

Diabetes mellitus tipo 2 – a relação genética-nutrientes*

Diabetes mellitus type 2 – the genetic-nutrients approach

ABSTRACT

DEUS, K. J.; CONCEIÇÃO, R. S. Diabetes mellitus type 2 – the genetic-nutrients approach. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 37, n. 2, p. 199-214, ago. 2012.

Advances in genetic research have provided an insight on the interactions between nutrients or bioactive compounds in food and genes, giving rise to a series of new possibilities in the practice of nutrition science. It has long been recognized that the so-called non-communicable chronic diseases have an intrinsic relationship with the eating habits of the individual. Changes in eating patterns caused by nutritional transition favor the spread of these diseases. Diabetes mellitus type 2 is characterized by its increasing incidence worldwide and also for its high morbidity and mortality. This type of diabetes can be understood as a result of the combination of genetic and environmental factors, and food plays an important role among them. Nowadays, genes related to some forms of monogenic diabetes are known. However, the most common types show a polygenic feature, and few genes associated in a reproducible manner in population studies are known. The importance of environmental factors in modulating the clinical expression of the disease is clear in polygenic forms of type 2 diabetes. The aim of this study was to describe the indications in scientific literature for the interaction of food and its components with candidate genes involved in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus. Nutrients/gene integration. Functional food.

**KARINE JUNQUEIRA DEUS¹;
RACHEL SANTOS DA
CONCEIÇÃO²**

¹Graduada em Nutrição,
Centro Universitário de Barra
Mansa – UBM

²Doutora em Química Biológica e
Professora do Curso de Nutrição,
Centro Universitário de Barra
Mansa – UBM

Endereço para correspondência:

Rachel Santos da Conceição
Rua Vereador Pinho de Carvalho,
267, Centro, CEP 27330-550,
Barra Mansa, RJ

Centro Universitário de Barra
Mansa – UBM

E-mail: rachelsc08@gmail.com

Local de realização do trabalho:

Trabalho realizado no Curso de
Nutrição do Centro Universitário
de Barra
Mansa (UBM)

Endereço para correspondência:

Karine Junqueira Deus
Rua São Francisco, 287,
Bairro de Fátima,
CEP 27570-000,
Porto Real, RJ

E-mail:

karinejunqueira@hotmail.com

*Manuscrito baseado em Trabalho de Final de Curso de título “Nutrigenômica e diabetes mellitus tipo 2 – Relação alimento/genética na prevenção dessa doença”, apresentado em 2011 no Centro Universitário de Barra Mansa – UBM

RESUMEN

Los avances en la investigación genética proporcionaron un mejor conocimiento de las interacciones entre los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos y los genes, dando lugar a una serie de nuevas posibilidades en la práctica de la Ciencia de la Nutrición. Desde hace tiempo se sabe que las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles tienen una relación intrínseca con los hábitos alimentarios de las personas. Los cambios en los hábitos alimentarios provocados por la transición nutricional favorecen la propagación de esas enfermedades. La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por su elevada incidencia en todo el mundo y también por su alta morbilidad y mortalidad. Este tipo de diabetes puede ser entendido como el resultado de la combinación de factores genéticos y ambientales, entre los cuales podemos destacar la alimentación. En la actualidad se conocen algunos genes que están vinculados a las formas monogénicas de diabetes. Las formas más comunes de la enfermedad, sin embargo, tienen un carácter poligénico y se conocen pocos genes que estén asociados de manera reproducible en estudios poblacionales. En las formas poligénicas de diabetes tipo 2 es clara la importancia de los factores ambientales en la modulación de la expresión clínica de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue describir lo que la literatura científica viene indicando con relación a la interacción entre los alimentos y sus componentes con los genes candidatos involucrados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Interacción genes-nutrientes. Alimentos funcionales.

RESUMO

Avanços nas pesquisas genéticas permitiram um maior conhecimento sobre interações entre nutrientes ou compostos bioativos presentes nos alimentos e genes, surgindo assim uma série de novas possibilidades na prática da ciência da nutrição. Há muito já se reconhece que as chamadas doenças crônicas não transmissíveis possuem uma intrínseca relação com o hábito alimentar do indivíduo. Mudanças no padrão alimentar acarretadas pela transição nutricional favorecem a disseminação dessas doenças. O diabetes mellitus tipo 2 caracteriza-se por sua incidência crescente em todo o mundo e também por sua elevada morbimortalidade. Esse tipo de diabetes pode ser compreendido como resultado da associação de fatores genéticos e ambientais, entre os quais a alimentação merece destaque. Atualmente, são conhecidos alguns genes relacionados às formas monogênicas de diabetes. As formas mais comuns da doença, no entanto, apresentam caráter poligênico e, nesse caso, são conhecidos poucos genes associados de maneira reprodutível em estudos populacionais. Nas formas poligênicas do diabetes tipo 2, fica clara a importância dos fatores ambientais na modulação da expressão clínica da doença. O objetivo deste trabalho foi descrever o que a literatura científica vem determinando para a questão da interação de alimentos e seus componentes com os genes candidatos envolvidos na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Interação nutriente-gene. Alimentos funcionais.

INTRODUÇÃO

O estudo da forma como os nutrientes interagem com os genes e como os genes influenciam no metabolismo representa um campo promissor dentro da ciência da nutrição. Esse conceito de interação gene-nutriente descreve o efeito da modulação de componentes da dieta em um fenótipo específico, associado a um polimorfismo genético (ORDOVAS, 2008). Tais análises abrem a possibilidade para uma nutrição mais personalizada e sua possível aplicação em termos de prevenção e tratamento de doenças (BOUCHARD; ORDOVAS, 2012).

A transição nutricional vivida nas últimas décadas no Brasil está associada com a incidência das chamadas doenças crônicas não transmissíveis (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003; COUTINHO; GENTIL; TORAL, 2008). Entre estas, destaca-se o diabetes mellitus por sua crescente incidência e também por sua elevada taxa de morbimortalidade (BRASIL, 2006).

Sendo o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) um problema mundial de saúde pública, este trabalho pretende descrever, com base na literatura científica, as interações entre os nutrientes e/ou compostos bioativos dos alimentos e os genes envolvidos, abordando esse novo conceito dietoterápico.

NUTRIGENÔMICA E NUTRIGENÉTICA: NOVAS FERRAMENTAS PARA A CIÊNCIA DA NUTRIÇÃO

O mapeamento completo dos genes humanos realizado pelo projeto genoma foi um ponto fundamental no fornecimento de informações acerca dos aspectos genéticos do indivíduo e, atualmente, os estudos genômicos têm buscado esclarecer as funções de cada um destes genes, além de buscar caracterizar suas interações com fatores ambientais, como a alimentação.

Neste contexto, surge a nutrigenômica, estudando como os nutrientes e compostos bioativos dos alimentos atuam na modulação da expressão gênica. A nutrigenômica aponta para o fato de que a progressão de um fenótipo saudável para um fenótipo de doença crônica ocorre por mudanças na expressão gênica e por alterações nas atividades de proteínas e enzimas, que podem ser causadas pela interferência de compostos presentes na dieta que, direta ou indiretamente, regulam a expressão dos genes (KAPUT; RODRIGUEZ, 2004; BOUCHARD; ORDOVAS, 2012).

Nesse mesmo sentido, surge ainda a nutrigenética, abordando os genes responsáveis pela forma específica com que cada indivíduo responde à mesma dieta, avaliando assim o efeito da variação genética na interação entre a alimentação e a doença (COLLINS et al., 2003; FIALHO; MORENO; ONG, 2008).

Portanto, ambas as abordagens representam uma área promissora para os profissionais de nutrição, uma vez que um conhecimento mais detalhado da interação entre a alimentação e o genótipo do indivíduo, que atua no processo de saúde e doença, pode possibilitar uma intervenção nutricional mais eficaz.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes mellitus pode ser definido como uma síndrome de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios associados no metabolismo de lipídeos e proteínas (ESPÍRITO-SANTO et al., 2012). A elevação das concentrações da glicose sanguínea pode estar relacionada à deficiência absoluta ou relativa da secreção de insulina ou de sua ação, ou mesmo de ambas as anormalidades em conjunto (MALANDRINO; SMITH, 2011).

Entre os tipos de diabetes, destaca-se o DM2, que representa cerca de 90% dos casos (BRASIL, 2006). Vários fatores contribuem para o estabelecimento do DM2, como idade, gênero, peso corporal e fatores ambientais, como alimentação e atividade física.

Evidências obtidas, inicialmente, a partir de estudos de história familiar e com indivíduos gêmeos, apontam ainda que fatores genéticos também apresentam um importante papel na determinação da susceptibilidade individual ao desenvolvimento do DM2 (MALECKI; KLUPA, 2005; DORIA; PATTI; KAHN, 2008).

O DM2 é caracterizado por deficiência na secreção de insulina e pelo decréscimo da sensibilidade periférica a esse hormônio, o que resulta em efeitos biológicos menos eficientes. Esse quadro pode ser acompanhado de uma perda na capacidade secretiva das células beta pancreáticas, embora mais gradual e menos extensiva do que a observada no diabetes tipo 1 (DINNEEN; GERICH; RIZZA, 1992; STUMVOLL; GOLDSTEIN; VAN HAEFTEN, 2005; MALANDRINO; SMITH, 2011).

A terapia nutricional desempenha, por sua vez, papel importante na prevenção do DM2 e no gerenciamento desta doença crônica, objetivando principalmente a manutenção da glicemia por meio de uma dieta adequada em termos de composição de macronutrientes e índice glicêmico (MOLENA-FERNANDES et al., 2005; McGEOCH et al., 2011).

BASES GENÉTICAS DO DM2

Na última década, acentuou-se a busca pelo entendimento da base genética de doenças crônicas, como o diabetes. Estima-se que de 30% a 70% do risco de desenvolvimento do DM2 seja de origem genética, embora o número total de genes envolvidos e a extensão da contribuição de cada um desses genes na etiologia da doença ainda não estejam totalmente esclarecidos (DORIA; PATTI; KAHN, 2008; BONNEFOND; FROGUEL; VAXILLAIRE, 2010). São reconhecidos pelo menos 27 subtipos de diabetes secundários a mutações em um único gene (MALANDRINO; SMITH, 2011) e cerca de cinquenta genes estariam envolvidos na patogênese do DM2, modulando o metabolismo bioquímico e regulatório, e as vias de sinalização que regulam a transcrição do DNA (KAPUT; DAWSON, 2007). Assim, esses genes teriam a capacidade de desenvolver fenótipos associados a esta doença.

A princípio, as técnicas de investigação basearam-se em estudos genômicos de associação (*genome-wide association studies* – GWAS), uma abordagem que envolve a análise de marcadores por meio de conjuntos completos de polimorfismos humanos em estudos populacionais e casos familiares. Esses estudos são eficientes na detecção de locus que influenciam fortemente uma doença, mas acabam sendo limitados na investigação de variantes genéticas com um impacto menor em doenças complexas (BILLINGS; FLOREZ, 2010).

Boa parte dos genes envolvidos no DM2 foi descrita nas formas monogênicas da doença, como a forma conhecida por MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), o diabetes pós-natal, o diabetes mitocondrial e as formas monogênicas de resistência à insulina (DORIA; PATTI; KAHN, 2008). Nessas formas monogênicas, observa-se um efeito quase que exclusivamente genético, com pouca influência dos fatores ambientais, nas quais uma mutação em um só gene transmitido de forma autossômica dominante é suficiente para promover a hiperglicemia (FROGUEL; VELHO, 1999; REIS; VELHO, 2002). Juntas, no entanto, essas formas monogênicas do DM2 representam apenas cerca de 2% a 5% dos casos da doença (DORIA; PATTI; KAHN, 2008).

Após a conclusão do projeto genoma humano, uma nova abordagem foi obtida com as técnicas de GWAS e cientistas passaram a descobrir genes variantes com pequenos efeitos individuais. O que se espera, assim, é que as pesquisas de variação genética possam explicar a diversidade de fenótipos e o risco individual do desenvolvimento da doença. Técnicas como a análise de polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* – SNP) se tornaram uma ferramenta fundamental no estudo da relação variação genética-doença. Um SNP consiste em um único nucleotídeo variante na sequência do DNA que difere entre membros da mesma espécie ou em um par de cromossomos de um indivíduo (BILLINGS; FLOREZ, 2010).

Vários SNPs em genes de risco para o diabetes são capazes de reduzir a secreção de insulina induzida pela glicose e, dessa forma, têm sido associados ao quadro clínico do DM2 (HENI et al., 2010). Interessantemente, também se demonstrou que a maior parte dos SNPs envolvidos com o DM2 está localizada nas proximidades de genes fortemente expressos pelo pâncreas (SAXENA et al., 2007; SCOTT et al., 2007).

Estudos mostraram que a maioria dos genes envolvidos com as vias de metabolismo dos carboidratos está associada a locus de traços quantitativos (QTL), (KAPUT; DOWSON, 2007), regiões do genoma responsáveis pela expressão de caracteres fenotípicos mensuráveis, como altura, peso e níveis de insulina ou resposta glicêmica, no caso do diabetes (VARMA, WISE; KAPUT, 2010). Tais locus são caracterizados por múltiplos genes que apresentam efeitos individuais pequenos sobre as características que regulam e são altamente influenciados pelos fatores ambientais.

Assim, a predisposição genética desfavorável para a patologia é composta de vários genes (poligênica) que interagem com os fatores ambientais, sobretudo fatores de qualidade de vida, promovendo assim a síndrome diabética (OLIVEIRA; FURUZAWA; REIS, 2002; REIS; VELHO, 2002; CHAVES; ROMALDINI, 2002; MALECKI; KLUPA, 2005).

ALGUNS GENES RELACIONADOS AO DM2

O apontamento dos genes responsáveis pela etiologia do DM2 baseia-se, entre outras abordagens, em variantes genéticas comumente presentes em indivíduos portadores da forma usual da doença. Tais estudos se concentram em genes chamados *genes candidatos funcionais* (cujo elemento codificado está relacionado à homeostase da glicose) e em genes conhecidos como *genes candidatos posicionais* (genes localizados em regiões do cromossomo que têm sido identificadas em estudos de associação) (DORIA; PATTI; KAHN, 2008).

Vários genes de suscetibilidade envolvidos na regulação do metabolismo da glicose e de outros nutrientes têm sido demonstrados como moduladores do risco para o começo da doença. Proteínas codificadas por estes genes possuem ações relacionadas com diversas funções metabólicas, como sensibilidade e secreção de insulina. Entre elas, estão a proteína quinase AKT2 (também conhecida como proteína quinase B- β – PKB β) e receptores da família PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), que atuam como mediadores-chave do metabolismo energético, participando de vias de sinalização disparadas pela insulina em diversos tecidos, como músculo e tecido adiposo (KOHN et al., 1996; BROZINICK JUNIOR; BIRNBAUM, 1998; UEKI et al., 1998; TANIGUCHI; EMANUELLI; KAHN, 2006).

A partir de resultados obtidos com estudos populacionais e também com estudos em modelos animais, verificou-se que mutações nos genes que codificam tais proteínas estão associadas a quadros de hiperglicemia e outros distúrbios do metabolismo da glicose, o que confirma a importância dessas

proteínas sinalizadoras na natureza genética do DM2 (CHO et al., 2001; GEORGE et al., 2004; VÄNTTINEN et al., 2005; ANDRULIONYTE et al., 2006; GRARUP et al., 2007; O'RAHILLY, 2007; LU et al., 2012).

Note-se, ainda, que canais de potássio ATP-dependentes presentes nas células β pancreáticas, que regulam a secreção de insulina, desempenham também um papel fundamental na homeostase da glicose (BENNETT; JAMES; HUSSAIN, 2010). O gene *KCNJ11* codifica uma subunidade específica (Kir6.2) desse canal (BENNETT; JAMES; HUSSAIN, 2010). Mutações nesse gene podem resultar em hiperinsulinemia congênita e permanente em neotanos (SAGEN et al., 2004; BENNETT; JAMES; HUSSAIN, 2010).

Estudos *in vitro* indicam que um polimorfismo específico do gene *KCNJ11* (E23K) está associado à diminuição da sensibilidade da subunidade Kir6.2 ao ATP, diminuindo, assim, a secreção de insulina (SCHWANSTECHE; MEYER; SCHWANSTECHE, 2002). *In vivo*, essa variação genética também foi associada ao risco de desenvolvimento do DM2, com efeitos mais evidentes nos estágios iniciais da doença (FISCHER et al., 2008; BENNETT; JAMES; HUSSAIN, 2010).

Isoformas do PPAR e o gene *KCNJ11* despontam, entre outros genes candidatos, como alvos para drogas no controle do DM2. Bloqueadores específicos Kr6.2/*KCNJ11* já são utilizados no tratamento de diabetes (GLOYN et al., 2004; PEARSON et al., 2006) da mesma forma que drogas antidiabéticas, cujo alvo são os receptores PPAR γ , também têm sido utilizadas e novos agonistas desses receptores estão sendo testados (BLASCHKE; CAGLAYAN; HSUEH, 2006; MA et al., 2012).

Ainda entre os genes candidatos, também se encontram genes que codificam as proteínas da família FABP (*fatty acid binding protein*) (ZIMMERMAN; VEERKAMP, 2002). Polimorfismos encontrados nesses genes foram associados ao DM2 (SHIN et al., 2003; MANSEGO et al., 2012).

Portanto, pode-se especular que mutações homozigotas (que ocorrem raramente) e a associação dessas com outras mutações na via de sinalização da insulina conferem maior risco de desenvolvimento da resistência à insulina e do DM2 (ZECCHIN; CARVALHEIRA; SAAD, 2004; BENNETT; JAMES; HUSSAIN, 2010).

RELAÇÃO DA DIETA COM A PATOGÊNESE DO DM2 – PAPEL DE ALGUNS NUTRIENTES ESPECÍFICOS

Há ainda muito a se investigar quanto ao mecanismo de interação entre nutrientes e genes envolvidos na patogênese do DM2. Alguns nutrientes aparentemente apresentam especial efeito no quadro metabólico e na prevenção do DM2 (Tabela 1).

Da mesma forma, alguns perfis genéticos que se mostram mais responsivos à dieta já foram descritos. Um gene, do qual há dados publicados nesse sentido, é o gene *PPARG*, para o qual portadores do alelo 12A (Pro12Ala) seriam mais propensos a desenvolver o DM2 (HEGELE et al., 2000; LINDI et al., 2002).

Indivíduos portadores desse polimorfismo apresentaram boa resposta tanto com relação à produção de insulina quanto à manutenção do peso, após serem submetidos a uma dieta hipocalórica, com redução no consumo de gorduras (totais e saturadas) e aumento no consumo de fibras (LINDI et al., 2002). Em outro estudo, verificou-se nesses portadores melhora na ação da insulina e na sensibilidade a esta, associada ao consumo de ácidos graxos monoinsaturados presentes no óleo de oliva (SORIGUER et al., 2006).

Tabela 1 – Nutrientes específicos e suas ações no DM2

Nutriente	Alvo genético/molecular	Efeito no DM2	Referência*
Gorduras saturadas (redução do consumo)	gene PPAR	melhora da produção e da reposta à insulina	(LINDI et al., 2002; SORIGUER et al., 2006)
Ácidos graxos ômega-3, EPA, DHA	receptor GPR120	efeitos anti-inflamatórios e potencialização dos efeitos da insulina	(OH et al., 2010)
CLA	receptores FFA1	aumento na produção da insulina	(SCHMIDT et al., 2011)
CLA	fatores de transcrição de genes de proteínas pró-inflamatórias	aumento da sensibilidade à insulina	(SANTOS-ZAGO; BOTELHO; OLIVEIRA, 2008)
Fibras solúveis	Aumento da viscosidade do bolo intestinal e do trânsito intestinal	redução da glicemia pós-prandial e aumento da sensibilidade à insulina	(HANAÍ et al., 1997; FUNG et al., 2002; PAPATHANASOPOULOS; CAMILLERI, 2010; LATTIMER; HAUB, 2010)
Fibras insolúveis	aceleração do trânsito intestinal e modulação da microbiota intestinal	aumento da sensibilidade à insulina	(BACKHED et al., 2007; CANI et al., 2007; WEICKERT; PFEIFFER, 2008; LATTIMER; HAUB, 2010)
Vitamina D	regulação dos canais de cálcio de membranas celulares	melhora na ação da insulina	(PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010a; WOLDEN-KIRK et al., 2011)
Vitaminas/ compostos antioxidantes	sistema de metilação do DNA e mecanismos epigenéticos	atenuação de complicações do DM2	(DAVÍ; SANTILI; PATRONO, 2010; SINGH; JIALAL, 2010)

*Todas as referências estão listadas na seção Referências Bibliográficas.

Sob outro aspecto, é consenso que a obesidade induzida por dietas ricas em gordura leva a um estado crônico de inflamação, o qual predispõe à resistência insulínica e, conseqüentemente, ao DM2 (CHAGAS et al., 2012). Desse processo inflamatório, participam macrófagos e células-T do tecido adiposo ativas na liberação de mediadores pró-inflamatórios (HARFORD et al., 2011).

A modificação no consumo dietético de gorduras é capaz de modular a inflamação no tecido adiposo, manipulando a atividade e o acúmulo de células e citocinas inflamatórias (HARFORD et al., 2011). O consumo de ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, bem como de seus derivados metabólicos EPA (ácido eicosapenatenoico) e DHA (ácido docosahexaenoico), estaria relacionado com a supressão da resposta imune/inflamatória, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-1 e IL-6) (LIU et al., 2003). De forma mais direta, o consumo desse lipídeo também já foi relacionado com melhoras no quadro de diabetes e outras doenças de natureza crônica e associadas à obesidade (MOUREK; MOUREK JUNIOR, 2011).

O consumo de ômega-3 apresentaria um impacto positivo, diminuindo os níveis de triglicédeos e VLDL-colesterol, e de quadros de dislipidemias normalmente associadas ao DM2, além de redução da pressão sanguínea e de marcadores inflamatórios, como já mencionada (HARTWEG et al., 2007), o que, por sua vez, melhoraria o aspecto clínico geral do paciente.

A ação antidiabética e de aumento na sensibilidade à insulina promovida pelo consumo de ômega-3 ocorreria via receptor GPR120, um receptor altamente expresso no tecido adiposo e em macrófagos pró-inflamatórios, o qual mediaría os efeitos anti-inflamatórios desses ácidos graxos e a potencialização da ação insulínica no DM2 (OH et al., 2010).

Entretanto, o papel desse nutriente no DM2 ainda é controverso. Dados apontam que a suplementação de ômega-3 não apresentou efeitos significativos no controle da glicemia e na resposta insulínica em um estudo (FEDOR; KELLEY, 2009); da mesma maneira, observou-se que não houve benefícios em termos de prevenção do DM2 com o consumo desse lipídeo (KAUSHIK, 2009). Existem, ainda, relatos na literatura associando o consumo elevado de ômega-3 e peixe (>0,20g de ômega-3/dia ou >2 porções de peixe/dia) ao aumento do risco de desenvolvimento do DM2 (DJOUSSÉ et al., 2011).

Outros aspectos nutrigenéticos do consumo alimentar de lipídeos também têm sido alvos de pesquisas em relação ao tema DM2, como, por exemplo, os mecanismos moleculares relacionados à absorção intestinal desse nutriente. O processo de absorção de ácidos graxos, especialmente de ácidos graxos de cadeia longa (LFFA), envolve a participação de uma FABP intestinal codificada pelo gene *FABP2*. O polimorfismo Ala54Thr do gene *FABP2*, também associado ao quadro fisiopatológico do DM2 (BU et al., 2011), aumenta a afinidade da FABP intestinal por LFFA (BAIER, 1995). Em pacientes diabéticos tipo 2, esse polimorfismo também está associado a uma maior absorção intestinal de ácidos graxos, o que, por sua vez, poderia estar relacionada com uma maior susceptibilidade desses pacientes aos efeitos dos lipídeos dietéticos (ALMEIDA et al., 2010).

Outro lipídeo intensamente investigado por razões nutrigenéticas é o ácido linoleico conjugado (CLA). Os CLAs representam uma classe de isômeros do ácido linoleico com duplas ligações conjugadas. Os produtos lácteos e a carne vermelha são suas maiores fonte na alimentação. Muitos destes estudos têm demonstrado que este composto possui influência no metabolismo energético e que gera alterações no metabolismo de lipídeos e da glicose. Mas, de fato, esses ácidos graxos ganharam destaque com pesquisas que apontaram redução de massa de tecido adiposo em indivíduos (não diabéticos) e em animais (DUGAN et al., 1999; PARK et al., 1997; SISK et al., 2001; KANAYA; CHEN, 2010).

Em pacientes diabéticos, os efeitos da suplementação com o CLA sugerem melhor resposta insulínica (BELURY; MAHON; BANNI, 2003; SANTOS-ZAGO; BOTELHO; OLIVEIRA, 2008; SCHMIDT et al., 2011). Isômeros CLA *in vitro* são capazes de mediar a liberação de insulina e descreve-se ainda que seu possível meio de ação seria via ativação específica de receptores FFA1 (*free fatty acid receptor 1*) das células beta pancreáticas, o que levou ao aumento na produção de insulina estimulada por glicose (SCHMIDT et al., 2011).

Há ainda indícios de que o CLA age sobre fatores de transcrição, entre eles o NFκB, que regula a expressão dos genes que codificam citocinas pró-inflamatórias, sendo esta a causa do aumento da sensibilidade à insulina proporcionada por esse nutriente (SANTOS-ZAGO; BOTELHO; OLIVEIRA, 2008).

Contudo, existem controvérsias sobre a possibilidade do uso terapêutico do CLA. Apesar de achados recentes de possíveis benefícios desses lipídeos em pacientes diabéticos, como mencionado, existem outros indícios de efeitos adversos no uso dessa suplementação, com destaque para possível associação com o desenvolvimento de quadro de esteatose hepática (GONÇALVES et al., 2010; VYAS; KADEGOWDA; ERDMAN, 2011). Além disso, em modelos animais, o consumo do CLA não afetou o quadro de resistência insulínica (KANAYA; CHEN, 2010). Tais observações demonstram a necessidade de mais estudos para apontar de maneira mais definida o real benefício desse nutriente como alvo terapêutico no DM2.

As fibras alimentares também merecem destaque em relação à sua ação no DM2. O benefício das fibras dietéticas na prevenção de doenças é reconhecido há tempos na literatura científica, sendo a maior parte desses estudos de origem epidemiológica. Estudos mostram que uma dieta rica em grãos integrais e vegetais seria capaz de prevenir o DM2 (WANNAMETHEE et al., 2009; LANKINEN et al., 2011). Em um estudo conduzido por Hopping et al. (2010), no qual mais de setenta mil indivíduos foram avaliados por 14 anos, o consumo de grãos integrais e fibras vegetais reduziu o risco de desenvolvimento do diabetes. A partir dos resultados observados, os autores concluíram que as fibras oriundas de grãos seriam benéficas para a prevenção do diabetes em homens e mulheres. Já as fibras oriundas de vegetais teriam um efeito protetor mais pronunciado no gênero masculino, enquanto o consumo de fibras derivadas de frutas não apresentou efeito protetor significativo em ambos os gêneros (HOPPING et al., 2010). Outros estudos também sugerem que a relação entre fibras dietéticas e diabetes é dependente do gênero e ainda da idade (MEYER et al., 2000; SCHULZE et al., 2004). Esse dado ainda aponta para efeitos distintos dos diferentes tipos de fibras no DM2. De fato, o tipo de fibra dietética parece determinar sua eficácia e sua ação no DM2 (LATTIMER; HAUB, 2010).

Fibras solúveis são reconhecidas por reduzir a glicemia pós-prandial e aumentar a sensibilidade à insulina (HANAI et al., 1997; SIERRA et al., 2001; PEREIRA et al., 2002; KENDALL et al., 2008). Essa classe de fibras não está associada, a princípio, com a prevenção do DM2 (HANAI et al., 1997; FUNG et al., 2002; PAPATHANASOPOULOS; CAMILLERI, 2010), contudo apresenta capacidade de reduzir a glicemia pós-prandial, por aumentar a velocidade do esvaziamento gástrico e pelo decréscimo da absorção de macronutrientes, como resultado da viscosidade que essas fibras promovem no conteúdo gastrointestinal. Interessantemente, diferentes fibras solúveis apresentam diferentes efeitos na viscosidade e na absorção de nutrientes (LATTIMER; HAUB, 2010).

Por outro lado, fibras insolúveis, como ligninas, celulosas e hemicelulosas, não apresentam efeito na glicemia pós-prandial; de qualquer forma, há evidências epidemiológicas de que essa classe de fibras diminuiria o risco de desenvolvimento do DM2 (HANAI et al., 1997; FUNG et al., 2002). Os mecanismos de ação das fibras dietéticas insolúveis no metabolismo glicolítico pós-prandial ainda não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que as fibras insolúveis não formam gel e a fermentação dessas fibras é limitada. Tais efeitos no DM2 poderiam estar relacionados possivelmente à aceleração do tempo de passagem do bolo alimentar no trato gastrointestinal, reduzindo a absorção de carboidratos (LATTIMER; HAUB, 2010), à modulação da microbiota intestinal (BACKHED et al., 2007; CANI et al., 2007) e ainda ao aumento da sensibilidade à insulina (WEICKERT; PFEIFFER, 2008).

Uma consequência do aumento do consumo de alimentos fontes de fibras, como grãos de cereais integrais, é o consequente aumento da ingestão de magnésio. O consumo de altas quantidades de magnésio se mostrou associado a uma redução do risco de desenvolvimento do diabetes (SLAVIN et al., 1999; MEYER et al., 2000; HOPPING et al., 2010; LECUBE et al., 2012).

A deficiência de outros micronutrientes também pode contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas. Resultados interessantes já foram descritos, entre os quais o indício de que a alimentação na gravidez e na primeira infância influencia na susceptibilidade ao DM2 (WATERLAND; MICHELS, 2007; LE CLAIR et al., 2009).

Boa parte dos estudos envolvendo microelementos também é de origem epidemiológica e, normalmente, esses trabalhos relacionam a deficiência de vitaminas e minerais com o DM2. Nesse sentido, ganham destaque na literatura dados sobre vitamina D, cromo e magnésio, cujas deficiências são apontadas como fator de risco (DAVÌ; SANTILI; PATRONO, 2010; SINGH; JIALAL, 2010).

Conforme mencionado, a deficiência de vitamina D está relacionada a um maior risco de desenvolvimento de DM2 (PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010a). Em mulheres, identificou-se essa mesma relação com baixos níveis circulantes da forma ativa dessa vitamina (25-hidroxitamina D) (PITTAS et al., 2010b). Vale destacar que a vitamina D participa de eventos moleculares envolvidos na síntese e na liberação de insulina, bem como na resposta à insulina, uma vez que a vitamina D regula o fluxo de cálcio através das membranas celulares tanto das células beta quanto das células dos tecidos sensíveis à insulina (PITTAS; DAWSON-HUGHES, 2010a; WOLDEN-KIRK et al., 2011).

Outros compostos, como vitaminas antioxidantes (C e E), ácido lipoico, flavonoides e fitoestrógenos, têm se mostrado como elementos nutracêuticos ou funcionais em quadros de doenças crônicas, como é o caso da síndrome metabólica e de suas complicações, incluindo o DM2 (DAVÌ; SANTILI; PATRONO, 2010; SINGH; JIALAL, 2010). Essa relação se daria via sistemas de metilação do DNA e mecanismos epigenéticos.

Novas estratégias experimentais de investigação genética vêm sendo desenvolvidas na tentativa de se esclarecer como o meio – o que inclui, em destaque, o que se come – pode se comportar como o *onset* de doenças (WISE; KAPUT, 2009). Tal afirmação aponta para um caminho de enormes possibilidades de tratamento e/ou prevenção do DM2, por meio da maior compreensão da relação entre o alimento e os aspectos genéticos de cada indivíduo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma alimentação equilibrada associada a um estilo de vida saudável – que envolve a prática de exercícios físicos, o não tabagismo e o consumo moderado de bebidas alcoólicas – é ainda a principal orientação para se evitar o desenvolvimento das DCNT. Contudo, os avanços científicos e tecnológicos permitem hoje entender mais claramente as inter-relações que existem entre os aspectos ambientais e o estado de saúde de um indivíduo, e também por que cada um responde de maneira diferente a estes estímulos.

Compreende-se, até o momento, do ponto de vista genético, o DM2 como uma doença geneticamente heterogênea, o que implica afirmar que são necessários vários defeitos primários para que a doença se estabeleça. O avanço na identificação dos genes relacionados ao diabetes propiciará uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis tanto pela manutenção da homeostase glicídica quanto pelos defeitos que ocasionam a hiperglicemia crônica. Tal fato, então, possibilitará novas estratégias de prevenção e tratamento do DM2, como o padrão alimentar a ser adotado de modo mais específico. Assim, em um futuro promissor, o diagnóstico genético e metabólico será crítico para determinação do tratamento nutricional a ser empregado.

Os efeitos das dietas sobre os diferentes fenótipos podem ocorrer em vários estágios, desde a transcrição gênica até a síntese de proteínas. Nesta revisão, foi possível concluir que a maior parte dos estudos destaca as gorduras como nutrientes principais em termos de implicações sobre o polimorfismo do DM2 e, conseqüentemente, com efeito sobre seus fenótipos.

Muito ainda há para se elucidar sobre a interação entre nutrientes e genes, porém, em termos práticos, pode-se concluir que, entre outros tantos benefícios, a nutrigenômica permitirá que, ao se detectarem precocemente indivíduos de risco para desenvolver a doença, estes se beneficiarão de intervenções dietéticas específicas, cujos nutrientes poderão regular os processos biológicos, podendo, inclusive, prevenir o surgimento da hiperglicemia.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ALMEIDA, J. C.; GROSS, J. L.; CANANI, L. H.; ZELMANOVITZ, T.; PERASSOLO, M. S.; AZEVEDO, M. J. The Ala54Thr polymorphism of the FABP2 gene influences the postprandial fatty acids in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95, n. 8, p. 3909-3917, Aug. 2010. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2674>
- ANDRULIONYTE, L.; PELTOLA, P.; CHIASSON, J. L.; LAAKSO, M. Single nucleotide polymorphisms of PPAR α in combination with the Gly482Ser substitution of PGC-1 α and the Pro12Ala substitution of PPAR γ 2 predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. *Diabetes*, v. 55, n. 7, p. 2148-2152, July 2006. PMID:16804087. <http://dx.doi.org/10.2337/db05-1629>
- BACKHED, F.; MANCHESTER, J. K.; SEMENKOVICH, C. F.; GORDON, J. I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS*, v. 104, n. 3, p. 979-984, Jan. 2007. PMID:17210919. PMCid:1764762. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
- BAIER, L. J.; SACCHETTINI, J. C.; KNOWLER, W. C.; PAOLISSO, G.; TATARANNI, P. A.; MOCHIZUKI, H.; BENNETT, P. H.; BOGARDUS, C.; PROCHAZKA, M. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest*, v. 95, n. 3, p. 1281-1287, Mar. 1995. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117778>
- BATISTA FILHO, M. B.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública*, v. 19, sup. 1, p. 181-191, 2003. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700019>
- BELURY, M. A.; MAHON, A.; BANNI, S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr*, v. 133, n. 1, p. 2575-2605, Jan. 2003.
- BENNETT, K.; JAMES, C.; HUSSAIN, K. Pancreatic β -cell KATP channels: hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*, v. 11, n. 3, p. 157-163, Sept. 2010. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-010-9144-2>
- BILLINGS, L. K.; FLOREZ, J. C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci*, v. 1212, p. 59-77, Nov. 2010. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05838.x>
- BLASCHKE, F.; CAGLAYAN, E.; HSUEH, W. A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: their role as vasoprotective agents in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 35, n. 3, p. 561-574, Sept. 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2006.06.001>
- BONNEFOND, A.; FROGUEL, P.; VAXILLAIRE, M. The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med*, v. 16, n. 9, p. 407-416, Sept. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2010.06.004>
- BOUCHARD, C.; ORDOVAS, J. M. Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Prog Mol Biol Transl Sci*, v. 108, p. 1-15, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-398397-8.00001-0>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes mellitus*. Brasília, 2006. Caderno de Atenção Básica.
- BROZINICK JUNIOR, J. T.; BIRNBAUM, M. J. Insulin, but not contraction, activates Akt/PKB in isolated rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, v. 273, n. 24, p. 14679-14682, June 1998. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.24.14679>
- BU, L.; SALTO, L. M.; DE LEON, K. J.; DE LEON, M. Polymorphisms in fatty acid binding protein 5 show association with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 92, n. 1, p. 82-91, Feb. 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.01.005>
- CANI, P. D.; AMAR, J.; IGLESIAS, M. A.; POGGI, M.; KNAUF, C.; BASTELICA, D.; NEYRINCK, A. M.; FAVA, F.; TRHUOHY, K. M.; CHABO, C.; WAGET, A.; DELMÉE, E.; COUSIN, B.; SULPICE, T.; CHAMONTIN, B.; FERRIERES, J.; TANTI, J. F.; GIBSON, G. R.; CASTEILLA, L.; DELZENNE, N. M.; ALESSI, M. C.; BURCELIN, R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761-1772, July 2007. PMID:17456850. <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1491>
- CHAGAS, C. E.; BORGES, M. C.; MARTINI, L. A.; ROGERO, M. M. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*, v. 4, n. 1, p. 52-67, Jan. 2012. <http://dx.doi.org/10.3390/nu4010052>

CHAVES, F. R.; ROMALDINI, J. H. Diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Med.*, v. 59, p. 83-90, dez. 2002.

CHO, H.; MU, J.; KIM, J. K.; THORVALDSEN, J. L.; CHU, Q.; CRENSHAW, E. B.; KAESTNER, K. H.; BARTOLOMEI, M. S.; SHULMAN, G. I.; BIRNBAUM, M. J. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*, v. 292, n. 5522, p. 1728-1731, June 2001.

COLLINS, F. S.; GREEN, E. D.; GUTTMACHER, A. E.; GUYER, M. S. A vision for the future of genomics research. *Nature*, v. 422, n. 6934, p. 835-847, Apr. 2003.

COUTINHO, J. G.; GENTIL, P. C.; TORAL, N. A. desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. *Cad Saúde Pública*, v. 24, sup. 2, p. 332-340, 2008.

DAVÌ, G.; SANTILI, F.; PATRONO, C. Nutraceuticals in Diabetes and Metabolic Syndrome. *Cardiovasc Ther.*, v. 28, n. 4, p. 216-226, Aug. 2010. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00179.x>

DJOUSSÉ, L.; GAZIANO, J. M.; BURING, J. E.; LEE, I. L. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.*, v. 93, n. 1, p. 143-150, Oct. 2011. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.005603>

DINNEEN, S.; GERICH, J.; RIZZA, R. Carbohydrate metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, v. 327, n. 10, p. 707-713, Sept. 1992. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199209033271007>

DORIA, A.; PATTI, M. E.; KAHN, C. R. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab.*, v. 8, n. 3, p. 188-200, Sept. 2008.

DUGAN, M. E. R.; AALHUS, J. L.; JEREMIAH, L. E.; KRAMER, J. K. G.; SCHAEFER, A. L. The effects of feeding conjugated linoleic acid on subsequent pork quality. *Can. J. Anim. Sci.*, v. 79, n. 1, p. 45-51, 1999.

ESPÍRITO-SANTO, M. B.; SOUZA, L. M. E.; SOUZA, A. C. G.; FERREIRA, F. M.; SILVA, C. N. M. R.; TAITSON, P. F. Adesão dos portadores de diabetes mellitus ao tratamento farmacológico e não farmacológico na atenção primária à saúde. *Rev Enfermagem Revista*, v. 15, n. 1, p. 88-101, jan./abr. 2012.

FEDOR, D.; KELLEY, D. S. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin*

Clin Nutr Metab Care, v. 12, n. 2, p. 138-146, Mar. 2009. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283218299>

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, nov./dez. 2008.

FISCHER, A.; FISHER, E.; MÖHLIG, M.; SCHULZE, M.; HOFFMANN, K.; WEICKERT, M. O.; SCHUELER, R.; OSTERHOFF, M.; PFEIFFER, A. F.; BOEING, H.; SPRANGER, J. KCNJ11 E23K affects diabetes risk and is associated with the disposition index: results of two independent German cohorts. *Diabetes Care*, v. 31, n. 1, p. 87-89, Sept. 2008. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1157>

FROGUEL, P.; VELHO, G. Molecular genetics of maturity onset diabetes of the young. *Trends Endocrinol Metab.*, v. 10, n. 4, p. 142-146, May 1999. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00134-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00134-9)

FUNG, T. T.; HU, F. B.; PEREIRA, M. A.; LIU, S.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr.*, v. 76, n. 3, p. 535-540, Sept. 2002.

GEORGE, S.; ROCHFORD, J. J.; WOLFRUM, C.; GRAY, S. L.; SCHINER, S.; WILSON, J. C.; SOOS, M. A.; MURGATROYD, P. R.; WILLIAMS, R. M.; ACERINI, C. L.; DUNGER, D. B.; BARFORD, D.; UMPLEBY, A. M.; WAREHAM, N. J.; DAVIES, H. A.; SCHAFER, A. J.; STOFFEL, M.; O'RAHILLY, S.; BARROSO, I. A family with severe insulin resistance and diabetes mellitus due to a missense mutation in AKT2. *Science*, v. 28, n. 5675, p. 1325-1328, May 2004.

GLOYN, A. L.; PEARSON, E. R.; ANTCLIFF, J. F.; PROKS, P.; BRUINING, G. J.; SLINGERLAND, A. S.; HOWARD, N.; SRINIVASAN, S.; SILVA, J. M.; MOLNES, J.; EDGHILL, E. L.; FRAYLING, T. M.; TEMPLE, I. K.; MACKAY, D.; SHIELD, J. P.; SUMNIK, Z.; VAN RHIJN, A.; WALES, J. K.; CLARK, P.; GORMAN, S.; AISENBERG, J.; ELLARD, S.; NJØLSTAD, P. R.; ASHCROFT, F. M.; HATTERSLEY, A. T. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med.*, v. 350, n. 18, p. 1838-1849, Apr. 2004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032922>

GONÇALVES, D. C.; LIRA, F. S.; CARNEVALI JUNIOR, L. C.; ROSA, J. C.; PIMENTEL, G. D.;

- SEELAENDERL, M. Conjugated Linoleic Acid: good or bad nutrient. *Diabetol Metab Syndr.*, v. 62, n. 2, p. 1-2, 2010.
- GRARUP, N.; ALBRECHTSEN, A.; EK, J.; BORCH-JOHNSEN, K.; JØRGENSEN, T.; SCHMITZ, O.; HANSEN, T.; PEDERSEN, O. Variation in the peroxisome proliferator-activated receptor delta gene in relation to common metabolic traits in 7,495 middle-aged white people. *Diabetologia*, v. 50, n. 6, p. 1201-1208, abr. 2007. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0668-2>
- HANAI, H.; IKUMA, M.; SATO, Y.; IIDA, T.; HOSODA, Y.; MATSUSHITA, I.; NOGAKI, A.; YAMADA, M.; KANEKO, E. Long-term effects of water-soluble corn bran hemicellulose on glucose tolerance in obese and non-obese patients: improved insulin sensitivity and glucose metabolism in obese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem.*, v. 61, n. 8, p. 1358-1361, Aug. 1997. <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.61.1358>
- HARFORD, K. A.; REYNOLDS, C. M.; MCGILLICUDDY, F. C.; ROCHE, H. M. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc.*, v. 70, n. 4, p. 408-417, Nov. 2011. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665111000565>
- HARTWEG, J.; FARMER, A. J.; PERERA, R.; HOLMAN, R. R.; NEIL, H. A. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, v. 50, n. 8, p. 1593-1602, ago. 2007.
- HEGELE, R. A.; CAO, H.; HARRIS, S. B.; ZINMAN, B.; HANLEY, A. J.; ANDERSON, C. M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 85, n. 5, p. 2014-2019, May 2000. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.85.5.2014>
- HENI, M.; KETTERER, C.; THAMER, C.; HERZBERG-SCHÄFER, S. A.; GUTHOFF, M.; STEFAN, N.; MACHICAO, F.; STAIGER, H.; FRITSCH, A.; HÄRING, H. U. Glycemia determines the effect of type 2 diabetes risk genes on insulin secretion. *Diabetes*, v. 59, n. 12, p. 3247-3252, Dec. 2010. <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0674>
- HOPPING, B.; ERBER, E.; GRANDINETTI, A.; VERHEUS, M.; KOLONEL, L. N.; MASKARINEC, G. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii. *J Nutr.*, v. 140, n. 1, p. 68-74, Jan. 2010. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.109.112441>
- KANAYA, N.; CHEN, S. Conjugated linoleic acid reduces body weight gain in ovariectomized female C57BL/6J mice. *Nutr Res.*, v. 30, n. 10, p. 714-721, out. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2010.09.001>
- KAPUT, J.; DAWSON, K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenômica research: A case for dimensionality reduction? *Mutat Res.*, v. 622, n. 1-2, p. 19-32, Sept. 2007.
- KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R. L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics*, v. 16, n. 2, p. 166-177, Jan. 2004.
- KAUSHIK, M.; MOZAFFARIAN, D.; SPIEGELMAN, D.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.*, v. 90, n. 3, p. 613-20, Sept. 2009. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27424>
- KENDALL, C. W. C.; ESFAHANI, A.; HOFFMAN, A. J.; EVANS, A.; SANDERS, L. M.; JOSSE, A. R.; VIDGEN, E.; POTTER, S. M. Effect of novel maize-based dietary fibers on postprandial glycemia and insulinemia. *J Am Coll Nutr.*, v. 27, n. 6, p. 711-718, Dec. 2008.
- KOHN, A. D.; SUMMERS, S. A.; BIRNBAUM, M. J.; ROTH, R. A. Expression of a constitutively active Akt Ser/Thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation. *J Biol Chem.*, v. 271, n. 49, p. 31372-31378, Dec. 1996. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.49.31372>
- LANKINEN, M.; SCHWAB, U.; KOLEHMAINEN, M.; PAANANEN, J.; POUTANEN, K.; MYKKÄNEN, H.; SEPPÄNEN-LAAKSO, T.; GYLLING, H.; UUSITUPA, M.; OREŠIČ, M. Whole grain products, fish and bilberries alter glucose and lipid metabolism in a randomized, controlled trial: the Sysdimet study. *PLoS One*, v. 6 e22646, p. 1-13, 2011.
- LATTIMER, J. M.; HAUB, M. D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, v. 2, n. 12, p. 1266-1289, Dec. 2010. <http://dx.doi.org/10.3390/nu2121266>
- LE CLAIR, C.; ABBI, T.; SANDHU, H.; TAPPIA, P. S. Impact of maternal undernutrition on diabetes and cardiovascular disease risk in adult offspring. *Can J Physiol*

Pharmacol., v. 87, n. 3, p. 161-179, 2009. <http://dx.doi.org/10.1139/Y09-006>

LECUBE, A.; BAENA-FUSTEGUERAS, J. A.; FORT, J. M.; PELEGRÍ, D.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS One*, v. 7, p. e30599, 2012. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030599>

LINDI, V. I.; UUSITUPA, M. I. J.; LOUHERANTA, A.; ERIKSSON, J. G.; VALLE, T. T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P.; KEINANEN-KIUKAANNIEMI, C.; LAAKSO, M. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Diabetes*, v. 51, n. 8, p. 2581-2586, Aug. 2002. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2581>

LIU, Y.; GONG, L.; LI, D.; FENG, Z.; ZHAO, L.; DONG, T. Effects of fish oil on lymphocyte proliferation, cytokine production and intracellular signalling in weanling pigs. *Arch Tierernabr.*, v. 57, n. 3, p. 151-165, June 2003.

LU, L.; WU, Y.; QI, Q.; LIU, C.; GAN, W.; ZHU, J.; LI, H.; LIN, X. Associations of type 2 diabetes with common variants in PPARG and the modifying effect of vitamin D among middle-aged and elderly chinese. *PLoS One*, v. 7 e34895, p. 1-6, 2012.

MA, Y.; WANG, S. Q.; XU, W. R.; WANG, R. L.; CHOU, K. C. Design novel dual agonists for treating type-2 diabetes by targeting peroxisome proliferator-activated receptors with core hopping approach. *PLoS One*, v. 7 e38546, p. 1-9, 2012.

MALANDRINO, N.; SMITH, R. J. Personalized medicine in diabetes. *Clin Chem.*, v. 57, p. 231-240, 2011. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2010.156901>

MALECKI, M. T.; KLUPA, T. Type 2 diabetes mellitus: from gene to disease. *Pharmacol Rep.*, v. 57, p. 20-32, 2005.

MANSEGO, M. L.; MARTÍNEZ, F.; MARTÍNEZ-LARRAD, M. T.; ZABENA, C.; ROJO, G.; MORCILLO, S.; SORIGUER, F.; MARTÍN-ESCUADERO, J. C.; SERRANO-RÍOS, M.; REDON, J.; CHAVES, F. J. Common variants of the liver fatty acid binding protein gene influence the risk of type 2 diabetes and insulin resistance in Spanish population. *PLoS One*, v. 7, e31853, 2012.

McGEOCH, S. C.; HOLTROP, G.; FYFE, C.; LOBLEY, G. E.; PEARSON, D. W. M.; ABRAHAM, P.; MEGSON, I. L.; MACRURY, S. M.; JOHNSTONE, A. M. Food intake and dietary glycaemic index in free-living adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, v. 3, p. 683-693, 2011.

MEYER, K. A.; KUSHI, L. H.; JACOBS, D. R.; SLAVIN, J.; SELLERS, T. A.; FOLSOM, A. R. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.*, v. 71, n. 4, p. 921-930, Apr. 2000.

MOLENA-FERNANDES, C. A.; TASCIA, R. S.; PELLOSO, S. M.; CUMAN, R. K. N. A importância da associação de dieta e de atividade física na prevenção e controle do Diabetes mellitus tipo 2. *Acta sci, Health Sci.*, v. 27, n. 2, p. 195-205, July/Dec. 2005.

MOUREK, J.; MOUREK JUNIOR, J. Developmentally dependent and different roles of Fatty acids omega-6 and omega-3. *Prague Med Rep.*, v. 112, n. 2, p. 81-92, 2011.

OH, D. Y.; TALUKDAR, S.; BAE, E. J.; IMAMURA, T.; MORINAGA, H.; FAN, W.; LI, P.; LU, W. J.; WATKINS, S. M.; OLEFSKY, J. M. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, v. 142, n. 5, p. 687-98, Sept. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.041>

OLIVEIRA, C. S. V.; FURUZAWA, G. K.; REIS, A. F. O diabetes mellitus do tipo MODY. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 46, n. 2, p. 186-192, 2002.

ORDOVAS, J. M. Genotype-Phenotype Associations: Modulation by Diet and Obesity. *Obesity*, v. 16, sup. 3, p. S40-S46, Dec. 2008.

O'RAHILLY, S. Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature. *Biochem Soc Trans.*, v. 35, n. 1, p. 33-36, Feb. 2007. <http://dx.doi.org/10.1042/BST0350033>

PAPATHANASOPOULOS, A.; CAMILLERI, M.; Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions. *Gastroenterology*, v. 138, n. 1, p. 65-72, Jan. 2010. PMID:19931537. PMCID:2903728. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.045>

PARK, Y.; ALBRIGHT, K. J.; LIU, W.; STORKSON, J. M.; COOK, M. E.; PARIZA, M. W. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids*, v. 32, n. 8, p. 853-858, Aug. 1997.

- PEARSON, E. R.; FLECHTNER, I.; NJOLSTAD, P. R.; MALECKI, M. T.; FLANAGAN, S. E.; LARKIN, B.; ASHCROFT, F. M.; KLIMES, I.; CODNER, E.; IOTOVA, V.; SLINGERLAND, A. S.; SHIELD, J.; ROBERT, J. J.; HOLST, J. J.; CLARK, P. M.; ELLARD, S.; SØVIK, O.; POLAK, M.; HATTERSLEY, A. T. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*, v. 355, p. 467-477, Aug. 2006. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061759>
- PEREIRA, A. F.; SANTOS, M. D.; CICOGNA, A. C.; PADOVANI, C. R.; SOARES, EDE A.; BURINI, R. C. Detection of altered risk factors in hospitalized patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*, v. 79, n. 3, p. 256-68, set. 2002. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002001200006>
- PITTAS, A.; DAWSON-HUGHES, B. Vitamin D and diabetes. *J Sterol Biochem Mol Biol*, v. 121, n. 1-2, p. 425-429, July 2010a. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.042>
- PITTAS, A. G.; SUN, Q.; MANSON, J. E.; DAWSON-HUGHES, B.; HU, F. B. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, v. 33, n. 9, p. 2021-2023, Sept. 2010b. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0790>
- REIS, A. F.; VELHO, G. Bases genéticas dos diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 46, n. 4, p. 426-32, ago. 2002.
- SAGEN, J. V.; RAEDER, H.; RATHOUT, E.; SHEHADEH, N.; GUDMUNDSSON, K.; BAEVRE, H.; ABUELO, D.; PHORNPHUTKUL, C.; MOLNES, J.; BELL, G. I.; GLOYN, A. L.; HATTERSLEY, A. T.; MOLVEN, A.; SOVIK, O.; NJOLSTAD, P. R. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initiation response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*, v. 53, n. 10, p. 2713-2718, Oct. 2004.
- SANTOS-ZAGO, L. F.; BOTELHO, A. P.; OLIVEIRA, A. C. Os efeitos do ácido linoléico conjugado no metabolismo animal: avanço das pesquisas e perspectivas para o futuro. *Rev Nutr Campinas*, v. 21, n. 2, p. 195-221, mar./abr. 2008.
- SAXENA, R.; VOIGHT, B. F.; LYSENKO, V.; BURTT, N. P.; BAKKER, P. W.; CHEN, H.; ROIX, J. J.; KATHIRESAN, S.; HIRSCHHORN, J. N.; DALY, M. J.; HUGHES, T. E.; GROOP, L.; ALTSHULER, D. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*, v. 316, n. 5829, p. 1331-1336, July 2007.
- SCOTT, L. J.; MOHLKE, K. L.; BONNYCASTLE, L. L.; WILLER, C. J.; LI, Y.; DUREN, W. L.; ERDOS, M. R.; STRINGHAM, H. M.; CHINES, P. S.; JACKSON, A. U.; PROKUNINA-OLSSON, L.; DING, C. J.; SWIFT, A. J.; NARISU, N.; HU, T.; PRUIM, R.; XIAO, R.; LI, X. Y.; CONNEELY, K. N.; RIEBOW, N. L.; SPRAU, A. G.; TONG, M.; WHITE, P. P.; HETRICK, K. N.; BARNHART, M. W.; BARK, C. W.; GOLDSTEIN, J. L.; WATKINS, L.; XIANG, F.; SARAMIES, J.; BUCHANAN, T.A.; WATANABE, R. M.; VALLE, T. T.; KINNUNEN, L.; ABECASIS, G. R.; PUGH, E. W.; DOHENY, K. F.; BERGMAN, R. N.; TUOMILEHTO, J.; COLLINS, F. S.; BOEHNKE, M. A genome-wide association study of type 2 diabetes in finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, v. 316, n. 5829, p. 1341-1345, June 2007. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1142382>
- SCHULZE, M. B.; LIU, S.; RIMM, E. B.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr*, v. 80, n. 2, p. 348-356, Aug. 2004.
- SHIN, H. D.; KIM, L. H.; PARK, B. L.; JUNG, H. S.; CHO, Y. M.; MOON, M. K.; LEE, H. K.; PARK, K. S. Polymorphisms in fatty acid-binding protein-3 (FABP3) - putative association with type 2 diabetes mellitus. *Hum Mutat*, v. 22, n. 2, p. 1-8, Aug. 2003.
- SCHMIDT, J.; LIEBSCHER, K.; MERTEN, N.; GRUNDMANN, M.; MIELENZ, M.; SAUERWEIN, H.; CHRISTIANSEN, E.; DUE-HANSEN, M. E.; ULVEN, T.; ULLRICH, S.; GOMEZA, J.; DREWKE, C.; KOSTENIS, E. Conjugated linoleic acids mediate insulin release through islet G protein-coupled receptor FFA1/GPR40. *J Biol Chem*, v. 286, n. 14, p. 11890-11894, Apr. 2011.
- SCHWANSTECHE, C.; MEYER, U.; SCHWANSTECHE, M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes*, v. 51, n. 3, p. 875-879, Mar. 2002. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.3.875>
- SIERRA, M.; GARCIA, J. J.; FERNANDEZ, N.; DIEZ, M. J.; CALLE, A. P.; SAHAGUN, A. M. Effects of ispaghula husk and guar gum on postprandial glucose

and insulin concentrations in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.*, v. 55, n. 4, p. 235-243, Apr. 2001. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601147>

SINGH, U.; JIALAL, I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev.*, v. 66, p. 646-657, Oct. 2010. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x>

SISK, M. B.; HAUSMAN, D. B.; MARTIN, R. J.; AZAIN, M. J. Dietary conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese Zucker rats. *J Nutr.*, v. 131, n. 6, p. 1668-1674, June 2001.

SLAVIN, J. L.; MARTINI, M. C.; JACOBS, D. R.; MARQUART, L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr.*, v. 70, p. 459S-463S, Sept. 1990.

SORIGUER, F.; MORCILLO, S.; CARDONA, F.; ROJO-MARTÍNEZ, G.; DE LA CRUZ ALMARÁZ, M.; RUIZ DE ADANA MDE, L.; OLVEIRA, G.; TINAHONES, F.; ESTEVA, I. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr.*, v. 136, n. 9, p. 2325-2330, Sept. 2006.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.*, v. 365, n. 9467, p. 1333-1346, Apr. 2005. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)

TANIGUCHI, C. M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, v. 7, n. 2, p. 85-96, Feb. 2006. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm1837>

UEKI, K.; YAMAMOTO-HONDA, R.; KABURAGII, Y.; YAMAUCHI, T.; TOBE, K.; BURGERING, B. M. T.; COFFERI, P. J.; KOMURO, I.; AKANUMA, Y.; YAZAKI, Y.; KADOWAKI, T. Potential role of protein kinase B in insulin-induced glucose transport, glycogen synthesis, and protein synthesis. *J Biol Chem.*, v. 273, n. 9, p. 5315-5322, Feb. 1998.

VÄNTTINEN, M.; NUUTILA, P.; KUULASMAA, T.; PIHLAJAMÄKI, J.; HÄLLSTEN, K.; VIRTANEN, K. A.; LAUTAMÄKI, R.; PELTONIEMI, P.; TAKALA, T.; VILJANEN, A. P.; KNUUTI, J.; LAAKSO, M. Single nucleotide polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor delta gene are associated with skeletal muscle glucose uptake. *Diabetes.*, v. 54, n. 12, p. 3587-3591, Dec. 2005. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3587>

VARMA, V.; WISE, C.; KAPUT, J. Carbohydrate metabolic pathway genes associated with quantitative trait loci (QTL) for obesity and type 2 diabetes: identification by data mining. *Biotechnol J.*, v. 5, n. 9, p. 942-949, Sept. 2010. PMID:20845384. <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201000067>

VYAS, D.; KADEGOWDA, A. K.; ERDMAN, R. A. Dietary conjugated linoleic acid and hepatic steatosis: species-specific effects on liver and adipose lipid metabolism and gene expression. *J Nutr Metabol.*, v. 2012, p. 1-13, 2011.

ZECCHIN, H. G.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Bases genéticas da resistência à insulina, da síndrome metabólica e do diabetes. *Rev Soc Cardiol.*, v. 14, n. 3, p. 508-520, maio/jun. 2004.

ZIMMERMAN, A. W.; VEERKAMP, J. H. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci.*, v. 59, n. 7, p. 1096-1116, July 2002. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-002-8490-y>

WANNAMETHEE, S. G.; HINCUP, P. H.; THOMAS, M. C.; SATTAR, N. Associations between dietary fiber and inflammation, hepatic function, and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.*, v. 32, n. 10, p. 1823-1825, Oct. 2009.

WATERLAND, R. A.; MICHELS, K. B. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.*, n. 27, p. 363-388, 2007.

WEICKERT, M. O.; PFEIFFER, A. F. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr.*, v. 138, n. 3, p. 439-442, Mar. 2008.

WISE, C.; KAPUT, J. A strategy for analyzing gene-nutrient interactions in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.*, v. 3, n. 4, p. 710-721, July 2009.

WOLDEN-KIRK, H.; OVERBERGH, L.; CHRISTESEN, H. T.; BRUSGAARD, K.; MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol.*, v. 347, n. 1-2, p. 106-120, Dec. 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.08.016>

Recebido para publicação em 21/11/11.
Aprovado em 24/08/12.