

APLICAÇÃO DA GENÔMICA NUTRICIONAL NO CUIDADO DO DIABETES MELLITUS 2: REVISÃO DE LITERATURA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES¹; MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS²; NATHÁLIA ALINE PEREIRA DE SOUZA³; SAELLEN CRISTINA FERREIRA DE SOUZA⁴; CAMILA PINHEIRO PEREIRA⁵

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; moraescassia2807@gmail.com¹;

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; maria.vasconcelos03@aluno.unifametro.edu.br²;

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; nathalia.souza@aluno.unifametro.edu.br³;

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; saellen.sousa@aluno.unifametro.edu.br⁴;

Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro; camila.pereira@professor.unifametro.edu.br⁵.

Área Temática: Alimentos, nutrição e saúde

Encontro Científico: IX Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

RESUMO

Introdução: A nutrigenômica, nutrigenética e epigenômica são subáreas da genômica nutricional. O diabetes Mellitus é uma alteração metabólica de alta prevalência mundial, no qual, são necessário novas estratégias para controle da doença. As intervenções dietéticas oferecem possibilidades para reduzir o risco de uma série de doenças metabólicas, com isso, determinados nutrientes influenciam certas funções celulares, como a regulação de vias metabólicas por meio da interação genômica, exercendo resultados de saúde mais preciso.

Objetivo: Reunir dados da literatura sobre a importância e a aplicação da genômica nutricional no manejo de indivíduo diabéticos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, com a coleta de dados feita no mês de setembro utilizando os descritores da plataforma Decs/Mesh, artigos publicados nos últimos dez anos, nos idiomas em inglês e português. **Resultados:** A nutrigenômica é baseada em estudos de associação do genoma, que identificam diversas relações que influenciam diretamente as características multifatoriais do diabetes tipo 2. Os genes sofrem vários estímulos internos e externos, sendo a interação gene-nutriente um determinante na modulação gênica, onde diferentes componentes dos alimentos demonstram a capacidade em aumentar ou reduzir a expressão gênica, influenciando tanto na promoção de saúde, como na etiologia de algumas doenças. **Considerações finais:** A importância dos fatores genéticos na etiologia do diabetes tipo 2 já está bem elucidada, porém verificou-se a necessidade de mais estudos relacionando as

interações genes-nutrientes com a doença, assim como pesquisas mais fundamentadas, baseadas na nutrição personalizada, a fim de promover saúde e qualidade de vida para indivíduos diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Genética; Ciências da Nutrição; Qualidade de Vida.

INTRODUÇÃO

A publicação da sequência completa do genoma humano promoveu impactos em diversas áreas do conhecimento, inclusive na nutrição. O sequenciamento do genoma vem permitindo um aprofundamento mais preciso dos genes e de suas respectivas funções, o que possibilita a identificação de variações na sequência de nucleotídeos do DNA entre indivíduos e a observação de diferenças nas respostas individuais diante de fatores ambientais, como a alimentação (COMINETTI; ROGERO; HORST, 2017).

Diante disso, surge a genômica nutricional, que objetiva elucidar as repercussões para a saúde da interação nutriente-gene. Essa área engloba três principais subáreas: a nutrigenômica, a nutrigenética e a epigenômica nutricional. A nutrigenômica estuda a modulação da expressão gênica por nutrientes e compostos bioativos (CBAs) presentes nos alimentos. Já, a nutrigenética estuda a influência da variabilidade genética entre os indivíduos em relação às suas necessidades nutricionais, promoção da saúde e risco de desenvolvimento de Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como o diabetes mellitus (DM). A epigenômica nutricional estuda a influência de nutrientes e CBAs presentes nos alimentos em relação aos mecanismos epigenéticos que regulam a atividade e expressão gênica (CUPPARI, 2019). Os estudos genômicos relacionam fatores nutricionais na regulação de genes que influenciam os processos celulares no âmbito do genoma (ROSS *et al.*, 2016).

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 425 milhões de pessoas com DM mundialmente (SBD, 2019). De acordo com a nona edição do Atlas de Diabetes (2019) do *International Diabetes Federation* (IDF), aproximadamente 463 milhões de adultos entre 20 e 79 anos viviam com diabetes em 2019 e esse número aumentará em 2045, para 700 milhões.

Com o aumento mundial do DM é necessário buscar novas estratégias para controle da doença. Como o hábito alimentar e o estilo de vida são uma das principais causas para

desenvolvimento do DM, as intervenções dietéticas oferecem possibilidades significativas de estratégias de baixo custo para reduzir o risco de uma série de doenças metabólicas e / ou melhorar o resultado do prognóstico (SIKALIDIS, 2018; SBD, 2019).

Assim, pode-se demonstrar a capacidade de determinados nutrientes de influenciar certas funções celulares, bem como a regulação de várias vias metabólicas por meio da interação genômica. Os nutrientes podem influenciar as respostas celulares e, portanto, exercer um efeito sobre os parâmetros e resultados de saúde (SIKALIDIS, 2018).

Contudo, essa revisão de literatura busca coletar dados sobre a importância e a aplicação dos estudos no campo da genômica nutricional para prevenção, promoção da saúde e cuidados no manejo do indivíduo com DM.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A coleta dos dados aconteceu no mês de setembro com a busca dos estudos na base de dados eletrônica Public/Publisher MEDLINE (PUBMED) e Biblioteca virtual em saúde (BVS). Os descritores usados para a busca dos artigos foram identificados e selecionados dentro da plataforma DeCS (Descritores em ciência da saúde), sendo os descritores escolhidos: Diabetes Mellitus, Genetics, nutrientes, nutrigenomics e Diet, food and nutrition.

Para as pesquisas nas bases de dados eletrônicas foi realizado o agrupamento dos descritores com o operador booleano “AND”. Os agrupamentos realizados foram: “Diabetes Mellitus AND Nutrigenomics”, “Diabetes Mellitus AND Genetics AND Nutrigenomics” e “Diabetes Mellitus AND Genetics AND Nutrigenomics AND Diet, food and nutrition” selecionando os estudos obtidos com a pesquisa de acordo com os critérios de inclusão e exclusão desse trabalho.

A pesquisa tem como critérios de inclusão artigos referentes à temática abordada dentro dos últimos dez anos, no idioma em inglês, literaturas de nutrição dentro do período estabelecido e estudos com seres humanos e roedores sobre genômica nutricional e sua aplicação no manejo do DM. Quanto aos critérios de exclusão, foram: editoriais, carta do editor, revisões de literatura e artigos repetidos entre as bases de dados. A presente revisão integrativa assegura os aspectos éticos, certificando a autoria dos artigos pesquisados, apresentando as citações e referências dos autores de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nutrigenômica se baseia em estudos de associação do genoma (GWAS), que identificam diversas relações que influenciam diretamente as características multifatoriais do DM2 (MAHAJAN; ROTTER; MCCARTHY, 2018). GWAS envolve a identificação de variantes de sequência, incluindo os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polyformisms* – SNPs), em aplicações por todo o genoma humano, a partir dos SNPs associados, as doenças são rastreadas (REN; LI, 2019).

A importância dos fatores genéticos na etiologia do DM já está bem estabelecida, a identificação de genes associados a quaisquer características da doença, envolve uma variedade de estudos e estratégias experimentais. Seis genes (GCK, HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α , IPF-1 e NEUROD1), são responsáveis pela maioria das formas monogênicas de diabetes, identificadas em estudos familiares que representam até 5% de todos os casos de DM2 (HARRINGTON; PHILLIPS, 2014).

Os genes sofrem influências de vários estímulos externos (ambientais) e internos, sendo a interação gene-nutriente é um importante determinante na modulação gênica. Diversos estudos relacionam os fatores genéticos contribuindo para o aumento dos riscos de DM2 (HARRINGTON; PHILLIPS, 2014). Assim, o papel da dieta relacionado aos aspectos da nutrigenômica, exercem uma importante relação com o desenvolvimento de DCNTs, como o diabetes (SCHMIDT; SODER; BENETTI, 2019).

Diferentes componentes dos alimentos (nutrientes e CBA), demonstram a capacidade em aumentar ou reduzir a expressão gênica, influenciando tanto na promoção de saúde, como na etiologia de algumas doenças. Alguns nutrientes, por exemplo a vitamina A e D, atuam como ativadores de receptores nucleares, induzindo ou inibindo a expressão gênica. Por outro lado, os CBA, como por exemplo o resveratrol, podem influenciar vias de sinalização indiretamente, resultando no aumento ou redução da translocação de fatores de transcrição do citoplasma para o núcleo celular, desencadeando a transcrição gênica (ROSSI; POLTRONIERI, 2019). A identificação de interações inflamatórias entre gene-nutriente pode facilitar a identificação de indivíduos com alto risco de DM2 (MURPHY *et al.*, 2019).

Segundo Ortega-Azorin *et al.* (2012), em um estudo caso-controle, avaliando 7.052 participantes, sendo 3.430 casos de diabetes tipo 2 e 3.622 controles não diabéticos submetidos a uma dieta mediterrânea (MedDiet), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas frequências dos genótipos FTO rs0039609 ou o MC4R polimorfismos



rs17782313 entre os indivíduos diabéticos e não diabéticos. Porém, foi observado uma interação relevante entre a adesão da MedDiet e esses polimorfismos na determinação do DM2. Quando a adesão à dieta era baixa, os portadores do alelo de risco apresentaram maiores chances de DM2 prevalente, enquanto os que tiveram alta adesão à dieta, não houveram associações desses polimorfismos com o DM2. Os autores ainda observaram uma importante interação gene-dieta entre os polimorfismos FTO rs0039609 e MC4R rs17782313 e a ingestão de folato, sendo este nutriente um possível modulador do DM2, porém é necessário que mais estudos sejam realizados.

Murphy *et al.* (2019), avaliaram a interação de gorduras saturadas com variantes genéticas. Foi observado que a alta ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) na dieta, acentua ainda mais o impacto inflamatório nos genótipos C3 e C3 circulantes, e aumentam a resistência à insulina (RI) desempenhando um papel fundamental na patogênese do DM2. Além disso, os AGS agem como um gatilho de domínio da pirina do receptor do tipo nasal contendo-3 (NLRP3), iniciando e ativando a interleucina-1 (IL-1) e levando à RI. O papel da gordura dietética na modulação da atividade do NLRP3 é suma importância para a etiologia do DM2, onde polimorfismos no NLRP3 gene mostraram associações com a doença.

De acordo com Klahold *et al.* (2020), a insuficiência de vitamina D prejudica a homeostase da glicose e confere maiores chances ao diagnóstico de DM2. Além de fatores ambientais, a diversidade genética do sistema de vitamina D, definida por SNPs, também influencia os níveis séricos desta vitamina. Os autores buscaram investigar os SNPs do sistema de vitamina D em pacientes com DM2. Dados de até 553 pacientes com DM2 e 916 controles saudáveis, foram analisados. O estudo confirmou que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes com DM2, onde são afetados funcionalmente por baixos níveis do metabólito ativo 1,25 (OH)₂D₃. Observou-se também que os genes do sistema de vitamina D afetam os riscos de DM2, porém a associação de causa e efeito ainda permanece não esclarecida.

Em um outro estudo, Jia *et al.* (2020), avaliaram o consumo de frutas, hipotetizando uma interação gene-dieta no que diz respeito aos riscos de DM2. Para analisar esta hipótese, foram investigados o consumo de frutas frescas por 11.657 indivíduos asiáticos de uma comunidade chinesa, onde 27% representavam os pacientes com diabetes. Foi observado que os pacientes com maiores frequências no consumo de frutas (>3 vezes/semana), a prevalência de diabetes diminuiu significativamente em cerca de 56%. Os escores de risco genético associados ao DM2 e características da glicose

foram atenuados em um maior nível de ingestão de frutas. Apesar dos resultados, os autores realçam a importância de mais pesquisas por existirem preocupações com a sobrecarga glicêmica por frutas de alto índice glicêmico.

A variação genética dos indivíduos contribui para a heterogeneidade interpessoal, o que reflete na resposta à nutrição. Neste contexto, estudos já relatam intervenções mais específicas, a nutrição personalizada, que se baseia em características genotípicas individuais e podem ter impacto direto e dramático na vida de crianças afetadas por doenças metabólicas monogênicas familiares, realçando ainda mais a importância da interação gene-nutriente (BASHIARDES; ABDEEN; ELINAV, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os campos da genômica nutricional buscam elucidar as interações gene-nutrientes, a fim de que seja alcançada uma nutrição personalizada tanto para a promoção de saúde como para o tratamento de doenças, como o DM, avaliando as relações dos alimentos e polimorfismos. Porém, verificou-se que são necessários mais estudos sejam realizados para uma melhor e maior compreensão dos nutrientes e genes envolvidos na etiologia do DM, assim também como estilos de dietas podem afetar ou contribuir para a relação saúde/doença. Muitos estudos não estão validados, e os resultados mais atualizados são escassos.

REFERÊNCIAS

BASHIARDES, S.; ABDEEN, S. K.; ELINAV, E. Personalized Nutrition: Are We There Yet?. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 69, n. 6, Dec. 2019.

COMINETTI, C.; ROGERO, M.M.; HORST, M.A. **Gênômica Nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2017.

CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2019.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, SBD 2019 – 2020/ Organização José Edígio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Clannad; 2019.

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, Apr. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Atlas de diabetes IDF. 9. ed. 2019. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Acesso em: 08 de setembro de 2021.



CONEXÃO UNIFAMETRO 2021

XVII SEMANA ACADÊMICA

ISSN: 2357-8645

JIA, X; LIPING, X; HUAJIE, D; WEN, Z; CHANJUAN, D; TIANGE, W; MIAN, L; ZHIYUN, Z; YU, X; JIELI, L; YUFANG, B; WEIQING, W; YUHONG, C; MIN, X; GUANG, N. Fruit intake, genetic risk and type 2 diabetes: a population-based gene-diet interaction analysis. **European Journal of Nutrition**, p. 1-11, Jan. 2021.

KLAHOLD, E; MARISSA, PM; FRANZISKA, B; CHRISTIAN, S; SABINE, W; KLAUS, B. Vitamin D in Type 2 Diabetes: Genetic Susceptibility and the Response to Supplementation. **Hormone and Metabolic Research**, v. 52, n. 07, p. 492-499, Jun. 2020.

MAHAJAN, A.; ROTTER, J. I.; MCCARTHY, M. I. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fina-mapping in the type 2 diabetes. **Nature Genetics**, v. 50, n. 4, p. 559-571, Apr. 2018.

MURPHY, A.M.M; CAREN, E.S; LEANNE, M. M; JACK, L. F; TOSHIKO, T; KRIS, R; RAYMOND N; ROZENN, N.L; MIKA, K; JOSÉE, D; TRUDY, V; EIRINI, M; DENNIS, O. MK; OLLI, T. R; JAEYOUNG, H; ABBAS, D; GEORGE, D; RENÉE, M; TERHO, L; CHING-TI, L; FERNANDO, R; PANAGIOTIS, D; VERA, M. *et al.* Potential Interplay between Dietary Saturated Fat and genetic Variants of the NLRP3 Inflammasome to Modulate Insulin Resistance and Diabetes Risk: Insights from a Meta-Analysis of 19005 Individuals. **Molecular Nutrition & food research**, v. 63, n. 22, Nov. 2019.

ORTEGA-AZORIN, *et al.* Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R polymorphisms rs17782313 with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. **Cardiovasc Diabetol**, v. 11, n. 137, 2012.

REN, X.; LI, X. Advances in Research on Diabetes by Human Nutriomics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, p. 5375, Oct. 2019.

ROSS, A. C.; CABALLERO, B.; COUSINS, R.J.; TUCKER, K.L.; ZIEGLER, T.R. **Nutrição Moderna de Shils**: na saúde e na doença. 11. ed. São Paulo: Manole, 2016.

ROSSI, L.; POLTRONIERI. **Tratado de Nutrição e Dietoterapia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

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.

SIKALIDIS, A.K. From Food for Survival to Food for Personalized Optimal Health: A Historical Perspective of How Food and Nutrition Gave Rise to Nutrigenomics. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 1, 2019.