



PANNELLO DNADIETA 1

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

Disturbi legati all'intolleranza genetica al lattosio

L'intolleranza genetica al lattosio (deficienza primaria ed ereditaria) è una condizione molto comune nella popolazione mondiale e rappresenta un problema di notevole rilevanza clinica: circa il 70% della popolazione mondiale è infatti intollerante al lattosio. Esiste però una grande variabilità geografica con un gradiente di frequenza che varia dal 5% nelle popolazioni del Nord Europa al 70-80% nei paesi del Sud Europa, del Mediterraneo e fino al 80-100% nelle popolazioni sud americane, asiatiche e africane. Anche in Italia si osserva una notevole differenza tra le regioni del Nord (40/50%), Centro (56/60%) e Sud (60/80%) ed una media della popolazione intollerante al lattosio di circa il 60%.

È stato ampiamente dimostrato che l'intolleranza genetica al lattosio è riconducibile alla presenza del polimorfismo C/T in posizione -13910 del gene LCT che codifica per l'enzima lattasi, una β -galattosidasi presente sulla superficie apicale dei microvilli dell'intestino tenue e deputata all'idrolisi del lattosio in glucosio e galattosio, zuccheri facilmente assorbibili. Ciò determina che il lattosio non idrolizzato 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. La variante C in omozigosi (genotipo C/C) è associata ad una minor trascrizione del gene LPH con conseguente riduzione dell'attività della lattasi ed è correlata con il fenotipo di intolleranza al lattosio. La variante TT e la variante TC si associano a corretta espressione dell'enzima lattasi e conseguente capacità di digerire il lattosio.

I sintomi correlati all'intolleranza genetica al lattosio sono dose-dipendente, ampiamente variabili nella forma ed in termini di intensità e possono colpire più distretti dell'organismo, tra questi: stato infiammatorio generalizzato, problemi alla cute, dolori muscolari ed articolari, dolori addominali, gonfiore, diarrea, stipsi, flatulenza, colite, cistiti, cefalea, sbalzi di umore, irritabilità, disturbi del sonno, palpitazioni, extra-sistole. In alcuni soggetti si manifestano problematiche alla cute come acne, eczemi, orticaria o sintomi legati all'apparato respiratorio come asma, tosse, naso gocciolante, lacrimazione.

Il lattosio è contenuto negli eccipienti di molti farmaci, pertanto nei soggetti intolleranti può anche interferire con eventuali terapie farmacologiche in atto, rallentandone l'efficacia. L'iter terapeutico prevede l'eliminazione totale di alimenti contenenti lattosio, anche in minime quantità, per un periodo di tempo variabile ma mai inferiore a tre mesi e conseguente aumento di alimenti ricchi in vitamina C e calcio, al fine di ridurre i sintomi che possono presentarsi nei soggetti intolleranti.



PANNELLO DNADIETA 1

APLOTIPI DQ2 E DQ8 - PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA CELIACHIA

Predisposizione genetica alla celiachia

La celiachia è una intolleranza permanente al glutine che insorge in soggetti con determinate varianti genetiche ma sulla quale influisce anche l'esposizione a fattori ambientali scatenanti, in particolare le abitudini alimentari e quindi il quotidiano consumo di glutine, e la presenza di altri fattori genetici. È noto che la malattia celiaca si manifesta quasi invariabilmente nei soggetti che presentano specifici geni del Sistema HLA, codificanti per le due condizioni dette DQ2 e DQ8. Gli eterodimeri HLA DQ2/DQ8 sono molecole in grado di legarsi alla gliadina formando il complesso antigene-anticorpo responsabile dell'attivazione dei linfociti, rilascio di citochine ad azione pro-infiammatoria e danno istologico ai villi intestinali.

Il test genetico mediante la ricerca di HLA-DQ2 e DQ8 presenta un valore predittivo negativo molto forte pertanto se sia il DQ2 che il DQ8 sono assenti non vi è quasi nessuna possibilità di sviluppare la malattia, mentre la loro presenza ha un significato predittivo positivo per lo sviluppo della malattia celiaca. Tuttavia è importante tener presente che il 35% della popolazione generale presenta questi antigeni senza sviluppare nel corso della vita la patologia. Inoltre una più attenta interpretazione dell'assetto HLA aiuta a distinguere diversi valori di rischio nei soggetti predisposti. Negli ultimi anni il test genetico è divenuto pertanto una risorsa sempre più importante nella diagnosi dei casi con clinica, sierologia e biopsia "borderline", per individuare soggetti con familiarità per la malattia celiaca e quindi a rischio di sviluppare la patologia, in individui in cui è difficile proporre l'esame biotico (ad esempio, pazienti in età pediatrica). Inoltre in soggetti che presentano sintomi riconducibili alla celiachia, a cui è stata prescritta una dieta priva di glutine per un periodo di tempo significativo, il test genetico è spesso la sola via diagnostica.

La sintomatologia della malattia celiaca è molto ampia e varia dal bambino all'adulto.

In età adulta la malattia si presenta abbastanza frequentemente (1/100) e può esordire a qualsiasi età, anche oltre i 65 anni. La sintomatologia è caratterizzata da problemi, gastrointestinali quali nausea, diarrea, costipazione, meteorismi, dolori addominali, perdita di peso, e da una serie di sintomi a patologie extra-intestinali, apparentemente non riconducibili alla malattia celiachia. Tra questi: cefalea, affaticamento cronico, stati alterati dell'umore, dolori articolari, dermatiti, stato infiammatorio generalizzato, infertilità e/o aborti spontanei, Infezioni genito-urinarie, patologie oculari, neuropatie periferiche, patologie del cavo orale. Oltre alla manifestazione clinica esistono diverse sindromi genetiche associate alla malattia stessa, come la sindrome di Down, di Turner, di Williams, la fibrosi cistica e la cistinuria. A queste si sommano anche malattie autoimmunitarie associate come la tiroidite di Hashimoto, l'artrite cronica giovanile, l'atassia autoimmune, cirrosi biliare autoimmune e Diabete Giovanile di Tipo 1.



PANNELLO DNADIETA 1

MTHFR (C677T) - METBOLISMO DELL'ACIDO FOLICO

Rischio cardiovascolare

L'acido folico o vitamina B9 o folacina è una vitamina idrosolubile essenziale in tutte le fasi della vita dell'individuo. Non viene sintetizzato dall'organismo e pertanto deve essere assunto con la dieta: il fabbisogno quotidiano in condizioni normali è di 0,4 mg. La RDA (Recommended Daily Allowance, la dose giornaliera consigliata) in condizioni normali è di 400 microgrammi, anche se i più recenti studi consigliano un'assunzione di 1 mg al giorno. Se preso da solo l'acido folico viene assorbito al 100% (da qui l'efficacia dei prodotti d'integrazione alimentare); la percentuale scende all'85% se preso con gli alimenti e al 50% se assunto come folati dai cibi. Anche se assunto in eccesso, non ha effetti collaterali.

L'acido folico è essenziale per la sintesi delle proteine, interviene in tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, nel metabolismo degli aminoacidi, nella produzione di globuli rossi, garantisce il corretto funzionamento del sistema nervoso centrale, interviene a riparare tutti i danni cellulari e contrasta i processi di invecchiamento fisiologico.

Consolidate evidenze scientifiche hanno dimostrato come l'acido folico svolga un'importante azione preventiva nell'insorgenza di patologie cardiovascolari, infarto, ipertensione e sindrome metabolica. Una adeguata concentrazione di questa vitamina infatti abbassa i livelli nel sangue dell'aminoacido omocisteina, considerato fattore di rischio per malattie a carico del sistema cardiovascolare.

Nel 1991 è stata scoperta una variante termolabile dell'enzima MTHFR, la variante genetica C677T, che correlava positivamente con le patologie coronariche arteriose. Tale variante differiva dalla forma enzimatica normale per una sostituzione di una Alanina con una Valina nella sua catena amminoacidica e ciò corrispondeva sulla sequenza genica ad una transizione da Citosina a Timina in posizione 677. La mutazione C677T è comune nella popolazione in generale, con una frequenza variabile nelle diverse popolazioni.

La presenza del polimorfismo C677T (Ala223Val) del gene MTHFR riduce l'attività dell'enzima di circa il 50%: che comporta elevati livelli di omocisteina nel siero o nel plasma (iperomocisteinemia) e una diminuzione dei livelli circolanti di folati.

Questo fenomeno è stato identificato come fattore di rischio per lo sviluppo di:

- ✓ Trombosi arteriosa
- ✓ Malattie coronariche
- ✓ Difetti nel tubo neurale
- ✓ Aborti spontanei

Lo screening genetico permette di evidenziare questa carenza dell'attività enzimatica, la quale è associata in maniera ormai inequivocabile ad un importante difetto metabolico.



PANNELLO DNADIETA 1

VDR (Fokl - Bsm1 - Taql) - METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Salute ossea e sistema immunitario

Con il termine Vitamina D si intende un gruppo di cinque pro-ormoni liposolubili classificabili come: D1 (Ergocalciferolo e lumisterolo), D2 (Ergocalciferolo), D3 (Colecalciferolo), D4 (Diidroergocalciferolo) e D5 (Sitocalciferolo). Le due forme più importanti per la vita sono:

- ✓ l'ergocalciferolo detto anche Vitamina D2, di origine vegetale
- ✓ il colecalciferolo, detto anche Vitamina D3, può essere prodotto negli organismi animali a partire dal colesterolo, per azione dei raggi solari.

La Vitamina D prodotta dall'esposizione solare è la forma inattiva, quindi deve essere successivamente idrossilata e trasformata nella sua forma attiva, la quale potrà esplicare i propri effetti biologici. Tale idrossilazione può avvenire nel fegato (in posizione 25) o nel rene (in posizione 1) per azione del citocromo P420. Il processo di attivazione a 1,25-diidrossi-vitamina D3 avviene attraverso il legame del precursore inattivo con il recettore nucleare (VDR) che controlla direttamente sequenze bersaglio del DNA coinvolte nella sintesi di proteine calcio-trasportatrici.

Il dominio del VDR deputato al legame con il precursore della Vitamina D inattiva può vedere espressi diversi polimorfismi a singolo nucleotide, che hanno un'azione particolarmente rilevante sulla funzionalità del recettore stesso:

- ✓ Polimorfismo Fokl
- ✓ Polimorfismo Bsm1
- ✓ Polimorfismo Taql

Un cattivo funzionamento del VDR, dovuto alla presenza dei polimorfismi sopra descritti, può comportare una importante forma di ipovitaminosi che non si ripercuote esclusivamente sull'asse calcio-fosforo ma può produrre diversi effetti fenotipici ormai ampiamente descritti in letteratura. Tra questi i più significativi sono: predisposizione ad un basso livello di massa ossea, ad un ridotto assorbimento di calcio a livello intestinale e ad una scarsa mineralizzazione ossea, osteopenia (fratture), ipotonia (cadute), alterata funzione immunitaria (rischio di autoimmunità, infezioni acute), aumento del rischio cardiovascolare e di insorgenza del diabete di tipo 2.

In presenza di questi polimorfismi anche l'azione della luce solare e quindi della fotosintesi della Vitamina D appare ridotta in efficacia. Il gene del VDR è stato ampiamente oggetto di studi nel tentativo di spiegare i meccanismi coinvolti nella ereditarietà della massa ossea e di individuare i soggetti predisposti ad una maggiore perdita di tessuto. Infatti tali conoscenze potrebbero avere utili implicazioni in termini di profilassi dell'osteoporosi e di trattamento dei pazienti che presentano un aumentato turnover osseo e rischio di frattura (immobilizzazione, malattie croniche, menopausa, trapianto).



PANNELLO DNADIETA 1

APOC3 - APOLIPOPROTEINA C3

Ipertrigliceridemia e arteriosclerosi

I lipidi, comunemente chiamati “grassi” svolgono un ruolo importantissimo nell’organismo umano.

Il colesterolo è senza dubbio uno dei più conosciuti per il suo ruolo nella formazione delle placche ateromatose. Di esso si conoscono una forma “buona” (HDL) che rimuove il colesterolo dalle arterie, e una “cattiva” (LDL), che al contrario libera il colesterolo nell’endotelio dei vasi. L’aumento e la diminuzione del colesterolo sono influenzati anche dalla qualità degli acidi grassi assunti con la dieta.

Alcune forme di geni legati al metabolismo dei lipidi (gene APOC3) si associano ad un rischio quattro volte superiore di ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia e ad un elevato rischio di insorgenza di infarti, arteriosclerosi e patologie cardiovascolari.

Un risultato positivo del test indica una predisposizione genetica ad uno scorretto assorbimento dei lipidi, questo si traduce in un aumentato rischio cardiovascolare che deve essere correttamente compensato da un’alimentazione povera in grassi saturi.

Pubblicazioni recenti indicano che alterazioni del gene APOC3 sono coinvolte anche nel metabolismo degli zuccheri attraverso i meccanismi di regolazione delle vie di utilizzazione dell’insulina.

Questo test trova particolare utilità per:

- ✓ soggetti con valori ematici elevati di colesterolo e/o trigliceridi
- ✓ soggetti con tendenza ad aumento del peso corporeo
- ✓ soggetti che faticano a perdere peso anche con regimi nutrizionali ipolipidici
- ✓ soggetti in cui si sospetta un alterato metabolismo degli zuccheri

L’apolipoproteina C3 (APOC3) è una lipoproteina capace di legare i lipidi e deputata al trasporto di colesterolo e trigliceridi ai vari tessuti e agli organi, attraverso la circolazione. APOC3 interviene anche nel metabolismo dei trigliceridi inibendo il metabolismo del triacilglicerolo. La variazione C3175G nel gene che codifica per APOC3 è associata ad un aumento dell’attività della proteina, questo può portare ad ipertrigliceridemia, con un rischio circa quattro volte più elevato di insorgenza di patologie cardiovascolari e arteriosclerosi.

In presenza della variante GG, aumenta l’attività di APOC3 e si ha una maggiore concentrazione di trigliceridi nel plasma. In presenza della variante CG, si ha una concentrazione intermedia di trigliceridi dovuta ad una attività moderata di APOC3. La variante CC non è legata a livelli elevati di trigliceridi.



PANNELLO DNADIETA 1

FTO - GENE DELL'OBESITÀ

Predisposizione genetica all'obesità e al sovrappeso

L'obesità è una malattia complessa determinata da fattori ambientali, genetici e comportamentali e rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica nel mondo. Nell'obesità umana il contributo genetico nella maggior parte dei casi è dovuto a un difetto multi genico: esistono infatti fattori genetici in grado di favorire o meno la capacità di perdere peso e di mantenerlo basso. Gli studi di associazione genomica ad ampio spettro (GWAS, Genome-wide association studies) hanno identificato l'associazione tra obesità e polimorfismi a singolo nucleotide in diversi geni.

FTO (Fat Mass- And Obesity-Associated Gene) è uno dei geni più fortemente correlati con un incremento del rischio di sviluppare obesità: è in grado di attivare o disattivare la funzione di numerosi geni implicati nelle regolazioni metaboliche dell'organismo e nella regolazione stessa della sensazione di appetito. È stato dimostrato che il 67 % degli individui con una determinata variante genica del gene FTO ha un'alta probabilità di sviluppare l'obesità rispetto a chi non presenta nessuna variante. In uno 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.

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. Analizzando i dati, le persone con due copie (omozigoti) di una variante genica del FTO (rs 9939609) avevano in media circa tre chili in più rispetto a chi non possedeva nessuna copia di questa variante. Tale dato indica in modo inequivocabile che esiste un'associazione tra il gene FTO e l'obesità.

Il primo studio con la tecnica di GWAS (Genome 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. Un altro studio condotto su un gruppo di adolescenti europei, ha portato all'evidenza che incrementando la durata dell'attività fisica settimanale, la predisposizione genetica associata al polimorfismo genico di FTO sembra spegnersi. Dai numerosi studi condotti su FTO si evince che apportando opportune modifiche nello stile di vita può aiutare le persone geneticamente predisposte a prevenire lo sviluppo dell'obesità, annullando gli effetti del polimorfismo. Pertanto, nella terapia all'obesità, vista la multifattorialità dell'eziologia e la molteplicità degli interventi terapeutici possibili, è auspicabile un trattamento integrato che preveda un piano nutrizionale personalizzato sulla base della genetica individuale affiancato ad un programma di attività fisica costante.



PANNELLO DNADIETA 1

PPARG IRS1 TCF7L2 - METABOLISMO DEGLI ZUCCHERI

Rischio diabete tipo2

Secondo i dati pubblicati nel 2017 dalla World Diabetes Federation nel mondo sono 425 milioni le persone che vivono con il diabete (1 adulto su 11) e 212 milioni (1 adulto su 2) non sanno di averlo.

In Italia, l'Istituto nazionale di statistica (Istat) stima che nel 2016 le persone con diabete noto sono oltre 3 milioni e 200 mila, cioè il 5,3% dell'intera popolazione mentre circa il 3% delle persone tra i 35 ed i 69 anni non sono a conoscenza di avere la malattia.

A fronte di questa drammatica situazione, nell'ultimo decennio sono stati pubblicati importanti studi clinici che hanno dimostrato che il diabete tipo 2 è una malattia prevenibile principalmente attraverso modificazioni dello stile di vita, rendendo possibile la riduzione del rischio di circa il 60%.

La prevenzione del diabete costituisce quindi l'unica arma per fronteggiare un problema sanitario e sociale che rischia di essere non più gestibile nel prossimo futuro.

Il diabete è una malattia cronica ad elevato impatto sulla qualità di vita delle persone affette. La malattia, inoltre, compare sempre più frequentemente in età più giovane, presentando quindi un maggior rischio di complicanze invalidanti in età lavorativa piuttosto che nell'età senile.

Le persone con diabete in Italia hanno una aspettativa di vita inferiore del 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica.

Il diabete tipo 2 è malattia complessa ad eziologia multifattoriale che ha, tra gli altri fattori patogenetici, anche una componente genetica che agisce appunto come fattore di rischio.

Gli studi di associazione genomica ad ampio spettro (GWAS, Genome-wide association studies) hanno identificato l'associazione tra diabete di tipo 2 e polimorfismi a singolo nucleotide in diversi geni.

Il test prevede lo screening di tre polimorfismi validati per la predisposizione al diabete di tipo due: PPARG, IRS1, TCF7L2.

Uno screening condotto in giovane età, 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.