

Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito

Gene-nutrient interaction and its association with obesity and *diabetes mellitus*

Thais Steemburgo¹, Mirela J. de Azevedo², José Alfredo Martínez³

RESUMO

A genômica nutricional avalia o efeito da variação genética na interação entre dieta e doenças crônicas. O objetivo deste manuscrito foi revisar os principais polimorfismos associados à obesidade, ao diabetes melito e também aos fatores da dieta. As principais interações entre polimorfismos genéticos e dieta foram: para obesidade: interleucina-6 (*IL-6*) com consumo energético; receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama 2 (*PPAR-gama2*) e *fat mass and obesity associated* (*FTO*) com consumo de gorduras; receptor β -adrenérgico 2 (*ADRB2*) e receptor da melanocortina-4 (*MCR4*) com consumo de carboidratos; para perda de peso: proteínas desacopladoras (UCPs) com restrição calórica; para leptinemia: receptor da leptina (*LEPR*) com restrição calórica; para diabetes melito: *PPAR-gama2* com consumo de gordura; para hipertrigliceridemia: proteína transportadora de ácidos graxos 2 (*FABP2*) com consumo de gordura. Os dados apresentados sugerem que a genômica nutricional é importante ao desenvolvimento da obesidade e do diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):497-508.

Descritores

Interação gene-nutriente; polimorfismos; obesidade; diabetes melito

ABSTRACT

Nutritional genomics evaluates the effects of genetic variation in the interaction between diet and chronic diseases. The aim of this manuscript was to review the most important genetic polymorphisms associated with obesity, *diabetes mellitus*, and dietary factors. The main interactions among genetic polymorphisms and diet were: for obesity: interleukin-6 (*IL-6*) with daily intake; *peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2* (*PPAR-gama2*) and *fat mass and obesity associated* (*FTO*) with fat intake; β -adrenergic receptor 2 (*ADRB2*) and melanocortin receptor 4 (*MCR4*) with carbohydrate intake; or reduction in body weight: uncoupling proteins (UCPs) with restriction of energy; for leptinemia: leptin receptor (*LEPR*) with restriction of energy; for *diabetes mellitus*: *PPAR-gama2* with fat intake; for hypertriglyceridemia: fatty acid-binding protein 2 (*FABP2*) with fat intake. The data demonstrated suggest that nutritional genomics is important for the development of obesity and *diabetes mellitus*. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):497-508.

Keywords

Interaction gene-nutrient; polymorphisms; obesity; *diabetes mellitus*

INTRODUÇÃO

O conceito de interação entre gene e nutriente descreve a modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético (1).

Atualmente, novos paradigmas de investigação na ciência de genética têm demonstrado a importância da genômica nutricional em pesquisas cuja finalidade é possibilitar uma melhor compreensão de como a nutrição pode influenciar nas vias da homeostase metabólica (2).

¹ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil; Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, Espanha
² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRS, Porto Alegre, RS, Brasil
³ Departamento de Fisiología y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, Espanha

Correspondência para:
 José Alfredo Martínez
 Edificio de Investigación,
 Departamento de Fisiología y
 Nutrición, Universidad de Navarra
 Calle Irunlarrea, 1, 31008
 Pamplona, Navarra, España
 jalftmtz@unav.es

Recebido em 20/Jan/2009
 Aceito em 2/Jun/2009

O conceito global da genômica nutricional utiliza dois termos: a nutrigenética e a nutrigenômica. A nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dieta e doença, com o objetivo de gerar recomendações dietéticas, considerando riscos e benefícios de dietas específicas ou componentes dietéticos para o indivíduo, de acordo com suas características genéticas. Já a nutrigenômica estuda a influência dos nutrientes sobre a expressão dos genes (3) (Figura 1). Ambas possuem um potencial facilitador na prevenção de doenças crônicas: a nutrigenética via uma abordagem individualizada na conduta dietética e a nutrigenômica pela resposta da expressão dos genes em relação ao consumo de nutrientes (4).

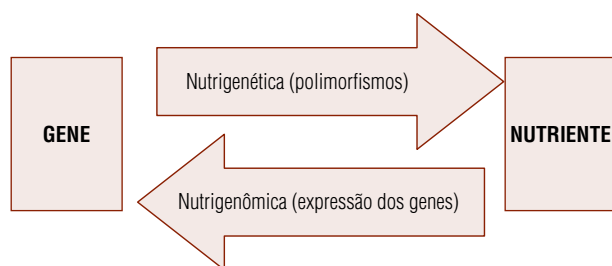


Figura 1. Esquema representativo das interações gene – nutriente na genômica nutricional. Adaptado de Gillies (6).

Muitas doenças crônicas, como obesidade, diabetes melito tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM), têm sua patogênese relacionada a fatores ambientais e genéticos (5). Entre os fatores ambientais, inclui-se a dieta, a qual pode contribuir na incidência e na gravidade dessas doenças crônicas. Por outro lado, os componentes da dieta podem ter um efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética, efeito este considerado como interação entre gene e nutriente (6).

Estudos de genômica nutricional demonstram importantes associações de polimorfismos com o consumo de nutrientes – com a gordura, em especial. Na população geral foi demonstrado que a ingestão de gorduras é capaz de determinar o efeito de alguns polimorfismos (gene da lipase hepática e gene da apolipoproteína) no metabolismo de lipoproteínas (7,8). A associação da ingestão de gordura à presença dos componentes da SM é também modulada pela presença de polimorfismos específicos, como os do gene do proliferador de peroxissoma gama (*PPAR-gama*) (9,10).

Recentes evidências relacionadas à interação entre gene e nutriente em pacientes com DM, em particular com DMT2, e em indivíduos obesos vêm também sendo descritas na literatura.

O presente manuscrito teve como objetivo revisar os principais polimorfismos genéticos relacionados à obesidade, ao DMT2 e a condições ou fatores relacionados a estas patologias, que já tenham sido associados de forma consistente à genômica nutricional, com particular ênfase em nutrigenética.

INTERAÇÕES GENE E NUTRIENTE: ASSOCIAÇÕES À GENÉTICA DA OBESIDADE E/OU DIABETES MELITO

O DMT2 é considerado uma epidemia mundial e estima-se que a sua prevalência aumente de 2,8% para mais de 4,4% até 2030 (11). Paralelamente, mudanças no estilo de vida, caracterizadas pelo consumo calórico excessivo e pela redução da atividade física, associadas à suscetibilidade ou predisposição genética para o excesso de peso (12) determinaram um aumento mundial da prevalência da obesidade (13). Esses mesmos fatores ambientais, também relacionados a um forte componente genético, têm importante participação na patogênese do DMT2 (14). Assim, os aspectos da dieta relacionados à genômica nutricional possivelmente exercem um papel notável no desenvolvimento e na prevenção dessas doenças crônicas.

Para revisar os estudos que tratam da interação entre gene e nutriente em obesidade e DMT2, foram pesquisados descritores em língua portuguesa, inglesa e espanhola nas bases de dados MedLine e no Lilacs e em publicações específicas da área até novembro de 2008. Os descritores empregados foram: interaction gene and nutrient AND obesity OR type 2 DM. Foram selecionados estudos sobre os polimorfismos dos seguintes genes: interleucina-6 (*IL-6*); receptores ativados por *PPARs*; receptor β -adrenérgico (*ADRB*); proteínas desacopladoras (*UCPs*); receptor da leptina (*LEPR*); receptor da melanocortina (*MCR*); fat mass and obesity associated (*FTO*); lipase hepática (*LIPC*); adiponectina (*adipoQ*); coativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (*PGC-1-alfa*); proteína transportadora de ácidos graxos 2 (*FABP2*) e apolipoproteína (*Apo*).

Os principais estudos que avaliaram as interações gene e nutriente com obesidade e DMT2 estão resumidos na tabela 1. A tabela 2 descreve as interações gene e nutriente com condições ou fatores associados à obesidade ou ao DM, tais como sobrepeso, SM, níveis plasmáticos de insulina e sensibilidade a sua ação, valores plasmáticos de leptina, lipoproteínas e ácidos graxos séricos.

GENES CUJA INTERAÇÃO GENE E NUTRIENTE FOI DESCRITA PARA OBESIDADE OU DIABETES MELITO

Polimorfismo gene da *IL-6*

A *IL-6* é uma citocina com efeito pró-inflamatório, secreta por vários tipos de células, incluindo leucócitos e células endoteliais, tecido muscular e adiposo. A presença de elevada concentração de *IL-6* se relaciona à inflamação.

O polimorfismo mais comum do gene da *IL-6* é -174C/G, o qual tem sido associado à obesidade e a outras comorbidades, como a resistência à insulina (RI), SM e DMT2 (15-17).

Em homens japoneses portadores de outro polimorfismo do gene da *IL-6*, o Asp358Ala (T/G), foi observada a associação positiva entre maior consumo de energia e obesidade abdominal em indivíduos portadores do alelo T quando comparados aos outros genótipos desse polimorfismo (Tabela 1) (18).

Um interessante estudo avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica em indivíduos obesos e portadores do polimorfismo -174C/G da *IL-6* e do polimorfismo Pro12Ala do *PPAR-gama2*. Nesse estudo, a presença do alelo C do -174C/G juntamente com a presença do alelo A do *PPAR-gama2* pareceu reduzir a perda de peso nos indivíduos. Tais resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugerem um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica (Tabela 1) (19).

O consumo energético parece ter um papel importante nos fenótipos da obesidade na presença de distintos polimorfismos da *IL-6*. Não existem dados sobre a possível interação entre gene e nutriente desse polimorfismo em pacientes com DMT2.

Polimorfismo do gene *PPAR-gama*

Os receptores ativados por *PPARs* regulam a expressão de diversos genes relacionados ao metabolismo dos lipídeos e da glicose. O *PPAR-gama* se expressa predominantemente no tecido adiposo e exerce um papel importante na diferenciação dos adipócitos e na expressão de diversos genes. Existem duas isoformas de *PPAR-gama*: *PPAR-gama1* e *PPAR-gama2*. A primeira se expressa em diversos tecidos, incluindo o adiposo, o musculoesquelético, do coração e do fígado. Já a *PPAR-gama2* é expressa quase que exclusivamente no tecido adiposo, mais especificamente nos adipócitos, e determina a expressão de genes específicos das células adiposas, os quais codificam proteínas diretamente relacionadas às vias lipogênicas (20).

O polimorfismo mais frequente do *PPAR-gama2* é a substituição de uma alanina por prolina na posição 12 (Pro12Ala) no ponto de mutação no éxon B da parte NH2 terminal do *PPAR-gama2*. Esse polimorfismo foi associado à melhora da sensibilidade pela ação da insulina (21) bem como à proteção contra o desenvolvimento de DMT2 (22).

Os estudos de interação entre gene e nutriente e DMT2 demonstraram que pacientes portadores do genótipo Pro12Ala apresentaram maior incidência de DM quando expostos a um elevado consumo de gordura saturada e gordura *trans* (Tabela 1) (23). O *Finnish Diabetes Prevention Study Group* avaliou modificações no estilo de vida em indivíduos com alto risco para DMT2, incluindo redução no consumo de gordura total e saturada, além de um aumento no consumo de fibras totais. Nessas condições, portadores do alelo Ala desenvolveram com menor frequência DM comparados a portadores do alelo Pro (Tabela 1) (24). Recentemente, o *Botnia Dietary Study Group* demonstrou, em mulheres não diabéticas portadoras do alelo Ala, uma associação positiva entre o alto consumo de ácido graxo eicosapentaenoico (EPA) proveniente da carne de peixe e o melhor controle de fenótipos associados ao metabolismo da glicose, como resistência à insulina e concentrações plasmáticas de insulina e glicose plasmáticas (Tabela 2) (25).

Em pacientes caucasianos com sobrepeso e homozigotos Pro, o polimorfismo Pro12Ala também foi associado a um maior consumo de gordura total (Tabela 1) (26). Já em indivíduos hispânicos, a associação do polimorfismo Pro12 Ala com o índice de massa corpórea (IMC) somente foi observada em portadores de alelo A com alto consumo de gordura poli-insaturada e maior razão de consumo de gordura poli-insaturada:saturada (Tabela 1) (27).

Polimorfismo do gene *ADRB*

Os *ADRBs* são expressos no tecido adiposo branco e estão intimamente envolvidos na mobilização dos lipídeos. Existem três genes da família do *ADRBs*: *ADRB1*, *ADRB2* e *ADRB3*, que são importantes genes candidatos à obesidade devido à sua participação na regulação do gasto energético. Os genes do *ADRB2* afetam principalmente a lipólise, e seus diferentes polimorfismos vêm sendo associados à obesidade.

Os dois polimorfismos mais comuns do *ADRB2* são caracterizados pela troca da arginina no códon 16 pela glicina, formando o polimorfismo Arg16Gly, e pela troca de glutamina no códon 27 pelo ácido glutâmico,

formando o Gln27Glu. Ambos os polimorfismos têm sido explorados nas pesquisas genéticas por estarem fortemente associados à obesidade (28).

Em um estudo sobre a interação entre gene e nutriente, foi demonstrado que o consumo de carboidrato (> 49% da energia total) pode estar associado com um aumento de risco para obesidade (RR = 2,56), particularmente em mulheres portadoras do alelo Glu do polimorfismo Gln27Glu do *ADRB2* (Tabela 1) (29).

Contudo, são necessárias maiores evidências que comprovem o efeito da dieta nos efeitos relacionados à presença dos polimorfismos do *ADRBs*, em particular no gene do *ADRB2*.

Polimorfismo do gene das proteínas desacopladoras (UCPs)

As UCPs representam um mecanismo de regulação pelo qual a energia é utilizada para gerar calor ou evitar a saturação da cadeia respiratória. Elas pertencem à família de proteínas carreadoras localizadas no interior das membranas das mitocôndrias. Existem pelo menos três isoformas comuns de UCPs: UCP1 é expressa no tecido marrom; UCP2 e UCP3 que são expressas predominantemente no tecido muscular e no músculo esquelético, todas influenciando a termogênese (30). O seu papel na termogênese em humanos tem sido avaliado em estudos que indicam a relação positiva entre polimorfismos da UCP e atividade física, metabolismo e gasto energético, IMC, além de risco para obesidade e para o DMT2 (31).

Um dos polimorfismos associados à obesidade é o -866G/A do gene da UCP2. Indivíduos hispânicos portadores do alelo G apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da obesidade (32).

Estudo realizado em 224 pacientes com sobrepeso e obesidade portadores de SM ou DCV avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica na presença de polimorfismos dos genes da UCP3 (-55C/T) e também do *ADRB3* (-64T/A). Foi demonstrado que somente os pacientes homocigotos para o alelo C e alelo T (grupo *wild type*) apresentaram redução da gordura corporal e nos valores da glicose e insulina plasmáticas. Nos demais genótipos, para ambos os polimorfismos, não foi observado nenhum efeito da dieta hipocalórica (Tabela 1) (33).

Seis diferentes polimorfismos do gene da UCP3 (-55C/T, Int2-143G/C, Tyr99Tyr, Int3-47G/A, Int4-498C/T e Tyr210Tyr) e sua possível associação à obesidade e ao consumo de uma dieta hipocalórica durante um mês foram avaliados em 214 mulheres coreanas com

sobrepeso. Três haplótipos da UCP3 [CGTACC] foram associados a uma maior perda do peso após o seguimento de uma dieta hipocalórica (Tabela 1) (34).

Os dados existentes indicam que determinados genótipos dos polimorfismos do gene das UCPs favorecem a perda de peso após restrição calórica em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Polimorfismo do gene receptor da leptina (*LEPR*)

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo e que atua fundamentalmente no hipotálamo. Em humanos, valores elevados de leptina plasmática podem caracterizar a obesidade, o que sugere que indivíduos obesos tenham resistência à leptina. Uma das explicações poderia ser uma redução na sinalização do receptor da leptina (35).

Pacientes severamente obesos homocigotos para mutação no *LEPR* apresentaram elevados valores de leptina plasmática (36). Entretanto, essas mutações são raras e podem não ser responsáveis pela obesidade na população geral.

Diferentes polimorfismos do *LEPR* têm sido estudados, porém o mais importante e que foi associado à obesidade é o Lys656Asn (35). Um estudo realizado em 67 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) avaliou a influência desse polimorfismo em resposta à modificação do estilo de vida, o qual era caracterizado por uma dieta hipocalórica mediterrânea e rica em cereais integrais, frutas, vegetais e azeite de oliva (52% de carboidratos, 25% de lipídeos e 23% de proteínas) e associado à prática de atividade física estruturada (três vezes por semana) em um período de três meses. Os resultados demonstraram que pacientes homocigotos Lys, quando submetidos à intervenção em teste, apresentaram maior redução de peso, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial e de valores de leptina plasmática quando comparados aos pacientes portadores do alelo de risco Asn (Tabela 1) (37).

Outro ensaio clínico randomizado com 78 pacientes obesos analisou o polimorfismo Lys656Asn do *LEPR* em resposta a dois tipos de dietas em um período de dois meses: uma dieta pobre em gordura total e uma pobre em carboidrato. A dieta pobre em gorduras e em carboidratos resultou em redução nas concentrações plasmáticas de leptina nos pacientes que não possuíam o alelo de risco. Já nos pacientes portadores do alelo de risco Lys, a redução dos valores de leptina ocorreu apenas com a dieta pobre em gordura total (Tabela 2) (38).

As evidências sugerem que pacientes obesos portadores do polimorfismo do gene do *LEPR*, em particu-

lar com o genótipo Lys656A, podem ser especialmente beneficiados pelo consumo de uma dieta com baixo conteúdo de gordura.

Polimorfismo do gene receptor da melanocortina (MCR)

O gene do *MCR* tem pelo menos cinco isoformas, sendo que duas delas foram descritas como tendo envolvimento na regulação do peso: *MCR3* e *MCR4* (39). O gene do *MCR4* é altamente expresso no hipotálamo, no qual está o controle do apetite.

Um polimorfismo comum do gene *MCR4* e associado à obesidade é o V1031I. Em recente metanálise, foi demonstrado que esse polimorfismo influencia o IMC e que indivíduos portadores do alelo de risco do V1031I podem ter aumento do risco para obesidade de 18% a 30% (40).

Em um estudo de interação entre gene e nutriente, o alto consumo de carboidratos foi positivamente associado à composição corporal de pacientes com obesidade grave (IMC > 40 kg/m²) e portadores do alelo de risco do polimorfismo V1031I do gene *MCR4* (Tabela 1) (41).

Os polimorfismos do gene *MCR3* também estão fortemente associados à obesidade, sendo o Thr6Lys e o Val81Ile os polimorfismos mais frequentemente encontrados em indivíduos obesos. Crianças com obesidade e homozigotas para o alelo de risco de ambos os polimorfismos (Lys e Ile, respectivamente) são mais propensas a tornar-se adultos obesos do que crianças heterozigotas (42). Interessantemente, outros autores demonstraram que a presença desses polimorfismos em crianças obesas pode dificultar a capacidade de oxidação de ácidos graxos, impedindo assim a redução de peso quando essas crianças seguem uma dieta para perda de peso (Tabela 1) (43).

São necessários outros estudos de nutrigenética para esclarecer melhor como a dieta e seus componentes podem influenciar os efeitos dos polimorfismos do *MCR* em indivíduos obesos.

Polimorfismo do gene *FTO*

Recentemente, foi descoberto um novo gene associado à obesidade, o *FTO*, localizado no cromossomo 16q12.2. Associações positivas de alguns polimorfismos do gene *FTO* à obesidade foram observadas em diferentes grupos étnicos, como caucasianos (44), japoneses (45), indianos (46) e chineses (47).

O *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) mais frequente do *FTO* é o rs9939609 A/T, sendo a frequência

na população europeia de 39% e de 42% em pacientes com DMT2. Tais dados foram demonstrados em um estudo de coorte realizado em 38.759 pacientes diabéticos e indivíduos controles, no qual o gene do *FTO* foi fortemente associado à obesidade. Neste estudo, 16% dos adultos homozigotos para o alelo de risco A pesavam cerca de 3 kg a mais e tiveram um maior risco para obesidade (RR = 1,67) quando comparados àqueles que não tinham a presença do alelo de risco (48).

Em outro estudo de coorte com 5.607 indivíduos, foi comprovado que a presença do alelo A do polimorfismo rs9939609 A/T do *FTO* está positivamente associada ao IMC e que tal associação já é observada em jovens e se mantém até a fase adulta (44). Em japoneses obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) a associação de 15 SNPs do *FTO* confirmou que o polimorfismo rs9939609 A/T está associado à obesidade e a um maior risco (RR = 1,38) para seu desenvolvimento (45). Também o desenvolvimento da SM foi associado à presença do alelo A do rs9939609 A/T (RR = 1,23) em diferentes etnias (49).

Em crianças britânicas, a presença do alelo de risco para a obesidade do polimorfismo rs9939609 A/T foi associada positivamente à saciedade, sugerindo um papel do *FTO* na regulação do apetite (50). De fato, o possível papel desse polimorfismo sobre o apetite, em especial estimulando a ingestão energética total e o consumo de gorduras, foi confirmado em crianças, independente do IMC (Tabela 1) (51).

A relação do polimorfismo do gene do *FTO* com o apetite e sua associação à obesidade sugerem a presença de uma importante interação entre gene e nutriente. No entanto, são necessário estudos sobre a interação entre gene e nutriente do *FTO* com DM.

GENES CUJA INTERAÇÃO ENTRE GENE E NUTRIENTE FOI DESCRITA PARA CONDIÇÕES OU FATORES ASSOCIADOS À OBESIDADE OU DIABETES MELITO

Polimorfismo do gene *LIPC*

A *LIPC* é uma enzima lipolítica que catalisa a hidrólise dos triacilgliceróis e dos fosfolípidos na maioria das lipoproteínas plasmáticas e exerce papel-chave no metabolismo do HDL colesterol (52).

O polimorfismo mais comum do gene da *LIPC* é o -514C > T, no qual a presença do alelo T está associada a diminuição da atividade da *LIPC* e aumento das concentrações do HDL colesterol. Entretanto, esse efeito é variável entre as populações (53). Em população americana com elevado consumo de gordura total (> 30% do valor

energético total), a presença do polimorfismo -514C > T reduziu os valores de HDL colesterol (Tabela 2) (7). Similar interação desse polimorfismo com o consumo de gordura total e os triacilgliceróis séricos foi também demonstrada em população asiática (Tabela 1) (54).

Em pacientes masculinos com DMT2 e IMC \geq 25 kg/m², foi demonstrada associação positiva entre o maior consumo de gordura saturada e os valores de HDL colesterol em portadores do alelo T quando comparados com homozigotos do alelo C. Esse estudo sugere que as concentrações de HDL colesterol podem ser moduladas pela obesidade e o consumo de gordura saturada na presença do polimorfismo -514C > T do *LIPC* (Tabela 2) (55).

É possível também que os efeitos decorrentes da presença do polimorfismo 514C > T do *LIPC* sejam modulados pela ingestão de fibras, além da ingestão de gorduras. Um estudo realizado em mulheres obesas europeias avaliou polimorfismos associados à obesidade e sua interação com o consumo diário de fibras totais. Demonstrou-se que um maior consumo de fibras foi protetor (RR = 0,50; IC 95% = 0,3-0,8; p = 0,01) para o efeito do polimorfismo -514C > T do *LIPC* no metabolismo lipídico. Possivelmente, as fibras alimentares exercem um efeito que impede a redução dos valores do HDL colesterol na presença do -514C > T do *LIPC* (Tabela 2) (56).

A interação da gordura e fibras dietéticas com o gene *LIPC* ainda não está totalmente esclarecida – em especial o papel relativo de cada um desses nutrientes. São necessários ainda estudos de intervenção que avaliem a contribuição desses nutrientes para o risco ou proteção na presença do polimorfismo do *LIPC*.

Polimorfismo do gene da adiponectina

A adiponectina (*adipoQ*) é uma proteína de produção específica pelos adipócitos, com função antiaterogênica e reguladora da homeostase dos lipídeos e da glicose. Ela também potencializa a ação da insulina no fígado e reduz a produção de glicose hepática, além de induzir a oxidação de gorduras diminuindo os triacilgliceróis em nível hepático e muscular (57). A hipoadiponectinemia é causada por interações de fatores genéticos e ambientais, e seus valores encontram-se diminuídos na obesidade, no DMT2 e na SM (58).

O gene da *adipoQ* está localizado no cromossomo 3q27 e seus polimorfismos mais comuns são: -11391G > A, -11377C > G, 45T > G e 276G > T (59). A associação desses polimorfismos com a obesidade e DMT2 pode ser encontrada em diferentes etnias.

Em franceses caucasionos, os polimorfismos -11377C > G e -11391G > A foram associados com a hipoadiponectinemia e risco de DMT2 (60). Já na população japonesa, o polimorfismo 276G > T foi associado à redução de adiponectina plasmática e o maior risco para o DMT2 (61). Ainda, homens caucasionos homozigotos C para o polimorfismo -11377C > G da *adipoQ* tiveram uma redução da RI após o consumo de uma dieta rica em gordura monoinsaturada (22% do valor energético da gordura total) e rica em carboidratos (55% do valor energético total) quando comparado à dieta rica em gordura saturada (20% da gordura total) (Tabela 2) (62).

Estudo realizado em indivíduos obesos hispânicos, ao avaliar o risco do desenvolvimento da SM e o efeito de uma dieta hipocalórica na presença do polimorfismo -11391G > A da *adipoQ*, demonstrou que homozigotos G têm risco aumentado para a SM. Entretanto, o risco para o desenvolvimento da SM foi reduzido significativamente quando os homozigotos G seguiram uma dieta hipocalórica durante oito semanas (Tabela 2) (63).

Polimorfismo do gene *PGC-1alfa*

O *PGC-1alfa* exerce uma importante função na produção e utilização de energia, como termogênese, gasto energético, adipogênese, gliconeogênese hepática e na absorção da glicose (64). O gene do *PGC-1alfa* está localizado na região cromossômica 4p15.1 e associado positivamente a concentrações plasmáticas de insulina e aumento do IMC. Sendo assim, é um forte candidato para RI e DMT2 (65). Tem sido demonstrada sua associação à resistência à insulina e à obesidade, em especial em mulheres para o polimorfismo Gly482Ser (66).

Um estudo recente demonstrou que pacientes obesos e homozigotos para o alelo Ser apresentam maiores concentrações plasmáticas de insulina e risco aumentado de RI quando comparados aos outros genótipos do gene Gly482Ser. Entretanto, quando os pacientes homozigotos Ser seguiram uma dieta hipocalórica durante oito semanas, o risco de resistência à insulina diminuiu significativamente (Tabela 2) (67). É provável que o efeito deletério desse polimorfismo genético possa ser atenuado, pelo menos em curto prazo, por uma intervenção dietoterápica.

Polimorfismo do gene da *FABP2*

A absorção de ácidos graxos (AG) da dieta pela mucosa intestinal, em especial de AG de cadeia longa, é carreada pela proteína denominada proteína transportadora de ácidos graxos 2 (*FABP2*).

A troca de uma alanina (A) por uma treonina (T) no códon 54 do gene de *FABP2* resulta em um dos polimorfismos mais comuns desse gene. Indivíduos normais portadores do genótipo Ala54/Thr54 apresentaram uma redução na sensibilidade periférica à ação da insulina bem como maiores valores de ácidos graxos livres séricos, quando consumiram uma dieta rica em ácidos graxos saturados, em comparação a uma dieta rica em monoinsaturados ou em carboidratos (68). Indivíduos não diabéticos e homocigotos Thr54 tiveram um aumento na resposta pós-prandial dos ácidos graxos séricos no carbono 14-18, quilomícrons e VLDL quando comparados aos homocigotos Ala54 (69).

Em pacientes com DMT2, a presença do polimorfismo Ala54Thr foi associada a valores elevados de triacilgliceróis (70). Além disso, após sobrecarga lipídica, um aumento nos triacilgliceróis plasmáticos foi observado em pacientes homocigotos T quando comparado aos pacientes homocigotos A (Tabela 2) (71). Também a concentração de ácidos graxos séricos parece depender desse polimorfismo em pacientes com DM. Recentemente, foi demonstrado que apenas em pacientes com DMT2 homocigotos para o alelo T no polimorfismo Ala54Thr do gene *FABP2* ocorreu aumento de ácidos graxos séricos após uma refeição usual padronizada quando comparados a pacientes com genótipo AA (Tabela 2) (72). Como esse polimorfismo já foi também associado à presença de nefropatia diabética (70), é sugerido que essa interação entre gene e nutriente favoreça essa complicação crônica em pacientes com DMT2.

Em conclusão, os estudos de interação entre gene e nutriente para o polimorfismo do A54T do *FABP2* demonstram um possível efeito deletério do consumo de gordura saturada na presença desse polimorfismo, em especial, em pacientes com DMT2.

Polimorfismo do gene apolipoproteína (*Apo*)

As *Apos* formam uma família complexa de polipeptídios que determinam o destino metabólico dos lipídeos no plasma e sua captação pelos tecidos, sendo sua principal função ativar e inibir as enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas. As *Apos* são divididas em apoproteína A (*ApoA*), apoproteína B (*ApoB*), apoproteína C (*ApoC*) e apoproteína E (*ApoE*).

A *ApoAI* é uma apoproteína que é sintetizada no fígado e corresponde a 80% de toda a proteína de alta densidade (HDL), além de ser essencial à integridade dessas partículas. O polimorfismo mais comum da *ApoAI* é o G → A na posição 75.

O *Framingham Offspring Study* demonstrou uma significativa interação entre gene e nutriente com este polimorfismo. Mulheres portadoras do alelo A com maior consumo de gordura poli-insaturada (> 8% da energia derivada da gordura total) apresentaram maiores valores de HDL colesterol. Esse estudo sugere o possível efeito modulador dos ácidos graxos poli-insaturados nos efeitos do polimorfismo da *ApoAI* (Tabela 2) (8).

A *ApoE* é uma proteína integrante do HDL colesterol, da proteína de densidade muito baixa (VLDL) e quilomícrons, além dos produtos de degradação lipolítica, como remanescentes de quilomícrons e lipoproteína de densidade intermediária (IDL). A síntese da *ApoE* ocorre principalmente no fígado. Há evidências que a *ApoE* modifica o efeito da insulina, bem como alguns fatores de risco cardiovascular, incluindo o IMC, níveis de triacilgliceróis e concentrações de plasmáticas de LDL colesterol (73). O polimorfismo do gene da *ApoE* modifica a proteína tanto na sua estrutura quanto na sua função. Um dos polimorfismos que tem sido descrito é o -219G→T, o qual parece também ter um relação com a RI (73). Um ensaio clínico randomizado do tipo cruzamento de interação entre gene e nutriente em indivíduos portadores do polimorfismo -219G→T do gene da *ApoE* avaliou três diferentes tipos de dieta por quatro semanas cada uma: dieta rica em gordura saturada (> 20% da energia derivada da gordura total), dieta rica em gordura monoinsaturada (> 22% da energia derivada da gordura total) e uma dieta rica em carboidratos (> 55% da energia total diária). Nesse estudo, foi demonstrado que todos os portadores do polimorfismo apresentaram menor sensibilidade à insulina, independentemente da dieta consumida. Entretanto, somente os portadores do alelo G, ao consumirem uma dieta rica em gordura monoinsaturada e uma dieta rica em carboidratos, obtiveram uma melhora na sensibilidade à ação da insulina (Tabela 2) (74).

CONCLUSÕES

A patogênese da obesidade e do DMT2 resulta da combinação de fatores genéticos e ambientais, tendo a dieta um importante papel na prevenção e no controle dessas patologias (12,14). Desse modo, um melhor entendimento da interação entre consumo dietético e os possíveis genes candidatos a essas patologias, ou das condições ou fatores a elas associadas, poderá fornecer uma base para determinação do papel da dieta na prevalência dessas doenças crônicas (5), além de fornecer subsídios para intervenções dietoterápicas específicas.

Tabela 1. Estudos de interação entre gene e nutriente com obesidade e diabetes melito

Gene (polimorfismo)	População (delineamento)	Fenótipo avaliado	Componente dietético estudado	Resultados
<i>IL-6</i> Asp358Ala (T/G) (18)	285 indivíduos japoneses (transversal)	IMC e circunferência abdominal	Consumo energético total	Associação de um maior consumo energético total e obesidade abdominal em portadores do alelo T
<i>IL-6</i> (-174G→C) (19) e <i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (19)	67 pacientes obesos caucasianos (ensaio clínico randomizado)	Perda de peso	Dieta hipocalórica (10 semanas)	Efeito sinérgico de ambos os polimorfismos na perda de peso depois do seguimento de dieta hipocalórica
<i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (23)	56 indivíduos caucasianos (transversal)	DMT2	Gordura saturada, gordura <i>trans</i>	Portadores do alelo A com maior consumo de gordura saturada e <i>trans</i> foram mais suscetíveis ao desenvolvimento de DMT2
<i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (24)	522 pacientes obesos com tolerância à glicose diminuída (ensaio clínico randomizado)	DMT2	Redução de gordura saturada, aumento de fibras totais, aumento da atividade física	Portadores do alelo A desenvolveram menos DM e melhora da sensibilidade à ação da insulina após a modificação de dieta e aumento da atividade física
<i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (26)	2.141 indivíduos caucasianos (caso-controle)	IMC	Gordura total	Maior risco para obesidade (RR = 3,40) em homozigotos do alelo Pro com maior consumo de gordura (> 41,4% do VET)
<i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (27)	216 indivíduos hispânicos (transversal)	IMC	Gordura saturada, gordura monoinsaturada, gordura poli-insaturada (razão P:S)	Portadores de alelo A com alto consumo de gordura poli-insaturada e maior razão P:S foram associados com o IMC
<i>ADRB2</i> (Gln27Glu) (29)	159 indivíduos caucasianos (transversal)	Obesidade	Carboidrato	Maior risco para obesidade (RR = 2,56) em mulheres portadoras do alelo Glu e com maior consumo de carboidrato (> 49% do VET)
<i>UCP3</i> (-55C/T) (33) e <i>ADRB3</i> (64T/A) (33)	224 pacientes com sobrepeso e obesidade portadores de SM e doença cardiovascular (ensaio clínico randomizado)	IMC, distribuição de gordura corporal, glicose plasmática, insulina, ácidos graxos livres, peptídeo C	Dieta hipocalórica (12 semanas)	A dieta hipocalórica demonstrou efeito no controle glicêmico e na distribuição de gordura corporal somente em pacientes homozigotos dos alelos C e T
<i>UCP3</i> (-55C/T) (34) (Int2-143G/C) (34) (Tyr99Tyr) (34) (Int3-47G/A) (34) (Int4-498C/T) (34) (Tyr210Tyr) (34)	214 mulheres coreanas com sobrepeso (ensaio clínico randomizado)	Redução de peso	Dieta hipocalórica (1 mês)	Portadores de haplótipos da <i>UCP3</i> [CGTACC] tiveram maior redução de peso após o consumo da dieta hipocalórica
<i>LEPR</i> (Lys656Asn) (37)	67 pacientes obesos (ensaio clínico randomizado)	IMC, peso, circunferência abdominal, pressão arterial e níveis de leptina plasmática	Modificação no estilo de vida: dieta hipocalórica associada à atividade física (3 meses)	Homozigotos do alelo Lys apresentaram redução do IMC, peso, circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e níveis de leptina após modificação no estilo de vida
<i>MCR4</i> (V1031I) (40)	1.029 pacientes com obesidade severa (transversal)	IMC	Consumo de macronutrientes	Alto consumo de carboidrato associado ao IMC em portadores do alelo de risco (V1031)
<i>MCR3</i> (C17A) (43) e (G241A) (43)	184 crianças obesas (transversal)	IMC	Dieta para redução de peso	Crianças portadoras de ambos os polimorfismos apresentaram uma maior dificuldade na perda de peso
<i>FTO</i> (rs9939609 A/T) (51)	8.480 crianças (transversal)	Saciedade	Consumo de macronutrientes e de gorduras	Crianças portadoras do alelo A apresentaram um maior consumo de gordura total e VET

DM: diabetes melito; DMT2: diabetes melito tipo 2; IMC: índice de massa corpórea; SM: síndrome metabólica; VET: valor energético total; RR: risco relativo; P:S: razão de consumo de gordura poli-insaturada:saturada.

Tabela 2. Estudos de interação gene e nutriente com condições ou fatores associados ao diabetes melito e obesidade

Gene (polimorfismo)	População (delimitação)	Fenótipo avaliado	Componente dietético estudado	Resultados
<i>PPAR-gama2</i> (Pro12Ala) (25)	571 indivíduos não diabéticos (transversal)	RI, insulina e glicose plasmática	Ácidos graxos dietéticos provenientes da carne de peixe	Mulheres portadoras do alelo A com alto consumo de EPA (carne de peixe) apresentaram menor RI e menores concentrações de insulina e glicose plasmática
<i>LEPR</i> (Lys656Asn) (38)	78 pacientes obesos (ensaio clínico randomizado)	Níveis de leptina plasmática	Dieta pobre em gordura total <i>versus</i> dieta pobre em carboidrato (2 meses)	Homozigotos Lys que seguiram a dieta pobre em gordura apresentaram menores concentrações de leptina plasmática
<i>LIPC</i> (-514C→T) (7)	2.130 indivíduos caucasianos (coorte)	HDL-colesterol	Gordura total	Portadores do alelo T com consumo de gordura > 30% apresentaram menores valores de HDL colesterol
<i>LIPC</i> (-514C→T) (54)	2.170 indivíduos asiáticos (coorte)	Triacilgliceróis plasmáticos	Gordura total	Homozigotos do alelo T com consumo de gordura total > 30% apresentaram maiores valores de triacilgliceróis plasmáticos
<i>LIPC</i> (-514C→T) (55)	780 homens com DMT2 (coorte)	HDL-colesterol	Gordura saturada	Concentrações de HDL colesterol em portadores do alelo T com IMC ≥ 25 kg/m ² foram associadas positivamente ao consumo de gordura saturada e obesidade
<i>LIPC</i> (-514C→T) (56)	549 mulheres europeias obesas (coorte)	HDL-colesterol	Fibras totais	Consumo de fibras teve efeito protetor (RR = 0,50) na redução de HDL colesterol associada ao polimorfismo -514C→T
<i>AdipoQ</i> (-11377C/G) (62)	59 indivíduos caucasianos (ensaio clínico randomizado cruzado)	RI	Dieta rica em gordura saturada <i>versus</i> dieta rica em gordura monoinsaturada <i>versus</i> dieta rica em carboidrato (4 semanas)	Homens homozigotos C após o consumo da dieta rica em gordura monoinsaturada e da dieta rica em carboidrato apresentaram redução à ação da RI em comparação ao consumo da dieta rica em gordura saturada
<i>AdipoQ</i> (-11391G/A) (63)	180 indivíduos obesos hispânicos (ensaio clínico randomizado)	SM	Dieta hipocalórica (8 semanas)	Homozigotos do alelo G apresentaram redução do risco de desenvolvimento de SM, após o seguimento de uma dieta hipocalórica
<i>PGC-1alpha</i> (Gly482Ser) (67)	180 indivíduos obesos hispânicos (ensaio clínico randomizado)	Insulina plasmática	Dieta hipocalórica (8 semanas)	Homozigotos do alelo Ser apresentaram menor risco de RI após o consumo da dieta hipocalórica
<i>FABP2</i> (A54T) (71)	15 pacientes com DMT2 (experimento randomizado controlado)	Triacilgliceróis plasmáticos	Dieta teste rica em gordura saturada	Homozigotos do alelo T apresentaram aumento nos triacilgliceróis plasmáticos após a dieta teste quando comparados aos homozigotos A
<i>FABP2</i> (A54T) (72)	26 pacientes com DMT2 (experimento randomizado controlado)	Ácidos graxos séricos	Ácidos graxos dietéticos provenientes de uma refeição teste rica em gordura saturada	Homozigotos do alelo T apresentaram aumento da absorção de ácidos graxos saturados após o consumo da refeição teste quando comparados aos outros genótipos do A54T
<i>ApoA1</i> (G-A) (8)	755 homens caucasianos 822 mulheres caucasianas (coorte)	HDL-colesterol	Gordura poli-insaturada	Mulheres portadoras do alelo A com maior consumo de gordura do tipo poli-insaturada (> 8% VET) apresentaram maiores valores de HDL colesterol
<i>ApoE</i> (-219 G → T) (74)	43 indivíduos caucasianos (ensaio clínico randomizado cruzado)	Sensibilidade à insulina	Dieta com 20% de gordura saturada <i>versus</i> dieta com 22% de gordura monoinsaturada <i>versus</i> dieta rica com 55% de carboidrato	Portadores do alelo G quando consumiram dieta rica em gordura monoinsaturada e dieta rica em carboidratos tiveram melhora significativa na sensibilidade à insulina

DMT2: diabetes melito tipo 2; RI : resistência à insulina; EPA: ácido graxo eicosapentaenoico; SM: síndrome metabólica; VET: valor energético total.

Estudos citados nesta revisão demonstram os efeitos de diferentes nutrientes sobre os polimorfismos genéticos relacionados à obesidade e ao DMT2 e condições associadas. Os efeitos da dieta sobre diferentes fenótipos podem ser exercidos em muitos estágios, entre a trans-

crição da sequência genética e a produção de proteínas funcionais (4). As evidências dos estudos de interação entre gene e nutriente com as doenças crônicas são relevantes não somente por identificarem a influência de um determinado gene sobre um fenótipo em uma po-

pulação com diferentes hábitos alimentares que podem potencialmente afetar esse fenótipo, mas também por avaliarem a resposta de uma intervenção dietética entre indivíduos com diferentes genótipos (5).

Os principais nutrientes ou intervenções dietoterápicas que possivelmente têm implicação sobre polimorfismos genéticos associados à obesidade e o DM e seus efeitos sobre fenótipos são as gorduras, carboidratos e fibras. A maioria desses estudos destaca o consumo de gordura total (7,26,51), saturada e *trans* (23,24,27) como fatores de risco associados à presença desses polimorfismos. Por outro lado, o consumo de gordura poli-insaturada (8), monoinsaturada (62) e do ácido graxo EPA (25) apresentaram efeitos benéficos em variáveis associadas ao DMT2. Em pacientes obesos, estudos de associação com distintos polimorfismos demonstraram que o consumo de carboidratos pode ser um fator de risco (29,40) e o consumo de fibras totais, um fator de proteção em fenótipos associados à obesidade (56). Da mesma forma, a dieta hipocalórica testada em pacientes portadores dos polimorfismos associados à obesidade demonstrou exercer um efeito significativo em fatores associados como: IMC, circunferência abdominal e pressão arterial (18,19,37), valores plasmáticos de glicose (33), leptina (37) e insulina plasmáticas (67) e também na redução de peso (34).

O papel preponderante da genômica nutricional associada à obesidade e ao DMT2 evidenciado nos estudos revisados neste manuscrito torna imperativa a confirmação dos aspectos da dieta relacionados à interação entre gene e nutriente, indicando a necessidade de novos estudos, particularmente ensaios clínicos randomizados que avaliem a influência de diferentes nutrientes nos efeitos relacionados à presença de polimorfismos genéticos.

Agradecimentos: os autores agradecem o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos no exterior concedida à autora Thais Steemburgo, e a Universidade de Navarra (Espanha), pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Declaração: os autores declaram não haver conflito de interesse científico neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):101-8.
2. van Ommen B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition*. 2004;20(1):4-8.
3. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet*. 2003;4(4):315-22.

4. Corthésy-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferré P, Geurts JMW, Müller M, van Belzen N, et al. Nutrigenomics: the impact of biomics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab*. 2005;49(6):355-65.
5. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(4):569-76.
6. Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(12 Suppl 2):S50-5.
7. Ordovas JM, Corella D, Demissie S, Cupples A, Couture P, Coltell O, et al. 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*. 2002;106(18):2315-21.
8. Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie LA, Kelleher A, Coltell O, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(1):38-46.
9. Robitaille J, Pérusse L, Vohl MC. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulate the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study. *Clin Genet*. 2003;63(2):109-16.
10. Robitaille J, Gaudet D, Pérusse L, Vohl MC. Features of the metabolic syndrome are modulated by an interaction between the peroxisome proliferator-activated receptor-delta -87T > C polymorphism and dietary fat in French-Canadians. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(3):411-7.
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
12. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human obesity. *Behav Genet*. 1997;27(4):325-51.
13. Abelson P, Kennedy D. The obesity epidemic. *Science*. 2004;304(5676):1413.
14. Wareham NJ, Franks PW, Harding AH. Establishing the role of gene-environment interactions in the etiology of type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin*. 2002;31(3):553-66.
15. Goyenechea E, Parra D, Martinez JA. Impact of interleukin 6 -174G > C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metab Clin Experim*. 2007;56(12):1643-8.
16. Möhlig M, Boeing H, Spranger J, Osterhoff M, Kroke A, Fisher E, et al. Body Mass Index and C-174G Interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1885-90.
17. Stephens JW, Hurel SJ, Lowe GDO, Rumbley A, Humphries SE. Association between plasma IL-6, the IL-6 -174G > C gene variant and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Mol Gene Metabol*. 2007;90(4):422-8.
18. Song Y, Miyaki K, Araki J, Zhang L, Omae K, Muramatsu M. The interaction between the interleukin 6 receptor gene genotype and dietary energy intake on abdominal obesity in Japanese men. *Metabolism Clin Exp*. 2007;56(7):925-30.
19. Goyenechea E, Dolores Parra M, Alfredo Martínez J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-γ2 gene polymorphism. *Br J Nutr*. 2006;96(5):965-72.
20. Stumvoll M, Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 pro12 ala polymorphism. *Diabetes*. 2002;51(8):2341-7.
21. Frederiksen L, Brødbæk K, Fenger M, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3989-92.

22. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, et al. The Pro¹²→Ala substitution in *PPAR-γ* is associated with resistance to development of diabetes in the general population. Possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(4):891-4.
23. Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferators-activated receptor γ 2 Pro12Ala carries exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2251-2.
24. Lindi VI, Uusitupa MJ, Lindström J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the *PPAR-γ*2 with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Diabetes*. 2002;51(8):2581-6.
25. Ylönen SK, Salminen I, Lysenko V, Virtanen S, Groop L, Aro A, et al. The Pro12Ala polymorphism of the *PPAR-γ*2 gene affects associations of fish intake and marine n-3 fatty acids with glucose metabolism. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(12):1432-9.
26. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor γ gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*. 2003;12(22):2923-9.
27. Nelson TL, Fingerlin TE, Moss L, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. The *PPAR-γ* Pro12Ala polymorphism is not associated with body mass index or waist circumference among Hispanics from Colorado. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(3):252-7.
28. Large V, Hellström L, Reynisdóttir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lanfält L, et al. Human beta-2 adrenoreceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoreceptor function. *Clin Invest*. 1997;100(12):3005-13.
29. Martínez JA, Corbalán MS, Sánchez-Villegas A, Forga L, Martí A, Martínez-González MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu β 2-Adrenoreceptor polymorphism. *J Nutr*. 2003;133(8):2549-54.
30. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:1-9.
31. Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(8):946-65.
32. Martí A, Corbalán MS, Forga L, Martínez-González MA, Martínez JA. Higher obesity risk associated with the exon 8 insertion allele of the *UCP2* gene in a Spanish case-control study. *Nutrition*. 2004;20(6):498-501.
33. Kim OY, Cho EY, Park HY, Jang T, Lee JH. Additive effect of the mutations in the β 3-adrenoreceptor gene and *UCP3* gene promoter on body fat distribution and glycemic control after weight reduction in overweight subjects with CAD or metabolic syndrome. *In J Obes*. 2004;28(3):434-41.
34. Cha MH, Shin HD, Kim KS, Lee BH, Yoon Y. The effects of uncoupling protein 3 haplotypes on obesity phenotypes and very low-energy diet-induced changes among overweight Korean female subjects. *Metabolism*. 2006;55(5):578-86.
35. Heo M, Leible RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MMK, et al. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (*LEPR*) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics*. 2001;159(3):1163-78.
36. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;329(6674):398-401.
37. de Luis Roman D, de la Fuente RA, Sagrado MG, Izaola O, Vicente RC. Leptin receptor Lys656Asn polymorphism is associated with decreased leptin response and weight loss secondary to a lifestyle modification in obese patients. *Arch Med Res*. 2006;37(7):854-9.
38. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(3):209-14.
39. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.
40. Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, Hinney A, Hebebrand J, Schrag A, et al. The V1031I polymorphism of the *MC4R* gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *In J Obes (Lond)*. 2007;31(9):1437-41.
41. Pichler M, Kollerits B, Heid IM, Hunt SC, Adams TD, Hopkins PN, et al. Association of the melanocortin-4 receptor V1031I polymorphism with dietary intake in several obese persons. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):797-800.
42. Feng N, Young SF, Aguilera G, Puricelli E, Adler-Wailes DC, Sebring NG, et al. Co-occurrence of two partially inactivating polymorphisms of *MC3R* is associated with pediatric-onset obesity. *Diabetes*. 2005;54(9):2663-7.
43. Santoro N, Perrone L, Cirillo G, Raimondo P, Amato A, Brienza C, et al. Effect of the melanocortin-3 receptor C17A and G241A variants on weight loss in childhood obesity. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):950-3.
44. Hunt SC, Stone S, Xin Y, Scherer CA, Magness CL, Iadonato SP, et al. Association of the *FTO* gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):902-4.
45. Hota K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*. 2008; 53(6):546-53.
46. Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Freathy RM, Prakash S, et al. *FTO* gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia*. 2009;52(2):247-52.
47. Chang YC, Liu PH, Lee WJ, Chang TJ, Jiang YD, Li HU, et al. Common variations in the *FTO* gene confers risk of obesity and modulates body mass index in the Chinese population. *Diabetes*. 2008;57(8):2245-52.
48. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM. A common variant in the *FTO* gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-93.
49. Al-Attar S, Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregard P, Anand SS, et al. Association between the *FTO* rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:5.
50. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi SI, O'Rahilly S, Plomin R, et al. Obesity-associated genetic variation in *FTO* associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3640-3.
51. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, et al. The fat mass- and obesity associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):971-8.
52. Thuren T. Hepatic lipase and HDL metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11(3):277-83.
53. Cohen JC, Vega GL, Grundy SM. Hepatic lipase: new insights from genetics and metabolomics studies. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(3):259-67.
54. Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Cutter J, Chew SK, Ordovas J. Dietary fat interacts with the -514C > T polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on plasma lipid profiles in a multiethnic Asian population: the 1998 Singapore National Health Survey. *J Nutr*. 2003;133(11):3399-408.
55. Zhang C, Lopez-Ridaura RI, Rimm EB, Rifai N, Hunter DJ, Hu FB. Interactions between the -514C→T polymorphism of the hepatic lipase gene and lifestyle factors in relation to HDL concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(6):1429-35.
56. Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, et al. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr*. 2006;45(8):454-62.

57. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S143-51.
58. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1195-200.
59. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetics influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(6):1198-209.
60. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the *APM1* gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for the type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet*. 2002;11(21):2607-14.
61. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51(2):536-40.
62. Pérez-Martínez P, Lopes-Miranda J, Cruz-Teno C, Delgado-Lista J, Jimenez-Gómez Y, Fernández JM, et al. Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in Caucasian men. *J Nutr*. 2008;138(9):1609-14.
63. Goyenechea E, Collins LJ, Parra D, Abete I, Crujeiras AB, Martínez JA, et al. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res*. 2009;41(1):55-61.
64. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (*PGC-1 alpha*): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrinol Rev*. 2003;24(1):78-90.
65. Hara K, Tobe K, Okada T, Kadowaki H, Akanuma Y, Ito C, et al. A genetic variation in the *PGC-1* gene could confer insulin resistance and susceptibility to Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(5):740-3.
66. Esterbauer H, Oberkofler H, Linnemayr V, Iglseder B, Hedegger M, Wolfsgruber P, et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: association with obesity indices in middle-age women. *Diabetes*. 2002;51(4):1281-6.
67. Goyenechea E, Crujeiras AB, Abete I, Parra D, Martínez JA. Enhanced short-term improvement of insulin response to a low-calorie diets in obese carries the Gly482Ser variant of the *PGC-1* gene. *Diab Res Clin Pract*. 2008;82(2):190-6.
68. Marín C, Pérez-Jiménez F, Gómez P, Delgado J, Paniagua JA, Lozano A, et al. The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):196-200.
69. Agren JJ, Vidgren HM, Valve RS, Laakso M, Uusitupa MI. 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. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):31-5.
70. Canani LH, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, et al. The fatty acid-binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(11):3326-30.
71. Georgopoulos A, Aras O, Tsai MY. Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3155-60.
72. Almeida JC, Franzosi O, Moraes FS, Morelato A, Perassolo MS, Canani LH, et al. A polymorphism at codon 54 (Ala54Thr) in the *FABP2* gene influences the postprandial serum fatty acids after standard meal in type 2 diabetic patients. American Diabetes Association's 68th Annual Meeting, June 6 June 10, 2008, San Francisco, USA.
73. Laakso M, Kesäniemi A, Kervinen K, Jauhiainen K, Jauhiainen M, Pyörala L. Relation of coronary heart disease and apolipoprotein E phenotype in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ*. 1991;303(6811):1159-62.
74. Moreno JA, Pérez-Jiménez, Marín C, Pérez-Martínez P, Moreno R, Gómez P, et al. The apolipoprotein E gene promoter (-129G/T) polymorphism determines insulin sensitivity in response to dietary fat in healthy young adults. *J Nutr*. 2005;135(11):2535-40.