



IL GENOTEST

Medicina di precisione
*Perfezionare lo stile di vita
Orientare le analisi per una diagnosi precoce*

RISULTATO DEL GENOTEST

GENOTEST - TEST DEL DNA

Gentile Cliente **DEMO**,

grazie per aver scelto My Genomics.

Questo è il report **Nutrizione & Sport**

Il report descrive i risultati del GenoTest che ha commissionato.

COS'È IL GENOTEST?

Il GenoTest è l'analisi del DNA che consente di valutare la suscettibilità genetica a sviluppare una caratteristica o patologia ed è finalizzato a **perfezionare** l'alimentazione e lo stile di vita, **orientare** le analisi per una diagnosi precoce e **personalizzare** il trattamento farmacologico. In generale il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare stili di vita corretti, percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura.

E' importante sottolineare che il GenoTest non produce diagnosi di patologie, ma serve a definire la suscettibilità e quindi la predisposizione a svilupparle. Questa suscettibilità è da interpretare come un fattore di rischio immodificabile come lo sono il sesso e l'età. A questo fattore, che ci viene trasmesso tramite i nostri geni, si assommano gli effetti di fattori di rischio ambientali quali: comportamenti errati o esposizione ad agenti tossici e xenobiotici; questi ultimi fattori sono modificabili e quindi possono essere corretti.

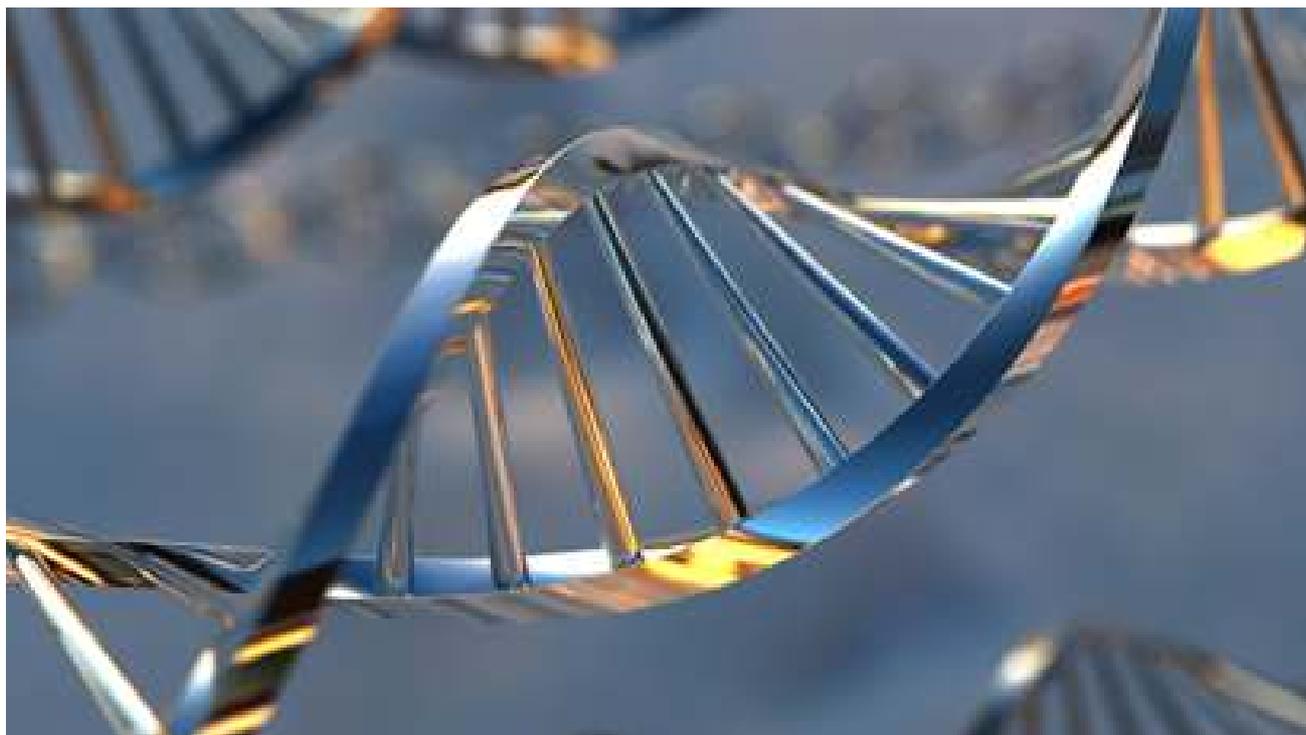
L'evoluzione costante di questo settore scientifico fa intravedere in un numero crescente di casi una concreta possibilità di identificare con largo anticipo il rischio di sviluppare alcune malattie e l'opportunità di personalizzare sia misure di prevenzione sia eventuali interventi terapeutici, siano essi di tipo dietoterapico o farmacologico.

Aggiornamenti e ulteriori dati d'interpretazione del genoma che l'evoluzione delle tecnologie e della ricerca medica produrranno in futuro, saranno disponibili per la consultazione accedendo all'interno del nostro sito www.mygenomics.eu.

My Genomics sconsiglia vivamente interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa.

Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un professionista per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il **GenoTest**, o per parlare con un nostro consulente, può visitare il nostro sito web www.mygenomics.eu, mandarci una email a report@mygenomics.eu o telefonare al nostro customer care al **numero 800 788 941**.



Indice

GENOTEST - TEST DEL DNA	1
Indice	3
Dati Personali	11
Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)	11
Caratteristiche generali e finalita' del Test	12
Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)	12
SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata: la Nutrigenomica	12
Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo	13
Applicazioni del Test	14
Su cosa si basa il Test?	14
I geni analizzati	14
Responsabilità legale	15
Sezioni e analisi	15
Risultati delle analisi di genetica personalizzata	16
Predisposizioni Genetiche	17
I suoi risultati espressi sinteticamente	18
Intolleranze alimentari	25
Intolleranza genetica al glutine	28
Introduzione	28
Il risultato	30
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	32
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	33
Bibliografia	34
Intolleranza genetica al lattosio	35
Introduzione	35
Il risultato	37

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	38
Cenni su meccanismi biologici/ biochimici	39
Bibliografia	40
Intolleranza genetica alla caffeina	41
Introduzione	41
Il risultato	42
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	43
Cenni su meccanismi biologici/ biochimici	44
Bibliografia	45
Intolleranza genetica al fruttosio	46
Introduzione	46
Il risultato	48
Bibliografia	49
Intolleranza genetica all'alcol	50
Introduzione	50
Il risultato	51
Bibliografia	52
Risposta all'allenamento	53
Capacita' visive	55
Introduzione	55
Il risultato	56
Approfondimenti generali su ipermetropia e miopia	58
Approfondimenti generali: familiarità	59
Bibliografia	60
Risposta all'esercizio fisico	61
Introduzione	61
Il risultato	62
Approfondimenti: massimo di consumo dell'ossigeno	63
Bibliografia	64
Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico	65
Introduzione	65
Il risultato	66
Approfondimenti: le vie di produzione dell'energia	67

Bibliografia	68
Capacita' di recupero	69
Introduzione	69
Il risultato	70
Approfondimenti: sistemi di produzione dell'energia (bioenergetica) muscolare	72
Approfondimenti: overtraining e overreaching	74
Bibliografia	75
Metabolismi specifici	76
Metabolismo dei grassi	78
Introduzione	78
La funzione di lipidi nell'organismo umano	78
Il risultato	83
Approfondimenti biologici / biochimici	85
Bibliografia	88
Metabolismo del ferro	89
Introduzione	89
Il risultato	90
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	91
Bibliografia	92
Metabolismo degli zuccheri	93
Introduzione	93
Il risultato	95
Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza	96
Approfondimenti legati all'attività fisica	97
Bibliografia	99
Metabolismo vitamina E	100
Introduzione	100
Il risultato	101
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	102
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	103
Bibliografia	104
Metabolismo vitamina F	105

Introduzione	105
Il risultato	106
Approfondimenti in caso di rischio aumentato	108
Approfondimento: gli acidi grassi essenziali	109
Bibliografia	110
Metabolismo vitamina B6 e D	111
Introduzione	111
Il risultato	112
Approfondimenti	113
Bibliografia	114
Metabolismo dell'acido folico	115
Introduzione	115
Il risultato	116
Approfondimenti	117
Bibliografia	118
MTHFR1	119
Introduzione	119
Il risultato	122
MTHFR2	123
Introduzione	123
Il risultato	126
FADS e Acidi grassi polinsaturi	127
Introduzione	127
Il risultato	128
Metabolismo energetico e funzione insulinica	129
Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2	131
Introduzione	131
Il risultato	133
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	137
Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari	140
Bibliografia	141
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia	143
Introduzione	143

Il risultato	145
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	147
Approfondimenti: Meccanismi biologici e molecolari	148
Bibliografia	150
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL	151
Introduzione	151
Il risultato	152
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	154
Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari	155
Bibliografia	156
Controllo del peso	157
Introduzione	157
Il risultato	159
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato	161
Cenni su meccanismi biologici / biochimici	162
Bibliografia	164
Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	166
Steatosi epatica con rischio di progressione	168
Introduzione	168
Il risultato	169
Bibliografia	170
Suscettibilita' osteoporotica	172
Metabolismo osseo	175
Introduzione	175
Il risultato	177
Approfondimenti diagnostici	179
Bibliografia	181
VDR1	183
Introduzione	183
Il risultato	184
VDR2	185
Il risultato	185

VDR3	186
Il risultato	186
Dipendenze	187
Dipendenza da alcol	189
Introduzione	189
Il risultato	190
Bibliografia	191
Dipendenza da nicotina	192
Introduzione	192
Il risultato	194
Bibliografia	195
Struttura corporea	196
Profilo osseo per sportivi	198
Introduzione	198
Il risultato	199
Bibliografia	200
Sistema muscolare	201
Introduzione	201
Il risultato	202
Sistema Muscolare: approfondimenti	203
Cenni su meccanismi biologici/biochimici	205
Bibliografia	206
Profilo tendineo - legamentoso	207
Introduzione	207
Il risultato	208
Approfondimento	209
Bibliografia	210
Infortuni e stress muscolare	211
Predisposizione ad infortuni	213
Introduzione	213
Il risultato	214
Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato: stretching	215

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici	216
Bibliografia	217
Stress muscolare	218
Introduzione	218
Il risultato	219
Bibliografia	220

Gentile Cliente **DEMO**

Il GenoTest scelto è **Nutrizione & Sport**

Il codice campione è **DEMO**

Il report è stato prodotto il **01/03/2021**

Oltre al report cartaceo è possibile consultare il report in formato elettronico (PDF) all'interno dell'area riservata disponibile ad ogni cliente di My Genomics. L'area sarà sempre aggiornata con nuove informazioni, ma il report rimarrà disponibile 30 giorni dalla data del caricamento.

Sarà sempre possibile richiederne una copia. Il sito a cui collegarsi è: www.mygenomics.eu

Le credenziali per **accedere all'area riservata (<https://areariservata.mygenomics.eu/>) sul sito www.mygenomics.eu** sono le seguenti:

Username: **demo@demo.com**

Password: **(La password dovrà essere creata dall'utente)**

Per privacy, una volta entrati nell'area riservata, esiste una terza password necessaria ad aprire il report in formato PDF.

La password per aprire il file in PDF è: **(nessuna password per il demo)**

All'interno dell'area riservata è inoltre disponibile, se richiesta, la fattura commerciale inerente al pagamento effettuato per il GenoTest in questione.

Il laboratorio che ha analizzato il DNA è **Biodiversa** con tecnologia **GSA24**.

Dati Personali

DATA DI NASCITA	01/01/1980
SESSO	M
ALTEZZA	170 cm
PESO	70 kg
ETNIA	Caucasian

Suggerimenti personalizzati (a cura del professionista)

Caratteristiche generali e finalita' del Test

Geni, mutazioni e polimorfismi genetici (SNPs)

I geni sono parti della catena del DNA contenenti le istruzioni per la sintesi delle proteine. Ogni gene contiene una specifica combinazione di nucleotidi, identificati con le lettere A, T, C e G, che combinati in modo individuale determinano una proteina specifica. Alcune e fortunatamente rare volte può verificarsi un errore nel processo di replicazione del DNA, che altera la sequenza nucleotidica (mutazione genetica) di un gene codificante. Ciò comporterà un diverso o non corretto funzionamento della proteina sintetizzata a partire dal gene mutato. Esistono poi modifiche nella sequenza del codice genetico, presenti con una frequenza molto elevata e in modo caratteristico in ogni individuo: questi sono detti polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs). Gran parte degli SNPs non sembra avere un ruolo biologico diretto sul fenotipo di un individuo, mentre altri producono un'alterazione qualitativa o quantitativa del prodotto di espressione del gene o di più geni associati da una relazione funzionale. Lo studio dei polimorfismi può essere indicativo della predisposizione a sviluppare un determinato tratto fenotipico sia positivo (un certo vantaggio biologico) sia negativo (ad es. una patologia). Nel complesso, le combinazioni di SNPs sono distintive di un individuo, e quindi la loro indagine può essere applicata alla mappatura (fingerprinting) molecolare del genoma per fornire una vera e propria "carta d'identità" genetica soggettiva, con ovvie e immediate applicazioni in alcuni ambiti della medicina. La combinazione di polimorfismi in più geni può aumentare o diminuire la suscettibilità individuale a sviluppare malattie comuni, come diabete e alcuni tipi di cancro, che sono appunto dette poligeniche.

SNPs come strumento di medicina predittiva e personalizzata: la Nutrigenomica



I test genetici e genomici che si occupano di queste verifiche fanno parte della cosiddetta "medicina predittiva e personalizzata". Lo studio di SNPs può essere condotto in qualsiasi momento della vita di un individuo per conoscere in modo aprioristico la probabilità di sviluppare un certo fenotipo, sia esso favorevole o sfavorevole. Questa probabilità è influenzata dall'interazione dei nostri geni con vari fattori ambientali. La Nutrigenomica usa strumenti d'indagine statistica e molecolare avanzata per identificare l'interazione degli alimenti con i nostri geni nel produrre effetti sia positivi che negativi per la nostra salute. È una scienza olistica, ovvero una disciplina che si occupa di raccogliere ampie

informazioni su un fenomeno, al fine di ottenere una prima informazione utile a identificare una problematica, ed eventualmente ipotizzare strategie per affrontarla. La Nutrigenomica studia caratteristiche individuali non direttamente associate ad uno stato di malattia, ma ne può definire il livello di suscettibilità genetica a svilupparla. L'importanza di conoscere queste informazioni consiste nell'avere un riferimento di base per affrontare in modo mirato i fattori ambientali che si combinano con i nostri geni nel sostenere un processo patogenetico. Da ciò deriva la possibilità di utilizzare i test nutrigenomici per individuare la dieta ottimale per un individuo, e quindi la risposta metabolica e funzionale agli alimenti o alle loro componenti di rilevanza nutrizionale e non nutrizionale. Per identificare propensioni e suscettibilità di un individuo a sviluppare determinate caratteristiche sulla base dello studio di polimorfismi genici, questi, nel loro complesso o sotto forma di pannelli mirati, vengono confrontati con i polimorfismi presenti nel DNA di molti altri individui, omogenei per la caratteristica oggetto di studio (ad esempio: una malattia). Questo approccio, definito con il termine "studio di associazione", prevede quindi il confronto tra gruppi di individui, distinti in casi (soggetti con la caratteristica che stiamo studiando) e controlli (soggetti in cui la caratteristica non è presente). In questi gruppi la presenza di profili di SNPs distintivi viene verificata e pesata calcolando un indice relativo di probabilità (odd ratio, OR). Questo valore definisce il grado di differenziazione che il test di SNP produce tra i casi e i controlli, e quindi può essere usato nelle indagini individuali per prevedere la probabilità di sviluppare o meno una determinata caratteristica (la stessa presente nei casi investigati nello studio di associazione in cui è stato calcolato il dato OR). La Nutrigenomica non ha nulla a che fare con pratiche di medicina alternativa, e non fornisce direttamente soluzioni cliniche in termini di diagnosi e cura. Non è una scienza che si occupa di modificare o interferire con il DNA, ma ne studia le caratteristiche distintive ed individuali dalle quali estrapolare interpretazioni fenotipiche, ovvero identificare tratti e suscettibilità personali.

Una dieta ideale - la chiave della salute e dell'invecchiamento di successo

I Test possono favorire la scelta del regime dietetico ottimale all'interno di protocolli nutrizionali e/o clinici, in accordo con i principi della medicina ufficiale. Un'ampia letteratura supporta questo tipo di applicazioni, e studi recenti stanno dimostrando l'impatto sempre più importante della medicina personalizzata e dell'indagine dei polimorfismi genetici nell'ambito della medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine). Il concetto di dieta ottimale non può prescindere dall'impostazione di stili di vita corretti, che sono alla base delle misure di prevenzione di malattie associate all'invecchiamento. Dieta ottimale e stili di vita corretti sono quindi alla base del concetto di "invecchiamento di successo". La dieta ideale deve tenere conto delle caratteristiche genetiche individuali, rapportandole all'ambiente in cui si vive: conoscere il nostro assetto genetico ci dà anche l'opportunità di personalizzare programmi di attività fisica e altri comportamenti utili ad ottenere il maggior vantaggio

possibile per la nostra salute.

Applicazioni del Test

Una delle applicazioni più immediate del Test è quella di strumento preclinico di supporto per misure di screening e verifica diagnostica di alcune malattie. Per definire il potere predittivo dell'indagine di SNPs, sono necessari protocolli scientifici mirati e particolarmente complessi in termini di metodi e costi di esecuzione. I trial più significativi condotti negli ultimi anni per l'identificazione di polimorfismi genici di rilevanza clinica si sono basati su una mappatura estensiva (genome-wide) di polimorfismi in ampie popolazioni di soggetti, sulla quale è stato determinato il grado di associazione con vari tratti fenotipici d'interesse clinico. In studi di associazione caso-controllo come quelli sopradescritti, si può quindi determinare, in termini probabilistici, un indicatore preclinico di una determinata condizione, che viene poi verificato ad altri livelli di indagine clinica e biologica. In questo caso si può anche giungere ad identificare pannelli di SNPs ampi o mirati, che possono acquisire rilevanza diagnostica. L'indagine di SNPs è usata in modo estensivo a supporto di trial clinici mirati ad identificare nuovi farmaci e protocolli terapeutici: questi permettono di svolgere indagini predittive a livello individuale, finalizzate a definire efficacia e sicurezza di una molecola d'interesse farmacologico o nutrizionale/nutraceutico. In questi settori, l'identificazione preventiva dei "responder" (soggetti che risponderanno a una determinata terapia o alimento/dieta), può portare a definire formulazioni e dosaggi appropriati alle caratteristiche metaboliche individuali, eventualmente prevedendo effetti avversi ed efficacia dell'intervento terapeutico/alimentare.

Su cosa si basa il Test?

I Test che proponiamo sono basati sulla tecnica di screening di SNPs condotta mediante microarray platform di ultima generazione per scansione e/o sequenziamento ad alta efficienza (o high-throughput) di DNA. Questo tipo di tecnologia permette di:- verificare gruppi mirati (targeted approach) o la serie completa (wide approach) di SNPs che sono presenti nella parte codificante o nell'intero genoma di un individuo;- indagare 964.193 SNPs sull'intero genoma, grazie ad una strategia di indagine per SNPs denominata "wide".

I geni analizzati

La lista dei geni analizzati è descritta dettagliatamente in ogni pannello di analisi, al fine di definire il genotipo oggetto dell'indagine. Ulteriori informazioni sull'analisi dei geni e sulla letteratura ad essi associata si trovano al termine di ogni sezione che compone il Report, assieme ad una rappresentazione grafica e ad una sintesi descrittiva del livello di suscettibilità individuato, e quindi alle opportune raccomandazioni proposte dai nostri esperti.

Responsabilità legale

Il rapporto finale delle analisi di Genomica Personalizzata, oltre a fornire informazioni scientifiche e di cultura specifica di settore, contiene indicazioni importanti per gli specialisti dell'ambito medico e nutrizionale, che possono farne uso nell'impostare percorsi mirati di prevenzione ed eventualmente di diagnosi e cura. Sono sconsigliati interventi sugli stili di vita basati su interpretazioni personali dei risultati del test. Ogni estrapolazione dei dati e delle informazioni fornite con questo report a fine di autodiagnosi e autoterapia è oltremodo sconsigliabile e potenzialmente molto pericolosa. Tutti coloro che approcciano un test genetico devono prima di tutto consultare un medico per definire il loro stato di salute generale e per condividere con lui la strategia in cui inserire questa indagine e le prospettive di interpretazione dei dati.

Per qualsiasi domanda riguardante il test genetico, o per parlare con un nostro consulente, può consultare il nostro sito web che troverà a pagina 2.

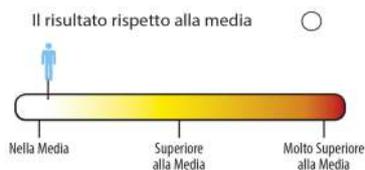
Un indice di facile consultazione è presente nel Report, al fine di avere visione d'insieme e immediata dei pannelli analizzati, mostrando risultati e caratteristiche genetiche alle quali si deve prestare attenzione.

Sezioni e analisi

Il rapporto finale delle analisi è suddiviso in sezioni che contengono le informazioni chiave risultanti dai pannelli dei polimorfismi selezionati, dai quali derivano informazioni sul livello di attenzione da prestare ad ogni aspetto investigato e le relative raccomandazioni sulle misure da adottare. Queste raccomandazioni suggeriscono azioni generali e di indirizzo su come impostare stili di vita sani, e in particolare un regime dietetico ottimale. In ogni sezione è riportata la letteratura a supporto della scelta del pannello di geni in cui vengono analizzati gli specifici polimorfismi.

Risultati delle analisi di genetica personalizzata

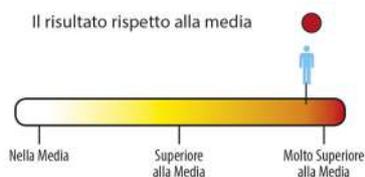
Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



Bianco: Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione di riferimento.



Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.



Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

Predisposizioni Genetiche

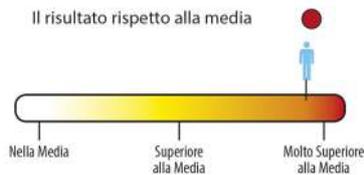
Per una migliore comprensione, i risultati sono presentati secondo uno schema di colori, dove ogni colore ha il significato di:



Bianco: Il livello di suscettibilità individuato dal test è pari a quello della popolazione di riferimento.



Arancione chiaro: Il test indica un livello di suscettibilità moderatamente superiore a quello della popolazione di riferimento.



Rosso: Il test indica un livello di suscettibilità particolarmente elevato rispetto a quello della popolazione di riferimento, il livello di attenzione da prestare alle raccomandazioni fornite a corredo di questo risultato è molto elevato.

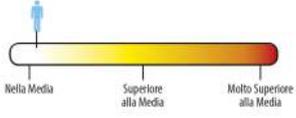
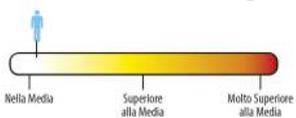
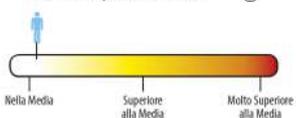
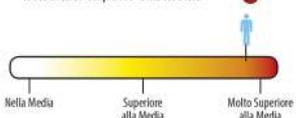
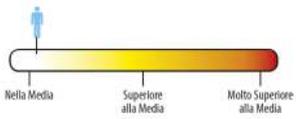
Questa analisi non è diagnostica quindi non è informativa in merito a patologie oncologiche in corso o future. Un eventuale alto livello di suscettibilità non è indicativo di patologie in atto né è indicativo della certezza di svilupparle e viceversa un basso livello di suscettibilità non è indicativo della certezza di non svilupparle. Sapere di essere portatori di certe alterazioni genetiche a livello di DNA potrebbe essere molto importante perché si possono mettere in atto una serie di misure di prevenzione e di diagnosi precoce insieme al proprio oncologo di riferimento.

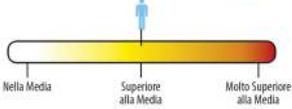
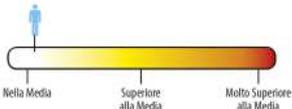
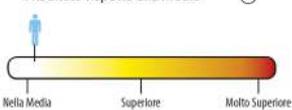
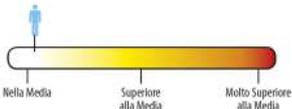
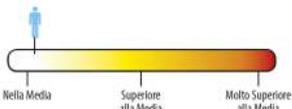
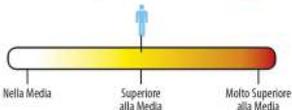
I suoi risultati espressi sinteticamente

Per una migliore visione globale, ogni pannello, oggetto dell'indagine del presente GenoTest® è qui riassunto in forma sintetica.

Successivamente ogni pannello verrà analizzato nel dettaglio con la specifica relativa a geni, polimorfismi riscontrati, alleli di rischio e letteratura scientifica.

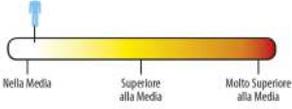
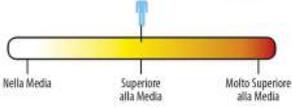
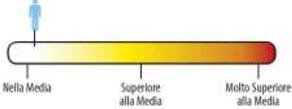
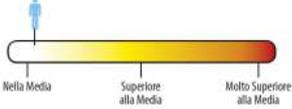
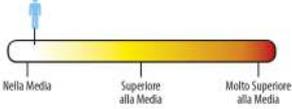
PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Intolleranza genetica al glutine	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	In base ai polimorfismi saggiati, non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine.
Intolleranza genetica al lattosio	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al lattosio. Ciò, comunque, non esclude del tutto che ciò possa verificarsi in futuro e quindi le consigliamo di confrontarsi con uno specialista per quanto riguarda l'impostazione di un piano di stili di vita e alimentare idoneo a mantenere integra la sua funzione gastro-intestinale.
Intolleranza genetica alla caffeina	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	L'analisi del profilo genetico evidenzia che il metabolismo della caffeina potrebbe essere rallentato. Infatti, sono state identificate sia una variante sfavorevole sia una favorevole del gene CYP1A2. Circa il 48% della popolazione caucasica/ europea possiede questa configurazione genetica.

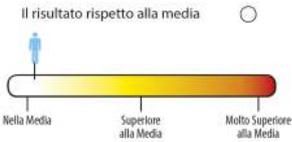
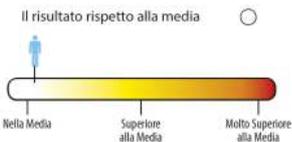
PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Intolleranza genetica al fruttosio	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Il test rivela polimorfismi associati a una suscettibilità aumentata a sviluppare intolleranza al fruttosio.
Intolleranza genetica all'alcol	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le verifiche genetiche indicano un profilo genetico associato a un metabolismo dell'alcol efficace.
Capacita' visive	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di disturbi ottici, in particolare quelli correlati a miopie.
Risposta all'esercizio fisico	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le analisi indicano che non sono presenti delle varianti genetiche le quali predispongano a sviluppare performance nelle attività collegate ad impegni di alta intensità ed esplosività muscolare.
Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Le analisi indicano una predisposizione allo sviluppo delle varianti genetiche che comportano una maggiore attitudine a sport di resistenza come running, triathlon, ciclismo, nuoto.
Capacita' di recupero	<p>Il risultato rispetto alla media </p> 	Il profilo genetico indica che non sei predisposto a tempi di recupero più lunghi, indolenzimento muscolare, riduzione di forza e performance in attività di sprint ed esplosività muscolare.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Metabolismo dei grassi	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le varianti genetiche rilevate mostrano una tendenza lievemente ridotta rispetto alla popolazione sana di riferimento a metabolizzare i grassi.
Metabolismo del ferro	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le caratteristiche evidenziate nel profilo genetico portano ad avere livelli di ferro nella norma.
Metabolismo degli zuccheri	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le varianti genetiche rilevate non mostrano un' aumentata predisposizione rispetto alla popolazione sana di riferimento a sviluppare insulino-resistenza.
Metabolismo vitamina E	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il test indica che il corredo genetico analizzato determina un buon livello di vitamina E nel sangue.
Metabolismo vitamina F	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il test ha evidenziato un corredo genetico tale da trarre un naturale beneficio (effetto protettivo) in seguito all'assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 e Omega-3 nel tuo organismo.
Metabolismo vitamina B6 e D	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le analisi mostrano varianti genetiche lievemente sfavorevoli, di conseguenza l'attività di assorbimento della Vitamina B6 e D sarà lievemente ridotto.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Metabolismo dell'acido folico	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le analisi mostrano varianti favorevoli del gene MTHFR, di conseguenza l'attività enzimatica ed i livelli di vitamina B9 saranno tendenzialmente nella norma.
MTHFR1	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Riscontrato genotipo wild type (genotipo comune).
MTHFR2	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Wild type (genotipo comune).
FADS e Acidi grassi polinsaturi	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).
Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Si rileva una moderata suscettibilità genetica a sviluppare resistenza insulinica e disordini del metabolismo energetico (tra il 25° e 50° percentile della popolazione a rischio o malata).
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia	<p>Il risultato rispetto alla media <input checked="" type="radio"/></p> <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni del quadro lipidico secondarie a una ridotta risposta insulinica.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni dei livelli di HDL associate a un difetto del metabolismo lipidico e della risposta insulinica.
Controllo del peso	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	L'indagine dei polimorfismi mostra un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare sovrappeso e obesità in associazione a conseguenze metaboliche e difetti della funzione insulinica.
Steatosi epatica con rischio di progressione	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	In assenza di diabete mellito oppure sindrome metabolica (almeno 3 tra: ipertensione, elevati trigliceridi o bassi livelli di HDL, obesità centrale, iperglicemia a digiuno), il rischio di progressione appare basso.
Metabolismo osseo	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Il profilo genetico rilevato definisce una suscettibilità a manifestare un'aumentata fragilità ossea e osteoporosi pari a quella della popolazione sana di riferimento.
VDR1	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	Wild type (genotipo comune)
VDR2	<p>Il risultato rispetto alla media</p>	E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
VDR3	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Wild type (genotipo comune).
Dipendenza da alcol	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	L'indagine genetica suggerisce una suscettibilità moderatamente aumentata a sviluppare dipendenza dall'alcol.
Dipendenza da nicotina	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	L'indagine del corredo genetico mostra due varianti favorevoli del gene <i>CHRNA3</i> , condizione che determina un basso livello di suscettibilità a sviluppare dipendenza da nicotina.
Profilo osseo per sportivi	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Il profilo genetico è relazionato ad atleti che hanno una bassa percentuale di rischio legata a fratture ossee da stress. Quindi il profilo osseo non è esposto a particolari rischi.
Sistema muscolare	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Le analisi indicano la presenza delle varianti del gene <i>ACTN3</i> il quale predispone a sviluppare performance nelle attività collegate allo sprint ed esplosività muscolare.
Profilo tendineo - legamentoso	<p>Il risultato rispetto alla media </p>  <p>Nella Media Superiore alla Media Molto Superiore alla Media</p>	Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di tendinopatie, in particolare quelle a carico del tendine d'Achille.

PANNELLO	IL RISULTATO	SOMMARIO
<p>Predisposizione ad infortuni</p>	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	<p>Profilo genetico sfavorevole all'insorgenza di tendinopatie e fratture da stress.</p>
<p>Stress muscolare</p>	<p>Il risultato rispetto alla media <input type="radio"/></p> 	<p>I polimorfismi studiati non evidenziano suscettibilità a sviluppare un fenotipo pro-infiammatorio.</p>



Intolleranze alimentari

Le intolleranze alimentari fanno parte di un più vasto gruppo di disturbi definiti come reazioni avverse al cibo: si parla di intolleranza alimentare, piuttosto che di allergia, quando la reazione non è provocata dal sistema immunitario. Le intolleranze sono più comuni delle allergie.

Le prime osservazioni sui disturbi legati all'ingestione di cibo sono molto antiche: già Ippocrate aveva notato gli effetti negativi dovuti all'ingestione di latte di mucca. Tuttavia, le reazioni avverse al cibo costituiscono ancora una delle aree più controverse della medicina: non sono sempre chiari i meccanismi che ne stanno alla base e c'è ancora molta incertezza sulla sintomatologia clinica, sulla diagnosi e sui test che vengono utilizzati per effettuarla. Di conseguenza, ci sono differenze di opinione sulla diffusione di questi disturbi e sul loro impatto sociale.

Per definire i disturbi legati all'ingestione del cibo sono stati e vengono tuttora usati molti termini. L'American Academy of Allergy Asthma and Immunology ha proposto una classificazione, largamente accettata, che utilizza il termine generico "reazione avversa al cibo", distinguendo poi tra allergie e intolleranze: le allergie sono mediate da meccanismi immunologici; nelle intolleranze, invece, la reazione non è provocata dal sistema immunitario.

Una classificazione simile, proposta dalla European Academy of Allergology and Clinical Immunology, introduce la distinzione tra reazioni tossiche e non tossiche. Le reazioni tossiche, o da avvelenamento, sono causate dalla presenza di tossine nell'alimento e dipendono esclusivamente dalla quantità di alimento tossico che viene ingerito; un tipico esempio di reazione tossica è l'avvelenamento dovuto all'ingestione di funghi. Le reazioni non tossiche, invece, dipendono dalla suscettibilità dell'individuo e si suddividono in allergie e intolleranze.

Esistono diverse tipologie di intolleranze alimentari. Quelle enzimatiche sono determinate dall'incapacità, per difetti congeniti, di metabolizzare alcune sostanze presenti nell'organismo. L'intolleranza enzimatica più frequente è quella al lattosio, una sostanza contenuta nel latte; la forma più comune di intolleranza al grano è la celiachia; un altro esempio di intolleranza dovuta alla carenza di un enzima è il favismo. Le intolleranze farmacologiche si manifestano in soggetti che hanno una reattività particolare a determinate molecole presenti in alcuni cibi. In alcuni casi, infine, la reazione può essere dovuta ad alcuni additivi aggiunti agli alimenti. Non è ancora chiaro se in questo caso si tratti di intolleranza o di allergia: non ci sono prove che la reazione abbia basi immunologiche, ma le manifestazioni sono così variabili che non si può escludere la possibilità di un'interazione tra meccanismi biochimici e meccanismi mediati immunologicamente.

Le intolleranze possono causare una vasta gamma di sintomi che possono manifestarsi con tempistiche e severità diverse; possono comparire saltuariamente o essere sempre presenti, possono manifestarsi ore o giorni dopo l'ingestione di un certo alimento. La severità degli stessi dipende da

quanto il paziente ha mangiato e da cosa ha mangiato e dalla concomitanza di altri fattori.

Le varie tipologie di sintomi:

- Dermatologici: Si ha orticaria, angioedema, dermatite atopica, dermatite erpetiforme, peggioramento di un eczema, prurito.
- Gastrointestinali: Si manifestano diarrea, costipazione cronica, afte, nausea, dispepsia, gastroenterite eosinofila, esofagite eosinofila (cfr. eosinofilia sanguigna), crampi addominali, intestino irritabile.
- Respiratori: Vi sono congestione nasale e sinusale, irritazione alla gola, peggioramento dell'asma, anafilassi non IgE-mediata.
- Neurologici: emicrania, nevralgia, parestesie, vertigini, modificazioni comportamentali nei bambini, cambiamenti di umore, letargia o affaticamento, mialgia, fascicolazioni benigne, dolori crescenti.

Intolleranza genetica al glutine

Introduzione

La celiachia è una patologia su base alimentare che si manifesta sotto forma di una reazione immunitaria anche grave del tratto gastro-intestinale e sistemica. Questa reazione è provocata da proteine alimentari, contenute in diverse proporzioni in varie specie di frumento, quali grano, orzo e segale. Queste proteine sono identificate col termine di “glutine” e la gliadina è la proteina glutinica che è ritenuta avere il ruolo maggiore nell’eziopatogenesi della celiachia.



La malattia è caratterizzata da un’intolleranza permanente al glutine che, una volta ingerito, produce un’attivazione del sistema immunitario con conseguente risposta infiammatoria che può causare danni alla mucosa intestinale a livello del tenue.

Le cause del morbo celiaco sono state definitivamente chiarite solo in epoche recenti e per lungo tempo questa condizione è stata significativamente sotto-diagnosticata. Gli sviluppi diagnostici e clinici hanno rivelato una prevalenza della sindrome celiaca superiore all’effettivo riscontro clinico che era basato essenzialmente sulla sola sintomatologia intestinale.



Ciò è dovuto a numerosi fattori, tra i quali la presenza di situazioni iniziali equivoche o non conclamate e di difficile comprensione clinica, la genericità di alcuni sintomi che possono creare un quadro fuorviante o destare scarsa attenzione del clinico. Per questo l’indagine genetica ha un ruolo rilevante sia nelle indagini precliniche utili a aumentare l’attenzione sul rischio di sviluppare questa malattia, sia nelle indagini di significato diagnostico e prognostico per

contribuire a identificare e chiarire quadri e disturbi gastroenterici e/o sistemici di non facile comprensione clinica.

Se non adeguatamente e tempestivamente trattata, questa condizione predispone a una serie di patologie gravi, tra le quali figurano malassorbimento, infertilità, tendenza agli aborti spontanei, osteoporosi, disfunzioni immunitarie e alcuni tumori.

Questa patologia può presentarsi a qualsiasi età, con diverse manifestazioni cliniche: stanchezza, dolore addominale e gonfiore addominale, diarrea intermittente, perdita di peso e nausea. In alcune persone tuttavia non si verificano sintomi aperti.

Nei bambini e negli adolescenti possono presentare sintomi extraintestinali, tra cui la bassa statura, pubertà ritardata, anemia e sintomi neurologici causati da malassorbimento di sostanze nutritive.

E' stato dimostrato che i geni del complesso di istocompatibilità HLA II sono fortemente associati alla malattia: il 95% dei pazienti presenta l'eterodimero HLA-DQ2.

La celiachia può colpire chiunque; tuttavia, tende ad essere più comune in soggetti con almeno un membro della famiglia affetto da malattia celiaca o dermatite erpetiforme, diabete di tipo 1, sindrome di Down o la sindrome di Turner, malattie autoimmuni della tiroide, sindrome di Sjogren e colite microscopica.

Questa associazione tra condizioni che si manifestano a livello familiare sottende a un interessamento del sistema immunitario e di sorveglianza tissutale (risposta tollerogena e di riconoscimento del "self") che è trasmissibile sulla base degli stessi meccanismi di altri tratti somatici autosomici.

Livello di suscettibilità 1

In base ai polimorfismi saggiati, non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine.



Raccomandazioni

Non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al glutine. Ciò, comunque, non esclude del tutto che ciò possa verificarsi in futuro e quindi, sia in assenza sia in presenza di sintomi gastro-intestinali o di altro genere ascrivibili al quadro del morbo celiaco descritti nelle altre sezioni del referto, consigliamo di confrontarsi con uno specialista gastroenterologo per svolgere le opportune verifiche cliniche e eventualmente una prova di esclusione alimentare del glutine.

Anche nei soggetti asintomatici si raccomanda l'impostazione di un piano di stili di vita e alimentare idoneo a mantenere integra la funzione del tratto gastro-intestinale e immunitaria in genere. Evitare sovraccarichi metabolici da eccesso alimentare e abuso di alcol, farmaci e droghe e praticare regolarmente attività fisica, sono i primi presidi da mettere in atto per proteggere l'integrità di queste funzioni. Curare l'integrità della microflora intestinale in particolare negli stati di disbiosi causati da stili di vita errati, malattie o terapie con antibiotici. In questi casi, è opportuno rivolgersi a uno specialista per verificare la diagnosi del problema e eventualmente si può ricorrere all'uso di pre e pro-biotici abbinato a opportuni regimi alimentari.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BACH2MAP3K7	rs10806425	A	CC
ELMO1	rs6974491	A	AG
HLA-DQ2.2	rs2395182	T	TT
HLA-DQ2.2	rs7775228	C	TT
HLA-DQ4	rs4713586	A	TT
HLA-DQ8	rs7454108	C	TT

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
HLA-DQA1HLA-DQB1	rs2187668	T	AG
IL12A	rs17810546	G	AA
IL18RAPIL18R1IL1RL1IL1RL2	rs917997	T	AG
IL1RL1IL18R1IL18RAPSLC9A4	rs13015714	G	TG
IL2IL21	rs13151961	G	AA
Intergenic	rs10936599	T	CC
Intergenic	rs296547	T	GG
Intergenic	rs9792269	G	AG
ITGA4UBE2E3	rs13010713	G	GG
KIAA1109ADAD1IL2IL21	rs6822844	G	GG
PUS10	rs13003464	G	AA
SH2B3	rs653178	C	AG
TAGAP	rs1738074	T	GG
TNFAIP3	rs2327832	G	AA

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Gli alimenti contenente glutine sono identificabili sulla base della normativa vigente sull'etichettatura degli alimenti (2).

Nei soggetti diagnosticati sensibili o intolleranti deve essere evitato il contatto alimentare oltre che con grano, orzo, avena, farro, segale e loro derivati come ad esempio la birra (prodotta con malto d'orzo o altri ingredienti contenenti glutine), anche con vari alimenti a base di frumento quali: bulgur (boulgour o burghul) e "cracked" grano (tipologie di grano frantumato e lavorato per produrre ricette tipiche dell'area mediorientale), couscous, frik o grano verde egiziano, greunkern o grano verde greco o spelta, Kamut®, monococco o enkir, seitan, tabulè, tritcale.

E' comunque necessario un controllo periodo per monitorare lo stato di salute e individuare eventuali carenze alimentari. Si raccomanda di considerare il fatto che l'esclusioni di alimenti dalla dieta deve prevedere un'integrazione o sostituzione con altri alimenti che compensi eventuali carenze (ad es.nel caso del glutine, fare attenzione all'assunzione di energia e alcune vitamine particolarmente rappresentate nel frumento in genere).

Una dieta povera di glutine comporta carenze alimentari che possono essere controllato assumendo integratori vitaminici, quali ad esempio vitamina B12 e acido folico.

Per i soggetti a rischio di sviluppare la celiachia, come familiari di primo grado dei pazienti celiaci, pazienti con diabete di tipo 1 e soggetti con sindrome di Down, è consigliato l'analisi dei geni del complesso di istocompatibilità HLA II.

Cenni su meccanismi biologici / biochimici

Nell'intolleranza permanente la causa è l'esposizione alimentare alla gliadina, una frazione proteica della farina di grano, dell'orzo e di altri cereali. Questa condizione si verifica in soggetti geneticamente predisposti e si manifesta con una reazione immunitaria di grado anche grave con interessamento intestinale e anche delle funzioni generali di vari organi e apparati.

La storia naturale della malattia evidenzia oltre alla forma classica che si manifesta nei primi anni di vita, l'esistenza di forme latenti, che possono esordire con una sintomatologia tardiva, o atipiche che si rilevano attraverso patologie autoimmuni associate alla celiachia.

Nella patogenesi della malattia intervengono molteplici eventi che condizionano e accelerano la comparsa delle lesioni immuno-infiammatorie intestinali o altri sintomi extra-intestinali. Tra essi un ruolo fondamentale è svolto da una risposta immunologica umorale e cellulare verso epitopi della transglutaminasi tissutale (t-TG) e della gliadina.

Quest'ultima, infatti, dopo esser stata processata dall'enzima tissutale transglutaminasi e fagocitata dalle cellule presentanti l'antigene APC, viene esposta dalle molecole DQ2 e DQ8 del sistema HLA II, per essere riconosciuta come antigene "non-self" dai linfociti T, cioè come antigene estraneo da attaccare e distruggere.

Cellule T isolate dalla mucosa intestinale di celiaci riconoscono i frammenti di gliadina e si attivano a dare una risposta immunitaria aberrante, solo se questi sono presentati da APC che portano gli HLA DQ2 o DQ8.

La risposta anticorpale e cellulo-mediata intestinale innescata nei confronti della gliadina, danneggia i villi della mucosa intestinale e comporta nel tempo il suo completo appiattimento causando malassorbimento.

Bibliografia

1. Associazione Italiana Celiachia: <http://www.celiachia.it/>
2. Regolamento (CE) 41/2009: composizione ed etichettatura dei prodotti alimentari adatti alle persone intolleranti al glutine.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della sensibilità al glutine:

Dubois, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet. 2010 Apr;42(4):295-302.

Hunt KA, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. Nat Genet. 2008 Apr;40(4):395-402.

KoskinenLL, et al. Association study of the IL18RAP locus in three European populations with coeliac disease. Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 6

Regolamento (CE) 41/2009: composizione ed etichettatura dei prodotti alimentari adatti alle persone intolleranti al glutine

Van Heel, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nat Genet. 2007 Jul;39(7):827-9.



Intolleranza genetica al lattosio

Introduzione

Il latte è la principale e più importante fonte di nutrimento nell'infanzia. Il suo uso in età adulta ha altrettanta valenza, anche se fisiologicamente e con diversi gradi di severità, col progredire dell'età possono comparire sintomi da sensibilità o intolleranza ad alcune componenti di questo alimento.

Il lattosio è uno tra i principali agenti responsabili di sintomi da intolleranza al latte. Le persone intolleranti al lattosio, presentano alterazioni dei livelli, o più raramente della funzione, dell'enzima lattasi. Questa proteina a livello intestinale è responsabile della scissione del disaccaride lattosio nei monosi glucosio e galattosio, che possono essere quindi assorbiti e utilizzati a fini metabolici. Gli adulti smettono di produrre questo enzima in quantità sufficienti per il fisiologico adattamento alle modifiche del regime alimentazione detta nell'arco di vita. Il consumo di latte nell'età adulta può continuare a stimolare la sintesi di lattasi e di altre proteine che ne regolano la funzione per un periodo della vita più o meno lungo. Circa il 30% degli adulti conserva la capacità di metabolizzare lattosio e questa propensione è più spiccata nelle popolazioni che per migliaia di anni si sono dedicate alla pastorizia, basando la loro alimentazione su prodotti caseari.



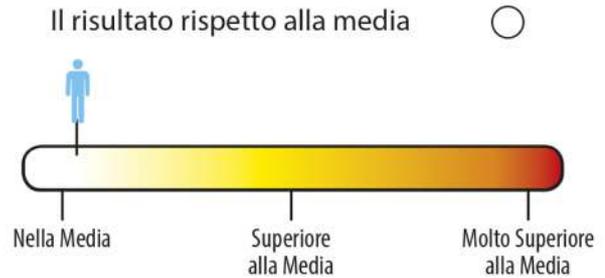
La mancata metabolizzazione del lattosio costringe a limitare il consumo di latte in quanto il suo progresso e accumulo nel colon provoca sintomi intestinali di varia intensità e, in qualche caso, anche particolarmente severi. Oltre all'azione osmotica di questo zucchero di richiamo di acqua nel lume

intestinale, il suo contatto in quantità significative con la flora batterica intestinale ne provoca la decomposizione e l'utilizzo per la formazione di intermedi metabolici, gas e altre molecole frutto del metabolismo batterico. Le conseguenze sono: gonfiore, diarrea e crampi a stomaco e intestino. Si possono verificare anche nausea o vomito.

Questi sintomi compaiono da 15 minuti fino a due ore dopo l'assunzione di latte e prodotti caseari, e dipendono anche dalla quantità di lattosio consumato, dall'età e dalle condizioni generali di salute. Dal punto di vista meccanicistico, la causa della ridotta sintesi dell'enzima lattasi in età adulta è determinata da un gene identificato con la sigla MCM6, che regola l'attività del gene LCT (gene che codifica per l'enzima lattasi) e determina quindi i livelli dell'enzima lattasi a livello intestinale.

Livello di suscettibilità 1

Non si riscontra una suscettibilità aumentata a manifestare sintomi da sensibilità o intolleranza al lattosio. Ciò, comunque, non esclude del tutto che ciò possa verificarsi in futuro e quindi le consigliamo di confrontarsi con uno specialista per quanto riguarda l'impostazione di un piano di stili di vita e alimentare idoneo a mantenere integra la sua funzione gastro-intestinale.



Raccomandazioni

Considerando i risultati della verifica genetica eseguita in questo test, gli alimenti che contengono lattosio non dovrebbero creare particolari problemi.

La quantità dell'enzima lattasi espressa nell'intestino dovrebbe essere sufficiente a evitare sintomi da intolleranza per un tempo sufficientemente lungo nell'arco di vita. Comunque, il fatto che sia poco probabile che si sviluppi un'intolleranza al lattosio, non esclude questa possibilità. Quindi, in caso di sintomi simili a quelli previsti per questa condizione, si raccomanda di effettuare una verifica clinica e nutrizionale della loro origine. La sensibilità o l'intolleranza conclamata vanno diagnosticate con strumenti specialistici e un semplice approccio nutrizionale può determinare la quantità tollerabile di lattosio nella dieta. Questo test può essere ripetuto regolarmente col passare degli anni e in rapporto all'evoluzione sintomatologica specifica e generale.

L'esclusione aprioristica di latte e derivati dall'alimentazione non è una scelta corretta. Consumare latte e latticini (yogurt, kefir o siero di latte, formaggi) nella giusta misura, offre ottime opportunità nutrizionali visto il contenuto molto importante in nutrienti, vitamine e oligoelementi.

L'eccesso di assunzione di questo tipo di alimenti deve essere evitato dato il tenore calorico e di grassi saturi e colesterolo, e viste anche le possibili implicazioni endocrine e tossicologiche che un alimento di questo tipo implica in età adulta.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MCM6/LCT	rs4988235	G	CC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

La diagnosi clinica di intolleranza al lattosio prevede indagini cliniche e strumentali ben definite. Ad esempio, il test dell'esalato è uno dei principali presidi diagnostici impiegati nella pratica clinica per rilevare prodotti volatili del metabolismo della microflora intestinale del lattosio che vengono espirati a seguito della loro ricaptazione attraverso il circolo enteroepatico.

La misura nell'espirato di idrogeno derivante dall'attività batterica intestinale è utilizzata come un test clinico nella diagnosi di intolleranza al lattosio a fianco di una attenta valutazione clinica che parte dalla raccolta dell'anamnesi fisica e sintomatologica per giungere a valutazioni biochimiche e metaboliche.

I sintomi più comuni dell'intolleranza al lattosio sono nausea, gonfiore, flatulenza, stanchezza, dolori articolari, crampi e diarrea. Indagini sul lattosio nelle feci possono essere usate anche se non sono di reale impatto diagnostico.

La comparsa/scomparsa di sintomi nei test di inclusione/esclusione alimentare, è la più importanti tra le evidenze da acquisire a livello diagnostico.

A discrezione del clinico, queste indagini possono essere integrate da valutazioni biochimiche e da indagini per immagini (endoscopiche o di altro tipo) dei visceri e dell'addome.

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

L'intolleranza al lattosio deriva dall'incapacità di digerire il lattosio del latte. Nei soggetti affetti il lattosio non viene idrolizzato correttamente dall'enzima lattasi, la cui espressione è diminuita o assente, e quindi non viene scisso in glucosio e galattosio.

Il lattosio che non viene digerito raggiunge il colon, dove dà luogo ad una fermentazione batterica con conseguente produzione di acido lattico, che causa i fenomeni connessi all'intolleranza. L'idrogeno che si libera nel sangue da questa attività batterica viene liberato a livello respiratorio; pertanto, come detto nelle altre sezioni, la misura nell'espriato di questo gas viene utilizzata come un test clinico nella diagnosi di intolleranza al lattosio a fianco dell'anamnesi generale e di specie. In alcuni soggetti, e in particolare in alcune aree geografiche, il fenotipo tollerante mantiene un'alta prevalenza anche nella popolazione adulta.

Si ritiene che i genotipi associati alla tolleranza o intolleranza al lattosio siano stati selezionati in relazione ai regimi alimentari prevalenti in determinate aree e quindi da meccanismi prettamente genetici. Due geni sono stati associati con la produzione dell'enzima lattasi: il gene LCT, che controlla la produzione di lattasi, e il gene MCM6 che controlla l'espressione del gene LCT. In particolare, sono stati identificati due comuni polimorfismi, che mappano nel gene MCM6, associati all'intolleranza al lattosio. Gli aplotipi che ne derivano determinano il grado di espressione del gene LCT e conseguentemente il fenotipo tollerante/intollerante.

Bibliografia

1. Direttiva Allergeni 2003/89/CE, comporta l'obbligo per i produttori di dichiarare in etichetta una serie di sostanze (tra cui i cereali contenenti glutine) presenti negli ingredienti utilizzati per la fabbricazione del prodotto

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica dell'intolleranza al lattosio:

"Albuquerque et al. The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children. *Acta Paediatr.* 2013 Apr;102(4):e153-7. "

Bersaglieri T et, al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004 Jun;74(6):1111-20.

Edyta Madry, et al. Lactose malabsorption is a risk factor for decreased bone mineral density in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. *Eur J Hum Genet.* 2012

Enattah, et al. Genetic variant of lactase-persistent C/T-13910 is associated with bone fractures in very old age. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jan;53(1):79-82.

Mottes M., et al. Genetic testing for adult-type hypolactasia in Italian families. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):980-4.

Ricardo, et al. Association of the European Lactase Persistence Variant (LCT-13910 C.T Polymorphism) with Obesity in the Canary Islands. *PLoS One.* 2012;7(8):e43978.

Y, Khabarova, et al. Lactase non-persistent genotype influences milk consumption and gastrointestinal symptoms in Northern Russians. *BMC Gastroenterol.* 2011 Nov 13;11:124.



Intolleranza genetica alla caffeina

Introduzione

La caffeina è un alcaloide naturale con proprietà stimolanti su metabolismo e sistema nervoso. Viene comunemente introdotta con la dieta (bevande naturalmente o artificialmente caffeinizzate, alcuni alimenti contenenti caffè e derivati, ecc.) o con alcuni farmaci e para-farmaci.

Alcuni individui non metabolizzano in modo efficiente questa molecola e pertanto manifestano sintomi da intolleranza quali: insonnia, irritabilità, accelerazione del battito cardiaco, tensione muscolare, irrequietezza. Una forma di enzima particolarmente espresso nel fegato e appartenente alla famiglia del citocromo P450, è responsabile del metabolismo della caffeina oltre che di numerose altre sostanze di rilevanza alimentare e farmacologica. Questo enzima identificato con la sigla CYP1A2 viene espresso da geni i cui polimorfismi allelici ne condizionano l'efficacia metabolica. Gli individui che presentano l'allele CYP1A2*1F sono "lenti" metabolizzatori della caffeina, mentre i portatori della variante CYP1A2*1A sono "veloci" metabolizzatori.

Questo test è consigliato per tutti i consumatori abituali di caffè, in presenza di sintomi, ma anche come semplice misura di prevenzione rispetto allo sviluppo di questi nel tempo o a dosi di esposizione elevate.



Livello di suscettibilità 2

L'analisi del profilo genetico evidenzia che il metabolismo della caffeina potrebbe essere rallentato. Infatti, sono state identificate sia una variante sfavorevole sia una favorevole del gene CYP1A2. Circa il 48% della popolazione caucasica/ europea possiede questa configurazione genetica.



Raccomandazioni

L'analisi del genotipo ha identificato la presenza di alleli che determinano un metabolismo lento della caffeina.

Anche in assenza di sintomi maggiori, consigliamo comunque di limitare il consumo di caffè a non più di una tazza al giorno per evitare il rischio di complicazioni quali un aumento della pressione sanguigna. Alternative a questa bevanda possono essere facilmente identificate (ad esempio: caffè d'orzo o decaffeinato).

Inoltre si raccomanda di rivolgersi a uno specialista per verificare lo stato di salute generale ed eventuali sintomi che confermino il risultato del test. In assenza di questi sintomi, l'osservazione clinica andrebbe ripetuta nel tempo.

Impostare su consiglio medico-nutrizionale un programma di protezione cardiovascolare e prevenzione dei rischi da intolleranza alla caffeina e in genere opportuno e va considerata una misura particolarmente rilevante nei metabolizzatori lenti.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADORA2A	rs3761422	T	TT
AHR	rs6968865	T	TA
AHR	rs4410790	T	TC
CYP1A1CYP1A2	rs2472297	T	CC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

I protocolli clinici per lo studio dell'intolleranza alla caffeina sono relativamente semplici e basati sulla semplice raccolta dell'anamnesi in cui, ovviamente, sono cruciali le informazioni sulle risposte sintomatiche all'assunzione della caffeina. Raramente si può ricorrere a prove farmacologiche e di caratterizzazione metabolica che includono dosaggi dei livelli di catecolamine e anche test dei polimorfismi del citocromo P450.

Queste verifiche sono di pertinenza dello specialista endocrinologo e servono a verificare alterazioni nel metabolismo e nella risposta alle catecolamine. Lo studio dei recettori delle catecolamine ha invece particolare rilevanza nella ricerca di base e clinica. Ad esempio lo studio dei recettori dell'adenosina, dei recettori, accoppiati a proteine G, ha rilevanza nello studio di aritmie patologiche e di alterazioni di processi neuro-endocrini sia primari sia secondari ad altre malattie. Questi studi sono utili anche a definire i processi biologici che regolano la fisiologia e il controllo delle risposte endocrine a livello di vari organi e in particolare del sistema nervoso autonomo e centrale, del cuore e dei vasi.



Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

Uno degli effetti più conosciuti della caffeina, un alcaloide naturale della famiglia delle metilxantine, è la sua capacità di agire come sostanza eccitante in grado di “ritardare” in maniera temporanea la sensazione di fatica, di migliorare i riflessi e la capacità di concentrazione, e di avere una blanda azione analgesica; la sua conformazione chimica (1,3,7-trimetilxantina, un derivato strutturalmente simile dalla base azotata purinica adenina presente negli acidi nucleici, da cui si forma un importante intermedio biochimico utile nella produzione di energia a livello cellulare e con azione ormonale: il nucleoside adenosina), la rende infatti idonea, anche a concentrazioni molto basse, ad interagire con specifici recettori che regolano la funzionalità del sistema cardiovascolare, endocrino e nervoso.

Grazie alla sua azione di antagonista competitivo nei confronti dei recettori dell’adenosina, la caffeina favorisce il rilascio di due ormoni chiamati adrenalina (epinefrina) e noradrenalina. Le catecolamine favoriscono l’aumento del metabolismo (spesa energetica di base), della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza respiratoria per aumentare così l’ossigenazione del sangue e quindi dei tessuti che, a seguito dell’azione farmacologica, hanno aumentato la domanda metabolica. Come inibitore competitivo del recettore per l’adenosina e inibitore della cAMP-PDE (AMP ciclico fosfodiesterasi), la caffeina ha importanti effetti d’interazione con le sostanze farmacologiche adenosina-simili. Ad esempio, l’effetto farmacologico dell’adenosina è ridotto negli individui che assumono caffeina o altre metilxantine come la teofillina. Per questo e anche in funzione della capacità di metabolizzare caffeina e altri substrati del CYP1A2, si possono avere modifiche anche importanti della farmacocinetica dei composti anfetaminosimili e in genere delle catecolamine.

L’azione sulle terminazioni nervose mediata da effetti sul potenziale post-sinaptico, stimola quindi il sistema nervoso (autonomo) simpatico che è responsabile degli effetti sui centri che aumentano il battito cardiaco e l’afflusso di sangue ai muscoli, diminuendo al contempo l’afflusso di sangue alla pelle e agli organi interni, e il rilascio di glucosio del fegato. L’azione inibitoria sulla cAMP-PDE (AMP-ciclico fosfodiesterasi), aumenta i livelli del mediatore di segnale cellulare cAMP (adenosin-monofosfato ciclico), riducendone la conversione nella forma aciclica (cAMP --> AMP). Questo è un sistema di controllo del signaling cellulare che ripristina l’omeostasi cellulare dopo l’azione delle catecolamine. Infatti, visto il ruolo del cAMP come secondo messaggero dell’azione dell’adrenalina sui recettori cellulari accoppiati a proteina G, ridurre l’attività della cAMP-PDE significa prolungare l’effetto di adrenalina/epinefrina e sostanze farmacologiche simili come anfetamina, metanfetamina e metilfenidato.

Bibliografia

1. El-Sohemy et al; Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction, Genes Nutr. 2007

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della sensibilità alla caffeina:

Amy Yang, et al. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug;211(3):245-57.

Childs, et al. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Nov;33(12):2791-800.

Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, and Campos H. "Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction." *JAMA* 2006, 295:1135-1141

Domschke, et al. ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb; 37(3):759-69.

Josse R., et al. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr* 2012;96:665–71.

Rogers P.J., et al. Association of the Anxiogenic and Alerting Effects of Caffeine with ADORA2A and ADORA1 Polymorphisms and Habitual Level of Caffeine Consumption. *Neuropsychopharmacology*. Aug 2010; 35(9): 1973–1983.

Sulem P., et al. Sequence variants at CYP1A1–CYP1A2 and AHR associate with coffee consumption. *Hum Mol Genet*. May 15, 2011; 20(10): 2071–2077.

Zhenzhen L., et al. Current evidence on the relationship between three polymorphisms in the CYP1A2 gene and the risk of cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Nov; 22(6):607-19.

Intolleranza genetica al fruttosio

Introduzione

Il fruttosio è un carboidrato (o zucchero) semplice presente nella frutta e verdura, e nel saccarosio (o zucchero da cucina, un disaccaride composto da fruttosio+glucosio).

Viene metabolizzato nel fegato, nel rene e nell'intestino tenue ad opera dell'enzima fruttosio-1-fosfato-aldolasi (aldolasi B).

Mutazioni a carico del gene che codifica per questo enzima causano l'intolleranza ereditaria al fruttosio, o fruttosemia congenita; un disordine autosomico recessivo che si manifesta normalmente nei primi mesi di vita (1).

L'aldolasi B è l'enzima principale deputato al metabolismo epatico del fruttosio alimentare che catalizza la scissione di fruttosio-1-fosfato in diidrossiacetone fosfato e D-gliceraldeide.

La mancanza dell'aldolasi B determina pertanto un accumulo di fruttosio-1-fosfato nel fegato, nel rene e nel piccolo intestino. L'intolleranza è quindi dovuta sia all'effetto tossico dell'accumulo di fruttosio-1-fosfato nei tessuti, sia alla deplezione di fosfati, adenosina trifosfato (ATP) e guanosintrifosfato (GTP) conseguente.

L'incidenza dell'intolleranza ereditaria al fruttosio in Europa si stima essere pari a circa 1 soggetto su 20.000-30.000 nati vivi; la malattia può essere eterogenea e può derivare da diverse mutazioni del gene che codifica per l'enzima aldolasi B (ALDOB), le più comuni sono tre: A150P, A175D, N335K; queste producono l'84% dei casi di intolleranza ereditaria al fruttosio nella popolazione Europea ed il 68% nella popolazione Nordamericana.

I pazienti risultano sani e asintomatici finché non assumono alimenti contenenti fruttosio e/o saccarosio. Per i neonati allattati al seno o con allattamento artificiale, essendo il latte materno e i latti di formula privi di fruttosio (raccomandazione European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition-ESPGHAN), l'esordio coincide generalmente con lo svezzamento per l'introduzione di frutta e/o verdura nella dieta.



I sintomi più comuni sono ipoglicemia e, in particolare, vomito.

La sintomatologia tipica è caratterizzata da dolore addominale acuto (addominalgia), nausea, vomito e ipoglicemia in seguito all'ingestione di fruttosio o di altri zuccheri, come ad esempio: saccarosio e sorbitolo. I bambini affetti dalla patologia presentano oltre a questi sintomi anche: ritardo nella crescita e rifiuto dell'alimentazione, ma, nel caso d'ingestione prolungata di cibi contenenti fruttosio, si osservano anche diarrea, sudorazione e tremori, fino a reazioni severe con letargia, convulsioni, coma e danno epatico con ittero ed epatomegalia, fino a produrre insufficienza epatica e/o renale, con disturbi della coagulazione, proteinuria, iperaminoaciduria e acidosi metabolica; nei casi più gravi, può condurre a morte.

Se il bambino viene diagnosticato in tempo ed inizia tempestivamente una dieta di eliminazione del fruttosio, i sintomi possono regredire del tutto. I pazienti non diagnosticati nel periodo del divezzamento e che hanno verosimilmente forme più lievi di malattia, sviluppano di solito un'avversione per i cibi dolci come meccanismo di autodifesa. Con l'età la tolleranza al fruttosio aumenta lievemente e quindi nell'adulto la patologia è in genere asintomatica e si manifesta al più con un leggero senso di nausea.

La diagnosi viene fatta sulla base dell'anamnesi sintomatologica (rifiuto di alimentarsi, vomito), del quadro clinico (parametri epatici, renali ed ematici alterati) e della storia alimentare.

Il sospetto diagnostico trova conferma nel miglioramento del quadro clinico in seguito all'esclusione dalla dieta delle fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo, e dalle indagini di laboratorio che includono indagini molecolari delle mutazioni specifiche per la malattia. L'intolleranza ereditaria al fruttosio, dovuta alla deficienza dell'aldolasi B, deve essere distinta da forme di malassorbimento di fruttosio più moderate e comuni, disfunzioni le cui basi molecolari non sono ancora state ancora ben chiarite.

Livello di suscettibilità 2

Il test rivela polimorfismi associati a una suscettibilità aumentata a sviluppare intolleranza al fruttosio.



Raccomandazioni

Il profilo genetico rilevato suggerisce una suscettibilità elevata a sviluppare intolleranza al fruttosio. Consigliamo pertanto di svolgere una verifica diagnostica e indagini cliniche e nutrizionali approfondite. Questo tipo di valutazione va accompagnata da indagini sullo stato di salute generale e da una verifica degli stili di vita e in particolare delle abitudini alimentari che devono essere impostate in modo da preservare l'omeostasi gastro-intestinale e metabolica dell'individuo.

Il trattamento dell'intolleranza ereditaria al fruttosio prevede l'eliminazione dalla dieta di tutte le fonti di fruttosio, saccarosio e sorbitolo (identificato nelle etichette alimentari come: E420), rapidamente convertito in fruttosio a livello epatico dalla sorbitolo deidrogenasi. Questi zuccheri, tuttavia, non sono gli unici da evitare, poiché esistono molte sostanze che, una volta introdotte nell'organismo, vengono metabolizzate e trasformate in fruttosio e che devono per questo essere eliminate. Pertanto nel caso di sintomi di sensibilità o intolleranza, è consigliata una consulenza nutrizionale specialistica per verificare le sorgenti alimentari di questo zucchero nella dieta.

Prima di utilizzare un qualsiasi prodotto alimentare disponibile in commercio, è opportuno leggere attentamente le etichette e comunque evitare alimenti di cui non si può conoscere con precisione l'ingredientistica. Nei soggetti intolleranti, in considerazione del limitato apporto di frutta e verdura con la dieta, può essere opportuno su consiglio specialistico integrare l'assunzione di vitamine, e in particolare di acido ascorbico e folati.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ALDOB	rs1800546	C	GG

Bibliografia

1. Associazione Italiana Fructosemia: <http://www.aifrut.it/>

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica del fruttosio:

Coffee E.M., et al. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *J Inher Metab Dis.* 2010 February ; 33(1): 33–42.

Esposito G., et al. Hereditary Fructose Intolerance: Functional Study of Two Novel ALDOB Natural Variants and Characterization of a Partial Gene Deletion. *Hum Mutat.* 2010 Dec;31(12):1294-303

Gruchota J., et al. Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population. *Mol Genet Metab.* 2006 Apr;87(4):376-8.

Malay A. D., et al. Structure of the Thermolabile Mutant Aldolase B, A149P: Molecular Basis of Hereditary Fructose Intolerance. *J. Mol. Biol.* (2005) 347, 135–144

Spraul, A. D., et al. Hereditary fructose intolerance: Frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France Identification of eight new mutations. *Molecular Genetics and Metabolism* 94 (2008) 443–447.

Intolleranza genetica all'alcol

Introduzione

I principali enzimi deputati al metabolismo alcolico sono l'alcol deidrogenasi (ADH), l'aldeide deidrogenasi (ALDH) e l'isoforma CYP2E1 del citocromo P450. L'ossidazione dell'etanolo da parte dell'enzima ADH produce acetaldeide; questa, viene successivamente convertita in acido acetico dalla ALDH e metabolizzata infine in anidride carbonica e acqua (1).

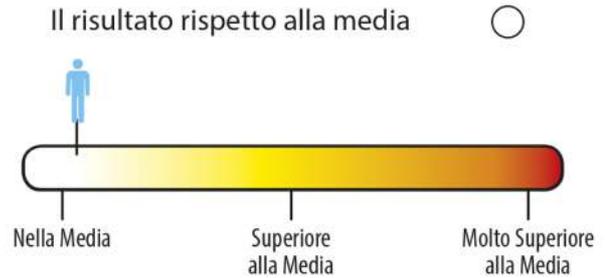
Il consumo di bevande alcoliche può causare in alcuni soggetti reazioni indesiderate avverse, come ad esempio arrossamento della pelle, mal di testa, nausea o congestione nasale. Queste reazioni denotano un fenotipo da intolleranza all'alcol che può accompagnare o essere indipendente dagli effetti neurologico-comportamentali legati al ruolo dell'alcol come sostanza psicoattiva.

L'intolleranza è causata da un difetto nei geni associati al metabolismo dell'acetaldeide ALDH2 e ADH1. In presenza di questo difetto l'alcol viene metabolizzato più lentamente di quanto viene assorbito e gli effetti tossici di questa aldeide reattiva si manifestano con i sintomi descritti sopra. In questo caso, il consumo di alcol deve essere controllato o evitato.



Livello di suscettibilità 1

Le verifiche genetiche indicano un profilo genetico associato a un metabolismo dell'alcol efficace.



Raccomandazioni

Quando si bevono alcolici con moderazione, non si ha alcun effetto collaterale come arrossamento del volto, mal di testa, nausea, prurito sgradevole e aumento della frequenza cardiaca.

Consigliamo comunque di bere con moderazione; l'eccessivo consumo di alcol può avere varie conseguenze negative, sia di carattere medico sia sociale. Sono ben tollerati 1 dl di vino o 2 dl di birra al giorno. Alcuni studi descrivono che queste dosi di assunzione moderata possono favorire un aumento dei livelli di colesterolo buono (HDL).

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADH1B	rs1229984	T	GG
ALDH1B1	rs2228093	T	TC

Bibliografia

Linneberg A., et al; Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behaviour among Scandinavians. Clin Exp Allergy. 2010 Jan;40(1):123-30.

Macgregor S., et al. Associations of ADH and ALDH2 gene variation with self report alcohol reactions, consumption and dependence: an integrated analysis. Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, No. 3.





Risposta all'allenamento

L'esercizio fisico è un insieme complesso di fenomeni che comportano l'integrazione di numerosi sistemi anatomici e fisiologici. L'adattamento necessario per produrre un movimento coordinato, riducendo al minimo le possibili perturbazioni dell'equilibrio omeostatico, avviene con cambiamenti a livello dei tessuti e delle cellule e dipende dall'espressione genica. Infatti a seconda di come si esprimono i geni il muscolo scheletrico può risultare più o meno affaticabile e il sistema cardiocircolatorio più o meno efficiente.

Negli ultimi anni la ricerca si è avviata verso l'analisi dei legami esistenti tra fisiologia, biochimica e genetica nel campo dell'esercizio fisico indagando sull'ereditarietà di vari tratti della performance, sulle basi genetiche e molecolari dell'adattamento all'esercizio e dei differenti indicatori della performance sportiva. Il numero di geni potenzialmente correlati con la performance sportiva sta aumentando ogni anno, attualmente comprende 140 geni autosomici, e 4 geni localizzati sul cromosoma X. Inoltre sono stati identificati 16 geni mitocondriali le cui varianti sembrano influenzare in modo rilevante la performance sportiva.

In questa review si vuole passare brevemente in rassegna alcuni metodi di ricerca in campo molecolare e i risultati conseguiti. Nelle ultime decadi sono stati riportati nella letteratura molti dati descrittivi sul tipo e sull'ampiezza dei cambiamenti che si verificano con l'esercizio fisico sia a livello cellulare sia a livello molecolare. Test diversi sono stati impiegati per valutare le capacità di adattamento e le possibilità di performance.

Capacità visive

Introduzione

Nello sport e quando si esegue attività fisica, ciò che l'ambiente esterno ci "comunica" è di vitale importanza per gestire le nostre azioni. Prendiamo come esempio le capacità coordinative legate alle prese manuali negli sport motociclistici o di combattimento, oppure l'elaborazione delle distanze e la gestione degli attrezzi negli sport di squadra; esse condizionano molto le prestazioni e spesso ne determinano con un unico gesto la sconfitta o la vittoria.

L'occhio è uno dei principali ricevitori di informazioni che poi vengono elaborate a livello neuro-muscolare. Su questo tema ci sono studi genetici che analizzano disturbi ottici come la miopia, correlata al gene 15q14.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di disturbi ottici, in particolare quelli correlati a miopia.



Raccomandazioni

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione a miopia, e questa è una condizione favorevole.

Nonostante ciò, consigliamo:

- di rivolgersi ad un professionista del settore per valutare la salute dell'apparato ottico,
- a chi pratica sport all'aria aperta o acquatici, di tutelare la vista con adeguati occhiali e protezioni specifiche come occhiali da sole, occhialini, visiere, maschere, ecc...
- di seguire un regime alimentare sano. Una carenza di vitamine o di minerali può danneggiare la funzione retinica.

Le Vitamine C ed E, lo zinco, la luteina, gli omega 3, gli acidi grassi EPA e DHA contenuti in legumi, cereali, semi, frutta e verdure a foglia verde, come lattuga e spinaci possono prevenire e ritardare l'insorgenza della cataratta e la degenerazione maculare.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'ottica legata allo sport, la prevenzione e la gestione di eventuali disturbi degli atleti dipende anche dalla familiarità.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
15q14	rs634990	C	AG

Approfondimenti generali su ipermetropia e miopia

In ottica, la rifrazione avviene quando una onda luminosa passa da un mezzo con un indice di rifrazione a un mezzo con un diverso indice di rifrazione. Sul bordo dei due mezzi, la velocità di fase dell'onda è modificata, cambia direzione e la sua lunghezza d'onda è aumentata o diminuita mentre la sua frequenza rimane costante. Per esempio, i raggi di luce si rifrangono quando entrano o escono dal vetro; la comprensione di questo concetto ha consentito l'invenzione delle lenti e del telescopio a rifrazione.

L'ipermetropia è un'ametropia o condizione rifrattiva nella quale i raggi provenienti dall'infinito si mettono a fuoco oltre la retina. L'ipermetrope può vedere gli oggetti all'infinito solo utilizzando il meccanismo dell'accomodazione e, per questa ragione, il suo muscolo ciliare non è mai completamente rilassato .

I sintomi principali sono definiti astenopici (mal di testa, bruciore, lacrimazione, ecc.) e si manifestano specialmente nella visione da vicino, in conseguenza all'eccessivo uso dell'accomodazione (ipermetropia + visione da vicino); questa situazione si può presentare, ad esempio, in seguito a lettura per molte ore al giorno. Solo in una fase più avanzata vi è un calo dell'acutezza visiva che si manifesta prima nella visione per vicino e poi anche nella visione a distanza, quando l'accomodazione non è più in grado di compensare l'ipermetropia.

La miopia è dovuta generalmente ad una lunghezza eccessiva del bulbo oculare. Un'altra causa può essere un'alterata curvatura delle superfici rifrattive dell'occhio. Nelle fasi iniziali e intermedie della cataratta oppure a seguito di alterazioni metaboliche si può manifestare miopia a seguito di alterazione dell'indice di rifrazione dei mezzi oculari, in particolare del cristallino.

Per la correzione si può ricorrere a lenti negative, grazie alle quali le immagini arrivano a fuoco sulla retina. Infatti, immaginiamo che la retina sia lo schermo sul quale arriva l'immagine proveniente da un proiettore. Nel miope l'immagine è come se risultasse sfocata sullo schermo, per cui è necessario spostare il fuoco all'indietro con un'opportuna regolazione, così che si riesca a vedere nitidamente.

Approfondimenti generali: familiarità

Per familiarità in medicina si intende la trasmissione di determinate caratteristiche o proprietà tra individui di una stessa famiglia. Si tratta di un concetto più ampio di ereditarietà genetica, dovendosi considerare fattori anche di natura psicologica, comportamentale e socio-culturale. All'interno della famiglia si condividono ad esempio delle abitudini le quali possono avere un influsso sulla salute dei componenti, anche se giunti all'interno del nucleo familiare per adozione, quindi senza legame genetico significativo.

Se i difetti di vista non vengono corretti o vengono corretti male, lavorando al computer ci si affatica molto velocemente, si incorre in disturbi visivi, tensioni muscolari e mal di testa.



Bibliografia

Verhoeven VJ., et al. Large scale international replication and meta-analysis study confirms association of the 15q14 locus with myopia. The CREAM consortium. Hum Genet. 2012 Sep;131(9):1467-80.

Hysi PG., et al. Common polymorphisms in the SERPINI2 gene are associated with refractive error in the 1958 British Birth Cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Jan 25;53(1):440-7.

Guggenheim JA., et al. A genome-wide association study for corneal curvature identifies the platelet-derived growth factor receptor α gene as a quantitative trait locus for eye size in white Europeans. Mol Vis. 2013;19:243-53.

Schache M., et al. Genetic association of refractive error and axial length with 15q14 but not 15q25 in the Blue Mountains Eye Study cohort. Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):292-7.

Meng W., et al. A genome-wide association study provides evidence for association of chromosome 8p23 (MYP10) and 10q21.1 (MYP15) with high myopia in the French Population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Dec 5;53(13):7983-8.



Risposta all'esercizio fisico

Introduzione

Un elemento importante relazionato alla risposta dell'esercizio fisico esaminato in rapporto alla performance fisica è quello della creatinchinasi (CK). La creatinchinasi muscolare è un enzima importante essendo implicato nel trasporto del substrato per la produzione di ATP nelle cellule muscolari. Ad esempio i genotipi della CK possono influenzare il VO₂max come risposta ad un allenamento di breve termine. L'enzima sodio potassio adenosina trifosfato (Na⁺ K⁺ ATPase) è implicato nel trasporto attivo degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana cellulare e quindi nella propagazione del potenziale d'azione nel muscolo durante la contrazione muscolare.

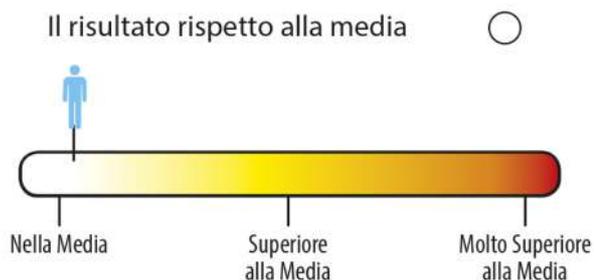
Ci sono studi su frequenze alleliche e genotipiche che hanno evidenziato una resistenza e potenza in alcuni atleti, significativamente diverse da quelli del gruppo di controllo.

Lo scopo di questi studi è quello di fornire un ampio scenario di specifiche varianti genomiche che trasporta un atleta, di attuare le misure che dovrebbero essere adottate per massimizzare il potenziale dell'atleta.



Livello di suscettibilità 1

Le analisi indicano che non sono presenti delle varianti genetiche le quali predispongano a sviluppare performance nelle attività collegate ad impegni di alta intensità ed esplosività muscolare.



Raccomandazioni

Sulla base delle informazioni che sono state riscontrate nel risultato del test, si consiglia di tener conto che la risposta all'esercizio fisico potrebbe essere non ottimale per proposte di lavoro dove sono previste alte intensità di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare. Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AGT	rs699	G	TC
HFE	rs1799945	G	CC
IGF1	rs7136446	C	TC
PPARGC1A	rs8192678	C	AG

Approfondimenti: massimo di consumo dell'ossigeno

Il fattore che condiziona l'intensità dell'esercizio fisico è la potenza aerobica, cioè la quantità di ossigeno utilizzabile dal muscolo nell'unità di tempo. Questa a sua volta, dipende dall'efficienza degli apparati respiratorio, cardiocircolatorio e del sangue che hanno il compito di far giungere l'ossigeno alle cellule muscolari, e dalla capacità delle cellule di "consumare" l'ossigeno. Dato lo stretto rapporto tra potenza aerobica ed apporto di ossigeno, si può valutare la prima misurando il consumo di ossigeno (VO_2) nell'unità di tempo, in diverse condizioni di lavoro muscolare.

Naturalmente esiste un livello-limite individuale di potenza aerobica, determinato da fattori genetici, che può essere solo parzialmente migliorato con l'allenamento; questo limite corrisponde al massimo consumo di ossigeno (VO_{2max}), parametro fisiologico fondamentale per chi pratica discipline sportive. Il VO_{2max} non rappresenta il limite individuale assoluto di potenza energetica erogabile. Infatti, è possibile sostenere, pur se per periodi molto brevi, intensità di lavoro più elevate, ricorrendo ai sistemi anaerobici (in assenza di ossigeno) capaci di sviluppare potenza superiore.



Bibliografia

Ruiz JR., et al. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *J Sci Med Sport*. 2010 Sep;13(5):549-53.

Ruiz JR., et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol*. Apr 1, 2009; 587(Pt 7): 1527–1534.

Ben-Zaken S., et al. Can IGF-I polymorphism affect power and endurance athletic performance?. *Growth Horm IGF Res*. 2013 Oct;23(5):175-8.

Eynon N., et al. Is there an interaction between PPARD T294C and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms and human endurance performance? *Exp Physiol*. 2009 Nov;94(11):1147-52.

Gallego F., et al. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Dec;34(6):1108-11.

Kambouris M., et al. Genomics DNA Profiling in Elite Professional Soccer Players: A Pilot . *Transl Med UniSa*. 2014 Apr-Jun; 9: 18–22.

Ahmetov II., et al. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology* Aug 2012; Volume1:Issue1:e1.

Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1997a; 29: 1444-1447.

Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Musclespecific creatine kinase gene polymorphism and VO2max in the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc*. 1997b; 29:1311-1317

Efficienza metabolismo aerobico ed anaerobico

Introduzione

Esistono studi che mettono in correlazione l'efficienza del metabolismo aerobico ed anaerobico rapportato a genotipi ed attività fisica, in particolare si evidenzia l'effetto sostanziale dell'allenamento fisico sull'incremento della massa del ventricolo sinistro.

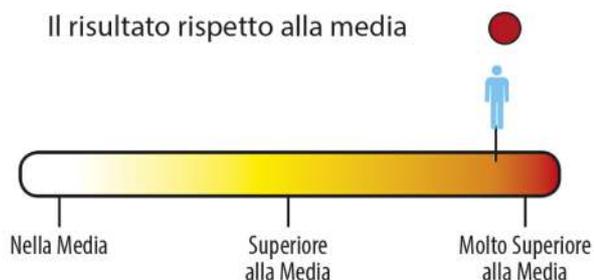
Questo risposta fisiologica è implicata nella regolazione della pressione arteriosa, nella crescita dei tessuti e nell'ipertrofia cardiaca. Per questo motivo è stata messa in relazione con la performance aerobica. Particolari varianti genetiche sono state associate alla performance fisica, avvantaggiando endurance cardiorespiratorio. Infatti gli atleti di endurance presenterebbero alcuni parametri riguardanti l'elasticità aortica significativamente superiori a quelli dei sedentari.

Sembrerebbe anche che ci siano correlazioni tra profilo genetico e funzionalità dei muscoli scheletrici, in particolare sulle attività di potenza e di velocità aumentando la forza muscolare in conseguenza agli effetti ipertrofici dell'incremento dell'angiotensina.



Livello di suscettibilità 3

Le analisi indicano una predisposizione allo sviluppo delle varianti genetiche che comportano una maggiore attitudine a sport di resistenza come running, triathlon, ciclismo, nuoto.



Raccomandazioni

Caratteristiche muscolari idonee alla resistenza e quindi meno forti ed esplosive, permettono un approccio più efficiente in discipline come Triathlon, Ciclismo, Nuoto, Trail, Running, Cardio fitness, Aerobica, Mountain Bike, Walking ecc...

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

Da non dimenticare che un ottimale rifornimento di glicogeno muscolare è indispensabile per massimizzare la prestazione.

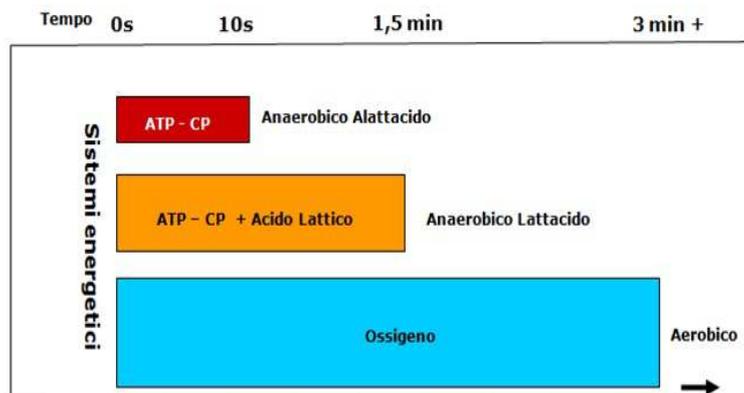
GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADRB2	rs1042713	A	AG
CNTFR	rs1800169	A	GG
GR	rs6190	T	CC
HIF1A	rs11549465	C	CC

Approfondimenti: le vie di produzione dell'energia

- Il primo sistema è quello cosiddetto **anaerobico alattacido**, costituito dalla dotazione intracellulare di ATP e di PC (fosfocreatina). Non richiede ossigeno, né forma acido lattico; esso eroga una potenza elevatissima, ma per tempi molto brevi, avendo una capacità estremamente limitata. Quando c'è bisogno di “surplus” energetico che serve a compiere sforzi più intensi sono utilizzati i sistemi energetici anaerobici definiti “accessori”.
- Il secondo sistema è quello **anaerobico lattacido**, che in assenza di ossigeno demolisce il glucosio in acido lattico; esso è dotato di capacità assai inferiore al sistema aerobico, ma di potenza circa doppia, e si esaurisce al massimo nel giro di 2' – 3' minuti. Il lattato, se accumulato in eccesso, porta al blocco delle funzioni muscolari.
- Il terzo, è il **sistema aerobico** e dipendente dall'ossigeno, può produrre energia per un tempo molto lungo anche se ad intensità bassa. Le cellule muscolari (così come altre cellule), contengono mitocondri, degli organuli specializzati alla produzione dell'energia (ATP) per via aerobica. Maggiore è il numero di mitocondri nella cellula e maggiore sarà la capacità di produrre energia per via aerobica di quella cellula.

Il meccanismo aerobico è quello di base utilizzato dall'organismo per la produzione dell'ATP e rappresenta il meccanismo principale in tutte le normali situazioni della vita quotidiana (dormire, pensare, lavorare, camminare etc.)

Sistemi metabolici in base alla durata ed alle scorte energetiche



Bibliografia

- Thomaes T., et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. *BMC Genet.* 2011; 12: 84.
- Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Exp Physiol.* 2012 Mar;97(3):347-52.
- Döring F., et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol (1985).* 2010 Jun;108(6):1497-500.
- Wolfarth B., et al. Association between a β 2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance. *Metabolism.* 2007 Dec;56(12):1649-51.
- Joyner MJ., et al. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol.* 2008 Jan 1;586(1):35-44.
- Montgomery HE, Clackson P., Dollery P., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in the left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-747.
- Gaygay G, Yu B, Hambly B, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele – the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* 1998; 103: 48-50.
- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-222.
- Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1313-1316.
- Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme polymorphism on aortic elastic parameters in athletes. *Cardiology* 2005; 104: 113-9.
- Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35: 855-66.
- Zhang B, Tanaka H, Shono N, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin. Genet.* 2003; 63: 139-144

Capacità di recupero

Introduzione

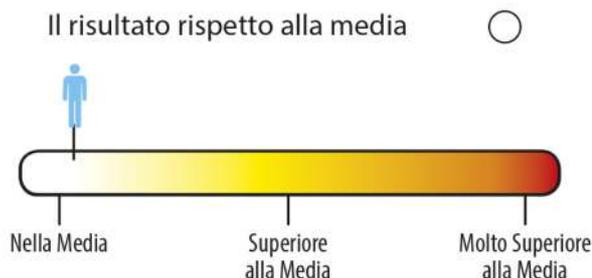
Il lavoro muscolare comporta l'immediato aumento della velocità di utilizzazione dell'ATP (adenosintrifosfato), tanto maggiore quanto più elevata è l'intensità del lavoro stesso. Ciò altera l'equilibrio fisiologico dello stato di riposo, costringendo l'organismo a ricercare un nuovo equilibrio ad un livello più elevato di attività. Per contro allorché il lavoro muscolare cessa, le richieste energetiche improvvisamente si riducono, ma il ritorno delle funzioni fisiologiche allo stato di riposo e l'eliminazione delle "scorie" eventualmente prodottosi, richiedono un certo tempo, chiamato tempo di recupero.

E' intuitivo che il tipo, la durata e l'intensità dell'esercizio muscolare condizionano l'andamento degli adattamenti fisiologici legati al ciclo riposo-lavoro-riposo. Studi hanno evidenziato che alcune caratteristiche genetiche sono associate al danno muscolare indotto dall'esercizio fisico e che la presenza di alcune varianti genetiche può provocare una reazione esagerata con un intenso esercizio fisico.



Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico indica che non sei predisposto a tempi di recupero più lunghi, indolenzimento muscolare, riduzione di forza e performance in attività di sprint ed esplosività muscolare.



Raccomandazioni

Caratteristiche muscolari che permettono un approccio all'allenamento e gare dove prove ad alta intensità si recuperano più facilmente a livello organico.

Fare sempre attenzione, all'overtraining specialmente in atleti professionisti e praticanti di sport di endurance, mentre in sport di sprint ed esplosività consigliamo di curare anche equilibri posturali e biomeccanici.

Ricordiamo:

- di non trascurare l'aspetto alimentare e integrativo indirizzato al recupero di energia sottoforma di glicogeno muscolare. In particolare assumere una fonte di carboidrati semplici entro e non oltre i 20 minuti post-esercizio,
- che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare,
- di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AMPD1	rs17602729	A	CC
INSG2	rs7566605	C	GG
SLC30A8	rs13266634	C	TC

Approfondimenti: sistemi di produzione dell'energia (bioenergetica) muscolare

L'unica forma di energia biologica utilizzabile dalla cellula muscolare è racchiusa in una molecola chiamata ATP (adenosintrifosfato), che si caratterizza per la presenza di tre radicali fosforici. L'energia viene resa disponibile quando l'ultimo dei tre legami si scinde da ATP ad ADP (adenosindifosfato). Questa reazione, tuttavia può avvenire anche in senso inverso poiché, se in presenza di ADP e Pi (radicale fosforico) viene fornita una quota di energia almeno pari a quella che si libera nella scissione, si può riformare (risintesi) nuovo ATP.

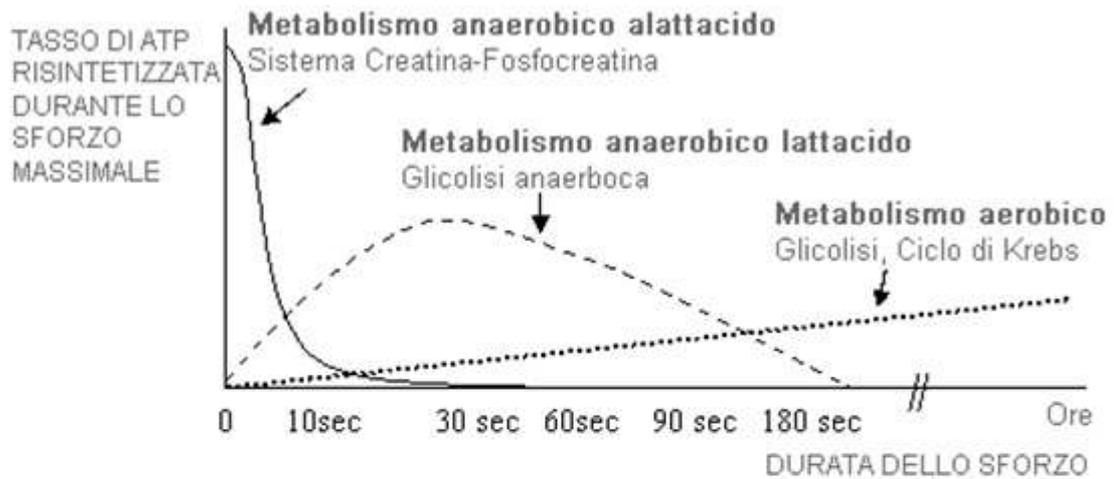
La risintesi di ATP è, infatti, il fine di tutti i processi bioenergetici a disposizione della cellula. La cellula muscolare possiede un quantitativo di ATP ottimale per le sue funzioni che tende a mantenere costante in qualunque situazione, e poiché ATP viene continuamente consumato essa deve riformarlo. Il consumo di ATP, pertanto, varia sensibilmente in funzione dello stato di riposo o di lavoro della cellula. Vi è insomma un continuo e variabile flusso di energia che deve essere compensato.

Per fare questo la cellula dispone di tre sistemi energetici di risintetizzare ATP.

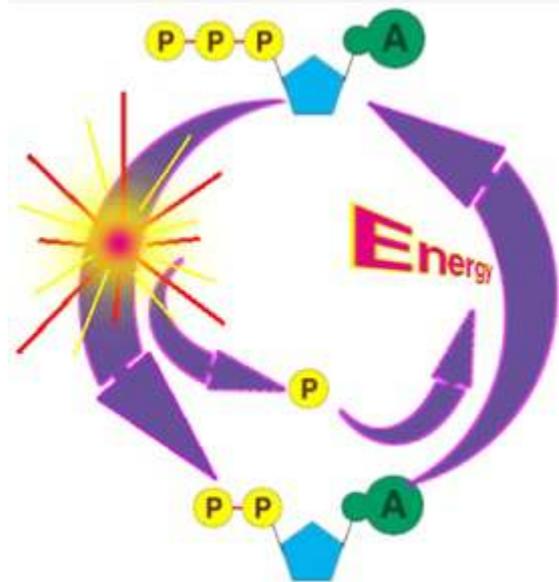
- Sistema aerobico: processo di trasformazione (ossidazione) delle sostanze alimentari (zuccheri, grassi, proteine) con l'apporto di ossigeno dell'aria
- Sistema anaerobico lattacido: opera in assenza di ossigeno, esso demolisce parzialmente glucosio che produzione finale di acido lattico.
- Sistema anaerobico alattacido: esso è costituito dalla dotazione naturale di fosfocreatina (PC), sostanza capace di cedere all'istante energia per la risintesi di ATP in assenza di ossigeno e senza la formazione di acido lattico.

Ciascun sistema energetico si caratterizza per tre parametri:

- La qualità globale di energia prodotta detta capacità.
- La quantità di energia fornita nell'unità di tempo, detta potenza.
- La durata di attività del sistema.



Contributo relativo dei differenti sistemi energetici nel produrre ATP durante esercizi massimali di diversa durata



Approfondimenti: overtraining e overreaching

L'Overreaching è una condizione nella quale gli atleti si allenano oltre le loro capacità di adattamento a quell'allenamento. In altre parole, si spingono al punto in cui il processo di ricostruzione (anabolico) e la riparazione dei tessuti non riescono a tenere il ritmo con il processo catabolico o di "esaurimento". L'Overreaching può essere considerato una forma di overtraining a breve termine, nella quale l'adattamento è compromesso ma non c'è alcuna perdita degli adattamenti precedenti.

L'Overtraining (sovrallenamento) è associato a cambiamenti nelle funzioni neuromuscolari, ormonali e del sistema immunitario i quali riducono l'abilità dell'atleta di tollerare l'allenamento.



Bibliografia

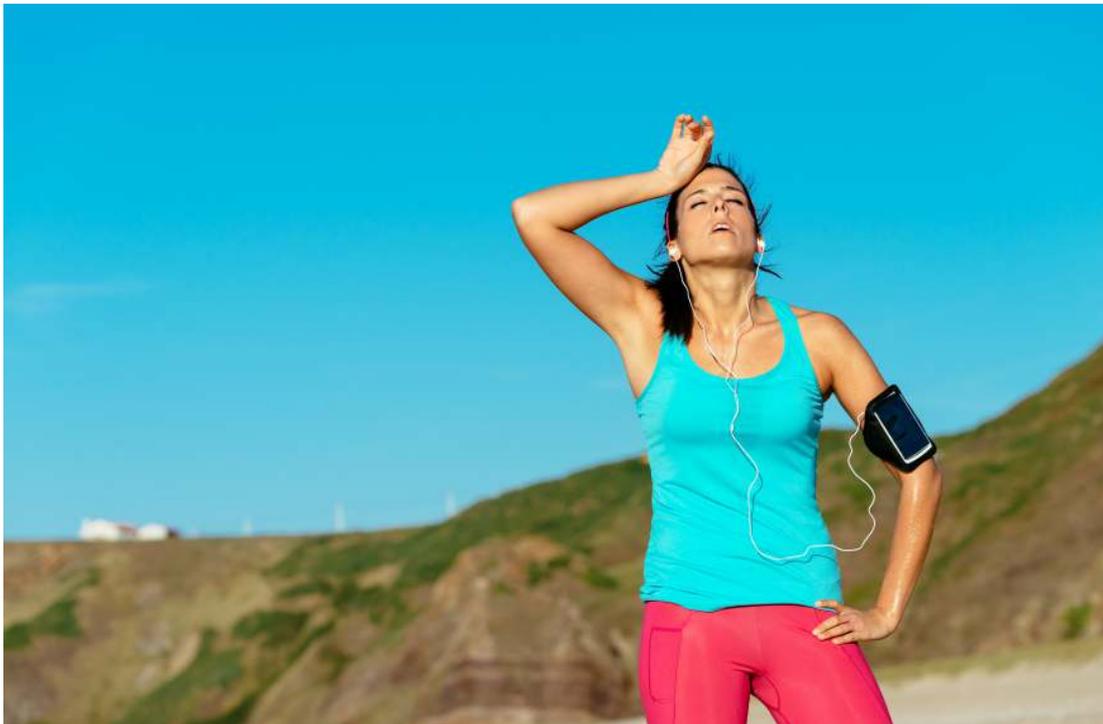
Devaney JM., et al. IGF-II gene region polymorphisms related to exertional muscle damage. J Appl Physiol (1985). 2007 May;102(5):1815-23.

Hubal MJ., et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. J Appl Physiol (1985). 2010 Jun;108(6):1651-8.

Sprouse C., et al. SLC30A8 nonsynonymous variant is associated with recovery following exercise and skeletal muscle size and strength. Diabetes. 2014 Jan;63(1):363-8.

Orkunoglu-Suer FE., et al. INSIG2 gene polymorphism is associated with increased subcutaneous fat in women and poor response to resistance training in men. BMC Med Genet. 2008; 9: 117.

Gineviciene V., et al. AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. BMC Genet. 2014 May 17;15:58.





Metabolismi specifici

La Nutrigenomica è un settore specialistico della genetica che studia le conseguenze che le mutazioni inducono nell'individuo, e che possono essere regolate con una dieta appropriata. È basata su vasti studi scientifici che collegano mutazioni genetiche specifiche di individui alle diverse abitudini alimentari.

L'obiettivo in questo capitolo è quello di riconoscere specifiche caratteristiche individuali sulle quali si può ottimizzare la dieta. Anche se il 99% del nostro corredo genetico è completamente identico, ci possono essere approssimativamente 10 milioni di variazioni tra gli individui. È anche per questo che i bisogni alimentari di ogni individuo sono personali.

Uno stile di vita alimentare corretto può aiutare il nostro corpo a raggiungere un funzionamento ideale, come pure aspirare ad una vita lunga e salutare.

Metabolismo dei grassi

Introduzione

In questo pannello saranno studiati i risultati delle analisi tra SNPs che sono correlati al metabolismo dei grassi .



I lipidi (oli, grassi ecc.) sono biomolecole chimicamente eterogenee con marcata lipofilia (idrofobia). Si distinguono:

- Lipidi idrolizzabili, esterizzati con acidi grassi come per esempio trigliceridi, cere, steroli, fosfolipidi, glicolipidi. Sono decomponibili con enzimi esterasi.
- Lipidi non idrolizzabili: biomolecole eterogenee per esempio alcoli alifatici a lunga catena, steroli ciclici (p. e. colesterolo), steroidi, acidi grassi e loro derivati (p. e. eicosanoidi), carotenoidi, terpeni e. a.

Il metabolismo è il complesso delle reazioni chimiche e fisiche che avvengono in un organismo o in una sua parte.

La funzione di lipidi nell'organismo umano

I lipidi hanno varie funzioni nell'organismo umano come elementi strutturali, funzionali e come riserve

energetiche:

1. elemento strutturale (di costruzione)

- di membrane cellulari in genere: fosfolipidi, colesterolo
- di tessuti nervosi e cerebrari in grandi quantità: sfingolipidi (legati a zuccheri, proteine, fosfati)
- di tessuti lipidici strutturali come termoregolatori e assorbitori meccanici: tessuto lipidico marrone, formato maggiormente di trigliceridi

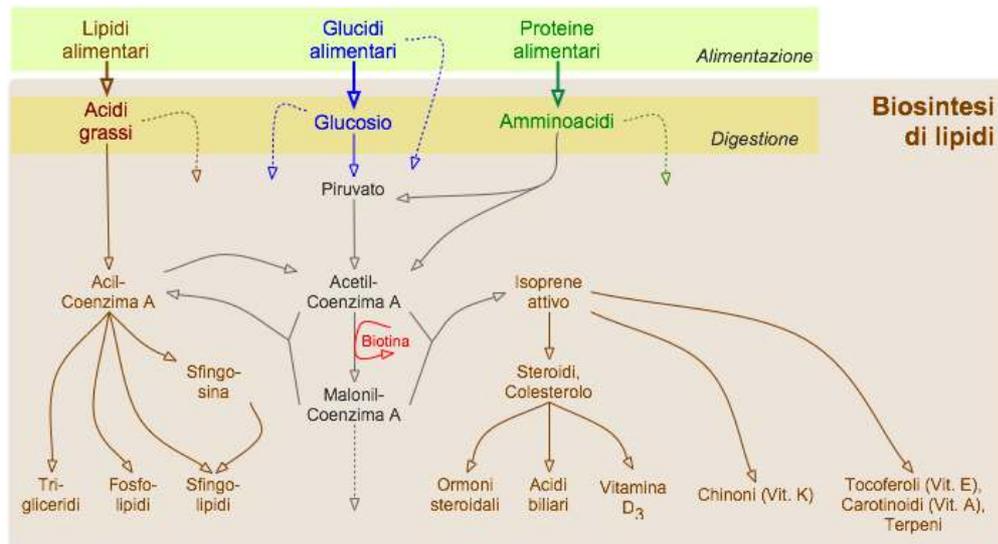
2. elemento funzionale come:

- ormoni steroidei: vedi ghiandole surrenali
- per la biosintesi di acidi biliari, colesterolo ecc. nel fegato
- per la biosintesi di vitamina D3 in fegato e reni

3. riserva energetica nel tessuto lipidico bianco, maggiormente costituito di trigliceridi formati dall'acido grasso palmitico (C 16:0).

La biosintesi di lipidi avviene primordialmente nel fegato, nei tessuti lipidici, nei reni, nei polmoni e nelle ghiandole lattiferi. I necessari acidi grassi vengono o dall'alimentazione tramite il flusso sanguigno o sono sintetizzati dall'acetilcoenzima A.

L'illustrazione mostra i principali processi metabolici in merito.



L'illustrazione fa anche capire, perché all'uomo è possibile un'alimentazione prevalentemente proteica/carboidratica o prevalentemente proteica/lipidica come pure tutte le sfumature tra i due: l'acetilcoenzima A permette la trasformazione a vicenda tra i due.

Inoltre, tutte le sostanze caloricamente rilevanti: proteine, lipidi e zuccheri possono essere trasformati in trigliceride composto di acidi grassi C 16:0 (acido palmitico o esadecanoico secondo la nomenclatura IUPAC) e immagazzinati nel tessuto lipidico bianco come riserva calorica.

Se si introducono grassi, è consigliabile farlo in associazione a moderate dosi di carboidrati. L'ossidazione degli acidi grassi in carenza di carboidrati determina un aumento di corpi chetonici nel sangue (acetone e altri intermedi del metabolismo) spostando il pH verso l'acidità, un aumento dell'urea e quindi un affaticamento dei reni.

I lipidi che sono introdotti con gli alimenti hanno una composizione variabile e sappiamo che possono essere gliceridi, steroidi, fosfolipidi, vitamine liposolubili, eccetera, ma le molecole lipidiche più abbondanti negli alimenti e che il nostro organismo sfrutta per ricavarne energia sono soprattutto i trigliceridi.

I lipidi iniziano ad essere digeriti nella bocca ad opera di lipasi linguali, poi la loro digestione prosegue nello stomaco sottoposti a lipasi gastrica ed infine si completa nell'intestino ad opera delle lipasi pancreatiche.

Poiché i trigliceridi sono sostanze idrofobe, il primo problema che l'organismo deve affrontare per la loro trasformazione in molecole più semplici è quello di fare in modo che gli enzimi digestivi, dispersi

in un mezzo acquoso, possano adeguatamente legarsi ad essi. Ciò è possibile in quanto i trigliceridi vengono emulsionati dai sali biliari secreti dalla bile proveniente dalla cistifellea.

La bile ha una composizione molto complessa e contiene oltre agli acidi biliari che nel duodeno si trasformano immediatamente nei rispettivi sali, anche il colesterolo, fosfolipidi, pigmenti biliari prodotti di demolizione di porfirine come l'eme.

La funzione dei sali biliari è anche quella di neutralizzare l'acidità gastrica (pH=2) e rendere quindi attivi gli enzimi intestinali che hanno un pH ottimale intorno a 7.

Contemporaneamente dai dotti pancreatici viene secreta la prolipasi, un proenzima che viene attivato a lipasi dai sali biliari e da una proteina specifica (colipasi), che idrolizza i legami esterei tra il glicerolo e gli acidi grassi nelle posizioni 1 e 3, dando origine a un 2-monogliceride e ai sali sodici degli acidi grassi idrolizzati (saponi).

L'idrolisi metabolica di un trigliceride viene chiamata lipolisi:

Prolipasi (inattiva) -> Lipasi (attiva)

I 2-monogliceridi possono essere assorbiti direttamente (circa il 70%) o subire l'azione di una isomerasi che sposta l'acido grasso dalla posizione 2 alla posizione 1 e subire così l'azione della lipasi. In questo modo si genera glicerolo libero che viene anch'esso assorbito per diffusione:

La produzione progressiva dei sali degli acidi grassi e di 2-monogliceridi, anch'essi agenti tensioattivi, rende l'emulsione sempre meno grossolana e la digestione via via più facile.

L'assorbimento degli acidi grassi avviene quasi esclusivamente nel tratto dell'intestino tenue chiamato digiuno e il passaggio dentro le cellule della mucosa avviene per semplice diffusione.

All'interno delle cellule della mucosa gli acidi grassi vengono risintetizzati in trigliceridi con consumo di energia e formazione di chilomicroni (complessi lipoproteici costituiti da trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e proteine).

Questi aggregati molecolari sono il mezzo di trasporto usato dai trigliceridi per muoversi in un mezzo acquoso come la linfa e il sangue. I sali biliari sono utilizzati per emulsionare i trigliceridi. Anche gli altri lipidi vengono riassorbiti nell'intestino e riportati al fegato che, rinviandoli successivamente alla cistifellea, li rimetterà in questo modo di nuovo in circolazione.

I trigliceridi, a differenza di quanto fanno i carboidrati e gli amminoacidi, non passano nei vasi sanguigni, ma vengono assorbiti dai vasi linfatici; la linfa assume un aspetto lattiginoso e viene chiamata chilo.

Il chilo viene riversato nella vena succlavia avviando i chilomicroni verso il fegato, che è il centro di raccolta e smistamento di qualsiasi molecola abbia un interesse metabolico.

Di rilevante significato dietologico è il fatto che, fra gli acidi grassi insaturi contenuti normalmente nei trigliceridi alimentari, vengono assorbiti molto facilmente quelli naturali (con un'isomeria -cis), mentre gli isomeri trans- (presenti soprattutto negli oli di semi in seguito ai trattamenti tecnologici subiti) vengono assorbiti molto più lentamente e in percentuali inferiori.

I trigliceridi contenenti acidi grassi a catena corta (MCT, medium chain triglycerides) con un numero di atomi di carbonio da 6 a 12 hanno un assorbimento sostanzialmente diverso da quelli contenenti acidi grassi a catena lunga. Gli acidi grassi MCT non passano attraverso il sistema linfatico, ma giungono direttamente al fegato attraverso i vasi mesenterici e la vena porta, dopo essere stati completamente idrolizzati dalla lipasi pancreatica.

Livello di suscettibilità 2

Le varianti genetiche rilevate mostrano una tendenza lievemente ridotta rispetto alla popolazione sana di riferimento a metabolizzare i grassi.



Raccomandazioni

E' stato evidenziato come l'aumento del livello di attività fisica sia associato ad una consistente riduzione del rischio di malattie metaboliche. Gli studi più recenti confermano i benefici di accumulare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica ad intensità moderata. Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva e fisica le performance degli atleti dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con le linee guida sugli stili di vita e salute.

Si ricorda che 5 pasti al giorno ad intervalli regolari, sono indispensabili per mantenere un picco insulinico equilibrato.

L'assunzione di cibi integrali e fibre favorisce il controllo glicemico e contrasta l'assorbimento dei grassi, mentre il ridotto apporto di alimenti grassi a diminuzione del grasso addominale favoriscono la funzionalità insulinica. Si consiglia, come attività preventiva, di far controllare al medico curante i parametri ematici della glicemia, colesterolo, trigliceridi e pressione arteriosa nel tempo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs964184	G	CC
APOB	rs1042034	T	AA
FTO	rs1421085	C	TC
FTO	rs3751812	T	TG
FTO	rs8050136	A	AC
FTO	rs9939609	A	AT
MC4R	rs10871777	C	AG
MC4R	rs12970134	A	AG
MC4R	rs17782313	C	TC

Approfondimenti biologici / biochimici

Grassi saturi

I grassi saturi si trovano principalmente negli alimenti di origine animale. Il nostro organismo li utilizza come fonte di energia, ma, sfortunatamente, il loro metabolismo è correlato alle caratteristiche del nostro corredo genetico, ed hanno la caratteristica di favorire il rischio al sovrappeso. Alcuni scienziati, con uno studio ventennale, hanno evidenziato la responsabilità di un gene che determina, in certi individui, un più veloce aumento di peso corporeo, dovuto ai grassi saturi, rispetto ad altri. Hanno altresì riscontrato che i grassi saturi hanno un effetto ancor più negativo in soggetti con sfavorevoli mutazioni del gene APOA2. Nel caso di un consumo eccessivo di grassi saturi, questi ultimi hanno un rischio doppio di sviluppare il sovrappeso, se paragonati ai portatori di mutazioni genetiche comuni. Nonostante ciò, le persone con una variazione del gene APOA2 non devono preoccuparsi: riducendo il consumo dei grassi saturi, possono abbassare il loro BMI (indice di massa corporea) di 4kg/m². Queste differenze si sono verificate tra persone con mutazioni genetiche sfavorevoli, normali consumatori di grassi saturi e quelli che ne hanno limitato in maniera adeguata il loro apporto.

Grassi monoinsaturi

I grassi monoinsaturi, proprio come i grassi saturi, non sono essenziali, cioè non necessari per la sopravvivenza, in quanto il nostro corpo sa come produrli da sé. Tuttavia sono molto benefici per il nostro organismo, perché influenzano visibilmente l'aumento del colesterolo buono HDL e contemporaneamente diminuiscono il livello di trigliceridi e LDL, o colesterolo debole. Inoltre è stato provato che riducono il rischio di sovrappeso. Il loro aumentato consumo quindi, può essere molto benefico, soprattutto se si è portatori di certe variazioni genetiche. È stato altresì scoperto che individui con una mutazione favorevole del gene ADIPOQ possono ridurre efficacemente il proprio peso corporeo con un sufficiente apporto di questo tipo di grassi. Un sufficiente consumo di grassi monoinsaturi ha consentito a questi portatori un abbassamento del BMI all' incirca di 1,5kg/m². Se si è un portatore della variante favorevole del gene ADIPOQ è raccomandato un consumo leggermente maggiore di grassi monoinsaturi, che influenzeranno positivamente il peso corporeo.

Grassi polinsaturi

I grassi polinsaturi sono, a differenza dei grassi saturi e monoinsaturi, essenziali per il nostro corpo. Il nostro corpo utilizza il cibo per il loro approvvigionamento, in quanto non è in grado di produrli. Hanno una funzione vitale per la salute del cuore e la funzionalità del cervello, così come per la nostra crescita e lo sviluppo. I più importanti sono i gruppi di omega-3 e omega-6 acidi grassi, il cui rapporto nella nostra dieta dovrebbe essere pari ad un 1:5, ma attualmente, il rapporto tra gli acidi grassi omega-6 è in aumento, il che non è molto sano. Anche se i grassi polinsaturi sono molto importanti per il nostro organismo, hanno un effetto ancora più positivo per alcune persone. Il riferimento dello studio su cui si basano le nostre analisi, dimostra che una certa mutazione del gene PPAR-alpha può determinare la relazione tra grassi polinsaturi e trigliceridi del sangue. È stato provato che le persone con un rischio della mutazione del gene e con uno scorretto apporto di grassi polinsaturi, hanno un aumento dei trigliceridi del 20% rispetto alle altre persone. Tutto ciò ha un effetto sfavorevole per la nostra salute. L'elevato apporto di grassi polinsaturi stabilizza queste differenze, ed è quindi molto più importante per le persone con una variante di rischio del gene aumentare l'assunzione di grassi polinsaturi personalizzando la propria dieta.

Colesterolo

Il colesterolo è una sostanza che viene normalmente prodotta dal nostro corpo e si trova anche nel cibo. Il colesterolo può essere di due tipi: colesterolo HDL cosiddetto "buono" e colesterolo LDL cosiddetto "cattivo".

La nostra salute, oltre che dal colesterolo, è influenzata anche dal livello dello zucchero presente nel sangue "glicemia" che deve essere tendenzialmente basso e i trigliceridi, che se alti, hanno lo stesso effetto del colesterolo cattivo LDL. Valori alterati di ognuno di questi componenti del sangue possono causare complicazioni cardio-vascolari, aumentare la pressione sanguigna, con tendenza all'obesità e al diabete. Questa situazione critica è tenuta sotto controllo, in un certo senso, da complessi meccanismi del nostro corpo che combattono contro le influenze esterne (della dieta, del fumo, dell'alcool etc.) cercando di mantenere i livelli ottimali. Quanto possono essere efficienti in questo, dipende principalmente dai geni. Perciò le persone con geni sfavorevoli devono prestare molta attenzione alla loro dieta e al loro modo di vivere.

Trigliceridi

I trigliceridi sono una tipologia di grassi in cui l'organismo ha le riserve di energia. Sono i grassi più comuni, ed il loro livello può aumentare in breve tempo e diventare improvvisamente troppo alto. Un livello accettabile di trigliceridi nel sangue è di 1,7mmol/l, ma molto spesso viene superato.

La causa più comune di ciò è una combinazione di geni sfavorevoli, una dieta poco salutare ed un non corretto stile di vita. Le persone che hanno un alto valore di trigliceridi nel sangue (questa condizione viene chiamata ipertrigliceridemia) hanno un'alta percentuale di rischio di infarto e questo è uno dei motivi per cui bisogna tenere basso il valore dei trigliceridi nel sangue.



Bibliografia

- Galbete C., et al. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes Nutr.* 2013 Jan;8(1):61-7.
- Frayling TM., et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007 May 11;316(5826):889-94.
- Pecioska S., et al. Association between type 2 diabetes loci and measures of fatness. *PLoS One.* 2010 Jan 1;5(1):e8541
- Rankinen T., et al. FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):322-6.
- Grant SF., et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS One.* 2008 Mar 12;3(3):e1746.
- C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
- C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842
- Povel CM., et al. Genetic variants in lipid metabolism are independently associated with multiple features of the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 2011 Jul 18;10:118. Sonestedt et al. (2009) . Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 90(5): 1418-1425
- Zobel DP., et al. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes.* 2009 Mar;58(3):757-64.
- Corella et al. (2009) . APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 169(20): 1897-1906
- Warodomwichit et al. (2009) . ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study. *Obesity* 17(3): 510-517 Tai et al. (2005) . Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 135(3): 397-403

Metabolismo del ferro

Introduzione

Il ferro è un minerale molto importante per la componente di trasporto dell'ossigeno nel sangue e per il buon funzionamento di numerosi enzimi del nostro organismo. Sebbene il problema più frequente sia la carenza di ferro, alcune persone ne producono in eccesso. Per evitare questi due opposti eccessi, nel nostro corpo esiste un perfetto sistema di regolazione.

Uno dei geni che ha il compito di regolare il livello del ferro è l'HFE. In alcune persone si può riscontrare un malfunzionamento la cui conseguenza è l'innalzamento del livello. Secondo alcuni articoli di riviste scientifiche, l'80% delle persone che hanno un elevato valore del ferro, sono portatori di una variante sfavorevole del gene HFE presente in entrambi i cromosomi. Tuttavia, tra questi, solo il 28% di maschi e l'1% di donne evidenzia un alto livello del ferro. Questo significa che oltre all'importanza del gene, anche la dieta gioca un ruolo importante, in quanto influenza del 70% il livello complessivo del ferro.



Livello di suscettibilità 1

Le caratteristiche evidenziate nel profilo genetico portano ad avere livelli di ferro nella norma.



Raccomandazioni

Il ferro è presente in quasi tutti gli alimenti e quindi un regime alimentare equilibrato non comporterà particolari carenze. Il ferro è presente in quasi tutti gli alimenti e quindi sarà facile controllare il tuo apporto quotidiano.

Esistono alimenti ad elevato contenuto di tale minerale quale carne di maiale, manzo, fegato, carne rossa, tacchino, cozze, riso integrale, germogli di cereali, farina d'avena, legumi, tuorlo d'uovo.

Gli alimenti più consigliati sono il fegato di tacchino e di maiale, le cozze, riso integrale e germogli di cereali, in quanto contengono un'alta percentuale di ferro.

Qualora si evidenziassero carenze ematiche di Ferro, consigliamo di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
HFE	rs1799945	G	CC
TMPRSS6	rs4820268	G	AG
TMPRSS6	rs855791	A	TC
TMPRSS6	rs198846	G	GG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Qualora si evidenzino carenze ematiche di Ferro associate a sintomi come il pallore, la stanchezza e la nausea, si consiglia di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori e sintomi. In questo caso, scegliere cibi ad alto contenuto di ferro, per compensare questo deficit.



Bibliografia

Benyamin et al. Variants in TF and (FE explain approximately 40% of genetic variation in serum-transferrin levels. *Am J Hum Genet.* 2009 Jan;84(1):60-5.

Tanaka et al. A genome wide association analysis of serum iron concentrations. *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):94-6.

Ruiz JR., et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol.* Apr 1, 2009; 587(Pt 7): 1527–1534.

Chambers JC., et al Genome-wide association study identifies variants in TMPRSS6 associated with hemoglobin levels. *Nat Genet.* Nov 2009; 41(11): 1170–1172.

Pichler I., et al. Identification of a common variant in the TFR2 gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels. *Hum Mol Genet.* 2011 Mar 15;20(6):1232-40.

Valenti L., et al. Effect of the A736V TMPRSS6 polymorphism on the penetrance and clinical expression of hereditary hemochromatosis. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1319-25.

Metabolismo degli zuccheri

Introduzione



I carboidrati fanno parte di un grande gruppo di molecole, che rappresenta la fonte primaria di energia per il nostro organismo ed in particolare durante l'attività fisica. A seguito della loro assunzione il nostro organismo scinde, o tende a scindere, i carboidrati complessi in carboidrati semplici, chiamati monosaccaridi. Il nostro corpo trasforma la maggior parte dello zucchero in glucosio e le nostre cellule possono usarlo come principale fonte di energia. Solo allora le molecole sono abbastanza piccole in modo da poter entrare nel circolo sanguigno. Una eccezione è rappresentata dalle fibre che non potendo essere scisse dal nostro organismo in monosaccaridi passano attraverso il tratto intestinale intatte. Comunque, in sintesi, è vero che il nostro corpo scinde i carboidrati assunti in glucosio, che poi entrerà nel circolo sanguigno. Il risultato corrisponde ad un aumento di zucchero nel sangue e le cellule specializzate del pancreas iniziano a secernere insulina.

È questo un segnale che le cellule devono incamerare zucchero dal sangue e che le riserve di zucchero non devono più entrare nel circolo sanguigno. Lentamente il livello di zucchero nel sangue diminuisce fino ad arrivare ai suoi livelli iniziali. Una regolazione corretta di questo delicato meccanismo serve ad assicurare che il livello di zucchero non aumenti eccessivamente, che ritorni rapidamente al suo livello di base e che sia sempre disponibile.

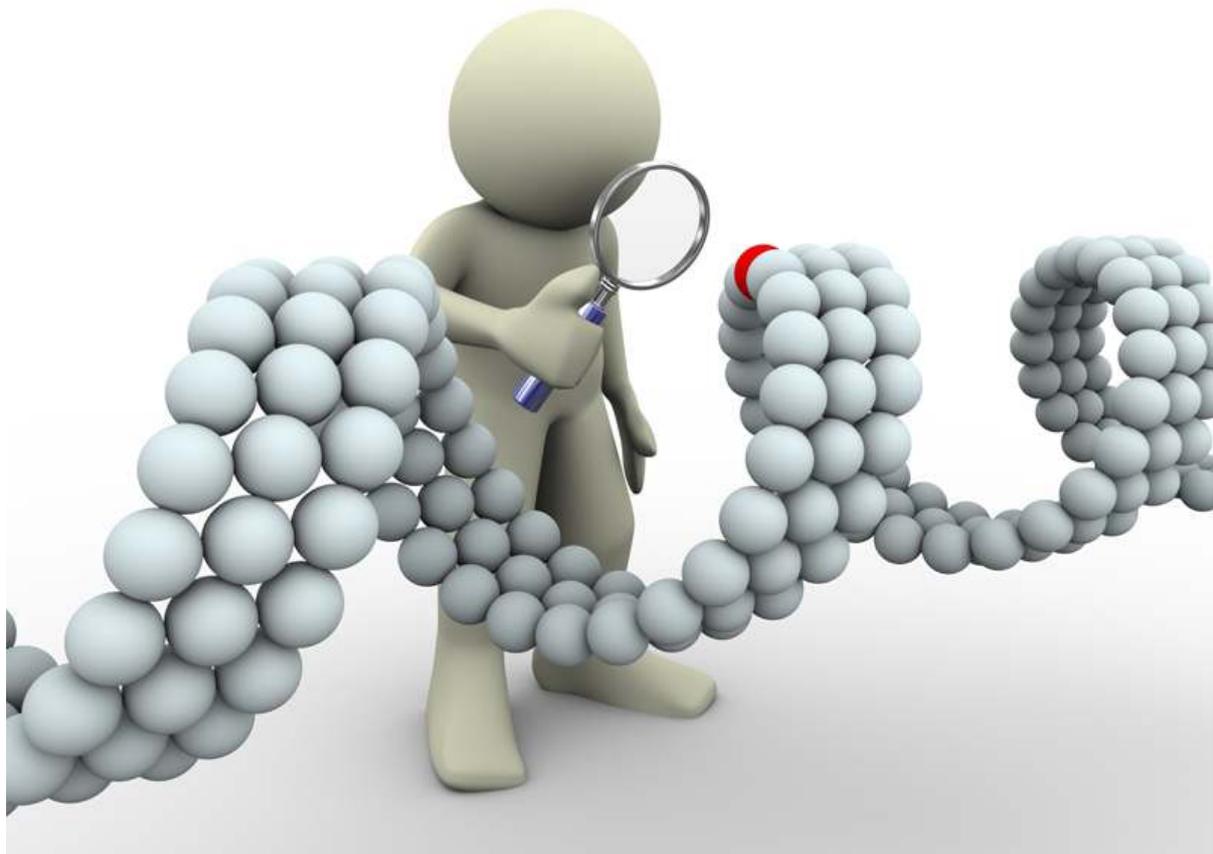
In alcune persone il meccanismo di regolazione si presenta non adeguato. Analizzando geni come l'FTO, che determinano l'influenza dei carboidrati nel nostro organismo; è stato scoperto che le persone con una variante di tale gene, con uno scarso apporto di carboidrati, sono 3 volte più sensibili all'aumento di peso, rispetto alle persone che sono portatori di due varianti comuni del gene FTO. Con un apporto adeguato di carboidrati, le persone possono eliminare considerevolmente questo rischio.

Molti lavori scientifici, hanno dimostrato che a causa di mutazioni nel corredo genetico, si possono presentare a questo proposito due diversi tipi di problemi:

- Il corpo non produce insulina a sufficienza e quindi il livello di zucchero nel sangue diminuisce più lentamente.
- Le cellule sono meno sensibili alla presenza dell'insulina e quindi le cellule epatiche, nonostante la concentrazione di insulina sia aumentata in maniera adeguata, non smettono di secernere rifornimenti di glucosio.

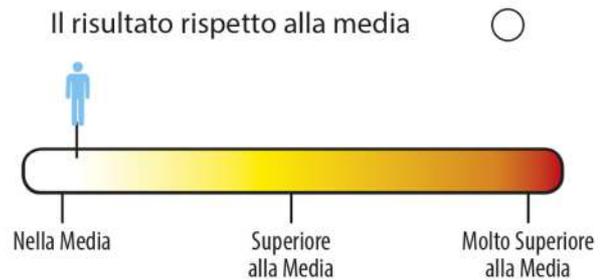
Tutto ciò può portare ad un aumento permanente di livelli di zucchero nel sangue e conseguentemente, alla forma patologica del diabete.

Questo rischio può essere ridotto con una giusta dieta e un adeguato stile di vita.



Livello di suscettibilità 1

Le varianti genetiche rilevate non mostrano un aumentata predisposizione rispetto alla popolazione sana di riferimento a sviluppare insulino-resistenza.



Raccomandazioni

E' stato evidenziato come l'aumento del livello di attività fisica sia associato ad una consistente riduzione del rischio di sviluppo del diabete di tipo 2. Gli studi più recenti confermano i benefici di accumulare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica ad intensità moderata.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva e fisica le performance degli atleti dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura. Abitudini alimentari corrette e attività fisica regolare devono essere comunque praticate a prescindere dal profilo genetico rilevato e in accordo con le linee guida sugli stili di vita e salute. Si ricorda che 5 pasti al giorno ad intervalli regolari, sono indispensabili per mantenere un picco insulinico equilibrato. L'assunzione di cibi integrali favorisce il controllo glicemico, mentre il ridotto apporto di alimenti grassi a diminuzione del grasso addominale favoriscono la funzionalità insulinica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
FTO	rs9939609	A	AT
G6PC2	rs560887	C	GG
MTNR1B	rs10830963	G	GG
SLC2A2	rs5400	A	CC
TCF7L2	rs7903146	T	CC

Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza

La misurazione della glicemia è uno strumento clinico essenziale sia nello screening metabolico della popolazione sana sia nella diagnostica e monitoraggio delle fasi precoci e più avanzate di malattia.

Nelle indagini di routine, la valutazione viene svolta a digiuno; nelle prove funzionali e diagnostiche la valutazione glicemica viene svolta dopo somministrazione (o carico) orale di glucosio (1 g/kg peso corporeo) a simulare l'effetto di un pasto sulla risposta insulinica (test da carico o della tolleranza al glucosio). Questo tipo di indagine determina quindi l'attività dell'ormone misurandone l'effetto ipoglicemizzante nel tempo. Se a questo test funzionale corrisponde una risposta alterata (curva glicemica spostata verso l'alto e per un tempo più lungo della norma), si stabilisce una prima diagnosi di alterata tolleranza glucidica (o IGT dall'inglese "impaired glucose tolerance") che se confermata da ulteriori verifiche cliniche, porta alla diagnosi franca di diabete.

Altre prove funzionali utili a saggiare la sensibilità insulinica prevedono verifiche del controllo glicemico del tempo con o senza carico glucidico in associazione a infusione di insulina. Nella valutazione del rischio e nella diagnosi di insulino-resistenza si deve tener conto che questa evolve molto lentamente e in maniera subdola. Si passa, infatti, da una fase asintomatica e quindi nascosta a stadi di pre-diabete (con moderata alterazione della glicemia a digiuno o IFG, ovvero tra i 110 e i 126 mg/dl) e diabete conclamato (alterazione franca della glicemia a digiuno che supera stabilmente i valori di 126 mg/dl, e alterata risposta al test da carico che porta a un picco glicemico superiore ai 180 mg/dl e ad una mancata normalizzazione glicemica alle 2 ore), in periodi che possono essere di varia durata. Altri test di rilevanza diagnostica e nel monitoraggio clinico del soggetto affetto da DT2 includono la misurazione dei livelli di glucosio nelle urine (glicosuria), i corpi chetonici ematici e urinari, l'emoglobina glicata (HbA1c), un parametro di laboratorio utile soprattutto nelle verifiche di risposta agli interventi terapeutici e alimentari, il quadro lipidico plasmatico, la microalbuminuria e l'uricemia. Test specialistici possono essere condotti per verificare marcatori biochimici del rischio cardiovascolare che includono indici di infiammazione e attivazione leucocitaria e vascolare, e di danno ossidativo e glicazione delle proteine sieriche.

Questi test vanno svolti nell'ambito di indagini cliniche più ampie che includono valutazioni: antropometriche, metaboliche e funzionali dell'organo adiposo, muscolare ed epatico, anamnesi delle complicanze a livello vascolare (micro e macrocircolo), renale, oculistico e neurologico.

Approfondimenti legati all'attività fisica

Quanta attività aerobica svolgere complessivamente in una settimana?

Le attività aerobiche, definite anche di endurance, sono attività fisiche che servono a far muovere in modo ritmico i muscoli grandi per un periodo prolungato. Correre, camminare a passo sostenuto, andare in bicicletta, giocare a basket, ballare e nuotare sono tutti esempi di attività aerobiche. L'attività aerobica fa sì che la frequenza cardiaca aumenti in risposta alle esigenze dell'organismo. Con il tempo, un'attività aerobica regolare stimola il cuore e il sistema cardiovascolare rendendoli più sani e più forti. Qualsiasi tipo di attività aerobica può essere utile, purché sia praticata abbastanza a

lungo e con sufficiente intensità. Il tempo trascorso in attività di potenziamento muscolare non va considerato in relazione alle linee guida sull'attività aerobica. Al momento dell'applicazione di tali linee guida è importante considerare la quantità totale di attività, ma anche con quale frequenza, per quanto tempo e con quale intensità ci si esercita. Per un adulto, praticare ogni settimana l'equivalente di 150 minuti di attività aerobica ad intensità moderata



significa godere di benefici sostanziali, tra i quali un minor rischio di morte prematura, cardiopatia coronarica, ictus, ipertensione, diabete di tipo 2 e depressione. 150 minuti alla settimana non sono tuttavia sufficienti per godere di tutti i possibili benefici dell'attività fisica.

Passare da 150 a 300 minuti (5 ore) alla settimana, infatti, significa ricavarne ulteriori benefici per la salute. Tra questi vanno citati un minor rischio di cancro al colon e al seno, oltre al vantaggio di evitare un aumento ponderale nocivo per la salute. Inoltre, passando da 150 a 300 minuti alla settimana, i benefici già riscontrabili con 150 minuti si fanno ancora più ampi. Ad esempio, una persona che si esercita per 300 minuti la settimana è soggetta ad un rischio ancora minore di cardiopatie o diabete di una che fa 150 minuti di attività.

I benefici continuano ad aumentare se si pratica ogni settimana più dell'equivalente di 300 minuti di attività aerobica ad intensità moderata. Ad esempio, una persona che si dedica all'attività fisica per 420 minuti (7 ore) la settimana presenta un rischio di morte prematura ancora inferiore di una che si esercita da 150 a 300 minuti la settimana.

Le attuali conoscenze scientifiche non permettono di identificare un limite massimo di attività totale oltre il quale non si hanno più ulteriori benefici. Quanti giorni la settimana e per quanto tempo?

L'attività aerobica dovrebbe essere distribuita preferibilmente nell'arco della settimana. Gli studi di ricerca concordano nell'affermare che l'attività svolta almeno 3 giorni la settimana ha effetti positivi sulla salute. Distribuire l'attività fisica su almeno 3 giorni la settimana può contribuire a ridurre il rischio di lesioni e ad evitare un eccessivo affaticamento. L'attività aerobica, sia ad intensità moderata che sostenuta, dovrebbe essere praticata in sessioni di almeno 10 minuti. È stato accertato che sessioni di questa durata migliorano la condizione cardiovascolare e alcuni fattori di rischio per la cardiopatia e il diabete di tipo 2.

Quanta attività di potenziamento muscolare svolgere complessivamente in una settimana?

Le attività di potenziamento muscolare forniscono ulteriori benefici non ottenibili con l'attività aerobica. Tra questi sono compresi una maggiore resistenza ossea e tonicità muscolare. Le attività di potenziamento possono anche essere di aiuto nel mantenere la massa muscolare durante un programma di dimagrimento. Questo tipo di attività fa sì che i muscoli siano soggetti ad un carico di lavoro maggiore di quello al quale sono abituati. Ciò significa che sovraccarica i muscoli. Il cosiddetto allenamento con sovraccarichi – compreso l'allenamento con i pesi – è un tipico esempio di attività di potenziamento muscolare. Altri esempi possono essere il lavoro con bande elastiche, la callistenia, che utilizza il peso stesso del corpo come resistenza (ad es. push-up, pull-up e sit-up), il trasporto di carichi pesanti e lavori di giardinaggio faticosi (come l'uso della vanga o della zappa). Le attività di potenziamento sono efficaci se comportano un livello di intensità o uno sforzo da moderato ad elevato e fanno lavorare i principali gruppi muscolari del corpo: le gambe, le anche, la schiena, il petto, l'addome, le spalle e le braccia. Le attività di potenziamento per tutti i principali gruppi muscolari devono essere eseguite almeno 2 volte la settimana.



Bibliografia

Eny KM. et al. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics*. 2008 May 13;33(3):355-60.

Talmud PJ., et al. Variants of ADRA2A are associated with fasting glucose, blood pressure, body mass index and type 2 diabetes risk: meta-analysis of four prospective studies. *Diabetologia*. Jul 2011; 54(7): 1710–1719.

Bo S., et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1502-8.

Saxena R., et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2890-5.

Chen WM., et al. Variations in the G6PC2/ABCB11 genomic region are associated with fasting glucose levels. *J Clin Invest*. 2008 Jul;118(7):2620-8. doi: 10.1172/JCI34566.

Rose CS., et al. A variant in the G6PC2/ABCB11 locus is associated with increased fasting plasma glucose, increased basal hepatic glucose production and increased insulin release after oral and intravenous glucose loads. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2122-9.

Sparsø T., et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes*. 2009 Jun;58(6):1450-6.

Sonestedt E., et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1418-25.

Metabolismo vitamina E

Introduzione

La vitamina E, nota anche come tocoferolo, è la più importante tra gli antiossidanti liposolubili. La sua azione istologica è dimostrata dal fatto che alcune persone, che hanno livelli bassi di vitamina E, sono più predisposti alle malattie croniche, mentre le persone con un livello di vitamina E superiore hanno meno problemi di salute e anche migliori capacità fisiche.

I ricercatori hanno iniziato a chiedersi perché ci sono diversi livelli di vitamina E tra le persone ed hanno in seguito scoperto che la ragione non è solo dovuta all' alimentazione.

La ricerca scientifica ha dimostrato che in presenza di una mutazione favorevole nel gene APOA5 aumenta il livello di vitamina E.

Le persone con una tale configurazione genetica hanno un livello più alto di vitamina E e necessitano di una minore assunzione giornaliera per uno stato ottimale.

Le persone con una variante comune del gene APOA5 devono assumere alimenti con più vitamina E nella loro dieta, in modo da garantire uno stato ottimale.

La vitamina E è presente in natura in otto isoforme diverse, che differiscono per attività biologica. Il più attivo e anche la forma più comune di vitamina E presente nel nostro corpo è l'alfa-tocoferolo.

La forma sintetica dell' alfa-tocoferolo ha un potere nutriente dimezzato rispetto alla forma naturale.

Livello di suscettibilità 1

Il test indica che il corredo genetico analizzato determina un buon livello di vitamina E nel sangue.



Raccomandazioni

Il corredo genetico è favorevole. Pertanto ricordiamo che è importante non trascurare uno stile di vita alimentare bilanciato. Per chi pratica attività fisica o sportiva e pianifica sessioni o periodi con carichi più elevati è consigliabile scegliere alimenti più ricchi di vitamina E, come l'olio di germe di grano, mandorle, nocciole.

Parte della vitamina E si perde con la cottura dei cibi e la torrefazione, quindi sono da preferire i cibi freschi come le verdure fresche, noci, semi e oli di qualità.

Consigliamo di tenere i cibi al buio perché la vitamina E è sensibile alla luce. Quando si acquistano degli alimenti, leggere le etichette e controllare la quantità di Vitamina E presente nel cibo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
APOA5	rs964184	G	CC
APOA5	rs12272004	A	CC
CYP4F2	rs2108622	T	TC
SCARB1	rs11057830	A	AA

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Tra i sintomi che possono segnalare situazioni di carenza di vitamina E troviamo negli adulti senso di stanchezza e apatia, difficoltà di concentrazione, irritabilità, debolezza muscolare.



Cenni su meccanismi biologici / biochimici

La vitamina E è presente in natura in otto isoforme diverse, che differiscono per attività biologica. Il più attivo e anche la forma più comune di vitamina E presente nel nostro corpo è l'alfa-tocoferolo. La forma sintetica dell' alfa-tocoferolo ha un potere nutriente dimezzato rispetto alla forma naturale.



Bibliografia

Ferrucci et al. (2009) . Common variation in the beta-carotene 15,15' monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. Am J Hum Genet 84(2):123-33

Major et.al. (2011) . Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. (um MolGenet 20(19): 3876-3883.



Metabolismo vitamina F

Introduzione

La vitamina " F " è la più giovane delle vitamine, essendo stata individuata esattamente nel 1951; è formata da una miscela di acidi grassi essenziali (EFA) cosiddetti perchè non possono essere prodotti dagli esseri umani, prevalentemente acido linoleico (un Omega-6), acido alfa-linolenico (un Omega-3) e acido arachidonico (un Omega-6) che è il principale responsabile dell'attività biologica di questa vitamina.

Funzioni:

Mantiene fluida la membrana delle cellule, conserva l'elasticità delle pareti delle arterie, è necessaria per il corretto funzionamento degli organi (in particolare tiroide e surreni) , delle mucose e dei nervi; nutre la pelle rendendola morbida ed elastica, mantiene fluido il sangue; modula l'attività del sistema immunitario; può essere utile per prevenire i disturbi cardiaci e mantiene stabili i livelli di colesterolo e trigliceridi prevenendo la formazione di placche sulle pareti dei vasi sanguigni; può aiutare ad evitare l'aumento della pressione arteriosa; può favorire la riduzione del peso.

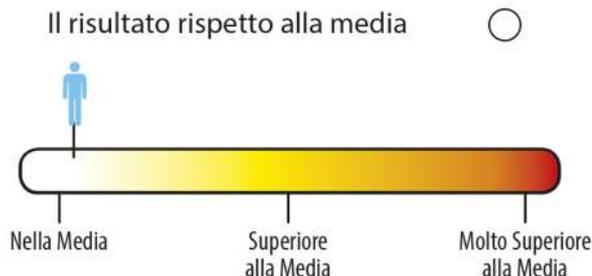
Dove si trova:

- olio di semi (in particolare di borragine, di girasole, di mais, di oliva, ribes nero);
- olio di fegato di pesce grasso;
- alghe marine;
- arachidi;
- noci;
- mandorle.

L'assunzione di acidi grassi dovrebbe comprendere acidi grassi essenziali nella misura di almeno l'1% delle calorie totali. Quando vi è una quantità sufficiente nell'alimentazione di acido linoleico, gli altri due acidi grassi essenziali possono essere sintetizzati da esso.

Livello di suscettibilità 1

Il test ha evidenziato un corredo genetico tale da trarre un naturale beneficio (effetto protettivo) in seguito all'assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 e Omega-3 nel tuo organismo.



Raccomandazioni

Si raccomanda, tuttavia, di seguire uno stile di vita sano che, oltre ad una regolare assunzione di acidi grassi della serie Omega-6 ed Omega-3, include una regolare attività fisica leggera, l'eliminazione e la riduzione di alcuni fattori di rischio tra cui fumo di sigaretta, sedentarietà, stress, uso di bevande alcoliche, etc. Il rapporto tra Omega-6 ed Omega-3 di un individuo, probabilmente, dipende dal patrimonio genetico, dallo stato di salute, dall'età, dal sesso, dal peso, dalla dieta, dai farmaci (se si assumono); numerosi studi indicano che è auspicabile un rapporto inferiore a 5:1 mentre un rapporto prossimo a 2:1 si avvicinerebbe all'ideale.

Recenti ricerche sulle interazioni gene/nutriente hanno dimostrato che un rapporto inferiore a 5:1 può influenzare positivamente i geni che assicurano una protezione contro diverse malattie tra cui allergie, malattie infiammatorie e malattie del cuore. (Journal of Biological Chemistry, 5 giugno 2009).

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
C3	rs11569562	A	TT
C3	rs2250656	T	AG
FADS1/2	rs174546	C	CC
FADS2	rs498793	C	AG
PLA2G4	rs12746200	G	AA

Approfondimenti in caso di rischio aumentato

Premesso che un rischio aumentato è un indice relativo di poter incorrere in situazioni sfavorevoli, è bene fare alcune considerazioni.

Esiste un relazione tra geni e ambiente che può condizionare positivamente o negativamente l'esposizione a particolari condizioni ad es. un soggetto con un tale profilo genetico e comportamenti non conformi a quelli che sono gli standard per una vita sana è sicuramente maggiormente esposto rispetto ad un individuo che, seppur con le stesse caratteristiche genetiche, riduce i fattori di rischio ambientali attenendosi rigidamente a buone norme comportamentali.

I fattori più importanti sono: età, sesso, peso, dieta, abitudini al fumo, sedentarietà.

A tali individui, di comune accordo con il proprio medico di fiducia o consulente specialista, si consigliano ulteriori approfondimenti diagnostici che consistono nel monitoraggio dei livelli ematici di alcuni parametri quali colesterolo totale, trigliceridi, HDL (cosiddetto colesterolo buono), LDL (cosiddetto colesterolo cattivo), rapporto colesterolo tot./HDL, PCR (proteina C reattiva), omocisteina e livelli di Omega-3 Index (misura la concentrazione dei grassi insaturi nella membrana degli eritrociti).



Approfondimento: gli acidi grassi essenziali

L'acido linoleico (LA) un Omega-6 e l'acido alfa-linolenico (ALA) un Omega-3 sono considerati acidi grassi essenziali (EFA) perchè non possono essere sintetizzati dagli esseri umani. Gli acidi grassi a lunga catena della serie Omega-3, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) possono essere sintetizzati da ALA ma, a causa della bassa efficienza di conversione, si consiglia di ottenere EPA e DHA da altre fonti. Gli acidi grassi della serie Omega-3 ed Omega-6 sono importanti componenti strutturali delle membrane cellulari. Gli Omega-3 possono esercitare effetti antinfiammatori; infatti sono coinvolti nella sintesi delle prostaglandine che hanno un ruolo determinante nella regolazione del dolore e dell'infiammazione. In particolare gli acidi grassi della serie Omega-3: evitano l'accumulo dei grassi sulle pareti arteriose bloccando l'indurimento dei vasi; sostituendo i grassi saturi nella dieta con una miscela di Omega-3 ed Omega-6 si può avere un effetto benefico sul sistema cardiovascolare.

La ricerca scientifica suggerisce che maggiori assunzioni di acidi grassi Omega-3 nella dieta sarebbero associati ad una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari; Aumentare l'assunzione di EPA e DHA può essere utile nei soggetti con diabete tipo2, in particolare quelli con livelli elevati di trigliceridi; studi controllati randomizzati hanno trovato che la supplementazione con Omega-3 riduce la necessità di farmaci antinfiammatori in pazienti con artrite reumatoide.

Diversi studi clinici controllati hanno scoperto che, aumentando l'assunzione di ALA, sono diminuite le concentrazioni sieriche di PCR (proteina C reattiva) un marker d'infiammazione che è fortemente associato con il rischio di eventi cardiovascolari. (Eur J Clin Nutr. 2004)

Raccomandazioni:

L' American Heart Association raccomanda di mangiare almeno 2 porzioni di pesce a settimana (pesce azzuro), fonte naturale di Omega-3 (EPA+ DHA). Un aumento nella dieta di acidi grassi a lunga catena della serie Omega-3 potrebbe essere un coadiuvante nella strategia di prevenzione del cancro al seno (Diorio C., Dumas I., Relations of Omega-3 and Omega-6 intake with mammographic breast density. Cancer casuses control. 2014 jen 9).

In ogni caso, si ritiene che l'influenza dei geni sulla predisposizione a determinate patologie non è una condicio sine qua non alle avversità manifeste ma lo può diventare se alla base non vi è uno stile di vita sano; pertanto, si raccomanda sempre attenersi a quelle che sono le linee guida per vivere una vita qualitativamente accettabile.

Bibliografia

- Mayer B. et al .Association of the T8590C polymorphism of CYP4A11 with hypertension in the MONICA Augsburg echocardiographic substudy.Hypertension. 2005 Oct;46(4):766-71. Epub 2005 Sep 6.
- Phillips CM., et al.Complement component 3 polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of metabolic syndrome.Am J Clin Nutr. 2009 Dec;90(6):1665-73. doi: 10.3945/ajcn.2009.28101. Epub 2009 Oct 14
- Jacobsson JA., et al.Genetic variants near the MGAT1 gene are associated with body weight, BMI and fatty acid metabolism among adults and children.Int J Obes (Lond). 2012 Jan;36(1):119-29. doi: 10.1038/ijo.2011.11. Epub 2011 Feb 8.
- Phillips CM., et al. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. J Nutr. 2010 Feb;140(2):238-44
- Standl M., et al.FADS1 FADS2 gene cluster, PUFA intake and blood lipids in children: results from the GINIplus and LISApplus studies.PLoS One. 2012;7(5):e37780. doi: 10.1371/journal.pone.0037780. Epub 2012 May 21.
- Brookes KJ, et al.Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorderBiol Psychiatry. 2006 Nov 15;60(10):1053-61. Epub 2006 Aug 7.
- Standl M., et al.FADS1 FADS2 gene cluster, PUFA intake and blood lipids in children: results from the GINIplus and LISApplus studies.PLoS One. 2012;7(5):e37780. doi: 10.1371/journal.pone.0037780. Epub 2012 May 21.
- Jacobsson JA., et al.Genetic variants near the MGAT1 gene are associated with body weight, BMI and fatty acid metabolism among adults and children.Int J Obes (Lond). 2012 Jan;36(1):119-29. doi: 10.1038/ijo.2011.11. Epub 2011 Feb 8.
- Standl M., et al.FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISApplus studies.Allergy. 2012 Jan;67(1):83-90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02708.x. Epub 2011 Sep 21
- Fradet V., et al. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk.Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2559-66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2503. Epub 2009
- Linda Shaeffer, et al.Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipidsHum Mol Genet. 2006 Jun 1;15(11):1745-56. Epub 2006 May 2.
- J. Hartiala, et al. Association of PLA2G4A with myocardial infarction is modulated by dietary PUFAs American Society for Nutrition 2012

Metabolismo vitamina B6 e D

Introduzione

I micronutrienti, che comprendono le vitamine e i sali minerali, sono vitali per il mantenimento della salute. Sono elementi essenziali per il buon funzionamento dell'organismo; migliorano il benessere e prevengono molte malattie. Il loro fabbisogno giornaliero è determinato da numerosi fattori e tra questi anche dal nostro corredo genetico. I geni determinano quali e quante vitamine e sali minerali dobbiamo consumare per soddisfare il nostro fabbisogno. Le vitamine e i sali minerali si trovano normalmente nella varietà dei cibi che consumiamo.

Tuttavia, la loro assunzione può essere leggermente più difficile nei casi in cui la nostra dieta non sia varia e in età avanzata. In tali casi, gli integratori alimentari sono una buona opzione. In questo capitolo analizzeremo in base al corredo genetico quali sono i valori ottimali per l'organismo relativi al complesso vitaminico B6 e della vitamina D.



Livello di suscettibilità 2

Le analisi mostrano varianti genetiche lievemente sfavorevoli, di conseguenza l'attività di assorbimento della Vitamina B6 e D sarà lievemente ridotto.



Raccomandazioni

Raccomandiamo di controllare l'apporto giornaliero di vitamina D che deve essere pari a 5 mg di vitamina D al giorno.

Si consiglia di rispettare il fabbisogno di vitamina B6, che è di circa 1200 mg di vitamina B6 al giorno. Una buona quantità di vitamina D si trova nel latte lievito di birra, olio di pesce, sardine, salmone, tonno, fegato e nei prodotti caseari, ad esempio lo yoghurt e la ricotta. La vitamina B6 si trova nel lievito di birra, fegato, legumi, pesce, cereali integrali. La carne di tacchino è una fonte particolarmente ricca di questa vitamina come il tonno, il riso integrale e le nocciole. Oltre alla dieta, la vitamina D è positivamente influenzata dall'esposizione al sole.

Tuttavia è consigliabile non esagerare, è sufficiente una passeggiata all'aria aperta.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ALPL	rs4654748	C	TC
CYP2R1	rs10741657	G	GG
GC	rs2282679	G	AC

Approfondimenti

Vitamina B6

La carenza di vitamina B6 può compromettere ed incidere negativamente sulla prestazione sportiva, in quanto può essere causa di crampi muscolari. Un ottimale apporto favorisce il corretto funzionamento del sistema nervoso ed una buona salute della pelle ed un effetto positivo sul metabolismo dei grassi.

Vitamina D

La vitamina D è importante fisiologicamente, favorisce l'assorbimento del calcio dall'intestino nel sangue. La vitamina D permette al calcio di essere incorporato nelle ossa, ed è quindi uno dei fattori determinanti per conservare le ossa sane. Il livello di vitamina D dipende dalla nostra dieta e dall'esposizione al sole, nonché dal nostro corredo genetico. In uno studio recente, iniziato nel 2010, sono stati misurati i livelli di Vitamina D in 33.000 persone e diversi geni sono stati analizzati per la loro influenza sull'assorbimento della vitamina D. Sono stati identificati tre geni che hanno delle variazioni tra la popolazione e il livello di vitamina D.



La maggior influenza è dovuta al gene GC, e le persone che sono portatori di due varianti sfavorevoli hanno il livello di vitamina D inferiore del 20%. Insieme al gene GC vengono analizzati anche i geni DHCR7 e CYP2R1, in quanto sono ugualmente importanti per il livello della vitamina D. I tre geni menzionati sono compresi nelle nostre analisi e possiamo rilevare il reale livello di vitamina D determinato dal corredo genetico.

Magnesio e Vitamina D

Il magnesio influisce in modo particolare nell'attività della Vitamina D. Sufficienti livelli di magnesio nel sangue sono essenziali per trasformare la vitamina D nella sua forma attiva. Il magnesio svolge anche un ruolo importante per potenziare l'influenza della vitamina D sul sistema immunitario.

Bibliografia

Thuesen et al. (2010) . Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *Br J Nutr* 103(8):1195-1204

Tanaka T., et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet.* 2009 Apr;84(4):477-82.

Wang TY., et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* Jul 17, 2010; 376(9736): 180–188

Norat T., et al. Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):392-7.

Barlassina C., et al. Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Hum Mol Genet.* 2007 Jul 1;16(13):1630-8.

Newhouse et al. (2009) . Polymorphisms in the WNK1 gene are associated with blood pressure variation and urinary potassium excretion. *PLoS One* 4(4): e5003

Ahn J., et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010 Jul 1;19(13):2739-45.

Hazra A., et al. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1160-2.

Hazra A., et al. Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway. *Hum Mol Genet.* Dec 1, 2009; 18(23): 4677–4687.

Metabolismo dell'acido folico

Introduzione

La vitamina B9, nota anche come folato, o acido folico, è una vitamina idrosolubile, fondamentale per un metabolismo adeguato (essa è un componente essenziale degli enzimi), per mantenere fluida la circolazione del sangue, la sintesi del DNA, ed è da considerarsi quindi un fattore importante che riduce il rischio di malattie cardiovascolari. Uno degli enzimi più noti e più importanti, che garantiscono un adeguato livello di vitamina B9, è l'MTHFR.

Possiamo individuare la presenza di una mutazione entro il gene che determina questo enzima. Questa situazione influenza in modo significativo il livello di vitamina B9, come è stato confermato da molti studi. L'enzima MTHFR è sensibile alla temperatura e quindi meno attivo nelle persone che sono portatori di una variante sfavorevole del gene, con un conseguente livello basso di vitamina B9. È stato scoperto che ogni variante sfavorevole del gene MTHFR riduce notevolmente il livello di vitamina B9. Nel caso in cui tu sia portatore di una delle varianti sfavorevoli del gene, si consiglia di regolare attentamente la tua dieta per ottenere una salute ottimale.



Livello di suscettibilità 1

Le analisi mostrano varianti favorevoli del gene MTHFR, di conseguenza l'attività enzimatica ed i livelli di vitamina B9 saranno tendenzialmente nella norma.



Raccomandazioni

In questo caso il tuo corredo genetico predispone un buon livello della vitamina B9. Se a seguito di approfondimenti si evidenziasse una carenza, un buon quantitativo di vitamina B9 si trova nelle verdure a foglia verde, lenticchie, frutta e lievito di birra. L'acido folico svolge un'importante ruolo nella maturazione dei globuli rossi, sintesi del DNA ed RNA. Una mancanza di tale vitamina può comportare ad una riduzione dei globuli rossi.

Qualora si evidenzino carenze ematiche di vitamina B9, si consiglia di rivolgersi ad un medico specialista per la valutazione dei valori e sintomi. In questo caso, scegliere cibi ad alto contenuto di vitamina B9, per compensare eventuali deficit.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
BHMT	rs3733890	A	AG
CBS	rs2851391	T	CC
MTHFR	rs1801133	A	TC
MTRR	rs162036	G	AA
MTRR	rs1801394	G	AG

Approfondimenti

La vitamina B9 è denominata anche Acido Folico. Il nome deriva della parola latina “folium” che significa foglia. Definizione appropriata in quanto la vitamina B9 si trova soprattutto nelle verdure a foglia verde. Il consumo di queste verdure e' altamente consigliabile perché il nostro corpo non può produrre autonomamente l'acido folico.



Bibliografia

- De Bree A., et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):687-93. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):687-93.
- Yazdanpanah et al. (2008) . Low dietary riboflavin but not folate predicts increased fracture risk in postmenopausal women homozygous for the MTHFR 677 T allele. *J Bone Miner Res* 23(1):86-94
- Biomed Res Int. 2014;2014:560183. doi: 10.1155/2014/560183. Epub 2014 Jan 12. The effect of multiple single nucleotide polymorphisms in the folic acid pathway genes on homocysteine metabolism. Liang S1, Zhou Y2, Wang H3, Qian Y4, Ma D4, Tian W2, Persaud-Sharma V5, Yu C6, Ren Y1, Zhou S5, Li X7
- BMC Med Genet.* 2011 May 26;12:75. doi: 10.1186/1471-2350-12-75. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. Aneiros-Guerrero A1, Lendinez AM, Palomares AR, Perez-Nevot B, Aguado L, Mayor-Olea A, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A.
- BMC Med Genet.* 2009 Jun 3;10:49. doi: 10.1186/1471-2350-10-49. 118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects. Shaw GM1, Lu W, Zhu H, Yang W, Briggs FB, Carmichael SL, Barcellos LF, Lammer EJ, Finnell RH.
- vitamins intake, DNA-methylation of One Carbon Metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: the EPICOR study. Fiorito G1, Guarrera S2, Valle C2, Ricceri F1, Russo A1, Grioni S3, Mattiello A4, Di Gaetano C1, Rosa F2, Modica F2, Iacoviello L5, Frasca G6, Tumino R6, Krogh V3, Panico S4, Vineis P7, Sacerdote C8, Matullo G9.

MTHFR1

Introduzione

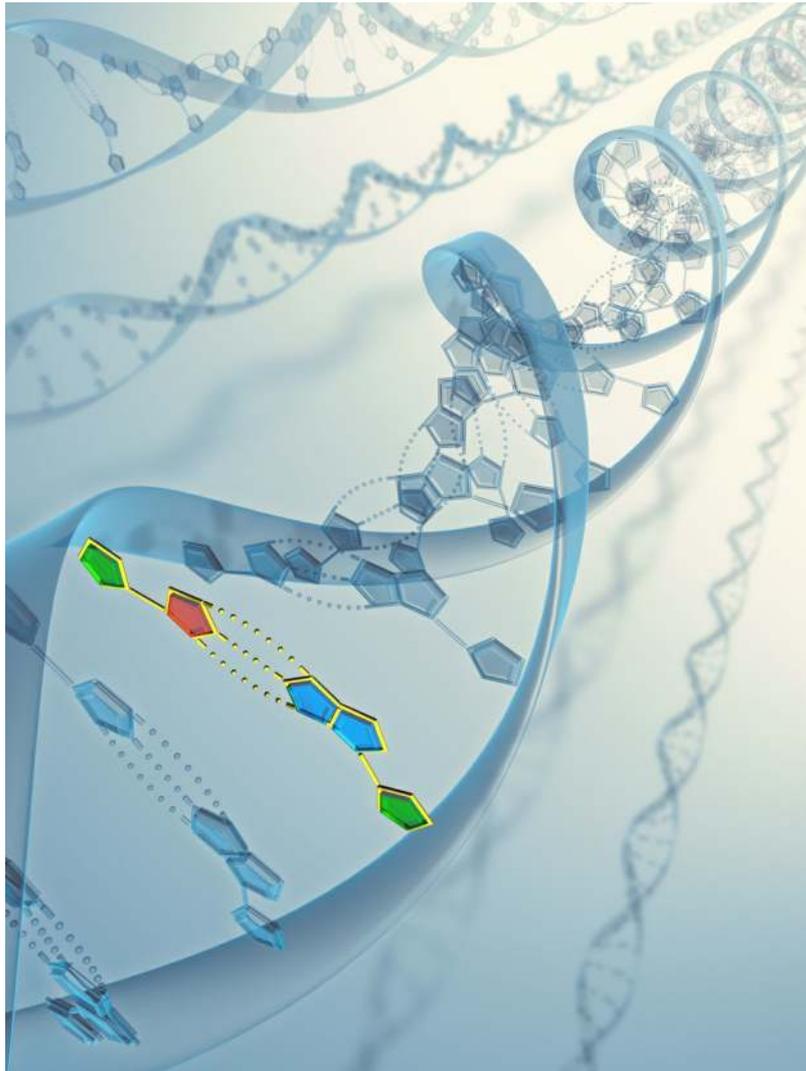
La MTHFR, ovvero un gene chiamato Metilentetraidrofolato, è la molecola in grado di effettuare la rimetilazione dell'omocisteina in metionina tramite l'utilizzo della vitamina B12. Questa molecola può subire delle mutazioni, anche importanti, con delle conseguenze per il nostro organismo e la nostra salute.

Tale conversione è un cambiamento metabolico importantissimo, perché quando questa sostanza si presenta in quantità elevate nel nostro sangue, possono aumentare i rischi di malattie cardiovascolari e tutte le patologie a lei connesse.

Le mutazioni genetiche di questo gene sono rarissime e si trasmettono in modalità recessiva, ovvero può manifestarsi quando il soggetto in questione è omozigote, invece quando è eterozigote si indica con il termine portatore sano.

Queste mutazioni sono le principali colpevoli della perdita della funzione dell'enzima MTHFR ed inoltre può essere la causa di picchi nel sangue di omocisteina, oltre a ridurre il quantitativo di acido folico nel plasma.

In Europa tale malattia è presente nella popolazione per il 3,5%, con la presenza nel 45% dei casi di eterozigoti, come abbiamo descritto sopra, i portatori sani, e di omozigoti che sono presenti nel 12%, ovvero soggetti che presentano la patologia.



Cosa provoca questa malattia

La mutazione del MTHFR è la maggiore responsabile di malattie importanti che si manifestano già nello sviluppo del feto, oppure possono comparire in età adulta.

Uno dei principali motivi, è l'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina e ad oggi sono conosciute circa 40 diverse mutazioni genetiche del MTHFR.

Il soggetto affetto da tale malattia non è in grado di mutare l'omocisteina in metionina, e per questo se ne riscontra un forte quantitativo nel sangue.

Spesso, in casi gravi, questa si può riscontrare anche nelle urine e la malattia prende il nome di omocisteinuria.

Un fisico affetto da aumento plasmatico di omocisteina è più propenso ad avere disturbi a livello cardiovascolare, con episodi di trombosi.

L'Anencefalia è un disturbo a carico del tubo neurale e tale malformazione inizia a manifestarsi già dalla nascita, per poi svilupparsi con la crescita fetale del cervello e del midollo osseo.

Questa malattia è una delle più comuni che si possono riscontrare in casi di mutazione del gene MTHFR, e nei soggetti che ne sono affetti si riscontrano alcune parti del cervello mancanti o malformate anche della scatola cranica.

La spina bifida è un'altra malattia imputabile a questo gene, e anch'essa si ricollega ad una malformazione a carico del tubo neurale. I soggetti affetti da questa grave malattia presentano le ossa della colonna vertebrale non totalmente chiuse nella parte che si trova in prossimità del midollo spinale, nella fase dello sviluppo.

Questo comporta una sporgenza del midollo spinale mediante un'apertura che si trova nella colonna vertebrale, e causa a sua volta seri danni alle terminazioni nervose.

Tale problematica può manifestarsi anche in soggetti con carenza nutrizionale di folati, e questo è il motivo per cui si somministra, alla donna in gravidanza, l'acido folico sotto forma di integratore alimentare.

Oltre ai disturbi appena descritti, la mutazione del MTHFR può essere la causa di altre problematiche, come malattie cardiache, pressione arteriosa alta, ictus, aumento della pressione sanguigna durante la gravidanza, glaucoma, disturbi a carico della psiche ed anche cancro.

La mutazione del gene MTHFR, potrebbe essere inoltre la causa di un grave difetto che si presenta alla nascita, ovvero il labbro leporino, una spaccatura situata nella parte superiore del labbro con l'apertura del palato.

Pannello MTHFR1: Livello 1

Riscontrato genotipo wild type (genotipo comune).



Pannello MTHFR1: Livello 1

Risultati delle analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MTHFR	rs1801133	A	TC

MTHFR2

Introduzione

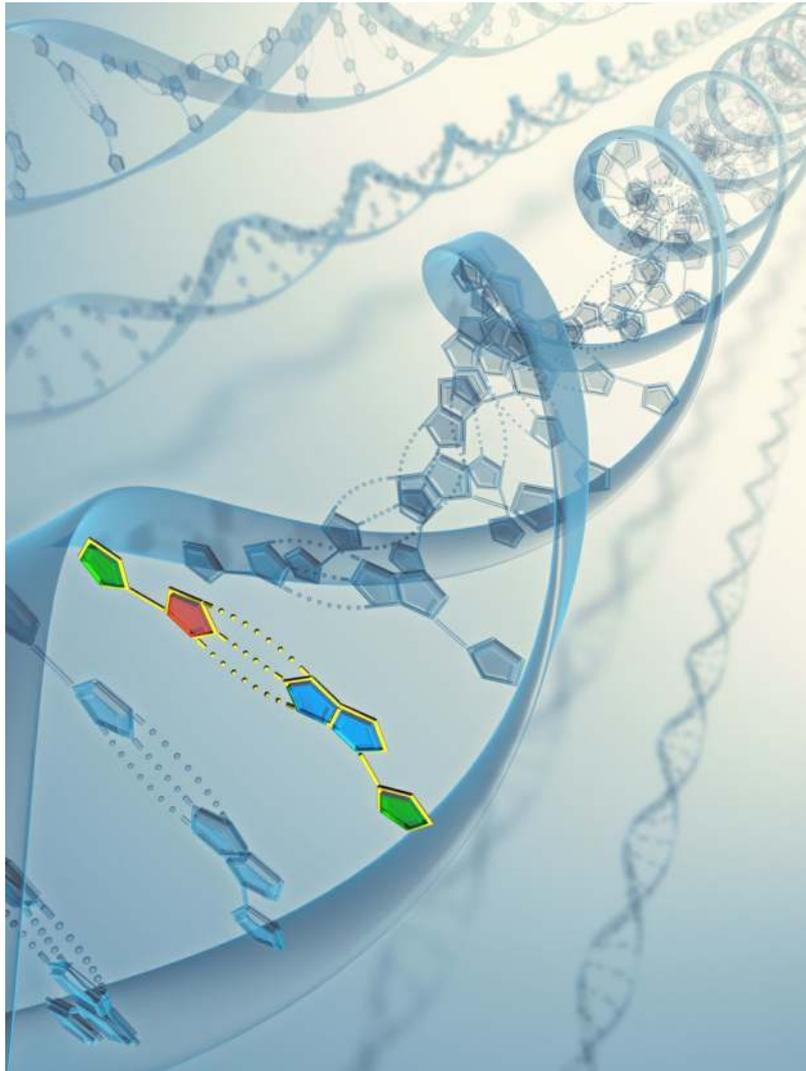
La MTHFR, ovvero un gene chiamato Metilentetraidrofolato, è la molecola in grado di effettuare la rimetilazione dell'omocisteina in metionina tramite l'utilizzo della vitamina B12. Questa molecola può subire delle mutazioni, anche importanti, con delle conseguenze per il nostro organismo e la nostra salute.

Tale conversione è un cambiamento metabolico importantissimo, perché quando questa sostanza si presenta in quantità elevate nel nostro sangue, possono aumentare i rischi di malattie cardiovascolari e tutte le patologie a lei connesse.

Le mutazioni genetiche di questo gene sono rarissime e si trasmettono in modalità recessiva, ovvero può manifestarsi quando il soggetto in questione è omozigote, invece quando è eterozigote si indica con il termine portatore sano.

Queste mutazioni sono le principali colpevoli della perdita della funzione dell'enzima MTHFR ed inoltre può essere la causa di picchi nel sangue di omocisteina, oltre a ridurre il quantitativo di acido folico nel plasma.

In Europa tale malattia è presente nella popolazione per il 3,5%, con la presenza nel 45% dei casi di eterozigoti, come abbiamo descritto sopra, i portatori sani, e di omozigoti che sono presenti nel 12%, ovvero soggetti che presentano la patologia.



Cosa provoca questa malattia

La mutazione del MTHFR è la maggiore responsabile di malattie importanti che si manifestano già nello sviluppo del feto, oppure possono comparire in età adulta.

Uno dei principali motivi, è l'aumento dei livelli plasmatici di omocisteina e ad oggi sono conosciute circa 40 diverse mutazioni genetiche del MTHFR.

Il soggetto affetto da tale malattia non è in grado di mutare l'omocisteina in metionina, e per questo se ne riscontra un forte quantitativo nel sangue.

Spesso, in casi gravi, questa si può riscontrare anche nelle urine e la malattia prende il nome di omocisteinuria.

Un fisico affetto da aumento plasmatico di omocisteina è più propenso ad avere disturbi a livello cardiovascolare, con episodi di trombosi.

L'Anencefalia è un disturbo a carico del tubo neurale e tale malformazione inizia a manifestarsi già dalla nascita, per poi svilupparsi con la crescita fetale del cervello e del midollo osseo.

Questa malattia è una delle più comuni che si possono riscontrare in casi di mutazione del gene MTHFR, e nei soggetti che ne sono affetti si riscontrano alcune parti del cervello mancanti o malformate anche della scatola cranica.

La spina bifida è un'altra malattia imputabile a questo gene, e anch'essa si ricollega ad una malformazione a carico del tubo neurale. I soggetti affetti da questa grave malattia presentano le ossa della colonna vertebrale non totalmente chiuse nella parte che si trova in prossimità del midollo spinale, nella fase dello sviluppo.

Questo comporta una sporgenza del midollo spinale mediante un'apertura che si trova nella colonna vertebrale, e causa a sua volta seri danni alle terminazioni nervose.

Tale problematica può manifestarsi anche in soggetti con carenza nutrizionale di folati, e questo è il motivo per cui si somministra, alla donna in gravidanza, l'acido folico sotto forma di integratore alimentare.

Oltre ai disturbi appena descritti, la mutazione del MTHFR può essere la causa di altre problematiche, come malattie cardiache, pressione arteriosa alta, ictus, aumento della pressione sanguigna durante la gravidanza, glaucoma, disturbi a carico della psiche ed anche cancro.

La mutazione del gene MTHFR, potrebbe essere inoltre la causa di un grave difetto che si presenta alla nascita, ovvero il labbro leporino, una spaccatura situata nella parte superiore del labbro con l'apertura del palato.

Pannello MTHFR2: Livello 1

Wild type (genotipo comune).



Pannello MTHFR2: Livello 1

Risultati delle analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
MTHFR	rs1801131	G	AC

FADS e Acidi grassi polinsaturi

Introduzione

Il gene codifica per l'enzima acidi grassi desaturasi (FADS) che fa parte di un gruppo enzimatico che converte l'acido linoleico in acido arachidonico. Mutazioni su questo gene influenzano i livelli di acido arachidonico. L'acido arachidonico è un potente segnale cellulare che può essere convertito in una serie di eicosanoidi che possono promuovere l'infiammazione, inoltre può generare prodotti che se ossidati diventano importanti biomarkers per patologie croniche a livello coronarico.

References:

J Biol Chem. 2014 Aug 8;289(32):22482-9. doi: 10.1074/jbc.M114.579557. E pub 2014 Jun 24.

Relationship between a common variant in the fatty acid desaturase (FADS) cluster and eicosanoid generation in humans.

Hester AG¹, Murphy RC², Uhlson CJ², Ivester P³, Lee TC³, Sergeant S⁴, Miller LR⁵, Howard TD⁶, Mathias RA⁷, Chilton FH⁸.

Pannello FADS e Acidi grassi polinsaturi: Livello 3

E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).



Pannello FADS e Acidi grassi polinsaturi: Livello 3

Risultato dell'analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
FADS	rs174537	G	GG



Metabolismo energetico e funzione insulinica

Il metabolismo dei nutrienti che forniscono energia (zuccheri e grassi) è finemente regolato da una serie di ormoni. Tra questi, l'insulina è deputata a favorirne la captazione e utilizzo nei vari tessuti a seguito della loro assunzione alimentare e dall'assorbimento intestinale, partecipando anche ai processi di regolazione delle riserve energetiche, sia nel digiuno a breve che a medio-lungo termine, attraverso il controllo del metabolismo lipidico a livello delle lipoproteine e del tessuto adiposo.

La funzione insulinica quindi detta la capacità di utilizzare in modo corretto i nutrienti e le riserve energetiche; questa funzione perde di efficacia con l'età. Il fenomeno che ne consegue prende il nome di resistenza insulinica, e si manifesta con patologie molto comuni e di vario grado di severità: tra queste, la più comune è il diabete di tipo 2. Altri fenomeni interessano il quadro lipidico, producendo un aumento dei livelli circolanti di trigliceridi (ipertrigliceridemia) e un alterato rapporto tra livelli di lipoproteine ricche in colesterolo, come HDL e LDL.

Concorrono a questo processo d'invecchiamento metabolico sia fattori ambientali (essenzialmente legati a stili di vita scorretti) che genetici, che determinano la marcata familiarità di queste manifestazioni cliniche.

I polimorfismi genici studiati nel nostro pannello definiscono uno strumento d'indagine predittiva utile nella verifica della suscettibilità a sviluppare fenomeni di insulino-resistenza.

Lo strumento nutrigenomico va applicato nel contesto di una più ampia valutazione clinica del rischio metabolico, con particolare riferimento alle sue componenti modificabili, che sono essenzialmente legate agli stili di vita. Il test di suscettibilità genetica è quindi un prezioso ausilio alla stesura di protocolli personalizzati di protezione della salute e prevenzione delle patologie; nelle mani dello specialista, questo strumento può guidare opportunamente il percorso di coaching nutrizionale ed eventualmente di counseling clinico di soggetti a rischio o sofferenti di patologie metaboliche associate a insulino-resistenza.

Resistenza insulinica: sindrome metabolica e dt2

Introduzione

Tra le patologie associate all'invecchiamento, il diabete mellito è tra le più gravi e diffuse a livello globale.

La patologia diabetica è la manifestazione clinica più grave che consegue al difetto metabolico prodotto da un errato funzionamento o dalla mancata secrezione dell'ormone insulina.

La principale conseguenza del difetto di funzionamento o dei livelli di insulina è il mancato controllo della glicemia, ed eventualmente della lipemia (livelli dei lipidi nel sangue), sia a digiuno che dopo un pasto. Il diabete di tipo 2 (DT2), detto anche diabete dell'adulto, è di gran lunga la forma più comune di diabete (oltre il 90% dei casi).

È una patologia dell'invecchiamento che solitamente si manifesta nella seconda metà dell'arco di vita, anche se sono in aumento i casi di questa forma di diabete in giovane età. Questa malattia metabolica, assieme ad altre ad essa correlate, quali l'obesità, mostra la sua massima diffusione nei paesi ricchi, e un trend in crescita nei paesi in via di sviluppo, andando così a definire una relazione diretta con gli stili di vita, ed in particolare con malnutrizione per eccesso e sedentarietà.

L'alterazione della glicemia a digiuno (o IFG, dall'inglese "Impaired Fasting Glucose") potrebbe essere considerata la via d'ingresso del DT2, e pertanto va diagnosticata e affrontata in maniera tempestiva: viene infatti descritta anche col termine di pre-diabete. In genere la IFG risponde in modo molto efficace agli interventi di prevenzione basati sulla correzione degli stili di vita.

Se opportunamente affrontata, può ritardare o addirittura, in alcuni casi, bloccare il progresso della malattia metabolica verso fasi successive e più severe. Le prove funzionali e diagnostiche, discusse nei prossimi paragrafi, permettono di identificare e seguire queste fasi della malattia attraverso gli stadi di alterata tolleranza glucidica (o IGT, dall'inglese "impaired glucose tolerance") e diabete mellito franco.

Le conseguenze cliniche più gravi del DT2 sono un aumento dell'incidenza di malattie cardio-cerebro-vascolari, quali infarto del miocardio e ictus (o emorragia cerebrale).

Sono particolarmente gravi anche i rischi di sviluppare danni a livello renale (nefropatia diabetica) e dell'apparato visivo (retinopatia e cataratta diabetica). Sindrome metabolica.

La resistenza dei vari organi alla funzione insulinica produce numerosi sintomi clinici, alcuni dei quali

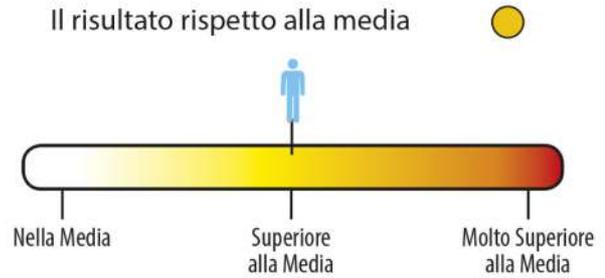
sono particolarmente gravi. In un'ampia fetta della popolazione, soprattutto maschile, e in modo età-dipendente, questi sintomi si manifestano in maniera concomitante, a produrre un quadro clinico complesso, conosciuto col termine di sindrome metabolica (SM). Questo include IFG, dislipidemie, e in particolare ipertrigliceridemia e un alterato rapporto tra colesterolo totale e HDL, ipertensione e sovrappeso-obesità con un caratteristico accumulo di grasso pannicolare addominale e viscerale, e segni biochimici secondari quali ad esempio un aumento dei livelli di acido urico e la presenza di microalbuminuria.

La presenza, in associazione, di due o più di questi sintomi è usata come criterio diagnostico di SM (comunicazione ufficiale della "International Diabetes Federation", 2005). Quest'associazione sottende a una relazione di causa-effetto tra resistenza insulinica e alterazioni metaboliche e funzionali di vari organi e tessuti, in cui l'insulina esercita direttamente o indirettamente le sue funzioni regolatorie.

In accordo con quanto si verifica nel DT2, l'ultima e più grave conseguenza della SM è l'aumento del rischio cardio-cerebro-vascolare, e in particolare di sviluppare infarto del miocardio e ictus (una delle forme più severe di ischemia cerebrale). I singoli sintomi ed eventi clinici che si manifestano in corso di SM richiedono specifici interventi di prevenzione e terapeutici. Difetti del metabolismo energetico: alterata glicemia a digiuno, intolleranza al glucosio e diabete mellito.

Livello di suscettibilità 2

Si rileva una moderata suscettibilità genetica a sviluppare resistenza insulinica e disordini del metabolismo energetico (tra il 25° e 50° percentile della popolazione a rischio o malata).



Raccomandazioni

Il profilo di poliformismi rilevato consiglia di prestare un livello di attenzione molto elevato ai fattori di rischio ambientale associati allo sviluppo di insulino-resistenza e disordini del metabolismo.

Si raccomanda di verificare, mediante un consulto specialistico, lo stato di salute, e di impostare un'opportuna strategia di prevenzione basata sull'anamnesi generale, e in particolare sugli stili di vita (abitudine al fumo, alimentazione e attività fisica). Se necessario, il controllo del peso corporeo e dei principali parametri ematochimici associati al rischio metabolico è un obiettivo da raggiungere a breve-medio termine (6 mesi), verificando progressi e condizioni generali di salute mediante consulto medico e opportune verifiche cliniche e di laboratorio. Controllare l'assunzione calorica e delle principali classi di macronutrienti (quantità e qualità) in modo attento assieme a uno specialista esperto in nutrizione e pianificazione alimentare.

Lo specialista verificherà la somma delle calorie assunte in un pasto con i vari alimenti distribuendole per classi di nutrienti e nei pasti della giornata. In linea generale, si raccomanda di limitare l'uso di alimenti con elevato carico glicemico e densità calorica. Tra questi si raccomanda di fare particolare attenzione a cibi ricchi in zuccheri raffinati quali: dolci, bibite e succhi di frutta zuccherati, e comunque ricchi in carboidrati come prodotti da forno (pani e pizze, brioche, torte, ecc., ma anche pasta), patate, riso e mais. Tutti questi alimenti vanno consumati in piccole porzioni e in proporzioni ben definite rispetto al totale delle calorie che si possono assumere nel pasto. Evitare in genere tutti quegli alimenti e condimenti pronti e particolarmente elaborati di cui non è ben definibile la composizione e la presenza di ingredienti di buona qualità e freschi, questi alimenti rientrano a pieno titolo nella classe del "junk food". Limitare anche l'assunzione di cibi ricchi in grassi e in particolare in quelli di origine animale. Preferire frutta e verdura fresche e di stagione che vanno consumate in tutti i pasti della giornata (3 principali + 2 spuntini), e controllando ancora una volta con attenzione le calorie che si assumono anche con questo tipo di alimenti. In ogni caso è opportuno adottare un programma di attività fisica regolare e commisurato alle proprie caratteristiche fisiche, propensioni e stato di salute.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADAMTS9	rs4607103	C	CC
ADCY5	rs11708067	A	AA
C14orf70	rs730570	G	AA
CDC123/CAMK1D	rs10906115	A	AA
CDKAL1	rs10440833	A	AT
CDKAL1	rs10946398	C	AC
CDKAL1	rs4712523	G	AG
CDKAL1	rs4712524	G	AG
CDKAL1	rs7754840	C	CG
CDKAL1	rs7756992	G	AG
CDKAL1	rs9465871	C	TC
CDKN2A/CDKN2B	rs10965250	G	GG
CDKN2A/CDKN2B	rs1333051	A	AA
CDKN2A/CDKN2B	rs7020996	C	CC
CHCHD9	rs13292136	C	CC
DCD	rs1153188	A	AT
DUSP9	rs5945326	A	AA
FTO	rs11642841	A	AC
FTO	rs8050136	A	AC
FTO	rs9939609	A	AT
HHEX	rs5015480	C	TC
HMGA2	rs1531343	C	GG
HNF1A	rs7305618	C	CC
HNF1A	rs7957197	T	TT
HNF1B	rs4430796	G	AG

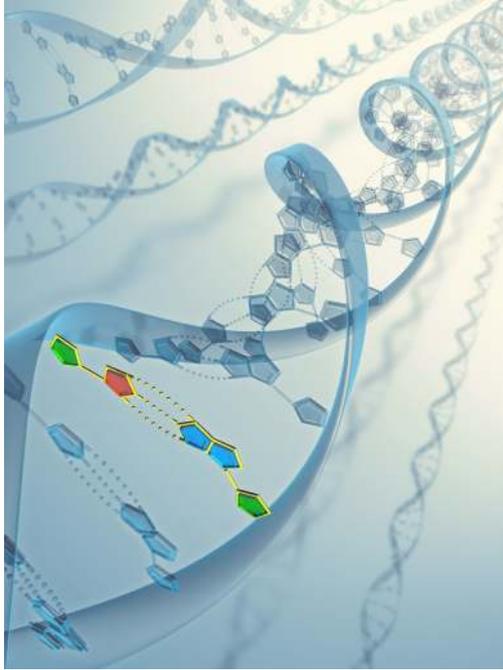
GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IGF2BP2	rs1470579	C	AA
IGF2BP2	rs4402960	T	GG
IGF2BP2	rs6769511	C	TT
Intergenic	rs9300039	C	CC
IRS1	rs7578326	A	AA
JAZF1	rs849134	A	GG
KCNJ11	rs5215	C	TC
KCNJ11	rs5219	T	TC
KCNQ1	rs2237892	C	CC
KLF14	rs972283	G	AG
LOC64673IRS1	rs2943641	C	CC
MTNR1B	rs1387153	T	TT
NR	rs12304921	G	AA
NR	rs1495377	G	GG
NR	rs358806	C	CC
NR	rs7659604	T	TC
PPARG	rs13081389	A	AA
PRC1	rs8042680	A	CC
PTPRD	rs17584499	T	TC
SLC30A8	rs13266634	C	TC
SLC30A8	rs3802177	G	TC
SYN2/PPARG	rs17036101	G	GG
TCF7L2	rs4506565	T	AA
TCF7L2	rs7901695	C	TT
TCF7L2	rs7903146	T	CC
THADA	rs7578597	T	TC

Metabolismo energetico e funzione insulinica

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
TSPAN8/LGR5	rs4760790	A	GG
TSPAN8/LGR5	rs7961581	C	TT
VEGFA	rs9472138	T	CC
ZFAND6	rs11634397	G	AG

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

Approccio diagnostico alle alterazioni del metabolismo degli zuccheri e della funzione insulinica. La patologia diabetica è una forma di intolleranza agli zuccheri (o glucidica), la cui manifestazione clinica



più precoce coincide con un'alterazione del controllo glicemico, ovvero dei livelli di glucosio misurabili nel sangue. Le cause di diabete mellito sono essenzialmente legate a:

- 1 - una ridotta risposta dei tessuti all'insulina
- 2 - una ridotta o eventualmente assente secrezione dell'ormone insulina.

Questi due casi distinguono le forme del DT2 da altre forme di diabete quali il diabete di tipo 1, anche detto diabete giovanile o insulino-dipendente (vedi sotto). L'insulino-resistenza, e quindi il DT2, mostra una marcata familiarità (descritta più in dettaglio nel paragrafo sui meccanismi biologici e molecolari) e insorge nell'adulto (> 40 anni) e preferenzialmente in tarda età, con una

prevalenza più alta nei maschi rispetto alle femmine e in associazione ad altri tratti fenotipici, quali ad esempio sovrappeso e obesità (addominale/viscerale).

Altre forme di DM oltre al DT2

Diabete di tipo 1

È una malattia auto-immune che insorge in età giovanile per distruzione delle cellule secernenti insulina nel pancreas endocrino. Produce una progressiva riduzione nella produzione dell'ormone, e nelle fasi avanzate di malattia richiede terapia insulinica.

Diabete gestazionale

È in genere una forma di insulino-resistenza associata alla gravidanza (≈ 10% di prevalenza, in genere con esito benigno per la gestante ma rischi per il feto).

MODYs

Presenta i tratti clinici del diabete dell'adulto, ma si manifesta in soggetti giovani e non obesi (comprende alcune forme genetiche: si conoscono 6 loci con altrettante mutazioni che riducono la produzione di insulina); aspetti caratterizzanti:

1. notevole storia familiare di diabete nelle tre generazioni;
2. presentazione clinica in giovane età;
3. assenza di obesità.

Valutazioni cliniche e di laboratorio nella diagnosi di insulino-resistenza

La misurazione della glicemia è uno strumento clinico essenziale, sia nello screening metabolico della popolazione sana sia nella diagnostica e monitoraggio delle fasi precoci e più avanzate di malattia. Nelle indagini di routine, la valutazione viene svolta a digiuno; nelle prove funzionali e diagnostiche la valutazione glicemica viene svolta dopo somministrazione (o carico) orale di glucosio (1 g/kg peso corporeo), a simulare l'effetto di un pasto sulla risposta insulinica (test da carico o della tolleranza al glucosio).

Questo tipo di indagine determina quindi l'attività dell'ormone misurandone l'effetto ipoglicemizzante nel tempo. Se a questo test funzionale corrisponde una risposta alterata (curva glicemica spostata verso l'alto e per un tempo più lungo della norma), si stabilisce una prima diagnosi di alterata tolleranza glucidica (o IGT, dall'inglese "impaired glucose tolerance"), che se confermata da ulteriori verifiche cliniche, porta alla diagnosi franca di diabete. Altre prove funzionali utili a saggiare la sensibilità insulinica prevedono verifiche del controllo glicemico del tempo, con o senza carico glucidico in associazione a infusione di insulina. Nella valutazione del rischio e nella diagnosi di insulinoresistenza si deve tener conto che questa evolve molto lentamente e in maniera subdola.

Si passa, infatti, da una fase asintomatica, e quindi nascosta, a stadi di pre-diabete (con moderata alterazione della glicemia a digiuno, o IFG, ovvero tra i 115 e i 126 mg/dl) e diabete conclamato (alterazione franca della glicemia a digiuno, che supera stabilmente i valori di 126 mg/dl, e alterata risposta al test da carico, che porta a un picco glicemico superiore ai 180 mg/dl e ad una mancata normalizzazione glicemica dopo 2 ore), in periodi che possono essere di varia durata.

Altri test di rilevanza diagnostica nel monitoraggio clinico del soggetto affetto da DT2 includono la misurazione dei livelli di glucosio nelle urine (glicosuria), i corpi chetonici ematici e urinari, l'emoglobina glicata (HbA1c)- un parametro di laboratorio utile soprattutto nelle verifiche di risposta agli interventi terapeutici e alimentari - il quadro lipidico plasmatico, la microalbuminuria e l'uricemia. Test specialistici possono essere condotti per verificare marcatori biochimici del rischio cardiovascolare, che includono indici di infiammazione e attivazione leucocitaria e vascolare, e di danno ossidativo e glicazione delle proteine sieriche. Questi test vanno svolti nell'ambito di indagini cliniche più ampie che includono valutazioni antropometriche, metaboliche e funzionali dell'organo adiposo, muscolare ed epatico, anamnesi delle complicanze a livello vascolare (micro e macrocircolo), renale, oculistico e neurologico.

Strumenti diagnostici per le alterazioni del metabolismo glucidico: diagnosi differenziale tra diabete mellito (DM) o diabete di tipo 2 e forme associate

Condizioni	2hr-PPG	Glicemia a digiuno	% HbA1c
mmol/l (mg/dl)	mmol/l (mg/dl)		
Normale	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<6.0
Alterata glicemia a digiuno (IFG)	-	6.1 - 7.0 (110 - 126)	6.0-6.4
Alterata tolleranza al glucosio (IGT)	7.8 - 11.1 (140 - 200)	-	
Diabete mellito	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥6.5

2hr-PPG = 2 ore dopo l'assunzione di un pasto Per confermare un sospetto clinico di DM è necessario che sia soddisfatto uno dei seguenti criteri, varati dall'OMS:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (o 7 mmol/l)
- (2 hr-PPG) glicemia plasmatica rilevata 2 ore dopo la somministrazione orale di 75g di glucosio ≥ 200 mg/dl (o 11,1 mmol/l) (Test di tolleranza al glucosio)

Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari

Numerosi studi hanno dimostrato come la patogenesi dell'insulino-resistenza sia caratterizzata da un'ampia interazione tra geni e ambiente. L'azione dei fattori di rischio ambientali si somma quindi a quella di tratti genetici predisponenti lo sviluppo della malattia, che dettano caratteristicamente nella discendenza di soggetti diabetici un aumento del rischio di sviluppare la malattia (familiarità per il DT2). La familiarità per il DT2 si manifesta attraverso la trasmissione di più tratti genetici sfavorevoli che variano nei gruppi parentali; la rilevanza di questa trasmissibilità la si può stimare con una certa attendibilità nei gemelli omozigotici. In questi, la presenza dello stesso patrimonio genetico fa sì che la patologia si manifesti con una concordanza del 90%. Il ristagno di suscettibilità nei gruppi familiari e l'ovvia trasmissibilità verticale tra generazioni parentali offrono uno strumento di studio importante delle determinanti geniche dei processi di invecchiamento metabolico.

Nel genoma sono stati identificati numerosi tratti che associano con una suscettibilità individuale a manifestare insulino-resistenza, ma questo grado di conoscenza è ancora largamente insufficiente a definire strumenti diagnostici e di intervento efficaci. Questa complessità dei meccanismi molecolari produce una marcata individualità genomica che sottende fenotipi a rischio e patologici dell'ambito metabolico e dell'insulino-resistenza: questa potrebbe spiegare almeno in parte le differenze inter e intra-individuali che soggetti insulino-resistenti manifestano nella risposta metabolica. In questo ambito, rivestono particolare rilevanza gli interventi su abitudini alimentari e attività fisica, che rappresentano fattori di rischio modificabili, e quindi utili a impostare protocolli di protezione e prevenzione nella popolazione generale, e tanto più nei casi in cui sia identificata un'aumentata suscettibilità genetica. Le cause ambientali, e soprattutto quelle legate agli stili di vita, sembrano agire molto precocemente durante l'esistenza di un individuo, e probabilmente già in ambito uterino.

Recenti studi suggeriscono che alcune di queste cause (ad esempio l'abitudine al fumo di tabacco) possono agire anche attraverso le generazioni parentali, tramite meccanismi (epigenetici) che agiscono sui genitori per produrre caratteri trasferibili, attraverso le cellule riproduttive, ai figli, e quindi ai nipoti, i quali possono presentare un aumento del rischio di ammalarsi (ipotesi epigenetica del DT2). Gli sviluppi della ricerca in campo genomico sono quindi tesi a fornire strumenti sempre più potenti e personalizzati di predizione e diagnosi del rischio, e di intervento terapeutico.

Bibliografia

1. Emilsson V, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature*. 2008;452(7186):423-8.
2. S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta*. 1821 (2012) 819–825
3. J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.
4. G. Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare. In: *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie*. Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009.
5. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia (PDF) 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition-and-diagnosis-of-diabetes_new.pdf
6. Vijan, S. Type 2 diabetes.. *Annals of internal medicine* 152 (5): ITC31-15; 2010
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2009)
8. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO report 2011. (http://www.who.int/entity/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

- Kho AN, et al. Use of diverse electronic medical record systems to identify genetic risk for type 2 diabetes within a genome-wide association study. *JAm Med Inform Assoc*. 2012 Mar-Apr;19(2):212-8
- Palmer ND, et al. A Genome-Wide Association Search for Type 2 Diabetes Genes in African Americans. *PLoS One*. 2012;7(1):e29202.
- Parra EJ, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):2038-46.
- Perry JR, et, al. Stratifying Type 2 Diabetes Cases by BMI Identifies Genetic Risk Variants in LAMA1 and Enrichment for Risk Variants in Lean Compared to Obese Cases. *PLoS Genet*. 2012 May;8(5):e1002741.
- Rung, et, al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1110-5.
- Salonen, et, al. Type 2 Diabetes Whole-Genome Association Study in Four Populations: The DiaGen Consortium. *Am J Hum Genet*. 2007 Aug;81(2):338-45.
- Saxena, et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and

Triglyceride Levels. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1331-6.

Scott, et al. A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1341-5.

Shu,et al. Identification of New Genetic Risk Variants for Type 2 Diabetes. *PLoS Genet*. 2010 Sep 16;6(9):e1001127.

Sladek,et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):881-5.

Steinthorsdottir,et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007 Jun;39(6):770-5.

Timpson,et al. Adiposity-Related Heterogeneity in Patterns of Type 2 Diabetes Susceptibility Observed in Genome-Wide Association Data. *Diabetes*.2009 Feb;58(2):505-10.

Tsai,et al. A Genome-Wide Association Study Identifies Susceptibility Variants for Type 2 Diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet*. 2010 Feb 19;6(2):e1000847.

Unoki,et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet*. 2008 Sep;40(9):1098-102.

Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. WHO report 2011. (http://www.who.int/entity/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)

Voight, et, al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010 Jul;42(7):579-89.

WTCCC,Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145):661-78

Yasuda, et, al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 2008 Sep;40(9):1092-7.

Zeggini, et al. Multiple type 2 diabetes susceptibility genes following genomewide association scan in UK samples. *Science*. 2007 Jun 1;316(5829):1336-41.

Zeggini, Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes.*Nat Genet*. 2008 May;40(5):638-45.

Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: ipertrigliceridemia

Introduzione

Uno dei tratti distintivi della resistenza all'insulina, e quindi della sindrome metabolica, è lo sviluppo di dislipidemie secondarie: tra queste è particolarmente frequente l'ipertrigliceridemia.

Sia le lipoproteine di origine intestinale (anche dette chilomicroni) sia quelle di origine epatica (VLDL e succedanee) sono coinvolte in questo processo associato alla ridotta risposta all'ormone insulina.

Infatti, la permanenza in circolo di queste lipoproteine e dei loro trigliceridi aumenta proprio in conseguenza della ridotta capacità dell'insulina di stimolare i processi di liberazione e utilizzo di acidi grassi che li compongono.

Quest'azione dell'insulina sui livelli dei trigliceridi ematici si esercita principalmente attraverso la regolazione del gene della lipoproteina lipasi (LPL) dell'endotelio dei vasi.

Molti altri geni comunque partecipano a questo processo, da quelli coinvolti nel metabolismo epatico dei trigliceridi - un processo che porta alla sintesi e al rilascio in circolo delle VLDL nascenti - a quelli delle apoproteine che promuovono ricaptazione epatica e metabolismo periferico delle lipoproteine circolanti. Tra questi sono particolarmente importanti i geni che codificano per apoproteine come la E e la B.

Altri geni che possono influenzare i processi insulino-dipendenti di regolazione del metabolismo dei TG includono quello che codifica per la CETP, una proteina sierica coinvolta nel metabolismo delle lipoproteine circolanti mediante il trasferimento di esteri del colesterolo e di trigliceridi tra le serie HDL e VLDL/IDL/LDL.

In caso di insulino-resistenza e tanto più in presenza di sovralimentazione e obesità patologica, lo stesso bilancio tra sintesi e ossidazione epatica degli acidi grassi diventa sfavorevole a controllare i livelli di trigliceridi ematici.

Geni che regolano l'attività perossisomiale come PPAR sono molto importanti in questo ambito. Le dislipidemie secondarie a insulino-resistenza sono un fattore particolarmente importante di rischio cardiovascolare. In quest'ambito, la formazione di lipoproteine con attività aterogena è stata dimostrata.

L'aumento in circolo di trigliceridi e il concomitante abbassamento di colesterolo HDL, si associano infatti alla formazione di lipoproteine piccole e dense, quali la Lp(a), e con minime modifiche ossidative. La concomitanza di ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolo HDL rispetto al colesterolo totale è un chiaro segno di rischio metabolico e quindi cardiovascolare.

Alcuni polimorfismi sono chiaramente associati a questo quadro lipidico, che può essere quindi verificato a livello individuale con opportuni protocolli d'indagine predittiva. La presenza di una cospicua massa muscolare scheletrica e il lavoro muscolare di tipo aerobico, sufficientemente prolungato e intenso (camminata veloce, corsa, bicicletta, sci di fondo, ecc.), forniscono un buon rimedio al controllo della trigliceridemia a digiuno così come della glicemia e dei livelli di HDL.

Altri modelli di allenamento/lavoro fisico in cui si alternano fasi aerobiche a lavoro di potenza (esercizi isometrici e pesi), possano fornire risultati altrettanto buoni se non superiori al solo lavoro aerobico. La prevalenza dell'ipertrigliceridemia è molto elevata in età avanzata, soprattutto se sono presenti disordini metabolici maggiori: l'obesità patologica ne è un esempio.

In questa condizione, fenomeni d'infiammazione e stress ossidativo dell'organo adiposo e sistemici possono contribuire a modificare la risposta insulinica in vari distretti, e quindi anche il controllo del quadro lipidico.

Livelli tendenzialmente elevati di trigliceridi ematici si osservano sia in caso di diabete sia di danno renale cronico (uremia). Questo quadro è presente anche in determinate forme di danno epatico.

Anche alcuni farmaci possono alterare il profilo lipidico. In gravidanza la trigliceridemia tende fisiologicamente ad aumentare. Nella popolazione sana sono auspicabili livelli di trigliceridi ematici non superiori a 150 mg/100 ml.

Livello di suscettibilità 2

Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni del quadro lipidico secondarie a una ridotta risposta insulinica.



Raccomandazioni

Visto il livello di aumento di suscettibilità rilevato, si suggerisce di prestare attenzione ai fattori di rischio ambientali (alimentazione e stili di vita in genere) associati allo sviluppo di alterazioni del profilo lipidico ematico e in particolare dei trigliceridi.

Un consulto specialistico è raccomandato per definire con accuratezza il profilo metabolico attuale e quello dei fattori di rischio esistenti e futuribili.

Nel caso in cui non siano presenti segni di dislipidemie e di malattia metabolica, è comunque raccomandabile definire con il proprio consulente medico e nutrizionale un programma di protezione o prevenzione primaria basato su attività fisica regolare e pianificazione alimentare, tesa a controllare la quantità totale di calorie e nutrienti assunti con la dieta. Si raccomanda un'assunzione moderata di zuccheri semplici e grassi saturi, e in particolare di quelli di origine animale. Se questo profilo di suscettibilità genetica è invece presente in combinazione con fattori di rischio biochimici e clinici di sindrome metabolica, si raccomanda caldamente di riferirsi al proprio medico curante per impostare un protocollo clinico di prevenzione secondaria e eventualmente terapeutico secondo quanto previsto dalle linee guida per il trattamento di dislipidemie e degli altri tratti clinici della sindrome metabolica.

Un'eventuale diagnosi di dislipidemia secondaria a una patologia metabolica va considerata con estrema attenzione e affrontata in modo tempestivo ed efficace visto il ruolo che questa gioca nel rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre condizioni cronico-degenerative associate all'invecchiamento.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ANGPTL3	rs2131925	T	TG
APOA5	rs964184	G	CC
APOB	rs1042034	T	AA

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
CETP	rs7205804	G	AG
CILP2	rs10401969	T	TT
CYP26A1	rs2068888	G	AG
FADS1-2-3	rs174546	T	CC
GCKR	rs1260326	T	TT
KLHL8	rs442177	T	AC
LPL	rs12678919	A	AG
TRIB1	rs2954029	A	AT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

In tutti i soggetti con elevato rischio metabolico, e quindi con stili di vita scorretti (sovralimentati, sedentari, fumatori, ecc.), sovrappeso-obesità, e/o familiarità per disordini metabolici (diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari di tipo atero-trombotico), si dovrebbe prevedere una verifica del profilo lipidemico e degli altri parametri clinici e di laboratorio, utili a definire il livello di rischio cardiovascolare e le misure di prevenzione ed eventualmente terapeutiche da attuare.

Nella valutazione del quadro lipidico, sia in fase di screening di popolazione sia di approfondimento diagnostico, vengono saggiati i livelli circolanti dei trigliceridi (TG) e del colesterolo totale in rapporto alla frazione delle lipoproteine HDL.

Livelli ematici ottimali per questi parametri sono:

- TG 150 mg/dl Colesterolo totale 200 mg/dl
- Colesterolo LDL 100 mg/dl
- Colesterolo HDL > 50 mg/dl

Ulteriori indagini sono importanti a completamento dell'anamnesi clinica, che deve essere particolarmente accurata per quanto concerne sia i tratti genetici associati alle displipidemie familiari poli e monogeniche, sia i sintomi associati a SM, e in genere di un aumentato rischio cardio-cerebrovascolare.

Di particolare interesse sono anche indagini volte a rilevare steatosi epatica non-alcolica (NASH), altre epatopatie cronico-degenerative, danno renale (nelle fasi più precoci), e ovviamente patologie endocrine primitive o secondarie che influenzano il metabolismo energetico e in particolare quello lipidico.

Approfondimenti: Meccanismi biologici e molecolari

Tra i geni che regolano il metabolismo lipidico, e quindi delle lipoproteine dipendenti dalla funzione insulinica, ha un ruolo particolarmente importante quello che codifica per la LPL endoteliale descritta sopra.

Nel digiuno a breve termine, ovvero nel periodo di tempo che intercorre tra i pasti, le VLDL rilasciate dal fegato vengono a maturare in funzione dell'azione della LPL. Questo enzima influenza anche il metabolismo dei chilomicroni e quindi la correzione della curva trigliceridemica prodotta dal pasto.

La ricaptazione epatica di lipoproteine ematiche ricche di trigliceridi è altrettanto importante nel controllare la trigliceridemia. Questa ricaptazione dipende sia dai livelli di espressione sia dalla risposta recettoriale verso apoproteine come la APO-E e APO-B. Altre apoproteine sono state associate ad alleli che aumentano il rischio di ipertrigliceridemie e tra questi appare avere particolare rilievo la APO-A5.

Tra i meccanismi pro-aterogenici promossi dalle alterazioni del profilo delle lipoproteine che si verificano in corso di dislipidemie secondarie a insulino-resistenza (aumento di VLDL e chilomicroni, alterato rapporto tra colesterolo totale e HDL) è inclusa una maggiore suscettibilità al danno ossidativo dei lipidi (lipoperossidazione) che le compongono (9).

Questo danno ha numerose cause molecolari che includono:

1. la carenza di difese antiossidanti (tra gli antiossidanti naturali delle lipoproteine riveste particolare importanza la vitamina E; inoltre, le lipoproteine HDL contengono la paraoxonasi, un'apoproteina con funzione perossidasi, e la APO J che sono in grado di prevenire/riparare la perossidazione lipidica)
2. la concomitanza della dislipidemia con fenomeni di alterazione dell'omeostasi dei vasi sui quali gioca un ruolo importante la funzione insulinica.

Queste alterazioni, o lesioni endoteliali precoci, coincidono con eventi di attivazione leucocitaria e vascolare con esiti microinfiammatori diffusi e lesivi dell'integrità molecolare e funzionale di lipoproteine e dell'endotelio dei vasi.

L'attivazione leucocitaria e vascolare è quindi parte della risposta infiammatoria e degenerativa conseguente all'insulino-resistenza; questa produce specie reattive dell'ossigeno (ROS) e quindi danno ossidativo sui lipidi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti, e anche sulle componenti cellulari dei vasi interessati dai suddetti eventi microinfiammatori.

La comparsa di lesioni vascolari e quindi dei foci microinfiammatori nel subendotelio altera l'epitelio endoteliale promuovendo il passaggio di lipoproteine e la chemiotassi leucocitaria, con conseguente trasformazione del tessuto vascolare per la comparsa di alterazioni fibrotiche e accumulo lipidico localizzato nei macrofagi residenti nello spazio subendoteliale (cellule schiumose).

Questi eventi biochimici sono particolarmente accelerati in corso di difetto della funzione insulinica e fanno parte dell'evoluzione delle lesioni vascolari precoci all'interno del meccanismo patogenetico dell'aterosclerosi per formare lesioni avanzate e placche che possono evolvere verso l'instabilità e la rottura con esiti trombo-ischemici. Inoltre, le lipoproteine HDL contengono componenti importanti nella difesa e nel riparo dal danno ossidativo che i ROS, prodotti dalle cellule infiammatorie e dalle lesioni vascolari, generano sui lipidi polinsaturi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti favorendo quindi la loro azione aterogena.

Tra queste componenti è particolarmente importante un'apoproteina con azione enzimatica di tipo perossidasi: la paraoxonasi (PON). La APO J è una apoproteina presente nelle HDL in associazione con la PON, ed è coinvolta nei meccanismi di riparo delle strutture lipidiche delle membrane cellulari e probabilmente anche delle lipoproteine. Il suo ruolo nella protezione endoteliale è oggetto di studio.

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.

C.T. Johansen, S. Kathiresan, R.A. Hegele. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.

C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842

Murdolo G, et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med.* 2013;65C:811-820.

R. Saxena, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge, *Nat. Genet.* 42 (2010) 142–148.

S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 819–825

T. M. Teslovich. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids, *Nature* 466 (2010) 707–713.

Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie. Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009

A. Costa et al. Classificazione delle dislipidemie

G. Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare

Caretto et al. Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia

C. Lesi et al. Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie Per consigli dietetologici e dietoterapici

V. Lagattolla et al. Schemi dietetici e alimentari per ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

Dislipidemie secondarie e insulinoresistenza: alterato rapporto HDL/LDL

Introduzione

Livelli diminuiti di colesterolo HDL, in rapporto ai livelli di colesterolo totale, e quindi di LDL, sono spesso associati a livelli aumentati di trigliceridi ematici nei soggetti affetti da sindrome metabolica (SM).

Questo fenotipo lipidemico denota un severo aumento del rischio cardiovascolare. Più in dettaglio, livelli di HDL più bassi di circa un 15-30% producono una tendenza a sviluppare un rischio più elevato di malattia cardiovascolare in età adulta (> 35-40 anni).

Ciò è particolarmente evidente nel maschio rispetto alla femmina, ed è ulteriormente aggravato dalla concomitanza di questo sintomo biochimico con una colesterolemia totale aumentata e stili di vita scorretti (ad es.: abitudine al fumo, sovralimentazione e sedentarietà). In quest'ambito è importante mantenere un rapporto ottimale tra classi di lipoproteine contenenti colesterolo, ovvero le frazioni HDL e LDL.

Infatti, il rapporto fra livelli di colesterolo totale e colesterolo HDL è stato usato come "indice lipidico di rischio cardiovascolare". Nelle dislipidemie secondarie associate a un'alterazione del rapporto tra colesterolo totale e HDL, sono particolarmente efficaci interventi sugli stili di vita, volti a correggere abitudini alimentari e sedentarietà.

Pertanto l'indagine genetica e la definizione della suscettibilità a sviluppare questo tipo di dislipidemie secondarie forniscono uno strumento essenziale per impostare in modo personalizzato interventi di prevenzione del rischio cardiovascolare, e che favoriscano un invecchiamento di successo.

Livello di suscettibilità 2

Il profilo dei polimorfismi rilevato suggerisce un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare alterazioni dei livelli di HDL associate a un difetto del metabolismo lipidico e della risposta insulinica.



Raccomandazioni

Visto il livello di aumento di suscettibilità rilevato a sviluppare alterazioni del profilo delle lipoproteine HDL, si suggerisce di prestare attenzione ai fattori di rischio ambientali (alimentazione e stili di vita in genere) associati allo sviluppo di alterazioni del profilo lipidico ematico e in particolare dei trigliceridi. Un consulto specialistico è raccomandato per definire con accuratezza il profilo metabolico attuale e quello dei fattori di rischio esistenti e futuribili. Nel caso in cui non siano presenti segni di dislipidemie e di malattia metabolica, è comunque raccomandabile definire con il proprio consulente medico e nutrizionale un programma di protezione o prevenzione primaria basato su attività fisica regolare e pianificazione alimentare tesa a controllare la quantità totale di calorie e nutrienti assunti con la dieta. Si raccomanda un'assunzione moderata di zuccheri semplici e grassi saturi e in particolare di quelli di origine animale a cui si associano in genere elevati livelli di colesterolo. Se questo profilo di suscettibilità genetica è invece presente in combinazione con fattori di rischio biochimici e clinici di sindrome metabolica, si raccomanda caldamente di riferirsi al proprio medico curante per impostare un protocollo clinico di prevenzione secondaria e eventualmente terapeutico secondo quanto previsto dalle linee guida per il trattamento di dislipidemie e degli altri tratti clinici della sindrome metabolica. Si consiglia in ogni caso di adottare un programma di attività fisica regolare e commisurato alle proprie caratteristiche fisiche, propensioni e stato di salute. L'attività fisica e alimenti di origine vegetale, e in particolare quelli ricchi in fitosteroli, hanno un effetto particolarmente benefico sui livelli ematici di colesterolo HDL e sulla colesterolemia totale. Un'eventuale diagnosi di un rapporto sfavorevole tra livelli di colesterolo totale e HDL, sia primario sia secondario a una patologia metabolica, va considerata con estrema attenzione e affrontata in modo tempestivo ed efficace visto il ruolo che questa gioca nel rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre condizioni cronico-degenerative associate all'invecchiamento.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ANGPTL3	rs2131925	T	TG
APOA5	rs964184	G	CC
APOB	rs1042034	T	AA
CETP	rs7205804	G	AG
CILP2	rs10401969	T	TT
FADS1-2-3	rs174546	T	CC
LPL	rs12678919	A	AG
TRIB1	rs2954029	A	AT

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

La diagnostica delle alterazioni della colesterolemia in rapporto al rischio cardiovascolare prevede, oltre al saggio dei livelli di colesterolo totale e delle principali frazioni di lipoproteine, HDL e LDL, una valutazione del rapporto tra i livelli di questi parametri.

Come introdotto sopra, il rapporto tra livelli di colesterolo totale e colesterolo HDL fornisce un “indice lipidico di rischio cardiovascolare”, che in un soggetto sano deve essere inferiore a 5 per l'uomo e a 4,5 per la donna. Si considerano livelli ottimali di colesterolo totale in ambo i sessi concentrazioni ematiche di 200 mg/dl. La diagnosi di ipercolesterolemia franca viene effettuata per livelli superiori a 240 mg/dl di colesterolo totale.

Per quanto riguarda i livelli delle frazioni del colesterolo, nel maschio il raggiungimento di livelli di HDL almeno uguali o superiori a 50 mg/100 ml (dl) di sangue è auspicabile, in quanto associato a una marcata riduzione del rischio cardiovascolare. Nella donna questi livelli di HDL vengono raggiunti abbastanza facilmente, grazie al ruolo che gli estrogeni hanno sul metabolismo insulinico e delle lipoproteine; pertanto, nella donna sono attesi livelli in genere uguali o superiori a 60 mg/ dl. In età post-menopausale questa propensione viene persa, e il rischio cardiovascolare aumenta in modo sensibile. In questa fase della vita della donna si deve perciò tentare di sostenere i livelli di HDL con interventi sugli stili di vita.



Approfondimenti: meccanismi biologici e molecolari

In caso di insulinoresistenza, il gene che codifica per la proteina plasmatica CETP, assieme a geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, quali quelli della APOA, B100, E ed altre, possono contribuire con aplotipi sfavorevoli a produrre livelli di colesterolo HDL anomali, in presenza di livelli di colesterolo totale normali o solo lievemente modificati. La funzione della proteina sierica CETP è importante nel coordinare l'azione che le lipoproteine HDL esercitano sul rimaneggiamento della quota di colesterolo esterificato e sui trigliceridi delle lipoproteine circolanti della serie VLDL/LDL, condizionando così la loro maturazione. Così facendo questa proteina previene la formazione di LDL troppo denso in colesterolo, e quindi aterogeniche. La CETP è quindi un punto di connessione tra metabolismo del colesterolo e dei trigliceridi, e uno snodo funzionale nella prevenzione del rischio aterogenico.

L'importanza nella patogenesi cardiovascolare della presenza di un'alterazione dei livelli di colesterolo HDL è da considerarsi in rapporto alla presenza di altre variabili cliniche, che contribuiscono alla multifattorialità di questa condizione; i fattori più importanti da considerare sono età, sesso, fumo di sigaretta, diabete e ipertensione. Queste variabili sono infatti causa di alterazioni funzionali e lesioni infiammatorie delle arterie, che diventano meno elastiche e predisposte a formare placche aterosclerotiche (per ulteriori dettagli vedi approfondimenti al pannello sulla ipertrigliceridemia).

Livelli elevati di colesterolo delle lipoproteine HDL possono suggerire un migliore controllo del flusso retrogrado (dai vasi al fegato), e quindi del riciclo, del colesterolo che potrebbe accumularsi nei vasi a livello delle lesioni arteriose durante il processo ateromatoso. Inoltre, le lipoproteine HDL contengono componenti importanti nella difesa dal danno ossidativo che i ROS, prodotti dalle cellule infiammatorie e dalle lesioni vascolari, generano sui lipidi polinsaturi e sulle apoproteine delle lipoproteine circolanti, favorendo quindi la loro azione aterogenica. Tra queste componenti è particolarmente importante un'apoproteina con azione enzimatica di tipo perossidasi: la paraoxonasi (PON). La APO J è una apoproteina presente nelle HDL in associazione con la PON, ed è coinvolta nei meccanismi di riparazione delle strutture lipidiche delle membrane cellulari e probabilmente anche delle lipoproteine. Il suo ruolo nella protezione endoteliale è oggetto di studio.

Bibliografia

1. T.M. Teslovich, Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids, *Nature* 466 (2010) 707–713.
2. C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842
3. C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
4. S. Subramanian, A. Chait. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 819–825
5. J. Dupuis, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk, *Nat. Genet.* 42 (2010) 105–116.
6. R. Saxena, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge, *Nat. Genet.* 42 (2010) 142–148.
7. Murdolo G, et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Radic Biol Med.* 2013;65C:811-820.
8. In: *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie.* Ed. A. Caretto. Edizioni Elios, Milano, 2009
 - Costa et al. Classificazione delle dislipidemie
 - Fatati et al. Lipidi, sindrome metabolica e danno cardiovascolare
 - Caretto et al. Terapia medica nutrizionale dell'ipercolesterolemia
 - Lesi et al. Trattamento dietetico delle alterazioni metaboliche associate alle dislipidemie
 - Lagattola et al. Schemi dietetici e alimentari per ipercolesterolemia e ipetrigliceridemia.
9. Galli F., Piroddi M., Annetti C., Aisa C., Floridi E., Floridi A. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 240-260.

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica delle dislipidemie secondarie

- C.T. Johansen ,S. Kathiresan , R.A. Hegele Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid Res.* 2011. 52: 189–206.
- C.T. Johansen, R.A. Hegele. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim. Biophys. Acta.* 1821 (2012) 833–842.

Controllo del peso

Introduzione

Il sovrappeso e l'obesità sono tratti fenotipici (manifestazioni somatiche) conseguenti all'accumulo nelle cellule del tessuto adiposo di grassi di deposito, essenzialmente trigliceridi (TG): questi servono da riserva energetica per far fronte al digiuno prolungato.

Così come il dimagrimento eccessivo sottende ad una condizione di malnutrizione calorico-proteica e implica gravi conseguenze per la salute, anche l'incremento di massa grassa, oltre certi limiti, può assumere significato patologico. In particolare nei soggetti obesi si osserva un aumento della prevalenza di resistenza insulinica, di rischio cardio-cerebro-vascolare e di altre gravi malattie età-dipendenti, quali alcuni tipi di tumori. Pertanto, il tessuto adiposo sottocutaneo e in parte quello viscerale (presente tra gli organi dell'addome) svolgono alternativamente attività lipogenetica o lipolitica in proporzione alla quantità di energia disponibile (bilancio omeostatico dell'energia).

Questo è un meccanismo molto efficace che, in caso di eccesso di assunzione calorica rispetto al fabbisogno (spesa energetica), esercita una compensazione metabolica, e produce l'immagazzinamento di energia dilazionabile nel tempo, per eventuali periodi di digiuno a medio-lungo termine. In conseguenza a questo ruolo fisiologico, il tessuto adiposo può aumentare il suo volume rapidamente e in proporzioni abnormi; in alcuni casi di obesità grave, quest'aumento può raggiungere diverse volte il peso totale del corpo. Se il bilancio energetico è negativo, a seguito di digiuno e/o attività fisica (bilancio tra energia in entrata e in uscita), nel tessuto adiposo prevalgono i meccanismi lipolitici, e il dimagrimento per diminuzione di massa grassa.

Oltre certi limiti, questa situazione di difetto energetico può portare a consumare anche massa muscolare. La spesa energetica (energia in uscita) è dovuta sia al metabolismo di riposo sia alla attività; mentre il primo, in condizioni normali, può variare in modo limitato in funzione dell'età e dell'assetto ormonale, il secondo è estremamente versatile, e può essere usato come il più efficace strumento di controllo della massa grassa.

Il concetto di obesità patologica si basa sui seguenti aspetti:

1. il tessuto adiposo è di fatto un organo endocrino complesso, che influenza i meccanismi endocrini e i
2. la capacità del tessuto adiposo di svolgere queste funzioni si perde frequentemente in caso di obesità
3. nei soggetti affetti da obesità patologica (obesi franchi e metabolicamente obesi), gli adipociti assumono

dei precursori staminali pre-adipocitari; al contempo, si notano livelli anomali di FFA, di ormoni e citochine infiammatorie prodotti e rilasciati in un contesto infiammatorio.

Questi mediatori molecolari dell'organo adiposo forniscono una spiegazione meccanicistica agli esiti di insulino-resistenza e rischio cardiovascolare associati all'adiposità patologica, producendo danni e alterazioni metaboliche nei vari distretti insulino-sensibili.

Mentre è ormai noto che i fattori ambientali giocano un ruolo significativo nello sviluppo di obesità patologica (sovralimentazione e sedentarietà), la ricerca negli ultimi decenni ha documentato il contributo che la genetica fornisce ai fenotipi patologici obesità-correlati.

I fattori genetici svolgono un ruolo importante nella suscettibilità individuale e nella predisposizione all'obesità, sia fisiologica sia patologica. Tra i molti geni coinvolti, alcuni sembrano avere un'influenza più rilevante, agendo sui meccanismi metabolici che regolano il bilancio tra lipogenesi e lipolisi, e a livello del sistema nervoso centrale per la regolazione dell'azione dell'insulina e della leptina, un ormone espresso dagli adipociti con azione anoressizzante e regolatoria del metabolismo.

Anche l'adiponectina, un altro fattore endocrino adiposo con un ruolo importante nella protezione vascolare, è marcatamente influenzato dall'assetto genetico.

Livello di suscettibilità 2

L'indagine dei polimorfismi mostra un grado moderatamente aumentato di suscettibilità a sviluppare sovrappeso e obesità in associazione a conseguenze metaboliche e difetti della funzione insulinica.



Raccomandazioni

Il profilo genetico consiglia un'attenta verifica specialistica del profilo antropometrico e dello stato di salute generale, da abbinare ad una valutazione degli stili di vita e in particolare dell'assunzione calorica e del grado di attività fisica. Tutto ciò al fine di rettificare eventuali condizioni di sovrappeso in essere o di prevenirne di futuribili.

Una corretta pianificazione alimentare deve essere condotta sotto la guida di un professionista esperto in nutrizione.

Va attentamente considerata l'importanza di impostare un programma di attività fisica regolare e di sufficiente intensità rispetto all'assunzione calorica, e al mantenimento di una massa magra adeguata.

Queste raccomandazioni sono essenziali per impostare un programma di base di prevenzione del rischio di sovrappeso-obesità e di disordini cardio-metabolici maggiori. Nel caso di diagnosi di sovrappeso o obesità, il ripristino del peso e della composizione corporea ideali è un obiettivo importante da ottenere nel medio termine (6 mesi) e da mantenere nel tempo sulla base di un programma specialistico in ambito clinico- nutrizionale e di training fisico.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AIF1/NCR3	rs2844479	T	TT
BCDIN3D/FAIM2	rs7138803	A	AG
BDNF	rs925946	T	GG
BDNF	rs988712	G	TG

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
FTO	rs1421085	C	TC
FTO	rs6499640	A	AG
FTO	rs8050136	A	AC
FTO	rs9939609	A	AT
Intergenic	rs10783050	C	TC
Intergenic	rs1973993	C	CC
KCNMA1	rs2116830	G	CC
KCTD15/CHST8	rs29941	C	TC
MAF	rs1424233	A	AA
MC4R	rs12970134	A	AG
MC4R	rs17782313	C	TC
NEGR1	rs2568958	A	AA
SEC16B/RASAL2	rs10913469	C	TT
TMEM18	rs7561317	G	AG
TRA2B/ETV5/DGKG	rs7647305	C	CC

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato

La definizione attenta sia del profilo antropometrico (quantità relativa ed eventualmente distribuzione compartimentale dell'adiposità, quantità relativa di massa magra e acqua corporea) sia di quello metabolico a riposo e in corso di attività fisica, è essenziale per diagnosticare la presenza di adiposità patologica e per impostare programmi d'intervento specialistici.

Il supporto di specialisti dell'ambito medico-nutrizionale e del training fisico è fondamentale per evitare insuccessi ed effetti "yo-yo", comunemente rilevati in caso di autodiagnosi e auto somministrazione di regimi dietetici restrittivi.

Nel caso di diagnosi di obesità di vario grado, si deve procedere a definire un percorso di prevenzione secondaria e eventualmente di terapia dietologica, farmacologica o chirurgica per correggere il peso corporeo e le eventuali conseguenze cardiometaboliche e cliniche di altro genere. In questi casi è molto importante impostare un programma di attività fisica adeguato a prevenire ed eventualmente correggere difetti metabolici e danno vascolare secondario a obesità patologica.

Valutazioni della composizione corporea in termini di massa magra (soprattutto della massa muscolare scheletrica) sono fondamentali per completare le valutazioni che definiscono la capacità metabolica teorica dell'individuo, per il calcolo della quale sono stati proposti vari algoritmi. Questa va verificata con test funzionali in cui il consumo di ossigeno e la produzione di CO₂ sono definiti in base alla compliance respiratoria polmonare e dei tessuti.

Altre valutazioni metaboliche possono essere svolte in rapporto alla definizione della risposta insulinica e della produzione di intermedi metabolici quali FFA, acido lattico, e corpi chetonici, quadro lipidico, ecc.

Cenni su meccanismi biologici / biochimici

L'accumulo di massa grassa è il frutto della sintesi di TG che avviene in modo fisiologico e con molta efficacia nel tessuto adiposo sottocutaneo dell'area addominale e nell'adipe viscerale. La sintesi e l'accumulo di TG rispecchiano un bilancio energetico positivo, ovvero un'assunzione di calorie, tramite l'alimentazione, che supera i fabbisogni dovuti alla spesa energetica dettata dal metabolismo a riposo e dalla attività.

Nel digiuno i processi lipolitici idrolizzano i TG del tessuto adiposo, mettendo a disposizione acidi grassi liberi (FFA) per far fronte alle esigenze energetiche dei vari organi. Al contempo, la produzione ex novo di glucosio (gluconeogenesi), a partire da intermedi glicolitici e soprattutto da aminoacidi, viene incentivata per mantenere costanti glicemia e flusso di glucosio nei tessuti.

Nel caso del digiuno severo, questi eventi prevedono, oltre alla perdita di grasso di deposito, anche un notevole catabolismo proteico con conseguente "autocannibalismo" e comparsa del fenotipo cachettico da demolizione massiccia della muscolatura scheletrica, che si osserva nei casi di malnutrizione grave.

L'accumulo di tessuto adiposo in tempi di abbondanza serve quindi a prevenire questo tipo di conseguenze estreme, riflettendo un meccanismo evolutivo molto importante di difesa da condizioni di grave carenza di cibo. I geni della nostra specie utili a questo meccanismo evolutivo e agli altri meccanismi di regolazione metabolica, sono il frutto di centinaia di migliaia di anni di esposizione a carestie alimentari e intenso lavoro fisico (per la ricerca di cibo e lo svolgimento di ogni altra attività).

L'esposizione a sovralimentazione e il grado elevato di sedentarietà dei nostri giorni sono in conflitto quindi con l'assetto genico da "risparmiatori metabolici", producendo il fenotipo sovrappeso-obeso e le conseguenze metaboliche che ad esso si associano con elevata frequenza.

Lipotossicità e microinfiammazione nell'obesità patologica

Le modifiche funzionali ed endocrine del tessuto adiposo di soggetti insulino-resistenti sembrano essere associate ad una crescita in volume delle cellule adipose e ad una ridotta capacità di differenziamento dei loro precursori staminali mesenchimali.

Queste alterazioni riducono la capacità di compensazione metabolica del tessuto, e sono state scoperte favorire la conversione degli adipociti in un fenotipo pro-infiammatorio, con rilascio anomalo di mediatori endocrini e infiammatori, e ridotta capacità di immagazzinare in modo corretto di FFA. Di conseguenza, nei soggetti obesi insulino-resistenti si osservano eventi microinfiammatori e livelli aumentati di FFA in circolo, e depositati in modo discrasico tra le cellule nei tessuti.

Nel complesso, questi eventi producono un quadro di lipotossicità e di danno di tipo cronico-degenerativo in vari distretti, a partire da quelli insulino-sensibili e più coinvolti nel controllo metabolico generale, quali fegato e muscolo.

Bibliografia

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva:WHO;1998.
2. American Medical Association. Recognition of obesity as a disease. Resolution 420(A-13); 2013
3. Despres, J. P.; Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444:881–887; 2006.
4. Cinti, S. The adipose organ at a glance. *Dis. Models Mech* 5:588–594; 2012.
5. Virtue, S.; Vidal-Puig, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome: an allostatic perspective. *Biochim. Biophys. Acta* 1801:338–349; 2010.
6. Murdolo G. et al. Lipokines and oxysterols: Novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. *Free Rad Biol Med.* 65 (2013) 811–820

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica dell'obesità

- Ching-Ti-Liu et al. Assessment of Gene-by-Sex Interaction Effect on Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res.* 2012 October; 27(10): 2051–2064
- D.A. Hernandez et al. in VDR and COLIA1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 85 (2003), pp. S14–S18
- J.Ahn et al Genome-wide association study of circulating vitamin D levels *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 13
- K.Estrada et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 November; 44(5): 491-501–1206
- Lei Zhang et al. Multi-stage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *HMG Advance Access published November 17, 2013*
- O M E Albagha et, at. Association of oestrogen receptor a gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone *J Med Genet* 2005;42:240–246.
- R.D. Mittal et al. Polymorphism of Codon 447 Calcitonin Receptor Gene *Int J Hum Genet*, 3(3): 175-177 (2003)
- S.Khosla et al. Relationship of Estrogen Receptor Genotypes to Bone Mineral Density and to Rates of Bone Loss in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(4):1808–1816
- Styrkarsdottir U. Et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29; 358(22):2355-65.
- WANG Ke-jie et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis *Chinese Medical Journal* 2012;125(14):2589-2597
- Xiang-Hong Xu et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009

Update Endocr Rev. 2010 August; 31(4): 447–505.

Yan Guo et al IL21R and PTH May Underlie Variation of Femoral Neck Bone Mineral Density as Revealed by a Genome-wide Association Study Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 25, No. 5, May 2010, pp 1042–1048

Yao-Zhong Liu et al. Powerful Bivariate Genome-Wide Association Analyses Suggest the SOX6 Gene Influencing Both Obesity and Osteoporosis Phenotypes in Males PloS ONE, 1 August 2009, Volume 4, Issue 8

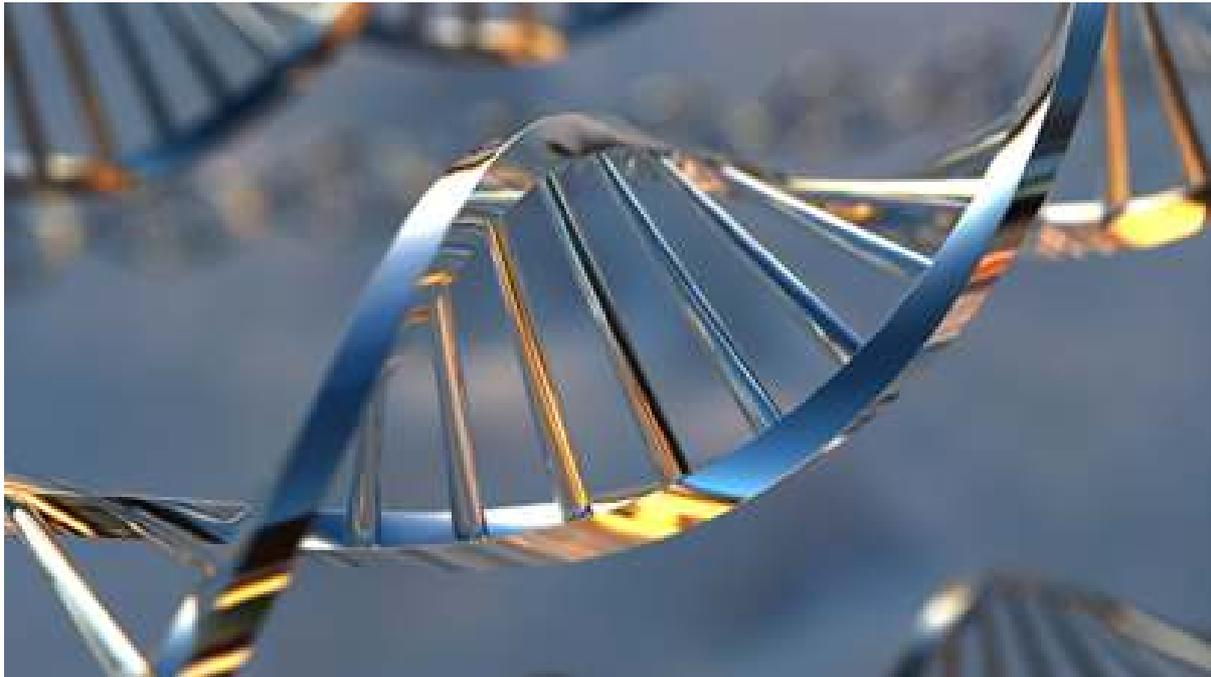
Yi-Hsiang Hsu and Douglas P. Kiel et al. Genome-Wide Association Studies of Skeletal Phenotypes: What We Have Learned and Where We Are Headed J Clin Endocrinol Metab. 2012 October; 97(10): E1958–E1977.

Yi-Hsiang Hsu et al. An Integration of Genome-Wide Association Study and Gene Expression Profiling to Prioritize the Discovery of Novel Susceptibility Loci for Osteoporosis-Related Traits. Plo 2010 Jun 10;6 (6)



Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una malattia caratterizzata dall'accumulo di grasso (steatosi) nel fegato, all'interno degli epatociti (cellule del fegato). Considerata in passato come una condizione benigna, in realtà la NAFLD può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita steatoepatite non alcolica (Non Alcoholic Steato-Hepatitis, NASH) fino alla fibrosi.



Steatosi epatica con rischio di progressione

Introduzione

Tuttora non esistono certezze codificate in linee guida relative al percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da NAFLD/NASH. La forma primitiva di NAFLD ha nell'insulino-resistenza e nelle alterazioni di altri ormoni regolanti il metabolismo glucidico e lipidico (leptina, adiponectina) e nell'aumento di alcune citochine (Tumor Necrosis Factor [TNF]- α , interleuchine ecc.) i momenti patogenetici principali.

A livello epatico, l'iperinsulinemia blocca l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi che di conseguenza si accumulano e vengono poi in parte metabolizzati dai perossisomi e dai microsomi con produzione di specie reattive dell'ossigeno e perossidazione lipidica.

Questi fenomeni di secondo livello rappresentano i fattori determinanti lo sviluppo di NASH, forma più aggressiva, caratterizzata da potenzialità evolutive.



Livello di suscettibilità 1

In assenza di diabete mellito oppure sindrome metabolica (almeno 3 tra: ipertensione, elevati trigliceridi o bassi livelli di HDL, obesità centrale, iperglicemia a digiuno), il rischio di progressione appare basso.



Raccomandazioni

Evitare di fare una vita sedentaria e migliorare la propria alimentazione favorendo il consumo di fibre e riducendo il consumo di zuccheri (in particolare il fruttosio) ed i grassi saturi. Fare attenzione a consumare prodotti 'senza zucchero' (potrebbero contenere grassi idrogenati ed essere ipercalorici). Non consumare alcolici. Consigliato fare visionare il test al proprio epatologo al fine di ottimizzare il proprio programma di controlli e di terapia per la patologia epatica

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
GCKR	rs780094	T	AA
HFE, LOC108783645	rs1800562	A	GG
KLF6	rs3750861	C	CC

Bibliografia

- Al-Serri A., et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol.* 2012 Feb;56(2):448-54.
- Carulli L., et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2009 Nov;41(11):823-8
- De Nicola S., et al. Interaction between PNPLA3 I148M variant and age at infection in determining fibrosis progression in chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2014 Aug 29;9(8).
- Di Marco V., et al. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassemia patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica.* 2012 May;97(5):679-86.
- Dongiovanni P., et al. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5219-38.
- Dongiovanni P., et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010 Feb;59(2):267-73.
- Dongiovanni P., et al. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 7;19(41):6969-78.
- Dongiovanni P., et al. TM6SF2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology.* 2014 Sep 24.
- Fares R., et al. The UCP2 -866 G>A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2014 Oct 28.
- Gambino R., et al. Polymorphism in microsomal triglyceride transfer protein: a link between liver disease and atherogenic postprandial lipid profile in NASH? *Hepatology.* 2007 May;45(5):1097-107.
- Jiao J., et al. Hepatic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009 May;25(3):223-9.
- Liu YL., et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014 Jun 30;5:4309.
- Manti S., et al. Nonalcoholic Fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis in childhood: endocrine-metabolic "mal-programming". *Hepat Mon.* 2014 May 1;14(5):e17641.
- Miele L., et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008 Jul;135(1):282-291.
- Musso G., et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology.* 2008 Apr;47(4):1167-77.
- Nelson JE., et al. HFE C282Y mutations are associated with advanced hepatic fibrosis in Caucasians with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007 Sep;46(3):723-9.
- Petta S., et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014 Feb 3;9(2):e87523.

- Rotman Y., et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):894-903.
- Sookoian S., et al. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 Jun;53(6):1883-94.
- Sookoian S., et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res*. 2009 Oct;50(10):2111-6.
- Speliotes EK., et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011 Mar;7(3):e1001324.
- Valenti L., et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1209-17.
- Valenti L., et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1274-80.
- Wasmuth HE., et al. The fractalkine receptor CX3CR1 is involved in liver fibrosis due to chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2008 Feb;48(2):208-15.
- Younossi ZM., et al. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(1):3-14.



Suscettibilita' osteoporotica

L'osteoporosi è la forma più comune tra i processi età-dipendenti di alterazione del tessuto osseo e di aumento della sua fragilità. Questa condizione accresce il rischio di fratture anche gravi dei principali distretti ossei (in particolare: femore e corpi vertebrali). Si calcola che, attualmente nel mondo, circa 200 milioni di persone siano affette da osteoporosi. Solo in Europa, USA e Giappone, l'osteoporosi colpisce più di 75 milioni di persone.

La tendenza all'allungamento della vita media e all'invecchiamento delle popolazioni, in mancanza di seri interventi di prevenzione, determinerà nei prossimi decenni un significativo aumento dei casi. Ogni anno, in Europa e USA, si verificano più di 2,3 milioni di fratture da osteoporosi. Nel 1990, nel mondo, le fratture del femore sono state stimate in numero pari a 1,6 milioni e per il 2050 se ne prevedono 6,3 milioni.

Nel caso di fratture di femore, specie nell'anziano, il ricovero in ospedale è indispensabile e nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento chirurgico con inserimento di protesi. L'osteoporosi causa anche fratture alle ossa della spina dorsale, cioè alle vertebre. Queste fratture, chiamate in inglese "crush fractures" e in italiano "schiacciamento vertebrale", determinano una compressione della colonna vertebrale, con conseguente diminuzione della statura corporea.

Questa condizione è ampiamente diffusa sia nelle popolazioni del mondo occidentale sia asiatiche, ed è perciò una questione che interessa la salute pubblica a livello globale con costi elevati in abito socio-sanitario ed assistenziale. L'impatto di questa condizione e degli esiti da fratture sulle condizioni di vita e sull'insorgenza di patologie correlate o favorite da inabilità, è elevato specie nella donna e nell'anziano.

Le caratteristiche genetiche individuali giocano un ruolo significativo nello sviluppo di queste condizioni. Si stima, infatti, che tra il 75 e 85% della variazione nella densità ossea (Bone Mass Density o BMD) di popolazione e nell'arco di vita di un individuo sia di origine genetica. I tratti e il meccanismo genetico che aumenta il rischio di osteoporosi sono complessi e in gran parte sconosciuti. Complessa è anche l'interazione tra geni e fattori ambientali predisponenti la comparsa di questa malattia così come di altre patologie multifattoriali a elevata prevalenza nell'età avanzata.

I geni identificati sinora spiegano solo una parte della componente ereditabile dell'osteoporosi, ma molti altri emergeranno dagli studi attualmente in corso. Già oggi, le conoscenze disponibili possono fornire un contributo importante per valutare il rischio di sviluppare questa condizione, e per inquadrare il paziente o il soggetto a rischio secondo un approccio mirato e personalizzato.

Queste indagini genetiche sono uno strumento importante per il clinico da utilizzare a corredo di pratiche standardizzate di screening, monitoraggio, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. In questo test si propone un pannello di marcatori basato su evidenze statistiche e funzionali, validato da recenti analisi condotte su vaste popolazioni di soggetti affetti da sindrome da fragilità ossea e sani.

Di fatto, la genotipizzazione di centinaia di migliaia di individui ha prodotto dati utili a identificare una serie di geni che correlano con i marcatori delle istopatologia ossea proponendo nuovi meccanismi biologici e indicatori clinici dell'osteoporosi. La maggior parte dei geni selezionati si colloca su vie metaboliche e funzionali rilevanti per il metabolismo e la istopatologia dell'apparato osseo: ruolo degli ormoni steroidei, e in particolare degli estrogeni, vitamina D, bilancio del calcio e del fosforo, regolazione delle cellule che rimodellano l'osso (osteoblasti che producono massa ossea, e osteoclasti, che la riducono).

La sommatoria ponderata di questi tratti di suscettibilità consente di ottenere una stima della predisposizione individuale a sviluppare questa condizione e di impostare interventi preventivi e terapeutici personalizzati.

Metabolismo osseo

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dell'apparato scheletrico, caratterizzata da una bassa densità minerale ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo; le ossa divengono più fragili e sono esposte a un maggior rischio di frattura anche in seguito a lievi urti o cadute.

L'osteoporosi è una malattia che in molti casi si può e si deve prevenire. La "qualità" del nostro osso si determina soprattutto nei primi 25-30 anni di vita, il periodo della crescita e dello sviluppo. Si può quindi dire che la vera prevenzione dell'osteoporosi deve iniziare fin da giovanissimi. Chi al termine dello sviluppo ha raggiunto un picco di massa ossea elevato, manifesterà un minor rischio di osteoporosi.



Nella maggior parte dei casi l'osteoporosi non dà segnali premonitori e si manifesta improvvisamente con una delle tipiche fratture "da fragilità ossea" dell'anziano a seguito di traumi anche molto lievi e banali che interessano distretti quali:

polso, coste, vertebre, bacino o femore.

Per queste ragioni, conoscere in largo anticipo nell'arco di vita il grado di suscettibilità a manifestare questa condizione può essere molto importante. Con l'avanzare dell'età e in particolare nelle donne che si avvicinano alla menopausa, bisogna valutare in modo accurato la propensione individuale a sviluppare osteoporosi analizzando fattori di rischio e indicatori clinici precoci.

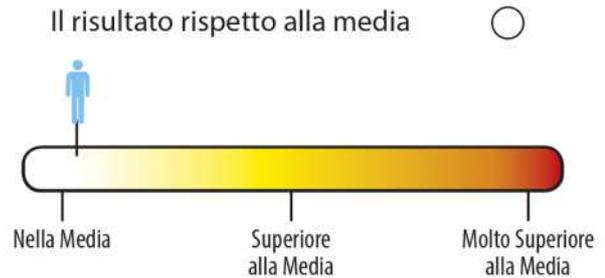
La prevenzione dell'osteoporosi è un obiettivo che si può realizzare essenzialmente con l'informazione e lo screening.

Suscettibilità' osteoporotica

Gli stili di vita, e in particolare alcuni fattori dietetici, giocano un ruolo importante nella prevenzione e nel controllo dell'osteoporosi.

Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico rilevato definisce una suscettibilità a manifestare un'aumentata fragilità ossea e osteoporosi pari a quella della popolazione sana di riferimento.



Raccomandazioni

La presenza di tratti genetici favorevoli suggerisce un'evoluzione positiva della fisiopatologia ossea nell'arco di vita con una predisposizione a sviluppare osteoporosi nella media della popolazione generale; quest'evoluzione, comunque, deve essere attentamente valutata con l'aiuto di un consulto specialistico che tenga conto sia del ruolo delle componenti genetiche individuali sia dei fattori di rischio legati all'età e ambientali.

La prevenzione dei fattori modificabili di rischio dell'osteoporosi è importante e si basa sia sulle abitudini alimentari (assunzione di fattori essenziali come vitamina D e K, e di calcio e fosforo) sia sull'attività fisica che deve essere praticata sin dalla più giovane età. Anche l'esposizione al sole è un fattore di prevenzione fondamentale visto il ruolo che l'esposizione cutanea alla luce solare ha nel metabolismo della vitamina D.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	A	GG
CTNNB1	rs430727	T	AA
CTR	rs1801197	A	TC
EPS8LS,CSF1	rs10494112	G	AG
ESR1	rs1038304	G	AG
ESR1	rs6929137	A	AA
ESR1	rs2234693	T	TC
ESR1	rs9340799	A	AG
FAM3C	rs7776725	T	CC

Suscettibilità' osteoporotica

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
LRP5	rs3736228	T	CC
LRP5	rs4988321	A	GG
STARD3NL	rs6959212	T	CC
TNFRSF11A	rs2957128	A	GG
TNFRSF11A-RANK	rs3018362	A	GG
TNFRSF11B(Osteoprotegerina)-OPG	rs4355801	A	AA
TNFRSF11B(Osteoprotegerina)-OPG	rs6469804	A	AA
TNFRSF11B(Osteoprotegerina)-OPG	rs6993813	C	CC
TNFSF11-RANKL(AKAP11)	rs9594738	T	TC
VDR	rs1544410	T	AA
VDR	rs731236	A	CC
WNT16	rs2707466	C	AA
ZBTB40	rs6696981	G	GG
ZBTB40	rs7524102	A	AA

Approfondimenti diagnostici

Stili di vita: strategie di protezione ossea e prevenzione dell'osteoporosi

Con l'età, la perdita di massa ossea e l'indebolimento dell'apparato scheletrico sono tendenze fisiologiche e inevitabili.

Ciononostante, l'entità di questi eventi e la velocità con cui progrediscono varia sensibilmente a livello interindividuale a seguito di fattori genetici sia ambientali.

Un fattore che contrasta la fisiologica diminuzione età-dipendente della massa ossea, è la quantità di matrice che si deposita nel tessuto osseo entro circa i primi 30 anni di vita, termine in cui l'apparato osseo raggiunge la sua massima robustezza.

Il culmine dell'accrescimento osseo è descritto col termine di "picco di massa ossea". Tanto maggiore è il picco di massa ossea, tanto migliore sarà la prospettiva di mantenere un apparato scheletrico efficiente in tarda età. Pertanto la prevenzione dell'osteoporosi inizia già in età giovanile.

Il calcio è importante nell'età infantile per la formazione di un apparato osseo robusto e integro anche in età avanzata. È perciò importante assumere adeguate quantità di calcio nell'infanzia e nell'adolescenza; più tardi, quando le ossa cominceranno a perdere calcio bisognerà supplire adeguatamente il calcio mancante.

Quindi dal punto di vista dietetico e degli stili di vita, la prevenzione dell'osteoporosi parte da una dieta sufficientemente ricca in calcio e che sia varia e adeguata ai fabbisogni imposti dall'età. Latte e derivati sono ricchi di questo sale e, se necessario, si può ricorrere a un integratore alimentare a base di calcio. Altri cardini della prevenzione dell'osteoporosi sono una moderata ma regolare attività fisica e livelli ottimali di vitamina D. Quest'ultima serve ad assorbire il calcio nell'intestino.

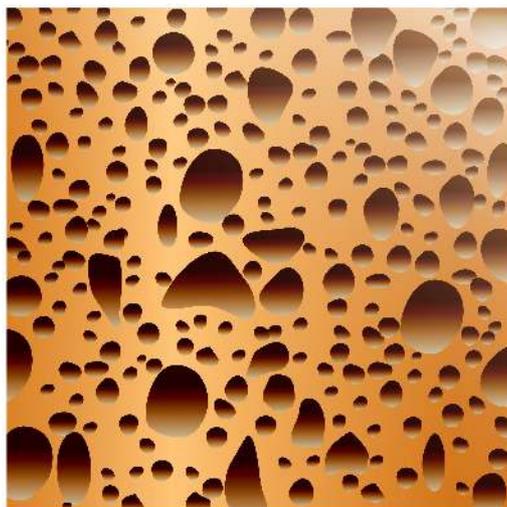
La vitamina D si forma in quantità in genere sufficienti nella pelle per azione della luce del sole a partire da un metabolita del colesterolo che subisce ulteriori step di attivazione metabolica nel fegato e nel rene. Una certa esposizione alla luce solare della pelle è quindi importante ed è in genere facilmente ottenuta alle nostre latitudini con alcune ore di vita all'aria aperta. Una quota di vitamina viene anche introdotta con la dieta. Negli anziani e soprattutto nelle donne, e in caso di alcune patologie (soprattutto epatiche e renali), può essere indicato un supplemento di vitamina D. Sono fattori di rischio aggiuntivi il fumo di tabacco e un'eccessiva assunzione di alcolici.

Diagnostica e monitoraggio osseo

L'integrità strutturale e funzionale dell'apparato scheletrico va monitorata costantemente durante l'invecchiamento e con particolare attenzione in alcune popolazioni a rischio in cui il livello di sorveglianza va aumentato con opportune misure di monitoraggio clinico. Tra queste rientrano ad esempio: la donna in perimenopausa e menopausa, soggetti affetti da particolari patologie quali il danno renale cronico e alcune sindromi del tratto gastro-intestinale, e in caso di terapie che interferiscano con i livelli di ormoni steroidei.

Il principale parametro diagnostico e prognostico per le sindromi da aumentata fragilità ossea è la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD). Questa si determina mediante esami strumentali. A questo tipo di valutazione possono essere abbinate indagini di laboratorio del metabolismo fosfo-calcico e dei livelli di vitamina D. La presenza di fratture e riduzioni vertebrali viene monitorata nei soggetti a rischio con le tecniche di diagnostica per immagini di routine.

I profili di rischio indicati nel report genetico non hanno carattere prognostico o diagnostico, ma possono indicare al clinico o al nutrizionista indicazioni sulla suscettibilità osteoporotica individuale e sulle strategie di monitoraggio del rischio e di prevenzione più precoci da adottare.



OSTEOPOROSIS



NORMAL BONE

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica dell'osteoporosi

Ching-Ti-Liu et al. Assessment of Gene-by-Sex Interaction Effect on Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res.* 2012 October ; 27(10): 2051–2064

D.A. Hernandez et al. in VDR and COLIA1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 85 (2003), pp. S14–S18

Jiyoung Ahn et al Genome-wide association study of circulating vitamin D levels *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 13

K.Estrada et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet.* 2012 November; 44(5): 491-501–1206

Lei Zhang et al. Multi-stage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *HMG Advance Access published* November 17, 2013

O M E Albagha et, at. Association of oestrogen receptor a gene polymorphisms with postmenopausal bone loss, bone mass, and quantitative ultrasound properties of bone *J Med Genet* 2005;42:240–246.

R.D. Mittal et al. Polymorphism of Codon 447 Calcitonin Receptor Gene *Int J Hum Genet*, 3(3): 175-177 (2003)

S.Khosla et al. Relationship of Estrogen Receptor Genotypes to Bone Mineral Density and to Rates of Bone Loss in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(4):1808–1816

Styrkarsdottir U. Et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2355-65.

Val Mann et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest.* 107:899–907 (2001).

WANG Ke-jie et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density: a meta-analysis *Chinese Medical Journal* 2012;125(14):2589-2597

Xiang-Hong Xu et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009 Update *Endocr Rev.* 2010 August; 31(4): 447–505.

Yan Guo et al IL21R and PTH May Underlie Variation of Femoral Neck Bone Mineral Density as Revealed by a Genome-wide Association Study *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 25, No. 5, May 2010, pp 1042–1048

Yao-Zhong Liu et al. Powerful Bivariate Genome-Wide Association Analyses Suggest the SOX6 Gene Influencing Both Obesity and Osteoporosis Phenotypes in Males *PloS ONE*, 1 August 2009,

Volume 4, Issue 8

Yi-Hsiang Hsu and Douglas P. Kiel et al. Genome-Wide Association Studies of Skeletal Phenotypes: What We Have Learned and Where We Are Headed J Clin Endocrinol Metab. 2012 October; 97(10): E1958–E1977.

Yi-Hsiang Hsu et al. An Integration of Genome-Wide Association Study and Gene Expression Profiling to Prioritize the Discovery of Novel Susceptibility Loci for Osteoporosis-Related Traits. Plo 2010 Jun 10;6

VDR1

Introduzione

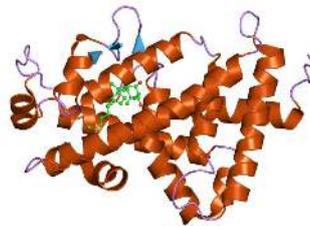
Il gene VDR fornisce istruzioni per produrre una proteina chiamata recettore della vitamina D (VDR), che consente all'organismo di rispondere alla vitamina D.

Questa vitamina può essere acquisita da alimenti nella dieta o prodotta nel corpo con l'aiuto dell'esposizione alla luce solare.

La vitamina D è coinvolta nel mantenimento del corretto equilibrio di diversi minerali nel corpo, tra cui calcio e fosfato, che sono essenziali per la normale formazione di ossa e denti. Uno dei ruoli principali della vitamina D è il controllo dell'assorbimento di calcio e fosfato dall'intestino nel sangue. La vitamina D è anche coinvolta in diversi processi non correlati alla formazione di ossa e denti.

La proteina VDR si lega (lega) alla forma attiva di vitamina D, nota come calcitriolo. Questa interazione consente a VDR di collaborare con un'altra proteina chiamata recettore del retinoide X (RXR). Il complesso risultante si lega quindi a particolari regioni del DNA, note come elementi di risposta della vitamina D, e regola l'attività dei geni sensibili alla vitamina D. Attivando o disattivando questi geni, il complesso aiuta a controllare l'assorbimento di calcio e fosfato e altri processi.

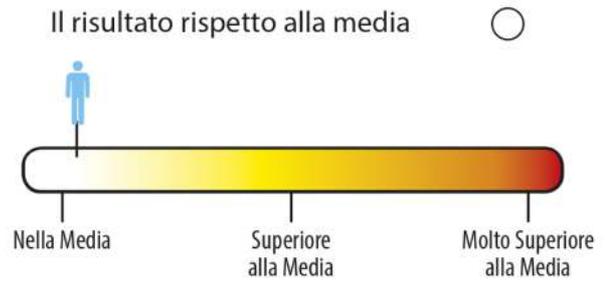
Sebbene il meccanismo non sia completamente compreso, la proteina VDR è anche coinvolta nella crescita dei capelli. Gli studi suggeriscono che questo processo non richiede il legame con il calcitriolo.



Disegno del recettore

Pannello VDR1: Livello 1

Wild type (genotipo comune)



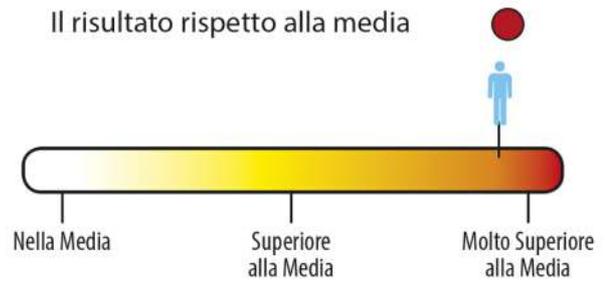
Pannello VDR1: Livello 1

Risultato dell'analisi di laboratorio

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs2228570	G	AA

Pannello VDR2 - Livello 3

E' presente una doppia copia dell'allele di rischio (omozigosi).



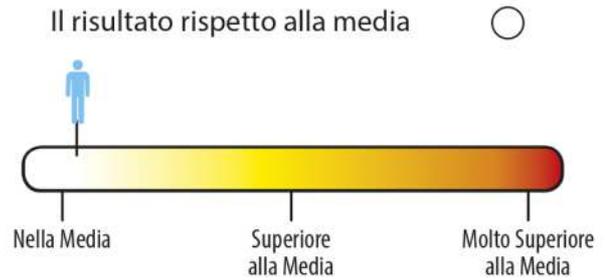
Pannello VDR2 - Livello 3

Risultato dell'analisi

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs731236	G	CC

Pannello VDR3 - Livello 1

Wild type (genotipo comune).



Pannello VDR3 - Livello 1

Risultati delle analisi

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs1544410	T	AA



Dipendenze

In questo capitolo analizzeremo il grado di sensibilità genetica alla nicotina e all'alcol.

Tutti sanno ormai che il fumo, il consumo di alcol, una dieta inadeguata e la mancanza di attività fisica sono caratteristiche di uno stile di vita non ottimale e sono la conseguenza di molti problemi di salute.

Nel caso in cui tu sia un fumatore e propenso all'uso di alcolici, si consiglia di modificare preventivamente tali abitudini, poiché la possibilità che questi abitudini si trasformino in dipendenza è molto alta.

Dipendenza da alcol

Introduzione

La dipendenza da alcol è un grave problema sociale di salute. La dipendenza da alcol è spesso causa di problemi individuali, sia comportamentali sia psicologici.

La persona, anche se si rende conto che l'alcol gli sta causando problemi sia fisici che mentali, non riesce comunque a farne a meno.

Studi recenti di familiarità e su fratelli gemelli omozigoti dimostrano come il corredo genetico influenzi la suscettibilità a sviluppare questa condizione. Si stima che circa il 65% della predisposizione alla dipendenza da alcol è genetica. A livello molecolare, l'origine della dipendenza da alcol è estremamente complessa, poiché il fenomeno è influenzato da diversi geni, ed ogni gene determina una sua influenza che produce quindi la marcata variabilità inter-individuale del fenomeno.

Abbiamo perciò preso in esame, nell'analisi personalizzata, i geni che sono stati confermati da molti studi come responsabili di una forte influenza sulla dipendenza da alcol.



Livello di suscettibilità 2

L'indagine genetica suggerisce una suscettibilità moderatamente aumentata a sviluppare dipendenza dall'alcol.



Raccomandazioni

In questo caso, anche se il rischio per la dipendenza da alcol è più elevato rispetto alla media, ciò non significa che si debba rinunciare a combatterla, la conseguenza è diventare alcolizzati.

La volontà e la determinazione sono fondamentali nel non consumare eccessivamente bevande alcoliche. In occasioni speciali, scegliere bevande analcoliche o a basso tasso alcolico. In tali occasioni ricordarsi che le sensazioni piacevoli dell'alcol scompaiono non appena si beve troppo. In caso di dipendenza da alcol, consigliamo di consultare il medico curante, che saprà consigliare per il meglio.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ADH1BADH1C	rs1789891	A	CC
FAF1	rs3827730	C	TT
Intergenic	rs12388359	T	TT
Intergenic	rs36563	A	CC
OXTR	rs237899	A	AG
PECR	rs7590720	G	AA
SGCG	rs4770403	A	GG
WDR7	rs17750015	C	TC

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della dipendenza da alcol:

Edenberg, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet.* 2006 May 1;15(9):1539-49.

Edwards AC, et al. Depressive symptoms and alcohol use are genetically and environmentally correlated across adolescence. *2011 Psychiatr Genet. Behav Genet.* 2011 Jul;41(4):476-87.

Frank J, et al. Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addict Biol.* 2012 Jan;17(1):171-80.

Koller, et al. Possible association between OPRM1 genetic variance at the 118 locus and alcohol dependence in a large treatment sample: relationship to alcohol dependence symptoms. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Jul;36(7):1230-6.

Kuo P. H., et al. Associations of glutamate decarboxylase genes with initial sensitivity and age-at-onset of alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Apr 1;101(1-2):80-7.

Landgren, et al. Association of pro-ghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Dec;32(12):2054-61.

Le Strat, et al. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC.



Dipendenza da nicotina

Introduzione

Il fumo è ormai da anni dimostrato essere la causa di innumerevoli patologie mediche gravi, che possono anche essere associate a una morte prematura. È sufficiente ricordare che una persona ogni dieci (o la metà dei fumatori regolari in tutto il mondo), muore a causa delle conseguenze del fumo. Nonostante questo fatto, il fumo rimane un'abitudine molto frequente e sono ancora poche le persone che smettono definitivamente.

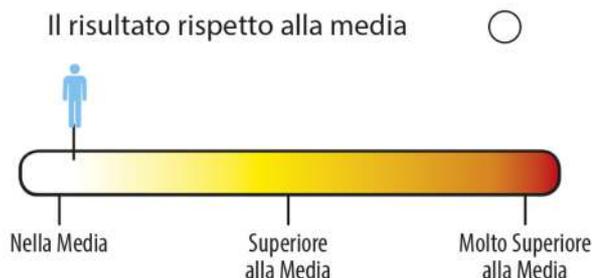
Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono meno del 5% le persone che hanno smesso di fumare senza alcun aiuto ed a distanza di un anno sono ancora non fumatori. Il fumo provoca dipendenza psicologica e la nicotina ne è il composto responsabile. Si lega a speciali recettori nel cervello, provocando apparentemente una sensazione di confortevole piacere. Questi recettori differiscono leggermente tra le persone e anche la dipendenza ed il rapporto con il fumo non è uguale per tutti. Questo è il motivo per cui alcune persone sono più dipendenti dalla nicotina rispetto ad altre.

I ricercatori hanno scoperto che una mutazione nel gene *CHRNA3* non influenza la decisione di iniziare a fumare, ma ne influenza la quantità e cioè il numero di sigarette fumate, provocando così una maggiore dipendenza dalla nicotina. Questo è il motivo per cui le persone con un *CHRNA3* gene mutato hanno più difficoltà a smettere di fumare.



Livello di suscettibilità 1

L'indagine del corredo genetico mostra due varianti favorevoli del gene CHRNA3, condizione che determina un basso livello di suscettibilità a sviluppare dipendenza da nicotina.



Raccomandazioni

Circa il 38% della popolazione possiede questa stessa configurazione genetica.

Se non si è un fumatore, esiste una scarsa possibilità che si possa diventare dipendente dalla nicotina, questo comunque non è un buon motivo per iniziare a fumare.

Nel caso in cui si fosse un fumatore, sarà più facile smettere rispetto alle persone con un corredo genetico sfavorevole.

Tuttavia è utile cercare di seguire i nostri consigli. Non consolarsi pensando che una sigaretta non faccia male. Fumare ha tra l'altro, un effetto sfavorevole sul livello di colesterolo HDL e provoca un aumento della formazione di radicali liberi. L'esistenza di troppi radicali liberi nel corpo, provoca un attacco ed un danneggiamento delle cellule sane.

Fumare sigarette per te non è piacevole. Cercare se possibile di non abbinare il fumo con il caffè. Soggiornare all'aperto il più spesso possibile, ed evitare i luoghi dove è permesso fumare.

Chi ha utilizzato questi accorgimenti, ha trovato un'ulteriore motivazione per smettere di fumare.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
AGPHD1	rs8034191	C	CC
CHRNA3	rs1051730	T	TT
Intergenic	rs2036527	T	TT
Intergenic	rs2836823	T	CC

Bibliografia

Voci bibliografiche rilevanti sulla genetica della dipendenza da nicotina:

- Bierut LJ, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 2008 Sep;165(9):1163-71.
- Bierut, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet*. 2007 Jan 1;16(1):24-35.
- Chen X., et al. Variants in nicotinic acetylcholine receptors $\alpha 5$ and $\alpha 3$ increase risks to nicotine dependence 2009 *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 October 5; 150B(7): 926–933.
- Laucht M., et al. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Jun;47(6):673-81.
- Munafò, et al. Association between genetic variants on chromosome 15q25 locus and objective measures of tobacco exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2012 May 16;104(10):740-8.
- Saccone F., et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2007 January 1; 16(1): 36–49.
- Saccone L., et al. Multiple Distinct Risk Loci for Nicotine Dependence Identified by Dense Coverage of the Complete Family of Nicotinic Receptor Subunit (CHRN) Genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 June 5; 150B(4): 453–466.
- Stevens L., et al. Nicotinic Receptor Gene Variants Influence Susceptibility to Heavy Smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 December ; 17(12): 3517–3525.
- Zhang, et al. The mu-opioid receptor gene and smoking initiation and nicotine dependence. 2006 *Behav Brain Funct*. *Behav Brain Funct*. 2006 Aug 4;2:28. 6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Jan;32(1):27-35.
- Seneviratne C., et al. Characterization of a functional polymorphism in the 3'UTR of SLC6A4 and its association with drinking intensity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 February ; 33(2): 332–339.
- Treutlein J., et al. Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):773-84.
- Van den Wildenberg, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jan;31(1):1-10.
- Wang JC., et al. Genetic variation in the CHRNA5 gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence 2009 *Mol Psychiatry*. *Molecular Psychiatry* (2009) 14, 501–510.



Struttura corporea

La genetica determina la risposta di un individuo per l'ambiente circostante.

Recentemente, alcune delle singole variazioni genetiche che contribuiscono alla performance atletica e all'insorgenza di lesioni muscolo-scheletriche, in particolare nei tendini e dei legamenti, dei tessuti, sono stati identificati.

Tuttavia, l'identificazione del background genetico correlato alla suscettibilità riguardante lesioni e prestazioni fisiche degli atleti è impegnativo e ancora ulteriori studi devono essere eseguiti per stabilire il ruolo specifico di ciascun gene e il potenziale effetto dell'interazione di questi.

Ad esempio quando si parla di tendinopatia essa non è sempre correlata al sovraccarico meccanico, il che suggerisce che il carico meccanico non è l'unico fattore di rischio, poiché è stata identificata, in piccoli studi associativi, che la presenza di varianti genetiche di geni correlati al metabolismo del collagene possono influire sulla problematica. Varianti nel gene MMP3 sono associati con tendinopatia; inoltre la variante rs679620 del gene MMP3 interagisce sul rischio di tendinopatia. Questi dati supportano ulteriormente un contributo genetico di un infortunio correlato sport comuni.

Alcuni studi stanno approfondendo le correlazioni che i geni quali il VDR hanno nella patogenesi della frattura da stress. Massa muscolare e forza dipendono dal numero, dimensione ed attivazione delle fibre muscolari.

Questi fattori dipendono dalle variazioni delle sequenze del DNA che possono essere comuni o rare e dai fattori ambientali come allenamento ed alimentazione. La massa muscolare e forza sono ereditarie dipendenti entrambi dalle variazioni delle sequenze del DNA o polimorfismi genetici come ACTN3.

Profilo osseo per sportivi

Introduzione

La fisiologia della massa ossea non è solo un fenomeno legato all'età. Un fattore predisponente è il picco di massa ossea che si accumula in età giovanile, condizionato anch'esso da fattori genetici, ambientali e fisiologici.

Tanto maggiore è il picco di massa ossea, tanto migliore è la prospettiva di mantenere un apparato scheletrico efficiente in età adulta, matura e in tarda età. Pertanto la prevenzione di problematiche legate alla BMD (Bone Mineral Density) inizia già in età giovanile. I fattori genetici che possono predisporre ad una minore o maggiore perdita/accumulo di BMD in età giovanile, possono dare indicazioni preziose sul livello di monitoraggio e di attenzione da prestare a questo aspetto fondamentale della fisiologia, già prima che si entri nell'età matura e nella terza età.

I profili di rischio indicati nel report non hanno carattere prognostico assoluto o carattere diagnostico: ma certamente possono indicare al professionista o nutrizionista, degli indizi precoci sulla soglia di attenzione da attivare per scongiurare o prevenire le insidie delle problematiche ossee (osteoporosi, fratture ecc...) e su corretti stili di vita, regimi dietetici e carichi di lavoro da adottare in questo specifico caso.



Livello di suscettibilità 1

Il profilo genetico è relazionato ad atleti che hanno una bassa percentuale di rischio legata a fratture ossee da stress. Quindi il profilo osseo non è esposto a particolari rischi.



Raccomandazioni

Nonostante un profilo genetico favorevole, raccomandiamo di controllare l'apporto giornaliero di vitamina D che dovrebbe essere pari a 5 mg di vitamina D al giorno.

Ricordiamo che per conservare il patrimonio di calcio osseo è consigliabile mantenere equilibrato il livello di acidificazione del sangue (Ph), pertanto è consigliabile non eccedere nel consumo giornaliero di latticini, carne rossa, caffeina, cioccolato ed alcolici.

Il mantenimento della salute ossea deve prevedere anche un'attività aerobica giornaliera (5 giorni alla settimana) di almeno 30 minuti ad intensità moderata.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
VDR	rs1544410	T	AA

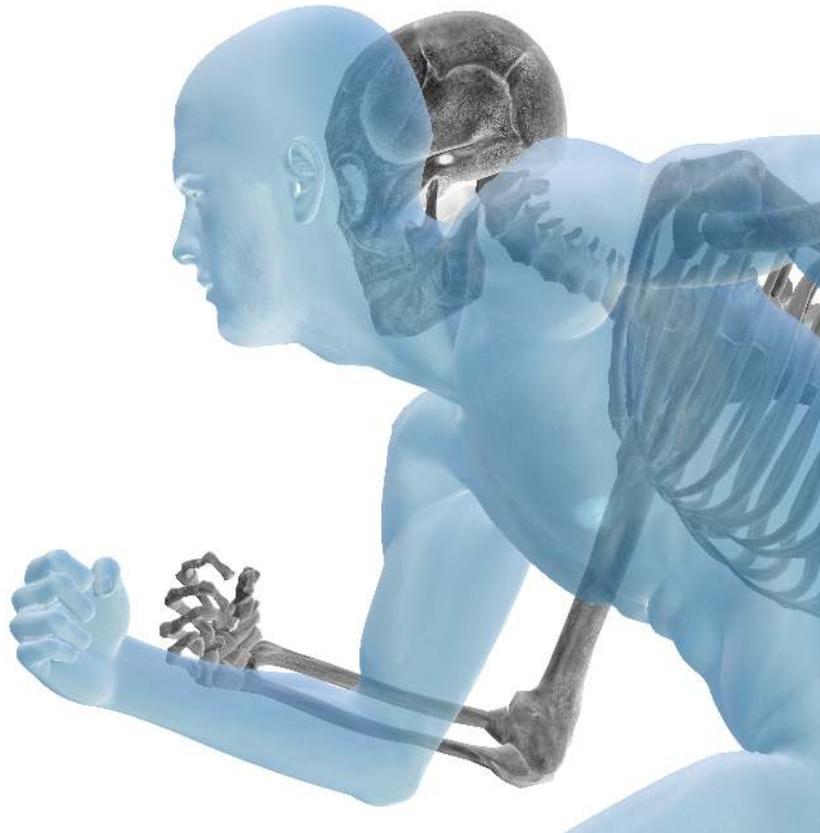
Bibliografia

Chatzipapas C., et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures. *Horm Metab Res.* 2009 Aug. 41(8)635-40.

Oyen J, et al. Self-reported versus diagnosed stress fractures in norwegian female elite athletes. *J Sports Sci Med.* 2009 Mar 1;8(1)130-5.

Behrens SB., et al. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes a review. *Sports Health.* 2013 Mar;5(2):165-74.

Exercise is Medicine: "A quick guide to exercise prescription" - Technogym Spa & American College of Sport Medicine.



Sistema muscolare

Introduzione

Gli esseri umani possiedono due tipologie di fibre muscolari: il tipo I e il tipo II. Gli sportivi cosiddetti velocisti tendono ad avere maggiormente fibre di tipo II, veloci e più attive; mentre gli sportivi cosiddetti di endurance, predisposti alle lunghe distanze, hanno prevalenza di fibre di tipo I, più lente. Studi sulle varianti del gene ACTN3 (alfa-actinina-3) in atleti di elite sprint, ne hanno associato una forza muscolare e prestazioni sprint migliori. Le alfa actinine-3 svolgono un'importante funzione nei muscoli scheletrici ed è stato messo in evidenza che nella nostra specie gli individui con differenti genotipi che controllano le ACTN3 possono avere differenze nella funzionalità dei muscoli scheletrici. Se le alfa actinina-3 giocano un ruolo importante nelle fibre muscolari veloci, i diversi genotipi che esprimono differenti alfa actinina-3 potranno determinare alcuni vantaggi o svantaggi negli individui che portano differenti genotipi.



Livello di suscettibilità 3

Le analisi indicano la presenza delle varianti del gene ACTN3 il quale predispone a sviluppare performance nelle attività collegate allo sprint ed esplosività muscolare.



Raccomandazioni

Caratteristiche muscolari forti ed esplosive, permettono un approccio più efficiente in discipline come 100-200m Atletica Leggera, Scatti, Salti, Lanci, Functional Training, Pesistica.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva le performance degli atleti e la specializzazione giovanile dipendono anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi ad un professionista del settore, nel momento in cui si voglia intraprendere un'attività sportiva specifica per lavorare in maniera strutturata e sicura.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
ACTN3	rs1815739	C	CC

Sistema Muscolare: approfondimenti

Il corpo umano ha circa 640 muscoli scheletrici. Quando si cammina, anche se non ce ne rendiamo conto, vengono utilizzati oltre 200 muscoli. Il muscolo più lungo nell'uomo è il muscolo sarti (musculus sartorius), che attraversa la coscia, il più piccolo è lo stapedio (musculus stapedio), che si trova nel timpano. E' lungo solo 1,27 millimetri.

Lo sapete perché gli uomini hanno una maggior massa muscolare? Il testosterone è responsabile di questo - tutti noi lo abbiamo nel corpo, ma i giovani uomini hanno i più alti livelli. Il legame tra il testosterone e la massa muscolare è molto forte. L'Intenso esercizio fisico aumenta i livelli di questo ormone, che aumenta la potenza muscolare.

Tabella Classificazione Sport:

Classi di sport	Esempi di sport	Scopi fondamentali comuni della tecnica
Sport di forza	Sollevamento pesi	Sfruttamento di tutte le caratteristiche del movimento per sviluppare al massimo forza, impulsi di forza e rapidità
Sport di forza- rapida	Salti e lanci dell'atletica leggera	
Sport di rapidità	Distanze più brevi della corsa, pattinaggio, ciclismo	
Sport di resistenza a carattere ciclico	Marcia, corsa, pattinaggio, ciclismo, sci di fondo, canottaggio, canoa, nuoto	Ricerca della massima economicità dei movimenti
Sport di precisione	Tiro a volo, a segno, con l'arco, golf, bocce	Ricerca della massima precisione dei movimenti e del risultato

Classi di sport	Esempi di sport	Scopi fondamentali comuni della tecnica
Sport tecnico compositori a valutazione qualitativa	Ginnastica artistica, ritmica, pattinaggio artistico, tuffi, nuoto sincronizzato, sci nautico, salto con sci	Ricerca della massima valutazione da parte delle giurie per mezzo di composizioni motorie sempre più difficili, spettacolari, precise, espressive, ecc.
Sport di situazione: Giochi sportivi	Calcio, pallacanestro, pallavolo, pallamano, tennis, pallanuoto, baseball, rugby, hockey, polo, badminton, ecc.	Adattarsi in modo rapido e ottimale alla situazione tecnicotattica contingente in modo da disorganizzare il più possibile la tecnica dell'avversario mantenendo molto efficace la propria
Sport di combattimento	Lotta, pugilato, scherma, judo, karatè, ecc.	
Sport a rapido adattamento ambientale	Sci alpino, canoa fluviale, slittino, bob, corsa di orientamento, motocross, ciclocross, ecc.	Mantenere una tecnica ottimale indipendentemente dalle situazioni ambientali mutevoli

Cenni su meccanismi biologici/biochimici

Siamo a conoscenza che esiste una diversità nella contrazione delle fibre muscolari veloci e lente. Questi due tipi di fibre differiscono nella struttura come pure nella funzionalità. Le fibre muscolari lente sviluppano energia in gran parte attraverso la respirazione cellulare e la loro risorsa principale sono i grassi. Non si affaticano così facilmente e appaiono di colore rosso per via di una sostanza chiamata mioglobina. Le fibre muscolari veloci, sono ricche di glicogeno e le loro risorse di energia non sono i grassi, ma i costituenti base come il glucosio e la creatin fosfato. Se in esse si verifica una carenza di ossigeno, inizia a formarsi l'acido lattico che rende evidente con la sensazione di dolore, la stanchezza muscolare.

I ricercatori hanno scoperto inoltre che il prodotto di questo gene è presente soltanto nelle fibre muscolari veloci. (anno identificato invece che è una mutazione a determinare l'inattività del prodotto di questo gene ed è per questo motivo che ACTN3 è assente in certi individui. Nella loro ricerca, rivolta principalmente ad atleti professionisti, hanno scoperto che gli sprinter/velocisti hanno due copie attive di ACTN3, mentre gli atleti che gareggiano su lunghe distanze hanno due varianti del gene inattive. In una seconda ricerca, i ricercatori hanno dimostrato che la contrazione delle fibre muscolari veloci, in cui il gene ACTN3 è inattivo, utilizza più ossigeno rispetto a quelle che hanno almeno una delle due copie del gene attivo.

Una grande richiesta di ossigeno rallenta i muscoli. I muscoli con un gene ACTN3 inattivo si presume siano più deboli e più piccoli, per contro si affaticano meno.

Bibliografia

Alfred T., et al. ACTN3 Genotype, Athletic Status, and Life Course Physical Capability: Meta-Analysis of the Published Literature and Findings from Nine Studies. *Hum Mutat.* Sep 2011; 32(9): 1008–1018.

Nan Yang, et al. ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *Am J Hum Genet.* Sep 2003; 73(3): 627–631.

MacArthur D.G., et al. An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between α -actinin-3 deficiency and human athletic performance. *Hum Mol Genet.* 2008 Apr 15;17(8):1076-8

New Athletics Research in Sport sciences, Marzo-Aprile 2004, n°185, pp.26/36



Profilo tendineo - legamentoso

Introduzione

La genetica determina la risposta di un individuo per l'ambiente circostante. Recentemente, alcune delle singole variazioni genetiche che contribuiscono alla performance atletica ed all'insorgenza di lesioni muscolo-scheletriche, in particolare nei tendini e legamenti tessuti, sono stati identificati.

Le tendinopatie rappresentano una parte sostanziale delle lesioni che colpiscono lo sportivo, e sono una causa limitante la performance. La maggior parte dei tendini importanti, come ad esempio il tendine Achilleo, rotuleo, della cuffia dei rotatori, estensori ecc... sono vulnerabili ad un uso eccessivo, che induce alterazioni non funzionali.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole a sviluppo di tendinopatie, in particolare quelle a carico del tendine d'Achille.



Raccomandazioni

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione alla tendinopatia, e questa è una condizione favorevole. Nonostante ciò, consigliamo ugualmente di fare un buon riscaldamento all'inizio di ogni attività fisica, e aumentare sempre gradualmente i carichi di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva la prevenzione e la gestione degli eventuali infortuni degli atleti dipende anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi sempre ad un professionista del settore per assicurarsi che i movimenti svolti durante l'esercizio fisico siano adeguati alle capacità funzionali e biomeccaniche del corpo.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
COL1A1	rs1800012	C	GG
COL5A1	rs12722	T	CC
GDF5	rs143383	A	TC
MMP3	rs679620	C	AA

Approfondimento

Il termine del tendine d'Achille deriva dalla leggenda greca di Achille. Quando era ancora un bambino la madre lo immerse nel fiume, che secondo la leggenda, lo avrebbe reso invulnerabile. Poiché lo teneva sospeso per il tallone, quella fu l'unica parte del corpo che non si bagnò, e che rimase vulnerabile.

Durante una delle battaglie di Troia, Paride colpì il tallone di Achille con una freccia e morì. Da questa storia deriva il termine tendine di Achille.



Bibliografia

Posthumus M., et al. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology--a genetic association study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2090-7.

Raleigh SM., et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med*. 2009 Jul;43(7):514-20.

Maffulli N., et al. The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Jul-Sep; 3(3): 173–189.

Carla M. Calò & Giuseppe Vona. Gene polymorphisms and elite athletic performance. *Journal of Anthropological Sciences* Vol. 86 (2008), pp. 113-131





Infortuni e stress muscolare

In questo capitolo verrà valutata la propria predisposizione a sviluppare problemi di stress muscolare di tipo infiammatorio e agli infortuni. Tale valutazione sarà importante per poter impostare un piano di allenamento che tiene in considerazione ogni aspetto del tuo fisico. Ogni allenamento deve essere pensato per sviluppare, accrescere, migliorare ed essere funzionale ai propri obiettivi ma prima di tutto deve tenere in considerazione il mantenimento ed il rispetto della propria struttura.

Predisposizione ad infortuni

Introduzione

Le caratteristiche strutturali del nostro corpo (apparato scheletrico) che convivono con quelle funzionali e motorie (apparato muscolare) dipendono da fattori genetici. La funzionalità globale e la capacità di eseguire dei movimenti specifici, con abilità precise in relazione a vari sport, può relazionarsi anche ad altri fattori; ad esempio la predisposizione a compensare determinati carichi di lavoro su tendini, articolazioni ed ossa, è stata associata in differenti studi a varianti genetiche come quelle del gene MMP3 in tendinopatie e del gene VDR nelle fratture da stress.



Livello di suscettibilità 1

Profilo genetico sfavorevole all'insorgenza di tendinopatie e fratture da stress.

**Raccomandazioni**

Il corredo genetico analizzato determina una bassa predisposizione ad infortuni a carico di tendini ed ossa, e questa è una condizione favorevole. Nonostante ciò, consigliamo ugualmente di fare un buon riscaldamento all'inizio di ogni attività fisica, e aumentare sempre gradualmente i carichi di lavoro.

Ricordiamo e sottolineiamo che gli studi genetici sono predittivi e quindi nel campo dell'attività sportiva la prevenzione e la gestione degli eventuali infortuni degli atleti dipende anche dalle modalità di allenamento e regime alimentare.

Raccomandiamo di rivolgersi sempre ad un professionista del settore per assicurarsi che i movimenti svolti durante l'esercizio fisico siano adeguati alle capacità funzionali e biomeccaniche del corpo. Nel momento in cui si presentano dolori localizzati che pregiudicano negativamente il gesto motorio e la prestazione rivolgersi ad un medico specialista e qualificato.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
GDF5	exm2268339	A	AG
MMP3	rs679620	C	AA
VDR	rs1544410	T	AA

Approfondimenti diagnostici suggeriti in caso di rischio aumentato: stretching

Stretching è un termine della lingua inglese (che significa allungamento, stiramento) usato nella pratica sportiva per indicare un insieme di esercizi finalizzati - sia come complemento ad altri sport che come attività fisica autonoma - al miglioramento muscolare. Gli esercizi di stretching coinvolgono muscoli, tendini, ossa e articolazioni ed in gran parte consistono in movimenti di allungamento muscolare.

A seconda della dinamica utilizzata si possono definire diverse tipologie di stretching:

Stretching balistico: è una tecnica di allungamento muscolare obsoleta, molto utilizzata negli anni '70 e '80 che consiste nel fare oscillare ripetutamente e in maniera incontrollata gli arti o il busto nel tentativo di forzare l'allungamento muscolare oltre il suo normale raggio di movimento. Questo movimento oscillatorio è del tutto controproducente in quanto attiva in maniera molto forte il riflesso miotatico, che nei casi più accentuati può portare a strappi e stiramenti.

- Stretching dinamico: questa tecnica assomiglia allo stretching balistico, ma differisce da essa nella modalità di esecuzione degli esercizi. Il concetto è sempre quello di far oscillare gli arti o il busto, ma in maniera controllata e lenta, quindi senza ricorrere a slanci e scatti come avviene diversamente invece nello stretching balistico.
- Stretching statico passivo: consiste nell'assumere una ben precisa posizione e mantenerla rilassando il muscolo interessato per un certo tempo, in genere dai 20 ai 30 secondi, mediante il supporto di un partner, senza quindi la contrazione dei muscoli agonisti (complementari a quelli che si distendono).
- Stretching statico attivo: consiste nell'assumere e mantenere una posizione rilassando il muscolo interessato per un tempo di 20-30 secondi senza l'aiuto di un partner.
- Stretching isometrico:

PNF - Proprioceptive Neuromuscular Facilitation. Ovvero "facilitazione propriocettiva neuromuscolare".

CRAC - Contract Relax Agonist Contract, cioè "contrazione, rilassamento e contrazione dei muscoli antagonisti". Si differenzia dal PNF nella fase finale dell'allungamento.

CRS - Contract Relax Stretch, cioè "contrazione, rilassamento e stretching".

Cenni su meccanismi biologici/ biochimici

Tendinite

La parola tendinite significa "infiammazione del tendine". Un'infiammazione di per sé comporta la presenza di una vascolarizzazione sanguigna, cosa che al tendine manca: la cosiddetta "tendinite" in realtà è una peritendinite, cioè l'infiammazione del peritenonio, una sottile lamina connettivale a fibre intrecciate che avvolge tutto il tendine.

Generalmente si riferisce alla parte del corpo interessata; parliamo ad esempio di tendinite di Achille (che interessa il tendine di Achille), di tendinite patellare (che interessa il tendine della rotula).

Fratture

La frattura in medicina è l'interruzione parziale o totale della continuità di un osso.

Nel caso la frattura riguardi solo l'osso la frattura è detta "isolata", mentre se coinvolge anche i legamenti è detta "associata".

Le fratture sono classificate secondo diversi criteri. In base all'eziologia si distinguono:

- fratture traumatiche: avvengono in un osso con normale resistenza meccanica;
- fratture patologiche: avvengono in un osso con ridotta resistenza meccanica, per condizioni patologiche generali o locali, e sono causate da un trauma incapace di interrompere un osso normale;
- fratture da durata (o da stress): tipica degli sportivi, viene causata da microtraumi reiterati in un osso con normale resistenza meccanica (si verificano lentamente).

In base all'energia traumatica distinguiamo:

- fratture ad alta energia (si creano tante linee di frattura);
- fratture a media energia (causata ad esempio dallo stiramento di un tendine);
- fratture a bassa energia (tipica degli anziani, per incidenti, patologica, maltrattamenti su bambini).

Bibliografia

Chatzipapas C., et al. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures. *Horm Metab Res.* 2009 Aug. 41(8):635-40.

Oyen J, et al. Self-reported versus diagnosed stress fractures in norwegian female elite athletes. *J Sports Sci Med.* 2009 Mar 1;8(1):130-5.

Behrens SB., et al. Stress fractures of the pelvis and legs in athletes a review. *Sports Health.* 2013 Mar;5(2):165-74.

Posthumus M., et al. Components of the transforming growth factor-beta family and the pathogenesis of human Achilles tendon pathology--a genetic association study. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Nov;49(11):2090-7.

Raleigh SM., et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med.* 2009 Jul;43(7):514-20.



Stress muscolare

Introduzione

Il processo infiammatorio svolge un ruolo importante nel ripristino del muscolo scheletrico dopo stress conseguenti all'esercizio fisico più o meno intenso. La citochina pro-infammiatoria interleuchina-1 (IL-1) è considerata uno dei principali mediatori coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche.

Numerosi studi hanno riportato che specifici polimorfismi del DNA in geni che appartengono alla famiglia genica dell' IL-1, sono direttamente correlati a concentrazioni di proteina significativamente più alte nel plasma, che comporta una risposta immunitaria più intensa a livello locale e sistemico. In presenza di questi polimorfismi si associa un aumento dei marcatori relativi all'infiammazione causata dall'attività fisica.

E' importante sapere che il genotipo IL-1 è associato al processo infiammatorio del muscolo scheletrico e può influenzare la risposta personale che ogni individuo ha con la pratica sportiva.



Livello di suscettibilità 1

I polimorfismi studiati non evidenziano suscettibilità a sviluppare un fenotipo pro-infiammatorio.



Raccomandazioni

A livello preventivo si consiglia di non trascurare l'apporto giornaliero di acidi grassi polinsaturi come omega-3, contenuti soprattutto in alimenti quali: salmone, sgombro, acciuga, tonno ed omega-6, contenuti principalmente negli oli vegetali e frutta secca. Gli omega-3 (DHA e EPA) stimolano la sintesi delle prostaglandine, ormoni con proprietà antinfiammatorie, utili anche nella prevenzione di patologie cardiovascolari.

La sedentarietà favorisce oltremodo lo sviluppo di un fenotipo pro-infiammatorio e da invecchiamento accelerato essendo un fattore di rischio per lo sviluppo d'insulino-resistenza e disordini metabolici conseguenti. Quindi, è raccomandata la pratica di esercizio fisico regolare.

La scelta del programma di allenamento più opportuno deve essere fatta con l'ausilio di uno specialista che terrà conto del tipo di lavoro da eseguire e dell'intensità necessaria in rapporto a possibilità e caratteristiche individuali. Il lavoro muscolare è in definitiva uno degli strumenti più potenti per proteggere la salute e prevenire i fattori metabolici che promuovono i processi di senescenza cellulare e micro-infiammatori tipici della resistenza insulinica.

GENE	MUTATION	ALLELE RISK	GENOTYPE
IL-1B	rs16944	A	GG
IL-1B	rs1143634	T	TC
IL-1B	rs1143627	G	TT
IL6	rs1800797	G	AG
TNF- α	rs1800629	A	GG

Bibliografia

- Dennis RA., et al. Interleukin-1 polymorphisms are associated with the inflammatory response in human muscle to acute resistance exercise. *J Physiol*. Nov 1, 2004
- Brain Behav Immun. 2005 Sep;19(5):371-6. Muscle-derived interleukin-6--a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. Pedersen BK1, Febbraio M
- Trends Pharmacol Sci. 2007 Apr;28(4):152-6. Epub 2007 Feb 28. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. Pedersen BK1, Fischer CP
- J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):E816-20. doi: 10.1210/jc.2010-2455. Epub 2011 Feb 9. Interleukin 1B variant -1473G/C (rs1143623) influences triglyceride and interleukin 6 metabolism. Delgado-Lista J1, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Solivera J, Yubero-Serrano EM, Fuentes F, Parnell LD, Shen J, Gomez P, Jimenez-Gomez Y, Gomez-Luna MJ, Marin C, Belisle SE, Rodriguez-Cantalejo F, Meydani SN, Ordovas JM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J.
- Cox AJ., et al. Cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory symptoms in highly-trained athletes. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:8-21.
- Cruz M The TGF-B1 and IL-10 gene polymorphisms are associated with risk of developing silent myocardial ischemia in the diabetic patients. *Immunol Lett*. 2013 Nov-Dec;156(1-2):18-22.
- Kelempisioti A., et al. Genetic susceptibility of intervertebral disc degeneration among young Finnish adults. *BMC Med Genet*. 2011 Nov 22;12:153.
- PLoS Genet. 2007 Jul;3(7):e120. Epub 2007 Jun 7. Combined effects of thrombosis pathway gene variants predict cardiovascular events. Auro K1, Alanne M, Kristiansson K, Silander K, Kuulasmaa K, Salomaa V, Peltonen L, Perola M.
- Meulenbelt, e al. Association of the interleukin-1 gene cluster with radiographic signs of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1179-86. *Immunogenetics*. 2012 May;64(5):371-7. doi: 10.1007/s00251-012-0604-6. Epub 2012 Feb 10 IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. Korthagen NM1, van Moorsel CH, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC.

MY GENOMICS

Centro uffici "Poliedro"
Via XXVIII Luglio, 218 - 47893 Borgo Maggiore
Repubblica di San Marino

www.mygenomics.eu

