LCT (-13910 C/T) - INTOLLERANZA GENETICA AL LATTOSIO

Rischio deficit vitaminico da intolleranza al lattosio

Con il termine intolleranza alimentare si indica una reazione avversa che il corpo scatena in seguito all'ingestione di un determinato alimento. Possono manifestarsi con sintomi molto variabili nella forma e di intensità e comportare serie interferenze sulla salute generale dell'organismo.

L'intolleranza al lattosio è l'incapacità di digerire quantità significative di lattosio, lo zucchero presente nel latte, causata dalla parziale o totale assenza dell'enzima lattasi, una b-galattosidasi presente sulla superficie apicale dei microvilli dell'intestino tenue e deputata all'idrolisi del lattosio in due zuccheri semplici, glucosio e galattosio, che poi vengono assorbiti nel flusso sanguigno. In assenza di lattasi il lattosio non assorbito nell'intestino tenue raggiunga il colon esercitando un effetto osmotico che provoca richiamo d'acqua e di elettroliti nel lume intestinale, fermentazione batterica dello zucchero e formazione di acido lattico e acidi grassi a catena corta.

Il quadro clinico che deriva dall'intolleranza al lattosio è caratterizzato da una sintomatologia di diversa entità ed importanza che può manifestarsi in più organi. Si possono osservare da semplici fenomeni di infiammazione localizzata al tratto gastrointestinale a più ampie condizioni di infiammazione generalizzata con ricadute anche importanti sul benessere generale, compreso un aumento del peso o difficoltà nel perderlo. Se trascurata possa comportare, nel lungo periodo, danni a diversi distretti ed apparati con pesanti conseguenze per l'organismo: il soggetto intollerante al lattosio può andare incontro ad una infiammazione della mucosa intestinale che provoca anche un malassorbimento dei nutrienti. Un malassorbimento può comportare delle carenze a livello vitaminico e impedire la creazione di un ambiente idoneo per la fertilità femminile e maschile.

L' intolleranza al lattosio in età adulta influenza in modo significativo l'assorbimento del calcio, minerale fondamentale per moltissime funzioni dell'organismo, tra cui la mineralizzazione dell'osso durante la crescita del feto e la regolazione della pressione arteriosa. La carenza di calcio è associata a scarso peso alla nascita e a nascite premature. La riduzione della fertilità si può associare alla intolleranza alimentare laddove c'è un danno dell'intestino. I soggetti intolleranti dovranno escludere dalla propria dieta tutti gli alimenti che contengono lattosio, anche in tracce, per un periodo di tempo di almeno 3 mesi.

L'esame genetico per la rilevazione del polimorfismo C/T in posizione -13910 del gene LPH (lactase phlorizin hydrolase) permette di capire se il soggetto è geneticamente intollerante al lattosio; inoltre è utile per la diagnosi differenziale tra soggetti con intolleranza al lattosio tipica dell'età adulta e soggetti con intolleranza di tipo secondario, conseguente a malattie gastrointestinali (morbo di Crohn, celiachia, infiammazioni ed infezioni intestinali).

APLOTIPI DQ2 E DQ8 - PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA CELIACHIA

Rischio malassorbimento nutrienti da intolleranza al glutine

La celiachia è una patologia multifattoriale, autoimmune, che colpisce soggetti geneticamente predisposti, causando danni all'intestino tenue in seguito all'ingestione di glutine. Numerose evidenze scientifiche riportano che la Malattia Celiaca rappresenta un fattore di rischio riproduttivo sia per la donna che per l'uomo, evidenziando problemi legati alle carenze alimentari che possono interagire, con meccanismi diversi, con i sistemi endocrino ed immunitario.

L'associazione tra malattia celiaca ed infertilità è stata ed è all'oggi oggetto di numerosi studi che evidenziano nei soggetti celiaci un tasso di aborto spontaneo ricorrente e di infertilità fino a quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale. Dagli studi clinici ed epidemiologici disponibili in letteratura si evince che le alterazioni riproduttive riscontrate maggiormente nelle donne celiache sono l'infertilità, aborti spontanei, amenorrea, ridotta durata della vita riproduttiva, menarca ritardato, ciclo irregolare aumento di casi di menopausa precoce, disfunzioni gonadiche e non sono esclusi i ritardi di crescita fetale intrauterina.

Per quel che concerne la malattia celiaca e ed il sistema riproduttivo maschile è stato riscontrato un rischio maggiore di infertilità, anomalie nel liquido seminale, oltre ad una maggiore incidenza di ipoandrogenismo. Inoltre, se non diagnosticata la celiachia causa alterazioni della mucosa intestinale con conseguente malassorbimento di sostanze nutritive fondamentali.

Uno studio pubblicato su Mayo Clinic Proceedings che ha coinvolto 309 pazienti adulti con diagnosi di celiachia ha analizzato i livelli di transglutaminasi IgA25-idrossi-vitamina D, ferritina, albumina, rame, vitamina B12, acido folico e zinco rispetto ai controlli selezionati all'interno del database del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

Sono state osservate differenze importanti nei livelli di nutrienti tra i pazienti celiaci e la popolazione di controllo. In particolare l'acido folico era carente nel 3,6% nei celiaci rispetto allo 0,3% del controllo la vitamina B12, era sotto il livello minimo nel 5,3% dei pazienti con celiachia rispetto l'1,8% dei casi controllo, il rame era carente nel 6,4% dei celiaci rispetto al 2,1% del controllo, lo zinco nel 59,4% dei pazienti con celiachia rispetto al 33,2% dei casi nella popolazione di controllo.

La carenza di nutrienti fondamentali determina gravi squilibri nutrizionali ed aumento del rischio di anemia, malformazioni a carico del tubo neurale, alterazioni nello sviluppo scheletrico del feto.

MTHFR (C677T - A1298C) - METABOLISMO DELL'ACIDO FOLICO

Predisposizione difetti del tubo neurale

L'acido folico è una vitamina appartenente al gruppo B, conosciuta anche come vitamina B9 o folacina. Negli ultimi decenni l'attenzione sull'acido folico si è concentrata sugli effetti derivati da carenze o da eccessi di questa vitamina sulla salute umana.

L'acido folico, assunto nel periodo peri-concezionale ha un effetto preventivo sullo sviluppo dei Difetti del Tubo Neurale (DTN) come dimostrato da numerosi studi condotti dagli anni 70 in poi. Negli anni '80 sono stati sviluppati i primi trial osservazionali sull'efficacia dell'acido folico nella prevenzione primaria di patologie quali anencefalia e spina bifida, denominati difetti del tubo neurale o DTN. Negli anni '90 sono stati sviluppati trial clinici randomizzati e studi osservazionali sul ruolo dei folati nella prevenzione di altre malformazioni come alcune cardiopatie quali tetralogia di Fallot, difetti interventricolari e trasposizione dei grossi vasi, oltre che labio e palatoschisi, ipo-agenesie degli arti, onfalocele, atresia anale, riconoscendo il ruolo fondamentale di questa vitamina (vitamina B9) nella prevenzione di alcuni difetti congeniti.

È noto che la carenza di acido folico, associata anche a carenze di altri nutrienti (vitamina B12), può provocare anemia megaloblastica. L'utilizzo di acido folico durante la gravidanza è estremamente maggiore, date le esigenze del feto. L'acido folico svolge infatti un ruolo essenziale nella sintesi delle proteine, interviene in tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, nel metabolismo degli aminoacidi, nella produzione di globuli rossi, è fondamentale per i tessuti che vanno incontro a processi di proliferazione e differenziazione, come i tessuti embrionali e garantisce il corretto funzionamento del sistema nervoso centrale.

Negli ultimi decenni l'acido folico è stato infatti riconosciuto essere un componente fondamentale nella prevenzione di difetti congeniti, in particolare quelli a carico del tubo neurale, come la spina bifida o l'anencefalia, nel periodo peri-concezionale e peri-natale. Evidenze epidemiologiche dimostrano che in gravidanza una carenza di vitamina B9 si associ ad un significativo aumento del rischio di schisi orofacciali, mentre studi genetici di associazione basati su triadi genitori-figli affetti hanno condotto a determinare che il rischio di sviluppare CL/P o CPO è significativamente influenzato da varianti polimorfiche di geni del metabolismo dei folati.

Inoltre consolidate evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'acido folico svolga un'importante azione preventiva nell'insorgenza di patologie cardiovascolari, infarto, ipertensione. La sua presenza abbassa i livelli dell'aminoacido omocisteina, associato al rischio di malattie cardiovascolari e infarti.

PANNELLO FERTILITÀ

VDR (FokI - BsmI - TaqI - ApaI - Cdx2) - METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Predisposizione sviluppo patologie della sfera riproduttiva

Il ruolo tradizionalmente riconosciuto della vitamina D consiste nella regolazione del metabolismo osseo e dell'omeostasi del calcio-fosforo. Infatti l'interazione di tale vitamina con il suo recettore attiva la trascrizione di proteine implicate nella regolazione del metabolismo fosfo-calcico. Negli ultimi anni è stato evidenziato tuttavia il sistema endocrino della vitamina D agisce in più di trenta aree corporee definite, riconoscendo i molteplici effetti "non calcemici" di questa vitamina.

La vitamina D agisce attraverso il legame al suo recettore specifico VDR (Vitamin D Receptor). Tale recettore è stato scoperto essere presente non soltanto negli organi coinvolti nel metabolismo fosforo-calcico (intestino, ossa, reni) ma anche in numerosi altri organi e tessuti nei quali attiva la risposta dell'1,25(OH)2D. Tra questi organi: ovaio, endometrio e nel miometrio, gonadi, spermatozoi. Di particolare interesse appare la localizzazione ultrastrutturale del VDR nelle cellule germinali. L'espressione nucleare del VDR nei precursori (spermatogoni) e negli spermatozoi indica un'azione genomica eminentemente protettiva: nel controllo dell'integrità del DNA nemaspermico e nel mantenimento della stabilità del corredo genetico.

La vitamina D stimola la produzione di ormoni steroidei: è fondamentale per la sintesi degli estrogeni in entrambi i sessi. Uomini con bassi livelli di vitamina D mostrano bassi livelli di testosterone e bassa percentuale di spermatozoi mobili e morfologicamente normali. Nelle donne in gravidanza sono frequenti deficit di vitamina D per un aumentato consumo del feto e della madre: tale carenza aumenta il rischio di diabete gestazionale e altre complicanze associate alla gravidanza quali ipertensione gestazionale, preeclampsia, vaginosi batterica, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine.

Le basi fisiopatologiche delle interrelazioni tra vitamina D e riproduzione implicano la presenza del VDR e degli enzimi metabolizzatori [25-idrossilasi (CYP2R1, CYP27A1), 1-idrossilasi (CYP27B1) e 24-idrossilasi (CYP24A1)] nei vari tessuti del sistema riproduttivo maschile e nel seme.Le azioni biologiche della vitamina D nei tessuti riproduttivi e nella fertilità sono stati e sono tutt'ora oggetto di studio.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che le vie metaboliche della vitamina D possono svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di patologie della sfera riproduttiva. Le vie di segnalazione mediate dal VDR e i livelli di vitamina D sembrano influenzare il rischio di diverse patologie della sfera ginecologica quali sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) che rappresenta un comune disturbo del quadro endocrinologico femminile, insufficienza ovarica prematura, endometriosi e carcinoma ovarico e persino al seno. Anche l'insorgenza di fibromi uterini, la più frequente causa di chirurgia riproduttiva, è riportata essere maggiore in soggetti caratterizzati da bassi livelli di vitamina D.

Studi clinici hanno supportato la nozione di un'associazione positiva tra il livello sierico 25-idrossivitamina D (25-OHD) e la qualità dello sperma sia negli uomini fertili che infertili.

Il diabete è una malattia cronica ad elevato impatto sulla qualità di vita delle persone affette; è malattia complessa ad eziologia multifattoriale che ha, tra gli altri fattori patogenetici, anche una componente genetica che agisce appunto come fattore di rischio. La patologia ha effetti anche sulla fertilità: è stato associato a compromessa funzione riproduttiva in ambo i sessi.

La fertilità nei soggetti diabetici è generalmente ridotta rispetto alla popolazione generale. Studi in tale ambito suggeriscono che nella popolazione diabetica la motilità spermatica è significativamente più bassa, e lo sperma dai diabetici presenta una più alta percentuale dei difetti apoptotici e di immaturità rispetto allo sperma dei controlli non-diabetici.

Il rapporto tra alterazioni vascolari indotte dagli stati iperglicemici e disfunzioni sessuali maschili è noto da tempo. Il diabete influenza la funzione riproduttiva maschile poichè ha effetto sul controllo endocrino, a livello della spermatogenesi, nella compromissione dell'erezione del pene e nell'eiaculazione. L'obesità inoltre costituisce un fattore di rischio aggiuntivo poiché può determinare ipogonadismo ipogonadotropo.

Donne diabetiche presentano difficoltà riproduttiva legata a alterazioni ovulatorie o a flogosi del basso apparato genitale. Possono inoltre presentarsi complicazioni quali ipertensione arteriosa, eccesso di liquido amniotico, segni di sofferenza fetale a fine gravidanza.

Lo screening genetico, quando l'eventuale patologia diabetica non sia ancora insorta, permette di attuare tutte le possibili e più efficaci strategie preventive principalmente in quei soggetti geneticamente predisposti. Lo screening è costituito dallo studio combinato di 3 polimorfismi noti e scientificamente validati.

Polimorfismo del Gene PPARG: La proteina codificata dal gene PPAR-gamma (PPARG) ha azione regolatoria sul differenziamento degli adipociti. Il polimorfismo rs1801282 presente su questo gene si associa ad aumento di rischio di insorgenza di diabete tipo 2

Polimorfismo del Gene IRS1: Il polimorfismo rs1801278 del gene IRS1 ha un importante ruolo nel determinare la suscettibilità verso i principali caratteri fenotipici relativi al diabete di tipo 2, tra cui l'insulino-resistenza.

Polimorfismo del Gene TCF7L2: Il gene TCF7L2 codifica per un fattore di trascrizione (HMG) che svolge un ruolo chiave nell'omeostasi del glucosio ematico. La Variante polimorfica rs7903146 di questo gene è associata ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2.

BDNF - FATTORE NEUROTROFICO CEREBRALE

Predisposizione sindrome dell'ovaio policistico

Il Fattore neutrofico cerebrale (BDNF) è una proteina criticamente coinvolta nella sopravvivenza, crescita e nel metabolismo neuronali. Come le altre neurotrofine influenza le fasi di sviluppo e maturazione del sistema nervoso centrale.

Il BDNF ha anche dimostrato di essere un importante regolatore della maturazione degli ovociti. Dati recenti mostrano che BDNF può essere potenzialmente coinvolto nella patologia dell'insufficienza ovarica precoce (POI).

Uno studio pubblicato sul Journal Gynecological Endocrinology ha valutato le concentrazioni plasmatiche di BDNF in pazienti con diagnosi di POI idiopatico evidenziando che le pazienti con dell'insufficienza ovarica precoce presentavano una concentrazione plasmatica di BDNF significativamente più bassa e ciò si correla con la durata dell'amenorrea.

Diversi studi hanno valutato il ruolo del BDNF nello sviluppo dell'ovaio policistico.

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è uno dei disturbi endocrini più comuni nelle donne in età riproduttiva. Le caratteristiche della patologia sono l'iperandrogenismo, l'anovulazione cronica ed ovaie policistiche. I sintomi più frequenti sono: infertilità, disordini mestruali, irsutismo.

Lo sviluppo del follicolo è un fenomeno complesso e finemente regolato, che coinvolge gonadotropine e un ed altri regolatori intraovarici, come il fattore neurotrofico cerebrale. (BDNF).

Uno studio pubblicato sul Journal Gynecological Endocrinology ha valutato i valori di BDNF nel plasma e nel liquido follicolare in donne affette da PCOS e nelle donne mestruate normali, evidenziando che nel primo caso i livelli di BDNF nel plasma e nel liquido follicolare erano elevati dei valori ottenuti nei controlli sani. Pertanto possiamo ipotizzare che alti livelli di ormone luteinizzante, probabilmente aumentano la secrezione di BDNF nei pazienti con PCOS.

La diminuzione dei livelli di BDNF si associa a predisposizione a un aumento dell'indice di massa corporea (BMI), che può causare problemi per la salute riproduttiva femminile e maschile.

FTO - GENE DELL'OBESITÀ

Aumento dell'indice della massa corporea (BMI)

L'obesità è una malattia cronica caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso corporeo, che ha può provocare gravi conseguenze sulla salute. I fattori determinanti lo sviluppo della patologia sono molteplici: ereditarietà, fattori psicologici, disturbi del comportamento, scorretta alimentazione, sedentarietà, contesto socioeconomico. Rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nel mondo ed è considerato un importante fattore di rischio per lo sviluppo di molti disturbi metabolici quali insulino-resistenza, ipertensione arteriosa, dislipidemie, aterosclerosi, infiammazione cronica di basso grado.

Sono ormai numerose le evidenze scientifiche dell'impatto negativo che sovrappeso e obesità possono avere sulla funzionalità riproduttiva e quindi nell'aumento del rischio di infertilità sia femminile che maschile.

L'obesità materna pregravidica e gravidica è una vera e propria condizione patologica: altera o impedisce l'ovulazione, interferisce con l'annidamento dell'ovulo fecondato con aumento di aborti spontanei, aumenta il rischio di diabete gestazionale. Rappresenta un importante fattore di rischio nella pratica ostetrica poiché risulta associata a un aumentata probabilità di eventi sfavorevoli materni e fetali durante il parto quali preeclampsia, sofferenza fetale, asfissia, parto pre-termine, parto cesareo. Inoltre costituisce un fattore di rischio indipendente di obesità infantile, persistente in età adulta, ed aumento del rischio di malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, diabete. Uomini obesi hanno alterazioni del sonno, del comportamento sessuale, del profilo ormonale, delle temperature scrotali; presentano un maggior rischio di problematiche quali disfunzione erettile, ridotto numero di spermatozoi e qualità dello sperma.

L'obesità è tuttavia un fattore modificabile pertanto risulta fondamentale andare ad agire su tutti quei fattori che ne influenzano lo sviluppo: fattori genetici, alimentazione, sedentarietà. Una delle associazioni più forti tra espressione genica ed obesità comporta l'espressione di un polimorfismo del gene FTO. Studi condotti sull'uomo dimostrano l'azione del gene FTO sia sul sistema nervoso che cardiovascolare con una forte associazione con il BMI (indice di massa corporea), con il rischio di obesità, diabete tipo 2.

Lo screening del polimorfismo permette di mettere in evidenza la predisposizione al sovrappeso ma serve anche come screening preliminare per la predisposizione alla sindrome metabolica, soprattutto se espresso unitamente ai polimorfismi del gene VDR (metabolismo della vitamina D) e al polimorfismo del gene PPARG (metabolismo degli zuccheri). Una volta evidenziata la predisposizione si potrà attuare una corretta compensazione attraverso una alimentazione mirata, una adeguata attività fisica ed una opportuna integrazione.

Da numerose pubblicazioni scientifiche emerge che la strategia di elezione per contrastare l'effetto del polimorfismo è proporre ai soggetti positivi una attività fisica aerobica costante della durata di almeno 40' per seduta giornaliera.