



Diabetes tipo 2: suas alterações genéticas e o uso da dieta do mediterrâneo como forma terapêutica no tratamento da doença– Uma revisão

Rúbia Cartaxo Squizato de Moraes (1); Caroline Severo de Assis (2); Tainá Gomes Diniz (3);

(Universidade Federal da Paraíba, rubiacartaxo@gmail.com)

Resumo: O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma doença metabólica, crônica degenerativa e multifatorial. Essa patologia caracteriza-se pela hiperglicemia, resultante da sensibilidade diminuída à insulina, chamada resistência insulínica e funcionamento prejudicado das células beta. Tem maior prevalência na terceira idade e crescente incidência em jovens. As relações entre genética e nutrição têm sido muito estimuladas nos últimos anos em função de ambas atuarem de forma associada na modulação dos processos fisiopatológicos do organismo. Sendo assim, são destacadas três áreas de suma importância a nutrigenética, a nutrigenômica e a epigenética nutricional. Que podem trazer alterações genéticas através de fatores externos e causar doenças, como também pode ser aliando ao nutricionista, como forma de prevenção de doenças e tratamento personalizado de acordo com as necessidades dos genes de cada indivíduo. Esse estudo objetivou analisar alterações genéticas, bem como o uso de dieta do mediterrâneo como forma de tratamento dos diabéticos tipo 2. A pesquisa é classificada quanto à duração como um estudo transversal, de caráter exploratório e conforme o método a pesquisa é classificada como bibliográfica ou revisão sistemática. A coleta dos dados foi realizada através da procura de artigos científicos sobre as alterações genéticas, bem como o uso de dieta do mediterrâneo como forma de tratamento dos diabéticos tipo 2. Para a identificação dos artigos, realizou-se, em 2017, um rastreamento nas bases eletrônicas MEDLINE, LILACS e SCIELO, de todos os estudos publicados no período de 2007 a 2017. Findando, concluiu-se com o estudo que o nutricionista possui um papel primordial no aconselhamento de seus pacientes, devendo sempre prescrever uma dieta personalizada e sugerir um estilo de vida saudável e atividade física ajustada à variabilidade genética e ao perfil metabólico de cada um.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, nutrigenética, nutrigenômica, dieta do mediterrâneo.

INTRODUÇÃO:

O Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), também pode ser chamado de diabetes não insulínica ou diabetes do adulto, no qual, corresponde a 90% de dos casos de diabetes. Ocorre geralmente em pessoas obesas com mais de 40 anos de idade embora atualmente observa-se com maior frequência nos jovens, devido aos maus hábitos alimentares, ao sedentarismo e ao stress da vida urbana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2012).

Esse tipo de Diabetes é causado por redução da sensibilidade dos tecidos-alvo aos feitos metabólicos da insulina presente no organismo, sendo descrita como resistência à insulina. O problema está na insuficiência de absorção das células musculares e adiposas. Através de muitas razões, suas células não conseguem metabolizar a glicose suficiente da corrente sanguínea (GUYTON, 2006).



Inicialmente o DM 2 é uma doença silenciosa, com o passar do tempo surgem alguns caracteres característicos como infecções frequentes, alteração na visão (visão embaçada), dificuldade na cicatrização de feridas, formigamento nos pés e furunculose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD), 2006).

Os conceitos nutrigenômica e nutrigenética estão intimamente associados, entretanto, eles seguem uma abordagem diferente para a compreensão da relação entre genes e dieta. Nutrigenômica pretende determinar a influência dos nutrientes no genoma. Descreve o uso de ferramentas de genômica funcional para sondar um sistema biológico seguindo um estímulo nutricional que irá permitir uma maior compreensão de como os nutrientes afetam vias e controle homeostático. Nutrigenética, por outro lado, tem como objetivo compreender como a composição genética de um indivíduo coordena sua resposta à alimentação. A nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dietas e doenças, incorporando a ciência da identificação e caracterização de variantes de genes associados a respostas diferenciais aos nutrientes (ORDOVAS; MOOSER, 2004).

A escolha da temática abordada deve-se ao fato da grande incidência cada vez mais cedo de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, bem como ao aumento da expectativa de vida do brasileiro e conseqüentemente uma maior incidência dessa patologia na idade adulta e na terceira idade. Além disso, o interesse da própria autora do estudo em pesquisar sobre como a genética está intimamente ligada à nutrição e também devido a necessidade de um maior conhecimento e aprofundamento para melhor qualificação e desempenho profissional.

O estudo tem como objetivo geral analisar alterações genéticas associadas ao Diabetes tipo 2, bem como o uso de dieta do mediterrâneo como forma de tratamento dos pacientes acometidos com essa patologia.

METODOLOGIA

A pesquisa é classificada quanto à duração como um estudo transversal que caracteriza-se pela coleta de dados em um período específico de tempo. São feitos para descrever os indivíduos de uma população com relação às suas características pessoais e às suas histórias de exposição a fatores causais, em determinado momento. Caracterizam-se por ser meramente descritivos, visto a sua necessidade de



responder a questões imediatas (VIEIRA; HOSSNE, 2001).

De caráter exploratório, no qual têm como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a constituir hipóteses. Pode-se dizer que estas pesquisas têm como objetivo principal o aprimoramento de ideias ou a descoberta de intuições. Seu planejamento é, portanto, bastante flexível, de modo que possibilite a consideração dos mais variados aspectos relativos ao fato estudado (GIL, 2008).

Conforme o método a pesquisa é classificada como bibliográfica ou revisão sistemática, na qual é desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho dessa natureza, há pesquisas desenvolvidas exclusivamente a partir de fontes bibliográficas (GIL, 2008).

Para a revisão sistemática procurou-se artigos científicos sobre as alterações genéticas, bem como o uso de dieta do mediterrâneo como forma de tratamento dos diabéticos tipo 2. Para a identificação dos artigos, realizou-se, em 2017, um rastreamento nas bases eletrônicas MEDLINE, LILACS e SCIELO, de todos os estudos publicados no período de 2007 a 2017, utilizando os descritores: diabetes mellitus tipo 2, nutrigenética, nutrigenômica e dieta do mediterrâneo.

Inicialmente foram identificados 140 artigos e após análise foram selecionados 65. Foram excluídos os artigos que não tinham relação com o tema da revisão ou duplicatas, assim como publicações que não se enquadraram no recorte temporal estabelecido. Após uma análise criteriosa dos originais selecionados, foram identificados 40 artigos que atendiam ao critério de inclusão: apresentar resultados referentes ao diabetes mellitus tipo 2 associado nutrigenética e nutrigenômica, bem como à conduta nutricional e dieta mediterrânea para paciente diabéticos, sendo assim estabelecida a amostra do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diabetes e suas complicações:

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônico-degenerativa caracterizada pela hiperglicemia, ou seja, aumento de glicose no sangue. Tem maior prevalência por volta dos 40 anos, porém nos dias atuais tem uma crescente incidência em jovens. Essa patologia ocorre geralmente em pessoas obesas, devido aos maus hábitos alimentares, à adoção de uma vida mais sedentária, ao stress do dia a dia, bem como



devido aos antecedentes familiares, doenças cardiovasculares, colesterol e triglicerídeos elevados, entre outros fatores.

Basicamente o DM2 ocorre devido a uma disfunção no metabolismo dos carboidratos, por falta de uma ação correta da insulina ou por ausência desta. O DM2 pode ser classificado de acordo com a quantidade de insulina produzida em cada indivíduo acometido (AIRES, 2008).

Segundo dados epidemiológicos, a DM2 já é considerada uma epidemia mundial e estima-se que a sua prevalência aumente de 2,8% para mais de 4,4% até 2030 (WILD et al., 2004). Esse aumento deve-se ao crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, crescente prevalência da obesidade, sedentarismo e maior sobrevida do paciente diabético (ERBERLY et al., 2003).

Para Saldanha (2004), o diagnóstico precoce do diabetes é um objetivo importante para o médico, uma vez que possibilita o tratamento adequado em tempo suficiente para a prevenção de complicações. Sendo assim, quanto mais precoce o diagnóstico, menor o risco dessas.

O efeito da ausência de insulina ou da resistência ao hormônio sobre o metabolismo da glicose consiste em impedir sua captação e utilização eficiente pela maioria das células do organismo. Tendo como consequência, o aumento do nível da glicemia, a utilização da glicose pelas células fica cada vez menor, enquanto a utilização das gorduras e das proteínas aumenta (GUYTON, 2006).

A destruição das células beta pancreáticas resulta em hiperglicemia, poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede excessiva), perda de peso, desidratação, distúrbio de eletrólitos e cetoacidose (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Nutrigenômica e o desenvolvimento do Diabetes:

O estudo das relações entre genética e nutrição tem sido estimulado nos últimos anos em função de ambas atuarem de forma associada na modulação dos processos fisiopatológicos do organismo (CAMP; TRUJILLO, 2014).

Nesse contexto, é importante destacar a Genômica Nutricional, ciência que abrange três subdisciplinas importantes: a Nutrigenômica, a Epigenética Nutricional e a Nutrigenética. A nutrigenômica estuda as interações entre a alimentação e o genoma e as modificações provocadas em proteínas e outros metabólitos, resultando



em alterações na expressão gênica. Já a epigenética nutricional estuda a influência de fatores ambientais, incluindo a alimentação, sobre mudanças na regulação da expressão gênica, sem que haja alterações na sequência de nucleotídeos do DNA. A nutrigenética, por sua vez, investiga o papel do perfil genético do indivíduo na resposta do organismo ao consumo alimentar e, conseqüentemente, na suscetibilidade a doenças. Estas áreas de estudo têm proporcionado avanços na compreensão de alterações metabólicas, de doenças crônicas não transmissíveis e do papel da nutrição na promoção da saúde (CAMP; TRUJILLO, 2014; ORDOVAS; MOOSER, 2004).

Variações no perfil genético podem, portanto, interferir na resposta do organismo ao consumo alimentar e no desenvolvimento de doenças. As variações mais estudadas em nutrigenética são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês: *single nucleotide polymorphism*) (CAMP; TRUJILLO, 2014; FENECH et al., 2011). Os SNP são variações no DNA que podem ocorrer em determinados genes e que, quando são capazes de influenciar o metabolismo, podem ser caracterizadas como fatores de risco ou de proteção relacionados ao desenvolvimento de doenças (LOVEGROVE; GITAU, 2008; ROOS, 2013).

Um importante objetivo da nutrigenômica é o de estabelecer nutrição personalizada com base no genótipo individual visando promoção da saúde e redução do risco de doenças relacionadas à síndrome metabólica (SM). Nesse contexto, considerando o DM2 como uma das patologias relacionadas à SM torna-se imprescindível o entendimento da mesma no campo da nutrigenômica.

Para o melhor entendimento das diferentes situações em que o indivíduo está exposto, se faz necessário o conhecimento dos vários fatores moleculares (polimorfismo genético, alterações epigenéticas) e como estes podem influenciar a resposta do organismo ao ambiente (relações entre as vias metabólicas e como essas alterações são refletidas no dia a dia do indivíduo). Além disso, também deverão ser previstas interações dessas variações genéticas com a alimentação.

Do ponto de vista genético, para se estimar o risco para essas diferentes doenças é necessário conhecer o impacto da combinação de milhões de polimorfismos bem como as alterações epigenéticas distribuídos no genoma (FUJI et al., 2010). Vários polimorfismos e alterações epigenéticas já foram descritos na literatura, incluindo o DM2. Entretanto fazem-se necessários novos estudos que relacionem a interação gene versus nutriente. Os polimorfismos genéticos associados ao diabetes DM2 incluem genes que participam dos



metabolismos bioquímicos, regulatórios e sinais de transdução do DNA, sendo capazes de produzir fenótipos associados com essa doença. A via que liga a obesidade e resistência à insulina com a síndrome metabólica e DM2 representa um fenótipo progressivo (ROCHE, et al., 2005).

Tecido adiposo excedente gera estresse metabólico excessivo (ácidos graxos não esterificados) e adipocitocinas pró-inflamatórias (TNF- α , leptina, IL-6, o angiotensinogênio, PAI-1) impedem a capacidade de resposta sistêmica de insulina, resultando na ação da insulina prejudicada, hiperinsulinemia compensatória e intolerância à glicose (ROCHE, et al., 2005).

Estudos mostram que o TNF- α , associado ao risco de obesidade, promove a alteração da sinalização da insulina e redução da absorção de glicose, mediando a resistência à insulina com manifestações da síndrome metabólica (SM) (SHOELSON et al., 2006; CAVE et al., 2008). Curti e colaboradores (2012) mostraram que a presença do polimorfismo de TNF- α - 308 G/A foi associado a uma resposta mais favorável ao metabolismo da glicose após intervenção no estilo de vida (consultas médicas periódicas, dieta saudável, atividade física e redução estresse psicossocial) apesar de mudar de maneira não significativa a adiposidade. Neste caso, a presença de polimorfismo produz uma resposta positiva ao indivíduo.

Recentemente, vários trabalhos vêm mostrando que alteração de metilação do DNA, tem sido considerado um mecanismo epigenético relevante no DM2, estando os genes FTO e MC4R susceptíveis a essa regulação (WIDIKER et al., 2010; VOLKMAR, et al., 2012). No que se refere à alimentação e DM2, vários trabalhos na literatura vêm destacando a importância da dieta mediterrânea como um importante fator de redução na incidência de DM2 (SALAS-SALVADÓ et al., 2011).

Segundo Ortega-Azorín e colaboradores (2012), observaram uma interação estatisticamente significativa com a ingestão de ácido fólico como um possível mecanismo protetor contra o DM2, mas os autores ressaltam que esse dado deve ser analisado com cautela, pois a ingestão de ácido fólico pode simplesmente refletir um padrão de dieta saudável e não uma associação causal com esse micronutriente já que no estudo não foi realizada análise de metilação para testar esta hipótese. Ressaltam ainda que os dados relacionados ao ácido fólico, podem ajudar a explicar, em parte, esta interação via alterações epigenéticas, como os potenciais mecanismos, uma vez que estudos realizados por Sudchada et al. (2012), relata que a suplementação com ácido fólico tem mostrado uma redução da resistência à insulina.



Dieta do mediterrâneo e diabetes:

As recomendações atuais para a população diabética não diferem muito em relação ao recomendado aos não diabéticos, quando se refere ao aporte calórico e de macronutrientes, sendo a recomendação proteica de origem animal e vegetal de 15,0% a 20,0% do GET, ou mais recentemente, 0,8g a 1g de proteína/Kg de peso corporal. Com relação à gordura total, a recomendação é de ingestão máxima de 30,0% do GET, limitando a gordura saturada a menos de 7,0% do VCT; os ácidos graxos poli-insaturados até 10% do GET e os monoinsaturados completando de forma individualizada; e o colesterol com ingestão menor que 200 mg/dia. O teor de carboidratos é definido pela diferença, após o estabelecimento dos teores proteicos e lipídicos. A recomendação do consumo diário varia de 45,0% a 60,0% do GET, sendo sacarose até 10,0%, frutose não adicionada aos alimentos e fibra alimentar de no mínimo 20g/dia ou 14g/1.000 kcal (SBD, 2009).

A dieta Mediterrânea tradicional caracteriza-se pela elevada ingestão de cereais integrais, hortaliças, frutas e azeite de oliva; moderada ingestão de peixe e álcool, principalmente vinho; e baixa ingestão de produtos lácteos, carnes e doces. A dieta Mediterrânea apresenta elevado teor de gordura insaturada, uma vez que o azeite de oliva é utilizado abundantemente na culinária. Frutos secos, também, com elevado teor de gordura insaturada são alimentos comumente consumidos na dieta Mediterrânea. Evidências de estudos epidemiológicos e clínicos indicam que a ingestão regular de frutos secos pode ter um efeito positivo sobre a adiposidade e resistência à insulina. (SALAS-SALVADÓ, 2008).

Os principais componentes bioativos conhecidos na dieta do mediterrâneo, nomeadamente ácidos graxos insaturados, carboidratos complexos e fibras, proteínas vegetais, minerais, fitoesteróis e polifenóis parecem interagir sinergicamente para afetar de forma benéfica várias vias metabólicas principalmente no risco de DM2.

As evidências científicas sobre a bioatividade desses componentes da dieta serão resumidas para fornecer uma estrutura mecânica para seu benefício do metabolismo da insulina. Ela é rica em gorduras vegetais, quase que por definição predominantemente insaturadas, com uma elevada proporção de gorduras monossaturadas derivados de azeite e nozes e menores quantidades de gorduras polissaturadas essenciais, tais como o ácido linoleico (18: 2n-6) e a-linolénico (18: 3n-3), derivados de legumes e nozes.

Sabe-se por décadas que a ingestão de gorduras saturadas aumenta o colesterol no



sangue e TGs, e que a substituição da mesma por gordura mono ou polissaturada diminui as concentrações destes lípidos, com efeitos paralelos sobre o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, a substituição de gorduras saturadas por gorduras insaturadas quer seja monossaturadas ou polissaturadas, melhora a sensibilidade à insulina e provavelmente reduz o risco de DM2. Assim, por meio de efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico e glicêmico, a fração de gordura da dieta do mediterrâneo poderia ajudar a reduzir o risco de doença cardiometabólica e diabetes tipo 2 (MENSINK ET AL., 2008; MENTE ET AL., 2009; RISÉBUS ET AL., 2009).

A prioridade no tratamento nutricional é adotar intervenções no estilo de vida que melhorem as possíveis alterações na glicemia, dislipidemia e hipertensão (SHILLS ET AL., 2009). Dentre as mudanças no estilo de vida, inclui-se o consumo adequado de frutas e vegetais como fontes de fibras alimentares, vitaminas e minerais. Dentre os minerais, o zinco tem destaque, sendo de grande importância para os diabéticos. Há estudos que o associam à regulação da produção de insulina e a utilização da glicose pelo músculo esquelético e células adiposas. Esse papel é associado ao fato de o zinco estar envolvido na síntese, armazenamento e liberação da insulina (COZZOLINO, 2012).

O nutricionista deverá insistir nas vantagens do fracionamento dos alimentos, distribuídos em três refeições básicas e duas a três refeições intermediárias complementares, nela incluída a refeição noturna (composta preferencialmente por alimentos como leite ou fontes de carboidratos complexos). Devendo procurar manter constante, a cada dia, a quantidade de carboidratos ingerida, bem como sua distribuição nas diferentes refeições (LIMA, 2013).

O cuidado nutricional é um processo que realiza um encontro das diferentes necessidades nutricionais de uma pessoa, incluindo a avaliação do estado nutricional, identificação das necessidades ou problemas nutricionais, a implementação de atividades e avaliação de cuidados nutricionais (LIMA, 2013).

CONCLUSÃO

Todos os anos milhares de pessoas são acometidas pelo Diabetes tipo 2 e a ausência de cuidados levam a suas complicações ou até a morte. A associação da adoção de um estilo de vida saudável, alimentação adequada e atividade física são essenciais para manter um indivíduo com saúde e prevenir doenças.

A alimentação rica em nutrientes possui um grande impacto nos nossos genes, uma



vez que os nutrientes e os genes interagem entre si, modelando a sua expressão, desde a vida uterina até a fase adulta. Ao modificar a expressão, podemos provocar modificações pós-traducionais de forma exagerada originando diferentes tipos de patologias, através de diferentes mecanismos epigenéticos.

A nutrigenômica e nutrigenética são dois campos com abordagens distintas que elucidam a interação entre dieta e genes, buscando aperfeiçoar a saúde através da personalização da dieta, fornecendo abordagens para desvendar a complexa relação entre os nutrientes, polimorfismos genéticos, e o sistema biológico, como um todo. Para o entendimento de como os genes afetam os fatores de transcrição, a expressão de proteínas e produção de metabólitos são necessários métodos avançados de análise.

Cada vez mais as pessoas procuram informações sobre a prevenção de doenças. Contudo, o nutricionista possui um papel primordial no aconselhamento de seus pacientes, devendo sempre prescrever uma dieta personalizada e sugerir um estilo de vida saudável e atividade física ajustada à variabilidade genética e ao perfil metabólico de cada um.

Desse modo podemos caracterizar que esse estudo possibilitou novas indagações e reflexões sobre a temática, bem como, a constatação da importância do conhecimento, participação e envolvimento do nutricionista no acompanhamento dos pacientes diabéticos para o controle glicêmico e minimização das complicações advindas dessa patologia estudada.

REFERÊNCIAS:

AIRES, M. M. **Fisiologia**, 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan. 2008.

CAMP; TRUJILLO. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, New York, v. 114, n. 2, p. 299-312, 2014.

CAVE, M.C. et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, Dallas, v.23, p.16–34, 2008.

Cozzolino S. M.F. Biodisponibilidade de nutrientes. 4th ed. São Paulo: Manole; 2012.

CURTI, M.L.R. et al. Associations of the TNF-alpha -308 G/A, IL6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 4, p. 49-58, 2012.

ERBERLY L. E., COHEN J.D., PRINEAS R., YANG L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor



intervention trial research group. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 848-854, 2003.

FENECH, M.; EL-SOHEMY, A.; CAHILL, L.; FERGUSON, L. R.; FRENCH, T. A. C.; TAI, S.; MILNER, J.; KOH, W. P.; XIE, L.; ZUCKER, M.; BUCKLEY, M.; COSGROVE, L.; LOCKETT, T.; FUNG, K. Y. C.; HEAD, R. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**, Basel, v. 4, n. 2, p. 69-89, 2011.

FUJI, T. M. M.; MEDEIROS, R.; YAMADA, R. Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição. **Nutrire**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 149-166, 2010.

GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LIMA, A. A., SANTANA, A.V., AZEVEDO, B. F., CORREIA, N. R., ROCHA, R. C. O., Correia, M. G. S. A importância da dieta hospitalar na recuperação de pacientes diabéticos. **Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde**, Aracaju, v. 1, n.16, p. 47-56, 2013.

LOVEGROVE, J. A.; GITAU, R. Nutrigenetics and cardiovascular diseases: what does the future hold?. **Proceedings of Nutrition Society**, Cambridge, v. 67, n. 2, p. 206-213, 2008.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia**. 11 ed. São Paulo: Roca, 2005.

MENSINK RP, ZOCK PL, KESTER ADM, KATAN MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;77:1146–55.

MENTE A, DE KONING L, SHANNON HS, ANAND SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–69.

ORDOVAS, J. M.; MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics. **Current Opinion on Lipidology**, London, v. 15, n. 2, p. 101-108, 2004.

ORTEGA-AZORÍN, C. et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. **Cardiovascular Diabetology**, Tel-Aviv, v.11, p. 137, 2012.

RISÉRUS U, WILLETT WC, HU FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009;48:44–51.

ROCHE, H.M.; PHILLIPS, C.; GIBNEY, M.J. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. **Proceedings of the Nutrition Society**, Cambridge, v. 64, p. 371–377, 2005.

ROOS, B. Personalised nutrition: ready for practice? **Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 72, n.1, p. 48-52, 2013.

SALAS-SALVADÓ J, FERNÁNDEZ-BALLART J, ROS E, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, FITÓ M, ESTRUCH R, ET AL. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: oneyear results of the



PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2449-58

SALAS-SALVADÓ, J. et al. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, Napoli, v. 21, p. B32–B48, 2011.

SALDANHA, A. L. **Saúde no idoso: a arte de cuidar**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Interciência, 2004.

SHILLS ME, OLSON JA, SHIKE M, ROSS AC. *Modern nutrition in health and disease*. São Paulo: Manole; 2009.

SHOELSON, S.E.; LEE, J.; GOLDFINE, A.B. Inflammation and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, North Carolina, v. 116, p.1793–1801, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2006.

Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/>> Acesso em: 20 de Abril de 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. São Paulo: SDB; 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2012. Disponível em:

<www.diabetes.org.br/diabetes-tipo-2> Acesso em: 20 de Abril de 2017.

SUDCHADA, P. et al. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Resource and Clinical Practice**, Sydney, v. 98, p. 151-158, 2012.

VOLKMAR, M. et al.; DNA methylation profiling identifies epigenetic dysregulation in pancreatic islets from type 2 diabetic patients. **The EMBO Journal**, London, v. 31, p. 1405–1426, 2012.

WIDIKER, S; KARST, S; WAGENER, A; et al. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. **Journal of Applied Genetics**, Poland, v. 51, p. 193–197, 2010.

WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, USA, v. 27, n. 5, p. 1047-53, 2004.