



## REVISÃO

# Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual

Jaqueline Bohrer Schuch<sup>1</sup>, Francine Voigt<sup>1</sup>,  
Sharbel Weidner Maluf<sup>2</sup> e Fabiana Michelsen de Andrade<sup>1\*</sup>

Submetido em: 07 de agosto de 2009 Recebido após revisão em: 03 de dezembro de 2009 Aceito em: 27 de janeiro de 2010

Disponível em: <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/1332>

**RESUMO:** (Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual). Doenças como aterosclerose, diabetes, obesidade e câncer são importantes problemas de saúde pública, para as quais a dieta possui uma forte influência. No entanto, estudos recentes demonstram que nem todos respondem da mesma maneira ao mesmo hábito alimentar. A nutrigenética é baseada em observações das respostas individuais à determinada modificação na dieta e também em hipóteses que estas diferentes respostas sejam associadas à presença ou ausência de marcadores biológicos específicos. Embora o nascimento desta área tenha ocorrido inicialmente com o estudo de mutações causadoras de doenças monogênicas, atualmente o foco se encontra em polimorfismos genéticos, que poderiam, então, prever a resposta individual à dieta. Desta maneira, a nutrigenética de características multifatoriais está em grande expansão, com um grande número de trabalhos sendo publicados por vários grupos de pesquisa do mundo. Com o objetivo de apresentar este campo de pesquisa aos profissionais que trabalham com nutrição e saúde pública, e possibilitar o conhecimento dos mais recentes dados publicados na literatura internacional, este artigo revisa os resultados disponíveis sobre nutrigenética e sua influência em características como o perfil lipídico, perda de peso, diabetes mellitus tipo 2, dano de DNA e câncer.

**Palavras-chave:** nutrição personalizada, perfil lipídico, obesidade, diabetes, câncer.

**ABSTRACT:** (Nutrigenetics: the interaction between diet habits and the individual genetic profile). Diseases as atherosclerosis, diabetes, obesity and cancer are big public health problems, to which diet has a strong influence. However, recent studies show that people do not answer in the same way to a food habit. Nutrigenetics is based in observations of the individual answers to dietary interventions, and also in hypothesis that this differences are associated to presence or absence of specific biological markers. Although the birth of this field has been occurred with the studies of mutations causing monogenic disorders, currently the focus is on genetic polymorphisms that could predict the individual answer to diet. So, the field of nutrigenetics of multifactorial characteristics is on large expansion, with a big number of published articles by several research groups in the world. With the aim of presenting this research field to those working with nutrition and public health, and enable the knowledge of the most recent published data on international literature, this article reviews available results about nutrigenetics and its influence on the lipid profile, weight loss, type 2 diabetes mellitus and cancer.

**Key words:** personalized nutrition, lipid profile, obesity, diabetes, cancer.

## INTRODUÇÃO

### *Nutrigenética x Nutrigenômica*

O sucesso obtido com o projeto genoma humano, aliado a poderosas ferramentas de biologia molecular, tem impulsionado uma nova era na medicina e na nutrição, possibilitando o desenvolvimento de dois conceitos ou disciplinas emergentes de estudo, que envolvem a interação entre nutrição, genética e qualidade de vida, chamadas de *nutrigenética* e *nutrigenômica*. Estas áreas da ciência têm tentado explicar o motivo da grande variação interindividual na resposta a intervenções dietéticas ou a hábitos alimentares. Apesar de estes dois conceitos estarem associados e, muitas vezes serem vistos como um só, eles apresentam definições e objetivos distintos (Ordovas 2004).

O termo *nutrigenética* refere-se às interações entre hábitos dietéticos e o perfil genético de cada indivíduo. Assim, ela é baseada em observações das respostas in-

dividuais à determinada modificação na dieta e também em hipóteses que estas diferentes respostas sejam associadas à presença ou ausência de marcadores biológicos específicos, geralmente polimorfismos genéticos, que poderiam, então, prever a resposta individual a dieta (Ordovas 2004). Com isso, será possível, no futuro, a prescrição de uma “dieta personalizada” de acordo com a constituição genética do paciente (Ordovas & Corella 2004).

O termo *nutrigenômica*, por outro lado, refere-se às influências de fatores dietéticos sobre o genoma humano. Assim, o foco principal é a investigação de como os nutrientes modificam a expressão gênica nas células e nos tecidos de interesse (Ordovas 2004) permitindo, assim, uma melhor compreensão de como os componentes alimentares afetam as rotas metabólicas e o controle homeostático (Muller & Kersten 2003). Ao contrário da nutrigenética, a nutrigenômica não é focada nas diferenças interindividuais em relação aos efeitos

1. Pró-Reitoria de Pesquisa, Tecnologia e Inovação (PROPTEC), Universidade Feevale. RS 239, no. 2755, B. Vila Nova, CEP 93352-000, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

2. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

\*Autor para contato. E-mail: [fabiana.andrade@feevale.br](mailto:fabiana.andrade@feevale.br)

dos nutrientes, mas sim nas diferenças entre condições dietéticas e suas associações com fenótipos metabólicos de células e tecidos específicos (Fenech 2008).

A nutrigenética aborda estudos das diferenças entre indivíduos em relação à resposta a um nutriente ou uma dieta em particular, enquanto a nutrigenômica estuda as diferenças entre os nutrientes com relação à expressão gênica (Ordovas 2004). Mesmo apresentando objetivos imediatos distintos, a expectativa a respeito destas duas abordagens é que seja possível identificar uma grande variedade de genes cuja expressão possa ser modificada por componentes alimentares a fim de serem incorporados em estratégias nutricionais visando melhorar a qualidade de vida, otimizando a saúde e prevenindo doenças (Gillies 2005).

#### *Mutações, polimorfismos e doenças com causas ou influências genéticas*

O termo “mutação” descreve um evento em nível molecular, ou seja, uma variação da seqüência de nucleotídeos da molécula de DNA, que pode ou não ter uma consequência na proteína. Além disto, para que seja denominada de “mutação”, esta modificação deve ser rara na população (com freqüência menor de 1%) (Strachan & Read 2003). Quando possuem um grande efeito sobre a proteína, as mutações levam a patologias graves, ou de início precoce, e portanto este tipo de variação está relacionado à causa de *doenças monogênicas*, que são doenças genéticas causadas exclusivamente por defeitos em um único gene.

Quando uma variação em nível de DNA se torna comum na população, ocorrendo com uma freqüência superior a 1%, esta variação não é mais denominada de mutação, mas sim, de “polimorfismo” (Strachan & Read 2003). O seqüenciamento do genoma humano demonstrou que a variabilidade polimórfica é a regra, e não a exceção nos genes de nossa espécie, uma vez que existe pelo menos um polimorfismo a cada 300 pares de bases, em um genoma de aproximadamente 3,12 bilhões de nucleotídeos (Ke *et al.* 2008). As formas mais comuns de polimorfismos de DNA são deleções, substituições de base única ou SNP's (do inglês Single Nucleotide Polymorphisms), ou variações no número de seqüências repetidas (VNTRs e microsátélites). Doenças associadas a polimorfismos genéticos são denominadas de *multifatoriais*, pois são causadas por um grande conjunto de fatores ambientais e pelo somatório de vários alelos de diferentes genes relacionados, aumentando a suscetibilidade para a patologia.

Independente de uma variação no genoma ser uma mutação ou um polimorfismo, sua denominação segue algumas regras. Utiliza-se uma numeração que está relacionada à posição do nucleotídeo no gene, ou do aminoácido na proteína, além da troca de nucleotídeos ou de aminoácidos, sendo que o primeiro a ser escrito é o mais comum, e o segundo, o mais raro. Desta maneira, um polimorfismo denominado, por exemplo, de

Ser19Trp trata-se de uma troca do aminoácido serina (Ser) por triptofano (Trp) na posição 19 da proteína. Assim, existem os alelos 19Ser e 19Trp na população, o que conseqüentemente ocasiona a existência de três genótipos possíveis, denominados de SerSer, SerTrp e TrpTrp. Da mesma maneira, a existência de dois alelos e três genótipos possíveis é a mesma para polimorfismos denominados em nível de DNA, como por exemplo, c158t, que se trata da troca de uma citosina (c) por uma timina (t) na posição 158 do gene em questão.

#### *O nascimento e o desenvolvimento da nutrigenética: das doenças monogênicas às multifatoriais*

Mesmo sem ganhar esta denominação, pode-se pensar que a nutrigenética nasceu no ano 510 a.C., quando Pitágoras descreveu o “favismo”, como uma patologia desenvolvida por alguns indivíduos suscetíveis, quando estes ingeriam feijão-fava. Atualmente, esta doença já possui suas bases moleculares conhecidas, que estão relacionadas com a deficiência da enzima G6PD (OMIM 2007a) e sabe-se que estes indivíduos desenvolvem os sintomas quando ingerem não somente o feijão-fava, mas também outros alimentos, e alguns fármacos. Além desta patologia, algumas outras doenças genéticas possuem influência da nutrição, mesmo pertencendo à classe de doenças monogênicas, que são aquelas causadas por mutações em um único gene. Bons exemplos são a galactosemia (OMIM 2007b) e a fenilcetonúria (OMIM 2007c). Ambas são características raras que, devido a defeitos enzimáticos, levam, respectivamente, ao acúmulo de galactose e fenilalanina no sangue, fazendo com que o risco de retardo mental e dano neurológico aumente se não diagnosticado e tratado precocemente. Uma maneira nutricional de tratar estas doenças monogênicas está baseada em uma dieta restrita em galactose e lactose, para a galactosemia, e com baixo teor protéico para a fenilcetonúria (Mutch *et al.* 2005).

Por outro lado, as doenças que alcançam proporções epidêmicas no mundo ocidental, como o câncer, a obesidade, a diabetes e as doenças cardiovasculares, são doenças multifatoriais, ou seja, sua etiologia está relacionada tanto a fatores ambientais quanto genéticos, e estes últimos em grande número (Mutch *et al.* 2005). Nestes casos, a análise de um único fator, seja este genético ou ambiental, não fornece indicativos suficientes que se associem ao risco de desenvolvimento da doença e, portanto, possam ser utilizados para a prevenção da mesma. Para esta classe de doenças, é necessário considerar não somente os hábitos de vida de um indivíduo, mas também o perfil genético específico e como este responde aos desafios ambientais, dentre estes, as modificações nutricionais (van Ommen 2004).

Assim, nos últimos anos, a área da nutrigenética tem se tornado muito mais abrangente, no sentido de estar se tornando focada principalmente em características multifatoriais, e na maneira e magnitude com que cada hábito alimentar influencia indivíduos com diferentes

perfis genéticos. Com o conjunto de dados que se espera obter neste campo, será possível, no futuro, uma intervenção dietética personalizada de acordo com cada perfil genético individual, o que possibilitará uma grande melhoria na prevenção primária de doenças multifatoriais (Mutch *et al.* 2005).

## METODOLOGIA DE REVISÃO E OBJETIVOS

Uma vez que um grande volume de dados já se encontra disponível na literatura, o objetivo deste artigo é fazer uma revisão das investigações de nutrigenética associadas a características como o perfil lipídico, como indicador de risco para doenças coronarianas, bem como com outras doenças multifatoriais como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dano de DNA e câncer. É importante lembrar que o presente trabalho está focado na área da nutrigenética, e não da nutrigenômica, cujos conceitos foram apresentados anteriormente. Por isso, não abordamos nessa revisão as interações entre moléculas originadas da dieta e o genoma. Os dados revisados aqui demonstram qual é o conjunto de variantes genéticas presente em um paciente, que está relacionado à melhor resposta a uma determinada intervenção nutricional. Como não existem estudos em populações brasileiras, foram utilizados dados de outras populações. Primeiramente, fundamentamos a importância dos genes estudados para cada característica, e logo após, os dados de nutrigenética foram revisados e dispostos em tabelas assim constituídas: população/país de origem, método de investigação nutricional, nomes dos genes investigados e respectivo polimorfismo. Desta maneira, o conjunto de dados das tabelas demonstra o perfil genético esperado para indivíduos que terão uma boa resposta à dieta em questão.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo, utilizando artigos sobre nutrigenética publicados entre os anos de 1997 e 2009. Foram incluídos nesta revisão somente dados de investigações primárias de estudos *in vivo* com humanos, independentemente do desenho utilizado para o estudo.

## A NUTRIGENÉTICA NA LITERATURA INTERNACIONAL: DADOS DISPONÍVEIS PARA AS CARACTERÍSTICAS SELECIONADAS

### *Perfil lipídico*

O conhecimento genético sobre a determinação dos níveis de lipídeos e lipoproteínas envolvidas no processo aterosclerótico tem tido um grande avanço nas últimas décadas. Um grande número de polimorfismos tem sido analisado, e suas influências sobre alterações do perfil lipídico e CAD vem sendo amplamente divulgadas (de Andrade & Hutz 2002, Topol *et al.* 2006).

A área da nutrigenética na qual existe o maior número de investigações é justamente no campo relacionado a intervenções dietéticas com o objetivo de melhora do perfil lipídico. Este conjunto de dados está apresentado na tabela 1, que demonstra os resultados disponíveis até o momento na área da nutrigenética relacionada ao perfil lipídico. Nesta tabela, estão apresentados para cada investigação: a origem étnica da amostra investigada, qual a metodologia de investigação nutricional, o gene investigado, com seu respectivo polimorfismo, e quais os genótipos relacionados com uma maior ou menor resposta ao consumo dietético. É importante ressaltar que até o momento, somente uma investigação foi realizada em população brasileira ou sul-americana e, portanto, a grande parte dos dados disponíveis na literatura não pode ser extrapolada para pacientes brasileiros.

### *Diabetes mellitus não insulino-dependente (dm tipo 2) e obesidade*

Vários genes de suscetibilidade envolvidos na regulação do metabolismo lipídico e na sensibilidade à insulina têm sido demonstrados como moduladores do risco para o começo da doença. Proteínas produzidas por estes genes possuem funções relacionadas com a síntese de ácidos graxos e resistência à insulina (*SREBP's*) (Shimano *et al.* 1997, Laudes *et al.* 2004), catabolismo de ácidos graxos e sensibilidade à insulina (*PPAR's*) (Mutch *et al.* 2005), resposta à insulina (*IFABP*) (Mutch *et al.* 2005) e genes relacionados ao metabolismo lipídico, como das apolipoproteínas B e E. A tabela 2 mostra algumas evidências preliminares que sugerem que estes genes estão relacionados à resposta à dieta e, assim, demonstram importantes interações entre o genótipo e a nutrição como fatores com influência sobre o metabolismo de indivíduos com DM2.

Com relação à obesidade, o controle da necessidade de ingestão alimentar é profundamente afetado por polimorfismos em genes codificadores de receptores ou de peptídeos sinalizadores periféricos (como por exemplo a insulina, a leptina e a adiponectina), e com a homeostasia energética (como o gene *PLIN* e os genes *UCP's*) e conseqüentemente, o consumo dietético total e a saciedade para diversos alimentos podem ser influenciados pelos efeitos destes genes (Ferguson 2006). A tabela 2 resume dados de influências destes e de outros genes, sobre a perda de peso após intervenções dietéticas. Em um recente estudo de revisão, Adamo & Tesson (2007) discutem a atuação de diversos genes na obesidade e na perda de peso após modificações nutricionais. Além dos genes citados na tabela, também são apresentados polimorfismos nos genes da leptina e seu receptor, apolipoproteína AV, e receptor 2C de serotonina, como fatores com grande influência na magnitude da perda de peso após um período de redução do teor calórico da dieta.

### *Dano de DNA e câncer*

O risco de câncer está relacionado com a taxa de

Tabela 1. Resumo dos resultados sobre nutrigênica do perfil lipídico.

POPULAÇÃO	METODOLOGIA	GENE / POLIMORFISMO (rs)	TAMANHO AMOSTRAL INVESTI- GADO	RESULTADOS		REFERÊNCIA
				G- genótipos relacionados	Efeito sobre o perfil lipídico	
<b>Israel</b>	Aumento/diminuição do consumo de gordura saturada	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)	214	Não houve diferenças na resposta à dieta entre genótipos		Friedlander <i>et al.</i> (2000)
<b>Reino Unido</b>	FFQ	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)	132	E*3E*4 e E*4E*4 Outros genótipos	↑ de LDL-C com ↑ consumo de gordura saturada ↑ não observado	Loktionov <i>et al.</i> (2000)
<b>Espanha<sup>2</sup></b>	- 28 dias: dieta rica em gordura saturada - 28 dias: NCEP-I - 28 dias: dieta rica em MUFA	<i>APOB</i> c2488t (rs13306193)	72	cc tt e ct	↓ TG com ↑ MUFA ↓ não observada	López-Miranda <i>et al.</i> (2000)
<b>Costa Rica</b>	Aumento do consumo de gordura saturada	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)	420	Portadores de E*4 Portadores de E*2	↑ tamanho de LDL, e HDL-C ↓ tamanho de LDL, e HDL-C	Campos <i>et al.</i> (2001)
<b>EUA</b>	Aumento do consumo de gordura saturada na dieta	<i>APOA4</i> Q380H (rs 5110)	289	QQ e QH HH	↑ CT com ↑ gordura saturada pequenas modificações	Weggemans <i>et al.</i> (2001)
		<i>APOB</i> E4181K (rs1042031)		EE EK e KK	↑ LDL-C com ↑ gordura saturada pequenas modificações	
		<i>MTTP</i> g-493t (rs12163852)		tt gt e gg	↑ LDL-C com ↑ gordura saturada pequenas modificações	
	Aumento do consumo de colesterol na dieta	<i>CETP</i> c453t (rs 708272)	214	cc ct e tt	↑ CT e LDL-C com ↑ colesterol pequenas modificações	
	Aumento do consumo de gordura trans na dieta	<i>APOB</i> E4181K (rs1042031)	87	EE EK e KK	↑ LDL-C com ↑ gordura saturada pequenas modificações	
	Aumento do consumo de café na dieta	<i>APOAI</i> c83t (rs5069)	134	cc ct	↑ CT e LDL-C com ↑ colesterol pequenas modificações	
	Aumento do consumo de gordura saturada, trans, colesterol e de café	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)		Não houve diferenças na resposta à dieta entre genótipos		
<b>Canadá</b>	6 a 7 semanas de dieta rica em carboidrato ou em MUFA	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)	65	E*2/+ Todos os genótipos	↓ LDL-C com ↑ carboidrato se comparado com demais genótipos Nenhum efeito na dieta rica em MUFA	Couture <i>et al.</i> (2003)
<b>Japão<sup>3</sup></b>	Restrição calórica	<i>APOE</i> E*2, E*3, E*4 (rs 429358 e rs 7412)	104	E*3E*2, E*3E*3 e E*3E*4 E*4E*2	↓ CT e TG Não houve modificações	Tamasawa <i>et al.</i> (2003)

Tabela 1. Continuação.

Japão	Programa com dieta e exercício por 3 meses	<i>ADRB3</i> W64R (rs4994)	76	WW WR e RR	↑ HDL-C, ↓ relação LDL/HDL ↑ HDL-C, ↓ relação LDL/HDL, ↓ LDL-C	Shiwaku <i>et al.</i> (2003)
Coréia do Sul <sup>4</sup>	Dieta com baixa caloria por 12 semanas	<i>ADRB3</i> W64R (rs4994)	70	WW WR	↓ CT, LDL-C e TG Não houve modificações	Kim <i>et al.</i> (2003)
EUA	FFQ	<i>PPARG</i> P12A (rs1805192)	647	PA e AA PP	↑ HDL-C relacionado com ↑ gordura total ↑ não observado	Memisoglu <i>et al.</i> (2003)
França	Dieta com baixa caloria	<i>APOB</i> ins/del (rs12720760)	231	del/del (ins/del e ins/ins)	↓ LDL-C se comparado a demais genótipos	Jemaa <i>et al.</i> (2004)
EUA (Estudo Framingham)	FFQ Amostra acordo com consumo de PUFA (<6% e >6%)	<i>APOA5</i> T-1131c (rs17120035)	2.148	tc e cc tt	↑ TG com ↑ PUFA TG não são afetados	Lai <i>et al.</i> (2006)
EUA	FFQ	<i>APOA5</i> S19W (rs3135506)	11.806	cc tt ct cc	Não houve diferenças na resposta à dieta entre genótipos ↓ HDL-C quando ↓ de gordura total (mulheres) ↑ HDL-C quando ↑ de gordura total (homens) ↓ TG quando ↓ gordura saturada ↓ TG quando ↑ gordura saturada	Nettleton <i>et al.</i> (2007)
Brasil	Dieta NCEP-III por 8 semanas	<i>CETP</i> c453t (rs708272)	82	SS e SX XX	↑ HDL-C com ↑ gordura ↑ HDL-C com ↓ gordura	Barcelos <i>et al.</i> (2009)
Europa (estudo Medi-RIVAGE)	Dieta mediterrânea por 3 meses	<i>CYP7A1</i> a-278c (rs3808607)	169	ac e cc aa	maior ↓ TG pequena ↓ TG	Lairon <i>et al.</i> (2009)
Europa (Estudo LIPGENE)	Deteção de quantidade de gordura consumida	<i>MTTP</i> g-493t (rs12163852)	841	tt gt e gg aa e ga gg	maior ↓ TG e CT maior ↑ TG com ↑ consumo de gordura pequeno ↑ TG com ↑ consumo de gordura	Phillips <i>et al.</i> (2009a)

<sup>1</sup>Síglas dos genes: *ADRB3*: adrenergic beta-3 receptor; *APOA1*: apolipoprotein A1; *APOA4*: apolipoprotein A4; *APOA5*: apolipoprotein A5; *APOB*: apolipoprotein B; *APOE*: apolipoprotein E; *C3*: complement component 3; *CETP*: cholesterol ester transfer protein; *CYP7A1*: cholesterol 7alpha-hydroxylase; *LPL*: lipoprotein lipase; *LIPC*: hepatic lipase; *MTTP*: microsomal triglyceride transfer protein; *PPARG*: peroxisome proliferator-activated receptor alpha; *PPARG*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma; *SCARB1*: scavenger receptor class B, member 1.

<sup>2</sup>somente em homozigotos APOE\*3.

<sup>3</sup>pacientes c/ diabetes tipo 2 e hiperlipidemia.

<sup>4</sup>homens com sobrepeso e CAD.

<sup>5</sup>resultados em afro-americanos.

<sup>6</sup>resultados em euro-americanos.

PUFA: ácidos graxos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*); MUFA: ácidos graxos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids*); FFQ: questionário de frequência alimentar (*food frequency questionnaire*); NCEP-I: dieta tipo I do NCEP (National Cholesterol Education Program).

Tabela 2. Resumo dos resultados sobre nutrigenética do DM2 e obesidade

POPULAÇÃO	METODOLOGIA	GENE/ POLIMORFISMO (rs)	TAMANHOS AMOSTRAIS INVESTIGADOS	RESULTADOS		REFERÊNCIA
				Genótipos relacionados	Efeito sobre a DM2	
Inglaterra	Modificação da relação gordura polinsaturada/saturada	<i>PPARG</i> P12A (rs1805192)	592	AA e PA PP	↑ Insulina com ↓ relação ↑ insulina menos acentuado <sup>2</sup>	Luan <i>et al.</i> (2001)
Finlândia	Dieta rica em gorduras	<i>FARP2</i> A54T (rs1799883)	15	AA TT	↑ Insulina após dieta ↑ Insulina menos acentuado	Agren <i>et al.</i> (2001)
Espanha (voluntários)	- 28 dias: rica em gordura saturada - 28 dias: rica em carboidratos - 28 dias: rica em MUFA	<i>APOE</i> ε-2/ε4 (rs405509)	43	εε e εε εε	↑ sensibilidade à insulina com modificação da dieta <sup>3</sup> sensibilidade não é alterada com dieta	Moreno <i>et al.</i> (2005)
Espanha (voluntários)	- coleta do óleo utilizado em residências: quantificação da quantidade de ácido linoléico	<i>PPARG</i> P12A (rs1805192)	538	AA e PA PP	↑ resistência à insulina com ↓ ácido linoléico <sup>4</sup> nenhuma influência da quantidade de ácido linoléico	Soriguer <i>et al.</i> (2006)
Espanha (voluntários)	- 1 mês: rica em gordura saturada - 1 mês: rica em carboidratos - 1 mês: rica em MUFA	<i>APOB</i> ε-5/ε6 (rs72653048)	59	εε εε	sem modificações na resistência à insulina de acordo com dieta ↑ resistência à insulina após dieta rica em gordura saturada	Pérez-Martínez <i>et al.</i> (2007)
Espanha <sup>5</sup> (voluntários)	- 28 dias: rica em gordura saturada - 28 dias: rica em carboidratos - 28 dias: rica em MUFA	<i>ADIPOQ</i> g-11377c (rs266729)	59	cc εε e εε	↑ resistência à insulina com dieta rica em gordura saturada sem alteração com dieta	Pérez-Martínez <i>et al.</i> (2008)
Espanha	Dieta com baixo teor calórico	<i>PLIN1</i> g11482a (rs894160)	48	εε εε e εε	<b>Efeitos sobre a obesidade</b> ↑ Diminuição de peso após dieta ↓ diminuição de peso após dieta	Corella <i>et al.</i> (2005)
Holanda	Avaliação da manutenção do peso após dieta para perda de peso	<i>PPARG</i> P12A (rs1805192) <i>NR3C1</i> (intron 2) (rs2918418) <i>CNTF</i> (intron 1) (rs1800169)	120	PP PA e AA  εε εε e cc	↓ ganho de peso após dieta ↑ ganho de peso após dieta  ↓ ganho de peso após dieta ↑ ganho de peso após dieta	Vogels <i>et al.</i> (2005)
Itália <sup>6</sup>	Avaliação após redução do estômago e dieta hipocalórica	<i>IL6</i> c-147g (rs1800795) <i>UCP2</i> g-866a (rs1800795)	167	εε εε e cc  aa εε e ga	Nenhuma diferença entre genótipos  ↑ perda de peso ↓ perda de peso  ↑ perda de peso ↓ perda de peso	Sesti <i>et al.</i> (2005)
EU <sup>7</sup>	Dieta com baixíssimo conteúdo de carboidratos	<i>LIPF</i> A161T (rs814628) <i>GYS2</i> (intron 5) (rs2306179) <i>CETP</i> c11520t (rs5883)	86	TT e TA AA  εε e ga aa  cc e ct tt	↑ perda de peso ↓ perda de peso  ↑ perda de peso ↓ perda de peso  ↑ perda de peso ↓ perda de peso	Ruaño <i>et al.</i> (2006)

Tabela 2. Continuação.

País	Estudo	Polimorfismo	Interação	Resultado	Referência
Canadá	Programa de mudança no estilo de vida e redução alimentar	<i>GAL</i> (intron 1) rs34569330	aa e ga gg	↑ perda de peso ↓ perda de peso	Adamo <i>et al.</i> (2007)
		<i>PPARG</i> P12A (rs1805192)	PP AA e PA	Perda de peso Resistência a perda de peso	
		<i>ACSL5</i> (intron 1) (rs1926564)	ct e tt cc	Perda de peso Resistência a perda de peso	
		<i>RARB</i> a-908g (rs9827454)	aa e ga gg	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		<i>GYS2</i> t-1499g (rs28655360)	gg e tg tt	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		<i>AGTR2</i> t-583g (rs5991044)	gg e tg tt	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		<i>RARB</i> a-908g (rs9827454)	aa e ga gg	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		<i>HNM1T</i> (intron 2) rs12691940	aa e ga gg	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		<i>PFKL</i> (intron 8) (rs2838545)	aa e ag gg	↑ perda de massa gorda ↓ perda de massa gorda	
		EUA <sup>9</sup>	FFQ	<i>APOA2</i> t-265c (rs5082)	
<i>STAT</i> (intron 4) rs8069645	gg e ag aa				
Europa (estudo LIPGENE)	FFQ	<i>STAT</i> (intron 1) rs744166	gg e ag aa	Portadores de ao menos dois alelos 'g' em diferentes polimorfismos possuem um maior aumento da circunferência da cintura com maior consumo de gordura saturada	Phillips <i>et al.</i> , 2009b
		<i>STAT</i> (3 UTR) rs1053025	gg e ag aa		
		<i>STAT</i> (intron 11) rs2293152	gg e ag aa		

<sup>1</sup> Siglas dos genes: *ACSL5*: acyl-CoA synthetase long-chain family member 5; *ADIPOQ*: adiponectin, C1Q and collagen domain containing; *AGTR2*: angiotensin II receptor, type 2; *APOB*: apolipoprotein B; *APOE*: apolipoprotein E; *CETP*: cholesterol transfer ester protein; *CNTF*: ciliary neurotrophic factor; *GAL*: galatin prepropeptide; *GYS2*: glycogen synthase 2; *NR3C1*: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor); *HNM1T*: histamine N-methyltransferase; *FABP2*: fatty acid binding protein 2, intestinal; *IL6*: interleucine 6; *LIPF*: gastric lipase; *PFKL*: phosphofruktokinase; *PLIN1*: perilipin 1; *PPARG*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma; *RARB*: retinoic acid receptor beta; *SCAP*: SREBF chaperone; *STAT*: signal transducer and activator of transcription3; *UCP2*: uncoupling protein 2.

<sup>2</sup> dados significativos somente em homens.

<sup>3</sup> somente indivíduos homocigotos para o alelo E\*3 da *APOE*.

<sup>4</sup> somente em indivíduos obesos.

nos seguintes estudos, variantes em diversos genes não demonstraram resultados significativos: <sup>5</sup>três variantes no gene *adipoQ*; <sup>6</sup> genes *IRS1* e *PPARγ 2*.

<sup>7</sup> 27 variantes nos genes *LIPC*, *LPL*, *LIPE*, *LIPA*, *LIPG*, *LIPF*, *GYS1*, *GYS2*, *GSK3B*, *CETP*, *APOA1*, *APOC3*, *GAL*, *NPY* e *GHRL*; <sup>8</sup> 53 variantes em 28 genes candidatos.

<sup>9</sup> duas amostras de Euro-descendentes e uma de hispânicos.

dano de DNA detectada em células somáticas (Maluf 2004). Danos ao material genético podem ocorrer espontaneamente, ou podem estar aumentados em algumas situações, como deficiências nutricionais, e exposição excessiva a agentes mutagênicos (Ames *et al.* 1995, Maluf & Erdtman 2000, Maluf *et al.* 2001). Desta maneira, o entendimento dos fatores que levam ao aumento do dano de DNA pode trazer importantes progressos na área da prevenção primária do câncer.

O ácido fólico e a vitamina B12 estão entre as substâncias originárias da dieta que já foram determinadas como possuindo ação protetora para o dano de DNA, inclusive quando suplementações dietéticas foram testadas em voluntários (Fenech *et al.* 1997). Além disto, Fenech *et al.* (1998) demonstraram que o papel destes

suplementos é especialmente eficaz quando administrados em conjunto, uma vez que este tipo de intervenção está relacionado com a diminuição dos níveis de homocisteína, que além de estar relacionada com aumento do risco cardiovascular, parece possuir também um papel deletério sobre o DNA (Fenech *et al.* 1997, Fenech *et al.* 1998). Outras substâncias originárias da dieta já foram determinadas como possuindo poder antimutagênico em investigações *in vitro*, embora ainda existam grandes controvérsias sobre a suas funções reais no organismo, como por exemplo, o  $\beta$ -caroteno e o ácido ascórbico (Zeiger 2003).

Estas substâncias são metabolizadas no organismo através de diferentes rotas bioquímicas. Portanto, genes que codificam enzimas metabolizadoras de substâncias

**Tabela 3.** Resumo dos resultados sobre nutrigenética e risco de câncer.

POPULAÇÃO	METODOLOGIA	GENE/ POLIMORFISMO (rs)	TAMANHOS AMOSTRAIS INVESTIGADOS	RESULTADOS		REFERÊNCIA
				Genótipos relacionados	Efeito	
Reino Unido	FFQ	NAT2 AR/AL <sup>2</sup>	348	AR	↑ risco de câncer colo-retal com ↑ de consumo de carne frita	Welfare <i>et al.</i> (1997)
				AL	sem efeito da dieta	
EUA	FFQ	NAT2 AR/AL <sup>2</sup>	433 3.402	AR	↑ risco de câncer colo-retal com ↑ de consumo de carne vermelha e carne processada	Chen <i>et al.</i> (1998) Kampman <i>et al.</i> (1999)
				AL	sem efeito da dieta	
EUA (várias etnias)	FFQ	MTHFR V222A (rs1801133)	3.603	-	nenhuma influência do polimorfismo ou do consumo de folato sobre o risco de câncer	Le Marchand <i>et al.</i> (2004)
		MTHFR A429E (rs1801131)		-	idem	
China	FFQ	GSTP1 I105V (rs1695)	1.463	II	↓risco de câncer colo-retal com ↑ consumo de frutas e verduras <sup>3</sup>	Yeh <i>et al.</i> (2005)
		GSTT1 ins/del		IV e VV	dieta sem nenhum efeito protetor	
EUA	Suplementação alimentar	XRCC1 R194W (rs1799782)	2.177	ins ins e ins del	↑consumo de frutas e verduras anula o efeito deletério do tabagismo sobre câncer colo-retal	Shen <i>et al.</i> (2005)
				del del	não existe proteção	
Polônia	FFQ	XRCC3 T241M (rs861539)	671	RR	↓ risco de câncer de mama com suplementação de $\alpha$ e $\beta$ caroteno e vitaminas C e E	Huang <i>et al.</i> (2005)
				RW e WW	suplementação sem efeito	
Suécia <sup>3</sup>	FFQ (com ênfase para consumo de peixe)	PTGS2 t3100g (rs20432)	2.160	TT	↑ risco de câncer gástrico com ↓ consumo de frutas sem influência da dieta	Hedelin <i>et al.</i> (2006)
				TM e MM	↓ risco de câncer de próstata com ↑ consumo de peixe	
				tg e gg	↓ risco de câncer de próstata com ↑ consumo de peixe mais acentuada	

<sup>1</sup>Síglas dos genes: *GSTP1*: glutathione S-transferase pi 1; *GSTT1*: glutathione S-transferase theta 1; *MTHFR*: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; *NAT2*: N-acetyltransferase 2; *PTGS2*: prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); *XRCC1*: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1; *XRCC3*: X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 3.

<sup>2</sup>AR=conjunto de genótipos que determina o fenótipo de acetilador rápido, e AL= conjunto de genótipos que determina o fenótipo de acetilador lento.

<sup>3</sup>especialmente em não fumantes.

<sup>4</sup>quatro outras variantes foram investigadas neste gene, mas nenhuma interação nutrigenética foi percebida.

FFQ: questionário de frequência alimentar (*food frequency questionnaire*).



nocivas ao DNA poderão estar relacionados ao aumento de dano de DNA e de risco de câncer. Neste sentido, alguns trabalhos procuraram determinar a interação entre genótipos nesta classe de genes e hábitos alimentares, reconhecidamente, mutagênicos ou antimutagênicos. O objetivo deste tipo de investigação é o de detectar em que extensão uma dieta protetora ou de risco afetará o risco para o desenvolvimento de câncer em indivíduos com diferentes perfis genéticos. Os estudos realizados até o momento procuraram associar estes marcadores de suscetibilidade genética diretamente com câncer, não existindo dados publicados com relação ao seu efeito sobre os índices de dano de DNA. A tabela 3 resume os principais achados na literatura relacionada ao risco de câncer influenciado pela interação entre a dieta e polimorfismos nos genes MTHFR (codificante da enzima metilenotetrahidrofolato redutase, que possui um importante papel no metabolismo do ácido fólico) e dos genes GST's e NATs (relacionados com a detoxificação de substâncias tóxicas). Além disto, na tabela 3, também estão resumidos trabalhos realizados com genes do sistema de reparo de DNA (XRCC1 e XRCC3), que são igualmente importantes para a manutenção da estabilidade genômica.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os avanços descritos neste artigo têm aberto novos caminhos na prevenção de doenças, baseados na possibilidade de otimização individualizada do status nutricional. Dados relacionados à interação entre dieta e gene são bastante numerosos especialmente sobre perfil lipídico, mas com um grande potencial de crescimento também em áreas como a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e câncer.

Estes estudos vêm detectando quais alelos de vários genes estão relacionados com uma maior ou menor resposta à intervenção dietética, o que no futuro será de grande valia para o desenvolvimento de recomendações nutricionais personalizadas, baseando-se na informação genética. Uma vez que características multifatoriais, como o perfil lipídico, são influenciadas por um grande número de genes, este conhecimento poderá ser aplicado na nutrigenética clínica somente no momento em que a influência de todos estes genes, ou a maioria deles, for conhecida. Assim, embora a aplicação para a nutrição personalizada ainda não seja possível devido ao pequeno número de estudos, algumas investigações já detectaram quais seriam alelos de indivíduos “hiper-responsivos” a intervenções dietéticas, e qual a composição gênica de indivíduos “hipo-responsivos”. Alguns dados revisados no presente trabalho apontam para portadores do alelo E\*4 do gene *APOE* como sendo mais responsivos à modificações do conteúdo de gordura na dieta, enquanto aparentemente, modificações do conteúdo de carboidratos seriam mais eficientes em portadores do alelo E\*2 (Tab.

1). Outro gene que possui dados publicados por mais de um autor é o gene *PPARG* para o qual portadores do alelo 12A possuem uma resposta melhor à dieta, tanto com relação à produção de insulina, quanto à manutenção do peso após uma dieta hipocalórica (Tab. 2). Além disto, o papel protetor da dieta parece ser mais efetivo com relação ao risco de câncer em indivíduos que não possuem a deleção do gene *GSTT1*, assim como indivíduos classificados como acetiladores rápidos para o gene *NAT2* tendem a um risco aumentado de câncer, na presença de uma dieta rica em carne vermelha (Tab. 3).

No entanto, um longo caminho ainda deve ser trilhado para que este conhecimento possa ser efetivamente aplicado. Conforme discutido por Ordoval & Corella (2004), achados observacionais como os apresentados na presente revisão devem ser aprofundados com experimentos *in vitro* e *in vivo*, cujos resultados demonstrarão os mecanismos moleculares responsáveis pelas interações observadas. Além disto, ainda que a nutrigenética já tivesse atingido o patamar de conhecer o real papel de cada variante genética sobre a resposta nutricional, a tecnologia para a genotipagem de um grande número de genes ainda não está disponível para grande maioria da população: até o momento, estes métodos são caros demais até mesmo para os padrões de países desenvolvidos. Apesar deste cenário aparentemente pessimista, é provável que os custos diminuam, e espera-se que o entendimento da importância da nutrigenética aumente, de maneira que seja possível aplicar o conhecimento que está sendo produzido no momento. Conforme Ferguson (2006), os maiores desafios desta nova área de conhecimento podem não ser científicos, pois a difusão deste conhecimento é crucial para que o mesmo possa ser aplicado com sucesso por nutricionistas e profissionais da área. Rimbach & Minihane (2009) pontuam, ainda, que para que a nutrigenética se torne útil na saúde pública, deve ocorrer o desenvolvimento e utilização de ferramentas matemáticas e de bioinformática que examinem o impacto combinado de múltiplas variantes genéticas sobre parâmetros de saúde, bem como, as alterações nesta relação, que podem ocorrer pelo uso de estratégias dietéticas.

Assim, para que este conhecimento possa ser correta e efetivamente aplicado, fica claro que o caminho a ser trilhado nesta área é bastante longo, e a determinação de quais genes são importantes em cada população é somente o primeiro passo. Até o momento, não existe nenhum dado publicado sobre o papel da nutrigenética em populações brasileiras, ou mesmo sul-americanas. Uma vez que tanto composição genética como hábitos alimentares são diferentes em nossas populações, estudos na área da nutrigenética devem ser desenvolvidos com a população brasileira, para que este conhecimento possa ser futuramente aplicado na clínica. Conhecendo o perfil genético individual, saberemos quais pacientes responderão melhor a uma dieta específica, o que poderá ser aplicado tanto na prevenção, quanto no tratamento de doenças.

## REFERENCES

- ADAMO, K.B. & TESSON, F. 2007. Genotype-specific weight loss treatment advice: how close are we? *Applied Physician Nutrition and Metabolism*, 32:351-366.
- ADAMO, K.M., DENT, R., LANGEFELD, C.D., COX, M., WILLIAMS, K., CARRICK, K.M., STUART, J.S., SUNDSETH, S.S., HARPER, M.E., MCPHERSON, R. & TESSON, F. 2007. Peroxisome proliferator-activated receptor 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response. *Obesity*, 15:1068-1075.
- AGREN, J.J., VIDGREN, H.M., VALVE, R.S., LAAKSO, M. & UUSITUPA, M.I. 2001. Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73:31-35.
- AMES, B.N., GOLD, L.S. & WILLETT, W.C. 1995. The causes and prevention of cancer. *Proceedings of Natural Academy of Science: USA*, 92: 5258-5265.
- BARCELOS, A.L.V., CHIES, R., ALMEIDA, S.E.M., FIEGENBAUM, M., SCHWEIGERT I.D., CHULA, F.G.L., ROSSETTI, M.L., SILVA, C.M.D. 2009. Association of CYP7A1 -278A>C polymorphism and the response of plasma triglyceride after dietary intervention in dyslipidemic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42: 487-493.
- CAMPOS, H., D'AGOSTINO, M. & ORDOVAS, J.M. 2001. Gene-diet interactions and plasma lipoproteins: role of apolipoprotein E and habitual saturated fat intake. *Genetic Epidemiology*, 20:117-128.
- CHEN, J., STAMPFER, M.J., HOUGH, H.L., GARCIA-CLOSAS, M., WILLETT, W.C., HENNEKENS, C.H., KELSEY, K.T. & HUNTER, D.J. 1998. A Prospective Study of N-Acetyltransferase Genotype, Red Meat Intake, and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Research*, 58: 3307-3311.
- CORELLA, D., QI, L., SORLÍ, J.V., GODOY, D., PORTOLÉS, O., COLTELL, O., GREENBERG, A.S. & ORDOVAS, J.M. 2005. A Polymorphism at the Perilipin Locus Are Resistant to Weight Loss after Dietary Energy Restriction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90: 5121-5126.
- CORELLA, D., PELOSO, G., ARNETT, D.K., DEMISSIE, S., CUPPLES, L.A., TUCKER, K., LAI, C-Q., PARNELL, L.D., COLTELL, O., LEE, Y-C & ORDOVAS J.M. 2009. APOA2, Dietary Fat, and Body Mass Index: Replication of a Gene-Diet Interaction in 3 Independent Populations. *Archives of Internal Medicine*, 169: 1897-1906.
- COUTURE, P., ARCHER, W.R., LAMARCHE, B., LANDRY, N., DERIAZ, O., CORNEAU, L., BERGERON, J. & BERGERON, N. 2003. Influences of apolipoprotein E polymorphism on the response of plasma lipids to the ad libitum consumption of a high-carbohydrate diet compared with a high-monounsaturated fatty acid diet. *Metabolism*, 52: 1454-1459.
- DE ANDRADE, F.M. & HUTZ, M.H. 2002. O componente genético da determinação dos lipídeos séricos. *Ciência e Saúde Coletiva*, 7: 182-187.
- FENECH, M. 2008. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics – diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 1365-1370.
- FENECH, M., AITKEN, C. & RINALDI, J. 1998. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage young Australian adults. *Carcinogenesis*, 19: 1163-1171.
- FENECH, M.F., DREOSTI, I.E. & RINALDI, J.R. 1997. Folate, vitamin B12, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*, 18:1329-1336.
- FERGUSON, L.R. 2006. Nutrigenomics: integrating genomics approaches into nutrition research. *Molecular Diagnosis and Therapy*, 10:101-108.
- FRIEDLANDER, Y., LEITERSDORF, E., VECSLER, R., FUNKE, H. & KARK, J. 2000. The contribution of candidate genes to the response of plasma lipids and lipoproteins to dietary challenge. *Atherosclerosis*, 152: 239-248.
- GILLIES, P.J. 2003. Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *Journal of American Diet Association*, 103: S50-S55.
- GOYENECHEA, E., PARRA, M.D. & MARTÍNEZ, J.A. 2006. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-g2 gene polymorphisms. *British Journal of Nutrition*, 96: 965-972.
- HEDELIN, M., CHANG, E.T., WIKLUND, F., BELLOCCO, R., KLINT, A., ADOFSSON, J., SHAHEDI, K., XU, J., ADAMI, H.O., GRÖNBERG, H. & BÄLTER, K.A. 2006. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *International Journal of Cancer*, 120: 398-405.
- HUANG, W-Y., CHOW, W-H., ROTHMAN, N., LISSOWSKA, J., LLACA, V., YEAGER, M., ZATONSKI, W. & HAYES, R.B. 2005. Selected DNA repair polymorphisms and gastric cancer in Poland. *Carcinogenesis*, 26: 1354-1359.
- JEMAA, R., MEBAZZA, A. & FUMERON, F. 2004. Apolipoprotein B signal peptide polymorphism and plasma LDL-cholesterol to low-calorie diet. *International Journal of Obesity Related Metabolic Diseases*, 28: 902-905.
- KAMPMAN, E., SLATTERY, M.L., BIGLER, J., LEPPERT, M., SAMOWITZ, W., CAAN, B.J. & POTTER, J.D. 1999. Meat Consumption, Genetic Susceptibility, and Colon Cancer Risk: A United States Multicenter Case-Control Study. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*, 8: 15-24.
- KE, X., TAYLOR, M.S. & CARDON, L.R. 2008. Singleton SNPs in the human genome and implications for genome-wide association studies. *European Journal of Human Genetics*, 16: 506-515.
- KIM, O.Y., LEE, Y.A., RYU, H.J., PARK, H.Y., JANG, Y. & LEE, J.H. 2003. Effect of Trp64Arg mutation in the  $\beta$ 3-adrenoceptor gene on body fat distribution, glycemic control and lipids in response to hypocaloric diets in men with coronary artery disease. *Nutrition Research*, 23: 1013-1025.
- LAI, C-Q., CORELLA, D., DEMISSIE, S., CUPPLES, A., ADICONIS, X., ZHU, Y., PARNELL, L.D., TUCKER, K.L. & ORDOVAS, J.M. 2006. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size. *Circulation*, 113: 2062-2070.
- LAUDES, M., BARROSO, I., LUAN, J., SOOS, M.A., YEO, G., MEIR-HAEGHE, A., LOGIE, L., VIDAL-PUIG, A., SCHAFFER, A.J., WAREHAM, N.J. & O'RAHILLY, S. 2004. Genetic variants in human sterol regulatory element binding protein-1c in syndromes of severe insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 53: 842-846.
- LAIRON, D., DEFOORT, C., MARTIN, J-C., AMIOT-CARLIN, M-J., GASTALDI, M. & PLANELLIS R. 2009. Nutrigenetics: links between genetic background and response to Mediterranean-type diets. *Public Health Nutrition*, 12: 1601-1606.
- LE MARCHAND, L., HAIMAN, C.A., WILKENS, L.R., KOLONEL, L.N. & HENDERSON, B.E. 2004. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*, 13: 2071-2077.
- LOKTIONOV, A., SCOLLEN, S., MCKEOWN, N. & BINGHAM, S.A. 2000. Gene-nutrient interactions: dietary behaviour associated with high coronary heart disease risk particularly affects serum LDL cholesterol in apolipoprotein E epsilon4-carrying free-living individuals. *British Journal of Nutrition*, 84: 885-890.
- LÓPEZ-MIRANDA, J., MARÍN, C., CASTRO, P., GÓMEZ, P., GONZÁLEZ-AMIEVA, A., PAZ, E., BRAVO, D., ORDOVAS, J.M., JIMENEZ-PEREPEPEREZ, J. & PÉREZ-JIMÉNEZ, F. 2000. The effect of apolipoprotein B Xba I polymorphism on plasma lipid response to dietary fat. *European Journal of Clinical Investigation*, 30: 678-684.
- LUAN, J., BROWNE, P.O., HARDING, A.H., HALSALL, D.J., O'RAHILLY, S., CHATTERJEE, V.K. & WAREHAM, N.J. 2001. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*,

50: 686–689.

- MALUF, S.W. & ERDTMANN, B. 2000. Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*, 471: 21-27.
- MALUF, S.W. 2004. Monitoring DNA damage following radiation exposure using cytokinesis-block micronucleus method and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Clinica Chimica Acta*, 347: 15-24.
- MALUF, S.W., PASSOS, D.F., BACELAR, A., SPEIT, G. & ERDTMANN, B. 2001. Assessment of DNA damage in lymphocytes of workers exposed to X-radiation using the micronucleus test and comet assay. *Environment and Molecular Mutagenesis*, 38: 311-315.
- MEMISOGLU, A., HU, F.B., HANKINSON, S.E., MANSON, J.E., DE VIVO, I., WILLETT, W.C. & HUNTER, D.J. 2003. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Human Molecular Genetics*, 12: 2923-2929.
- MORENO, J.A., PÉREZ-JIMÉNEZ, F., MARÍN, C., PÉREZ-MARTÍNEZ, P., MORENO, R., GÓMEZ, P., JIMÉNEZ-GÓMEZ, Y., PANIAGUA, J.A., LAIRON, D. & LÓPEZ-MIRANDA, J. 2005. The apolipoprotein E gene promoter (-219g/t) polymorphism determines insulin sensitivity in response to dietary fat in healthy young adults. *Journal of Nutrition*, 135: 2535–2540.
- MULLER, M. & KERSTEN, S. 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Review Genetics*, 4: 315–322.
- MUTCH, D.M., WAHLI, W. & WILLIAMSON, G. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB Journal*, 19: 1602–1616.
- NETTLETON, J.A., STEFFEN, L.M., BALLANTYNE, C.M., BOERWINKLE, E. & FOLSOM, A.R. 2007. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis*, 194: 131-140.
- NIEMINEN, T., MATINHEIKKI, J., NENONEN, A., KUKKONEN-HARJULA, K., LINDIE, V., HAMELAHTI, P., LAAKSONEN, R., FAN, Y.M., KÄHÖNEN, M., FOGELHOLM, M. & LEHTIMÄKI, T. 2007. The relationship of sterol regulatory element-binding protein cleavage-activation protein and apolipoprotein E gene polymorphisms with metabolic changes during weight reduction. *Metabolism Clinical and Experimental*, 56: 876–880.
- OMIM. 2007a. In: Online Mendelian Inheritance in Man database G6PD deficiency, 305900 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=305900>>. Acesso em: 10 jul. 2007.
- OMIM. 2007b. In: Online Mendelian Inheritance in Man database (OMIM). Galactosemia, 230400. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=230400>>. Acesso em: 10 jul. 2007.
- OMIM. 2007c. In: Online Mendelian Inheritance in Man database (OMIM). Fenilcetonúria, 261600. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=261600>>. Acesso em: 10 jul. 2007.
- ORDOVAS, J.M. 2004. Symposium on “New sights into variability in lipid requirement” The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proceedings of Nutrition Society*, 63: 145-152.
- ORDOVAS, J.M. & CORELLA, D. 2004. Nutritional genomics. *Annual Review in Genomic Human Genetics*, 5: 71-118.
- ORDOVAS, J.M., CORELLA, D., CUPPLES, L.A., DEMISSIE, S., KELLEHER, A., COLTELL, O., WILSON, P.W., SCHAEFER, E.J. & TUCKER, K. 2002a. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75: 38–46.
- ORDOVAS, J.M., CORELLA, D., DEMISSIE, S., CUPPLES, L.A., COUTURE, P., COLTELL, O., WILSON, P.W., SCHAEFER, E.J. & TUCKER, K.L. 2002b. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, 106: 2315-2321.
- PÉREZ-MARTÍNEZ, P., LÓPEZ-MIRANDA, J., CRUZ-TENO, C., DELGADO-LISTA, J., JIMÉNEZ-GÓMEZ, Y., FERNÁNDEZ, J.M. GÓMEZ, M.J., MARÍN, C., PÉREZ-JIMÉNEZ, F. & ORDOVÁS J.M. 2008. Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in caucasian men. *Journal of Nutrition*, 138: 1609-1614.
- PÉREZ-MARTÍNEZ, P., ORDOVÁS, J.M., LÓPEZ-MIRANDA, J., GÓMEZ, P., MARÍN, C., MORENO, J., FUENTES, F., FERNÁNDEZ, DE LA PUEBLA, R.A. & PÉREZ-JIMÉNEZ, F. 2003. Polymorphism exon 1 variant at the locus of the scavenger receptor class B type I gene: influence on plasma LDL cholesterol in healthy subjects during the consumption of diets with different fat contents. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77: 809-13.
- PÉREZ-MARTÍNEZ, P., PÉREZ-JIMÉNEZ, F., ORDOVÁS, J.M., MORENO, J.A., MORENO, R., FUENTES, F., RUANO, J., GÓMEZ, P., MARÍN, C. & LÓPEZ-MIRANDA, J. 2007. The APOB -516C/T polymorphism is associated with differences in insulin sensitivity in healthy males during the consumption of diets with different fat content. *British Journal of Nutrition*, 97: 622–627.
- PHILLIPS, C.M., GOUMIDI, L., BERTRAISS, S., FERGUSON, J.F., FIELD, M.R., KELLY, E.D., PELOSO, G.M., CUPPLES, L.A., SHEN, J., ORDOVAS, J.M., MCMANUS, R., HERCBERG, S., PORTUGAL, H., LAIRON, D., PLANELLS, R. & ROCHE H.M. 2009a. Complement component 3 polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90: 1665:1673.
- PHILLIPS, C.M., GOUMIDI, L., BERTRAISS, S., FIELD, M.R., PELOSO, G.M., SHEN, J., MCMANUS, R., HERCBERG, S., LAIRON, D., PLANELLS, R. & ROCHE H.M. 2009b. Dietary Saturated Fat Modulates the Association between STAT3 Polymorphisms and Abdominal Obesity in Adults. *Journal of Nutrition*, 139: 2011–2017.
- RIMBACH, G. & MINIHAINE, A.M. 2009. Nutrigenetics and personalized nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? – Nutrition Society Silver Medal Lecture, Conference on ‘Multidisciplinary approaches to nutritional problems’. *Proceedings of Nutrition Society*, 68: 162-172.
- RUAÑO, G., WINDEMUTH, A., KOCHERLA, M., HOLFORD, T., FERNANDEZ, M.L., FORSYTHE, C.E. WOOD, R.J., KRAEMER, W.J. & VOLEK, J.S. 2006. Physiogenomic analysis of weight loss induced by dietary carbohydrate restriction. *Nutrition and Metabolism*, 3: 20.
- SEIP, R.L., VOLEK, J.S., WINDEMUTH, A., KOCHERLA, M., FERNANDEZ, M.L., KRAEMER, W.J. & RUAÑO, G. 2008. Physiogenomic comparison of human fat loss in response to diets restrictive of carbohydrate or fat. *Nutrition and Metabolism*, 5: 4.
- SESTI, G., PEREGO, L., CARDELLINI, M., ANDREOZZI, F., RICASOLI, C., VEDANI, P., GUZZI, V., MARCHI, M., PAGANELLI, M., FERLA, G., PONTIROLI, A.E., HRIBAL, M.L. & FOLLI, F. 2005. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *Journal of Clinical and Endocrinology Metabolism*, 90: 5064–5069.
- SHEN, J., GAMMON, M.D., TERRY, M.B., WANG, L., WANG, Q., ZHANG, F., TEITELBAUM, S.L., ENG, S.M., SAGIV, S.K., GAUDET, M.M., NEUGUT, A.I. & SANTELLA, R.M. 2005. Polymorphisms in XRCC1 modify the association between polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, cigarette smoking, dietary antioxidants, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology and Biomarkers Prevention*, 14: 336-342.
- SHIMANO, H., HORTON, J.D., SHIMOMURA, I., HAMMER, R.E., BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1997. Isoform 1c of sterol regulatory element binding protein is less active than isoform 1a in livers of transgenic mice and in cultured cells. *Journal of Clinical Investigation*, 99: 846–854.
- SHIWAKU, K., NOGI, A., ANUURAD, E., KITAJIMA, K., ENKHAMAA,

- B., SHIMONO, K. & YAMANE, Y. 2003. Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *International Journal of Obesity Related Metabolic Diseases*, 27: 1028-1036.
- SORIGUER, F., MORCILLO, S., CARDONA, F., ROJO-MARTÍNEZ, G., ALMARÁZ, M.C., DE ADANA, M.S.R., OLVEIRA, G., TINAHONES, F. & ESTEVA, I. 2006. Pro12Ala polymorphism of the PPAR $\gamma$ 2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *Journal of Nutrition*, 136: 2325-2330.
- STRACHAN, T. & READ A.P., 2003. *Human Molecular Genetics*, 3<sup>rd</sup> edition. New York: Wiley-Liss.
- TAI, E.S., CORELLA, D., DEMISSIE, S., CUPPLES, L.A., COLTELL, O., SCHAEFER, E.J., TUCKER, K.L., ORDOVAS, J.M.: FRAMINGHAM HEART STUDY. 2005. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *Journal of Nutrition*, 135: 397-403.
- TAMASAWA, N., MURAKAMI, H., YAMATO, K., MATSUI, J., TANABE, J. & SUDA, T. 2003. Influence of apolipoprotein E genotype on the response to caloric restriction in type 2 diabetic patients with hyperlipidaemia. *Diabetes and Obesity Metabolism*, 5: 345-348.
- TOPOL, E.J., SMITH, J., PLOW, E.F. & WANG, Q.K. 2006. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Human Molecular Genetics*, 15: r117-r123.
- VAN OMMEN, B. 2004. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition*, 20: 4-8.
- VOGELS, N., MARIMAN, E.C.M., BOUWMAN, F.G., KESTER, A.D.M., DIEPVEN, K. & WESTERTERP-PLANTENGA, M.S. 2005. Relation of weight maintenance and dietary restraint to peroxisome proliferator-activated receptor-g2, glucocorticoid receptor, and ciliary neurotrophic factor polymorphisms. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82: 740-746.
- WEGGEMANS, R.M., ZOCK, P.L., ORDOVAS, J.M., PEDRO-BOTET, J. & KATAN, M.B. 2001. Apoprotein E genotype and the response of serum cholesterol to dietary fat, cholesterol and cafestol. *Atherosclerosis*, 154: 547-555.
- WELFARE, M.R., COOPER, J., BASSENDINE, M.F. & DALY, A.K. 1997. Relationship between acetylator status, smoking, diet and colorectal cancer risk in the north-east of England. *Carcinogenesis*, 18: 1351-1354.
- YEH, C-C., HSIEH, L-L., TANG, R., CHANG-CHIEH, C.R. & SUNG, F-C. 2005. Vegetable/fruit, smoking, glutathione S-transferase polymorphisms and risk for colorectal cancer in Taiwan. *World Journal of Gastroenterology*, 11: 1473-1480.
- ZEIGER, E. 2003. Illusions of safety: antimutagens can be mutagens, and anticarcinogens can be carcinogens. *Mutation Research*, 543: 191-194.