

# Genetica e epigenetica dell'obesità e polimorfismi



*Dott.ssa Margherita Borsa*

**Biologa Nutrizionista – Nutrigenetista**

**Perfezionamento in nutrizione e longevità**

**Master di Nutrizione Clinica**

**Specializzata in Igiene, Patologia Clinica**

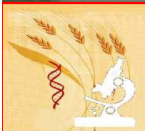
**Perfezionata in Biologia Molecolare**

**Master in Bioinformatica**

# Effetti della dieta sul Dna



La stessa alimentazione potrà avere un effetto su un individuo e un effetto completamente diverso su un altro individuo



# EPIGENETICA

Per epigenetica si intende qualsiasi attività di regolazione dei geni tramite processi chimici che non comportano cambiamenti nella sequenza del DNA ma possono indurre fenotipi diversi nell'individuo o nella progenie

Queste modificazioni fanno sì che diminuisca il grado di accessibilità del DNA per i fattori di trascrizione alterando l'attività di tale gene.



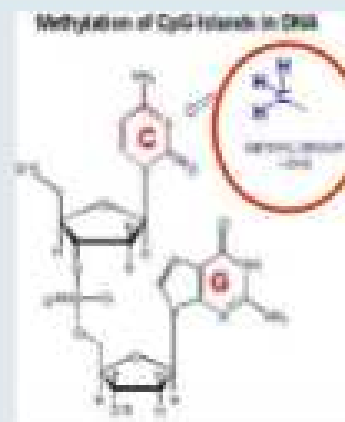
**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



# CONTROLLO EPIGENETICO DELL'ESPRESSIONE GENETICA

MANTENIMENTO DELL'ESPRESSIONE  
DIFFERENZIALE DI GENI NEI DIVERSI TESSUTI

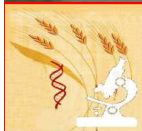
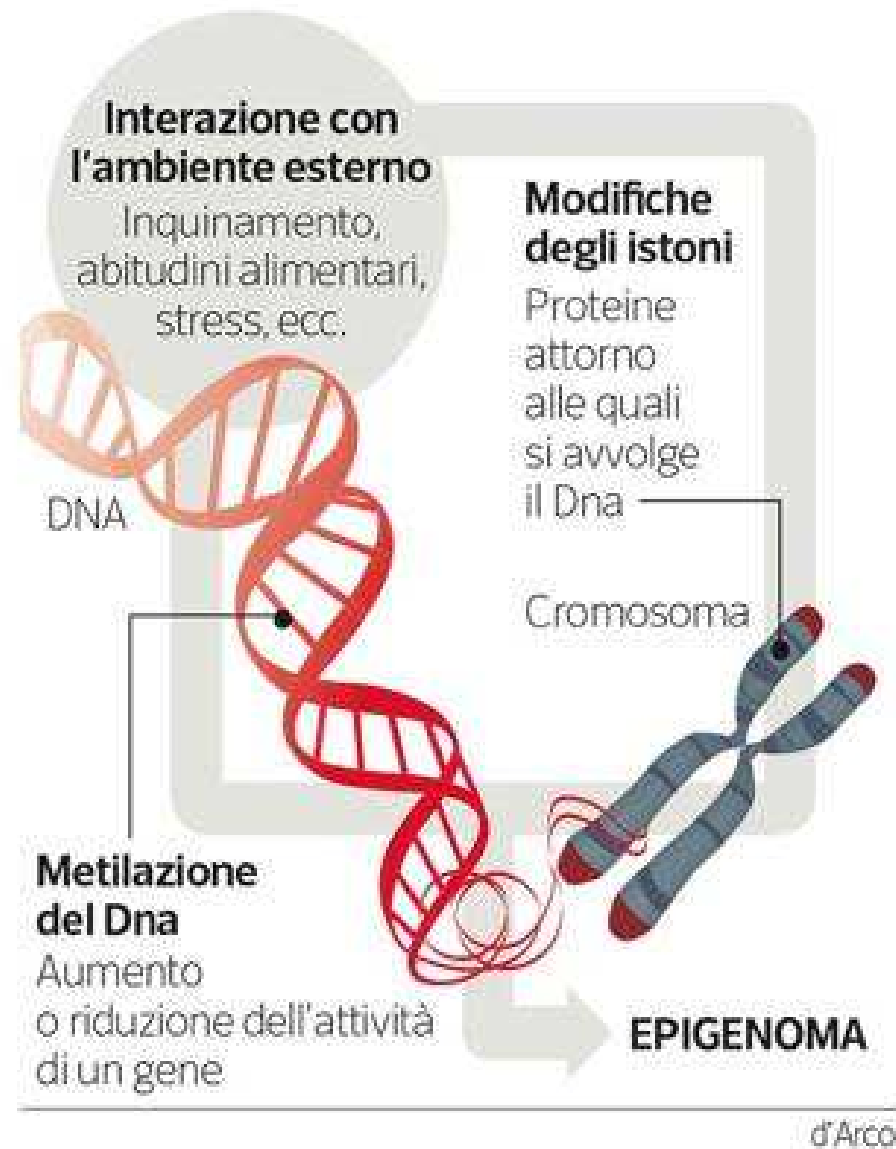
**METILAZIONE DEL DNA**



**ACETILAZIONE DEGLI ISTONI**



# Il meccanismo



# EPIGENETICA

Influenzare il fenotipo senza alterare il genotipo

## Meccanismi epigenetici



Fattori nutrizionali

possono indurre cambiamenti epigenetici attraverso:

- (a) una diretta influenza sulla espressione genica
- (b) attivazione dei recettori nucleari
- (c) modifiche di recettori di membrana



# EPIGENETICA

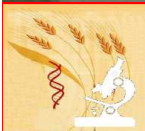
Influenzare il fenotipo senza alterare il genotipo

## Quindi anche la dieta

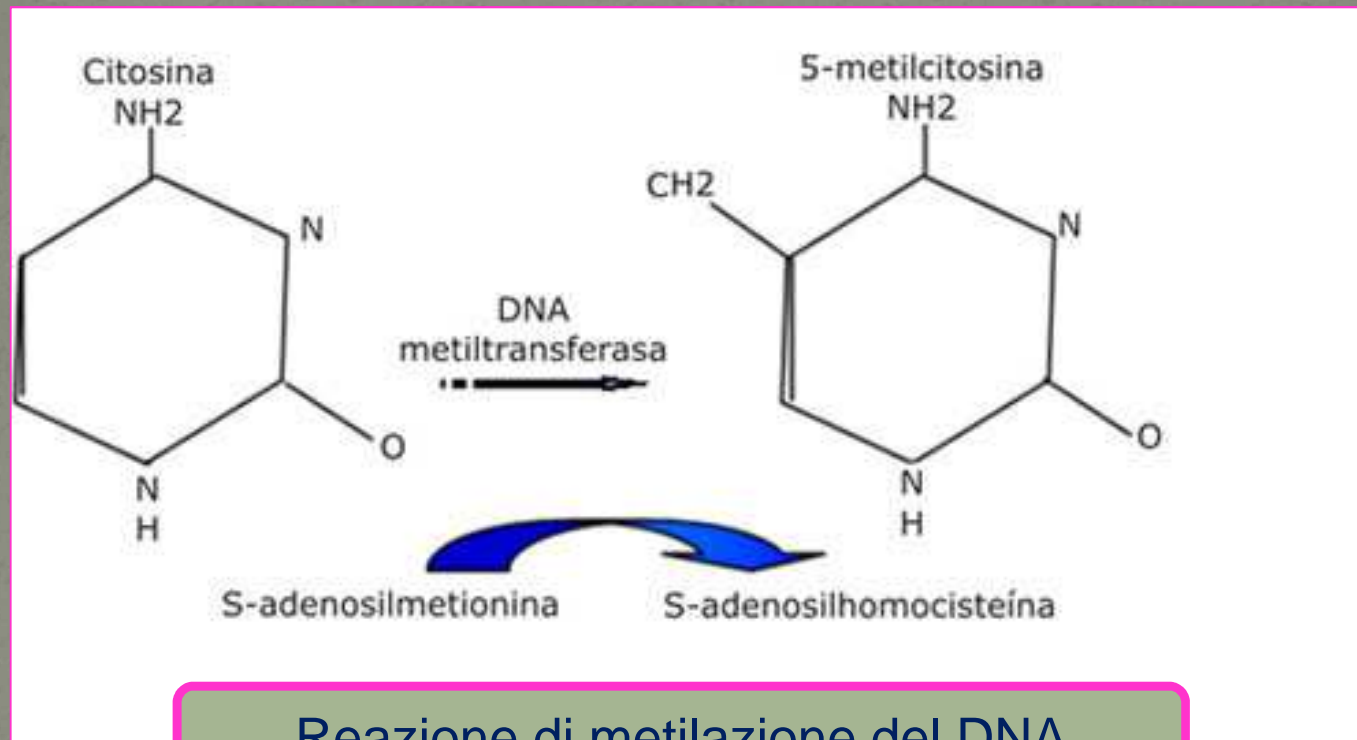
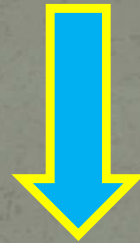
induce delle modificazioni epigenetiche



Importanti implicazioni per la salute



# METILAZIONE DEL DNA TRAMITE LA DIETA



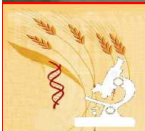
Reazione di metilazione del DNA



# METILAZIONE DEL DNA TRAMITE LA DIETA

**Costituenti alimentari che sono noti per modulare la metilazione del DNA:**

- acido folico
- vitamina B12
- Selenio
- polifenoli del tè verde
- bioflavonoidi (quercetina )



# METILAZIONE DEL DNA TRAMITE LA DIETA

- Folati e vitamina B12 promuovono la metilazione del DNA;
- Selenio, polifenoli del tè verde, bioflavonoidi riducono la DNA – metilazione.



# Effetti della dieta sulla modificazione post-traslazionale

- L'aggiunta di gruppi acetilici (**acetilazione**) alla impalcatura proteica del DNA (istoni)

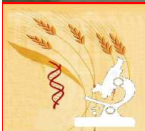


- migliora la trascrizione

- L'aggiunta di gruppi metilici (**metilazione**) in alcune regioni regolatrici dello stesso DNA



- riduce la trascrizione del gene.

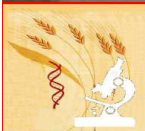


# Effetti della dieta sulla modificazione post-traslazionale



La metilazione solitamente è associata alla  
**repressione genica;**

alcune volte invece si ha aumento dell'espressione  
dei geni.



# Effetti della dieta sulla modificazione post-traslazionale

- Posso inattivare un gene negativo utilizzando un alimento specifico tramite

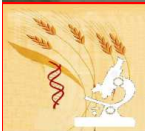
l'epigenetica della nutrizione



- che studia come certi nutrienti possono modificare e/o regolare l'espressione genica



- **IMPORTANZA DELLA DIETA**



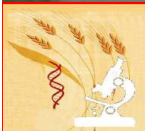
# Alimenti con effetto sulla modificazione post-traslazionale



Broccoli e altre crucifere contengono isotiocianati, che sono in grado di aumentare l'acetilazione degli istoni.

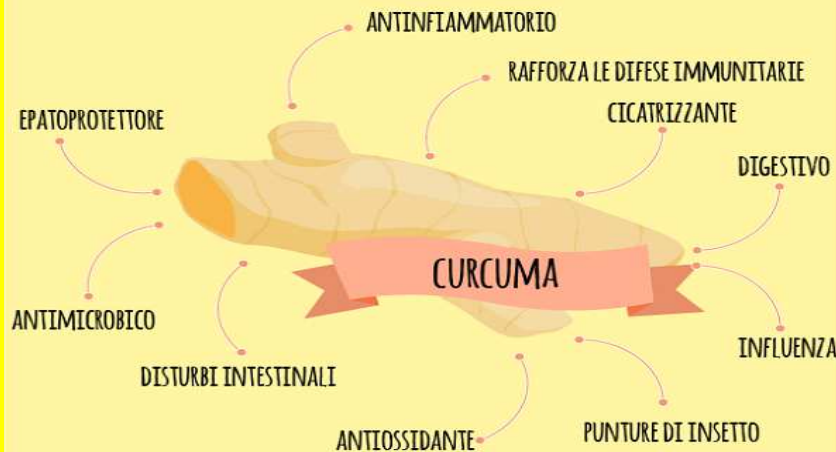
La soia, è fonte di genisteina, un isoflavone, che si pensa possa diminuire la metilazione del DNA in alcuni geni.

Il composto del polifenolo, trovato nel tè verde, epigallocatechina-3- gallato, ha molte attività biologiche, tra cui l'inibizione della metilazione del DNA.



# Effetti della dieta sulla modificazione post-traslazionale

## LE PROPRIETÀ DELLA



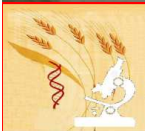
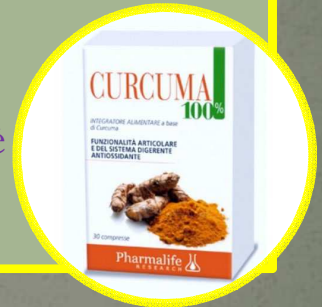
La curcumina, un composto presente nella curcuma (*Curcuma longa*), può avere effetti sull'attivazione del gene, perché inibisce la metilazione del DNA, ma anche modula l'acetilazione degli istoni.



## Curcuma



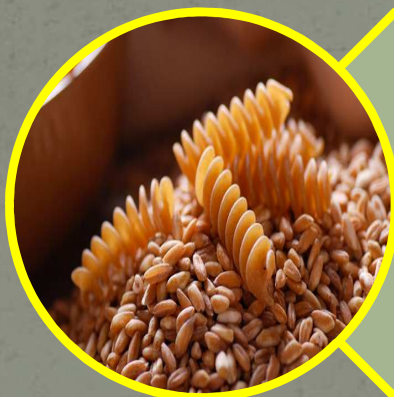
Resta da dimostrare se mangiare gli alimenti corrispondenti ha lo stesso considerevole effetto come si è visto nei modelli cellulari (Gerhauser, 2013).



# Effetti della dieta nella gravidanza



Una dieta iperlipidica durante la gravidanza, induce alcuni cambiamenti epigenetici nel bambino che possono indurre modificazioni che porteranno a sviluppare sindrome metabolica con obesità e insulino resistenza



La dieta iperglicidica porta all'aumento di sviluppo di sindromi metaboliche





L'mRNA di Agouti viene trascritto per un breve periodo durante lo sviluppo  
 Il gene Agouti è **silenzioso** per il resto della vita del topo.  
 Topo sano con pelliccia marrone



Il gene Agouti è **sempre attivo**  
 L'mRNA di Agouti viene sempre trascritto  
 Durante la vita adulta il topo con la pelliccia gialla sviluppa malattie come l'obesità e il diabete



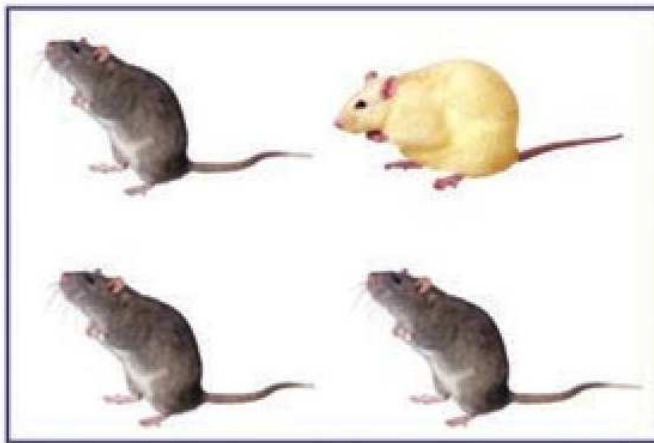
figure 2

female yellow mouse (agouti gene unmethylated and active)

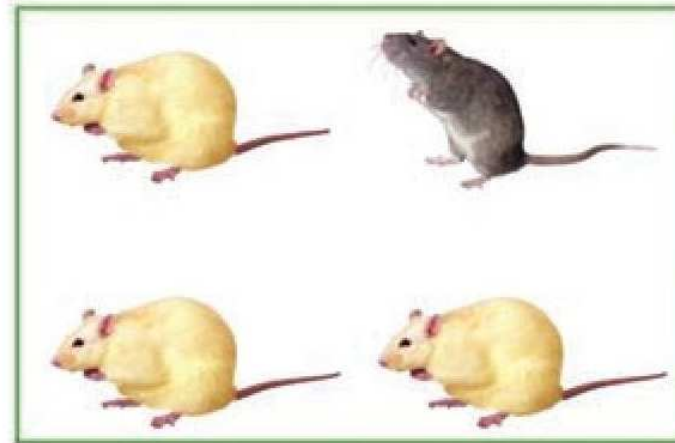


diet supplement during pregnancy and nursing with additional methyl groups

no dietary supplementation



Offspring mostly brown and healthy;  
agouti gene methylated and silenced



Offspring mostly yellow and unhealthy;  
agouti gene unmethylated and active



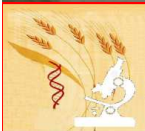
POLIFENOLI FLAVONOIDI	MODULATORI EPIGENETICI	ALIMENTO
ISOFLAVONI	Genisteina Daidzeina	Soia Soia
FLAVONI	Rutina Luteolina Cristina Apigenina Esperedina Tangeretina	Cipolla, mela, uva, broccoli e tè Limone, olive e sedano Buccia della frutta Sedano e prezzemolo Arance Agrumi
FLAVONOILI	Quercetina Miricetina Kemferolo	Tè, cipolle, broccoli, fagioli, cereali, mele e uva Uva Indivia, broccoli e tè
ANOTOCIANINE	Enina Cianidina Delfinidina	Uva nera e vino rosso Uva, lamponi e fragole Melanzane
FLAVANOLI	Catechine Epicatechina Epigallocatechine	Mele, tè, vino e cioccolata Uva nera e vino rosso Mele, tè, vino e cioccolata
FLAVANONI	Naringinina Taxifolina	Buccia degli agrumi Agrumi

# Nutraceutici

<b>OMEGA-3</b>	1,5% del fabbisogno calorico giornaliero o circa 2-4 g	 <p>75g di salmone 15g di noci</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abbassano i livelli plasmatici di trigliceridi</li> <li>- Azione antitrombotica</li> </ul>
<b>ISOFLAVONI</b>	35-40 mg	 <p>70g di tofu 200g di latte di soia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrastano il colesterolo «cattivo»</li> <li>- Proteggono da alcune forme cancerose (tumore al seno)</li> </ul>
<b>ACIDO FOLICO</b>	250 mcg	 <p>150g di spinaci 80g di legumi</p>	<p>Indispensabili per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lo sviluppo neuropsichico</li> <li>- La sintesi del DNA</li> <li>- La sintesi di aminoacidi e la formazione dei globuli rossi</li> </ul>
<b>ACIDO ASCORBICO</b>	60 mg	 <p>120g di arancia 100g di verdura a foglia verde</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevate proprietà antiossidanti contro i radicali liberi</li> <li>- Sintesi di aminoacidi, ormoni e collagene</li> </ul>
<b>LICOPENE</b>	5-15 mg	 <p>200g di pomodoro fresco 80g di sugo di pomodoro</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte azione antiossidante</li> <li>- Prevenzione da patologie neurodegenerative e cardiovascolari</li> </ul>
<b>FIBRA ALIMENTARE</b>	25-30 g	 <p>200g di pane o pasta integrale 80g di crusca 160g di fagioli</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migliora la funzionalità intestinale</li> <li>- Riduce il rischio di malattie cronico-degenerative</li> </ul>

# Epigenetica e cancro

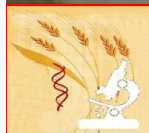
- Nelle cellule tumorali si osserva spesso un pattern di metilazione alterato, e la metilazione di certi geni è associata al loro silenziamento specifico.
- Regolazione di geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare, del differenziamento e/o dell'apoptosi.



# RESTRIZIONE CALORICA



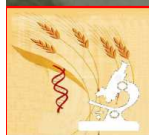
- La riduzione dell'intake calorico evoca numerosi cambiamenti ormonali:
- Calo dei livelli insulinici e nell'attività della tiroide e dell'asse gonadotropo e somatotropo, mentre quella dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene risulta stimolata.



# RESTRIZIONE CALORICA



- **CR** altera vari parametri fisiologici in risposta al deficit energetico, nell'animale da laboratorio si osserva:
- una diminuzione significativa della massa adiposa, della temperatura corporea e della pressione sistolica e diastolica (Roth, Lane et al. 2005)

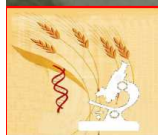


# RESTRIZIONE CALORICA

**CR altera l'espressione genica e favorisce** l'espressione di geni coinvolti nella riparazione cellulare, nel turnover e nella sintesi proteica, nella resistenza allo stress e nel metabolismo del glucosio.

Numerosi geni implicati nei meccanismi di stress ossidativo e nell'infiammazione risultano downregolati (Ingram, Anson et al., 2004).

- In sintesi, il declino delle funzioni cellulari associato all'invecchiamento è attenuato dalla CR (Dirks e Leeuwenburg, 2006).



# RESTRIZIONE CALORICA

Exp Gerontol. 2013 Nov 6.

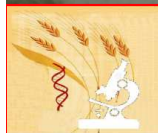
## Caloric restriction and aging stem cells: The stick and the carrot?

Mazzocchi G, Tevy MF, Borghesan M,  
Vergini MR, Vinciguerra M.



Caloric restriction is the most powerful anti-aging strategy conserved throughout evolution in the animal kingdom.

Reprogramming stem-like cell states and prolonging the capacity of stem cells to self-renew, proliferate, differentiate, and replace cells in several adult tissues.

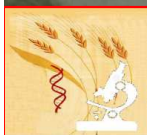


# RESTRIZIONE CALORICA

Dirks et al. hanno rilevato che una restrizione calorica dell' 8%



ha già effetti benefici su specifici biomarkers biochimici e infiammatori



# SIRTUINE E RESTRIZIONE CALORICA

- Le sirtuine sono enzimi che attivano, negli organismi superiori, la lipolisi e la gluconeogenesi e controllano i fenomeni infiammatori, la proliferazione cellulare, i fenomeni di invecchiamento telomerico e la risposta allo stress.



- Le sirtuine sono espressione dei geni SIRT, normalmente presenti nei cromosomi umani



- Sono attivate dalla restrizione calorica



# SIRTUINE E RESTRIZIONE CALORICA

- Uno dei principali substrati delle sirtuine sono gli istoni.
- L'acetilazione/deacetilazione degli istoni modifica il legame di queste proteine con il DNA

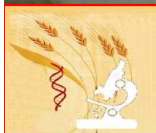


- permette al materiale genetico di interagire con altre proteine




# SIRTUINE E RESTRIZIONE CALORICA

- E' inoltre stata osservata un'associazione tra attività fisica e l'aumento dei livelli di sirtuine, pertanto si ritiene che possano rientrare in varie tappe del metabolismo energetico, legato probabilmente all'incremento dell'acetil-CoA.
- Le sirtuine, oltre ad essere attivate naturalmente dalla restrizione calorica, vengono attivate dai cosiddetti "attivatori delle sirtuine", tra cui il più potente è il resveratrolo.



# RESVERATROLO, OBESITA' E DIABETE

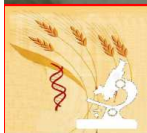
- Resveratrolo  migliora il bilancio energetico, aumentando la sensibilità all'insulina
- Aumenta la funzione mitocondriale nel topo stimolando la deacetilazione di PGC-1 $\alpha$ ,  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator), che è un coattivatore di recettori nucleari ormonali che promuove la biogenesi mitocondriale nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo bruno.



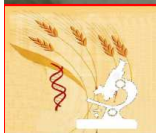
# Restrizione calorica

Promuove cambi  
del metabolismo

Modificazioni cellulari



# Restrizione calorica



# I tre tipi

## TIPI DI DIGIUNO



### «5 su 2»

5 giorni la settimana  
di regime alimentare  
normale  
e 2 ( non consecutivi)  
di restrizione calorica



### «DELL'OROLOGIO»

digiuno tutti i giorni,  
nutrendosi solo durante  
una precisa finestra  
di tempo (per esempio  
in un intervallo di 8 ore)



### «MIMA-DIGIUNO»

5 giorni  
ogni  
3-6 mesi

Il digiuno può essere totale (non si mangia niente) o parziale (ne esistono diversi generi, che possono comprendere solo frutta e verdura, solo tè e tisane, eccetera)

Corriere della Sera



# Digiuno intermittente

## Digiuno prolungato

- Dieta a 500 calorie per due giorni a settimana nell'uomo ha effetti positivi su livelli su:
- Insulina
- Glucosio
- Proteina C reattiva
- Pressione sanguigna



Il digiuno prolungato per due giorni separati da almeno una settimana di dieta normale induce:

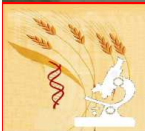
Protezione da tossine

Morte di molti tipi di cellule cancerogene

Diminuzione di glucosio

Diminuzione di IGF-1(fattore di crescita insulino-simile o somatomedina)

Autofagia

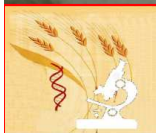
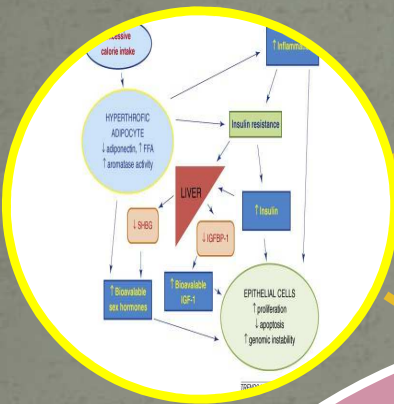


# Digiunare permette di ridurre i livelli di IGF-1

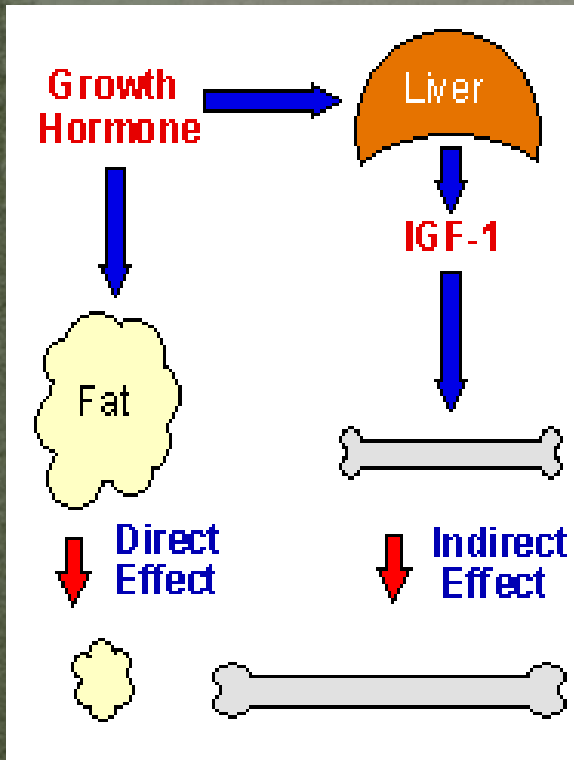
Bassi livelli di IGF-1  
sono associati a un  
più basso rischio di  
cancro

maggiore  
speranza di  
vita

Per ridurre questo ormone di  
una percentuale significativa,  
(70%), dovremmo astenerci  
dal toccar cibo per cinque  
giorni.



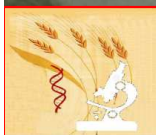
# IGF-1



Prodotto soprattutto a livello epatico, ma anche nei condrociti che regolano la sintesi di cartilagine, nei fibroblasti e in altri tessuti.

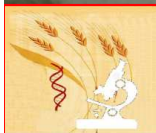
Una volta prodotto, L'IGF-1 viene liberato in circolo, dove si lega a IGF-BP (IGF-binding proteins o proteine di trasporto dell'IGF<sub>1</sub>).

L'IGF-1 **ha attività insulino simile** e promuove la proliferazione e la differenziazione cellulare, soprattutto a livello cartilagineo e muscolare.



# Il digiuno stabilizza un importante soppressore tumorale ➡ p53

- I soppressori tumorali impediscono alle cellule sane di diventare cancerose.
- I ricercatori dell'università di Berlino, l'Università Medica di Graz e l'Istituto tedesco di nutrizione umana hanno scoperto che la **p53**, che è uno dei più importanti soppressori tumorali, **si accumula nel fegato dopo il digiuno**.
- Essi hanno dimostrato anche che p53 nel fegato svolge un ruolo cruciale **nell'adattamento metabolico del corpo alla fame**



TIMES

TRENDS

# Fasting may be the best way to combat cancer

## It Boosts Treatment. Tests On Mice Show

## Chemotherapy does not harm fetuses

Researchers at the University of California, San Diego, have found that fasting before chemotherapy can significantly improve the effectiveness of the treatment in mice.

The study, published in the journal *Cell*, shows that mice that fasted for 48 hours before receiving chemotherapy survived longer and had fewer side effects than those that did not fast. The researchers also found that fasting increased the levels of certain proteins in the mice, which may have helped them fight off the cancer.

The study was funded by the National Cancer Institute and the University of California, San Diego. The researchers plan to conduct further studies to see if fasting can be used as a treatment for humans with cancer.

By [Name]

New study shows that fasting before chemotherapy can significantly improve the effectiveness of the treatment in mice. The researchers also found that fasting increased the levels of certain proteins in the mice, which may have helped them fight off the cancer.

The study was funded by the National Cancer Institute and the University of California, San Diego. The researchers plan to conduct further studies to see if fasting can be used as a treatment for humans with cancer.

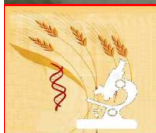
A new study from the University of California, San Diego, has found that fasting before chemotherapy can significantly improve the effectiveness of the treatment in mice. The researchers also found that fasting increased the levels of certain proteins in the mice, which may have helped them fight off the cancer.



# Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging

Changhan Lee and Valter Longo

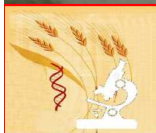
- **Abstract**
- Caloric restriction is the most effective and reproducible dietary intervention known to regulate aging and increase the healthy lifespan in various model organisms, ranging from the unicellular yeast to worms, flies, rodents, and primates.
- Caloric restriction, in most cases entails a 20–40% reduction of food consumption relative to normal intake.



# Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging

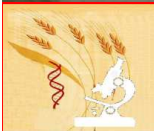
Changhan Lee and Valter Longo

- Specific types of chronic, intermittent, or periodic dietary restrictions without chronic caloric restriction have instead the potential to provide a significant healthspan increase while minimizing adverse effects.



# CELL METABOLISM

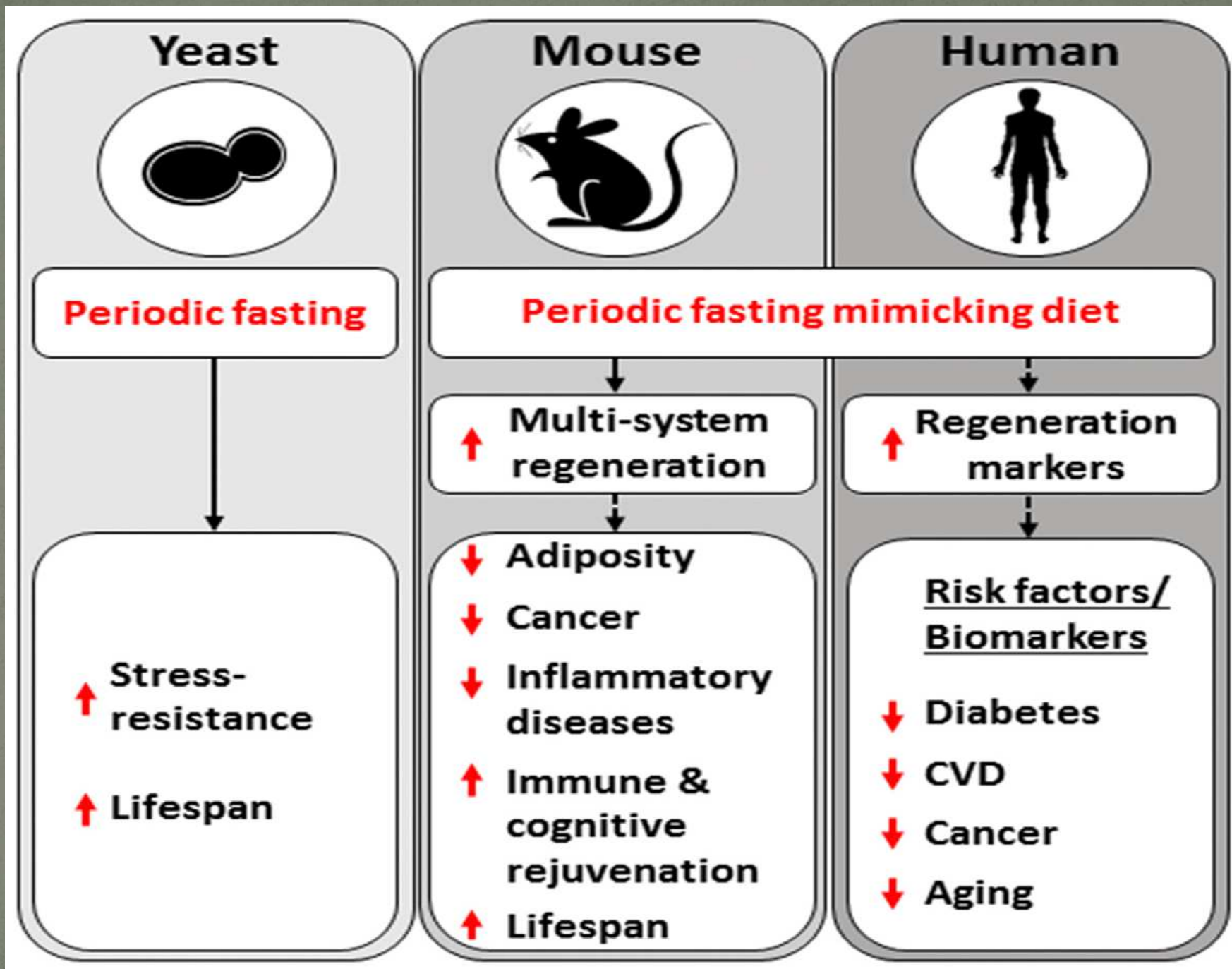
- V. LONGO
- Clinical and Translational Report
- A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan.



# CELL METABOLISM

- A fasting mimicking diet (FMD) protocol, which retains the health benefits of prolonged fasting.
- In mice, FMD improved metabolism and cognitive function, decreased bone loss and cancer incidence, and extended longevity.
- In humans, three monthly cycles of a 5-day FMD reduced multiple risk factors of aging





# CELL METABOLISM

- Grazie a una carenza selettiva di nutrienti, la dieta mima digiuno punta a ottenere gli stessi effetti riscontrati nel digiuno, con il vantaggio di essere più sostenibile da chi non è abituato a tale pratica.



# CELL METABOLISM

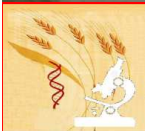
- Lo **schema calorico** prevede che il primo giorno si assumano circa:



- 1000 kilocalorie, divise tra 34% di carboidrati, 56% di grassi e 10% di proteine.

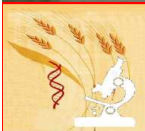


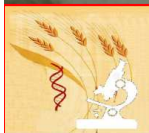
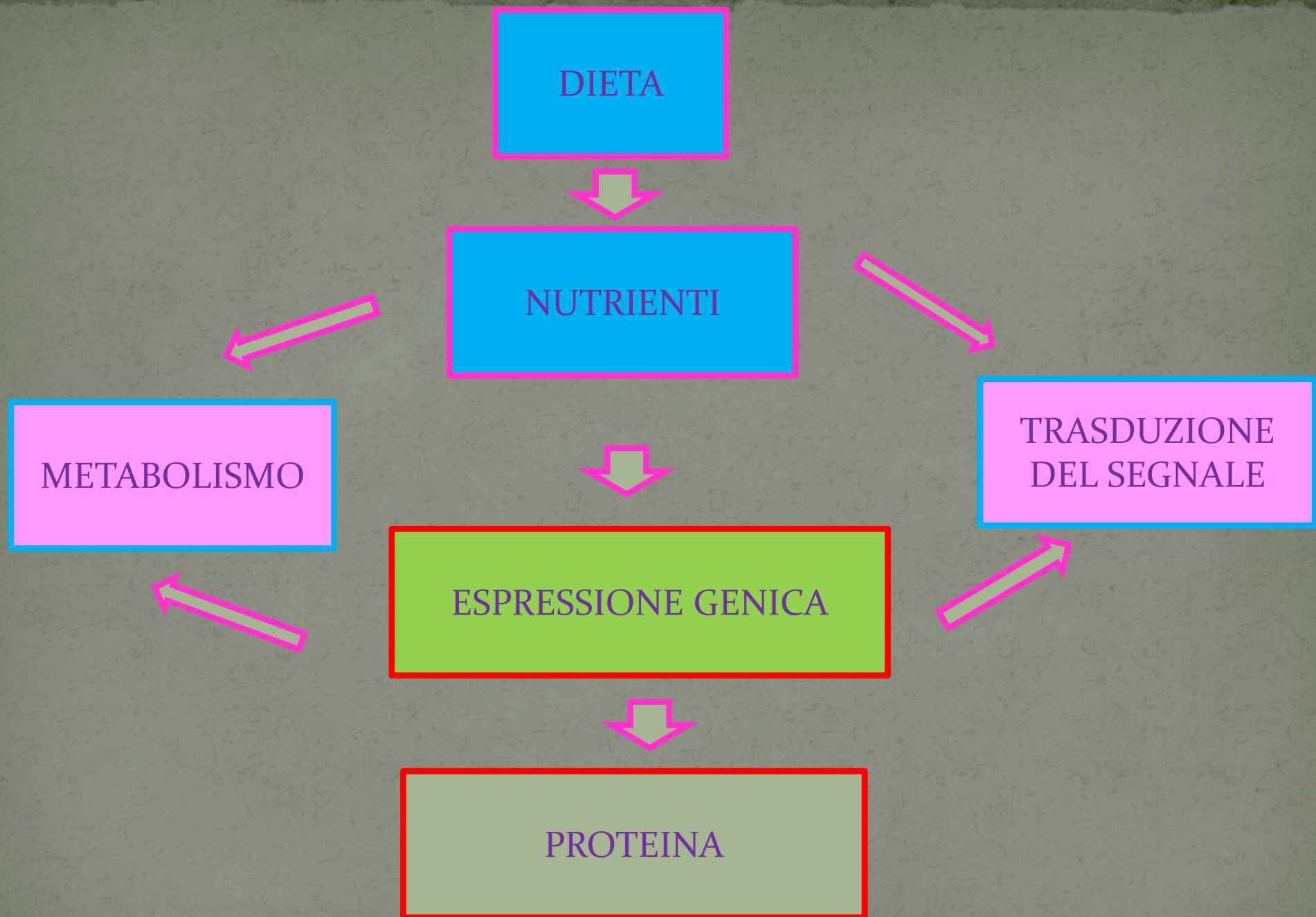
- Nei 4 giorni successivi si scende a 750 kilocalorie, divise tra 47% di carboidrati, 44% di grassi e 9% di proteine.



# Infiammazione

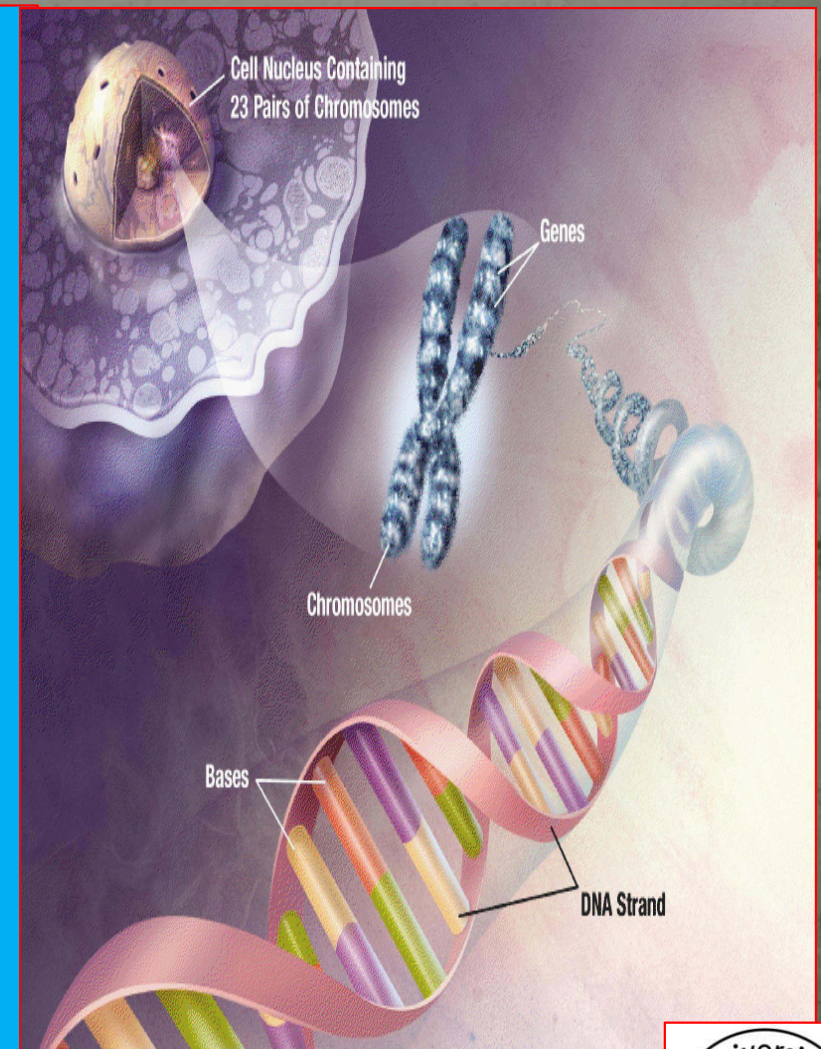
- L' articolo, pubblicato su *Aging*, rivela che **limitare le calorie del 25%** in individui sani non obesi per oltre due anni, pur mantenendo un adeguato apporto di proteine, vitamine e minerali, può significativamente ridurre **l'infiammazione cronica** senza influenzare negativamente altre parti del sistema immunitario





# NUTRIGENOMICA E NUTRIGENETICA

- 1953 WATSON E CRICK
- 1996 NUTRIGENOMICA
- 2003 NATIONAL CENTER of EXCELLENCE IN NUTRITIONAL GENOMICS
- 2004 NuGO (**NU**tri**G**enomics Organization)
- 2006 ISNN (International Society of **N**utrigenetics and **N**utrigenomics)



# NUTRIGENOMICA

- Scienza multidisciplinare
- Studia le sostanze che possono modulare l'espressione genica
- Integrabili con la dieta quotidiana al fine di **PREVENIRE** l'insorgenza di malattie
- Relazione tra genetica e nutrizione
- Interazione dei nutrienti col genoma umano



Fenotipo



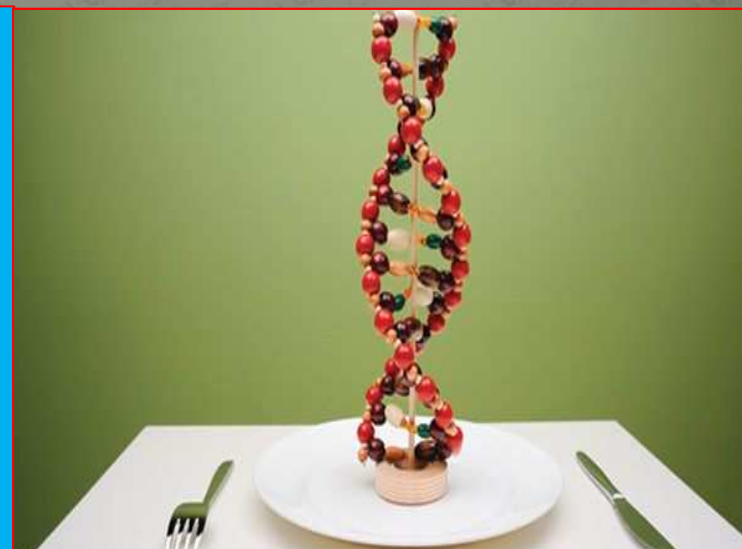
# NUTRIGENOMICA

- **Cibo**  **DNA**   
**UP o DOWN REGULATION**
- Interazioni tra alimentazione-nutrizione e genetica possono essere importanti e contribuire ai meccanismi molecolari alla base della insorgenza di alcune patologie.

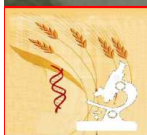
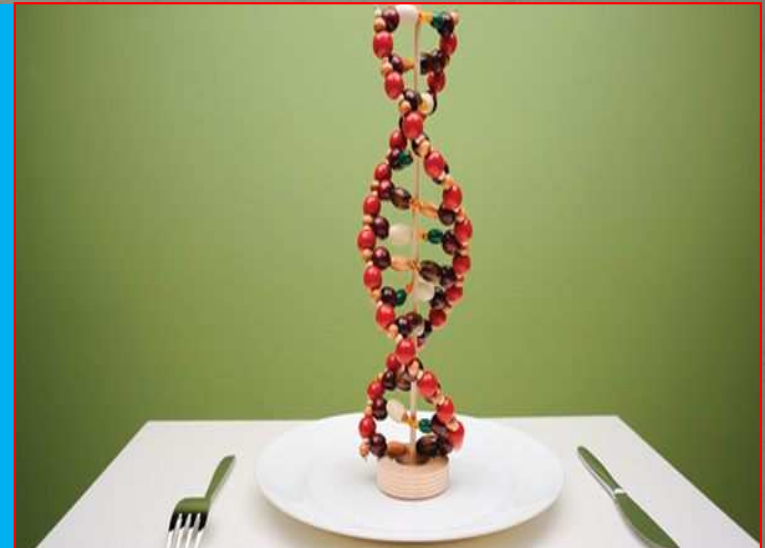
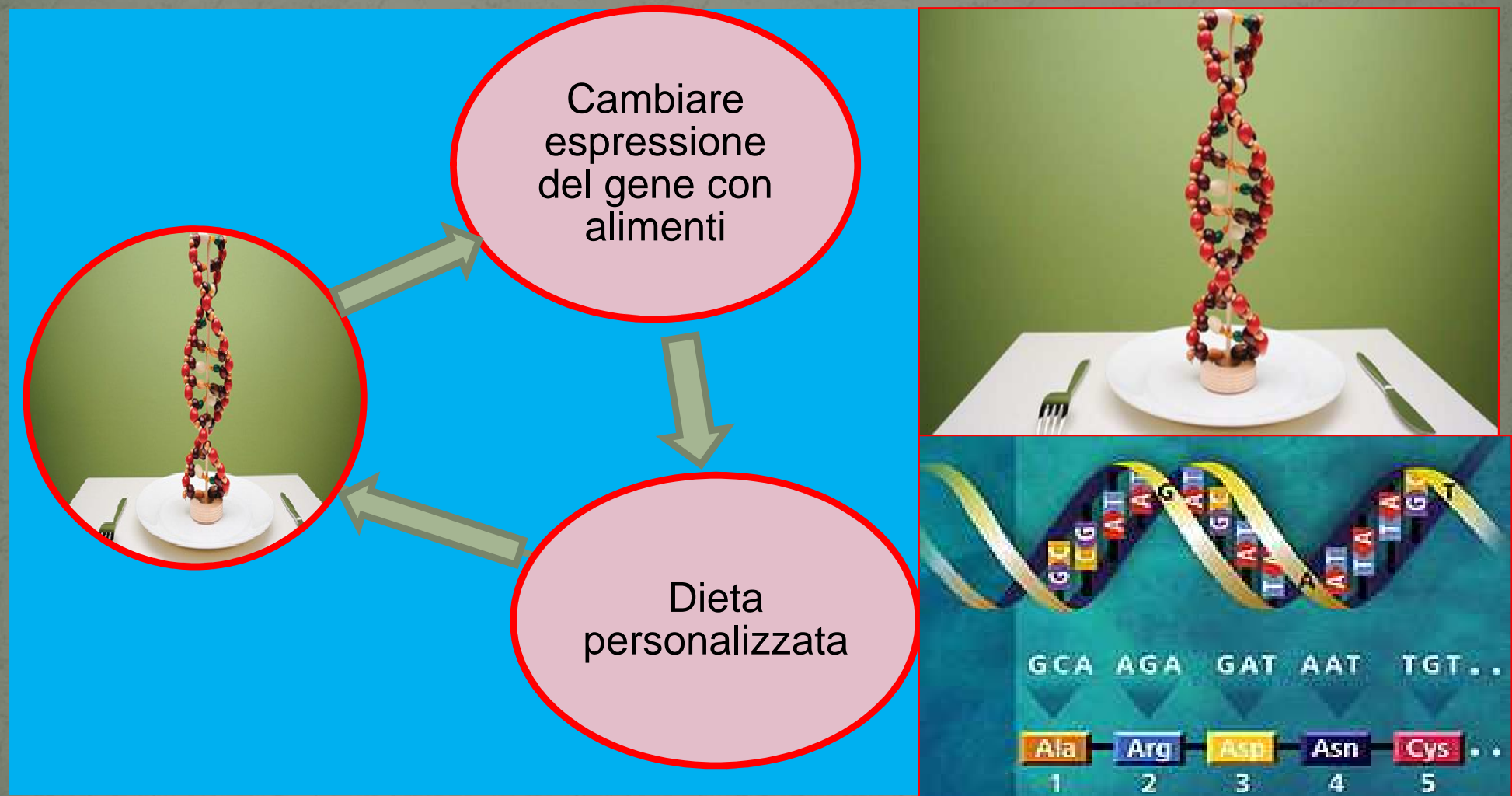


# NUTRIGENETICA

- Individua eventuali variazioni genetiche (polimorfismi) dell'organismo.
- Valuta le differenze rispetto alla popolazione generale in risposta chimica all'introduzione di specifici alimenti.



# NUTRIGENETICA

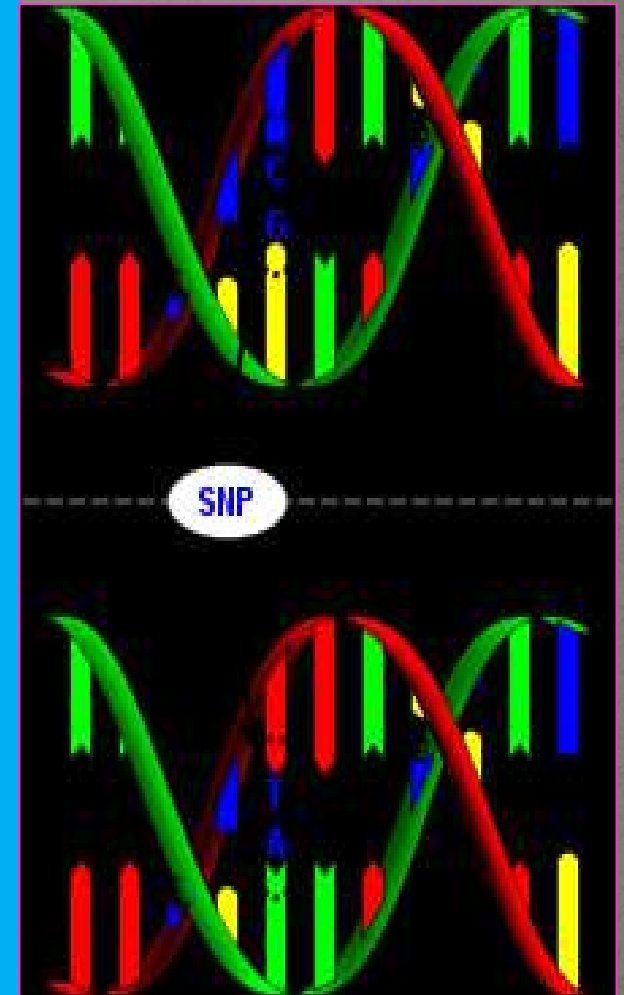


# SNPs

- Single nucleotide polymorphism
- Variazioni di un singolo nucleotide presente in determinati tratti di DNA.

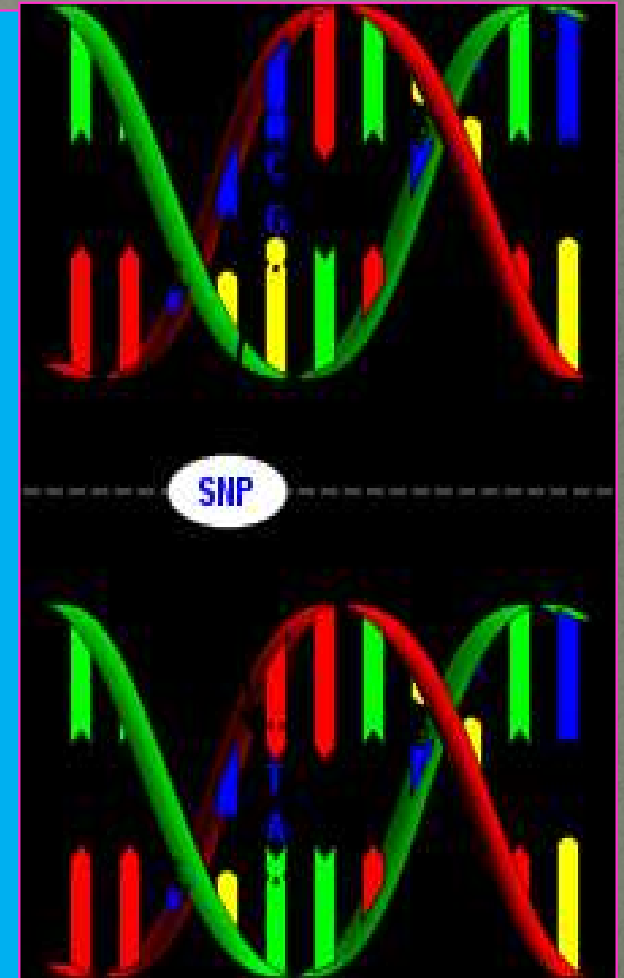


Presenti in numero elevato nel  
genoma umano e utili marcatori  
genetici



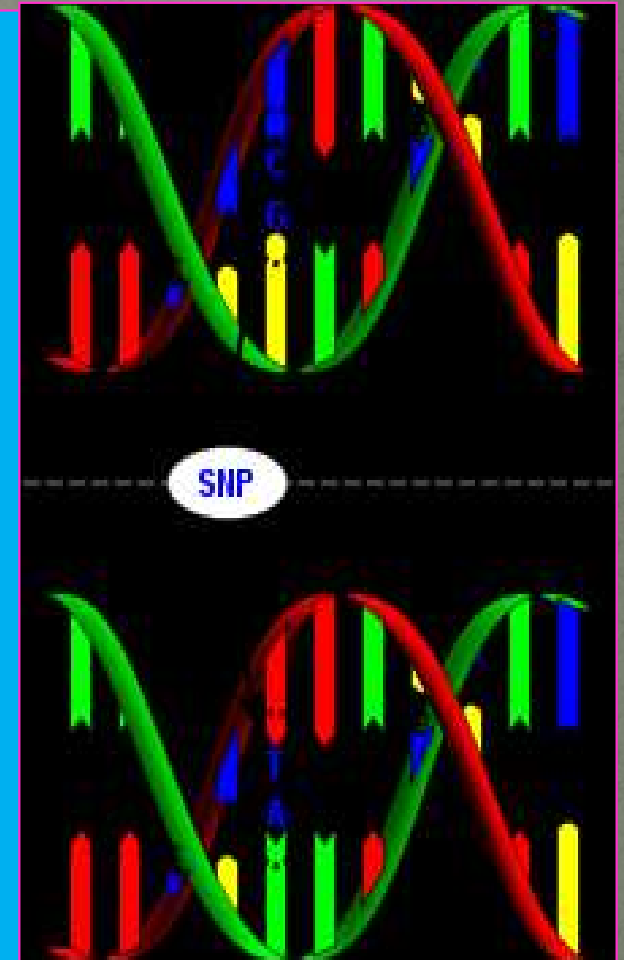
# SNPs

- Vi sono 6-10 milioni di SNPs che rappresentano lo 0,01% di tutto il genoma.
- Uno SNP circa ogni 1000 basi.



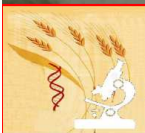
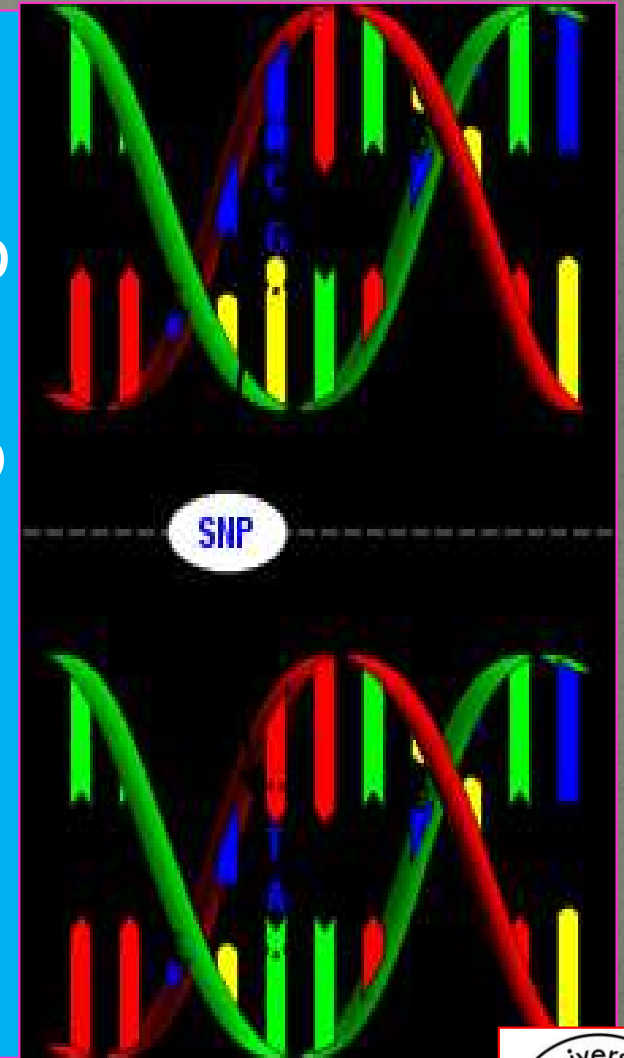
# SNPs

- Possono esistere variazioni notevoli tra popolazioni umane.
- Uno SNP molto comune in un determinato gruppo etnico può dunque essere molto raro in un'altra popolazione.



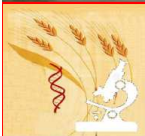
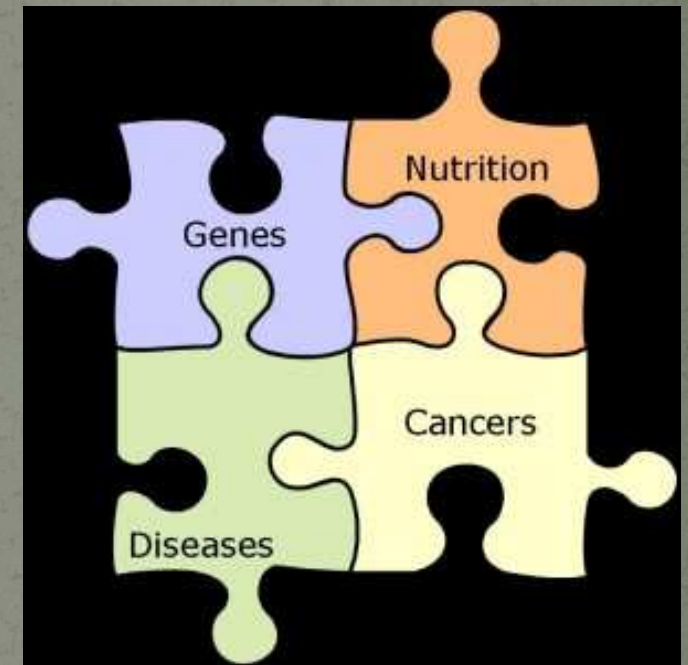
# ASSOCIAZIONE SNPs MALATTIE

- I campioni dei pazienti vengono confrontati con un gruppo di campioni sani di controllo e vengono mappate le differenze.
- Delineare un pattern genetico legato alla malattia che può essere utilizzato come screening per stabilire la suscettibilità degli individui a tale malattia.



# INTERAZIONI GENI-AMBIENTE

- Geni contano al 50%
- Non possiamo modificare i nostri geni ma con il nostro stile di vita possiamo modularli.



# DIETA AD PERSONAM

- Con la Nutrigenetica e' possibile creare una dieta pensata apposta per la propria persona, che risponda solo alle proprie esigenze alimentari.



# DIETA AD PERSONAM

- Regolamentare l'alimentazione dei soggetti



- **PREVENIRE** le malattie derivanti dai cibi e dunque dallo stile di vita a tavola.



# DIETA AD PERSONAM

- Test genetico, realizzato sul DNA dalle cellule di sfaldamento della mucosa del cavo orale



- valutare la predisposizione individuale verso l'attività sportiva



# DIETA AD PERSONAM



- Elaborare una dieta adatta ad un preciso soggetto, un regime alimentare preciso in relazione ai suoi geni e in difesa del suo organismo.

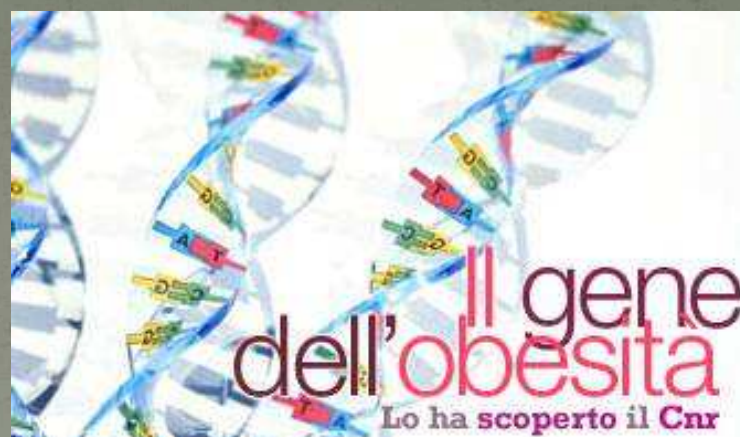


# ANALISI GENETICA

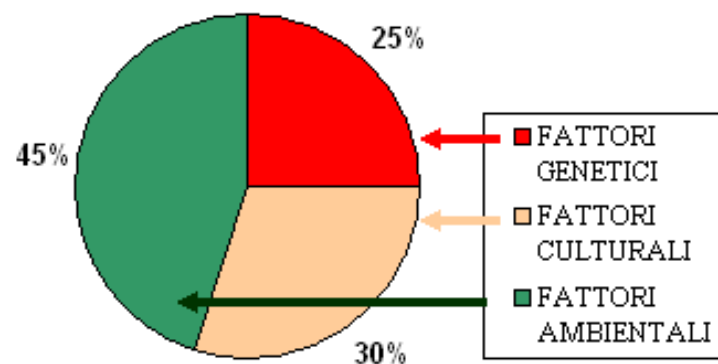


- **GENI DI INTERESSE NUTRIZIONALE ANCHE IN AMBITO SPORTIVO**

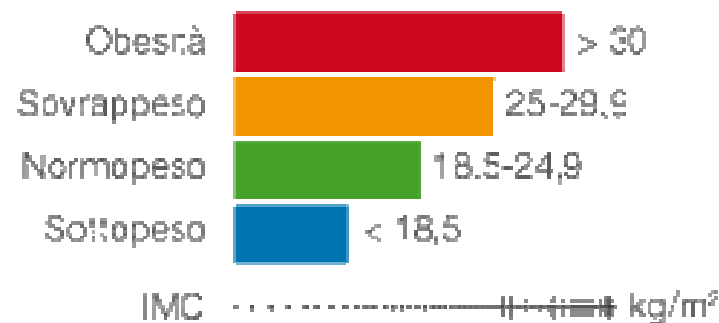




### CAUSE DELL'OBESITA'



### CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PESO



# PANNELLO PER OBESITA'

GENE	FUNZIONE BIOLOGICA	POSSIBILI ALIMENTI/INTEGRATORI UTILIZZABILI
<b>5HTT</b> 44bp ins	VALUTAZIONE DELLO STRESS ALIMENTARE/AMBIENTALE CONTROLLO DELLA FAME	ALIMENTI E FORMULE VITAMINICHE E MINERALICHE SPECIFICHE PER ADATTATORE SS, LL, LS
<b>DIO1</b> rs 2235544	VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' TIROIDEA VALUTAZIONE DEI METABOLISMI	UTILIZZARE ALIMENTI CHE FAVORISCONO LA FUNZIONALITA' TIROIDEA (es. alimenti ricchi di omega 3 e vitamina D , alimenti ricchi di beta- carotene , mentre ad es. evitare glutine, proteine della soia che possono ostacolare la funzionalità della ghiandola)
<b>FTO</b> rs9939609	VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE ALL'OBESITA'	DIETA MIRATA ATTIVITA' FISICA MIRATA
<b>ADRB3</b> rs4994	VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE ALLA IPERLIPIDEMIA, OBESITA' ADDOMINALE, INSULINO RESISTENZA RIDUZIONE DELLA SPESA ENERGETICA DEL TESSUTO ADIPOSO	ALIMENTI A BASSO INDICE GLICEMICO DIETA MIRATA
<b>TCF7L2</b> rs7903146	VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE AL DIABETE	ALIMENTI A BASSO INDICE GLICEMICO DIETA MIRATA
<b>ADRB2</b> Arg16Gly (A>G)	VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE ALLA IPERLIPIDEMIA, OBESITA', INSULINO RESISTENZA	ALIMENTI A BASSO INDICE GLICEMICO DIETA MIRATA



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



## Gene ADRB2

Localizzazione: cromosoma 5 (locus 5q31-q32)

Dimensioni e struttura: 2033 paia di basi, contiene 4 esoni

Prodotto: proteina intracellulare, **adrenergico-beta-2-receptor** (ADRB2), composta da 413 aminoacidi.

ADRB2 codifica per il recettore beta adrenergico di tipo 2 che si inserisce nella membrana cellulare dove interagisce con mediatori (adrenalina/noradrenalina). Il recettore ADRB2 è direttamente associato al suo effettore finale, un canale del calcio di tipo L (Ca(V)1.2). Questo complesso recettore/canale si associa ad una proteina G cAMP-dipendente che permette la trasmissione rapida di specifici segnali biochimici.

ADRB2 è espresso preferenzialmente nel tessuto adiposo ed è deputato ai processi di mobilitazione del grasso a scopo energetico.

## Polimorfismo 16Gly/Arg

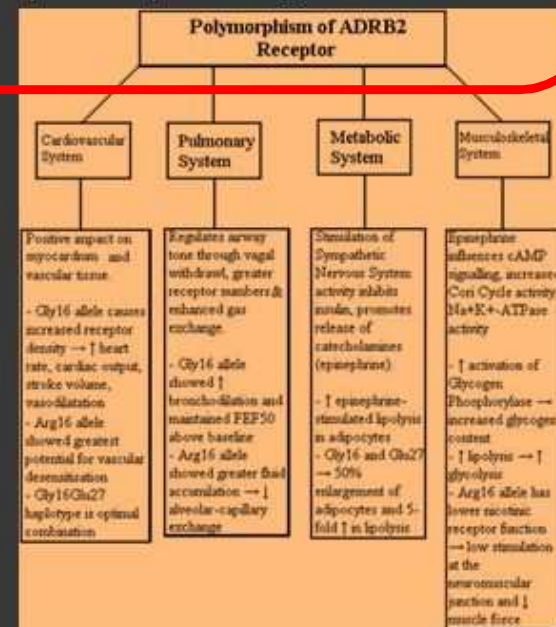
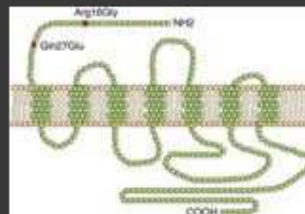
Gene selvatico Gly/Gly

La **assenza del polimorfismo** ADRB2\*

è correlata con:

**maggiore aumento di peso** sia durante lo sviluppo che durante l'invecchiamento (aumento BMI)

**una bassa attitudine** a perdere peso a seguito di esercizio fisico



# GENE ADRB2

## PREDISPOSIZIONE OBESITA' VISCERALE E INSULINO RESISTENZA

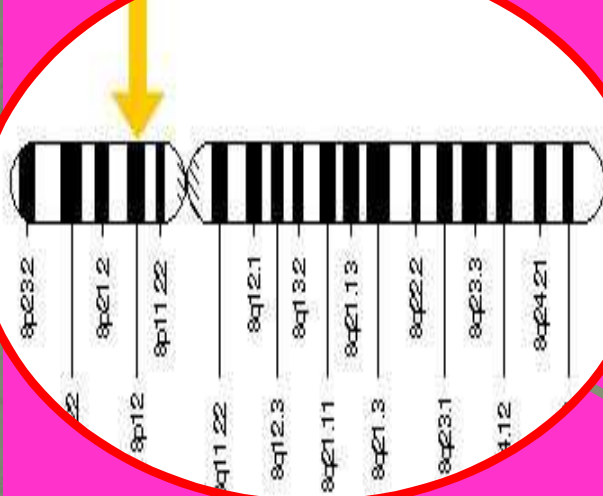
### POLIMORFISMO A/A

Ruolo importante nella lipolisi e termogenesi.

Il gene ADRB2 stimola la lipolisi nelle cellule adipose. Il recettore ADRB2 viene stimolato dalle catecolammine come l'adrenalina.

Il polimorfismo di questi geni provoca differenze di spesa energetica.

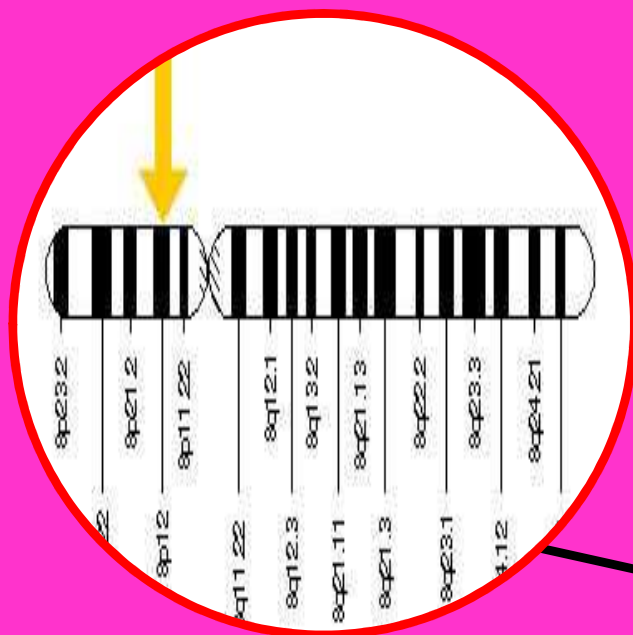
I portatori di entrambi gli alleli A/A sono predisposti all'obesità e / o al diabete mellito non insulino-dipendente, hanno una misura della circonferenza vita più alta con maggior quantità di grasso viscerale.



# GENE ADRB2

## PREDISPOSIZIONE OBESITA' VISCERALE E INSULINO RESISTENZA

### POLIMORFISMO A/A



I portatori dell'aminoacido Arg tendono ad aumentare di peso già nell'infanzia

Il polimorfismo Arg16Gly di ADRB2 è stato associato con un più alto indice di massa corporea e la maggiore dimensione delle cellule di grasso.



## Gene ADRB3

Localizzazione: cromosoma 8 (locus 8p12-p11.2)  
 Dimensioni e struttura: 10672 paia di basi, non contiene introni  
 Prodotto: proteina intracellulare, adrenergico- beta- 3- receptor (ADRB3), composta da 408 aminoacidi.

ADRB3 codifica per il recettore beta adrenergico di tipo 3, che regola funzioni cellulari o di tessuto agendo con trasmettitori come l'adrenalina o la noradrenalina.

ADRB3 è espresso nel tessuto adiposo viscerale ed è presente nei depositi di grasso, in cui è coinvolto nei processi di lipolisi e nella regolazione termica.

**Polimorfismo 64Arg/Trp**  
 gene selvatico Trp/Trp

**La assenza del polimorfismo ADRB3\***

è correlata con:

**buona risposta** alle diete ipocaloriche

**buona predisposizione** a perdere peso in seguito ad esercizio fisico

La prevalenza del gene non polimorfo nella popolazione italiana

Indicazione	pres >ass lip ac grass ex poor	pres ob	pres sens fat	ass ob	ass sens fat ex poor	pres ex good	pres >obes *ex poor	pres <lipolisi ex poor
POLIMORFISMO	APOA2*	FTO*	FABP2*	MC4R*	PPARG*	FTO**	ADRB2*	ADRB3*
Assente	301	120	360	370	310	131	111	592
Presente eterozigosi	290	381	231		71	381	290	51
Presente omozigosi	51	132	42		11	120	231	

## RAPID COMMUNICATION

# The absence of polymorphisms in ADRB3, UCP1, PPAR $\gamma$ , and ADIPOQ genes protects morbid obese patients toward insulin resistance

R. Brucolo<sup>1</sup>, G. Labruna<sup>2,3</sup>, C. Finelli<sup>4</sup>, A. Daniele<sup>5</sup>, L. Sacchetti<sup>2,3</sup>, G. Orlando<sup>1,2</sup>, F. Cortaldo<sup>1</sup>, and F. Pisanisi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze per la Salute, Università del Molise, Campobasso; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate S.C. a R.L.;

<sup>3</sup>Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche; <sup>4</sup>Centro Interuniversitario di Studi e Ricerche sull'Obesità e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Ambientali, Seconda Università di Napoli, Caserta, Italy

**ABSTRACT.** *Background and aims:* The insulin resistance (IR) is a major metabolic impairment in severe obesity, a multifactorial disease in which the importance of the effect of single nucleotide polymorphisms (SNP) associations in different rather than individual genes was established. The aim of this study was to test the predictive value of presence/absence of polymorphisms/variants in  $\beta$ 3-adrenergic receptor (ADRB3), uncoupling protein 1 (UCP1), peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), and adiponectin (ADIPOQ) genes in diagnosing the IR in obesity. *Subjects and methods:* We studied 112 (40 males, 72 females) severely obese (body mass index:  $48.5 \pm 7.5$  kg/m<sup>2</sup>) subjects recruited from the outpatient obesity clinic of Federico II University Hospital in Naples. Genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes with a commercial kit. The gene polymorphisms Trp64Arg in ADRB3, -3826 A>G in UCP1, Pro12Ala in PPAR $\gamma$ , and c.268G>A, c.331T>C, and c.334C>T in ADIPOQ were characterized by TaqMan assay or by direct sequencing (ADIPOQ). *Results and conclusion:* Our results demonstrate that -3826A>G UCP1 polymorphism is associated with IR in morbid obesity. Further, the lack of any polymorphisms, Trp64Arg in ADRB3 and/or -3826 A>G in UCP1 and/or Pro12Ala in PPAR $\gamma$  and/or c.268G>A, c.331T>C and c.334C>T in ADIPOQ, appears a useful prognostic factor (NPV=100%) toward the IR onset in these obese patients representing a further parameter for an earlier and appropriate therapy.

(J. Endocrinol. Invest. 35: 2-4, 2012)

©2012, Editrice Kurtis

## INTRODUCTION

During the last decades, an alarming increase in the prevalence of obesity ("globesity") has been observed worldwide among both children and adults (1). Obesity is associated with increased risk for several morbidities including diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, and some cancers (2). Weight gain due to increased fat mass is the consequence of a long-standing imbalance between energy intake and energy expenditure, influenced by multiple and complex interactions between genes and environment (3). High-calorie diet and sedentary lifestyle are considered to be the main environmental factors leading to weight gain (1). On the other hand, genetic factors affecting appetite, energy expenditure, and adipocyte metabolism may predispose individuals to develop obesity (4). Epigenetic interactions have also been described as predisposing factors for abdominal obesity and related diseases (5). Among the most common obesity-related complications, the metabolic syndrome (MS) has a high prevalence in severe obesity

representing a cluster of metabolic alterations, such as altered levels of adipokines, hyperglycemia, dyslipidemia and/or hypertension (6, 7).

Some genes directly interact with glucose and lipid metabolism and can therefore determine a greater prevalence of metabolic alterations (8). Polymorphisms/variants in genes encoding molecules known to be involved in energy expenditure, fat metabolism, and insulin sensitivity such as  $\beta$ 3-adrenergic receptor (ADRB3) and uncoupling protein 1 (UCP1) or other genes related to adipocytes differentiation and anti-inflammatory mechanisms, like peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), and adiponectin (ADIPOQ), have been extensively studied (4, 8).

Single nucleotide polymorphisms (SNP) in the above-mentioned genes have been reported in healthy and unhealthy subjects (4, 9, 10). Particularly, our group showed the Trp64Arg ADRB3 polymorphism to be related to insulin resistance (IR) in severe obesity (11), whereas UCP1 -3826 A>G polymorphism and several SNP in ADIPOQ predisposed to MS (12, 13).

Since the importance of the SNP associations in different genes related to complex diseases, rather than individual genes, in this study, our aim was to evaluate the global influence of polymorphisms Trp64Arg in ADRB3 gene, Pro12Ala in PPAR $\gamma$  gene, -3826 A>G in UCP1 gene, and 3 SNP previously described in association with IR (c.268G>A,

**Key-words:** ADIPOQ, ADRB3, insulin resistance, PPAR $\gamma$ , severe obesity, UCP1.

**Correspondence:** G. Labruna, Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli, Italy.

**E-mail:** labruna@dbbm.unina.it

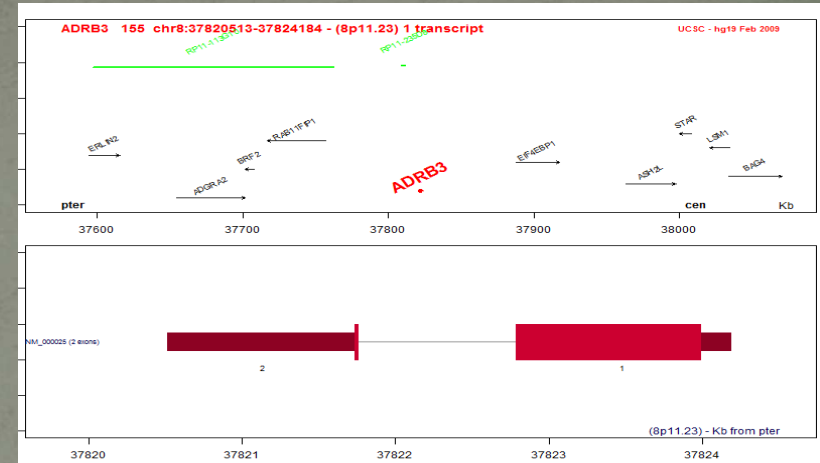
Accepted December 14, 2011.



# GENE ADRB3

## PREDISPOSIZIONE OBESITA' VISCERALE E INSULINO RESISTENZA

### POLIMORFISMO A/A



Il recettore beta<sub>3</sub>-adrenergico (ADRB<sub>3</sub>) si esprime principalmente nel tessuto adiposo ed è coinvolto nella regolazione del metabolismo energetico.

I portatori del polimorfismo omozigote (A/A) di ADRB<sub>3</sub> nel codone 64 (Trp64Arg: rs4994) mostrano avere uno sviluppo precoce di diabete di tipo 2 mellito, basso tasso metabolico a riposo, obesità addominale e resistenza all'insulina, rispetto a quelli omozigoti per il tipo selvaggio allele (T/ T) e quelli eterozigoti per l'allele variante (T/ A).

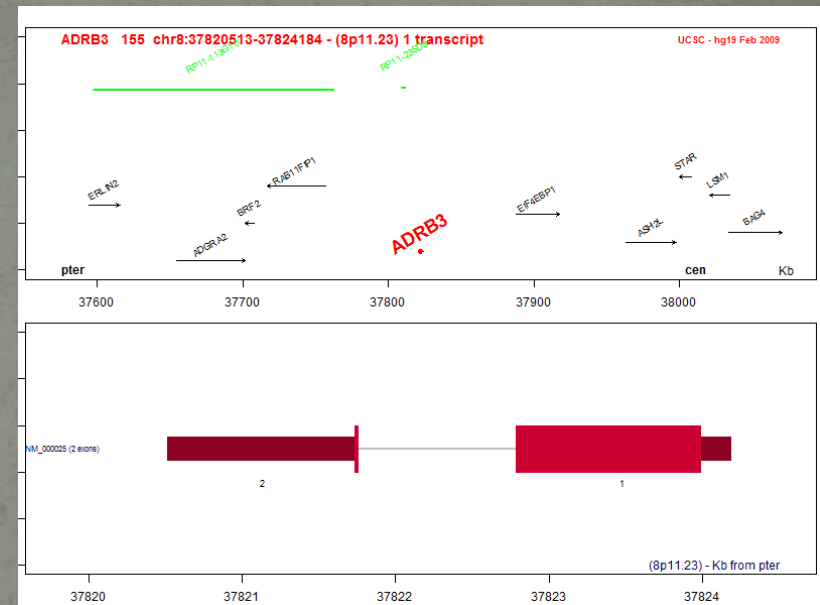


# GENE ADRB3

## PREDISPOSIZIONE OBESITA' VISCERALE E INSULINO RESISTENZA

### POLIMORFISMO A/A

E' stato dimostrato che in cellule HEK293 umane con la variante allelica per il gene ADRB3 si ha la riduzione della lipolisi e della termogenesi.



Questo può portare all'obesità attraverso la riduzione dell'energia spesa del tessuto adiposo



**Gene candidato per l'obesità**

Portatori della variante A/A, tendono ad avere un indice di massa corporea più elevato, hanno difficoltà a perdere peso e tendono a riprendere il peso perso dopo la dieta dimagrante, con maggiore facilità. Questo risultato genetico mostra una maggiore predisposizione all'obesità, all'iperlipemia, all'obesità addominale, all'insulino resistenza, alla riduzione della spesa energetica a livello del tessuto adiposo .

## Research article

## Open Access

### $\beta$ 3-adrenergic receptor gene, body mass index, bone mineral density and fracture risk in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES)

Claire Y Wang<sup>†1</sup>, Nguyen D Nguyen<sup>†1</sup>, Nigel A Morrison<sup>3</sup>, John A Eisman<sup>1,2</sup>, Jacqueline R Center<sup>1</sup> and Tuan V Nguyen<sup>\*1,2</sup>

Address: <sup>1</sup>Bone and Mineral Research Program, Garvan Institute of Medical Research, St Vincent's Hospital, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia and <sup>3</sup>School of Medical Science, Griffith University, QLD, Australia

Email: Claire Y Wang - iamclairewang@hotmail.com; Nguyen D Nguyen - n.nguyen@garvan.org.au; Nigel A Morrison - n.morrison@griffith.edu.au; John A Eisman - j.eisman@garvan.org.au; Jacqueline R Center - j.center@garvan.org.au; Tuan V Nguyen\* - t.nguyen@garvan.org.au

\* Corresponding author <sup>†</sup>Equal contributors

Published: 05 July 2006

Received: 31 March 2006

BMC Medical Genetics 2006, 7:57 doi:10.1186/1471-2350-7-57

Accepted: 05 July 2006

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/7/57>

© 2006 Wang et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Background:** Recent studies have suggested that the Arg allele of  $\beta$ 3-adrenergic receptor (ADRB3) gene is associated with body mass index (BMI), which is an important predictor of bone mineral density (BMD) and fracture risk. However, whether the ADRB3 gene polymorphism is associated with fracture risk has not been investigated. The aim of study was to examine the inter-relationships between ADRB3 gene polymorphisms, BMI, BMD and fracture risk in elderly Caucasians.

**Methods:** Genotypes of the ADRB3 gene were determined in 265 men and 446 women aged 60+ in 1989 at entry into the study, whose BMD were measured by DXA (GE Lunar, WI USA) at baseline. During the follow-up period (between 1989 and 2004), fractures were ascertained by reviewing radiography reports and personal interviews.

**Results:** The allelic frequencies of the Trp and the Arg alleles were 0.925 and 0.075 respectively, and the relative frequencies of genotypes Trp/Trp, Trp/Arg and Arg/Arg 0.857, 0.138 and 0.006 respectively. There was no significant association between BMI and ADRB3 genotypes ( $p = 0.10$  in women and  $p = 0.68$  in men). There was also no significant association between ADRB3 genotypes and lumbar spine or femoral neck BMD in either men and women. Furthermore, there were no significant association between ADRB3 genotypes and fracture risk in both women and men, either before or after adjusting for and, BMD and BMI.

**Conclusion:** The present data suggested that in Caucasian population the contribution of ADRB3 genotypes to the prediction of BMI, BMD and fracture risk is limited.



# GENE TCF7L2

## VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE AL DIABETE

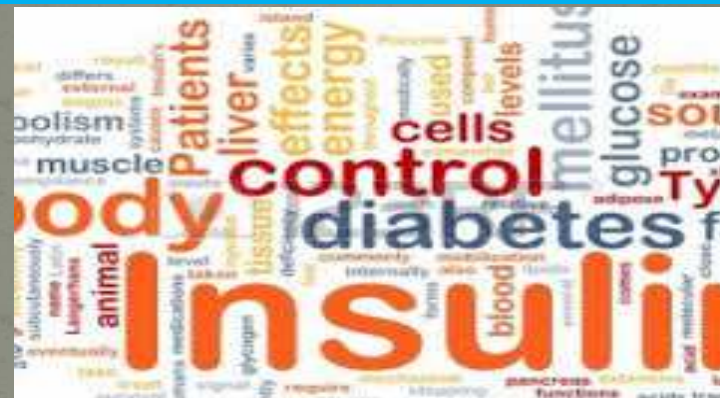


Il gene TCF7L2 codifica per il fattore di trascrizione 7-like 2 (TCF7L2) ed è considerato associato al diabete di tipo 2 (DT2).

I portatori del polimorfismo C/T e T/T (rs7903146) mostrano un peso, e un indice di massa corporea (BMI) maggiore rispetto ai portatori del polimorfismo C/C. inoltre gli individui C/T o T/T, presentano un livello di glucosio più elevato e una maggiore resistenza all'insulina.

# GENE TCF7L2

## VALUTAZIONE DELLA PREDISPOSIZIONE AL DIABETE



Questi soggetti inoltre sono anche svantaggiati dall'utilizzo di alimenti ricchi in grassi e poveri in carboidrati e sono anche coloro che riacquistano più facilmente il peso corporeo dopo una dieta dimagrante.

Fortunatamente hanno però il vantaggio di poter neutralizzare gli effetti genetici sfavorevoli con una adeguata e costante attività fisica che dovrà essere necessariamente consigliata.

Questo polimorfismo predispone a diabete, insulino resistenza e un maggiore indice di massa corporea.



# Programmi dimagranti personalizzati in base al genotipo

Tenendo in considerazione le conseguenze a livello metabolico delle varianti genetiche e della loro frequenza negli esseri umani



elaborare dei programmi per la perdita di peso



- risposta a un regime a basso contenuto di grassi
- risposta a un regime a basso contenuto di carboidrati
- risposta a un regime a basso contenuto di calorie con bilanciamento di grassi e carboidrati
- risposta all'esercizio fisico.

Ai soggetti che mostrino di rispondere all'esercizio fisico può essere consigliato di fare ginnastica a ritmo moderato tre o quattro volte la settimana.



I soggetti con scarsa risposta alla ginnastica hanno maggiori difficoltà nel ridurre la massa corporea, la massa lipidica in cui immagazzinano l'energia, e necessitano di un maggiore esercizio fisico per perdere peso.



A questi soggetti può essere consigliata una ginnastica intensa, con un valore MET (Metabolic Equivalent of Task) pari o superiore a 6.



Questa attività più impegnativa dovrebbe essere svolta almeno 3 volte la settimana.

Si dovrebbe sommare complessivamente un punteggio MET settimanale pari ad almeno 13 unità.

Questo obiettivo si può ottenere, ad esempio, con due corse di 30 minuti (8,5 km orari) e 1 ora di bicicletta leggera (15 km orari) al giorno.



Table 1: Gene Variants			
Gene	Variant	rs#	Association with Weight Management
Diet-Related Variants			
IRS1	CC allele	rs2943641	Individuals with the IRS1 rs2943641 CC genotype might obtain more benefits in weight loss and improvement of insulin resistance than those without this genotype by choosing a high-carbohydrate and low-fat diet.
FTO	T>A Chr. Pos'n 53820527	rs9939609	FTO (fat mass- and obesity-associated gene) has the strongest association with obesity of any gene to date and is the most commonly occurring body fat-related gene variant, with a strong association with weight and BMI. Those with the AA genotype in the FTO intron had a higher BMI than those heterozygous for the A allele and the low-risk T allele.
PPARG	Pro12Ala P12A	rs1801282	PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) is a key gene encoding a transcription factor that regulates several genes involved in fat and carbohydrate metabolism and in fat cell formation. Ala carriers have greater increase in overall glucose tolerance, glucose effectiveness, acute insulin response to glucose and disposition index and are more responsive to exercise.
LIPC	-557 or -514 C>T	rs1800588	LIPC (hepatic lipase) helps control blood fat levels. Variants with decreased activity of LIPC have higher levels of blood fats and greater potential for fat storage. The SNP is associated with serum lipid and apolipoprotein concentrations, especially in women, in the order CC, CT, and TT.
FABP2	Ala54Thr A54T +1283G>A	rs1799883	Intestinal absorption of long-chain dietary fatty acids is increased 2-fold in individuals with this FABP2 (fatty acid binding protein 2) SNP, resulting in increased fat oxidation and insulin resistance.



TNF	-308G>A	rs1800629	The A allele of TNF $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha) is associated with higher levels of TNFA expression and thus systemic inflammation, which is associated with higher levels of body fat as well as several disease states.
ADRB2	Gln27Glu Q27E +79C>G	rs1042714	Plays a major role in reducing subcutaneous body fat through its action in mobilizing stored body fat. The G allele of ADRB2 ( $\beta$ 2-adrenergic receptor) is associated with reduced risk of type 2 diabetes, and is associated with being more responsive to diet changes.
APOA2	-265T>C	rs5082	Individuals with the CC genotype of APOA2 (apolipoprotein A2) tend to consume greater amounts of dietary fat and to gain weight and have a higher BMI.
IL6	-174G>C	rs1800795	The C allele decreases IL-6 (interleukin 6) pro-inflammatory cytokine levels. Subjects with G at position -174 of the IL6 gene with same age, sex, BMI, and waist-to-hip ratio showed almost twice plasma triglycerides, very low density lipoprotein (VLDL) triglycerides, higher fasting and postglucose load free fatty acids, slightly lower high density lipoprotein (HDL)-2 cholesterol, and similar cholesterol and LDL cholesterol levels than carriers of the C allele. Obese individuals with BMI greater than or equal to 28 carrying the CC genotype showed a more than 5-fold increased risk of developing NIDDM (type 2 diabetes) compared with the GG or GC genotypes.
LIPC	293G>A or -250	rs2070895	Helps control blood fat levels. Individuals with this variant have decreased activity of hepatic lipase, have higher levels of blood fats, and greater potential for fat storage.
IRS1	C>T	rs2943641	The IRS1 gene is important in generating energy from dietary carbohydrates. One variant has a negative effect on weight loss when the diet is high in carbohydrates.
Exercise-Related Variants			
FTO	T>A	rs9939609	Individuals with the A allele have an increased risk of obesity that can be reduced with higher levels of physical activity; low levels of physical activity exacerbate the effect of the risk allele.
ACE	2350 A>G tagging SNP	rs4343	The G allele of ACE (angiotensin-converting enzyme) leads to increased expression of the ACE gene and increased abdominal adiposity. High intensity physical activity is helpful in weight management.
ADRB2	Gln27Glu Q27E +79C>G	rs1047214	Women with this variant have trouble losing weight through diet alone; combining diet with an intense level of physical activity is helpful in promoting body fat reduction in these individuals.
ADRB2	Arg16Gly R16G	rs1042713	Individuals with the variant allele do not readily mobilize body fat in response to physical activity.

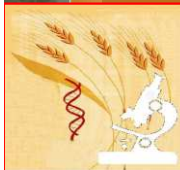
# MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY (2012)

## GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

TOVE FALL, ERIK INGELSSON



In questo lavoro sono stati genotipizzati 2900 obesi e 5100 controlli di individui di origini europee.

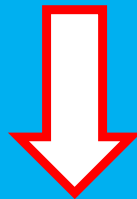


**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



# Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome

- Since genome-wide association studies (GWAS) became available, large advances have been made.
- The first single nucleotide polymorphism robustly associated with increased body mass index (BMI) was in 2007 mapped to a gene with for the time unknown function.



- This gene, now known as fat mass and obesity associated (FTO) has been repeatedly replicated in several ethnicities and is affecting obesity by regulating appetite.

# Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome



- Since the first report from a GWAS of obesity, an increasing number of markers have been shown to be associated with BMI, other measures of obesity or fat distribution and metabolic syndrome.





Waist

Extremes

Fat mass

BMI

BMIadjWHR

WHR

\*MC4R<sup>4,5,9,10,12,14,15,17,18</sup>

\*FTO<sup>1,2,3,4,6,9,10,12,14,15,17,18,19,21</sup>

1. Frayling et al. (2007)
2. Scuteri et al. (2007)
3. Hinney et al. (2007)
4. Loos et al. (2008)
5. Chambers et al. (2008)
6. Heard-Costa et al. (2009)
7. Meyre et al. (2009)
8. Lindgren et al. (2009)
9. Willer et al. (2009)
10. Thorleifsson et al. (2009)
11. Cho et al. (2009)
12. Scherag et al. (2010)
13. Heid et al. (2010)
14. Speliotes et al. (2010)
15. Paternoster et al. (2011)
16. Jiao et al. (2011)
17. Wen et al. (2012)
18. Okada et al. (2012)
19. Kilpeläinen et al. (2011)
20. Melka et al. (2012)
21. Wang et al. (2011)

## Gene FTO

Localizzazione: cromosoma 16  
Dimensioni e struttura: 410505 paia di basi, contiene 9 esoni  
Prodotto: proteina diossigenasi alfa-chetoglutarato-dipendente, composta da 505 aminoacidi.

**FTO** (Fat Mass and Obesity Associated Gene) ha funzione sconosciuta. Sembra un ruolo di FTO nella demetilazione del DNA.

Il suo livello di espressione è regolato dal regime nutrizionale.

**FTO ha un'importanza particolare nella regolazione del peso corporeo per la relazione tra i suoi polimorfismi e l'impatto dell'esercizio fisico sui parametri antropometrici.**

**Polimorfismo ...06 A/G**  
gene selvatico AA

La presenza del polimorfismo FTO\* (allele G)

è correlata con:

**aumento dell'indice di massa corporea** e di altri parametri antropometrici

**maggior rischio di obesità**

**Polimorfismo ...09 A/T**  
gene selvatico AA

La presenza del polimorfismo FTO\*\* (allele T)

è correlata con:

**aumento degli indici antropometrici** in soggetti sedentari (o che comunque non svolgono regolare attività fisica)

**buona responsività** del soggetto all'esercizio fisico come strategia volta alla perdita di peso



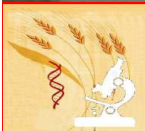
# FTO

- L'obesità è una malattia complessa determinata da fattori ambientali, genetici e comportamentali.
- Nell'obesità umana il contributo genetico nella maggior parte dei casi è dovuto a un difetto multigenico.
- I geni, marker e regioni cromosomiche noti associate o legate al fenotipo dell'obesità sono più di 600.



# FTO

- FTO (Fat Mass- And Obesity-Associated Gene) è la denominazione del gene che negli ultimi anni ha ricevuto molta attenzione nel campo della ricerca perché sembra avere una correlazione genetica diretta con l'obesità.



# FTO

- Ha una importanza particolare nella regolazione del peso corporeo per la relazione tra i suoi polimorfismi e l'impatto dell'esercizio fisico sui parametri antropometrici
- Polimorfismo 06 A/G, (gene selvatico A/A)
- la presenza del polimorfismo con l'allele G è correlata con l'aumento della massa corporea e di altri parametri antropometrici con maggiore rischio di obesità.
- Polimorfismo 09 A/T, (gene selvatico A/A)
- la presenza del polimorfismo con l'allele T è correlata con l'aumento dei parametri antropometrici con maggiore rischio di obesità in soggetti sedentari o che comunque non svolgono regolare attività fisica.



Buona responsività all'esercizio fisico come strategia rivolta alla perdita di peso



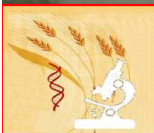
## ORMONI DELLA FAME

LEPTINA

GRELINA

La **leptina** è prodotta dalle cellule del tessuto adiposo che segnalano la cervello il loro stato di sazietà per cui se tale ormone risulta presente in alta concentrazione nel sangue diminuisce lo stimolo della fame

La **grelina** invece è prodotta dallo stomaco quando è vuoto e quindi agisce stimolando l'appetito



# LEPTINA E GRELINA

Quando si è affamati il livello dell'ormone grelina è basso, mentre è alto il livello della leptina.

Lo stomaco produce la grelina da parte delle cellule del tratto gastrointestinale.

Dopo mangiato il livello di grelina scende e aumenta quello della leptina che fornisce il senso di sazietà



TT

LIVELLO  
DI  
GRELINA

PASTO

LIVELLO  
DI  
GRELINA

AA, AT

LIVELLO  
DI  
GRELINA

PASTO

LIVELLO  
DI  
GRELINA

ESERCIZIO  
FISICO

LIVELLO  
DI  
GRELINA



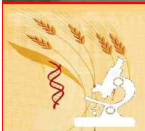
# FTO

- Studiato inizialmente in laboratorio, si è visto che la sua espressione genica è elevata in sede ipotalamica e il livello di questa espressione è regolata dall'introito calorico.
- Il gene FTO ha un alto polimorfismo genico ma con alcune varianti correlate al fenotipo dell'obesità.
- **In un studio longitudinale su bambini di pochi mesi seguiti fino all'età di 15 anni, è stato dimostrato che l'effetto del gene diventa evidente dall'età di sette anni.**



# FTO

- Nell'uomo la funzione del gene FTO è stata scoperta a partire dal 2007, attraverso una meta-analisi che ha preso in considerazione circa 39,000 individui.
- **Le persone con due copie dell'allele A del gene FTO (rs 9939609) avevano in media circa tre chili in più rispetto a chi non possedeva nessuna copia di questa variante.**



# FTO

- Tale dato indica in modo inequivocabile che esiste un'associazione tra il gene FTO e l'obesità.
- È stato calcolato che il 67 % degli individui con due copie (omozigoti) del gene FTO ha un'alta probabilità statistica di sviluppare l'obesità rispetto a chi non ha nessun allele della stessa variante.



# FTO

- Nello stesso campione studiato in questa meta-analisi il 16 % degli individui era omozigote per questa variante.



# FTO

- Il primo studio con la tecnica di GWAS (Genoma Wide Association Study) con l'obiettivo primario di indagare l'obesità è stato condotto in Germania su 929 individui (bambini e adolescenti) di cui 487 con obesità grave e un gruppo di controllo di 442 individui normopeso.
- Lo studio ha trovato che sei varianti (alleli) del gene FTO mostravano una forte correlazione con l'obesità.



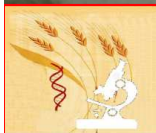
# FTO

- Considerando il forte legame tra FTO e l'obesità, non sorprende la presenza di una correlazione fra il gene stesso e il diabete mellito, conoscendo l'esistenza di un forte legame tra peso corporeo e diabete mellito.
- Il gene FTO influenza due su quattro criteri per la diagnosi della sindrome metabolica.



# FTO Genotype and 2-Year Change in Body Composition and Fat Distribution in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS LOST Trial.

- We tested the effect of FTO variant on weight loss in response to 2-year diet interventions.
- FTO rs1558902 was genotyped in 742 obese adults who were randomly assigned to one of four diets differing in the proportions of fat, protein, and carbohydrate.
- Somministrare 4 diete differenti per quantitativo di grassi, proteine, carboidrati.



# GENE FTO

- Analisi con assorbimetria a raggi X a doppia energia

Si osservano modificazioni significative nel cambiamento in massa grassa, percentuale di grasso totale corporeo, totale di tessuto adiposo, tessuto adiposo viscerale e tessuto adiposo tissutale superficiale dopo due anni di dieta proteica



# GENE FTO

- **I portatori dell'allele di rischio mostravano una maggiore riduzione nel peso nella composizione corporea e nella distribuzione del grasso corporeo seguendo una dieta ad alto contenuto**
- Un effetto genetico opposto si osservava nel cambiamento della distribuzione del grasso corporeo in risposta ad una dieta a basso contenuto proteico.
- Analoghi comportamenti sono stati osservati anche dopo 6 mesi



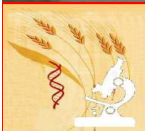
# GENE FTO

per la scelta del tipo di dieta più efficace

- Our data suggest that a **high-protein** diet may be beneficial for weight loss and improvement of body composition and fat distribution in individuals with the risk allele of the FTO variant rs1558902.



- **LA DIETA PROTEICA RISULTA ESSERE LA MIGLIORE PER LA PERDITA DI PESO IN SOGGETTI PORTATORI DELL'ALLELE DI RISCHIO DEL GENE FTO**



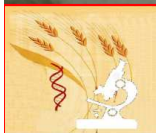
# Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with RS9939609 gene variant.

- OBIETTIVO:

- Il nostro obiettivo era quello di valutare la perdita di peso e livelli adipochine dopo due diete ipocaloriche con diversa distribuzione dei macronutrienti in soggetti obesi con variante del gene rs9939609.

Campione di 305 obesi.

- Nella visita basale, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale durante i 3 mesi a:
- Dieta I (a basso contenuto di carboidrati).
- Dieta II (basso contenuto di grassi).



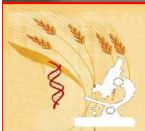
# GENE FTO

- RISULTATI:



Dopo il trattamento con entrambe le diete e in entrambi i genotipi si osservava diminuzione di:

- peso, massa grassa, circonferenza della vita e pressione sistolica



# GENE FTO

- **RISULTATI:**

- Nel gruppo con il genotipo mutato si aveva un decremento significativo nei livelli di colesterolo totale
- $(-11.5 \pm 20.1 \text{ mg/dl})$ , **LDL**
- $(-13.2 \pm 20.9 \text{ mg/dl})$  e **CRP**
- $(-1.3 \pm 3.8 \text{ mg/dl})$  secondario alla perdita di peso dopo trattamento con la dieta di tipo II (a basso contenuto di grassi).
- Il decremento della leptina era maggiore nei pazienti con genotipo mutato rispetto al wild type quando seguivano una dieta a basso contenuto di grassi.



# GENE FTO

- **CONCLUSION:**

- Metabolic improvement secondary to weight loss was better in A carriers with a low fat hypocaloric diet.



- **STABILIRE IL TIPO DI DIETA PIU' EFFICACE A SECONDA DEL GENOTIPO RISCONTRATO**





# GENE FTO

*New England Journal of Medicine.*

Come funziona il gene dell'obesità (FTO – fat mass and obesity associated gene),

Scoperto un nuovo meccanismo secondo cui una specie di scambiatore, di interruttore, potrebbe indurre le cellule del grasso a immagazzinare o a bruciare le riserve, influenzando così l'accumulo o la perdita di peso.

Le varianti del gene FTO individuate sono associate al rischio di obesità e sono presenti nel 44% degli individui di origine europea, e solo nel 5% dei neri: la loro presenza, però, non vuol dire essere destinati a diventare obesi, ma può predisporre ad esserlo.



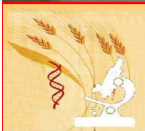
# FTO Genotype and 2-Year Change in Body Composition and Fat Distribution in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS LOST Trial.

- Zhang X, Qi Q, Zhang C, Hu FB, Sacks FM, Qi L.
- Diabetes. 2012 Aug 13.
- Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts.
- **Abstract**
- Recent evidence suggests that the fat mass and obesity-associated gene (FTO) genotype may interact with dietary intakes in relation to adiposity.



# GENE FTO

- J Acad Nutr Diet. 2012 Jul;112(7):1048-55.
- **Susceptibility variants for waist size in relation to abdominal, visceral, and hepatic adiposity in postmenopausal women.**



# GENE FTO

- **Abstract**
- Genome-wide association studies have identified common genetic variants that can contribute specifically to the risk of abdominal adiposity, as measured by waist circumference or waist-to-hip ratio.



# GENE FTO

- Sample of 60 women was selected among study participants of The Multiethnic Cohort, who were aged 60 to 65 years, of European or Japanese descent, and with a body mass index (calculated as  $\text{kg/m}^2$ ) between 18.5 and 40.
- Dual-energy x-ray absorptiometry and abdominal magnetic resonance imaging scans were used to measure adiposity.



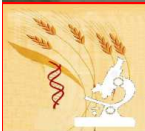
# GENE FTO

- After adjustments for age, ethnicity, and total fat mass, the FTO variants showed an association **with higher visceral-to-subcutaneous abdominal fat ratio, with the variant rs9941349** showing significant associations ( $P=0.003$  and  $0.03$ , respectively).



# GENE FTO

- I risultati forniscono la prova che alcuni dei fattori di rischio genetici che sono stati identificati nei portatori di un girovita voluminoso, potrebbero anche essere responsabili del grasso intra-addominale e della steatosi nelle donne in postmenopausa.
- Queste varianti genetiche potrebbero essere integrate con altri biomarcatori per predire la distribuzione del grasso corporeo e un alto rischio di malattia



# Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with RS9939609 gene variant.

- Diabetes Metab Res Rev. 2012 Aug.
- **BACKGROUND:**
- Common polymorphisms of the fat mass and obesity associated gene (FTO) have been linked to obesity in some populations.
- One of these genetic variants (rs9939609) has been related to an increased risk of obesity.



# GENETICA E INTOLLERANZE

Gluten Issues?

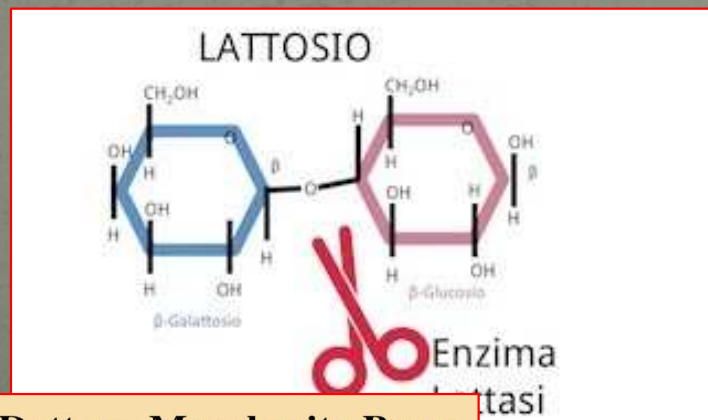


How to  
Know if  
Coffee is  
ok for  
you.

## INTOLLERANZA AL LATTOSIO

## INTOLLERANZA AL GLUTINE (GLUTEN SENSITIVITY)

Dott.ssa Margherita Borsa



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)





# Allergia al latte o intolleranza al lattosio?

Due  
problematiche

## DOVE SI NASCONDE IL LATTOSIO?

MORTADELLA, SALAME,  
WURSTEL, P. COTTO

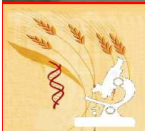
BISCOTTI, GELATI, BUDINI,  
MERENDINE, CIOCCOLATO

MARGARINA

MEDICINALI

PANE & BRIOCHES

CARAMELLE & SNACK



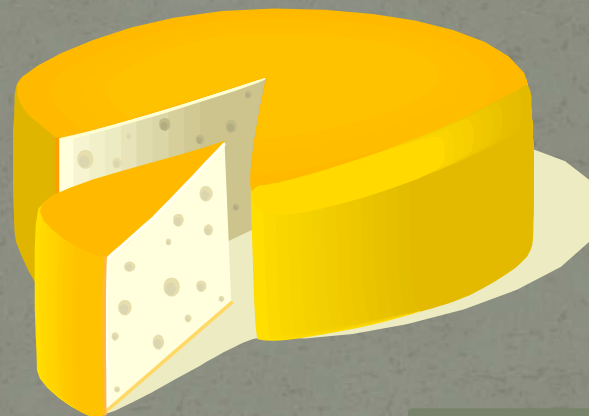
**INTOLLERANZA**

**ALLERGIA**



**FATTORE  
SCATENANTE:  
LATTOSIO**

**FATTORE  
SCATENANTE:  
PROTEINE**

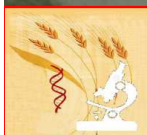


**SINTOMATOLOGIA**

**SINTOMATOLOGIA**

**GASTROENTERICA**

**RESPIRATORIA  
CUTANEA  
GASTROENTERICA**





# Intolleranza al lattosio

L'intolleranza al lattosio è una sindrome caratterizzata da sintomi come diarrea, dolore addominale, flatulenza, gonfiore che si verificano dopo l'ingestione di lattosio.

In caso di difformità intestinali i sintomi possono essere di tipo diverso: oltre alla flatulenza, meteorismo, crampi addominali, si possono avere alternati diarrea e stitichezza, accompagnati da un forte senso di gonfiore.

Il quadro sintomatologico è determinato da una incapacità di assorbire il lattosio, dovuta ad un deficit nei livelli dell'enzima lattasi (enzima prodotto nelle cellule che rivestono l'intestino tenue).

I sintomi dell'intolleranza al lattosio sono il risultato della fermentazione batterica nel colon del lattosio non digerito. E sono:

- Diarrea
- Dolore addominale
- Flatulenza
- Gonfiore
- Dimagrimento

La dimostrazione di malassorbimento di lattosio non indica necessariamente che una persona avrà sintomi.





## Terapia appropriata

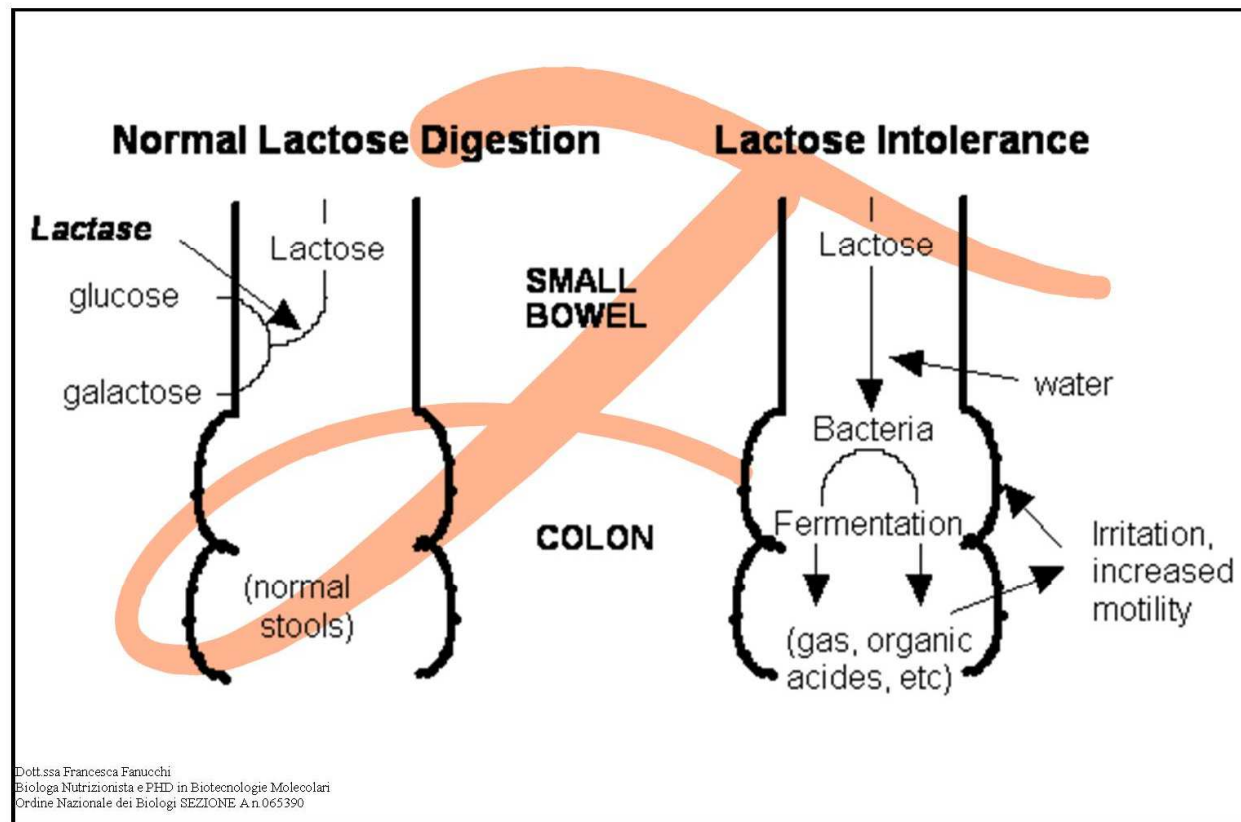
La maggior parte degli intolleranti al lattosio possono introdurre piccole quantità di lattosio (12 grammi, l'equivalente di una tazza di latte) senza o con pochissimi sintomi.

- **In caso di forme lievi**, quando si verifica una completa remissione dei sintomi, si può iniziare a reintrodurre minime quantità, via via maggiori, di latticini, prestando attenzione all'equilibrio tra quantità di lattosio inserita ed entità dei sintomi
- **In caso di forme gravi, il lattosio va evitato**, ed è importante fare attenzione e leggere accuratamente le etichette degli alimenti e dei farmaci che si assumono: il lattosio, infatti, è utilizzato in molti cibi pronti e in molti farmaci come eccipiente.

In molti casi di intolleranza lieve, i disturbi possono essere ridotti pur reinserendo gradualmente nella dieta cibi contenenti lattosio, individuando la quantità di lattosio che può essere tollerata senza scatenare sintomi.

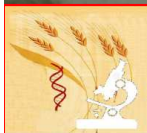
L'eliminazione totale di latte e latticini dalla dieta espone l'organismo a carenze nutrizionali e deficit che possono avere conseguenze importanti per la salute.





La lattasi è una  $\beta$ -galattosidasi responsabile dell'idrolisi del Lattosio in Glucosio e Galattosio.

I due monosaccaridi vengono assorbiti dagli enterociti intestinali e passano nel circolo sanguigno;  
il Glucosio viene utilizzato come fonte energetica e il Galattosio diventa un componente dei Glicolipidi e delle Glicoproteine.



L'enzima viene sintetizzato dalle cellule epiteliali intestinali  
processato nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi

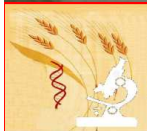
### Regolazione del gene LCT



Il gene della lattasi florizin idrolasi  
(LCT) mappa su 2q21

La sua attività è regolata da un  
promotore subito a monte del  
primo esone del gene

**Promotore** è una regione di DNA costituita da specifiche sequenze dette consenso, alle quali si legano specifici polimeri (polipeptidi, RNA etc..) responsabili della regolazione e della trascrizione di un gene





## Diagnosi

### **Breath test.**

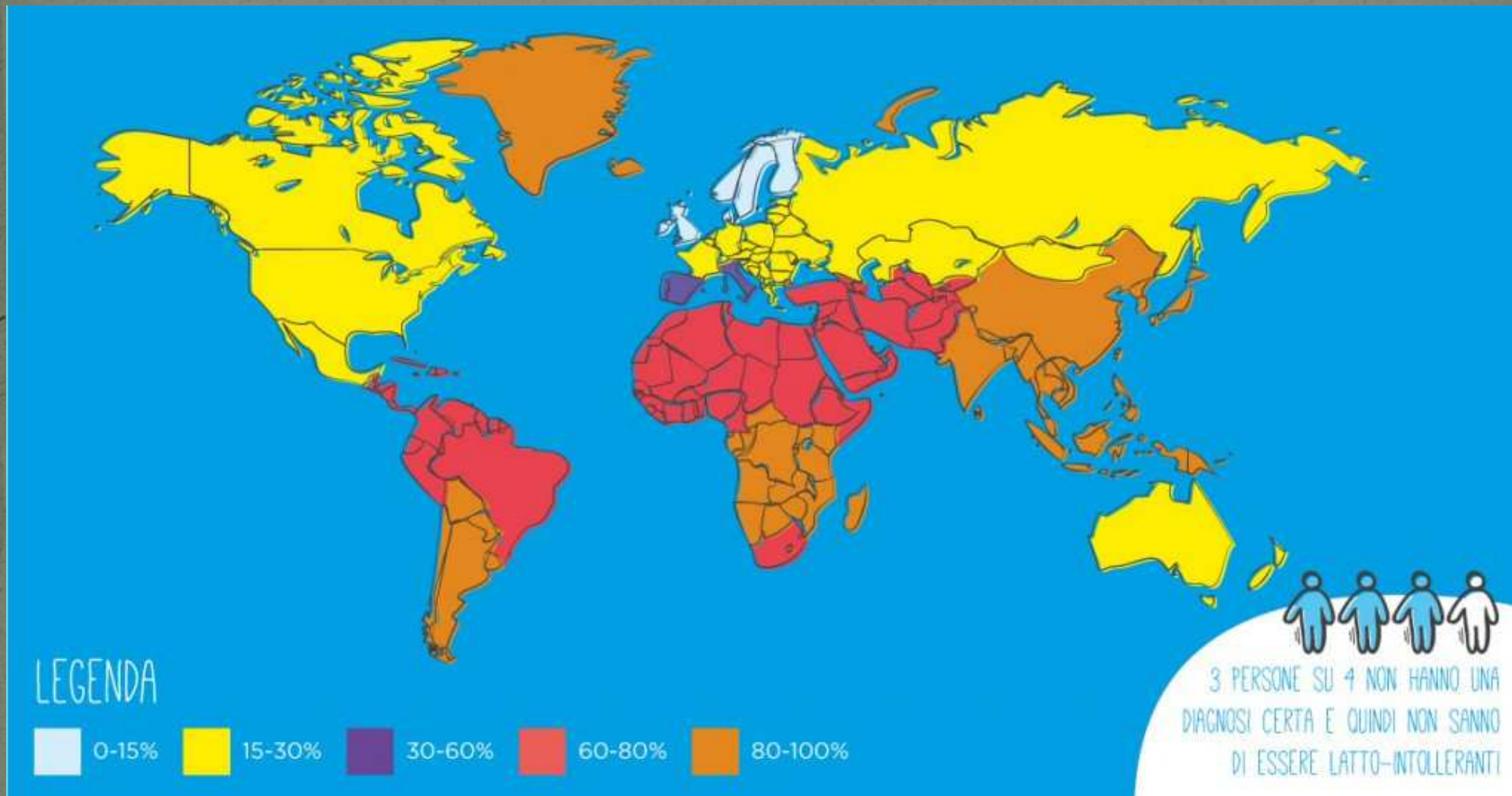
Il malassorbimento del lattosio può essere diagnosticato in soggetti che hanno ingerito una dose standard di lattosio a digiuno, misurando attraverso il *breath test*, livelli di idrogeno - prodotto dalla fermentazione batterica del lattosio non digerito nel colon, in parte assorbito nel colon e in parte eliminato attraverso la respirazione - nel respiro esalato, che si mostra superiore a quella precedente la somministrazione.

### **Biopsia e test genetico.**

Altri strumenti per la diagnosi includono la misurazione dell'attività della lattasi in un campione di biopsia intestinale o mediante uno specifico test genetico.

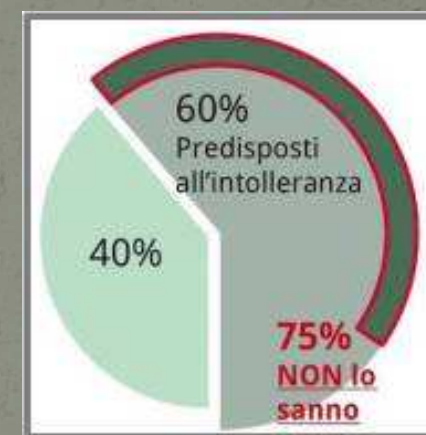
La dimostrazione del malassorbimento del lattosio non indica necessariamente che una persona svilupperà dei sintomi.





**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)





**Solo un paziente su 10 tra quelli che soffrono di disturbi intestinali, decide di farsi visitare dal medico.**



Nazione	Prevalenza
 Svezia	2%
 Inghilterra	5–15%
 Svizzera	10%
 Finlandia	17%
 Austria	15-20%
 Germania	15%
 Francia	17%-65% (a seconda del nord o sud Francia)
 Italia	54%
 India	20%
 Portogallo	35%
 Mongolia	88%
 Cina	95%

**Fig.2: epidemiologia dell'intolleranza al lattosio**



**INTOLLERANZA AL LATTOSIO = BREATH TEST POSITIVO  
CONSENTITO IL CONSUMO DI PRODOTTI  
DELATTOSATI**

**BREATH TEST  
NEGATIVO**



VALUTARE CON LO SPECIALISTA ALLERGOLOGO L'ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE O L'IPERSENSIBILITA' ALLE PROTEINE DEL LATTE  
CON LO SPECIALISTA SARA' CONCORDATA LA DIETA  
**NON E' CONSENTITO IL CONSUMO DI PRODOTTI DELATTOSATI.**

**ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE O IPERSENSIBILITA' ALLE PROTEINE DEL LATTE NON CONFERMATA  
PERMANENZA DELLA SINTOMATOLOGIA**



LO SPECIALISTA VALUTA LA PRESENZA DEL FENOMENO INFIAMMATORIO DA LATTE O SENSIBILITA' AL LATTE. CON LO SPECIALISTA E' CONCORDATA LA DIETA  
**NON E' CONSENTITO IL CONSUMO DEI PRODOTTI DELATTOSATI**  
IN ACCORDO CON LO SPECIALISTA, E' CONSENTITO IL CONSUMO DI LATTE DI ORIGINE ANIMALE, MA NON DI LATTE VACCINO, COME AD ESEMPIO IL LATTE DI CAPRA



# POLIMORFISMO C<sub>13910</sub>T

Il genotipo omozigote CC, presente in circa il 75% della popolazione, è associato ad una minore persistenza dell'attività dell'enzima lattasi correlata all'età.

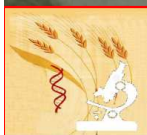
Soggetti omozigoti CC sono esposti al rischio di manifestare intolleranza al lattosio anche in tarda età

Il genotipo eterozigote CT, è presente in circa il 17% della popolazione caucasica

L'omozigote TT è presente in circa l'8%.

I soggetti CT presentano anch'essi il rischio di divenire intolleranti al lattosio con il progredire dell'età.

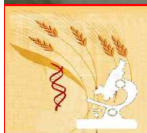
La presenza dell'allele C è stato associato ad una riduzione della persistenza della lattasi e quindi ad un'aumentata intolleranza al lattosio con il progredire dell'età.



# INTOLLERANZA PRIMARIA AL LATTOSIO

Genotipo	Incidenza	Interpretazione
-13910 TT	ca. 40%	nessun segno di PLI
-13910 TC	ca. 45%	nessun segno di PLI, portatore
-13910 CC	ca. 15%	predisposizione genetica per PLI (Europa)

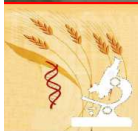
**Fig.4: polimorfismo in posizione -13910 del gene della lattasi**



## Perché fare un test genetico?

- Prevenzione
- Familiarità (ormai siamo praticamente tutti intolleranti al lattosio)
- Si fa una sola volta nella vita
- Facile prelievo
- Oltre ad avere un valore predittivo è anche diagnostico

*Intolleranza al lattosio*



## La percentuale di lattosio negli alimenti

Gelato	4,8%
Latte di mucca	4,5%
Latte di pecora	4,5%
Gelato alla fragola	4,4%
Burro	4%
Panna	3,2%
Yogurt	3,2%
Mozzarella vaccina	1,5-2%
Latte delattosato	0,5%
Parmigiano grattugiato	0,15%
Gelato senza lattosio	< 0,1%

Per l'EFSA anche soggetti intolleranti al lattosio possono assumere una dose pari a 240 ml di latte al giorno (pari a 12 grammi di lattosio) senza sviluppare sintomi (in particolare se l'assunzione avviene con altri cibi).



## ALIMENTI DA ESCLUDERE

- Latte di pecora, capra, asina, bufala, vaccino
- Formaggi freschi
- Burro
- Biscotti con latte o burro
- Cioccolato al latte o parzialmente fondente
- Creme di pasticceria
- Gelati
- Pane al latte, grissini, crackers, fette biscottate con latte e/o derivati
- Torte o dolci in genere
- Piatti di carne con aggiunta di panna o latte
- Purea di patate
- Besciamella e altre salse fatte con panna o latte
- Insaccati

## ALIMENTI A RISCHIO

- Hamburger, polpette
- Cioccolato in polvere o solubile
- Caffè solubile
- Cereali per la colazione
- Caramelle
- Margarine
- Ragù in scatola
- Polenta
- Ripieni di alimenti surgelati
- Pasta ripiena
- Gnocchi di patate
- Salse in scatola
- Frutta in scatola o surgelata
- Salumi
- Liquori dolci
- Dado da brodo
- Caffè al ginseng

## ALIMENTI CONSENTITI

- Latte vaccino privo di lattosio
- Yogurt
- Latte di origine vegetale
- Budini e gelati di soia
- Parmigiano reggiano, Grana Padano-Emmenthal, Groviera
- Fette biscottate senza latte
- Tofu
- Prosciutto crudo
- Salumi ed insaccati senza lattosio
- Carni bianche, pollo, coniglio, tacchino
- Maiale, cavallo, manzo
- Pesce
- Frutta e verdura fresca



## Mucca

1 Tazza  
calorie ..... 120  
grassi ..... 5g  
carboidrati ..... 12g  
zuccheri ..... 12g  
proteine ..... 8g  
calcio ..... 30% RDA

*PRO: ottima fonte di calcio. Contiene le vitamine D e B12.  
CONTRO: ha un alto contenuto di zuccheri e può causare intolleranza al lattosio.*

## Soia

1 Tazza  
calorie ..... 130  
grassi ..... 4g  
carboidrati ..... 12g  
zuccheri ..... 9g  
proteine ..... 6g  
calcio ..... 9% RDA

*PRO: la scelta più vicina al latte di mucca. Contiene le vitamine D e B12.  
CONTRO: contiene molti zuccheri e può causare allergie alla soia.*

## Mandorla

1 Tazza  
calorie ..... 50  
grassi ..... 3g  
carboidrati ..... 2g  
zuccheri ..... 0g  
proteine ..... 1g  
calcio ..... 20% RDA

*PRO: l'alternativa al latte di mucca con poche calorie. Contiene le vitamine A, D ed E.  
CONTRO: è ricco di sodio e può causare allergie alle mandorle*

## Riso

1 Tazza  
calorie ..... 120  
grassi ..... 3g  
carboidrati ..... 25g  
zuccheri ..... 0g  
proteine ..... 0g  
calcio ..... 2% RDA

*PRO: ha pochi grassi ed è la scelta migliore in caso di allergie.  
CONTRO: è ricco di amido, non indicato per le persone con diabete, e privo di proteine.*

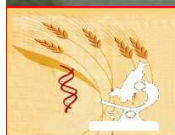
RDA = fabbisogno giornaliero



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



Pseudocereals Treatment Food  
 Nutritional Intestinal Lifestyle Eating  
 Wheat Rye **GLUTEN** Protein Diet  
 Natural GFD **FREE** Cooking  
 Absorption Sensitivity Symptoms Disorder  
 Allergy Bread Toxic **Celiac**  
 Food Labels Coeliac Disease



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



## ***celiachia***

- dolore addominale, gonfiore, diarrea, dolori articolari, mal di testa, vomito.
- perdita di peso, stanchezza, mancanza di appetito, anemia cronica, rallentamento della crescita nei bambini e carenze nutrizionali

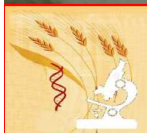
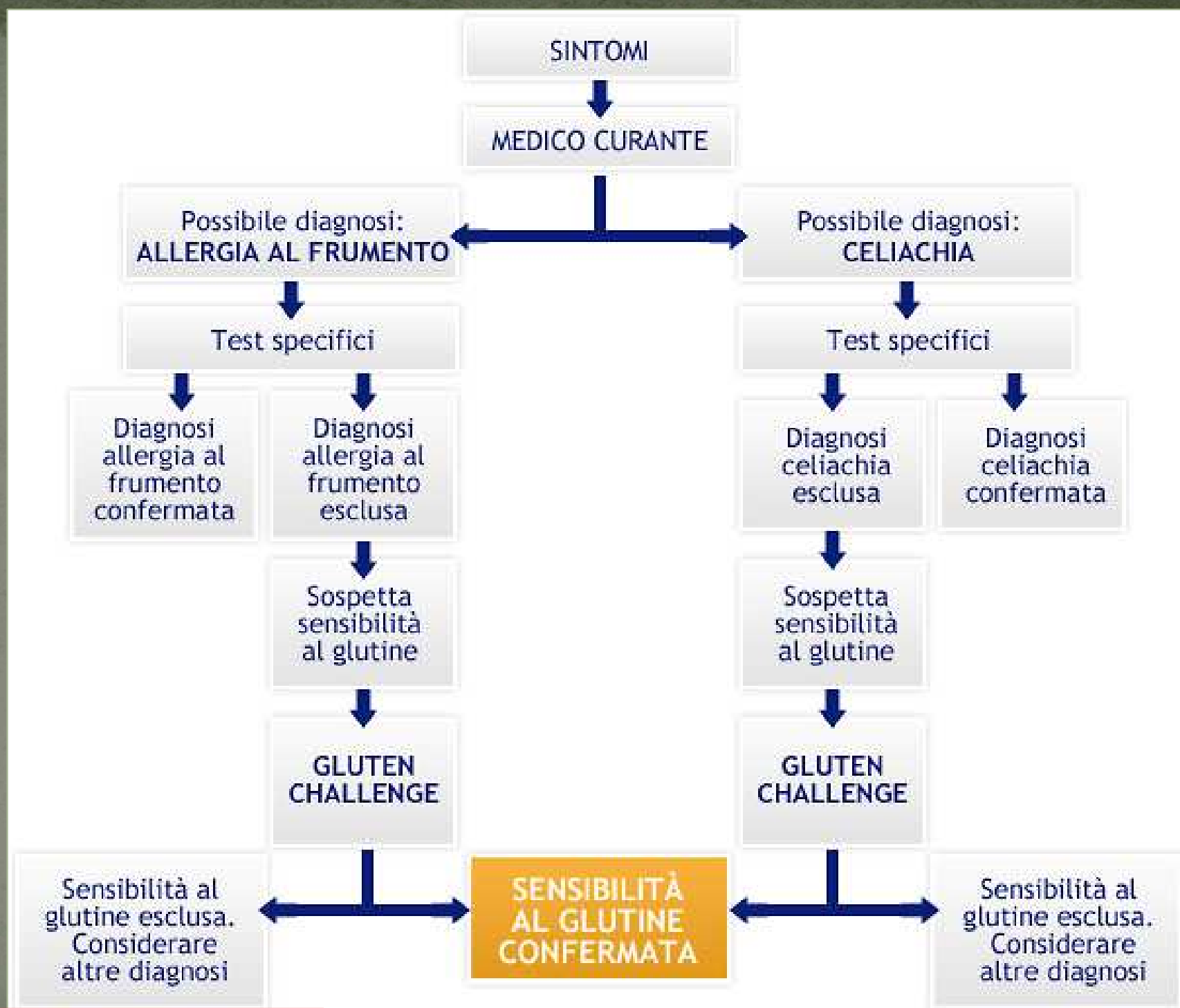
## ***sensibilità al glutine***

- dolore addominale, gonfiore, diarrea, dolori articolari, mal di testa, vomito.
- stanchezza, difficoltà di concentrazione, formicolio delle

## ***allergia al grano***

- Problemi cutanei, asma





## Five facts about non-coeliac gluten sensitivity (NCGS)



First talked  
about in 1986



Estimated to  
affect between 6  
and 10 per cent  
of the population



There are between  
four and seven  
million people in  
the UK with  
potential NCGS



Negative  
immuno-allergy  
tests to wheat and  
coeliac disease  
serology



Clinical symptoms  
overlap with irritable  
bowel syndrome,  
wheat allergy and  
coeliac disease

Reference [www.bmj.com/content/345/bmj.e7982](http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7982)



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



# Sensibilità al glutine

## Criteri diagnostici

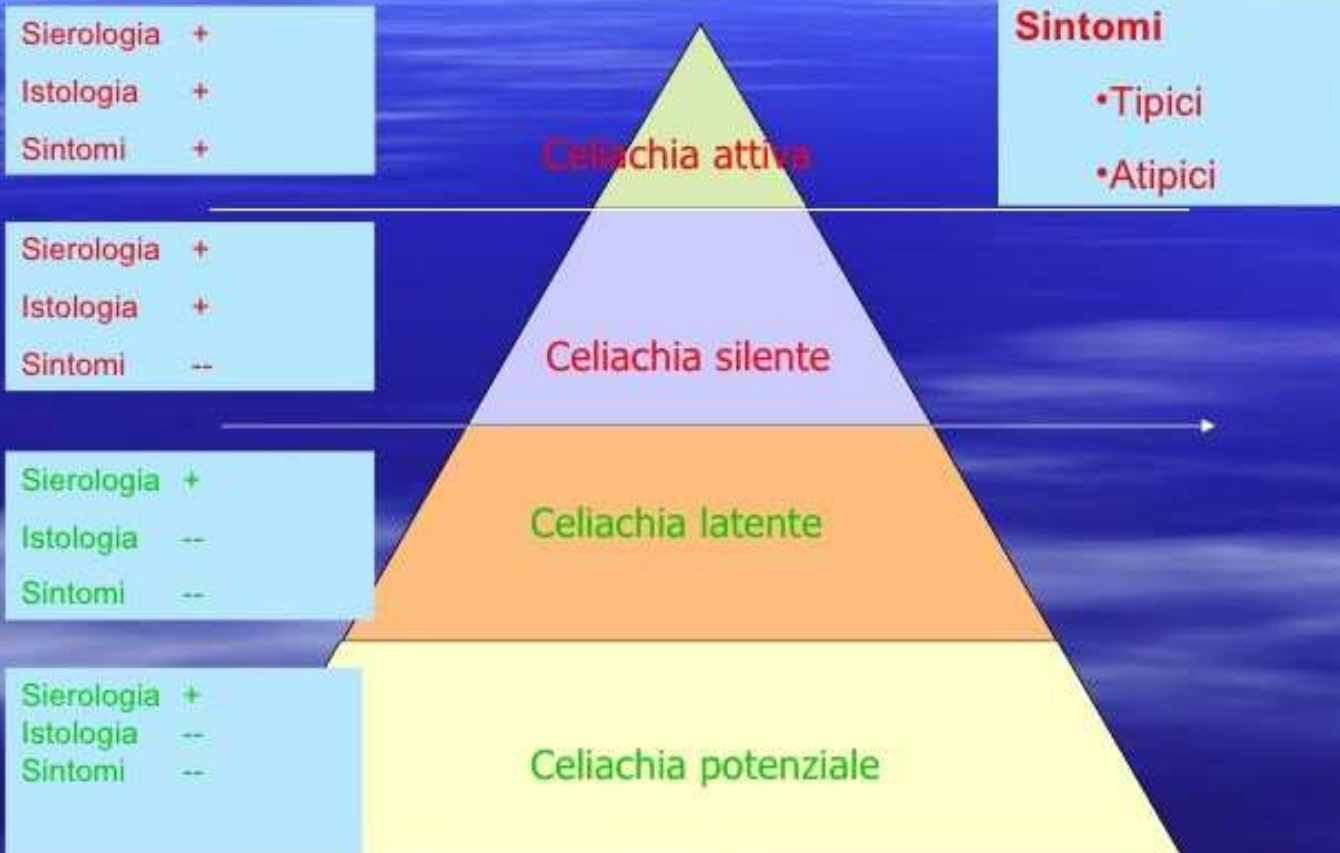
- Sintomi causati dall'ingestione di glutine
- Scomparsa in seguito all'eliminazione del glutine
- Sintomi causati dalla reintroduzione
- Nessuna IgE specifica del grano
- Assenza di anticorpi associati alla celiachia
- AGA IgG presenti nel 50% dei casi
- Mucosa normale o lieve aumento di IELs
- DQ2/8 solo nel 40-50%

Anticorpi antigliadina

Linfociti intraepiteliali



# L'ICEBERG CELIACO



Carlo Catassi et al. Lancet 1994; 343:200-03

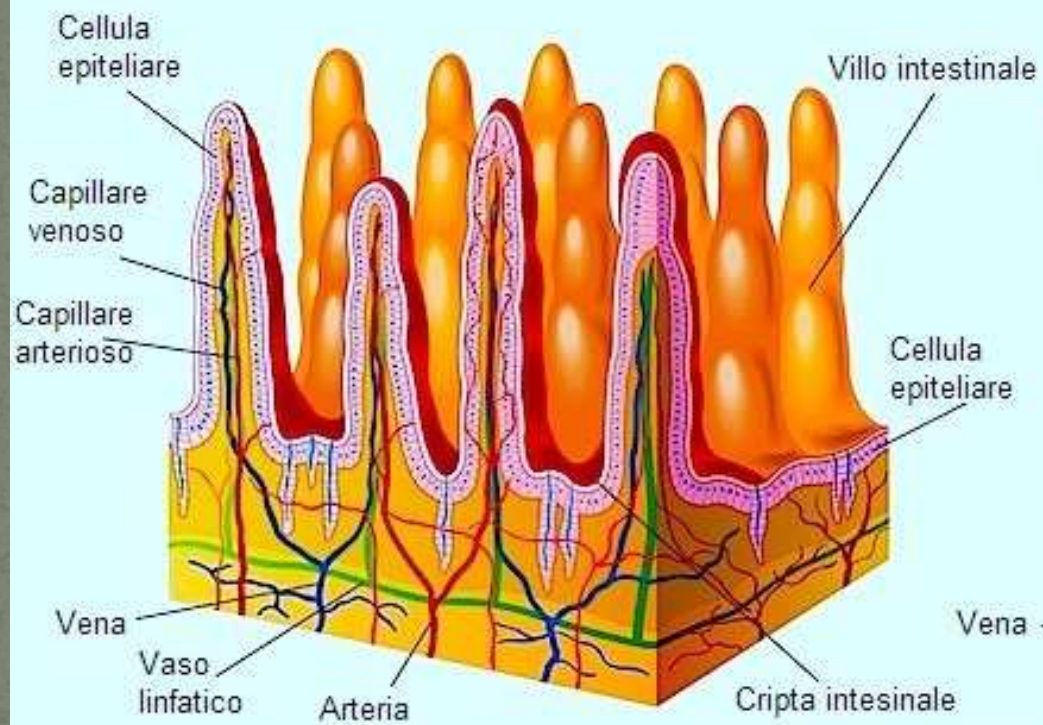


# La genetica della celiachia

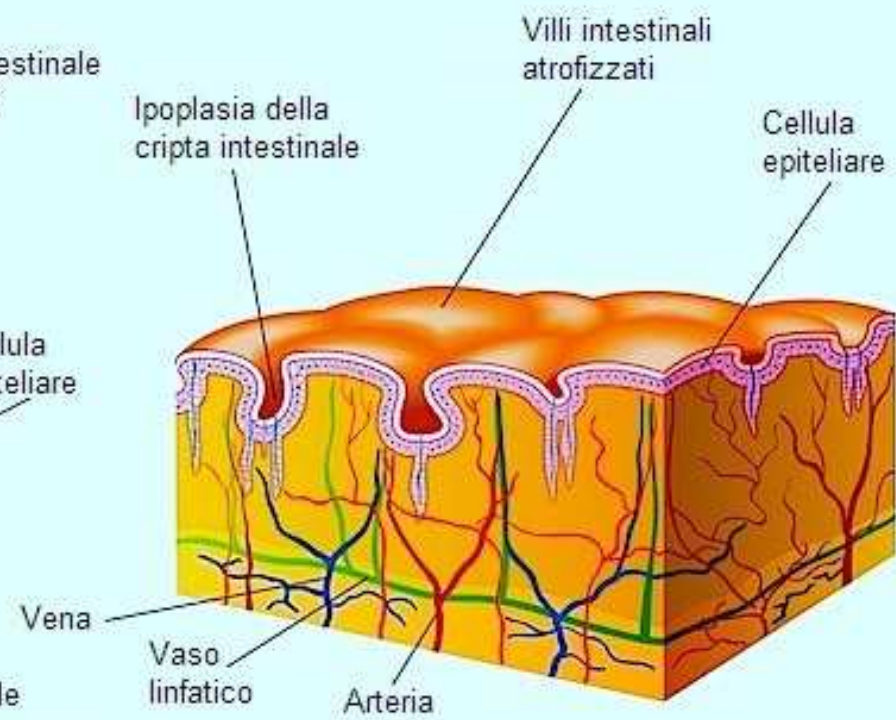
- Marcatore genetico della predisposizione alla celiachia è il sistema HLA (Human Leucocyte Antigen)
- I soggetti predisposti alla celiachia hanno un sistema HLA particolare
- Posseggono i geni denominati DQ2 e/o DQ8
- A contatto con il glutine producono un auto-anticorpo (Transglutaminasi Tissutale)



## Normale



## Celiaco



© rob3000 - Fotolia.com

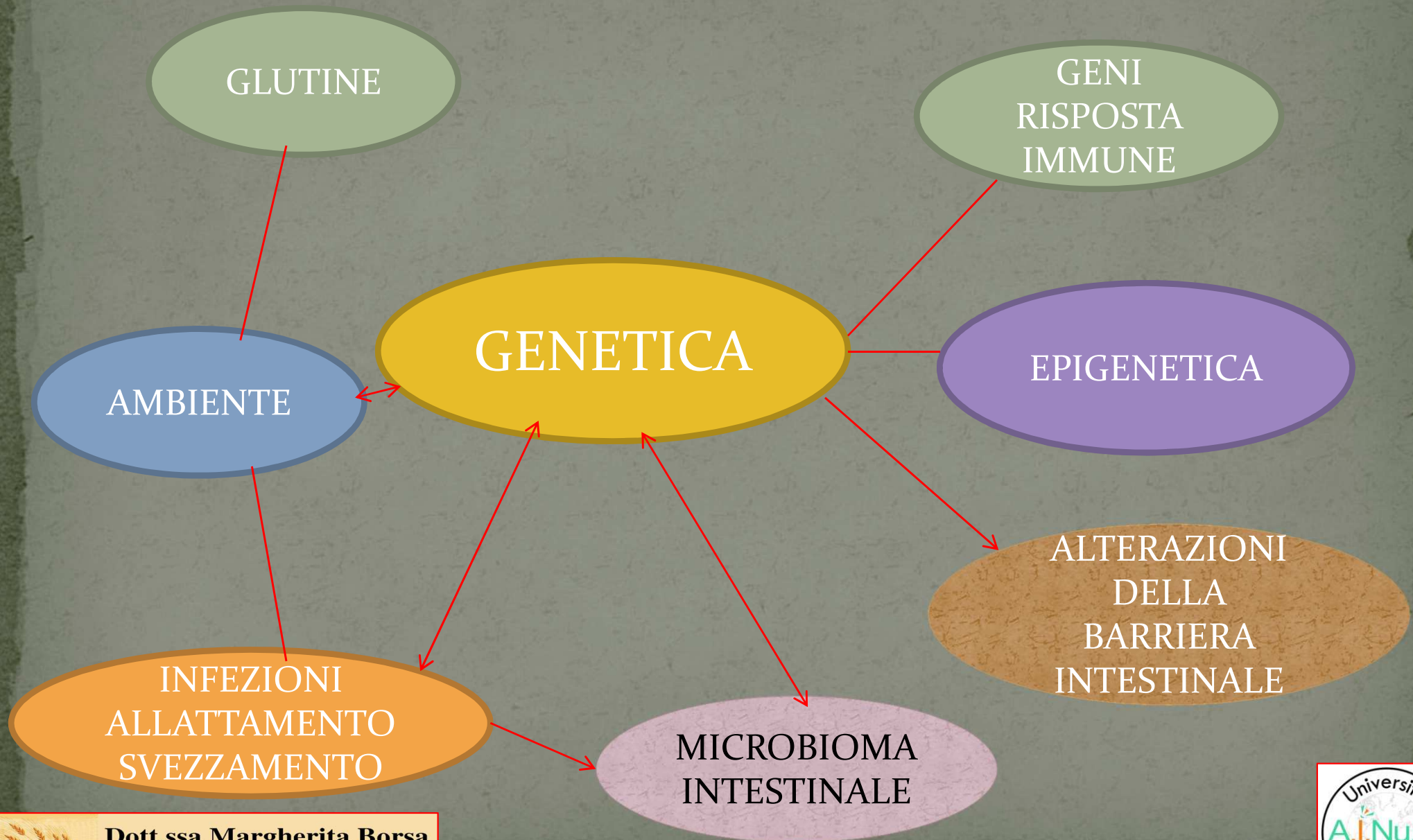


## **DEFINIZIONE DI MALATTIA CELIACA: 2011**

- *Malattia celiaca come malattia multisistemica (autoimmune ?)*
- *Stretta associazione con l'HLA, e in generale più informazioni sulla genetica della malattia*
- *Riconoscimento della transglutaminasi tissutale come principale autoantigene associato alla celiachia*
- *Alta specificità dei test sierologici e **correlazione tra titolo degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale e gravità del quadro istologico***
- *Ampio spettro di alterazioni istologiche, fino a lesioni minime (casi senza enteropatia ?)*



# FATTORI DI RISCHIO PER CD

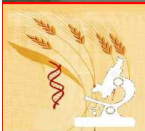


# LA GENETICA



Condizione necessaria per sviluppare la celiachia è la presenza sulla membrana delle cellule immunocompetenti di una molecola HLA di classe II formata da catene alfa e beta (il cosiddetto eterodimero HLA)

in grado di legare con alta affinità peptidi di gliadina e di presentarli agli specifici linfociti T.



# LA GENETICA



- Gli altri fattori di rischio per contrarre la celiachia sono:
  - Deficit di IgA
  - Elevata permeabilità intestinale
  - Aver contratto il Rotavirus
  - Sindrome di Down
  - Parentela di 1 grado con un malato di malattie autoimmuni quali:
    - o Tiroidite autoimmune
    - o Diabete autoimmune (tipo I)
    - o Sindrome di Sjogren
    - o Artite reumatoide (e altre..)



# LA GENETICA

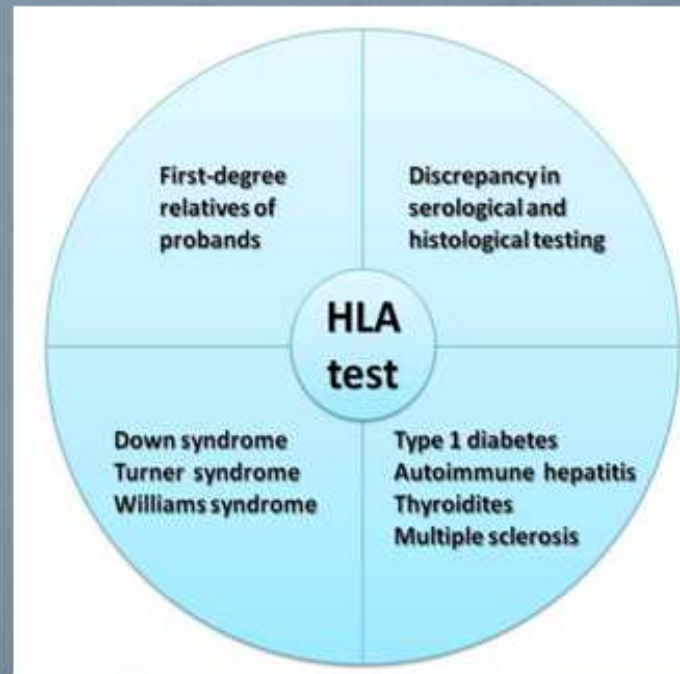


## Tipizzazione HLA e celiachia

L'analisi dei geni HLA **non ha valore diagnostico** ma è un test genetico predittivo che valuta la probabilità di ammalare relativamente a quella della popolazione generale. La positività al test non implica lo sviluppo della malattia celiaca.

L'assenza di combinazioni alleliche a rischio rende altamente improbabile la comparsa della malattia. Alto **valore predittivo negativo**

I geni HLA sono marcatori stabili lungo tutta la vita; la loro tipizzazione può discriminare soggetti geneticamente suscettibili o non-suscettibili alla malattia molto prima della eventuale comparsa di segni sierologici o clinici.

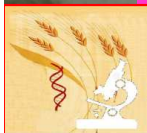


# EMICRANIA E CEFALEA

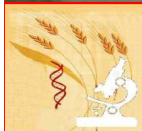
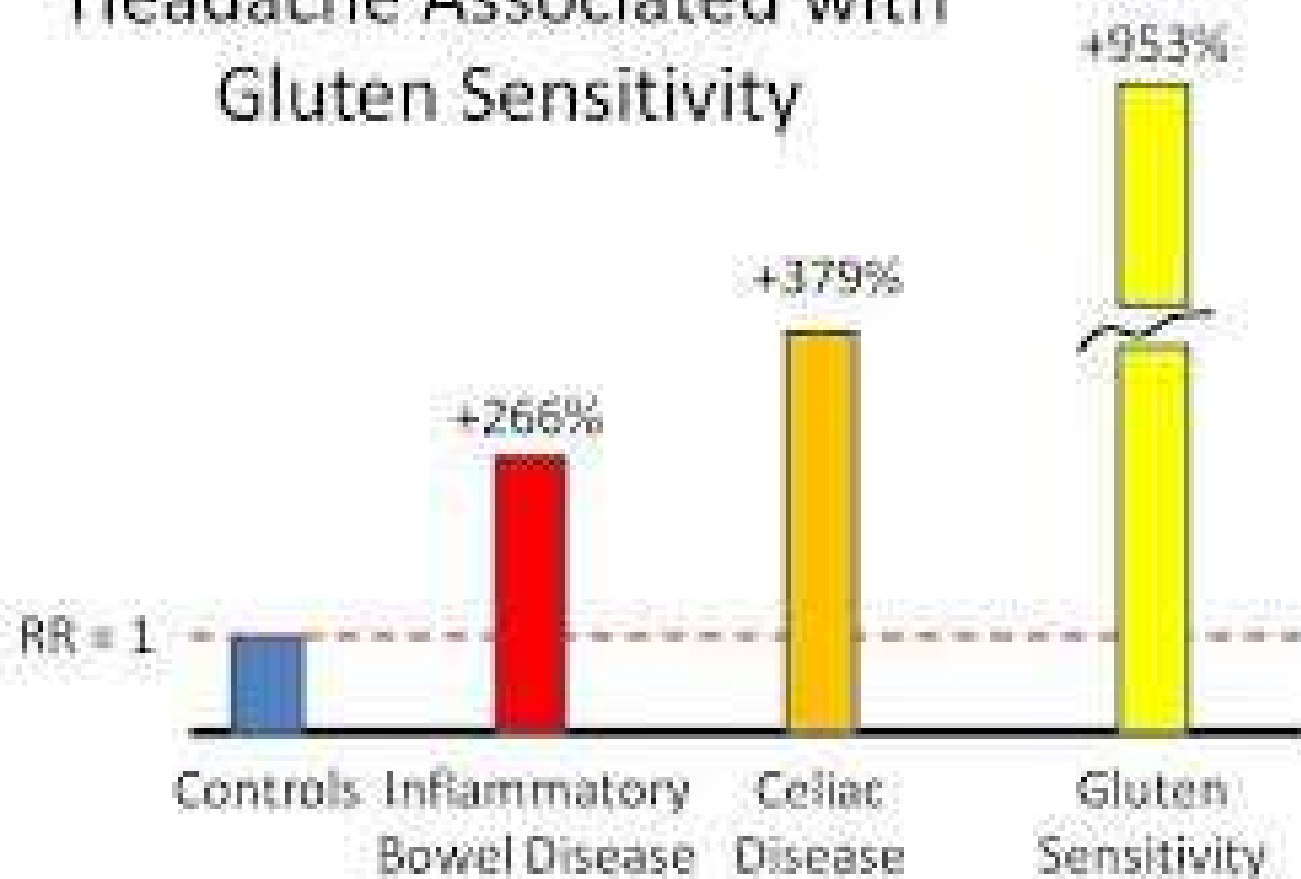


Lo studio ha preso in esame 20 pazienti sensibili al glutine, Tutti avevano avuto esperienza di mal di testa occasionali e alcuni soffrivano di instabilità e perdita della coordinazione muscolare. Dopo aver eliminato il glutine dalla loro dieta, 19 dei 20 pazienti hanno mostrato un sollievo parziale o totale.

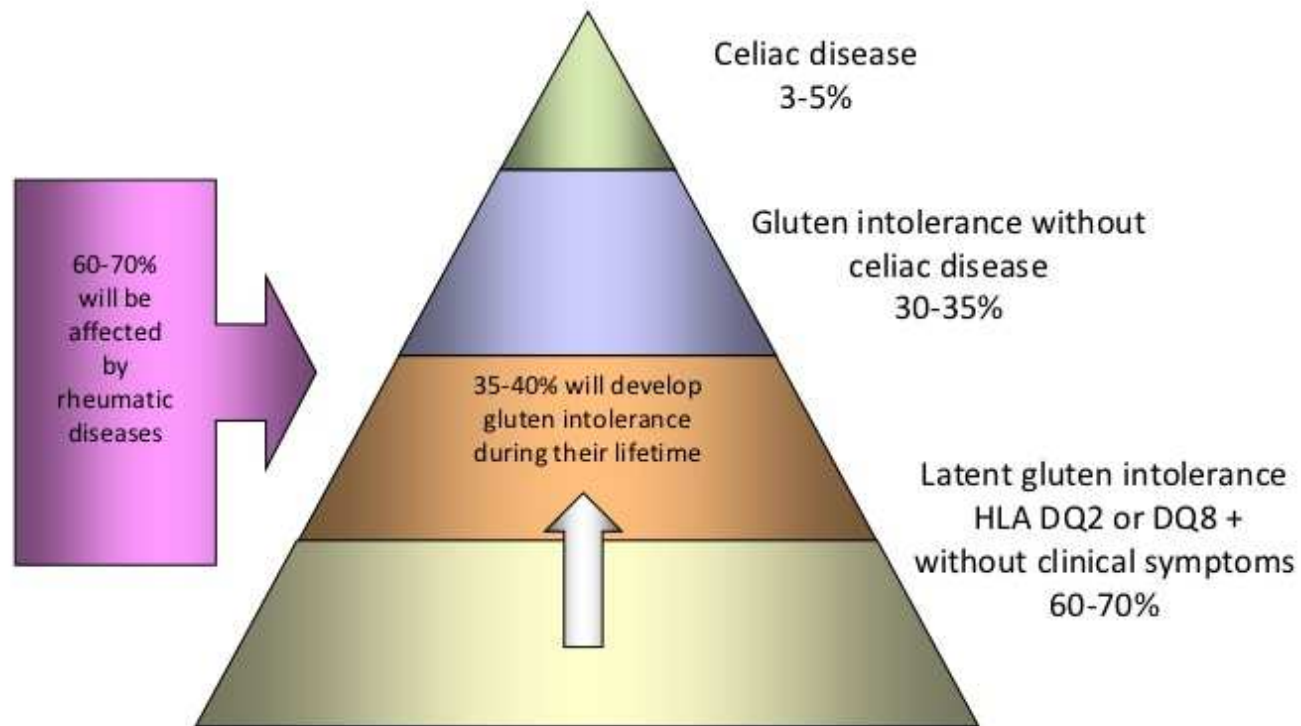
Un paziente, un uomo di 50 anni, presentava mal di testa e nausea con stati di confusione e agitazione. Aveva avuto esperienza di mal di testa episodici per 4 anni, ma nel tempo gli attacchi diventavano sempre più frequenti e severi. Dopo aver iniziato la dieta priva di glutine, l'equilibrio è migliorato rapidamente e i mal di testa sono scomparsi completamente; interrompendo la dieta i suoi mal di testa intermittenti si riacutizzavano.



## Increased Rates of Migraine Headache Associated with Gluten Sensitivity



# Spectrum of Gluten Intolerance



Med  
Hypotheses.  
15 Sep 6.



Wheat-based foods  
and non celiac  
gluten/wheat  
sensitivity: Is  
drastic processing  
the main key issue?



Mentre il glutine e il grano  
devono essere assolutamente  
evitati nella celiachia e nelle  
allergie, rispettivamente, le  
raccomandazioni nutrizionali  
sono in gran parte più confuse  
sulla sensibilità al glutine.

Oggi, alcuni raccomandano di  
evitare tutti gli alimenti a base  
di cereali.



La tecnologia della lavorazione del grano (il frazionamento e la raffinazione del grano, seguita dalla ricombinazione e aggiunta di sale, zuccheri e grassi) è in grado di rendere i cibi a base di cereali ultra-elaborati più inclini a scatenare un'inflammation cronica di basso grado.

## Learn about gluten sensitivity

staff report  
5ROOM@VALDAILY.COM

Gluten sensitivity and gluten-free diets are frequently the buzz in the media, and products labeled as such can be found on health-food store shelves and increasingly in the local grocery store. Why are more people being diagnosed with gluten sensitivity? Are we just more aware, or is the prevalence truly increasing? Is gluten sensitivity the same as celiac disease? These are common questions that informed consumers and health-conscious Americans are asking.



JACQUI SLAVIN

varieties, wheat today is essentially different than it was for our parents' generation and especially prior to World War II."

Wheat is also a much more complex grain than many people understand. Due to this intricate structure and modern technology's utilization of wheat's various properties, we are now aware of the vast array of components in the wheat molecule. Each component of the grain can stimulate a different reaction or symptom in a patient. So two people with "gluten sensitivity" might have completely different presentations.

Traditional testing for celiac disease and gluten intolerance has not kept up with the complexities of the new wheat. Tests frequently miss

that a patient does not have a gluten issue when in fact they do. However, it is often to a different component of the grain than was tested.

Slavin will discuss more about gluten sensitivity, symptoms, effective testing methods, and informal presentation. Riverfront

Per quanto riguarda il pane, l'impasto intensivo e la scelta delle varietà di grano con un'alta tenuta di cottura possono aver reso il glutine meno digeribile, spostando la digestione dalle proteasi pancreatiche a quelle intestinali.

L'ipotesi di una frazione resistente al glutine che raggiunge il colon e che interagisce con la microflora viene anche considerata in relazione all'aumentata infiammazione.



Mayo Clin Proc.  
2015 Sep;90(9):1272-7.

**Non celiac Gluten Sensitivity.**



La condizione di NCGS ha caratteristiche cliniche che si sovrappongono a quelle della celiachia (CD) e allergia al grano (WA).

Il processo patofisiologico in NCGS si pensa avvenga attraverso un meccanismo immunitario innato, mentre CD e WA sono rispettivamente mediato da fenomeni autoimmuni e da allergeni.



Altre sostanze diverse dal glutine, come gli oligosaccaridi fermentabili, i disaccaridi, i monosaccaridi e sono stati implicati.

L'esclusione di CD e WA è necessaria nella valutazione di un paziente sospettato di NCGS.

L'insorgenza dei sintomi nei pazienti con NCGS può verificarsi entro poche ore o giorni dall'ingestione del glutine.

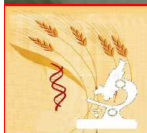
I pazienti con NCGS hanno sintomi GI ed extraintestinali che tipicamente scompaiono quando i cereali contenenti glutine vengono eliminati dalla loro dieta.



Una dieta di eliminazione del glutine seguita da una assunzione monitorata di glutine per documentare la recidiva dei sintomi extraintestinali a volte può essere utile.

Se si sospetta fortemente una NCGS un esperto dietologo con esperienza nella consulenza sulle diete prive di glutine può fornire un'adeguata educazione al paziente.

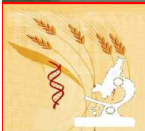
Ulteriori studi di ricerca sono necessari per approfondire la nostra comprensione dell'NCGS, compresa la patogenesi e l'epidemiologia, e per identificare un biomarker per facilitare la diagnosi e la selezione dei pazienti per una corretta gestione



[Nutr J.](#) 2015 Sep 7;14(1):92. doi: 10.1186/s12937-015-0080-6.

The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome.

[El-Salhy M](#)<sup>1,2,3</sup>, [Hatlebakk JG](#)<sup>4,5</sup>, [Gilja OH](#)<sup>6,7,8</sup>, [Hausken T](#)<sup>9,10,11</sup>.



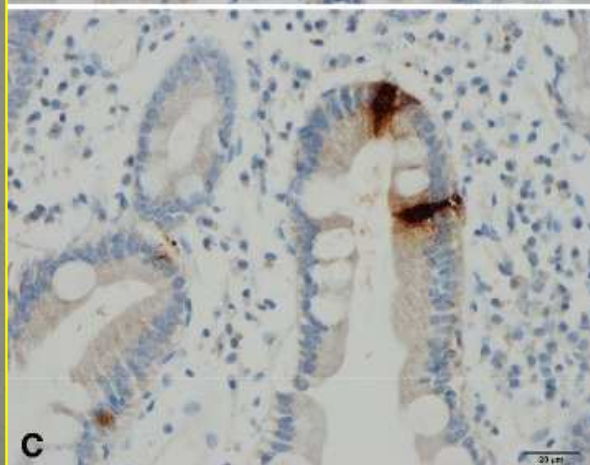
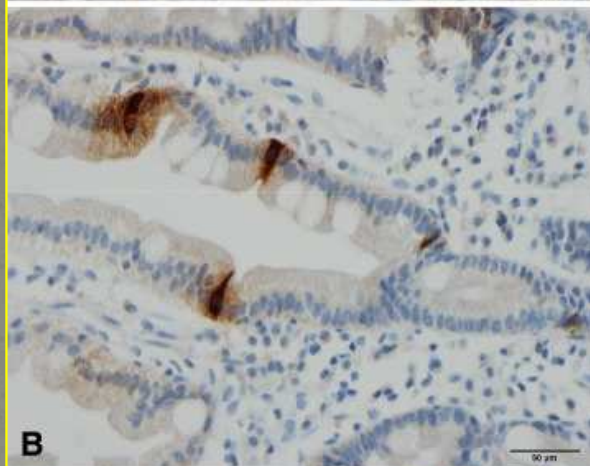
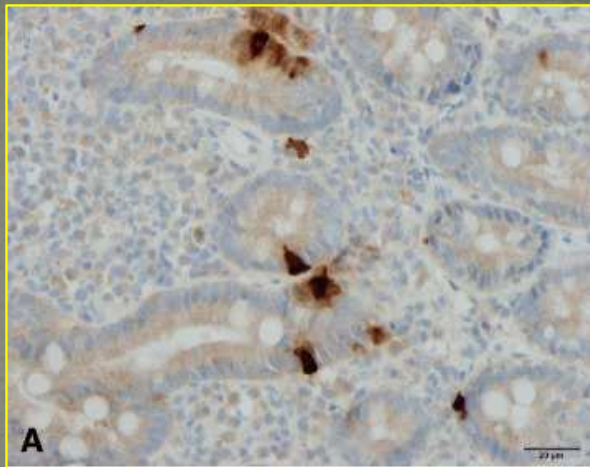
Una percentuale considerevole di pazienti con CD soffre di sintomi di colon irritabile nonostante l'aderenza a una dieta priva di glutine (GFD).

L'infiammazione causata dall'assunzione di glutine potrebbe non scomparire completamente in alcuni pazienti con CD.

Ci sono prove convincenti che i carboidrati (fruttani e galattani) possano innescare i sintomi .

È probabile che i pazienti con NCGS siano un gruppo di pazienti IBS autodiagnosticati che si auto-trattano aderendo a una dieta priva di glutine.





(a) a healthy subject,

(b) a patient with celiac disease (CD), and

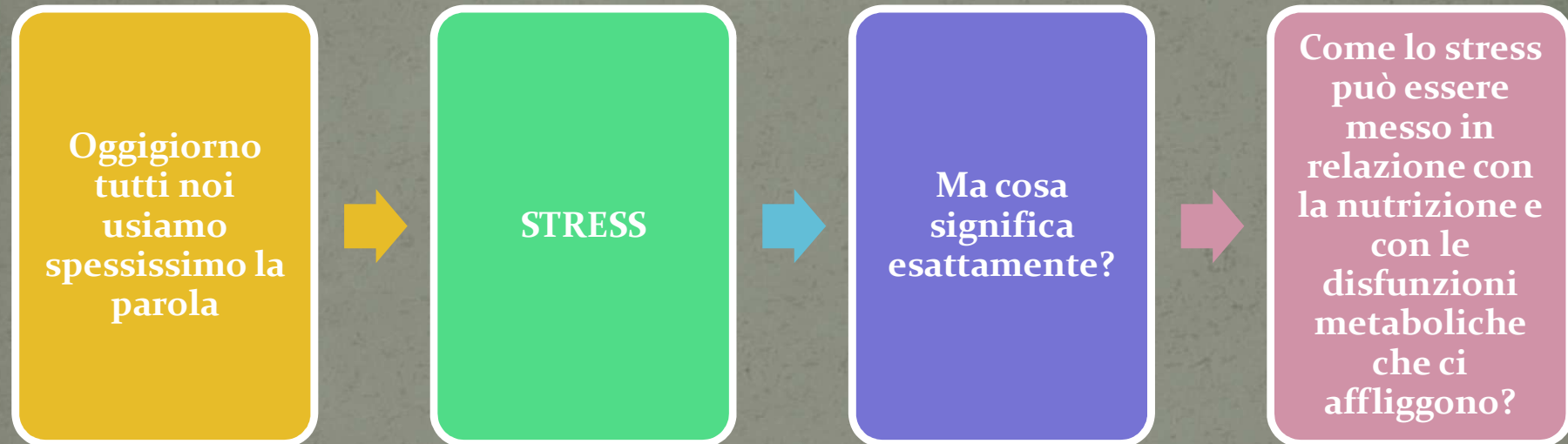
(c) a patient with irritable bowel syndrome (IBS)



# RAPPORTO

## STRESS - DISFUNZIONI METABOLICHE

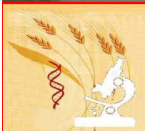
- Stress

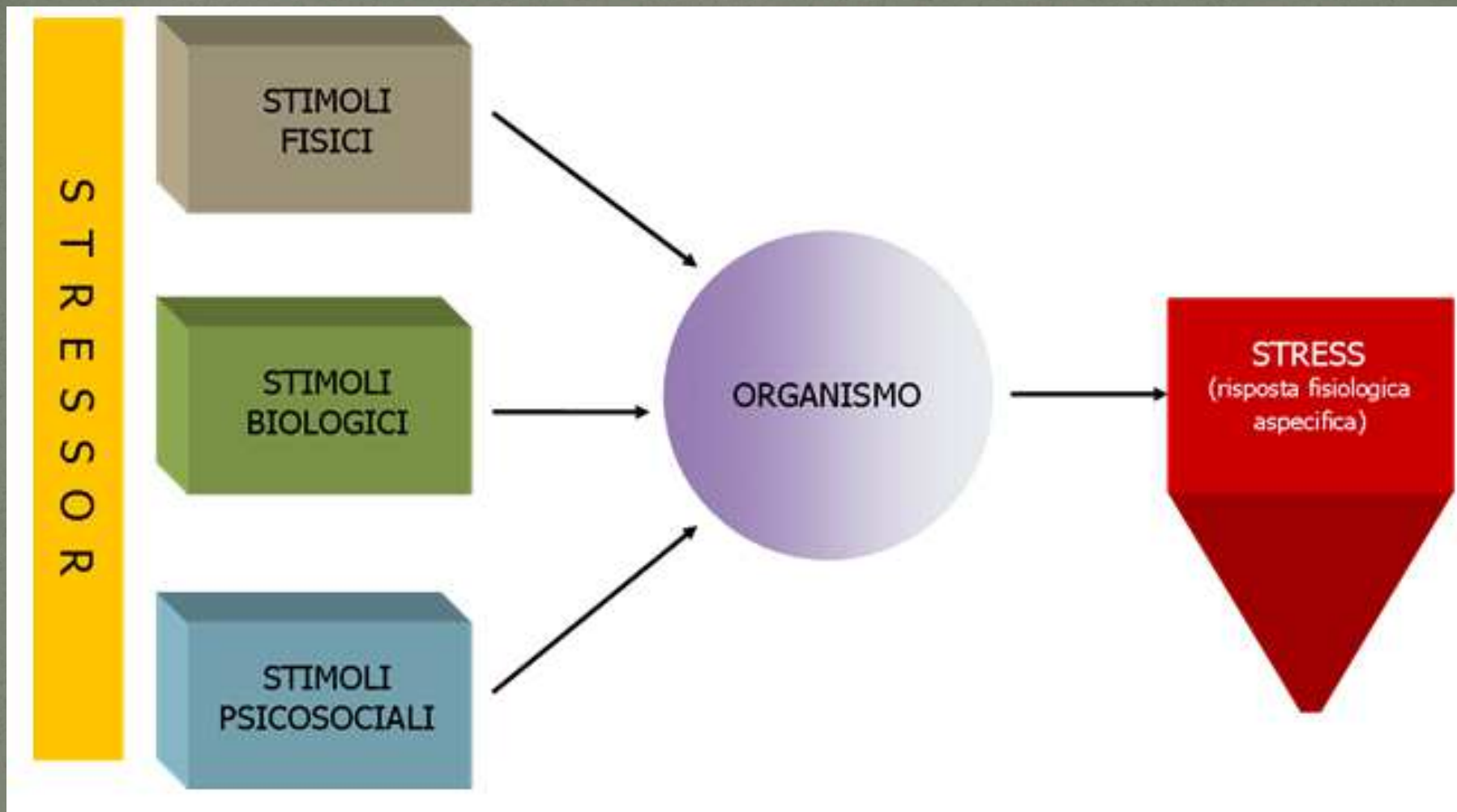


La teoria della malattia dello stress è stato frutto dell'ingegno di un medico canadese, il dottor Hans Selye, MD.

Secondo Selye, lo stress si riferisce ad uno stato prodotto all'interno di un organismo in riferimento ad uno stimolo percepito come una minaccia

stressor





Selye descrisse lo stress  
come :

"un denominatore  
comune alla base di  
tutte le risposte  
adattive all'interno del  
corpo "

In sintesi, lo stress è  
il modo specifico del  
nostro corpo di  
rispondere a tutto ciò  
che rappresenta una  
minaccia per la  
salute.

I fattori che causano  
questa risposta sono  
chiamati *fattori di  
stress*.

Praticamente tutto può  
agire come un fattore di  
stress:

condizioni fisiche, come  
freddo o caldo;  
stress psicologici come  
la paura o l'ansia.





**Non si può evitare lo stress**  
**Effetti positivi dello stress**



Lo stress non è né *male* né *bene*.  
Abbiamo *bisogno* di una certa quantità di stress



Ciò che spesso viene trascurato è che lo stress  
può nascere *dall'interno* del corpo:



**“tensioni interne”**



**Squilibri nutrizionali, le emozioni negative,  
gli atteggiamenti irragionevoli e la fatica  
sono esempi di tensioni interne.**

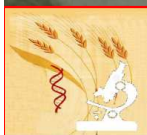


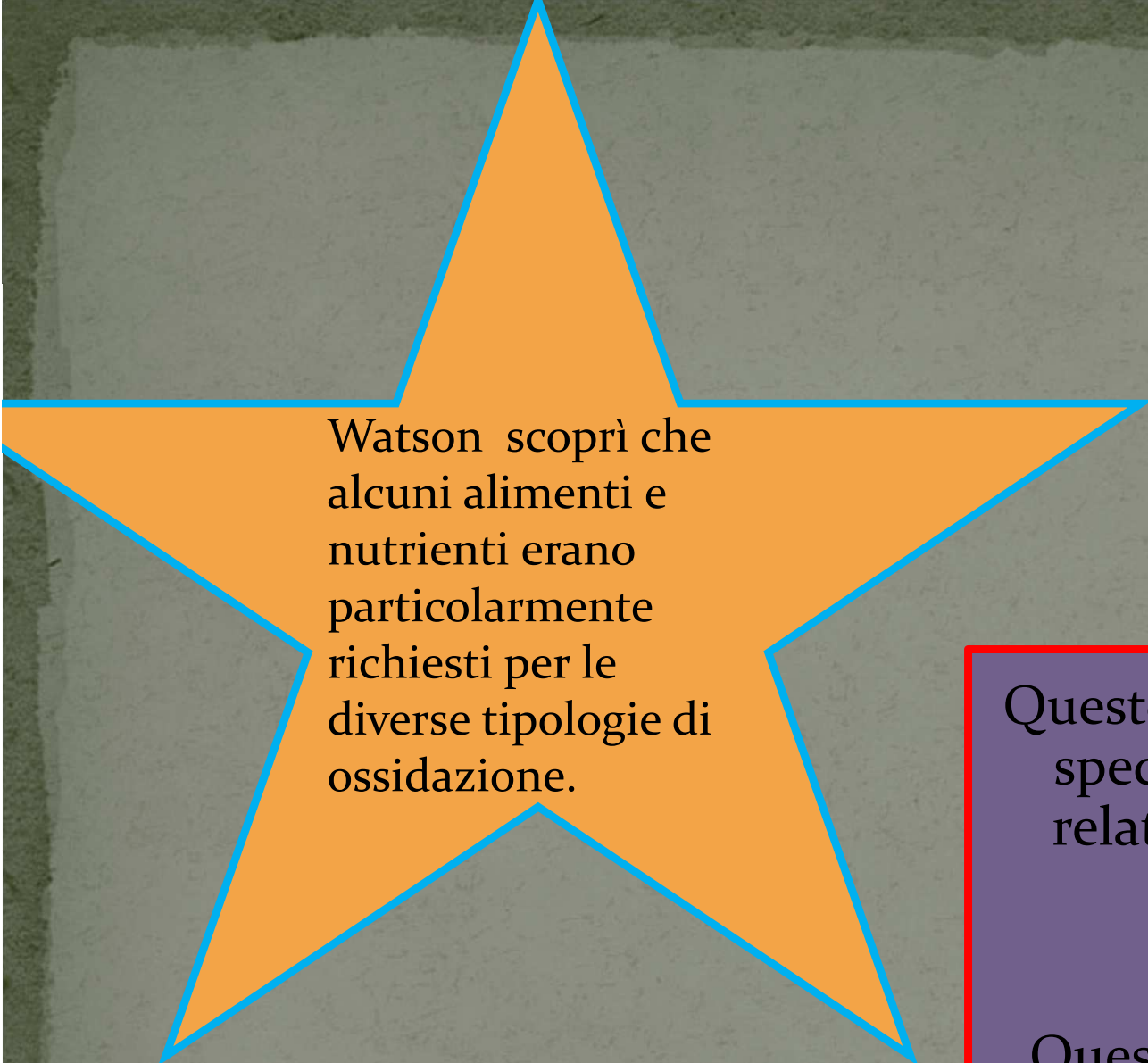
## Lo stress e Nutrizione

Divenne ben presto evidente che esiste una relazione ben definita tra il tipo di ossidazione e le varie fasi di stress, come descritto da Selye.

Selye, purtroppo, non ha affrontato la questione di come compensare nutrizionalmente gli effetti negativi dello stress.

Tuttavia, nel 1972, il biochimico Dr. George Watson, ha identificato gli stati di *ossidazione* (cioè la velocità con cui si ossida il cibo) in *veloce* e *lento*.



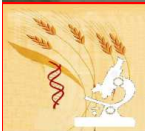


Watson scoprì che  
alcuni alimenti e  
nutrienti erano  
particolarmente  
richiesti per le  
diverse tipologie di  
ossidazione.

Questo fu l'inizio dello sviluppo di  
specifiche terapie nutrizionali  
relative alla fase di stress di un  
individuo.



Questo rappresentò un concetto  
nutrizionale rivoluzionario.



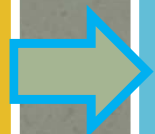
Watson si accorse che un gruppo, costituito dal 20% degli individui, bruciava gli alimenti ad un tasso più elevato del normale. L'altro, costituito dall'80% degli individui, li bruciava ad un tasso più lento.

Watson chiamò i primi **ossidatori veloci**, i secondi **ossidatori lenti**.

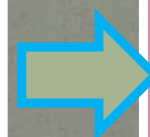
L'individuazione del tipo ossidativo di appartenenza, era importante per la scelta dell'alimentazione più idonea e veniva condotto rilevando il tasso di CO<sub>2</sub> nel sangue venoso o capillare.



Ipo-ossidatore  
metabolismo  
intermedio lento  
caratterizzato da un  
pH venoso alto  
( $>7.38$ ).



A tale soggetto, in  
difficoltà nel ricavare  
energia da qualsiasi tipo  
di cibo, veniva  
consigliata  
un'alimentazione  
preferibilmente ricca di  
cibi di più facile  
ossidabilità come i  
carboidrati e le proteine  
glucogeniche e pressoché  
priva di grassi, integrata  
da una formula di  
vitamine e minerali pro-  
ossidanti.



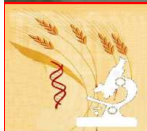
Ipo-ossidatori  
ingrassano  
facilmente e  
se riescono a  
perdere i chili  
in eccesso, li  
riprendono  
con estrema  
facilità.



**Iper-ossidatore, con  
metabolismo intermedio  
veloce, caratterizzato da un  
pH venoso basso (<7.36)**

proteine  
chetogeniche e di  
grassi, integrata da  
una formula di  
vitamine e  
minerali anti-  
ossidanti

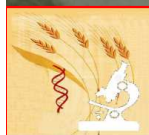
Per mantenere  
equilibrato tale  
soggetto, rapido  
ossidatore di  
carboidrati, veniva  
consigliata  
un'alimentazione  
prevalentemente a  
base di



Gli iper-ossidatori  
tendono ad  
ingrassare in modo  
accentuato arrivando  
all'obesità



La perdita di peso  
poteva però essere  
ugualmente veloce e  
duratura.



Il terzo tipo, sotto-ossidatore, con metabolismo intermedio normalmente attivo, caratterizzato da un pH venoso 7.36-7.37

A questo soggetto, dotato di processi metabolici efficienti, viene consigliato un regime alimentare equilibrato con una leggera prevalenza proteica, supportato da una formula completa di vitamine e sali minerali per vivere in maniera ottimale

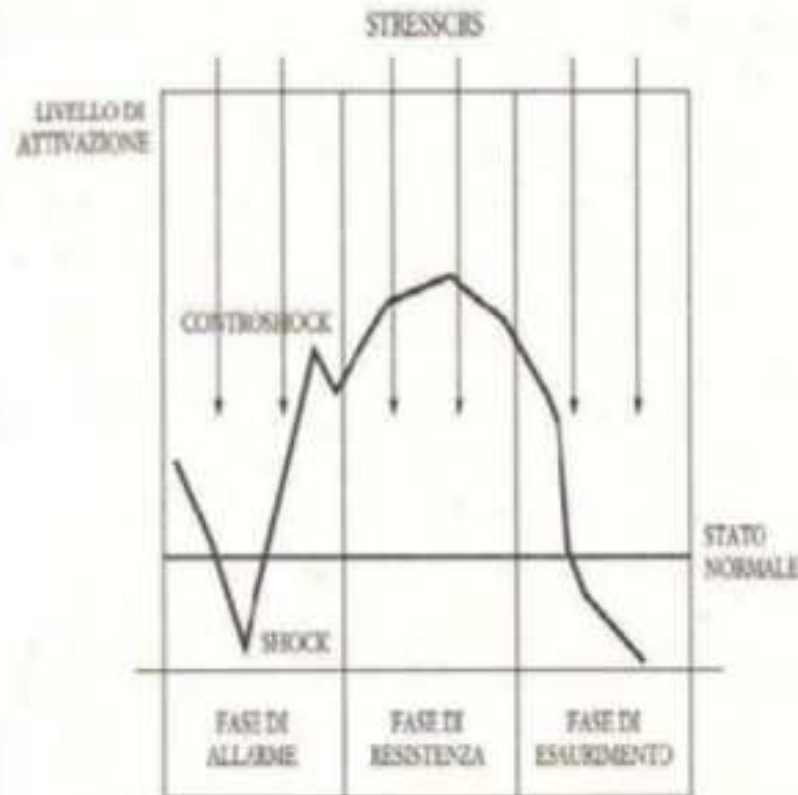
Il suo peso corporeo tende generalmente a rimanere costante

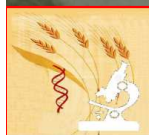
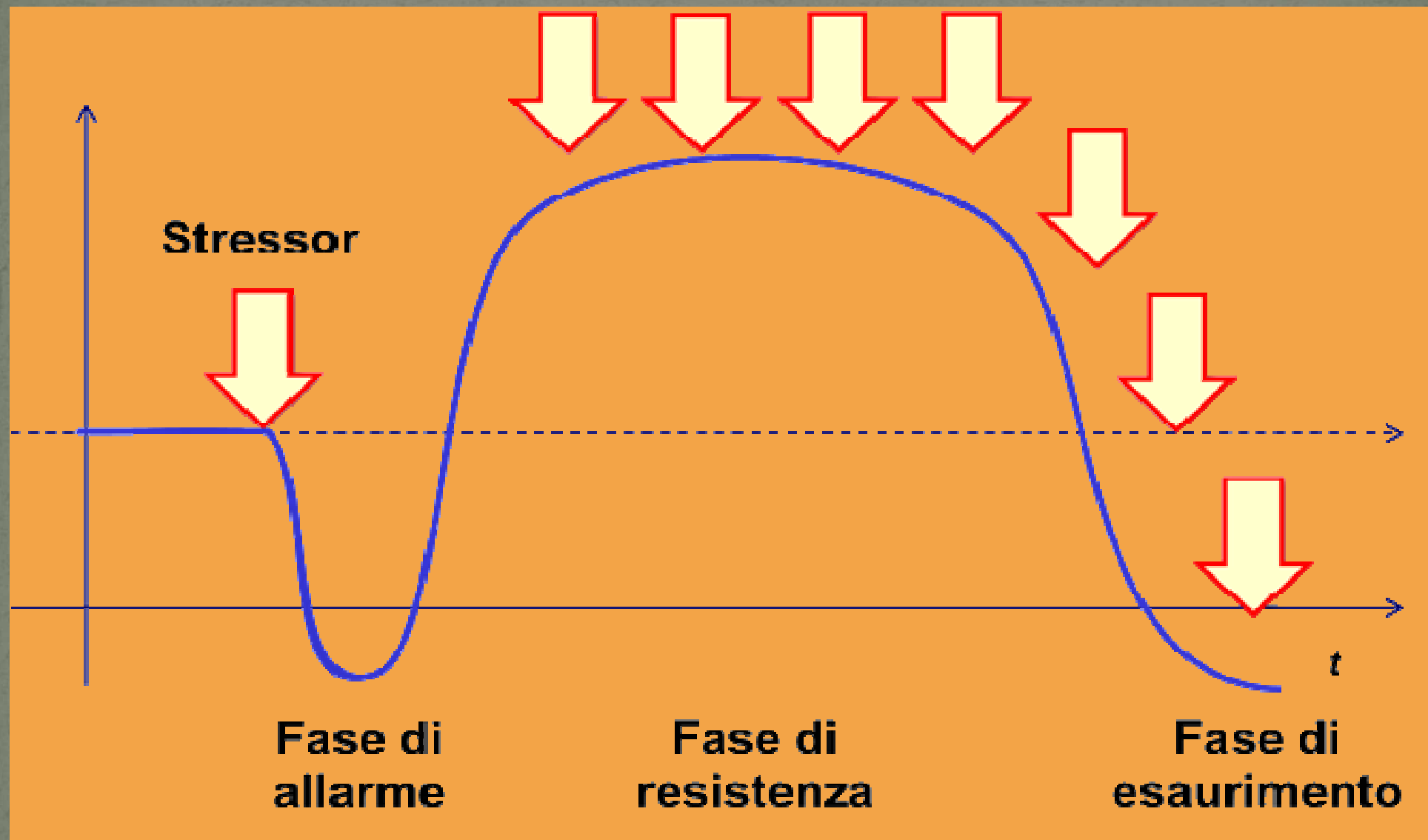


# TEORIA DI HANS SELYE

La **sindrome generale di adattamento**, si compone di tre fasi:

- Fase di allarme
- Fase di resistenza
- Fase di esaurimento





## La fase di allarme dello stress e ossidazione rapida

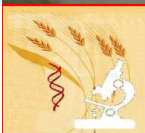


La prima fase di stress, secondo Selye, è conosciuta come la *fase di allarme*, "un fattore di stress provoca l'attivazione iniziale del meccanismo di difesa del corpo.

Ne consegue una risposta complessa fisiologica caratterizzata dal rilascio di adrenalina e ormoni corticali nel flusso sanguigno.

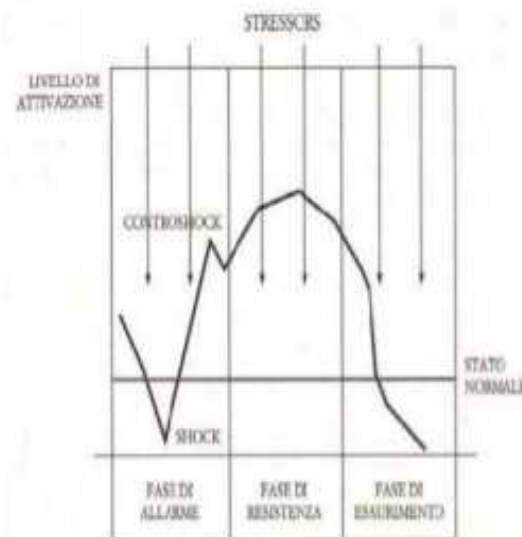
Si procede quindi a mettere in moto la prima linea di difesa, tramite la risposta del sistema nervoso simpatico.

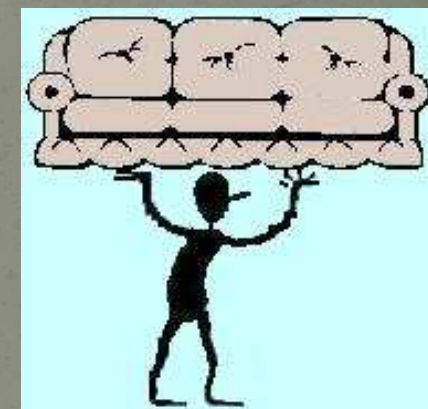
L'effetto di una risposta rapida del sistema nervoso simpatico è quello di aumentare il tasso di metabolismo.



## FASE DI ALLARME

Si mobilitano le energie difensive: aumenta il battito cardiaco, la pressione sanguigna, l'adrenalina e diminuzione la secrezione salivare.

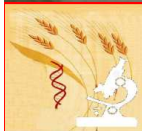
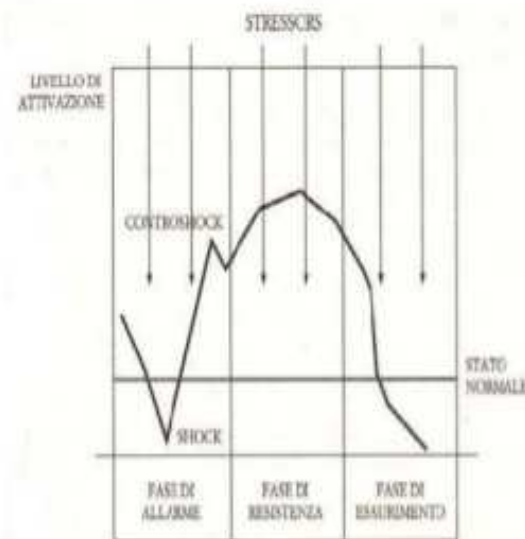




## FASE DI RESISTENZA

L'organismo tenta di adattarsi alla situazione affaticandosi, gli indici fisiologici tendono a normalizzarsi anche se lo sforzo attuato è molto intenso.

Se non si raggiunge l'adattamento, si giunge alla terza fase.



## La fase di esaurimento cronica e ossidazione lenta

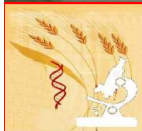
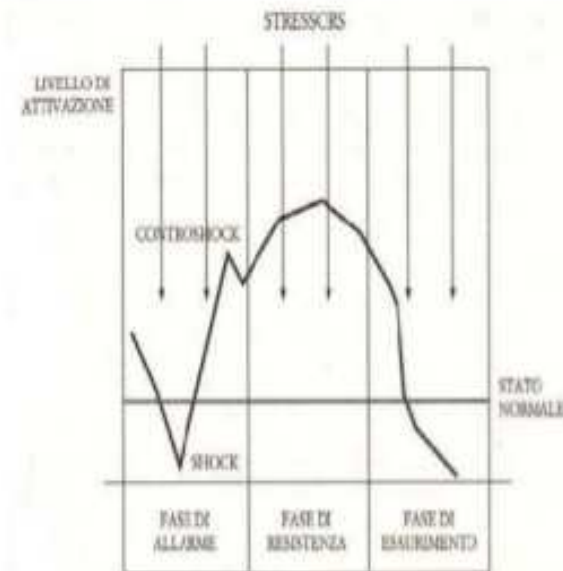
Fase di costante declino e di esaurimento che è sinonimo di terzo stadio dello stress di Selye, o quello che lui chiama la fase di esaurimento.

Questa è la fase in cui si trova l'ossidante lento con livelli drammaticamente bassi sia di sodio che di potassio o con inversione sodio / potassio.



## FASE DI ESAURIMENTO

Se gli stressor continuano ad essere prolungati nel tempo, si esauriscono le energie dell'organismo. Si assiste alla comparsa di patologie psichiche e fisiche.



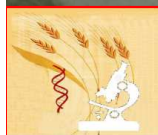
L' *Ossidatore veloce*, è associato ad una maggiore attività delle ghiandole surrenali e della tiroide, ha una buona correlazione con la *fase di allarme dello stress*.

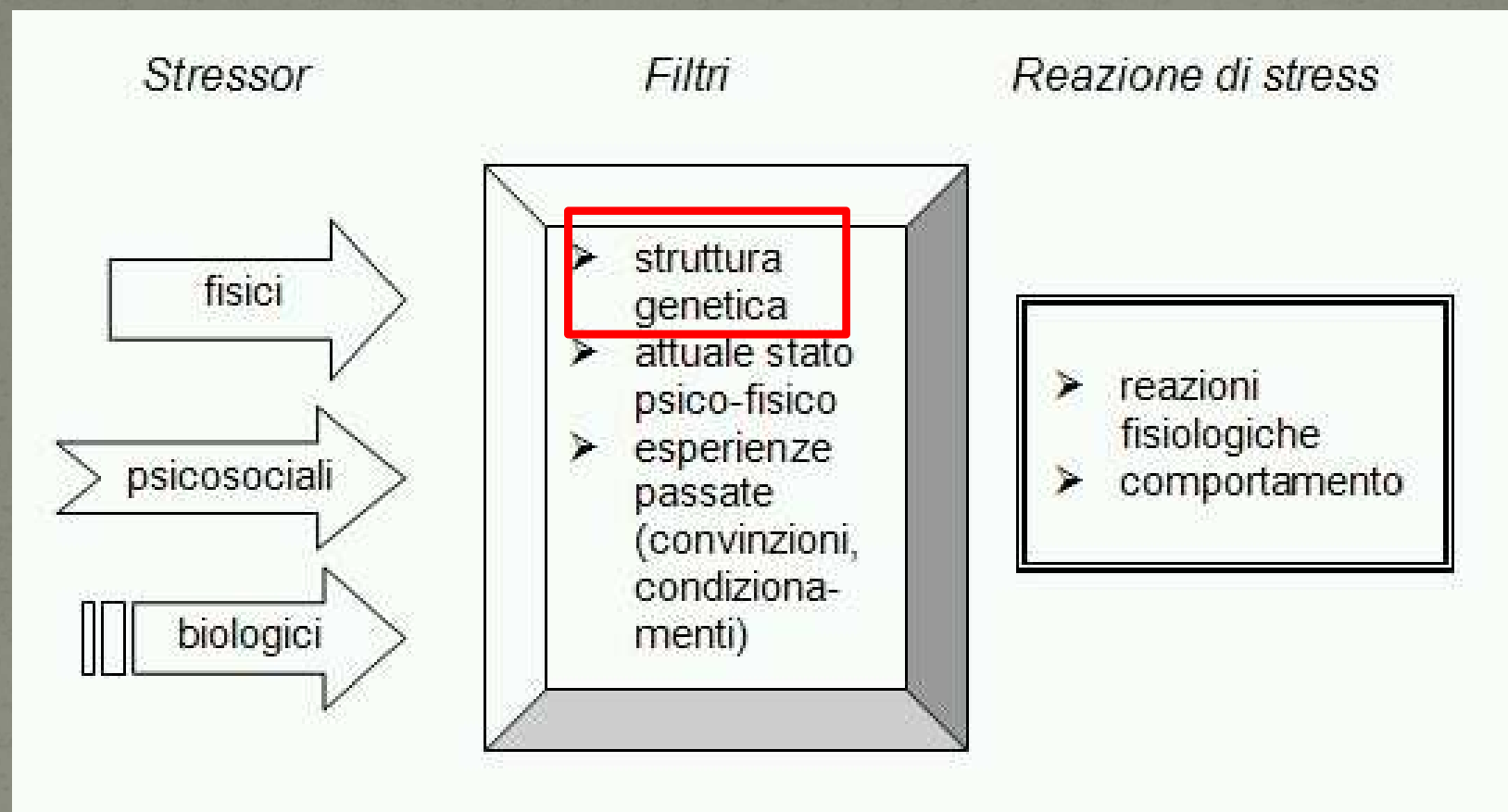
Ossidatore veloce correla bene anche con il tipo definito "A" o personalità aggressiva.

*Ossidatore lento*, associato con una minore attività delle ghiandole surrenali e tiroide.

Buona correlazione con la *fase di esaurimento dello stress*.

Lento ossidatore correla bene con la tipologia "B" tipo o laid-back personalità (esitante).





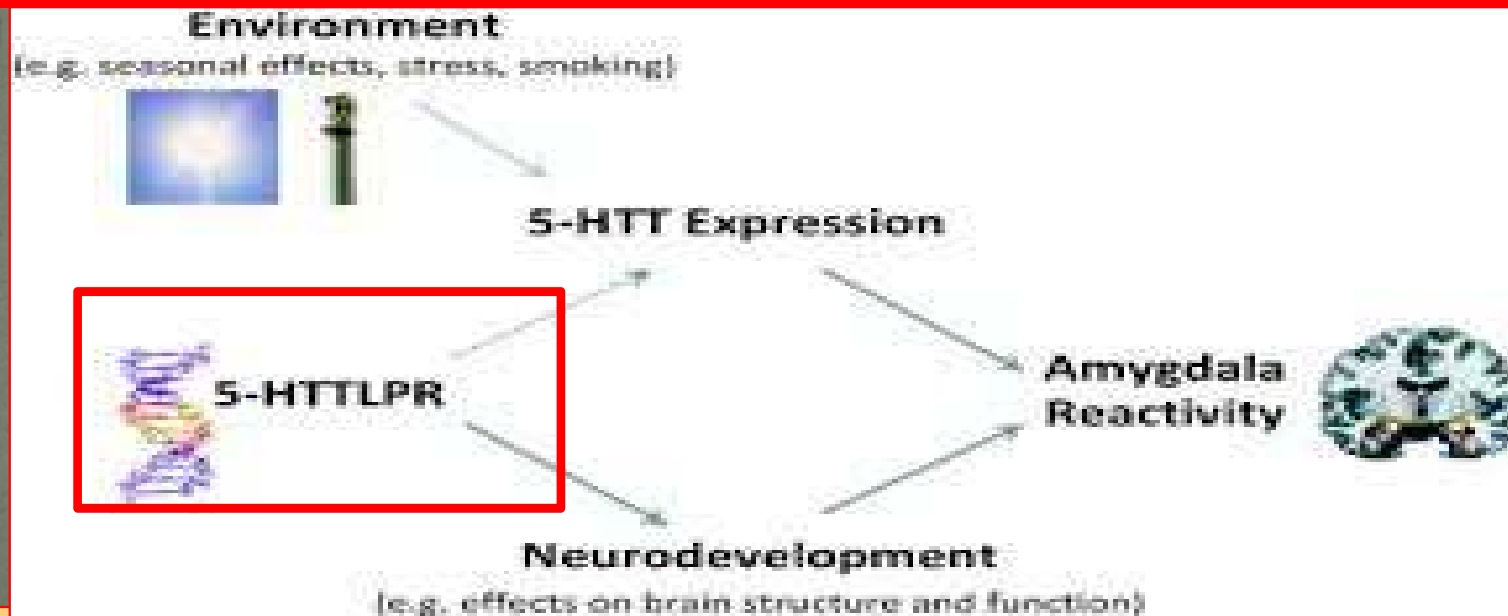
**Nella personalizzazione delle diete, si è imposto il concetto di esclusione dei cibi più frequentemente utilizzati o meglio, dei cibi a cui si possa essere allergici o intolleranti.**

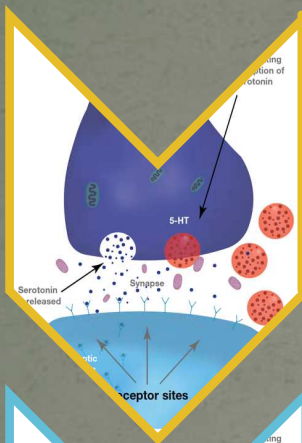


Stress causato da  
un'alimentazione  
qualitativamente inadeguata  
o da un'alimentazione mal  
distribuita e sbilanciata.

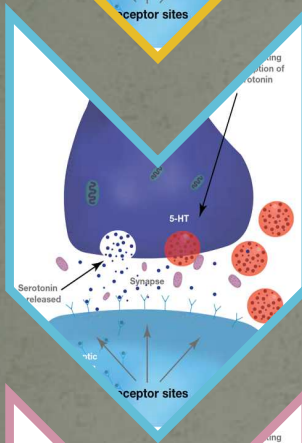


Un concetto innovativo consiste nell'utilizzare per la prima volta la tipizzazione genetica della varianti alleliche SS, SL, LL, del gene 5HTT come indicatore di adattamento lento, intermedio e rapido allo stress alimentare.

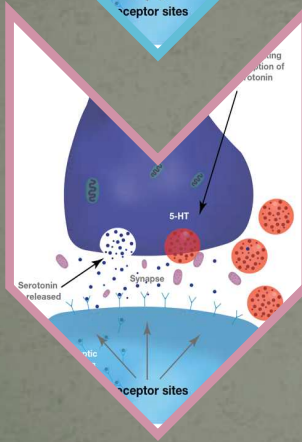




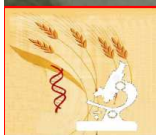
- Secondo questa innovativa tecnica gli individui vengono raggruppati in tre ben distinte tipologie: gli adattatori lenti (Food Slow Stress Adapter = FSSA)

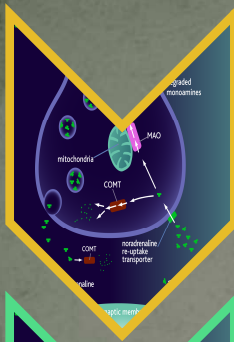


- adattatori intermedi (Food Intermediate Stress Adapter = FISA)

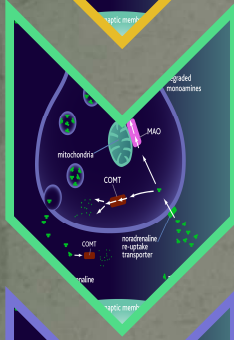


- adattatori rapidi (Food Fast Stress Adapter = FFSA)

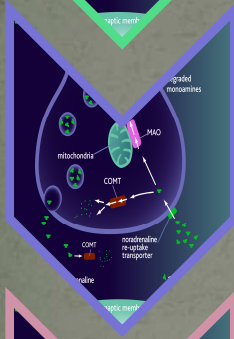




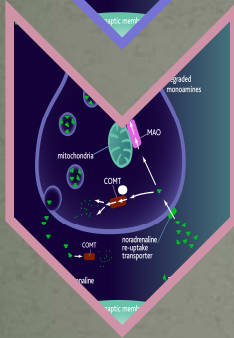
- L'utilizzo dei risultati ottenuti, indifferentemente dal genere sessuale del paziente genotipizzato



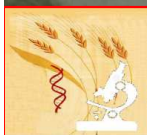
- permette di determinare un corretto e personalizzato regime alimentare



- consentendo la totale interscambiabilità di cibi appartenenti alla stessa categoria (lenti, intermedi o rapidi) definita in base al contenuto glucidico, proteico o lipidico di detti alimenti



- così da determinarne precise caratteristiche e tempistiche del metabolismo ossidativo.



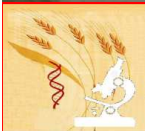
Il presente metodo di analisi alimentare

permette di unificare i controversi ruoli attribuiti alle allergie,

incompatibilità o citotossicità alimentari

nella determinazione dietetica

considerandoli comunque tutti  
indistintamente come fattori scatenanti  
nutrizionali (FSN) in chiave di stress  
ossidativo



# Azione mentale del cibo la fame nervosa: **STRESS E OBESITA'**

Metilazione del gene trasportatore della serotonina



Meccanismi dell'epigenetica come fattori per l'induzione dell'obesità



carattere critico per la regolazione del cibo e per la sua assimilazione  
nell'organismo e nella conservazione del peso corporeo e del bilancio energetico.

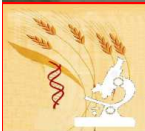


# Azione mentale del cibo la fame nervosa: STRESS E OBESITA'

Un' ipermetilazione del promotore SLC6A4  
risulta importante nella patogenesi  
dell'obesità.



associabile a disturbi alimentari e rischio  
obesità, valutabile con un aumento dei  
parametri del BMI, del peso, della  
circonferenza vita – fianchi, tutti fattori  
correlabili ad un aumentato rischio di obesità



# Azione mentale del cibo

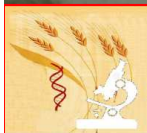
## la fame nervosa



stress



- Maggiore responsabile della sindrome "carboidrate craving obesity" caratterizzata da un aumento del consumo di carboidrati, soprattutto nell'arco serale o tardo pomeriggio, associato con disturbi depressivi o sbalzi del tono dell'umore.
- Ad esempio nella sindrome pre-mestruale





Il cibo che  
mangi può  
essere o la  
più sana e  
potente  
forma  
di medicina  
o la più lenta  
forma di  
veleno.

Ann Wigmore



# NUTRIGENE



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)



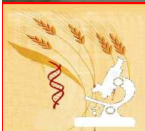
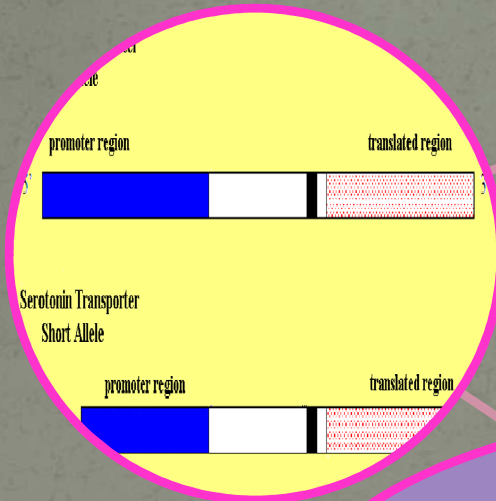
<i>Geni</i>	<i>Fattori Nutrizionali</i>	<i>Variante testata</i>	<i>Fenotipo intermedio</i>	<i>Patologie con cui associato nella letteratura</i>
<b>5HTT (SLC6A4)</b>	Addattamento allo stress	44bp ins	- Disturbi di sonno - Ansia - Irritabilità	- Depressione - Disturbo ossessivo compulsivo - Anoressia - Alcolismo
<b>ACE</b>	Sensibilità al sale	I / D	Ipertensione	Malattie cardiovascolare
<b>ADH1C</b>	Sensibilità al alcool	Ile349Val	Livelli di HDL	Riduzione di malattie cardiovascolari
<b>APOC3</b>	Olio d'oliva (utilizzo)	C3175G	Livelli dei lipidi e TG	Malattie cardiovascolari
<b>CYP1A2 *1F</b>	Sensibilità caffeina	-163A>C	Metabolismo di caffeina lento	Infarto
<b>VDR</b>		0	Densità ossea	Osteoporosi
<b>CYP1A2 *1F</b>	Sensibilità cottura	-163A>C	Aumento nel danno al DNA	Tumori
<b>GSTM1</b>	Crocifere (utilizzo)	deletion	- Aumento nel danno al DNA - Aumento dei radicali liberi	- Tumori - Asma
<b>IL6</b>	Infiammazione generale	G	Livelli di citochine	- Malattie cardiovascolare - Diabete tipo 2 - Artrite - Allergie, asma -- Osteoporosi
<b>TNF</b>		G-308A		
<b>APOC3</b>	Sensibilità grassi saturi	C3175G	Livelli dei lipidi e TG	Malattie cardiovascolari
<b>LPL</b>		C1595G		
<b>MTHFR</b>	Metabolismo Vitamine B	C677T	Livelli omocisteina	- Malattie cardiovascolare - Alzheimer - Depressione - Tumori - Osteoporosi
<b>ACE</b>	Sensibilità agli zuccheri e carboidrati raffinati	I / D	Glucosio ed Insulina	- Diabete tipo 2 - Sindrome metabolico
<b>PPARG</b>		ProAla (12)		
<b>SOD2</b>	Stress ossidativo - protezione dai radicali liberi	C-28T	- Livelli di radicali liberi - Danno al DNA	- Tumori
<b>VDR</b>	Metabolismo Vitamina D	C>T (taq1)	Densità ossea Resistenza all'insulina	- Osteoporosi - Diabete tipo 2
<b>LCT</b>	Sensibilità lattosio	-13910-CT	Metabolismo del lattosio	Intolleranza al Lattosio
<b>DQ2 / 8</b>	Sensibilità glutine (morbo celiaco)			Morbo celiaco

# Serotonina

5 idrossitriptamina

Sintetizzata dai  
neuroni del SNC a  
partire  
dall'aminoacido  
triptofano.

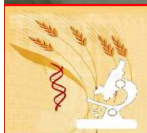
Ruolo in diversi sistemi e  
distretti umani (come ad  
esempio nel sistema  
gastrointestinale umano).



# SEROTONINA

La 5-HT può essere poi immagazzinata nuovamente nelle vescicole secretorie in seguito a ricaptazione, oppure può subire l'azione di enzimi di degradazione denominati MAO (mono amino ossidasi).

La 5-HT, una volta secreta dalle vescicole, mediante ricaptazione nel terminale sinaptico viene allontanata dal sito di liberazione grazie al trasportatore SERT

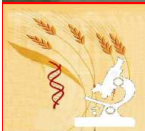


# TRASPORTATORE DELLA SEROTONINA

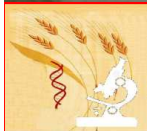
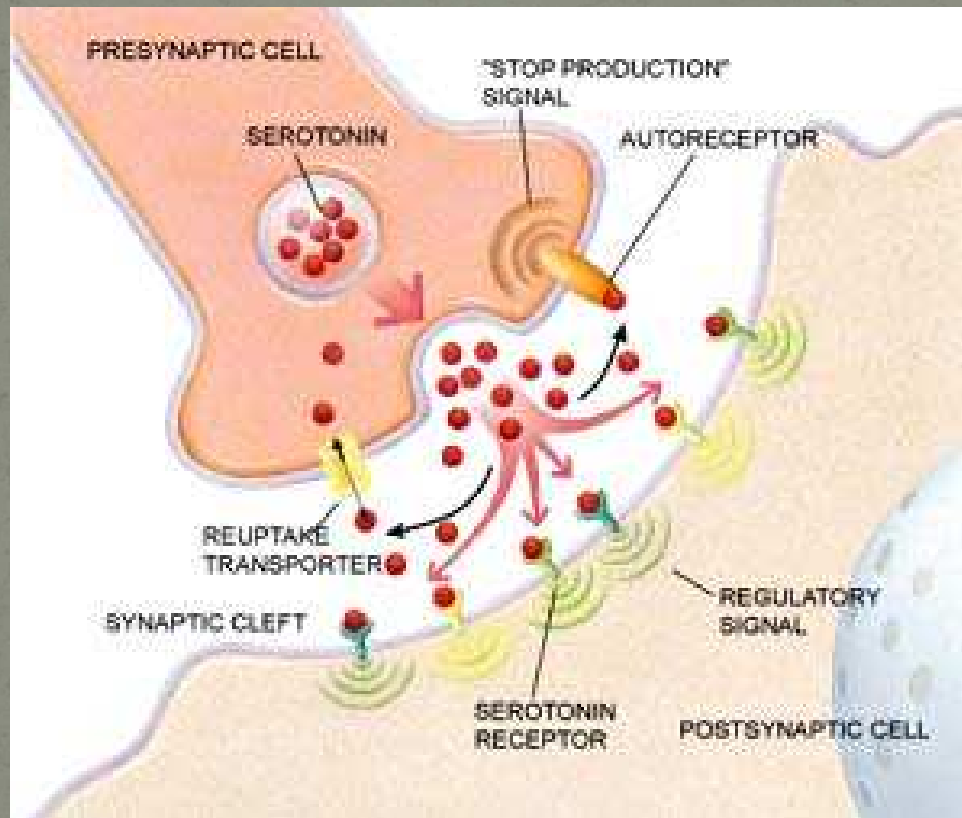
5-HTT  
SERT

Ruolo critico nella  
regolazione  
dell'azione  
serotoninergica in  
seguito alla  
ricaptazione della  
serotonina.

Codificato da un  
gene (SLC6A4)  
situato sul  
cromosoma  
17q11.2.

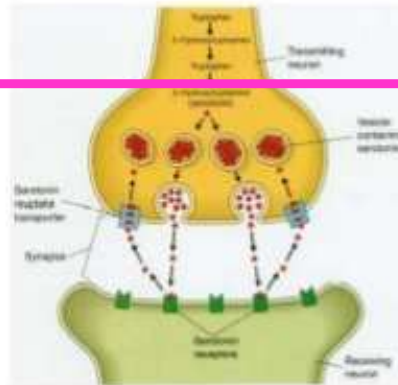


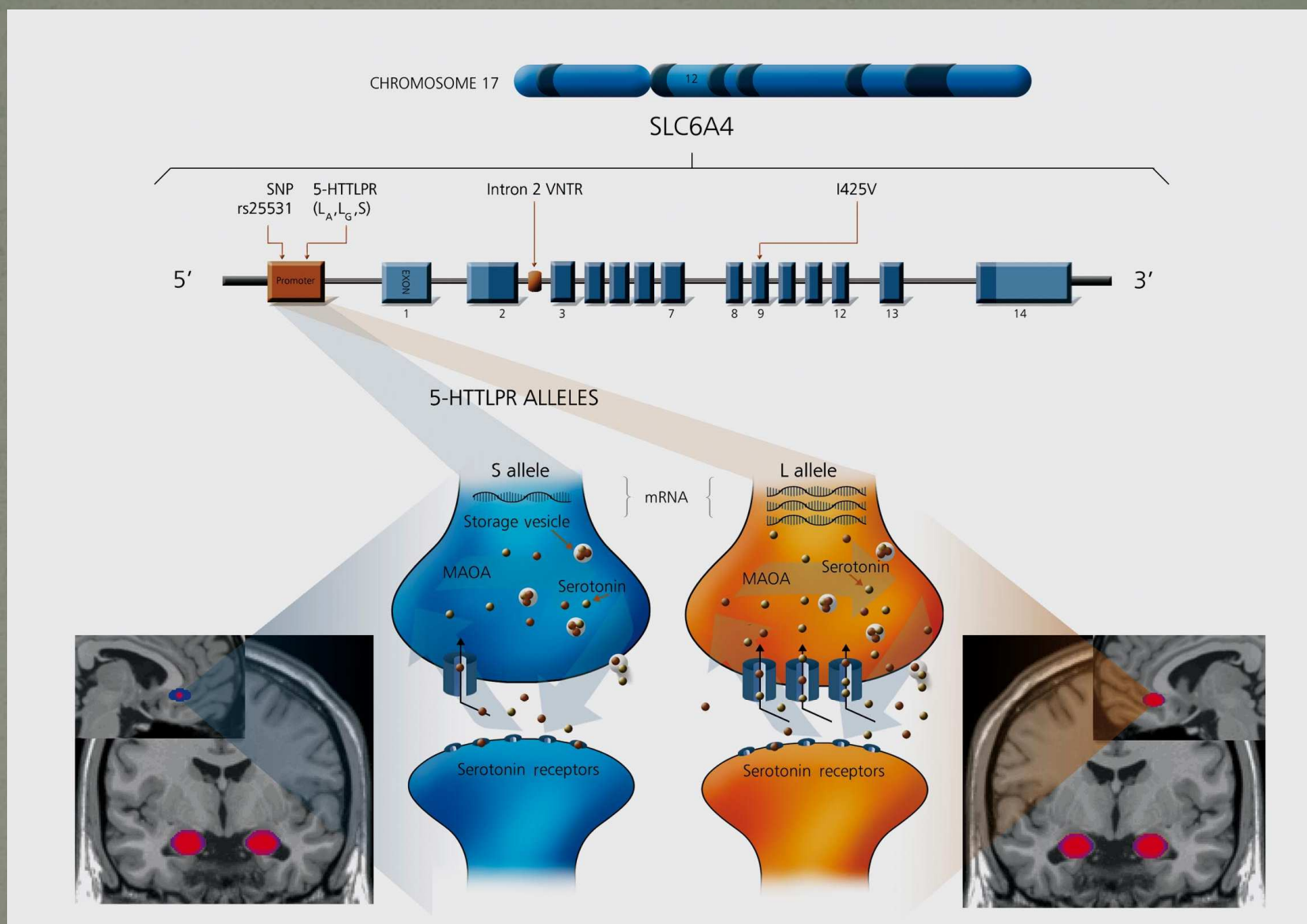
# Ricaptazione della serotonina



## 5-HTT Gene

- A gene that is responsible for creating proteins that influence the reuptake of serotonin
- Long-Allele (57% of population)
- Short-Allele (43% of population)





## Short vs. Long Version

- ✚ Depression Patients have impaired 5-HTT genes

- ✚ Short form is more Vulnerable (Caspi, *et. al.*, 2003)

- ✚ L/L are more Resistant  
(High 5-HTT production)

- ✚ L/S OR S/S are more Susceptible  
(Low 5-HTT production)

Genotype	Allele Frequency
----------	------------------

L/L	32 %
-----	------

L/S	49 %
-----	------

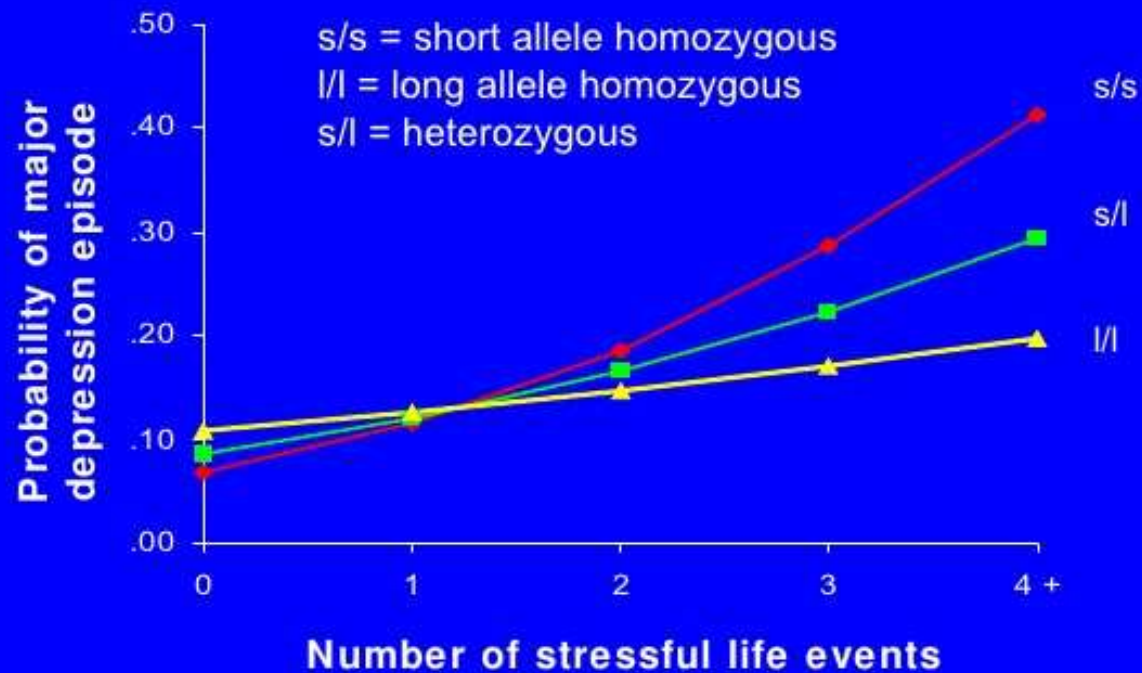
S/S	19 %
-----	------

Ref: *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study; New Zealand*  
(September 2003)

17



## EFFECT OF LIFE STRESS ON DEPRESSION MODERATED BY 5-HTT GENE (from Caspi et al., 2003)

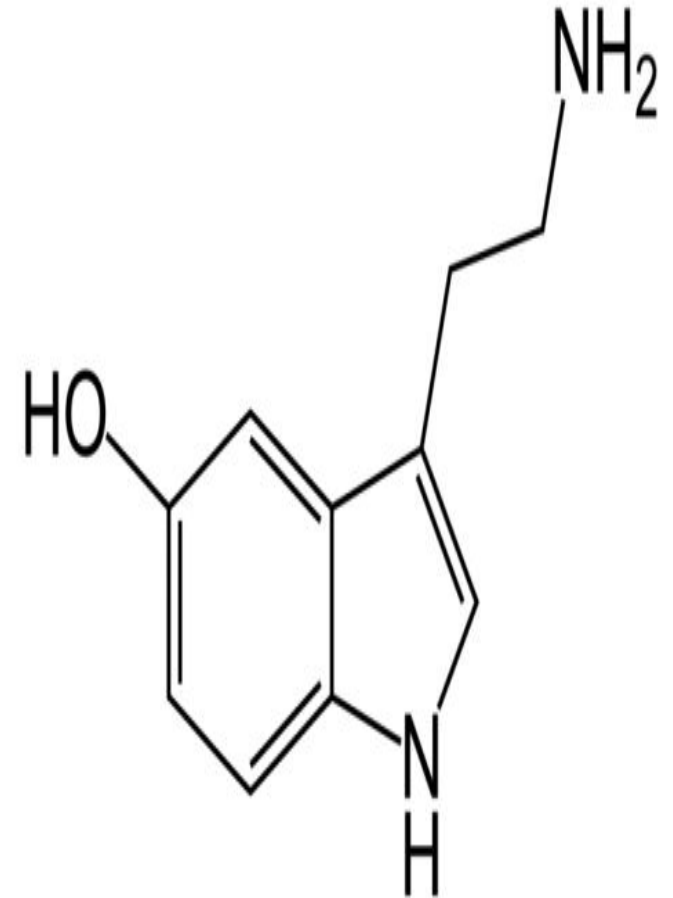


# TRASPORTATORE DELLA SEROTONINA

- Condizione di omozigosi per la variante short (S/S) e lo stato di eterozigosi (S/L)



- minore attività trascrizionale del gene SERT, da ridotti livelli di espressione della proteina SERT e ridotta capacità di ricaptazione della 5-HT.

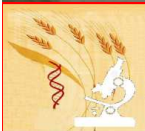
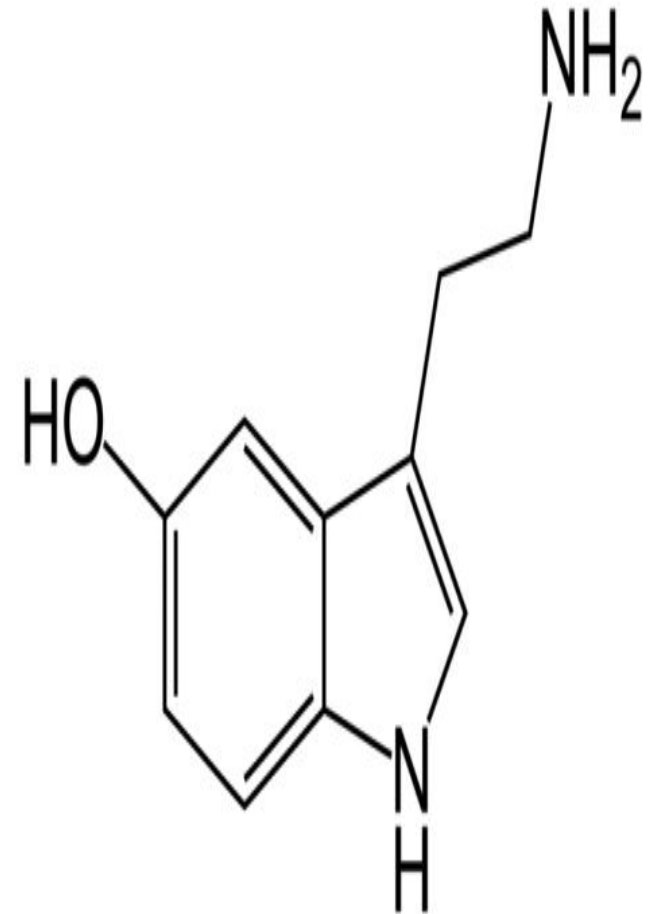


# POLIMORFISMO SS

- Adattatore lento allo stress ambientale alimentare o FSSA Food Slow Stress Adapter



- impostazione alimentari che privilegia l'uso qualitativamente bilanciato e funzionalmente ben distribuito dei cibi a più facile ossidazione.

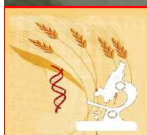
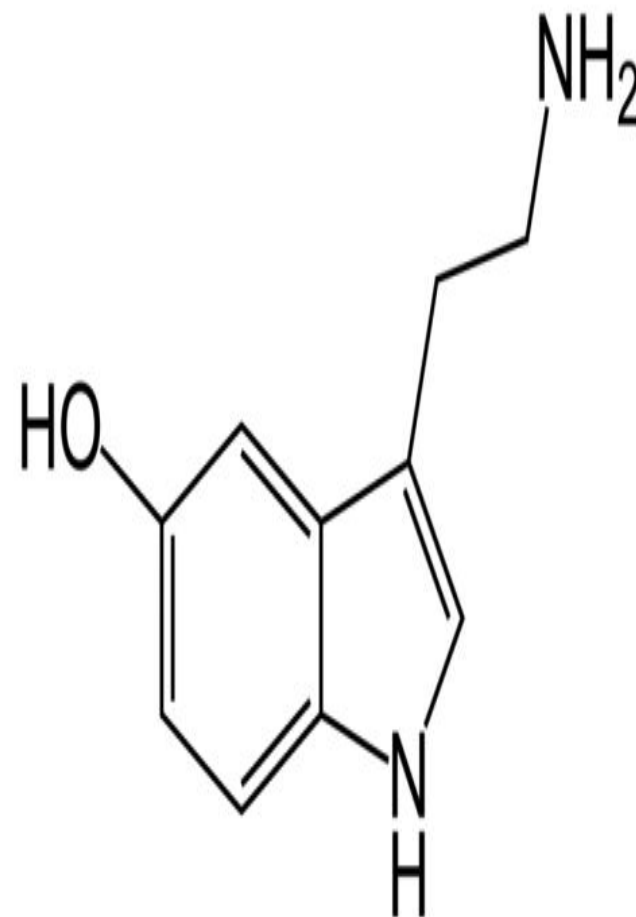


# POLIMORFISMO SS

- Soggetto che prende peso facilmente e quando lo perde lo riacquista altrettanto facilmente

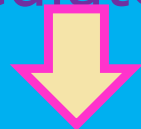


- **IMPORTANTE PER LA DIETA NEL MANTENIMENTO**

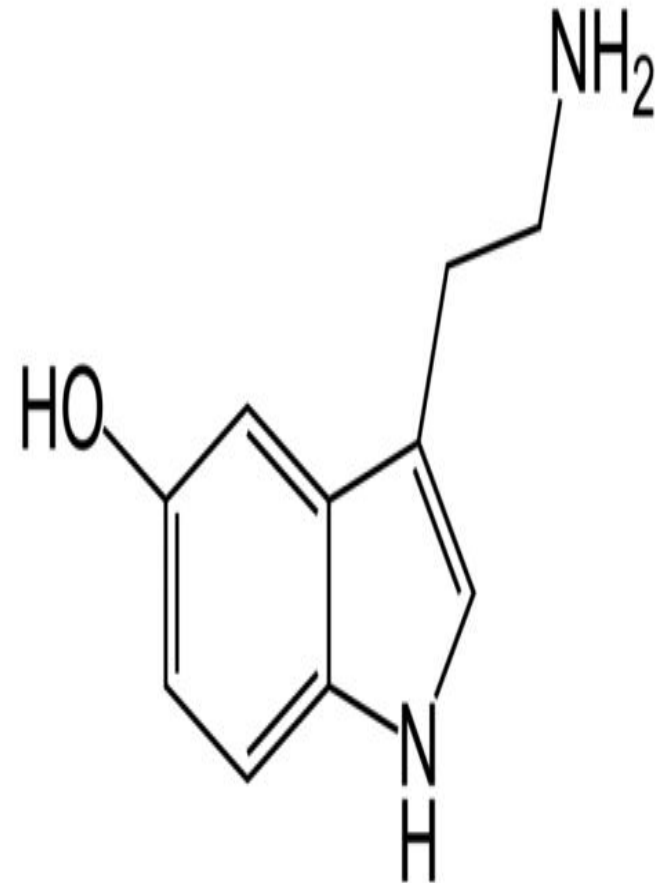


# POLIMORFISMO SL

- Adattatore intermedio allo stress ambientale alimentare o FISA (Food Intermediate Stress Adapter)

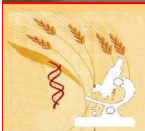
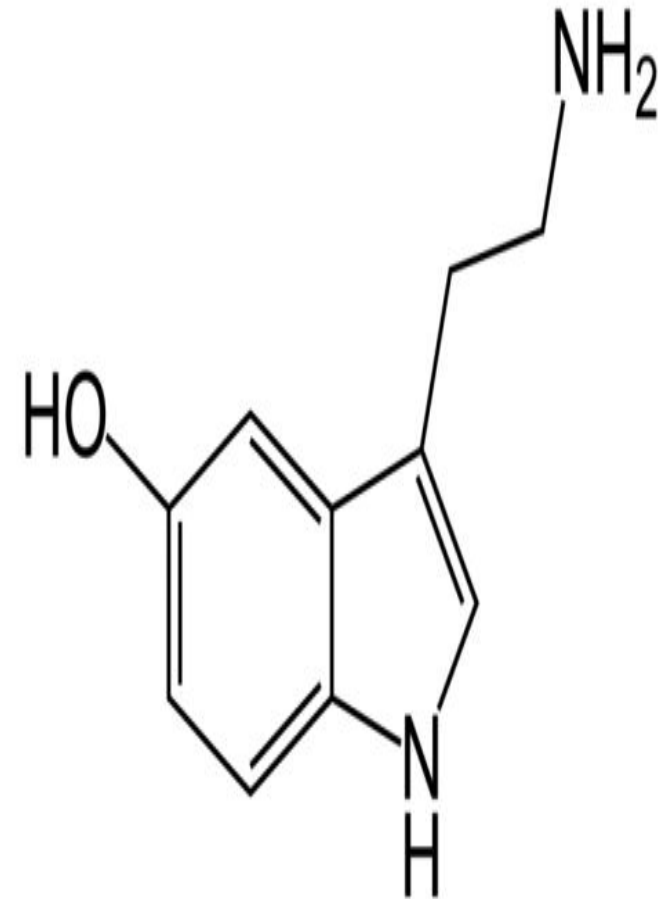


- Uso più equilibrato di quasi tutti i cibi.
- Processi metabolici efficienti.
- Regime alimentare equilibrato con una leggera prevalenza proteica.
- Il suo peso corporeo tende generalmente a rimanere costante.



# POLIMORFISMO LL

- RISULTATO L/L ( tipo selvatico/wild tipe).
- Essere portatori di tale versione del polimorfismo, in cui nessuno degli alleli della coppia ha subito la delezione, assicura la piena espressione genica e la normale sintesi del trasportatore responsabile della ricaptazione della serotonina (SERT).
- Conseguie un rapido ed efficiente adattamento del portatore di tale genotipo agli stress ambientali.



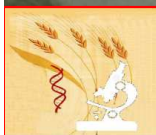
# APOC3/LPL

- Il genotipo CC del gene APOC3, non è associato ad alti livelli di LDL e di TG.
- I polimorfismo C3175G e T3206G danno un rischio 4 volte più alto di malattia cardiovascolare e aumento di TG.
- Il genotipo CC del gene LPL è correlato con un colesterolo HDL basso.



# CYP1A2\*1F

- Enzima importante per la rimozione delle tossine, attiva velocemente le tossine cancerogene che si producono con alcune cotture.
- Fa parte della famiglia del citocromo P450 che sono ossidasi a funzione mista.
- I citocromi P450 sono coinvolti nella detossificazione.
- AA = attività enzimatica veloce. Favorevole per detox.
- AC = attività enz. lenta con rischio aumentato di infarto in seguito all'assunzione di 2-3 tazzine di caffè al giorno.
- CC = attività enz. lenta con rischio molto aumentato di infarto in seguito all'assunzione di 2-3 tazzine di caffè al giorno.



# CYP1A2\*1F

- Mol Hum Reprod. 2005 May;11(5):357-60.
- Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss.
- Alcuni studi di tipo caso-controllo, hanno dimostrato che l'assunzione di caffeina e un'alta attività del gene CYP1A2 incrementano il rischio aborti ripetuti.



# CYP1A2\*1F

- Il rischio di aborto aumenta in modo significativo solo nelle donne omozigoti per il gene CYP1A21F con un effetto in base al dosaggio della caffeina



Viene così dimostrato per la prima volta che un incremento della caffeina deteriora la fecondità nelle donne suscettibili.



# GSTM1

- Il gene GSTM1 codifica per l'enzima glutathione S-transferasi, una famiglia di isoenzimi detossificanti che catalizzano la coniugazione di varie molecole tossiche con il glutathione rendendole meno reattive e più facilmente eliminabili dall'organismo.
- Rimozione del benzopirene (del fumo) poiché le molecole di glutathione si legano alla sostanza e la rendono solubile favorendo la sua eliminazione con le urine.



# GSTM1

- I processi come affumicatura, cotture prolungate, frittture possono produrre delle sostanze che legandosi al Dna possono danneggiarlo e modificarne la sequenza.
- Questo può indurre poi dei processi di cancerogenesi.
- Il polimorfismo del GSTM1 del tipo inserzione/delezione, (I = inserzione, D = delezione) determina la perdita della funzionalità enzimatica.



- Studi mostrano che la diminuzione del glutathione determina aumento del danno al Dna.



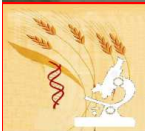
# CRUCIFERE

- Importante consumare le poche crucifere che si possono mangiare crude: rucola o rughetta, ravanello, crescione, cavolo rosso (o cappuccio verde-chiaro), senape per una maggiore presenza di tiocianati anti-cancro.



## IL6/TNF INFIAMMAZIONE GENERALE

- Il gene IL-6 e il gene TNF codificano per le omonime citochine pro-infiammatorie, coinvolte nella regolazione delle risposte immunitarie.
- I polimorfismi presenti in questi geni, IL-6-174 G/C e TNF-308 G/A, influenzano la quantità di citochine prodotte.



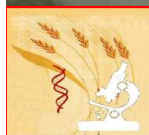
# MTHFR

- Metabolismo dell'acido folico.
- Associato con aumento dei livelli di omocisteina e con aumentato rischio cardiovascolare, ictus, schizofrenia, osteoporosi, Alzheimer.
- Polimorfismo C>T determina la sostituzione di Alanina in una Valina.
- Circa il 20-30% hanno versione TT, in questo caso si ha una attività enzimatica ridotta. La variante TT è molto comune in Italia.
- Questa versione favorisce la sintesi del Dna quando la dieta è povera di acido folico.
- L'acido folico si trova in spinaci, fegato, legumi.
- 600-800 mg di acido folico al giorno garantiscono al portatore TT livelli di omocisteina normali.
- Il CT deve assumerne circa 400 mg



# SOD2 manganese dipendente

- Polimorfismo C>T
- L'allele C spinge l'enzima nei mitocondri mentre l'allele T gli permette di circolare nel citoplasma aumentandone l'attività antiossidante.
- La sostituzione dell' aa. Alanina con la Valina, fa sì che la struttura per il trasporto nei mitocondri venga distrutta.
- La versione TT è quella efficiente. E' l'assenza del polimorfismo a favorire lo sviluppo di patologie.
- Con la versione CC bisogna aumentare il consumo di antiossidanti.



# VDR

- Il polimorfismo è localizzato nell'esone 9 e consiste in una variazione T>C (l'allele C è anche detto t).
- Il polimorfismi CC (tt) è associato a tumore osseo e osteoporosi.
- Il polimorfismo tt è predisposto all'osteoporosi in seguito all'assunzione di caffeina (deve assumerne non più di 200 mg al giorno)



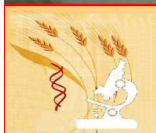
# VDR

- Am J Clin Nutr. 2001 Nov;74(5):694-700.
- Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes.
- In questo lavoro si confrontava la densità mineralica ossea (BMD) delle donne in post-menopausa che consumano quantità elevate o basse di caffeina per studiare l'interazione tra assunzione di caffeina, polimorfismo del recettore della vitamina (VDR) e BMD.



# VDR

- E' stata misurata la densità mineralica ossea in 489 donne di età compresa tra 65 e 77 anni.
- Inoltre sono state effettuate 96 misurazioni in donne trattate con placebo per 3 anni per modificare il BMD.
- E' stato valutato il genotipo del gene VDR tra i gruppi con assunzione di caffeina bassa(< or =300 mg/d) or alta (>300 mg/d).



# VDR

- Le donne che avevano un'alta assunzione di caffeina avevano un perdita di osso significativamente maggiore a livello della spina dorsale rispetto alle donne con bassa assunzione di caffeina.



# VDR

- Quando il quantitativo di caffeina supera i 300 mg/d viene accelerata la perdita ossea (approssimativamente di 515 g) a livello della spina dorsale nelle donne in post menopausa



# SENSIBILITA' AL LATTOSIO E GENE LCT

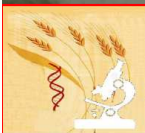
- L'allele T è stato dimostrato non influenzare l'assorbimento del calcio e la struttura ossea.
- L'omozigote CC è caratterizzato da predisposizione all'intolleranza al lattosio.
- Gene-dieta-effetti sulla salute
- I soggetti CC sono intolleranti ai prodotti del latte.
- I soggetti CT possono manifestare sintomi in seguito all'assunzione di latte e prodotti di latte.
- I soggetti TT non manifestano sintomi in seguito all'assunzione di latte e derivati.



## ESEMPIO DI DIETA NUTRIGENETICA

Gruppo di 68 non fumatori, non diabetici, con un BMI  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup> che assumevano 750 ml al giorno di succo di mela pari a 802,5 mg di polifenoli oppure 750 ml di bevanda di controllo (equivalente come calorie al succo di mela) per 4 settimane.

I pazienti venivano tipizzati per i geni PPAR $\gamma$ , UCP3, PGC1, IL6, FABP2, INSIG2. All'inizio e alla fine venivano dosati i lipidi plasmatici, alcune adipochine e citochine e determinati i parametri antropometrici.



## ESEMPIO DI DIETA NUTRIGENETICA

Il succo di mela, comparato alla bevanda di controllo (CB) riduceva significativamente la percentuale di grasso corporeo

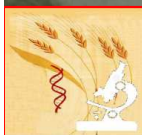
Per quanto riguardava il gene IL-6-174 G/C:

soltanto in CC ma non nelle varianti G/C o GG si aveva una significativa riduzione della massa grassa.



## ESEMPIO DI DIETA NUTRIGENETICA

Osservazione della interazione gene-dieta, potrebbe rappresentare una prima indicazione su come instaurare la dietoterapia in condizioni genetiche particolari per l'obesità ma anche in condizioni di comorbidità associate.



# NUTRIGENETICA

SFRUTTARE AL  
MEGLIO  
L'ESPRESSIONE DEI  
PROPRI GENI

VIVERE IN  
ACCORDO CON I  
PROPRI GENI

ANDARE DALLO  
SPECIALISTA  
QUANDO STIAMO  
BENE

per  
**CONTINUARE  
A STAR BENE**

# NUTRIZIONE: come scegliere?



**GRAZIE A TUTTI PER LA  
CORTESE ATTENZIONE**  
**[info@margheritaborsa.it](mailto:info@margheritaborsa.it)**



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)

