

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE CURSO DE
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**NUTRIGÊNOMICA E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 (DM2):
FATORES DIETÉTICOS E EXPRESSÃO GÊNICA UMA REVISÃO**

**JULIANO GOMES GRANZOTTI
LARISSA BELLO DOS SANTOS**

CURITIBA PR

2020

JULIANO GOMES GRANZOTTI

LARISSA BELLO DOS SANTOS

**NUTRIGÊNOMICA E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 (DM2):
FATORES DIETÉTICOS E EXPRESSÃO GÊNICA UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação da Prof.^a M.Sc. Karoline Felisbino.

CURITIBA PR

2020

JULIANO GRANZOTTI
LARISSA BELLO DOS SANTOS

**NUTRIGÊNOMICA E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 (DM2): FATORES
DIETÉTICOS E EXPRESSÃO GÊNICA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Nutrição da UniCesumar Centro
Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de
bacharel(a) em Nutrição, sob a orientação do M.Sc. Karoline Felisbino.

Aprovado em: 26 de novembro de 2020.

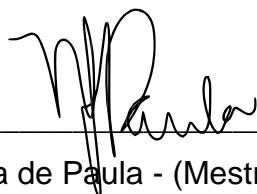
BANCA EXAMINADORA



Karoline Felisbino (Mestre, UniCesumar Curitiba)



Luisa Hipólito Micharki - (Pós graduada, Convidada externa)



Natália Ferreira de Paula - (Mestre, UniCesumar Curitiba)

NUTRIGÊNOMICA E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 (DM2): FATORES DIETÉTICOS E EXPRESSÃO GÊNICA

Juliano Gomes Granzotti

Larissa Bello dos Santos

Karoline Felisbino

RESUMO

A nutrigenômica estuda a interação gene-nutriente e aponta que alguns nutrientes, chamados de compostos bioativos, podem modelar as expressões genéticas ou alterar a sequência de nucleotídeos. O consumo regular de alimentos funcionais pode prevenir ou retardar o aparecimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e suas complicações. O presente artigo teve como objetivo revisar estudos sobre a interação da alimentação e dos genes humanos relacionados ao diabetes *mellitus* tipo 2. O resveratrol, encontrado na casca da uva, sementes e vinho tinto, desempenha papel antioxidante, anti-inflamatório e aumenta a função mitocondrial. O consumo regular de quercetina resultou em uma melhora na hipertensão e suprimiu a vasoconstrição induzidas por diabetes. A genisteína também apresentou resultados positivos no DM2, como o aumento da massa das células β , melhora na tolerância à glicose e níveis de insulina. As catequinas mostraram eficiência na inibição dos genes participantes da biossíntese de triacilgliceróis, ácidos graxos e colesterol resultando na atenuação das complicações do DM. Por fim, a curcumina se mostrou como protetora das ilhotas pancreáticas contra o estresse oxidativo induzido por STZ. Evidências crescentes sugerem que os compostos bioativos têm um papel importante na prevenção e no tratamento do DM2 e suas complicações.

Palavras-chave: Nutrigenômica, Diabetes *Mellitus* tipo 2, Nutrição personalizada, Doenças crônicas, Compostos bioativos, Nutrientes, Interação gene-nutriente.

NUTRIGENOMICS AND TYPE-2 DIABETES *MELLITUS* (DM2): DIETARY FACTORS AND GENE EXPRESSION

ABSTRACT

Nutrigenomics is the study of the gene-nutrient interaction and it indicates that some nutrients, called bioactive compounds, can mold the genetic expression or change the nucleotide chain. The functional foods regular consumption can prevent or delay the arising of type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) and its complications. This article objected to review studies about the interaction of feeding and human genes related to type 2 diabetes *mellitus*. Resveratrol, found in grape skin, seeds and red wine, performs an antioxidant, anti-inflammatory role and increases mitochondrial function. The regular consumption of quercetin resulted in a hypertension improvement and suppressed vasoconstriction induced by diabetes. Genistein also showed positive results in T2DM, as the cell mass increase, glucose tolerance and insulin levels improvement. Catechins showed efficiency on genes participating in triacylglycerol biosynthesis, fatty acids and cholesterol inhibition resulting in mitigation of diabetes complications. Lastly, curcumin demonstrated to be the protector from the pancreatic islets against oxidative stress induced by STZ. Growing evidence suggest that the bioactive compounds have an important role in T2DM and its complications prevention and treatment.

Key-words: Nutrigenomics, Type 2 Diabetes *Mellitus*, Personalized Nutrition, Chronic Disease, Bioactive Compounds, Nutrients, Gene-nutrient Interaction.

1. INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) define o Diabetes *Mellitus* como uma síndrome de etiologia múltipla, que é caracterizada principalmente por hiperglicemia crônica com disfunções relacionadas ao metabolismo de proteínas e lipídeos. A elevação das concentrações da glicose na corrente sanguínea (hiperglicemia) pode estar associada na incapacidade de produção, secreção ou má absorção de insulina, ou ainda um conjunto de todas essas anormalidades.

O Diabetes atingiu cerca de 463 milhões de pessoas (aproximadamente entre 20 e 79 anos) e ocasionou 4,2 milhões de mortes ao redor do mundo, segundo os dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) divulgados no ano de 2019. Essa doença trouxe e ainda traz impactos perceptíveis à saúde, assim como, consequências econômicas, visto que, estima-se que haja um gasto anual de US \$ 760 bilhões com o diabetes no mundo, valor considerado apenas custos diretos. No Brasil, a doença atinge aproximadamente 16,2 milhões de pessoas tendo como projeção para o ano de 2045, 26 milhões de brasileiros diabéticos e 700 milhões de pessoas ao redor do mundo (IDF, 2019).

Entre os tipos de diabetes, destaca-se Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), que representa 90% dos casos, e surge a partir do momento em que o corpo passa a não aproveitar corretamente a insulina produzida, ou então, não produzir o hormônio necessário capaz de controlar a glicemia. Algumas pessoas não apresentam logo no início do problema metabólico os sintomas característicos, como sede, aumento da diurese, dores nas pernas e alterações visuais, entretanto, podem se manifestar de forma tardia, tornando um fator agravante, uma vez que, se o diagnóstico não é feito precocemente as complicações geradas pela doença podem ser maiores, o tratamento normalmente consiste em mudanças de hábitos alimentares, prática de exercícios físicos e uso de medicamento (SBD, 2019).

De acordo com Steemburgo e colaboradores (2009), diversas doenças crônicas como, o diabetes *mellitus* tipo 2, têm sua patogênese associada a aspectos genéticos e ambientais. Entre os aspectos ambientais, encontra-se a dieta que possui o poder de colaborar na incidência e na gravidade dessas patologias. Contudo, a dieta pode ter ação moduladora nos fenótipos ligados às mudanças genéticas, essa ação está relacionada com interação gene e nutriente.

Schmidt e colaboradores (2019) observaram que, existem indícios de que fatores ambientais como os alimentares podem influenciar na expressão de genes envolvidos no Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2). Ocorreram grandes progressos sobre esses indícios no Projeto Genoma Humano e com o surgimento da nutrição genética, âmbito da nutrição que estuda a relação entre genoma e hábitos alimentares.

Nesta perspectiva, a nutrigenômica e nutrigenética evidenciam o que há de mais recente na ciência da nutrição, os conceitos nutrigenômica e nutrigenética estão relacionados, mas seguem uma abordagem distinta para o entendimento da

associação entre genes e dieta. Nutrigenômica estuda os nutrientes e estruturas alimentares capazes de agir na expressão dos genes, em contrapartida, a nutrigenética estuda a predisposição genética das pessoas em relação aos alimentos consumidos na dieta (VALENTE et al., 2014).

Desse modo, o presente estudo buscou revisar diferentes autores para aprofundar a relação entre fatores dietéticos e expressão gênica no diabetes *mellitus* tipo 2, e assim identificar a influência da alimentação nos genes da DM2 e apresentar os principais genes que participam dessa relação e que apontam evidências científicas sobre a eficiência da nutrigenômica na abordagem nutricional.

2. METODOLOGIA

Esse artigo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada a partir de pesquisas por literaturas científicas nas bases de dados das plataformas PubMed, Google acadêmico, Embase, Scopus, Science Direct e Scielo. Para a seleção dos trabalhos foram utilizados como critérios de seleção a abordagem sobre nutrigenômica, diabetes *mellitus* tipo 2, expressão gênica e dieta.

3. DIABETES

Podemos conceituar diabetes *mellitus* (DM) como um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente na corrente sanguínea, em consequência da ação deficiente e/ou falha na produção do hormônio insulina, que tem como função promover a entrada de glicose nas células (Schmidt, 2018), quando a insulina está ausente ou tem sua função prejudicada as células não são capazes de absorver a glicose e então, a glicose permanece na corrente sanguínea causando hiperglicemia (ASMAT et al., 2016).

Yacoub e colaboradores (2014) defende que a AMPK (Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina) é responsável por prevenir a produção de glicose, colesterol e triglicerídeos promovendo a oxidação de ácidos graxos e, a proteína SIRT1 (Sirtuína 1) regula a produção hepática de glicose, metabolismo lipídico e estimula a sensibilidade e produção de insulina. Além disso, a SIRT1 também regula a atividade do PGC-1 através de sua desacetilação, O coativador 1alfa do

receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1) tem como função suprimir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e regula a biogênese mitocondrial (RATO et al., 2014).

Estudos defendem ainda que a SIRT1 reduz a produção de glicose hepática via desacetilação e ativação da AMPK (PRICE et al., 2012) que quando ativada desativa a produção e glicose, triglicerídeos hepáticos, colesterol e promove a oxidação de ácidos graxos, e também quando ativada a AMPK também ativa SIRT1 através do aumento de seu substrato NAD⁺ (CANTÓ et al., 2009). A ativação recíproca entre AMPK e SIRT1 é suspensa pela hiperglicemia, a qual diminui a expressão de AMPK e conseqüentemente diminuindo a expressão de SIRT1 (CLARKE et al., 2014).

Fatores de risco é o termo utilizado para definir os fatores associados ao aumento do risco de se desenvolver determinada doença, sendo risco a chance de uma pessoa sadia desenvolver determinada doença devido a exposição de determinados fatores ambientais ou hereditários (INCA, 2018). Os fatores de risco para desenvolvimento de DM incluem obesidade, sedentarismo e maus hábitos alimentares, além disso, pode-se citar etnia, histórico familiar da doença, diabetes *mellitus* gestacional e pré-diabetes (KLEINBERGER E POLLIN, 2015; KAO E SABIN, 2016; KAUTZKY-WILLER et al., 2016).

A DM pode resultar em uma diversidade de problemas de saúde como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças coronariana, problemas cerebrovasculares e arteriais periféricos, sendo também relacionada a agravos nos sistemas musculoesquelético, digestório e na saúde cognitiva, mental, amputações, além de ter relação com variados tipos de neoplasias (LASCAR et al.,2017; SBD, 2019). Tais complicações resultam em um percentual preocupante de mortalidade precoce em grande parte do país, sendo que 50% dos óbitos dos diabéticos ocorrem em consequência de problemas cardiovasculares. Aproximadamente metade das mortes relacionadas a altos níveis de glicose no sangue ocorrem antes dos 70 anos (SBD, 2019; OMS, 2020).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) relata que é desafiador estimar a taxa de mortalidade dessa doença, uma vez que um terço dos países não dispõe dessa informação. Além disso, as informações existentes não representam o número real de mortes por diabetes, pois em geral as complicações são declaradas como causas dos óbitos, e não a DM propriamente dita.

Por ser uma doença crônica e de uso contínuo de medicamentos e cuidados, o DM causa um impacto econômico significativo para o próprio indivíduo e sua família, e também para o sistema público. A utilização frequente dos serviços de saúde resulta em cerca de 5% a 20% dos gastos totais com saúde em todo país. Assim, o diabetes pode ser considerado um dos empecilhos para um desenvolvimento econômico e sustentável do país (SDB, 2019).

O diagnóstico da DM ocorre por exames laboratoriais de glicemia e hemoglobina glicada, os valores de referência são glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL; Glicemia 2 horas após TOTG (Teste Oral de Tolerância à Glicose) com carga de 75g de glicose igual a 200 mg/dL ou superior; Hemoglobina glicada igual ou superior a 6,5%, conforme exposto na Tabela 1 (PETERSMANN et al., 2019; ADA, 2020).

Tabela 1 Critérios de diagnóstico para DM

EXAME	VALORES DE REFERÊNCIA DE
	DIABETES MELLITUS
Glicemia em jejum (mg/dL)	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75g de glicose (mg/dL)	200
Hemoglobina glicada (%)	6,5

mg/dL: miligramas por decilitro; TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose.

Os dados para elaborar essa tabela foram extraídos da Associação Americana de Diabetes (ADA).

3.1 Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

Existem três principais tipos de diabetes: Diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 e gestacional, dentre eles destaca-se o Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) por estar presente em cerca de 90% dos casos (IDF, 2020). A DM2 é uma doença poligênica, a qual acredita-se que seja resultado da interação entre vários genes e fatores ambientais. Essa variabilidade genética ocorre por meio de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Os polimorfismos que codificam proteínas, nas células pancreáticas, as quais exercem funções relacionadas a insulina e ao metabolismo da glicose, podem influenciar na susceptibilidade da doença (KWAK E PARK, 2016; RHEINHEIMER et al., 2017).

Segundo Mahler & Adler (1999), a fisiopatologia do DM2 inclui a resistência periférica de insulina, aumento da produção hepática de glicose e comprometimento da função das células no pâncreas. No estágio inicial da doença observado uma diminuição da sensibilidade à insulina conhecida por resistência à insulina e, para compensar, as células pancreáticas aumentam a secreção da insulina resultando em um estado de hiperinsulinemia, porém com a progressão da doença essas células perdem a capacidade de secretar grandes quantidades de insulina para manter o equilíbrio e o indivíduo desenvolve uma deficiência desse hormônio (ASMAT et al., 2016; ADA, 2014)

A relação da doença com os fatores ambientais inclui obesidade, sedentarismo, pré-diabetes, maus hábitos alimentares, diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, como hipertensão arterial e dislipidemia. Há estudos que relacionam DM2 com obesidade, onde os modelos animais diabéticos em sua maioria são obesos, e possuem tendência a anormalidades em um único gene, ou vários genes relacionados à obesidade, intolerância à glicose e/ou resistência insulínica (CHATTERJEE et al., 2017; KAWANO et al., 1999). A DM2 tem como principal característica o desenvolvimento e persistência da hiperglicemia, que ocorre conjuntamente com hiper glucagonemia e aumento da produção hepática de glicose (FURMLI et al., 2018; GARCÍA-CHAPA et al., 2017).

Em sua maioria, os casos de Diabetes do tipo 2 são assintomáticos, tornando mais difícil o diagnóstico precoce e favorecendo o aparecimento de comorbidades associadas pela falta de tratamento e controle adequado desde o início da doença. O diagnóstico é dado através de exames laboratoriais de rotina em conjunto com as manifestações das complicações crônicas da doença. Quando sintomática os sinais

da DM2 incluem sede excessiva, visão turva, produção de urina em excesso, hiperfagia e perda ponderal (SBD, 2019).

Múltiplos distúrbios metabólicos como comprometimento do metabolismo de lipídios e lipoproteínas, estresse oxidativo, inflamação subclínica, disfunção endotelial vascular e hipertensão acompanham o diabetes *mellitus* tipo 2 (SPRANGER ET AL., 2003; GADI & SAMAHA, 2007). Esses distúrbios têm consequências a longo prazo como complicações micro e macro vasculares como neuropatia, retinopatia, nefropatia e aumenta a taxa de mortalidade (CONSTANTINO et al., 2013; LLOYD et al., 2001).

4. ESTRESSE OXIDATIVO E DIABETES

Radicais livres são pequenas moléculas altamente reativas que contêm oxigênio geradas de forma natural durante as reações metabólicas, em pequenas quantidades. O estresse oxidativo é um desequilíbrio que ocorre quando a produção de radicais livres, em excesso, supera as defesas antioxidantes do organismo resultando em danos às membranas e biomoléculas vitais como DNA, proteínas e lipídios (WU & CEDERBAUM, 2003).

O dano celular causado por essas espécies reativas de oxigênio tem relação com o processo patológico de doenças como câncer e DM2 (DANDONA et al., 1996). A hiperglicemia no DM induz o aumento do estresse oxidativo favorecendo a progressão e surgimento de complicações da doença (RAJENDRAN et al., 2011; NISHIKAWA et al., 2000). A diminuição do estresse pode acontecer por antioxidantes, moléculas que desempenham papel importante contra os radicais livres, atuam de forma a eliminá-los ou transformá-los em produtos menos tóxicos para a célula (SIES, 1993).

A resistência insulínica e a disfunção das células betas estão associadas ao estresse oxidativo. Pacientes diabéticos demonstraram níveis menores de enzimas e substâncias antioxidantes, baixa de marcadores de estresse oxidativo e produção aumentada de espécie reativa de oxigênio (ROS), a qual pode contribuir para complicações vasculares na DM (WEYER et al., 1999; KANETO et al., 2007; JIMÉNEZ-OSORIO et al., 2014; DANDONA et al., 1996).

O fator nuclear eritróide, relacionado ao fator 2 (Nrf2), é um fator de transcrição que após sua ativação é um dos principais agentes responsáveis por proteger e restaurar a homeostase celular através da expressão de enzimas. A baixa resposta de antioxidante é um indicativo de atividade insuficiente de Nrf2 e está constantemente associada a etiologia da diabetes e suas complicações. Modelos animais de estudo mostraram que agonistas Nrf2 melhoraram a resistência à insulina e a obesidade no tecido adiposo, e previne a apoptose das células (MATZINGER et al., 2018; ZHAO et al., 2011; BHAKKIYALAKSHMI et al., 2014).

5. REVOLUÇÃO GENOMICA E EXPRESSÃO GÊNICA

O Projeto Genoma Humano surgiu com o objetivo principal de mapear e sequenciar o DNA humano, a ideia inicial aconteceu em 1984 por meio de discussões científicas, mas apenas em 1988 que o Departamento de Energia e as Instituições Nacionais de Saúde norte-americanas conseguiram recursos junto ao Congresso para começar a planejar esse projeto. Assim, em 1990 o projeto começou a ser desenvolvido, com previsão de 15 anos de duração e um orçamento de três bilhões de dólares, presidido por Bernadine Healy e pelo diretor científico James Watson, ganhador do prêmio Nobel de Medicina (1953), pela descoberta da estrutura do DNA (SOARES e SIMIONI, 2018).

Para o seu desenvolvimento, o Projeto Genoma Humano contou com diversos laboratórios e equipes de pesquisa de mais de 50 países (CASTELLANELLI, 2016), constituindo inicialmente um consórcio público internacional, liderado pelo National Human Genome Research Institute (NHGRI) e subordinado ao National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos, que objetivava até 2005, sequenciar e mapear por completos os pares de bases que formam o genoma humano (Góes e Oliveira, 2014). O Brasil, embora não tenha feito parte oficialmente do Projeto Genoma Humano, foi um dos países que mais colaborou, através do Projeto Genoma do Câncer, custeado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), com o fornecimento de dados para o banco internacional de genes (SOARES e SIMIONI, 2018).

Com a conclusão do Projeto Genoma Humano (PGH), em 2003, foram identificadas diferenças genéticas na sequência dos genes, denominadas single nucleotide polymorphisms (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único (BUTTENDORFF et al., 2018), ou seja, 0,1% do genoma humano é diferente entre um ser humano e outro, resultando em características individuais, físicas ou metabólicas e a pré-disposição a determinadas doenças (CONTI, 2010).

Polimorfismos são variações genéticas que surgem por consequências de mutações, por isso são classificados dependendo da forma original do gene. Single nucleotide polymorphisms (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único é a categoria de polimorfismos mais básica, que ocorre quando há uma troca de um nucleotídeo por outro, conhecidas também como mutações pontuais. Atualmente, a tecnologia possibilita identificar um número superior a 500.000 polimorfismos por pessoa. Alguns desses polimorfismos são capazes de afetar as funções das proteínas, tanto quanto suas interações com substratos e outras proteínas (FUJII; MEDEIROS; YAMADA, 2010).

As diferenciações genéticas podem ocorrer por conta de compostos bioativos e alguns nutrientes dos alimentos, assim como a sequência genética de um indivíduo também pode influenciar na alimentação, levando a supressão de nutrientes e riscos para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). O conhecimento dessas interações entre genoma e alimentação, contribui para a promoção da saúde e diminui os riscos para DCNT por meio de dietas personalizadas (VALENTE, 2014).

6. GENES RELACIONADOS AO DM2

Estudos confirmam a natureza poligênica do diabetes *mellitus* tipo 2 e associam aproximadamente 100 SNPs de susceptibilidade a doença, dentre eles podemos citar o SNP rs4402960 no gene *IGF2BP2*, que codifica a proteína 2 de ligação ao mRNA do fator de crescimento semelhante à insulina, esse gene tem associação com alterações na excreção e resistência da insulina e regula a atividade de sinalização do IGF2 que controla o crescimento, desenvolvimento pancreático e as vias de sinalização da insulina (FLANNICK et al., 2016; LI et al., 2019).

Em pesquisas com camundongos, o *IGF2BP2* pode alterar a expressão de mRNAs de genes que codificam a proteína desacopladora mitocondrial (Ucp1), a qual

tem função na termogênese e regulação do gasto energético, e outros componentes mitocondriais. O alelo T menor rs4402960 do gene *IGF2BP2* foi relacionado a um risco aumentado da doença em diferentes grupos étnicos. Portanto, o gene em questão pode estar relacionado a susceptibilidade a doença (DAI et al., 2015; RAO et al., 2016; BLAKE et al., 2014; BRONDANI et al., 2012).

No gene *TERT* há associação entre DM2 e duas variantes (rs2735940 e rs2736098), esse gene é responsável por codificar um dos principais componentes da enzima telomerase, cuja função é a manutenção do telômero. Estudos mostram que a perda gradual de extremidade do telômero a cada divisão celular pode ser um marcador relacionado a presença e quantidade de complicações do diabetes (NAN et al., 2015; TESTA et al., 2011). Logo, as variantes dos genes rs4402960 (*IGF2BP2*) e rs2736098 (*TERT*) são fatores de risco independentes para DM2 e a presença de ambos os alelos simultaneamente representa um risco triplicado de desenvolver a doença (MONTESANTO et al., 2018).

Além disso, descobertas indicam que variantes nos genes *FTO* e *CAT*, os quais codificam as proteínas de tecido adiposo, estão associados a obesidade. A catalase também pode estar associada a nefropatia por complicação diabética (YANG et al., 2017). As variantes rs9939609 e rs8050136 do gene *FTO* foram associados a obesidade e DM2, devido ao aumento da expressão gênica e do marcador bioquímico em músculos estriado esquelético de pacientes diabéticos. Essa superexpressão nos miotubos altera a sinalização da insulina e produção de ROS, aumento da lipogênese e indução da disfunção mitocondrial (LOOS et al., 2014; BRAVARD et al., 2011).

Polimorfismos de nucleotídeo único na região promotora do gene *HNF4A* foram correlacionados a predisposição da DM2. Nas células, o *HNF4A* regula a expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e secreção de insulina e ativa de modo direto a expressão do gene da insulina, no fígado ele tem relação com a gliconeogênese. No mesmo estudo foram observadas associações de 10 SNPs do gene *GDAP1L1* com a doença (BARROSO et al., 2008; STOFFEL & DUNCAN, 1997; WANG et al., 2000; SILANDER et al., 2004).

Hale e colaboradores (2012) sugerem que o gene *PI3KR1* pode ser o mais envolvido aos riscos genéticos de DM2, visto que é responsável pela transcrição de uma proteína envolvida nas funções da insulina, sinalização do câncer e sinalização de citocinas (envolvidas no sistema imunológico). O segundo gene com maior risco

associado, segundo os autores, é o *ESR1* que codifica um fator de transcrição que responde à ação do estrogênio e ao câncer. Por fim, o terceiro gene com maior risco é o *ENPP1*, que codifica uma glicoproteína transmembranar, com efeito na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose.

7. NUTRIGENÔMICA E FATORES DIETETICOS

Os conceitos de nutrigenética e nutrigenômica se correlacionam, mas seguem um olhar diferente para compreender a relação entre genes e dieta (VALENTE et al, 2014). A nutrigenética traz como abordagem compreender como o conjunto genético de um indivíduo coordena uma resposta à alimentação. Com isso, a nutrigenética observa o impacto da variação genética na interação entre dietas e doença, identificando e caracterizando variações de genes associadas a respostas aos nutrientes (ORDOVAS et al., 2007).

A nutrigenômica, por outro lado vem sendo apontada como a ciência que estuda a interação dos nutrientes nos genes humanos, trata-se de uma ciência multidisciplinar, que surgiu a partir do mapeamento e sequenciamento do genoma humano (LIMA, 2014), trazendo a perspectiva de elaborar e prescrever dietas personalizadas de acordo com a composição genética individual, ampliando as estratégias de prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como: obesidade, DM2, doença inflamatória intestinal (DII) e câncer (FIALHO et al., 2008).

Dentro da área da Nutrigenômica, existem outras ômicas que são utilizadas para filtrar, trata-se de subáreas de estudos; na metabolômica, analisa a maneira em que ocorre o transporte de determinado nutriente e metabólitos na via bioquímica, na transcriptômica, analisa os produtos de transcrição, o RNA mensageiro e suas variações diante a um nutriente ou bioativo, e na proteômica, analisa o complexo de proteínas e as variações sofridas na presença ou ausências de nutrientes bioativos (SANTOS E AMBROSIO-ALBUQUERQUE, 2019).

Considerada uma área ainda em desenvolvimento, a nutrigenômica objetiva determinar as influências no genoma (VALENTE et al., 2014), através de estudos em que é observado as variações dos polimorfismos genéticos, responsáveis pela

absorção, metabolismo e excreção dos nutrientes e compostos bioativos (SANTOS E AMBROSIO-ALBUQUERQUE, 2019).

Segundo Lima (2014), os genes podem sofrer modificações desde a vida intrauterina, onde os nutrientes e outros compostos de alimentos podem modelar suas expressões ou até mesmo alterar a sequência de nucleotídeos. A alimentação auxilia como ferramenta para modificar as respostas do organismo na presença de compostos tóxicos e infecções. Além disso, pode estimar o risco ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como obesidade, DM2, doença inflamatória intestinal (DII) e câncer. Para isso é necessário compreender o impacto das combinações de milhões de polimorfismos e as alterações epigenéticas dispostas no genoma humano (VALENTE et al, 2014).

As ciências ômicas contribuem em conjunto, permitindo desvendar as influências dos nutrientes no epigenoma ou genoma e como cada indivíduo é afetado (FERNANDES, 2014). A dieta sozinha ou em conjuntos com outros fatores ambientais podem causar modificações epigenéticas (FENECH et Al 2011), essas alterações nos genes têm grandes influências nos processos celulares associados à saúde e a doença, como equilíbrio hormonal, sinalização celular, metabolismo carcinogênico, apoptose, controle do ciclo celular, alterações dos níveis de energia necessários e angiogênese (TRUJILLO et al., 2006; FERGUSON, 2006).

O que ingerimos em um determinado intervalo de tempo não afeta apenas a nossa saúde, mas também a dos nossos descendentes, no desenvolvimento embrionário e na saúde ao longo prazo (TRUJILLO et al.,2006). Os grandes avanços na área nutricional ao longo dos últimos anos, transformou a forma em que olhamos para os alimentos, havendo a necessidade de compreender o estado de saúde e correlacioná-lo com as necessidades nutricionais individuais (KUSSMANN et al., 2010).

Novos avanços tecnológicos proporcionaram estabelecer estudos ainda maiores aos alimentos, não se limitando apenas em estimar o seu valor nutricional fundamentado no teor em hidratos de carbono, proteínas, gorduras, água e vitaminas e minerais (ASTARITA E LANGRIDGE, 2013). As crescentes mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida da população mundial desencadeiam um aumento nos casos de incidência de distúrbios associados à dieta, tornando um problema de saúde

pública em que a comunidade científica procura solucionar (NEEHA E KINTH, 2013; WILLIAMS et al., 2008).

8. DISCUSSÃO

Estudos realizados por Mirmiran e colaboradores (2014) indicam que o consumo regular de alimentos considerados funcionais pode prevenir ou retardar o diabetes *mellitus* tipo 2 e suas complicações através do controle glicêmico, ativação de enzimas antioxidantes, redução da pressão arterial e redução da produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias durante a doença.

CJ Henry (2010) define alimento funcional como alimentos que em sua composição possuem componentes fisiologicamente ativos que desempenham função benéfica à saúde, além da função nutritiva básica. Esses componentes são chamados de compostos bioativos que, mesmo presente em pequenas quantidades, sua ingestão frequente tem a capacidade de reduzir o risco de doenças crônicas. É recomendado que a obtenção desses compostos seja feita em sua forma natural. Pode-se citar como exemplos de compostos bioativos resveratrol, quercetina, genisteína e antocianinas (KARASAWA et al.,2018).

A dieta mediterrânea tem como base o consumo de alimentos funcionais, é composta pela ingestão equilibrada de frutas, vegetais, peixes, cereais e gorduras poli-insaturadas, redução no consumo de carnes e laticínios e moderada ingestão de álcool, principalmente vinho tinto (DI DANIELE et al., 2017). Diversos estudos ao longo dos anos vêm validando os benefícios dessa dieta, atuando na prevenção de diferentes distúrbios metabólicos como doenças cardiovasculares, DM2 e diminuição da incidência de doenças neurodegenerativas e de cancro (BACH-FAIG et al., 2011). A aplicação da dieta mediterrânea sem restrição calórica e rica em alimentos com gordura vegetal em indivíduos com alto risco cardiovascular, resultou em uma redução da taxa de incidência de diabetes em 51 52% (SALAS-SALVADÓ et al.,2011).

O resveratrol é um polifenol encontrado na casca da uva, sementes e vinhos tintos que pode desempenhar função antioxidante, anti-inflamatória e promover aumento da função mitocondrial (GRANZOTTO et al., 2014). Estudos conduzidos por SZKUDELSKI E SZKUDELSKA (2015) concluíram que esse composto pode ter

potencial terapêutico no tratamento do DM2. Evidências trazem o resveratrol como ativador de SIRT1, uma desacetilase dependente de NAD⁺ que possui relação com a regulação de fatores que influenciam na doença (KITADA et al., 2011).

Tratamentos com polifenol em células secretoras de insulina resultaram na potencialização da atividade mitocondrial e secreção da insulina estimulada por glicose através da ativação da SIRT1, outras consequências positivas dessa ativação incluem normalização da hiperglicemia, melhora da sensibilidade à insulina, diminuição da produção de glicose hepática (VETTERLI et al., 2011) e regulação da biogênese mitocondrial e metabolismo lipídico (CAO et al., 2018).

Nijveldt e colaboradores (2001) apontam que a quercetina é um flavonoide presente em uma variedade de alimentos como cebola roxa, brócolis e maçã, e possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas (EID et al., 2015). Os autores ainda demonstram que esse flavonoide atua na homeostase da glicose no músculo esquelético, aumentando a captação da glicose através do estímulo de translocação do GLUT4 pela ativação da AMPK e no fígado, também através da ativação da AMPK onde resultou na supressão da glicose-6-fosfatase reduzindo a produção de glicose hepática.

Outras pesquisas mostraram que o tratamento com quercetina resultou em melhora no metabolismo da glicose e metabolismo lipídico, em ratos diabéticos induzidos por STZ (estreptozocina) e atuou de forma positiva no alívio da lesão histomorfológica hepática (PENG et al., 2017). Além disso, melhorou a hipertensão e suprimiu a vasoconstrição induzidas por diabetes. Tais efeitos podem ser em razão da ação inibitória que a quercetina exerce nas vias inflamatórias, via inibição de NF- κ B e melhora dos níveis séricos de TNF- α e proteína C reativa na aorta dos ratos diabéticos (MAHMOUD et al., 2013).

Outros pesquisadores observaram que ao induzir o diabetes por STZ houve uma diminuição na massa das células, prejudicando a estrutura celular e favorecendo o desenvolvimento de DM2. A pesquisa ainda diz que ao suplementar genisteína, uma isoflavona encontrada em grão-de-bico, feijão de fava e soja, obteve uma melhora na massa das células. A redução da apoptose diminuiu a hiperglicemia induzida por STZ e melhorou a tolerância à glicose e os níveis de insulina. Ao avaliar o processo de incubação da genisteína identificou um aumento de INS-1 e proliferação de células de

ilhas humanas por meio da ativação e sinalização de ERK1/2 dependente de cAMP / PKA (FU et al., 2010).

As catequinas são polifenóis encontrados nos chás verde e branco, vinho tinto e cacau, as mais populares são as catequinas (EC), epicatequina galato (ECG), epigallocatequina (EGC) e epigallocatequina-3-galato (EGCG) (Cheng et al., 2015). A EGCG aumenta o nível de genes transportadores de glicose (GLUT 1 e GLUT 4) e inibe genes participantes da biossíntese de triacilgliceróis, ácidos graxos e colesterol, resultando na atenuação das complicações do DM, e também aumenta o fator de transcrição NF-E2 o qual tem papel regulador na expressão de proteínas antioxidantes que protegem contra o estresse oxidativo (FU et al., 2017).

Segundo Myung-Kwan Han (2003) o EGCG inibe a produção hepática de glicose, induz a fosforilação da tirosina do receptor de insulina e substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) e controla a gliconeogênese suprimindo a expressão dos genes glicose-6-fosfatase (G6Pase) e fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK). Além disso, Özyurt e colaboradores (2016) defendem que EC, EGC e EGCG inibem a carbonilação de proteínas plasmáticas, uma modificação irreversível em proteínas oxidadas, resultado da ação de ROS característica do estado hiperglicêmico.

Antocianinas (ANT s) são flavonoides responsáveis pelas cores vermelho, roxo e azul nos vegetais, frutas e flores (SANCHO E PASTORE, 2012). As ANT s de cascas das sementes de soja preta possuem efeitos antidiabéticos, como a diminuição dos níveis de glicose no sangue e melhoria nos níveis de insulina em camundongos diabéticos induzidos por STZ, esses efeitos são parcialmente explicados pela regulação do GLUT 4, ativação da fosforilação do receptor de insulina e prevenção da apoptose pancreática (NIZAMUTDINOVA et al., 2009). Em sua pesquisa, Luna-Vital e colaboradores (2018) demonstraram que as ANT s do milho roxo proporcionaram uma melhor secreção de insulina e captação hepática de glicose *in vitro*, resultando em um aumento da atividade do receptor 1 de ácido graxo livre (FFAR1) e da glucoquinase.

A Curcumina é um composto polifenólico encontrado em grandes especiarias, como curry e na extração das raízes secas de plantas de açafrão. As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são bastante observadas por pesquisadores (LIN et al., 2012a). Células estreladas hepáticas (HSCs) são as principais efetoras no processo de fibrogênese hepática associada a DM2, os produtos de glicação avançada (AGEs) promovem a indução na expressão gênica de RAGE (Receptor de

Produtos de Glicação Avançada) em HSCs, o que é capaz de promover a ativação dessas células hepáticas e evidenciam que a curcumina desestimula o AGE, promovendo um aumento na expressão gênica de PPAR γ , diminuindo a expressão de RAGE e aliviando o estresse oxidativo (LIN et al., 2012b).

Ademais, Meghana e colaboradores (2007) mencionam a curcumina como protetora das ilhotas pancreáticas contra o estresse oxidativo induzido por STZ, na eliminação de radicais livres. Esse composto polifenólico intensifica a viabilidade das ilhotas e a secreção de insulina, diminuindo a concentração de ROS e a geração de óxido nítrico, bem como proveniente a superativação da poli ADP-ribose polimerase-1, enzima codificada pelo gene PARP1.

9. CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que os princípios ativos encontrados em alguns alimentos, como resveratrol, quercetina, genisteína, catequinas, curcumina e antocianinas, interagem com o DNA e apresentam caráter de proteção por meio da ativação da SIRT1, estímulo da translocação do GLUT4, ativação da AMPK, inibição de NF- κ B, ativação e sinalização de ERK1/2 dependente de cAMP / PKA, aumento do fator de transcrição NF-E2 e/ou na expressão gênica de PPAR γ , ou seja esses compostos interagem com genes relacionados principalmente no controle da secreção da insulina, estresse oxidativo, apoptose celular, metabolismo da glicose e metabolismo lipídico. Com isso, pode-se dizer que os compostos bioativos presente nos alimentos funcionais possuem funções estabelecidas na prevenção e no tratamento do DM2 e suas complicações.

REFERÊNCIAS

1. ANETE SANTANA VALENTE, Maria *et al.* **Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas** HU Revista. [S. l.: s. n.], 2014.
2. ASMAT, Ullah; ABAD, Khan; ISMAIL, Khan. **Diabetes mellitus and oxidative stress A concise review**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2016.
3. ASSOCIATION, American Diabetes. Classification and diagnosis of diabetes:

- Standards of Medical Care in Diabetes-2020. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. Supplement 1, p. S14 S31, 2020.
4. ASTARITA, Giuseppe; LANGRIDGE, James. **An emerging role for metabolomics in nutrition science**. [S. l.]: S. Karger AG, 2013.
 5. BACH-FAIG, Anna *et al.* Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. **Public Health Nutrition**, [s. l.], v. 14, n. 12A, p. 2274 2284, 2011.
 6. BARROSO, Inês *et al.* Population-specific risk of type 2 diabetes conferred by HNF4A P2 promoter variants; A lesson for replication studies. **Diabetes**, [s. l.], v. 57, n. 11, p. 3161 3165, 2008.
 7. BHAKKIYALAKSHMI, Elango *et al.* Therapeutic potential of pterostilbene against pancreatic beta-cell apoptosis mediated through Nrf2. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 171, n. 7, p. 1747 1757, 2014.
 8. BLAKE, Rachel; TROUNCE, Ian A. **Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes**. [S. l.]: Elsevier, 2014.
 9. BRAVARD, Amélie *et al.* FTO is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. **Diabetes**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 258 268, 2011..
 10. BRONDANI, Letícia de Almeida *et al.* The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 215 225, 2012.
 11. CANTÓ, Carles *et al.* AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD + metabolism and SIRT1 activity. **Nature**, [s. l.], v. 458, n. 7241, p. 1056 1060, 2009.
 12. CAO, Ming Ming *et al.* Resveratrol attenuates type 2 diabetes mellitus by mediating mitochondrial biogenesis and lipid metabolism via sirtuin type 1. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 576 584, 2018.
 13. CASTELLANELLI, Carlo. a Importã Ncia Da Bioã Tica No Ensino Do Direito: Reflexã Es Acerca Do Projeto Genoma Humano, Sua Influã ncia No Direito Do Trabalho E Seus Paradigmas. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, [s. l.], n. 2016 11, 2016.

14. CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. **Type 2 diabetes**. [S. l.]: Lancet Publishing Group, 2017.
15. CLARKE, Nicola E. *et al.* Epigenetic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) by SIRT1 under conditions of cell energy stress. **Clinical Science**, [s. l.], v. 126, n. 7, p. 507 516, 2014.
16. CONSTANTINO, Maria I. *et al.* Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 3863 3869, 2013.
17. CONTI, Aline De. Nutrigenômica: a ciência da nutrição na era pós genoma. [s. l.], p. 44 46, 2010.
18. DA, Carolina; FERNANDES, Silva. Carolina Da Silva Fernandes Nutrigenômica: da nutrição moderna a Lamark Universidade Fernando Pessoa Porto, 2014. [s. l.], 2014.
19. DAI, Ning *et al.* IGF2BP2/IMP2-deficient mice resist obesity through enhanced translation of Ucp1 mRNA and other mRNAs encoding mitochondrial proteins. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 609 621, 2015.
20. DANDONA, P. *et al.* Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. **Lancet**, [s. l.], v. 347, n. 8999, p. 444 445, 1996.
21. DEMOGRAPHIC AND GEOGRAPHIC OUTLINE. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-andgeographicoutline.html>. Acesso em: 6 jul. 2020.
22. DI DANIELE, Nicola D. *et al.* **Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity**. [S. l.]: Impact Journals LLC, 2017.
23. DIABETES: QUAIS OS SINTOMAS, CAUSAS E COMO TRATAR. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>. Acesso em: 15 abr.. 2020.
24. DIABETES. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/diabetes>. Acesso em: 10 fev. 2020.
25. EID, Hoda M. *et al.* The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes. **Pharmacognosy Magazine**, [s. l.], v. 11, n. 41, p. 74 81, 2015.

26. FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Demographic and geographic outline.** [S. l.], 2019a. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-andgeographicoutline.html>. Acesso em: 8 maio. 2020.
27. FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Diabetes facts and figures.** [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/whatisdiabetes/facts-figures.html>. Acesso em: 4 jun. 2020.
28. FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Individual, social and economic impact.** [S. l.], 2019b. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-andeconomicimpact.html>. Acesso em: 28 ago. 2020.
29. FELIPE DOS SANTOS, Lucas; PAPA AMBROSIO-ALBUQUERQUE, Eliane. **NUTRIGENÔMICA, NUTRIGENÉTICA E SUAS APLICAÇÕES.** [S. l.]: UNIVERSIDADE CESUMAR, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org/php/index.php>. Acesso em: 29 out. 2020.
30. FENECH, Michael *et al.* **Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice.** [S. l.: s. n.], 2011.
31. FERGUSON, Lynnette R. **Nutrigenomics: Integrating genomic approaches into nutrition research.** [S. l.]: Adis International Ltd, 2006.
32. FIALHO, Eliane; MORENO, Fernando Salvador; ONG, Thomas Prates. Nutrition in the post-genome era: Omic tools basics and applications. **Revista de Nutricao**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 757 766, 2008.
33. FLANNICK, Jason; FLOREZ, Jose C. **Type 2 diabetes: Genetic data sharing to advance complex disease research.** [S. l.]: Nature Publishing Group, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.56>. Acesso em: 5 nov. 2020.
34. FU, Qiu-Yue *et al.* Antidiabetic Effects of Tea. **Molecules**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 849, 2017.
35. FU, Zhuo *et al.* Genistein Induces Pancreatic -Cell Proliferation through Activation of Multiple Signaling Pathways and Prevents Insulin-Deficient Diabetes in Mice. **Endocrinology**, [s. l.], v. 151, n. 7, p. 3026 3037, 2010.

36. FURMLI, Suleiman *et al.* Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. **BMJ Case Reports**, [s. l.], v. 2018, 2018.
37. GADI, Ramprasad; SAMAHA, Frederick F. **Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus**. [S. l.]: Curr Diab Rep, 2007.
38. GARCÍA-CHAPA, Eiralí Guadalupe *et al.* **Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2017.
39. GÓES, Andréa Carla de Souza; OLIVEIRA, Bruno Vinicius Ximenes de. Projeto Genoma Humano: um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista Ciência Hoje. **Ciência & Educação (Bauru)**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 561 577, 2014.
40. GRANZOTTO, Alberto; ZATTA, Paolo. **Re e a ol and Al heime di ea e: Message in a bottle on red wine and cognition**. [S. l.]: Frontiers Media SA, 2014.
41. HALE, Paul J.; LÓPEZ-YUNEZ, Alfredo M.; CHEN, Jake Y. Genome-wide metaanalysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes. **BMC Systems Biology**, [s. l.], v. 6, n. SUPPL3, p. S16, 2012.
42. HAN, Myung Kwan. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, suppresses cytokine-induced pancreatic -cell damage. **Experimental and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 136 139, 2003.
43. HENRY, C. J. **Functional foods**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2010.
44. INDIVIDUAL, SOCIAL AND ECONOMIC IMPACT. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-andeconomicimpact.html>. Acesso em: 19 set. 2020.
45. JIMÉNEZ-OSORIO, Angélica S. *et al.* Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 20290 20305, 2014.
46. KANETO, Hideaki *et al.* **Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes**. [S. l.]: Antioxid Redox Signal, 2007.
47. KAO, Kung-Ting; SABIN, Matthew A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. [s. l.], 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622231/>. Acesso em: 15 maio. 2020.

48. KARASAWA, Marines Marli Gniech; MOHAN, Chakravarthi. **Fruits as Prospective Reserves of bioactive Compounds: A Review**. [S. l.]: Springer, 2018.
49. KAUTZKY-WILLER, Alexandra; HARREITER, Jürgen; PACINI, Giovanni. **Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus**. [S. l.]: Endocrine Society, 2016.
50. KAWANO, Kazuya *et al.* Examination of the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy in OLETF Rats. **Journal of Veterinary Medical Science**, [s. l.], v. 61, n. 11, p. 1219 1228, 1999.
51. KITADA, Munehiro; KOYA, Daisuke. **SIRT1 in type 2 diabetes: Mechanisms and therapeutic potential**. [S. l.]: Korean Diabetes Association, 2013.
52. KLEINBERGER, Jeffrey W; POLLIN, Toni I; MEDICINE, Genomic. Opportunities and Future Prospects. [s. l.], v. 1346, n. 1, p. 45 56, 2016.
53. KUSSMANN, Martin; KRAUSE, Lutz; SIFFERT, Winfried. Nutrigenomics: Where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? **Nutrition Reviews**, [s. l.], v. 68, n. SUPPL. 1, 2010.
54. KWAK, Soo Heon; PARK, Kyong Soo. **Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2016.
55. LASCAR, Nadia *et al.* Type 2 diabetes in adolescents and young adults. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 69 80, 2018.
56. LI, Rongzi *et al.* **Effects and underlying mechanisms of bioactive compounds on type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2019.
57. LIMA, Ana Rita da Cunha. **Nutrigenômica**. [S. l.]: [s.n.], 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/4430>. Acesso em: 13 nov. 2020.
58. LIN, Jianguo *et al.* Curcumin eliminates the inhibitory effect of advanced glycation end-products (AGEs) on gene expression of AGE receptor-1 in hepatic stellate cells in vitro. **Laboratory Investigation**, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 827 841, 2012a.
59. LIN, Jianguo *et al.* Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating

- PPAR activity and attenuating oxidative stress. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 166, n. 8, p. 2212 2227, 2012b.
60. LLOYD, Adam; SAWYER, William; HOPKINSON, Patrick. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. **Value in Health**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 392 400, 2001.
61. LOOS, Ruth J.F.; YEO, Giles S.H. **The bigger picture of FTO - The first GWAS-identified obesity gene**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2014.
62. LUNA-VITAL, Diego A.; DE MEJIA, Elvira Gonzalez. Anthocyanins from purple corn activate free fatty acid-receptor 1 and glucokinase enhancing in vitro insulin secretion and hepatic glucose uptake. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 7, 2018.
63. MAHLER, Richard J.; ADLER, Michael L. **Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology, and treatment**. [S. l.]: Endocrine Society, 1999.
64. MAHMOUD, Mona F. *et al.* Quercetin Protects against Diabetes-Induced Exaggerated Vasoconstriction in Rats: Effect on Low Grade Inflammation. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e63784, 2013.
65. MATZINGER, Manuel; FISCHHUBER, Katrin; HEISS, Elke H. **Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes?**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2018.
66. MEGHANA, Kanitkar; SANJEEV, Galande; RAMESH, Bhonde. Curcumin prevents streptozotocin-induced islet damage by scavenging free radicals: A prophylactic and protective role. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 577, n. 1 3, p. 183 191, 2007.
67. MIEKO MENESES FUJII, Tatiane DE; MEDEIROS, Roberta DE; YAMADA, Ruth. **Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição Nutrigenomics and nutrigenetics: important concepts for the nutrition science** *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.* [S. l.: s. n.], 2010.
68. MIRMIRAN, Parvin. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 267, 2014.
69. MONTESANTO, Alberto *et al.* Genes associated with Type 2 Diabetes and vascular complications. **Ageing**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 178 196, 2018.

70. NEEHA, V. S.; KINTH, Priyamvadah. **Nutrigenomics research: A review**. [S. l.]: Springer, 2013.
71. NIJVELDT, Robert J. *et al.* **Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications**. [S. l.]: American Society for Nutrition, 2001
72. NISHIKAWA, Takeshi *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. **Nature**, [s. l.], v. 404, n. 6779, p. 787 790, 2000.
73. NIZAMUTDINOVA, Irina Tsoy *et al.* The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin-induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis. **Molecular Nutrition and Food Research**, [s. l.], v. 53, n. 11, p. 1419 1429, 2009.
74. O QUE É DIABETES? [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>. Acesso em: 11 mar. 2020.
75. ORDOVAS, Jose. Diet/Genetic Interactions and Their Effects on Inflammatory Markers. **Nutrition Reviews**, [s. l.], v. 65, n. SUPPL.3, 2007.
76. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Diabetes**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 15 nov. 2020.
77. PENG, Jing *et al.* Quercetin Improves Glucose and Lipid Metabolism of Diabetic Rats: Involvement of Akt Signaling and SIRT1. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2017, 2017.
78. PETERSMANN, Astrid *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, [s. l.], v. 127, n. S 01, p. S1 S7, 2019.
79. PREVENÇÃO E FATORES DE RISCO | INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causaseprevencao/prevencao-e-fatores-de-risco>. Acesso em: 15 abri. 2020.
80. PRICE, Nathan L. *et al.* SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 675 690, 2012.

81. QI NAN, Wu; LING, Zhang; BING, Chen. **The influence of the telomere/telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications.**
[S. l.]: Informa Healthcare, 2015.
82. RAJENDRAN, Ramkumar *et al.* **Sirtuins: Molecular traffic lights in the crossroad of oxidative stress, chromatin remodeling, and transcription.**
[S. l.]: J Biomed Biotechnol, 2011.
83. RAO, Ping *et al.* Association between IGF2BP2 polymorphisms and type 2 Diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 13, n. 6, 2016.
84. RATO, Luís *et al.* Pre-diabetes alters testicular PGC1-/SIRT3 axis modulating mitochondrial bioenergetics and oxidative stress. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, [s. l.], v. 1837, n. 3, p. 335 344, 2014.
85. RHEINHEIMER, Jakeline *et al.* **Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review.** [S. l.]: W.B. Saunders, 2017.
86. SALAS-SALVADÓ, Jordi *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 14 19, 2011.
87. SANCHO, Renata A.Soriano; PASTORE, Glaucia Maria. **Evaluation of the effects of anthocyanins in type 2 diabetes.** [S. l.: s. n.], 2012.
88. SCHMIDT, Ann Marie. **Highlighting Diabetes Mellitus.** [S. l.]: Lippincott Williams and Wilkins, 2018.
89. SCHMIDT, Leucinéia; SODER, Taís Fátima; BENETTI, Fábila. Nutrigenômica Como Ferramenta Preventiva De Doenças Crônicas Não Transmissíveis. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 127 137, 2019.
90. SIES, Helmut. **Strategies of antioxidant defense.** [S. l.]: Eur J Biochem, 1993.
91. SILANDER, Kaisa *et al.* Genetic Variation Near the Hepatocyte Nuclear Factor4 Gene Predicts Susceptibility to Type 2 Diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 1141 1149, 2004.

92. SOARES, Jenífer Naves; SIMIONI, Rafael Lazzarotto. Direitos fundamentais, democracia e o Projeto Genoma Humano: bioética e biopolítica. **Revista Bioética**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 506 513, 2018.
93. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **10 Coisas que Você Precisa Saber Sobre Diabetes Tipo 2**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voceprecisasaber-sobre-diabetes-tipo-2/>. Acesso em: 5 nov. 2020.
94. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **O que é Diabetes?**. [S. l.], 2007. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/o-queediabetes/>. Acesso em: 15 fev. 2020.
95. SPRANGER, Joachim *et al.* Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. **Diabetes**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 812 817, 2003.
96. STEEMBURGO, Thais; DE AZEVEDO, Mirela J.; MARTÍNEZ, José Alfredo. Gene-nutrient interaction and its association with obesity and diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s. l.], v. 53, n. 5, p. 497 508, 2009.
97. STOFFEL, Markus; DUNCAN, Stephen A. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4 regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 94, n. 24, p. 13209 13214, 1997.
98. SZKUDELSKI, Tomasz; SZKUDELSKA, Katarzyna. **Resveratrol and diabetes: From animal to human studies**. [S. l.]: Elsevier B.V., 2015.
99. TESTA, R. *et al.* Leukocyte telomere length is associated with complications of Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 1388 1394, 2011.
100. TRUJILLO, Elaine; DAVIS, Cindy; MILNER, John. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. **Journal of the American Dietetic Association**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 403 413, 2006.
101. VETTERLI, Laurène *et al.* Resveratrol potentiates glucose-stimulated insulin secretion in INS-1E -cells and human islets through a SIRT1-dependent

- mechanism. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 286, n. 8, p. 6049 6060, 2011.
102. WANG, H. *et al.* Hepatocyte nuclear factor 4 regulates the expression of pancreatic β -cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 275, n. 46, p. 35953 35959, 2000.
103. WEYER, Christian *et al.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 104, n. 6, p. 787 794, 1999.
104. WILLIAMS, Christine M. *et al.* **The challenges for molecular nutrition research 1: Linking genotype to healthy nutrition**. [S. l.]: BioMed Central, 2008.
105. WU, Defeng; CEDERBAUM, Arthur I. **Alcohol, oxidative stress, and free radical damage**. [S. l.]: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2003.
106. YACOUB, Rabi; LEE, Kyung; HE, John Cijiang. **The role of SIRT1 in diabetic kidney disease**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2014.
107. YANG, Qingyun *et al.* Complex relationship between obesity and the fat mass and obesity locus. **International Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 615 629, 2017.
108. ZHAO, Shu Guang *et al.* Curcumin attenuates insulin resistance in hepatocytes by inducing Nrf2 nuclear translocation. **Hepato-Gastroenterology**, [s. l.], v. 58, n. 112, p. 2106 2111, 2011.