

# NUTRIGENÔMICA COMO FERRAMENTA PREVENTIVA DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Leucinéia Schmidt<sup>1</sup>  
Taís Fátima Soder<sup>2</sup>  
Fábia Benetti<sup>3</sup>

SCHMIDT, L.; SODER, T. F.; BENETTI, F. Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 23, n. 2, p. 127-138, maio/ago. 2019.

**RESUMO:** A nutrigenômica representa uma ciência emergente que estuda a relação entre os nutrientes e os genes humanos. Dessa forma, as necessidades de alimentos, compostos bioativos e nutrientes variam entre os indivíduos, por conta dos polimorfismos gênicos, principalmente os de nucleotídeo único, podendo resultar no desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Este artigo objetiva conhecer as mais recentes informações sobre a nutrigenômica e os principais polimorfismos genéticos relacionados às DCNTs, bem como o impacto dos nutrientes na modulação da expressão gênica e prevenção destas patologias. Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed e SciELO, nos idiomas Português e Inglês. Aplicou-se a combinação dos seguintes descritores: “nutrigenômica e necessidades nutricionais”, “nutrigenômica e obesidade”, “nutrigenômica e diabetes mellitus tipo 2”, “nutrigenômica e câncer” e “nutrigenômica e doença inflamatória intestinal”. Evidências indicam que diversos tipos de polimorfismos estão associados à incidência, progressão e gravidade de doenças como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), câncer e doenças inflamatórias intestinais (DIIs). Os principais polimorfismos encontrados que se relacionam com as DCNTs são: rs9939609 do *fat mass and obesity associated* (FTO), rs174547 do *Fatty acid desaturase 1* (FADS1), Gln27Glu do receptor  $\beta$ -adrenérgico 2 (ADRB2), Lys656Asn do receptor de leptina (LEPR), -174C/G da interleucina 6 (IL-6), Pro12Ala do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama 2 (PPAR-*gama*2), rs4315495 da lipina 1 (LPIN1), rs266729 no gene da adiponectina, rs10920533 em adiponectina receptor 1 (AdipoR1), Pro12Ala do receptor ativado por proliferador de peroxissoma  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), rs1440581 da *Protein phosphatase, Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> dependent 1K* (PPM1K), alelo G para o polimorfismo -11377C>G, alelo A para o polimorfismo 11391 G>A, Cdx2 do receptor de vitamina D (RVD), genes de selenoproteínas sob baixas concentrações de selênio (DIO1, DIO2, GPX-1, GPX-3, SEPHS1, SEPSECS e TXNRD2) e alelo G do rs12212067 do Forkhead box O3 (FOXO3). É fundamental entender as interações gene-nutriente nestas doenças e as diferentes respostas metabólicas envolvidas, para que assim se possa orientar a alimentação de cada indivíduo conforme a sua herança genética. Enfim, os estudos não são conclusivos sobre o papel de cada fator na alteração dos genes, e a nutrigenômica é um fator importante e complexo que precisa avançar com a ciência nutricional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nutrigenômica. Obesidade. Diabetes *Mellitus* Tipo 2. Câncer. Doenças Inflamatórias Intestinais.

## NUTRIGENOMICS AS A PREVENTIVE TOOL FOR CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES

**ABSTRACT:** Nutrigenomics represents an emerging science that studies the relation between nutrients and the human genes. Thus, the need for food, bioactive composts and nutrients vary from person to person due to genic polymorphisms, mainly single nucleotide polymorphism, which can result in the developing of many Chronic Non-Communicable Diseases (NCDs). This article aims at making a scientific literature review regarding the most recent information on nutrigenomics and the main polymorphisms related to the NCDs, as well as the impact of nutrients on the modulation of the genetic expression and prevention of those pathologies. For the literature survey, a search was performed in PubMed and SciELO databases, in Portuguese and English using the combination of the following descriptors: “nutrigenomics and nutritional requirements”, “nutrigenomics and obesity”, “nutrigenomics and diabetes mellitus, type 2”, “nutrigenomics and cancer”, and “nutrigenomics and inflammatory bowel disease”. Evidence has shown that many types of polymorphisms are associated with the incidence, progression and severity of diseases such as obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), cancer, and inflammatory bowel diseases (IBD). The main polymorphisms found to be related to NCDs are: rs9939609 of the fat mass and obesity associated (FTO), rs174547 of the fatty acid desaturase 1 (FADS1), Gln27Glu of the  $\beta$ -adrenergic receptor 2 (ADRB2), Lys656Asn of the leptin receptor (LEPR), -174 G/C of the interleukin-6 (IL-6), Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR-*gama*2), rs4315495 of lipin 1 (LPIN1), rs266729 in the adiponectin gene, rs10920533 in adiponectin receptor 1 (AdipoR1), Pro12Ala of Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), rs1440581 of Protein phosphatase, Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> dependent 1K (PPM1K), G allele of the -11377C>G polymorphism, allele A of the 11391 G>A polymorphism, Cdx2 of the vitamin D receptor (VDR), selenoprotein genes under low selenium concentrations (DIO1, DIO2, GPX-1, GPX-3, SEPHS1, SEPSECS and TXNRD2), and G allele of the Forkhead box O3 (FOXO3) rs12212067. It is fundamental to understand the interaction between gene-nutrients in these diseases and the different metabolic answers involved to guide the eating habits of each person according to their genetic heritage. Finally, the studies are not conclusive on the role of each factor in the alteration of the genes, and nutrigenomics is an important and complex factor that needs to advance with nutritional science.

**KEYWORDS:** Nutrigenomics. Obesity. Diabetes Mellitus, Type 2. Cancer. Inflammatory Bowel Diseases.

### Introdução

A nutrigenômica tem sido definida como a ciência

que estuda a interação entre os nutrientes e os genes humanos, ou seja, a forma pela qual o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o código genético influenciam a determinação das

DOI: 10.25110/arqsaude.v23i2.2019.6386

<sup>1</sup>Nutricionista. Residente do Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Idoso e Atenção ao Câncer da Universidade de Passo Fundo, Hospital São Vicente de Paulo e Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo/RS.

<sup>2</sup>Nutricionista. Mestre em Educação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>3</sup>Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo. Doutoranda em Gastroenterologia e Hepatologia pela UFRGS. Docente do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Campus de Frederico Westphalen/RS. Departamento de Ciências da Saúde.

necessidades nutricionais e o metabolismo de nutrientes em cada indivíduo (AFMAN; MÜLLER, 2006).

O avanço da nutrigenômica apresenta como finalidade a perspectiva de prescrição e elaboração de dietas personalizadas de acordo com a composição genética individual, ampliando-se as estratégias disponíveis no sistema de promoção da saúde e de prevenção e tratamento das DCNTs como: obesidade, DM2, câncer e DIIs (FIALHO; MORENO; ONG, 2008).

Por exercerem efeitos benéficos, os componentes dietéticos podem atuar em diferentes momentos da expressão gênica, desde o estímulo para que o gene seja expresso, por meio de um receptor, até as modificações que podem ocorrer nas proteínas após terem sido traduzidas. Assim, a dieta pode alterar a expressão dos genes de maneira direta ou indireta (SALES; PELEGRINI; GOERSCH, 2014).

O mapeamento genético realizado pelo Projeto Genoma Humano foi crucial para o fornecimento de novos conhecimentos sobre a influência dos nutrientes na expressão gênica em resposta ao processo metabólico na célula, influenciando na saúde do indivíduo. Logo, o sequenciamento do genoma humano ofereceu inúmeras vantagens para o estudo dos polimorfismos genéticos (PAVLIDIS; PATRINOS; KATSILA, 2015).

As necessidades de alimentos, nutrientes e compostos bioativos variam entre os indivíduos, por conta dos polimorfismos gênicos, principalmente os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*, SNP), resultando em risco individual para o desenvolvimento de doenças durante a vida (SALES; PELEGRINI; GOERSCH, 2014).

Os SNP são pequenas variações genéticas presentes no genoma e compreendem a troca de uma base por outra no DNA que, em muitos casos, resulta em alterações na síntese de proteína ou, ainda, em proteínas com funções alteradas. Ocorrem pelo menos em 1% da população, contudo, os SNP mais comuns são encontrados em 40-50% da população. Os polimorfismos presentes na região promotora do gene, provavelmente estão mais associados com riscos para o desenvolvimento e resistência a determinadas DCNTs (GABOON, 2011; FENECH *et al.*, 2011).

Através do exposto, o presente artigo teve como objetivo conhecer as mais recentes informações sobre nutrigenômica e os principais polimorfismos genéticos relacionados às DCNTs, bem como o impacto dos nutrientes na modulação da expressão gênica e prevenção destas patologias.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual tem como finalidade incluir a análise de pesquisas relevantes, que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento do assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

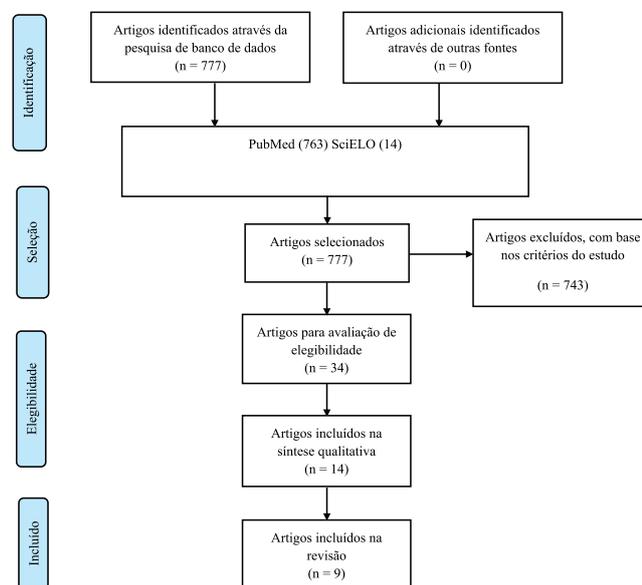
A busca dos artigos científicos foi realizada por meio das bases de dados PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI, U.S. National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*). Foram utilizadas as seguintes palavras-chave encontradas nos

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde: “nutrigenômica e necessidades nutricionais”, “nutrigenomics and nutritional requirements”, “nutrigenômica e obesidade”, “nutrigenomics and obesity”, “nutrigenômica e diabetes mellitus tipo 2”, “nutrigenomics and diabetes mellitus, type 2”, “nutrigenômica e câncer”, “nutrigenomics and cancer”, “nutrigenômica e doença inflamatória intestinal” e “nutrigenomics and inflammatory bowel disease”.

A pesquisa nas bases de dados foi realizada a partir de estudos publicados entre os anos de 2014 a novembro de 2018, por dois revisores independentes, sendo a seleção inicial realizada apenas com base nos títulos dos artigos. Os resumos dos estudos selecionados foram lidos e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade, e as discordâncias entre as escolhas dos dois revisores eram discutidas até que fosse atingido um consenso.

Foram definidos como critérios de inclusão: estudos clínicos; publicações dos últimos cinco anos; nos idiomas português e inglês; que abordassem a relação existente entre a Nutrigenômica e as DCNT, considerando os aspectos nutricionais e a interação gene-nutriente presentes na obesidade, no DM2, no câncer e nas DIIs. Foram definidos como critérios de exclusão: revisões integrativas, sistemáticas e meta-análises; trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra; artigos incompletos; resumos de congressos; trabalhos repetidos e que não se relacionavam aos assuntos considerados.

Todos os artigos envolvendo pesquisa clínica foram aprovados em Comitês de Ética de Pesquisa em Seres Humanos. Além disso, o presente estudo baseou-se na Declaração dos Relatórios Preferenciais para Revisão Sistemática (PRISMA - Figura 1) (LIBERATI *et al.*, 2009).



**Figura 1:** Fluxograma da identificação e seleção dos artigos (PRISMA).

A discussão foi categorizada em 4 capítulos de temáticas principais: Interação gene-nutriente na obesidade, Interação gene-nutriente no Diabetes Mellitus Tipo 2, Interação gene-nutriente e câncer, e Interação gene-nutriente e doenças inflamatórias intestinais. Realizou-se a análise dos conteúdos de forma a sistematizar e discutir os estudos selecionados.

## Resultados

Foram identificadas 777 pesquisas, sendo 763 publicadas na base de dados PubMed e 14 publicadas na base de dados SciELO. No entanto, após a análise e leitura foram selecionados apenas 9 artigos que foram incluídos neste artigo, somente da base de dados PubMed (Figura 1).

O número crescente de estudos sobre os diversos polimorfismos direciona a novos objetivos da pesquisa científica, sendo esta uma ciência em evolução com muitas áreas a serem investigadas e, a partir de diferentes perspectivas, envolve ética, medicina, genética e nutrição. Dessa forma, a nutrigenômica oferece potencial substancial para melhorar a saúde pública (HEARD; MARTIENSSSEN, 2014; MA-

THERS, 2017). A maioria dos estudos analisados destacam que para avaliar o impacto de diferentes fatores dietéticos na saúde é necessário conhecer a genômica destes indivíduos.

As evidências dos estudos de interação entre gene e nutriente com as DCNTs são relevantes não somente por identificarem a influência de um determinado gene, sobre um fenótipo em uma população com diferentes hábitos alimentares que podem potencialmente afetar esse fenótipo, mas também por avaliarem a resposta de uma intervenção dietética entre indivíduos com diferentes genótipos.

No Quadro 1, podemos observar um resumo dos 9 artigos sobre a relação da nutrigenômica com as DCNTs, que cumpriam com os critérios de inclusão e exclusão.

**Quadro 1:** Sinopse dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Autor, Ano. Título	Indexado	População	Objetivo do estudo	Metodologia do Estudo	Desfecho do estudo
Dumont <i>et al.</i> 2018	Pubmed	3069 pacientes	Avaliar se o ácido linoleico ou o ácido $\alpha$ -linolênico modulam a associação entre o polimorfismo rs174547 e os fenótipos lipídico e antropométrico.	Estudo transversal, de base populacional francesa. As informações foram determinadas em 3 amostras populacionais: ingestão dietética de ácido linoleico ou de ácido $\alpha$ -linolênico; gene FADS1; polimorfismo rs174547; variáveis lipídicas e antropométricas.	Os níveis de lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL), circunferência da cintura e Índice de Massa Corporal (IMC) foram modulados pela ingestão dietética de ácido linoleico. Sugere-se que o ácido linoleico pode modular as variantes do gene FADS1 e que indivíduos portadores do polimorfismo rs174547 podem se beneficiar da ingestão dietética de ácido linoleico.
Frankwich <i>et al.</i> 2015	Pubmed	32 pacientes	Determinar se os participantes do grupo de terapia baseada na nutrigenética irão perder $\geq 5\%$ do seu peso após 8 ou 24 semanas, em comparação com aqueles do grupo de terapia padrão.	Estudo prospectivo, randomizado, com participantes do Veterans Administration San Diego Healthcare System, entre novembro de 2012 a março de 2014. Os participantes foram aleatoriamente designados para os seguintes grupos: dieta baseada na nutrigenética (n = 18) ou dieta padrão (n = 14), durante o período de 8 a 24 semanas.	A dieta baseada na nutrigenética não aumentou a perda de peso em comparação com a dieta padrão. No entanto, os participantes que tinham polimorfismos de baixo risco para obesidade perderam mais peso do que todos os outros participantes em 8 semanas, e tiveram reduções significativamente maiores no IMC e circunferência da cintura com 24 semanas.

Mansoori <i>et al.</i> 2015	Pubmed	68 pacientes	Investigar o impacto da suplementação de óleo de peixe rico em ácido docosahexaenoico (DHA) na composição corporal, níveis de adiponectina e expressão gênica do polimorfismo de substituição de uma alanina (Ala) por prolina (Pro) na posição 12 (Pro12Ala) do PPAR $\gamma$ em pacientes com DM2.	O polimorfismo Pro12Ala do PPAR $\gamma$ foi genotipado em indivíduos com DM2, portadores de Ala e não-Ala, que foram aleatoriamente designados para a ingestão de óleo de peixe rico em DHA ou placebo durante 8 semanas. Um grupo recebeu 2.400 mg de óleo de peixe, sendo 1.450 mg de DHA e 400 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) (n = 35) e o outro grupo recebeu 2.400 mg de óleo placebo (n = 33).	A suplementação com óleo de peixe rico em DHA melhorou a composição corporal em pacientes com DM2. No entanto, o polimorfismo Pro12Ala PPAR $\gamma$ não influenciou na composição corporal e nível de adiponectina.
Goni <i>et al.</i> 2017	Pubmed	757 indivíduos	Verificar se a ingestão de gordura dietética e carboidratos influencia a associação entre o polimorfismo rs1440581 do gene PPM1K e características do metabolismo da glicose durante a perda de peso.	Estudo randomizado, durante 10 semanas, com indivíduos não diabéticos que foram designados para 2 grupos com dietas de restrição de energia. Um grupo com dieta de baixo teor de gordura (20-25%) (n = 381) e outro grupo com dieta rica em gordura (40-45%) (n = 376). As alterações na glicemia de jejum, insulina em jejum, resistência à insulina (RI) e homeostase da função das células $\beta$ foram avaliadas após uma média de perda de peso de 6,8 kg durante as 10 semanas. A adesão alimentar foi analisada pelo registro alimentar de 3 dias, sendo 2 dias da semana e 1 dia do final de semana, no início e na última semana da intervenção.	O polimorfismo rs1440581 do gene PPM1K promoveu mudanças na concentração de glicose durante a perda de peso, sendo este efeito dependente da ingestão de gordura e carboidrato na dieta. Além disso, a gordura e o carboidrato na dieta podem modificar os efeitos do gene PPM1K para mudanças na RI e marcadores de função das células $\beta$ .
Kang <i>et al.</i> 2014	Pubmed	185 pacientes	Avaliar a eficácia dos grãos integrais e leguminosas em comparação com grãos refinados no gene apolipoproteína A5 (APOA5) -1131C para alterações de triglicérides (TG) e apolipoproteína A-V (apo A-V) em pacientes com glicemia de jejum alterada ou DM2.	Estudo randomizado e controlado, com intervenção durante 12 semanas. O gene da APOA5 -1131T>C foi genotipado em indivíduos com glicemia de jejum alterada ou com DM2 recentemente diagnosticada. Os indivíduos foram aleatoriamente designados para um grupo que recebeu refeições com grãos integrais e leguminosas diariamente (n = 92), ou para um grupo controle (n = 93).	Os pacientes que receberam grãos integrais e leguminosas apresentaram diminuição nos níveis séricos de glicose e TG, e um aumento na apo A-V.

Wu <i>et al.</i> 2016	Pubmed	84 pacientes	Verificar a associação entre estabilidade genômica e viabilidade celular em polimorfismos enzimáticos, com a deficiência de piridoxina (vitamina B6).	Estudo caso-controle, em um hospital afiliado da Faculdade de Medicina de Kunming, capital da província de Yunnan, na China. A pesquisa envolveu 42 casos de câncer de mama e 42 controles. Para avaliar a influência da vitamina B6, os polimorfismos genéticos das enzimas e as interações gene-nutriente na estabilidade genômica e viabilidade celular, utilizou-se o teste de micronúcleo com bloqueio da citocinese, a técnica de Polimorfismo no Comprimento de Fragmento de Restrição e a Reação em Cadeia da Polimerase (RCP).	A concentração de vitamina B6 correlacionou-se significativamente com todos os marcadores de dano ao DNA e morte celular. A deficiência B6 diminui a apoptose e aumenta frequências de necrose <i>in vitro</i> . A instabilidade do genoma humano pode ser induzida pela deficiência de vitamina B6, sendo que 48 nmol/L de B6 foi a concentração mais adequada para manter a estabilidade genômica <i>in vitro</i> .
Iqbal; Khan; Maqbool, 2015	Pubmed	264 pacientes	Verificar a associação entre o polimorfismo Cdx2 do RVD e o câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, do sul do Paquistão.	Estudo caso-controle, em um hospital terciário localizado em Karachi, Paquistão. O polimorfismo Cdx2 do RVD foi genotipado utilizando-se o método sistema de amplificação refratário de mutações (ARMS) e a RCP. A pesquisa envolveu 103 casos e 161 controles.	O genótipo homozigoto para o alelo G (GG) do polimorfismo Cdx2 do RVD pode aumentar o risco de câncer de mama. O polimorfismo Cdx2-G é responsável por diminuir a atividade transcricional do RVD.
Pulito <i>et al.</i> 2015	Pubmed	80 pacientes	Avaliar a relação entre o polimorfismo Cdx2 do RVD e câncer de mama.	Estudo retrospectivo. Os dados foram coletados nos arquivos do Departamento Patológico do Instituto Nacional do Câncer Regina Elena, Roma (Itália). Foram incluídos 74 pacientes com carcinoma ductal invasivo e 6 pacientes com carcinoma lobular invasivo. Verificou-se o status do Cdx2 em 2 receptores de estrogênio positivos (MCF7 e T-47D) e em 8 receptores de estrogênio-negativos (MDA-MB-231, SUM 159PT, SK-BR-3, BT549, MDA-MB-468, HCC1143, BT20 e HCC1954). Avaliou-se a atividade do RVD após o tratamento com 1,25-dihidroxicalciferol em linhagens de células de câncer de mama.	As linhagens de células de câncer de mama com receptor de estrogênio negativo, caracterizadas pelo genótipo homozigótico AA (SK-BR-3, BT549, MDA-MB-468) têm um nível mais alto de RVD do que linhagens celulares de câncer de mama que apresentam genótipo heterozigótico AG ou homozigótico GG. As duas linhagens celulares de câncer da mama de receptor estrogênico positivo (MCF7 e T-47D) apresentaram genótipo AG. Verificou-se uma íntima associação entre polimorfismo Cdx2 do RVD e câncer de mama com fenótipo mais agressivo.

Marlow <i>et al.</i> 2015	Pubmed	283 pacientes	Investigar tolerâncias e intolerâncias alimentares específicas associadas ao polimorfismo rs12212067 do gene FOXO3.	Participantes que auto-relataram ascendência europeia e tiveram avaliação dietética e de genótipo para o polimorfismo rs12212067 do gene FOXO3 disponível. O polimorfismo rs12212067 foi genotipado usando Imunochip. Um total de 253 itens alimentares de 13 grupos alimentares foram incluídos no questionário. Cada item alimentar foi pontuado em uma escala ordinal de 5 pontos, onde o mais negativo refletiu a maior intolerância (efeito adverso) e o mais positivo refletiu tolerância (efeito benéfico).	Indivíduos com doença de Crohn portadores da variante FOXO3 podem ter um risco maior de sintomas adversos se consumirem gengibre, mostarda, wasabi e tomates crus ou cozidos. Os alimentos de 7 grupos (pães e cereais, laticínios, bebidas, peixe, frutas, nozes e salgadinhos) não foram significativamente benéficos ou prejudiciais para pacientes com doença de Crohn e alelo G do polimorfismo rs12212067.
---------------------------	--------	---------------	---	--	--

## Discussão

Para avaliar o impacto de diferentes fatores dietéticos na saúde é necessário compreender a interação entre o genoma e a alimentação, sendo que as três principais áreas de pesquisa são: a nutrigenômica, que se propõe a estudar a modulação da expressão gênica por nutrientes e compostos bioativos presentes nos alimentos; a nutrigenética que busca identificar quais variações genéticas geram respostas metabólicas distintas a um determinado padrão alimentar em uma determinada população; e ainda a epigenômica nutricional que estuda os mecanismos epigenéticos pelos quais a expressão gênica é regulada, sendo que estes mecanismos não acarretam em alterações na sequência dos nucleotídeos do DNA (FENECH *et al.*, 2011).

A principal forma de variação genética em seres humanos é representada pelos SNP, que consistem na troca de uma única base por outra de DNA (ORDOVAS, 2007). Os genes são ativados e desativados de acordo com os vários estímulos externos e internos, sendo os nutrientes um dos influentes moduladores da expressão gênica. Desse modo, a expressão gênica é dependente e regulada por macronutrientes e micronutrientes, bem como por fitoquímicos presentes nos alimentos (RAQIB; CRAVIOTO, 2009).

### Interação gene-nutriente na obesidade

A obesidade pode apresentar origem na fase embrionária, a partir de alterações nos transportadores placentários, aumentando o influxo de nutrientes para o feto (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTÍNEZ, 2009). A compreensão da interação entre nutrientes, fatores genéticos e ambientais é a base para o desenvolvimento efetivo de estratégias personalizadas para a prevenção e gestão da obesidade (HUANG; HU, 2015).

Os índios Pima no México apresentam baixa prevalência de doença metabólica em comparação com seus homólogos da América, demonstrando que, mesmo em populações geneticamente predispostas a essas condições, o seu desenvolvimento é amplamente determinado por fatores am-

bientais. Tais evidências sugerem que o fenótipo do indivíduo apresenta complexa interação com os fatores genéticos e ambientais. Logo, a nutrição é um fator ambiental fundamental na patogênese e na progressão de condições metabólicas (LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007).

Na obesidade, o controle da necessidade de ingestão alimentar é profundamente afetado por polimorfismos em genes codificadores de receptores ou de peptídeos sinalizadores periféricos (como por exemplo, insulina, leptina e adiponectina). Conseqüentemente, o consumo dietético total e a saciedade para diversos alimentos podem ser influenciados pelos efeitos destes genes (FERGUSON, 2006; JOFFE; HOUGHTON, 2016).

A expressão do gene associado à massa gorda e obesidade FTO foi observada no tecido adiposo, nas células pancreáticas e, principalmente, no hipotálamo, atuando no controle da ingestão alimentar. O polimorfismo FTO rs9939609 foi associado ao risco aumentado para obesidade do tipo central. A descoberta desse estudo foi de que o alto consumo habitual de gordura saturada ( $\geq 15,5\%$  da energia) e a baixa razão de ácidos graxos poli-insaturados: ácidos graxos saturados acentuam o risco de obesidade nos portadores do alelo A, mas não nos homozigotos (TT) (LEE *et al.*, 2010).

O estudo *Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network* (GOLDN) também identificou interação entre o polimorfismo rs9939609 e a ingestão de gordura saturada, em que homozigotos da população americana estudada demonstraram associação positiva e significativa entre o maior IMC e a alta ingestão de gordura saturada (CORELLA *et al.*, 2011; GARCIA-RIOS *et al.*, 2012).

Dumont *et al.* (2018) verificaram que o IMC, a circunferência da cintura e os níveis de colesterol HDL foram modulados pela ingestão dietética de ácido linoleico. Dessa forma, sugere-se que o ácido linoleico pode modular as variantes do gene FADS1 e que indivíduos portadores do polimorfismo rs174547 podem se beneficiar da ingestão dietética de ácido linoleico.

Martínez *et al.* (2003), demonstraram associação entre o consumo de carboidrato ( $> 49\%$  da energia total) e o aumento do risco para obesidade entre mulheres portadoras

do polimorfismo formado pela troca de glutamina (Gln) no códon 27 pelo ácido glutâmico (Glu) (Gln27Glu) do gene ADRB2.

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que age no hipotálamo, reduzindo a ingestão alimentar. A hiperleptinemia observada em obesos é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematocefálica, denominando-se resistência à leptina. Vários polimorfismos do gene do LEPR têm sido estudados, e o mais importante que foi associado à obesidade é o formado pela troca da lisina (Lys) por uma asparagina (Asn) no códon 656 (Lys656Asn) (HEO *et al.*, 2001).

Ensaio clínico randomizado com 78 pacientes obesos analisou o polimorfismo Lys656Asn do LEPR em resposta a dois tipos de dietas em um período de dois meses: uma dieta pobre em gordura total e uma pobre em carboidrato. A dieta pobre em gorduras e em carboidratos resultou em redução nas concentrações plasmáticas de leptina nos pacientes que não possuíam o alelo de risco. Já nos pacientes portadores do alelo de risco Lys, a redução dos valores de leptina ocorreu apenas com a dieta pobre em gordura total (DE LUIS *et al.*, 2008).

Um interessante estudo avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica em indivíduos obesos e portadores do polimorfismo -174C/G da IL-6 e do polimorfismo Pro12Ala do PPAR-*gama*2. Nesse estudo, a presença do alelo C do -174C/G juntamente com a presença do alelo A do PPAR-*gama*2 pareceu reduzir a perda de peso nos indivíduos. Tais resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugerem um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica (GOYENECHEA; DOLORES PARRA; ALFREDO MARTÍNEZ, 2006).

A presença de elevada concentração de IL-6 se relaciona à inflamação. O polimorfismo mais comum do gene da IL-6 é o -174C/G, o qual tem sido associado à obesidade e a outras comorbidades, como a RI, síndrome metabólica (SM) e DM2 (GOYENECHEA; PARRA; MARTINEZ, 2007).

Brahe *et al.* (2013) verificaram que nenhum dos SNPs nos genes relacionados ao metabolismo lipídico foi modificado após dieta hipocalórica de 8 semanas, independente da perda de peso. Somente na dieta de manutenção de peso de seis meses, verificou-se efeito da interação significativa entre o polimorfismo rs4315495 do gene LPIN1, com diminuição na concentração de triglicerídeos.

Frankwich *et al.* (2015) observaram que a dieta nutricional não aumentou a perda de peso em comparação com a dieta padrão. No entanto, os participantes que tinham polimorfismos de baixo risco para obesidade perderam mais peso do que todos os outros participantes em 8 semanas, e tiveram reduções significativamente maiores no IMC e circunferência da cintura com 24 semanas. Ambos os grupos tiveram dificuldade em aderir às dietas. Outro estudo também demonstrou que o problema com a terapia dietética personalizada baseada na nutrigenética é que as recomendações para alterar a ingestão alimentar continuam a ser um tratamento inadequado para a obesidade devido à não adesão, ou seja, os pacientes não são mais adeptos à dieta do que aqueles do grupo dieta padrão (DE LAS FUENTES *et al.*, 2009).

## Interação gene-nutriente no Diabetes Mellitus Tipo 2

A crescente prevalência global de DM2 é um dos principais problemas de saúde pública. A *International Diabetes Federation* (IDF, 2015) estimou que em 2015 cerca de 415 milhões de pessoas sofriam desta doença. Evidências científicas demonstram que diversos fatores genéticos, bem como ambientais contribuem para o risco de DM2 (HARRINGTON; PHILLIPS, 2014; ORTEGA *et al.*, 2017).

Ferguson *et al.* (2010) demonstraram que menores concentrações de ácidos graxos saturados no plasma estão associados a menor RI em indivíduos com SM portadores do alelo rs266729 no gene da adiponectina e rs10920533 em AdipoR1. Logo, a diminuição do consumo de ácidos graxos saturados nesses indivíduos melhoraria a sensibilidade à insulina.

Mudanças no estilo de vida de indivíduos com alto risco para DM2, incluindo redução do consumo de gorduras totais e aumento de fibras, demonstraram que os portadores do alelo Ala apresentaram menor frequência de DM2 quando comparados aos portadores do alelo Pro (ESPARZA-ROMERO *et al.*, 2010).

Huguenin e Rosa (2010) realizaram meta-análise com base em 41 estudos incluindo uma amostra global de 30.612 indivíduos e observaram associação significativa do alelo Ala com maior sensibilidade à insulina e menor desenvolvimento de DM2, cujo mecanismo ainda não foi esclarecido.

Mansoori *et al.* (2015) avaliaram pacientes com DM2, e verificaram que a suplementação com óleo de peixe rico em DHA reduziu a circunferência da cintura, a massa gorda corporal, o percentual de gordura corporal e a gordura visceral. No entanto, o peso, o IMC, a massa livre de gordura, o nível de adiponectina e a expressão do gene PPAR $\gamma$  não mostraram diferença significativa, sendo que o polimorfismo Pro12Ala do PPAR $\gamma$  não influenciou na composição corporal e no nível de adiponectina.

No estudo de Goni *et al.* (2017), a intervenção dietética com redução de calorias produziu uma perda de peso média de 6,7 kg no grupo com dieta hiperlipídica e de 6,9 kg no grupo com dieta de baixo teor de gordura, sem diferenças significativas entre os grupos. O polimorfismo rs1440581 do gene PPM1K promoveu mudanças na concentração de glicose durante a perda de peso, sendo este efeito dependente da ingestão de gordura e carboidrato na dieta. Além disso, a gordura e o carboidrato na dieta podem modificar os efeitos do gene PPM1K para mudanças na RI e marcadores de função das células  $\beta$ .

Hwang *et al.* (2013) encontraram interações gene-nutriente significativas entre o polimorfismo 276G>T e a ingestão de carboidratos, que modulou as concentrações plasmáticas de glicose e colesterol HDL. Dessa forma, o efeito do polimorfismo 276G>T nas concentrações plasmáticas de glicose em jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1C) e colesterol HDL depende da ingestão de carboidratos na dieta.

Kang *et al.* (2014) no estudo que realizaram com pacientes que apresentavam glicemia de jejum alterada ou DM2 recentemente diagnosticada, observaram que o grupo que recebeu grãos integrais e leguminosas apresentou diminuição na glicose e TG, e um aumento na apo A-V.

A apo A-V tem sido considerada como um potente

fator regulador do metabolismo dos TG. No entanto, não se sabe exatamente de que modo a apo A-V leva à diminuição dos níveis de TG, mas três hipóteses foram sugeridas: na primeira, esta proteína funcionaria por meio de um mecanismo intracelular, levando à inibição da produção e secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) no fígado; na segunda, a apo A-V acelera a hidrólise de lipoproteínas ricas em TG, estimulando a lipoproteína lipase (LPL); e por último, na terceira hipótese, a apo A-V age ligando os receptores de lipoproteínas, promovendo assim a endocitose, o que resulta na aceleração da captação hepática de lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes (NILSSON *et al.*, 2011).

A adiponectina representa uma adipocina com relevante papel anti-inflamatório. Uma meta-análise avaliando estudos conduzidos em populações diversas, que compararam as frequências genotípicas para polimorfismos presentes no gene da adiponectina entre indivíduos com e sem o diagnóstico de DM2, encontrou maior prevalência do genótipo homozigótico para o alelo G (GG) e do genótipo heterozigótico (GC) para o polimorfismo -11377C>G, indicando assim, predisposição de indivíduos portadores desses genótipos para o desenvolvimento de DM2 (HAN *et al.*, 2011). Outro estudo caso-controle de DM2, realizado com adultos e idosos residentes em uma mesma região da Tunísia, verificou maior chance de DM2 entre os portadores do alelo G para o polimorfismo -11377C>G e do alelo A para o polimorfismo 11391 G>A (MITIRAOUI *et al.*, 2012).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina multifuncional que pode regular várias células e processos biológicos como: a função imune, a diferenciação celular, a proliferação, a apoptose e o metabolismo energético. É considerada uma citocina pró-inflamatória, cuja ligação ao seu respectivo receptor de membrana desencadeia uma gama de efeitos biológicos intracelulares, sendo grande parte desses efeitos relacionados à ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e proteína ativadora-1 (AP-1), resultando na transcrição de genes que codificam proteínas com ação pró-inflamatória. Aliado a esse fato, o TNF- $\alpha$  ativa vias de sinalizações intracelulares que provocam a inibição da via da insulina, sendo, portanto, inversamente correlacionado com o aumento da sensibilidade à ação da insulina (CAWTHORN; SETHI, 2008).

### Interação gene-nutriente e câncer

O risco de câncer está relacionado com a taxa de dano ao DNA detectada em células somáticas. Danos ao material genético podem ocorrer espontaneamente, ou podem estar aumentados em algumas situações, como nas deficiências nutricionais e exposições excessivas a agentes mutagênicos. Dessa maneira, o entendimento dos fatores que levam ao aumento do dano ao DNA pode trazer importantes progressos na área da prevenção primária do câncer (SCHUCH *et al.*, 2010).

As interações nutriente-gene-nutriente podem modular as alterações genéticas e epigenéticas, por meio do aumento da expressão de genes supressores de tumor e genes de reparo de danos ao DNA, bem como, podem diminuir a expressão de oncogenes. Assim, a nutrigenômica pode fornecer as informações para identificar genes e moléculas-alvo de nutrientes e compostos bioativos de alimentos para a preven-

ção e o tratamento do câncer. Os compostos bioativos funcionam como ligantes ou agonistas de fatores de transcrição, estimulando a expressão de um gene específico, resultando em uma proteína de função específica (TRUJILLO; DAVIS; MILNER, 2006).

Dietas pobres em metionina e colina em longo prazo promoveram hipometilação do DNA hepático e formação espontânea de tumores em ratos. Além disso, nutrientes dietéticos e compostos bioativos, como: fibras, selênio, polifenóis, zinco, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12 e ácido fólico, podem influenciar na metilação do DNA, o que explica assim a diferença nas respostas de células normais e neoplásicas. Por meio da suplementação da dieta materna com colina, betaina, ácido fólico, vitamina B12, metionina e zinco ocorreu um aumento da metilação do DNA, coincidindo com menor susceptibilidade a obesidade, diabetes e câncer (TRUJILLO; DAVIS; MILNER, 2006).

Wu *et al.* (2016) observaram que a deficiência de vitamina B6 diminui a apoptose e aumenta a frequência de necrose *in vitro*. Os pacientes com câncer de mama são mais sensíveis à deficiência de B6 que os controles em relação à estabilidade genômica, sugerindo que uma baixa ingestão de B6 a longo prazo poderia aumentar o dano ao DNA e exacerbar ainda mais a instabilidade genômica. Logo, a ingestão adequada desta vitamina pode ser benéfica para a prevenção do câncer de mama.

A vitamina D exerce ações diretas ou indiretas em mais de 200 genes envolvidos na regulação do ciclo celular, diferenciação, apoptose e angiogênese, promovendo ou inibindo a proliferação de células normais ou neoplásicas (BOUILLON *et al.*, 2006; BONETI; FAGUNDES, 2013). Os níveis séricos de 1,25 dihidroxivitamina D em pacientes com câncer de mama são menores quando comparados a mulheres sem câncer de mama (MILANI *et al.*, 2013).

Iqbal, Khan e Maqbool (2015), verificaram que o genótipo GG do polimorfismo Cdx2 do RVD pode aumentar o risco de câncer de mama. Dessa forma, o polimorfismo Cdx2-G é responsável por diminuir a atividade transcricional do RVD. Outro estudo, também demonstrou uma íntima associação entre o polimorfismo Cdx2 do RVD e câncer de mama com fenótipo mais agressivo (PULITO *et al.*, 2015). A vitamina D mediante o RVD induz a apoptose no tecido mamário através da regulação da proteína antiapoptótica (Bcl-2) (DEEB; TRUMP; JOHNSON, 2007) e inibição da angiogênese nos tecidos mamários (GONZALEZ-SANCHO; ALVARIZ-DOLADO; MUNOZ, 1998).

Os antioxidantes agem na defesa orgânica contra as espécies reativas de oxigênio, sendo que as principais enzimas responsáveis pela defesa antioxidante do organismo são: a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutationa peroxidase (GPX); e as defesas não-enzimáticas são compostas principalmente por antioxidantes, como: a glutationa, a vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco e selênio (ROHENKOHL; CARNIEL; COLPO, 2011).

### Interação gene-nutriente e doenças inflamatórias intestinais

Entre as principais DIIs, destacam-se a colite ulcerativa e a doença de Crohn, sendo duas desordens inflamatórias do aparelho gastrointestinal de etiologia complexa,

susceptibilidade genética, associadas a fatores ambientais, incluindo nutrientes e microbiota intestinal. Estudos de associação genômica contemplam mais de 160 SNP associados com a suscetibilidade às DIIs (HARITUNIANS *et al.*, 2011; GRUBER *et al.*, 2012).

Gentschew *et al.* (2012) investigaram genes de selenoproteínas sob baixas concentrações de selênio (DIO1, DIO2, GPX-1, GPx-3, SEPHS1, SEPSECS e TXNRD2) como fatores de risco para doença de Crohn. Dessa forma, pacientes com doença de Crohn tinham significativamente menores concentrações de selênio em comparação com os controles.

As DIIs também são caracterizadas por baixas concentrações de zinco, o que pode ser resultado da reduzida absorção de zinco ou consequência de genes variantes. A suplementação oral com sulfato de zinco melhorou significativamente a função de barreira intestinal, além de prevenir recidivas (HARITUNIANS *et al.*, 2011).

Há evidências de que a vitamina D pode induzir diretamente a expressão da *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2* (NOD2), que é uma proteína envolvida com a função no sistema imune. Por isso, a deficiência dessa vitamina desempenha papel importante na gênese da doença de Crohn. Provavelmente, a deficiência de vitamina D interage com polimorfismos do seu receptor, aumentando a predisposição às DIIs (HARITUNIANS *et al.*, 2011).

Segundo Marlow *et al.* (2015) é difícil recomendar alimentos que sejam benéficos na doença de Crohn com o alelo G do polimorfismo rs12212067 do gene FOXO3. A melhor recomendação seria kumara, para a qual 17,5% relataram efeitos benéficos na alimentação e menos de 5% relataram sofrer efeitos adversos. No entanto, deve-se evitar alimentos como: mostarda, wasabi e tomates cozidos ou crus, pois estes demonstraram efeitos adversos em mais de 25% da população estudada e efeitos benéficos em menos de 5% da população. O gengibre também demonstrou efeito adverso em menos de 25% da população. Dessa forma, recomenda-se que os pacientes com doença de Crohn e alelo G evitem comer mostarda, wasabi, tomates e gengibre, e que podem experimentar kumara, pois esta pode ser benéfica e tem apenas uma pequena chance de ser prejudicial.

### Considerações Finais

A nutrigenômica representa uma abordagem da interação entre dieta e genes, buscando desvendar a complexa relação entre os nutrientes, os polimorfismos genéticos, e o sistema biológico, como um todo, para melhorar a saúde mediante a personalização da dieta.

Os principais polimorfismos encontrados que se relacionam com as DCNTs são: rs9939609 do gene FTO, rs174547 do gene FADS1, Gln27Glu do gene ADRB2, Lys656Asn do gene LEPR, -174C/G da IL-6, Pro12Ala do gene PPAR-*gamma*2, rs4315495 do gene LPIN1, rs266729 no gene da adiponectina, rs10920533 em AdipoR1, Pro12Ala do gene PPAR $\gamma$ , rs1440581 do gene PPM1K, alelo G para o polimorfismo -11377C>G, alelo A para o polimorfismo 11391 G>A, Cdx2 do gene RVD, genes de selenoproteínas sob baixas concentrações de selênio (DIO1, DIO2, GPX-1, GPx-3, SEPHS1, SEPSECS e TXNRD2) e alelo G do rs12212067 do gene FOXO3.

Para as DCNTs os testes genéticos ainda trazem poucos benefícios, porque essas doenças são o resultado de grandes redes genéticas. As associações entre os SNPs e as necessidades nutricionais são muito fracas e altamente influenciadas por fatores ambientais, além da nutrição, como a prática de exercícios físicos, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo. É necessário entender melhor as interações gene-nutriente, o papel das redes genéticas na saúde e nas doenças, e o papel da epigenética na alteração da função dos genes. Estudos da nutrição humana envolvendo grandes populações para avaliar qualquer contribuição genética ou epigenética para doenças ainda são escassos, mas fundamentais para tornar realidade a nutrição personalizada.

Enfim, os estudos não são conclusivos sobre o papel de cada fator na alteração dos genes, e a nutrigenômica é um fator importante e complexo que precisa avançar com a ciência nutricional, para melhorar o entendimento das doenças e a resposta individual aos nutrientes. No entanto, deve-se também considerar os aspectos éticos da aplicação da nutrigenômica na prática clínica, refletindo sobre o acesso aos novos produtos alimentares adaptados às necessidades dos indivíduos, aos genótipos e aos polimorfismos.

### Referências

- AFMAN, L.; MÜLLER, M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 4, p. 569-576, 2006.
- BONETI, R. S.; FAGUNDES, R. B. Vitamina D e câncer. **Revista da AMRIGS**, v. 57, n. 1, p. 71-77, 2013.
- BOUILLON, R. *et al.* Vitamin D and cancer. **J Steroid BiochemMol Biol**, v. 102, n. 1, p. 156-162, 2006.
- BRAHE, L. K. *et al.* Influence of SNPs in nutrient-sensitive candidate genes and gene-diet interactions on blood lipids: the DiOGenes study. **Br J Nutr**, v. 110, n. 5, p. 790-796, 2013.
- CAWTHORN, W. P.; SETHI, J. K. TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. **FEBS Lett**, v. 582, n. 1, p. 117-131, 2008.
- CORELLA, D. *et al.* A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. **J Nutr**, v. 141, n. 12, p. 2219-2225, 2011.
- DE LAS FUENTES, L. *et al.* Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 25, p. 2376-2381, 2009.
- DE LUIS, D. A. *et al.* Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. **Ann Nutr Metab**, v. 52, n. 3, p. 209-214, 2008.
- DEEB, K. K.; TRUMP, D. L.; JOHNSON, C. S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. **Nat Rev Cancer**, v. 7, p. 684-700, 2007.

- DUMONT, J. *et al.* Dietary linoleic acid interacts with FADS1 genetic variability to modulate HDL-cholesterol and obesity-related traits. **Clin Nutr**, v. 37, n. 5, p. 1683-1689, 2018.
- ESPARZA-ROMERO, J. *et al.* Differences in insulin resistance in Mexican and U.S. Prima Indians with normal glucose tolerance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 11, p. 358-362, 2010.
- FENECH, M. *et al.* Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 4, n. 2, p. 69-89, 2011.
- FERGUSON, J. F. *et al.* Gene-nutrient interactions in the metabolic syndrome: single nucleotide polymorphisms in ADIPOQ and ADIPOR1 interact with plasma saturated fatty acids to modulate insulin resistance. **Am J Clin Nutr**, v. 91, n. 3, p. 794-801, 2010.
- FERGUSON, L. R. Nutrigenomics: integrating genomics approaches into nutrition research. **Mol Diagn Ther**, v. 10, n. 2, p. 101-108, 2006.
- FIALHO, E.; MORENO, F. S.; ONG, T. P. Nutrição no pós-genoma: fundamentos e aplicações de ferramentas ômicas. **Rev. Nutr**, v. 21, n. 6, p. 757-766, 2008.
- FRANKWICH, K. A. *et al.* Differences in Weight Loss Between Persons on Standard Balanced vs Nutrigenetic Diets in a Randomized Controlled Trial. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 9, p. 1625-1632, 2015.
- GABOON, N. E. A. Nutritional genomics and personalized diet. **Egypt J Med Hum Genet**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2011.
- GARCIA-RIOS, A. *et al.* A Period 2 genetic variant interacts with plasma SFA to modify plasma lipid concentrations in adults with metabolic syndrome. **J Nutr**, v. 142, n. 7, p. 1213-1218, 2012.
- GENTSCHKEW, L. *et al.* Selenium, Seleno protein Genes and Crohn's Disease in a Case-Control Population from Auckland, New Zealand. **Nutrients**, v. 4, n. 9, p. 1247-1259, 2012.
- GONI, L. *et al.* Effect of the interaction between diet composition and the PPM1K genetic variant on insulin resistance and  $\beta$  cell function markers during weight loss: results from the Nutrient Gene Interactions in Human Obesity: implications for dietary guidelines (NUGENOB) randomized trial. **Am J Clin Nutr**, v. 106, n. 3, p. 902-908, 2017.
- GONZALEZ-SANCHO, J. M.; ALVAREZ-DOLADO, M.; MUNOZ, A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. **FEBS Lett**, v. 426, n. 2, p. 225-228, 1998.
- GOYENECHEA, E.; DOLORES PARRA, M.; ALFREDO MARTÍNEZ, J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor- $\gamma$ 2 gene polymorphism. **Br J Nutr**, v. 96, n. 5, p. 965-972, 2006.
- GOYENECHEA, E.; PARRA, D.; MARTINEZ, J. A. Impact of interleukin 6 -174G > C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. **Metab Clin Experim**, v. 56, n. 12, p. 1643-1648, 2007.
- GRUBER, L. *et al.* Nutrigenomics and nutrigenetics in inflammatory bowel diseases. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 9, p. 735-747, 2012.
- HAN, L. Y. *et al.* Associations between single-nucleotide polymorphism (+45T>G, +276>T, -11377>G, -11391>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Acta Diabetol**, v. 54, n. 9, p. 2303-2314, 2011.
- HARITUNIAN, T. *et al.* Variants in ZNF365 isoform D are associated with Crohn's disease. **Gut**, v. 60, n. 8, p. 1060-1067, 2011.
- HARRINGTON, J. M.; PHILLIPS, C. M. Nutrigenetics: bridging two worlds to understand type 2 diabetes. **Curr Diab Rep**, v. 14, n. 4, p. 1-10, 2014.
- HEARD, E.; MARTIENSSEN, R. A. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. **Cell**, v. 157, n. 1, p. 95-109, 2014.
- HEO, M. *et al.* Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. **Genetics**, v. 159, n. 3, p. 1163-1178, 2001.
- HUANG, T.; HU, F. B. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. **BMC Med Genomics**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2015.
- HUGUENIN, G. V.; ROSA, G. The Ala allele in the PPAR-gama2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in Caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects. **Br J Nutr**, v. 104, n. 4, p. 488-497, 2010.
- HWANG, J. Y. *et al.* Carbohydrate intake interacts with SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene to affect fasting blood glucose, HbA1C, and HDL cholesterol in Korean patients with type 2 diabetes. **J Am Coll Nutr**, v. 32, n. 3, p. 143-150, 2013.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). IDF Diabetes Atlas, 7th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2015.
- IQBAL, M. U. N.; KHAN, T. A.; MAQBOOL, S. A. Vitamin D receptor Cdx-2 polymorphism and premenopausal breast cancer risk in southern Pakistani patients. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. 1-12, 2015.

- JOFFE, Y. T.; HOUGHTON, C. A. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management. **Curr Oncol Rep**, v. 18, n. 7, p. 1-7, 2016.
- KANG, R. *et al.* Consumption of whole grains and legumes modulates the genetic effect of the APOA5-1131C variant on changes in triglyceride and apolipoprotein A-V concentrations in patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. **Trials**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2014.
- LEE, H. J. *et al.* Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. **Clin Chim Acta**, v. 411, n. 21, p. 1716-1722, 2010.
- LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **Ann Intern Med**, v. 1, n. 151, p. 1-28, 2009.
- LOTTENBERG, A. S.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 204-208, 2007.
- MANSOORI, A. *et al.* Docosahexaenoic Acid-Rich Fish Oil Supplementation Improves Body Composition without Influence of the PPAR $\gamma$  Pro12Ala Polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 8, n. 4-6, p. 195-204, 2015.
- MARLOW, G. *et al.* Food Intolerance: Associations with the rs12212067 Polymorphism of FOXO3 in Crohn's Disease Patients in New Zealand. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 8, n. 2, p. 70-80, 2015.
- MARTÍNEZ, J. Á. *et al.* Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu  $\beta$ 2-Adrenoceptor polymorphism. **J Nutr**, v. 133, n. 8, p. 2549-2554, 2003.
- MATHERS, J. C. Nutrigenomics in the modern era. **Proc Nutr Soc**, v. 76, n. 3, p. 265-275, 2017.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- MILANI, C. *et al.* Transcriptional effects of 1,25dihydroxyvitamin D(3) physiological and supra-physiological concentrations in breast cancer organotypic culture. **BMC Cancer**, v. 15, n. 13, p. 1-15, 2013.
- MITIRAOU, N. *et al.* Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 97, n. 2, p. 290-297, 2012.
- NILSSON, S. K. *et al.* Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 1, p. 15-21, 2011.
- ORDOVAS, J. Diet/Genetic interactions and their effects on inflammatory markers. **Nutr Rev**, v. 65, n. 12, p. 203-207, 2007.
- ORTEGA, Á. *et al.* Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 6, p. 1-40, 2017.
- PAVLIDIS, C.; PATRINOS, G. P.; KATSILA, T. Nutrigenomics: a controversy. **Appl Transl Genom**, v. 4, p. 50-53, 2015.
- PULITO, C. *et al.* Cdx2 polymorphism affects the activities of vitamin D receptor in human breast cancer cell lines and human breast carcinomas. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. 1-18, 2015.
- RAQIB, R.; CRAVIOTO, A. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. **Nutr Rev**, v. 67, n. 2, p. 227-236, 2009.
- ROHENKOHL, C. C.; CARNIEL, A. P.; COLPO, E. Consumo de antioxidantes durante tratamento quimioterápico. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 24, n. 2, p. 107-112, 2011.
- SALES, N. M. R.; PELEGRINI, P. B.; GOERSCH, M. C. Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. **J Nutr Metab**, v. 2014, p. 1-6, 2014.
- SCHUCH, J. B. *et al.* Nutrigenetics: the interaction between diet habits and the individual genetic profile. **Rev Bras Bioci**, v. 8, n. 1, p. 73-84, 2010.
- STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.
- TRUJILLO, E.; DAVIS, C.; MILNER, J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 3, p. 403-413, 2006.
- WU, X. *et al.* The Role of Genetic Polymorphisms as Related to One-Carbon Metabolism, Vitamin B6, and Gene-Nutrient Interactions in Maintaining Genomic Stability and Cell Viability in Chinese Breast Cancer Patients. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 7, p. 1-24, 2016.

Recebido em: 06/10/2017

Aceito em: 01/03/2019