de desenvolver T2D. O risco aumentado estava intimamente relacionado à incapacidade de se beneficiar de dieta com baixo consumo de energia, sendo mais resistente à insulina e com menor capacidade de secretar insulina para compensar a RI do que o grupo de alelo maior. No entanto, não houve diferenças significativas entre os indivíduos com alelos maiores ou menores

			consumida em uma sessão foi pontuada como maior, igual ou menor do que o tamanho da porção padrão, que foi estimada por comparação com fotografias dos alimentos, e os sujeitos relataram as frequências com base em avaliações visuais do tamanho das porções.	quando eles consumiam dietas ricas em energia. A ingestão diária de energia e carboidratos daqueles com diferentes PGC-1 α não diferiram significativamente, enquanto os níveis de ingestão de gordura e proteína foram significativamente maiores naqueles com alelos menores de PGC-1 α rs10212638.
8	SCHÜLER <i>et al.</i> , 2017 (ALEMANHA)	Investigar os efeitos potenciais de uma dieta rica em gordura na tolerância à glicose, bem como na sensibilidade à insulina em nosso estudo NUGAT dependente da variante rs4343 de ECA.	Foram incluídos no estudo 46 pares de gêmeos saudáveis e não obesos, com idade média de 31 \pm 14 anos e IMC médio de 22,8 \pm 2,7 kg/m ² . Na triagem, foi realizado um teste padronizado de 3 h, 75 g TTOG com medições de insulina. A intervenção dietética foi realizada em delineamento sequencial e em condições isocalóricas. As necessidades energéticas individuais foram calculadas com base no GER dos participantes determinado por calorimetria indireta e nível de atividade física avaliado por questionário.	Os resultados do estudo NUGAT mostraram que a ingestão de gordura na dieta modulou de forma decisiva a associação da variante rs4343 da ECA com o metabolismo da glicose prejudicado e a resistência à insulina em indivíduos saudáveis e não obesos.
9	INTERACT,2016 (REINO UNIDO)	Investigar a presença de interações multiplicativas entre a ingestão de alimentos e bebidas e SNPs específicos relevantes para o sistema de incretina, e identificar como essas interações afetam a incidência de T2D.	Estudo de coorte de base populacional - estudo InterAct. A população do estudo incluiu participantes de 26 centros em oito dos dez países participantes do EPIC que tinham amostras de sangue disponíveis e informações sobre diabetes. Foram excluídos participantes com ingestão energética estimada anormal, com falta de informações sobre a ingestão alimentar e sem dados sobre qualquer um dos SNPs de interesse. Para análise de interação, os modelos foram ajustados para fatores demográficos e de estilo de vida, portanto,	Foi examinado o efeito das interações entre sete variantes genéticas relacionadas à incretina em GIPR, KCNQ1, TCF7L2 e WFS1 e componentes dietéticos (leite contendo soro de leite, fibra de cereais, café e azeite de oliva) sobre o risco de T2D. Foi identificado uma possível interação entre TCF7L2 e café, com portadores do alelo T de risco de T2D se beneficiando mais do consumo de café do que não portadores. No que diz respeito aos outros genes, nenhuma evidência convincente de

			<p>participantes sem informações sobre essas covariáveis principais também foram excluídos. Para avaliação dietética foram identificados quatro fatores dietéticos (leite contendo soro de leite, azeite, café e fibra de cereais), analisados por questionários dietéticos validados e/ou registros de dieta específicos do país. A ingestão de nutrientes foi estimada usando o banco de dados de nutrientes EPIC padronizado. Para genotipagem o DNA foi extraído de até 1 ml de camada leucocitária para cada indivíduo a partir de uma amostra de sangue com citrato.</p>	<p>interação foi observada. Interação nominalmente significativa entre o SNP rs12255372 em TCF7L2 e o consumo de café, em que a associação inversa da ingestão de café e T2D estava presente apenas entre os participantes portadores do alelo T e foi mais forte em homocigotos em comparação com heterocigotos. Não foram encontradas evidências de uma interação com qualquer um dos fatores dietéticos para WFS1 rs10010131, ou KCNQ1 rs163171, rs163184 e rs2237892. Para GIPR rs10423928, foi observado uma interação não significativa com o azeite. Também foi observado alguma modificação de efeito na associação entre fibra de cereais e T2D por variantes TCF7L2, mas os termos de interação não alcançaram significância estatística.</p>
--	--	--	--	---

Legenda: CHO, Carboidratos; DIAGRAMA, DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis; T2D, Diabetes Mellitus tipo 2; DNA, Ácido Desoxirribonucleico; ECA, Enzima Conversora de Angiotensina; EPIC, Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição; ESTRID, Estudo Epidemiológico de Fatores de Risco para LADA e T2D; GADA, Autoanticorpos de Ácido Glutâmico Descarboxilase; GER, Gasto Energético de Repouso; GMDR, Redução Generalizada de Dimensionalidade Multifatorial; GRSBM, Pontuações de Risco Genético do melhor Modelo de Interação Gene-Gene; GRS, Associação de escore de risco genético; GWAS, Estudos de Associação Ampla do Genoma; IMC, Índice de Massa Corporal; KARE, Recursos da Associação da Coreia; KOGES, Estudo de Genoma e Epidemiologia Coreano; LADA, Diabetes Autoimune Latente em Adultos; MAGIC, Consórcio de Meta-Análises de Glicose e Traços Relacionados à Insulina; NUGAT, Análise Nutrigenômica em Gêmeos; QFA, Questionário de Frequência Alimentar; T2D, Diabetes Tipo 2; TTOG, Teste Oral de Tolerância à Glicose; SNP, Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

Além disso, foi estruturado um segundo quadro (QUADRO 3) apresentando os principais alimentos ou nutrientes e sua interação genética envolvida no risco de T2D, descrita em cada estudo.

QUADRO 3 – Descrição das interações gene-nutriente encontradas nos estudos

Nº	Alimentos ou nutrientes	Variantes genéticas	População
1	Consumo de frutas (>3x/semana)	34 variantes comuns adotadas na construção do escore de risco genético (GRS)	Chinesa, ≥40 anos
2	Café	Cinco SNPs (rs2074356 em <i>HECTD4</i> , rs11066015 em <i>ACAD10</i> , rs12229654 em <i>MYL2</i> , rs11065828 e rs79105258 em <i>CUX2</i>) identificados a partir dos estudos de Associação Ampla do Genoma (GWAS)	Coreana, 40-69 anos
3	Bebidas açucaradas	Genes <i>TCF7L2</i> , <i>FTO</i> e <i>HLA</i>	Sueca
4	Macronutrientes (carboidratos, proteína, gordura) e cálcio	Seis SNPs (<i>FNBP1L</i> rs4847428, <i>GLIS3</i> rs2027393, <i>GLIS3</i> rs3892354, <i>DLC1</i> rs17093957, <i>FNBP1L</i> rs23766, <i>GLIS3</i> rs486163) identificados a partir da pontuação de risco genético do melhor modelo de interação gene-gene (GRSBM)	Coreana, 40 - 69 anos
5	Macronutrientes (carboidratos, proteína, gordura)	Variante rs1421085 no gene <i>FTO</i>	Chinesa
6	Carboidratos	Genes associados: <i>CDKAL1</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>IDE</i> , <i>HHEX</i> e <i>ABCA1</i>	Coreana, 40-69 anos
7	Macronutrientes (carboidratos, proteína, gordura)	<i>PGC-1α</i> (rs10517030, rs10517032 rs10212638)	Coreana, 40-69 anos
8	Gordura	Variante rs4343 em <i>ECA</i>	Alemã, gêmeos
9	Leite contendo soro de leite, fibra de cereais, café e azeite de oliva.	<i>GIPR</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>TCF7L2</i> e <i>WFS1</i>	Europeia

Fonte: elaborada pelas autoras.

Dentre os artigos selecionados, a maioria (78%) apresentou como delineamento estudos de coorte e estudos epidemiológicos, apresentando uma heterogeneidade no desenho desses artigos. As pesquisas apresentaram características observacionais quanto a metodologia abordada, na qual, utilizaram

banco de dados genéticos de estudos de longo acompanhamento para investigar a associação das variantes genéticas com alimentos ou nutrientes e a interação de ambos no risco de T2D. Quanto a classificação do risco foi identificada que (33%) dos estudos apresentaram alimentos ou nutrientes que diminuíram os riscos de T2D, enquanto, (67%) mostraram aumentar os riscos. Não houve interações entre alimentos e variáveis genéticas repetidas entre os estudos, no entanto, o gene TCF7L2 foi mencionado com mais frequência (22%) dentre os artigos selecionados.

Todos os estudos tiveram um período de publicação dentro dos últimos cinco anos (2016-2021), com a maioria (55%) da população estudada localizada na região asiática, como descrito no QUADRO 3. Assim, com a análise e seleção dos artigos é perceptível que os alimentos e nutrientes são capazes de interagir com a genética humana, interferindo na expressão de alguns genes podendo favorecer ou atenuar o risco de T2D.

4 DISCUSSÃO

A partir das análises dos estudos selecionados foram identificados alimentos, nutrientes e padrões alimentares que associados a variantes genéticas influenciam no risco de T2D o qual, atuam aumentando ou atenuando esse risco.

A ingestão de bebidas adoçadas foi associada ao aumento do risco de LADA e T2D. O T2D foi associado com o gene TCF7L2 e FTO, mas não ao HLA. O risco conferido por bebidas adoçadas parecia ser modificado pelo genótipo FTO, no entanto, os efeitos para aumento do risco de diabetes não são amplificados diretamente pela suscetibilidade genética conferida aos genes citados, mas ao excesso de peso bem como efeitos diretos sobre a sensibilidade à insulina. Assim, os resultados desse estudo sugerem que as bebidas adoçadas estão associadas a LADA e T2D, em parte por meio da mediação pelo excesso de peso e efeitos adversos na sensibilidade à insulina (LÖFVENBORG *et al.*, 2020).

O gene TCF7L2 afeta especificamente a secreção de insulina induzida por peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), sugerindo interrupção da sinalização de GLP-1 em células β pancreáticas. o TCF7L2 opera em concomitância à insulina, controlando a homeostase glicêmica por meio da modulação intestinal das concentrações de GLP-1 (SCHÄFER *et al.*, 2007).

O alto consumo de frutas (3 vezes por semana) associado ao escore de risco genético (GRS), diminui o risco de T2D em 56% quando comparado ao consumo

menor que uma vez por semana, em uma população chinesa (JIA *et al.*, 2021). As frutas são alimentos ricos em vitaminas, minerais e compostos bioativos (CBAs), no qual, podem participar do processo de expressão de genes. Os polifenóis são um dos grupos de CBA encontrados nas frutas e eles estão relacionados na redução do risco de T2D. A quercetina é um polifenol presente em diversas frutas, um estudo investigou a associação desse polifenol em roedores no risco de T2D, e descobriu relação do seu consumo com a diminuição da glicose sanguínea e aumento das concentrações de insulina sérica ao inibir a expressão dos genes WAF1 / Cip1 e Cdkn1a, associada à proliferação celular no fígado e pâncreas (ÓRTEGA *et al.*, 2017).

A relação de risco para T2D também foi associado ao consumo de café, uma pesquisa conduzida pelo estudo de associação ampla do genoma (GWAS) identificaram cinco SNPs (rs2074356 em HECTD4, rs11066015 em ACAD10, rs12229654 em MYL2, rs11065828 e rs79105258 em CUX2) relacionados a uma diminuição de 39% do risco de pré-DM e T2D para indivíduo com um consumo ≥ 2 xícaras/dia de café puro (JIN *et al.*, 2020). Semelhante ao estudo de INTERACT (2016), que associou o consumo de café e redução do risco para T2D, no entanto, esse consumo foi colocado em interação com o SNP rs12255372 em TCF7L2. No que diz respeito aos outros genes, nenhuma evidência convincente de interação foi observada na presente pesquisa.

Vários estudos também apontaram a interação de macronutrientes associados ao risco de T2D. KIM *et al.* (2018) mostrou que os indivíduos com escore de risco genético (GRS) dos genes CDKAL1, KCNQ1, IDE, HHEX, e ABCA1 que tinham pontuação alta e apresentavam alta ingestão de Carboidratos (CHO) tiveram risco aumentado para T2D. Em contrapartida, SONESTEDT *et al.* (2012) investigou a variante genética GIPR rs10423928 T> A que está relacionada com uma liberação reduzida de insulina. Foi observado que os portadores do alelo T apresentaram risco diminuído para T2D quando tinham alto consumo de carboidratos associado ao baixo consumo de gordura. Por outro lado, portadores do genótipo AA reduziram risco de T2D quando apresentavam baixo consumo de carboidrato e alto de gordura.

Outro estudo que apontou a interação com macronutrientes, avaliou o aumento da porcentagem do consumo total de energia da proteína associada ao SNP rs1421085 no FTO que foi significativamente associada ao risco de T2D e características glicêmicas (DING *et al.*, 2018). Em concordância ao alto consumo de energia Park *et al.* (2018), em suas análises investigou o gene PGC-1 α e suas

variantes rs10517030, rs10517032 e rs10212638, que quando associado a uma alimentação com alta energia, destacando o consumo de proteínas e gorduras apresentaram alta probabilidade de desenvolver T2D.

Quanto a ingestão de gordura dietética avaliou-se as interações com o alelo GG da variante ECA rs4343 em indivíduos saudáveis e não obesos, na qual, uma ingestão de gordura $\geq 37\%$ aumentou o risco para T2D (SCHÜLER *et al.*, 2017). O que também corrobora com o estudo de PARK *et al.* 2018, em que o alto consumo de gorduras, mesmo diante de polimorfismos diferentes, influenciam no risco de T2D.

Hong *et al.* (2018) em seu estudo investigou o consumo de macronutrientes (carboidratos, proteínas, gorduras) e o mineral cálcio com as pontuações de risco genético do melhor modelo de interação gene-gene (GRSBM). O autor afirma em sua pesquisa que uma alta pontuação de GRSBM associado ao alto consumo energético, especialmente, de proteínas e gorduras e baixo consumo de cálcio pode colocar os indivíduos em alto risco de T2D. Em concordância com o consumo de cálcio, Kim *et al.* (2018) afirma que uma maior ingestão de desse mineral dietético foi associada a uma diminuição do risco de T2D.

Os pontos fortes desse estudo incluem uma análise atualizada dentro dos últimos cinco sobre a interação dos alimentos, nutrientes e variantes genéticas no risco do T2D, no qual, extraiu dados de estudos com longo período de acompanhamento. Ressalta-se que algumas limitações merecem ser citadas, como a não utilização de um instrumento para análise da qualidade dos artigos e heterogeneidade dos métodos de estudos. Outra limitação foi a busca de artigos ter sido feito dentro de uma única base de dados. No entanto, os resultados permitiram identificar lacunas do conhecimento, sobre a aplicação do campo de estudo da nutrição personalizada no risco de T2D.

5 CONCLUSÃO

Observou-se que a nutrição personalizada a partir da análise de testes genéticos, podem contribuir para identificação das variantes genéticas que estão associados aos riscos de diabetes mellitus tipo 2, no qual, as variantes interagem com alimentos ou nutrientes específicos, amplificando ou atenuando esse risco. Diante disso, é notável que cada indivíduo responde a interação gene-nutriente de uma forma individualizada e essa interação pode ajudar na prevenção ou desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, nesse caso, o diabetes tipo 2.

Assim, conforme essa área da nutrição avança são necessários mais estudos elucidadores, validados e aplicados a diferentes populações para fortalecimento das evidências nessa área e que a mesma possa ser utilizada como uma estratégia eficaz na prevenção do desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e outras doenças crônicas não transmissíveis, através de profissionais habilitados no campo de estudo, com a prescrição de um plano alimentar individualizado e baseado segundo a carga genético dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of medical care in diabetes**. Diabetes Care, v. 42, suppl. 1, 2019. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1. Acesso em: 29 out 2021.
- DING, R.; HUANG, T.; HAN, J. Diet/lifestyle and risk of diabetes and glycemic traits: a Mendelian randomization study. **Lipids Health Dis**, v. 17, n. 1, p. 18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29375034/>. Acesso em: 27 nov 2021.
- SBD. **DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES**, SBD 2019 – 2020/ Organização José Edígio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Clannad; 2019
- FERRÉ, M.G.; DASHTI, H.S.; MERINO, J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. **Adv. Nutr**, v. 9, n. 2, p. 128 – 135, 2018. Disponível em: Acesso em: Acesso em: 29 out 2021.
- HONG, K. W.; KIM, S. H.; ZHANG, X.; PARK, S. Interactions among the variants of insulin-related genes and nutrients increase the risk of type 2 diabetes. **Nutr Res**, v. 51, p. 82 – 92, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673546/>. Acesso em: 27 nov 2021.
- INTERACT CONSORTIUM. Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. **Diabetologia**, v. 59, n. 12, p. 2613-2621, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27623947/>. Acesso em: 27 nov 2021.
- IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Atlas de diabetes IDF**. 10. ed. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>. Acesso em: 07 dez 2021.
- JIA, X. *et al.* Fruit intake, genetic risk and type 2 diabetes: a population-based gene-diet interaction analysis. **Eur J Nutr**, v. 60, n. 5, p. 2769-2779, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399975/>. Acesso em: 27 nov 2021.
- JIN, T.; YOUN, J.; KIM, A. N.; KANG, M.; KIM, K.; SUNG, J.; LEE, J. E. Interactions of Habitual Coffee Consumption by Genetic Polymorphisms with the Risk of

Prediabetes and Type 2 Diabetes Combined. **Nutrients**, v. 12, n. 8, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722627/>. Acesso em: 27 nov 2021.

KIM, D. S.; KIM, B. C.; DAILY, J. W.; PARK, S. High genetic risk scores for impaired insulin secretory capacity doubles the risk for type 2 diabetes in Asians and is exacerbated by Western-type diets. **Diabetes Metab Res**, v. 34, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29048714/>. Acesso em: 27 nov 2021.

KIM, K. N.; OH, S. Y.; HONG, Y. C. Associations of serum calcium levels and dietary calcium intake with incident type 2 diabetes over 10 years: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). **Diabetol Metab Syndr**, v. 10, p. 50, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946367/>. Acesso em: 27 nov 2021.

LÖFVENBORG, J. E.; AHLQVIST, E.; ALFREDSSON, L.; ANDERSSON, T.; DORKHAN, M.; GROOP, L.; TUOMI, T.; WOLK, A.; CARLSSON, S. Genotypes of HLA, TCF7L2, and FTO as potential modifiers of the association between sweetened beverage consumption and risk of LADA and type 2 diabetes. **Eur J Nutr**, v. 59, n. 1, p. 127-135, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656477/>. Acesso em: 27 nov 2021.

ORTEGA, A.; BERNÁ, G.; ROJAS, A.; MARTÍN, F.; SORIA, B. Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 6, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574454/>. Acesso em: 27 nov 2021.

PARK, S.; KIM, B. C.; KANG, S. Interaction effect of PGC-1 α rs10517030 variants and energy intake in the risk of type 2 diabetes in middle-aged adults. **Eur J Clin Nutr**, v. 71, n. 12, p. 1442-1448, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488691/>. Acesso em: 27 nov 2021.

PORTO, A.; CAVARAPE, A.; COLUSSI, G.; CASARSA, V.; CATENA, C.; SECHI, L.A. Polyphenols Rich Diets and Risk of Type 2 Diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1445, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146556/>. Acesso em: 29 out 2021.

SCHÄFER, S.A. *et al.* Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. **Diabetologia**, v. 50, n. 12, p. 2443–2450, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2063563/>. Acesso em: 27 nov 2021.

SCHÜLER, R. *et al.* Dietary Fat Intake Modulates Effects of a Frequent ACE Gene Variant on Glucose Tolerance with association to Type 2 Diabetes. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835639/>. Acesso em: 27 nov 2021.

SKYLER, J. S. *et al.* Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241-55, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980006/>. Acesso em: 29 out 2021.

SONESTEDT, E.; LYSSENKO, V.; ERICSON, U.; GULLBERG, B.; WIRFÄLT, E.; GROOP, L.; MELANDER, M.O. Genetic variation in the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor modifies the association between carbohydrate and fat intake and risk of type 2 diabetes in the Malmo Diet and Cancer cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 5, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22399504/>. Acesso em: 27 nov 2021.

WANG, D. D.; HU, F. B. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 5, p. 416-426, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433995/>. Acesso em: 29 out 2021.