

Prof. a C. Dott. DAMIANO GALIMBERTI

MEDICO CHIRURGO – n° albo 40785 (MI)

Specialista in: SCIENZA DELL'ALIMENTAZIONE E DIETETICA

Presidente dell'A.M.I.A. - Associazione Medici Italiani Antiaging

Prof a C. in Nutrigenomica, Epigenetica e Medicina Antiaging

Università di Catania – Cattedra di Biochimica e Patologia Clinica

Direttore del corso di Nutrigenomica & Epigenetica

International School of Medical Sciences – EMFCSC - Erice

Docente in Scienza dell'Alimentazione e Nutrigenomica

Master Medicina Estetica – Università di Camerino

Direttore del Master in Nutrigenomica e Nutraceutica

Consorzio Universitario Humanitas

Studio: P.le Maciachini, 11 – 20159 Milano

Tel. (02) 688.32.06 – Tel./Fax (02) 668.044.02

c – mail: damiano.galimberti@gmail.com

pec: damiano.galimberti.5pum@PEC.MI.omceo.it

web: www.damianogalimberti.it

Milano, 4 marzo 2022

Antonio Pizzarella

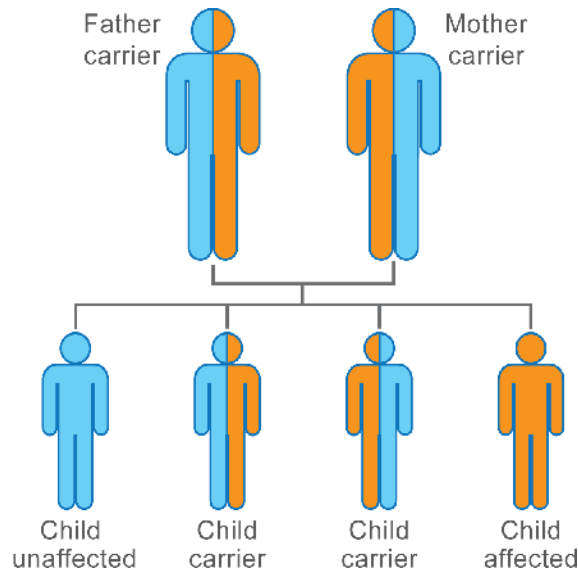
Toxic Element Clearance Profile

NON sussiste alcuna significativa intossicazione, se non relativamente al Gadolino, spesso impiegato nella diagnostica per immagini, ma che non può influenzare sfavorevolmente il quadro clinico attuale. Utile rinforzare in tal senso l'apporto di zinco e del glutathione, ma l'ideale per quest'ultimo sarebbe sfruttare la via endovenosa.

DNA test - commento

LEGENDA

Come già spiegato in precedenza, l'indicazione di incremento del rischio (varianti sfavorevoli) è basata su studi statistici che associano l'incidenza del disturbo o del dismetabolismo al genotipo individuale. L'incremento del rischio tuttavia non implica necessariamente l'insorgere di una patologia ad esso direttamente associabile.



Riferimento/tipo “normale”: NESSUN ALLELE (CARRIER) RECA LO SNP

Riferimento / tipo “eterozigote”: UN SOLO ALLELE (CARRIER) RECA LO SNP

Riferimento / tipo “omozigote”: ENTRAMBI GLI ALLELI (CARRIERS) RECANO LO SNP

Per **variante responsiva** si intende un genotipo associato ad appurate interazioni gene/ambiente e permette di individuare l’azione specifica (stile di vita, attività fisica, alimentazione, ecc.), che risulta più appropriata in relazione all’assetto genetico.

Per **variante favorevole** si intende un genotipo associato ad effetti positivi / protettivi sulla salute.

Per **variante sfavorevole** (*rischio/risk*) si intende un genotipo direttamente associato a rischi per la salute e/o a squilibri delle funzioni fisiologiche dell’organismo e sottende la necessità di individuare misure preventive precoci e/o la necessità clinica di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici.

Esempio:

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
SNP-X Esempio: G>A Pos. -75 Promoter	(G/G) NESSUN ALLELE PORTA LO SNP	ok	ok	!

Infine risulta importante ricordarLe come ogni singolo gene possa presentare polimorfismi sfavorevoli, favorevoli o di nessuna conseguenza clinica. **L’importante è poi la valutazione complessiva dell’intero quadro dei polimorfismi analizzati, assegnando a ciascuno di essi il “giusto” peso statistico, ai fini di arrivare, da parte dello specialista, ad un’interpretazione finale del test genomico effettuato.**

Alcuni simboli posti in corrispondenza delle suscettibilità prese in esame, sintetizzano lo status:



CONDIZIONE FAVOREVOLE: NESSUNA RESTRIZIONE



CONDIZIONE PARZIALMENTE SFAVOREVOLE: PRESTARE ATTENZIONE



CONDIZIONE SFAVOREVOLE: INTERVENIRE ATTIVAMENTE

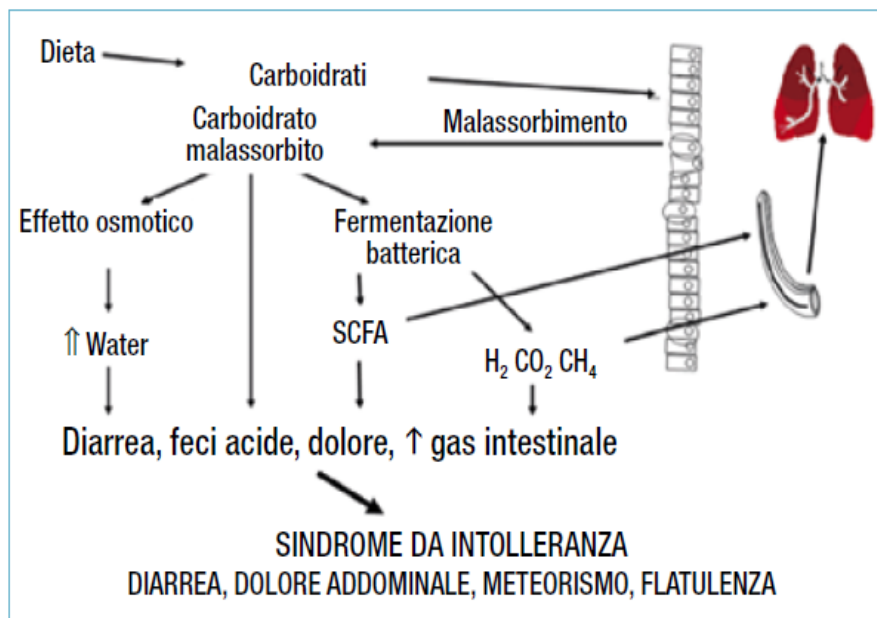
REPORT SCIENTIFICO

Di seguito Le vengono evidenziati gli aspetti più importanti emersi con l'analisi genomica da Lei eseguita; seguirà una spiegazione più analitica.

INTOLLERANZE E SENSIBILITA' NUTRIZIONALI

- Assenza di aumento della suscettibilità genetica verso l'intolleranza al glutine.
- Lenta e quindi NON fisiologica metabolizzazione della caffeina, con presenza di ipersensibilità nei confronti della stessa. Slow metabolizer.
- Lenta e quindi NON fisiologica metabolizzazione dell'alcool, con conseguente presenza di ipersensibilità nei confronti dello stesso. Slow metabolizer.
- Moderato aumento della sensibilità verso il sale.
- PRESENZA di intolleranza primaria al lattosio, da deficit nella biosintesi delle lattasi. Questa intolleranza è frequentemente coinvolta nelle problematiche del colon, a causa del malassorbimento intestinale che induce e dell'extra-lavoro richiesto alla flora microbica intestinale (vd. figura).

- L'intolleranza al lattosio espone ad un maggior rischio di malassorbimento del calcio, che influenza negativamente il metabolismo osseo.
- L'intolleranza al lattosio, in caso di concomitante assunzione frequente di cibi suoi apportatori, induce un più facile incremento ponderale.
- L'intolleranza al lattosio induce condizioni di diffuso gonfiore (meteorismo addominale) e spesso è concausa di ritenzione idrica.
- L'intolleranza al lattosio è concausa di gastro-enteropatie e rinforza condizioni cefalgiche.
- L'intolleranza al lattosio contribuisce a favorire una sensazione di diffuso malessere anche accompagnato da senso di stanchezza.



DETOSSIFICAZIONE – OSSIDAZIONE - INFIAMMAZIONE

- Nell'insieme fisiologica capacità detossificante e detossinante.
- Sussiste solo una non ottimale funzionalità della fase I di detossificazione epatica. Ne deriva una più facile attivazione dei carcinogeni ambientali di contatto inalatorio, topico piuttosto che orale.
- Efficienza della funzionalità relativa alla fase II di detossificazione epatica, con fisiologica eliminazione delle sostanze cancerogene introdotte o formatesi nell'organismo, a causa

della assenza di delezione in seno a GSTM1 e a GSTT1, importanti enzimi detox dell'organismo.

- Fisiologica capacità antiossidante in seno alla SOD2.
- Nell'insieme sussiste una marcata tendenza verso l'inflammaging, legata a una tendenza genetica verso una ridotta biosintesi di molecole anti-infiammatorie (interleukina-10), assimilabili ai "pompieri" pronti a spegnere i focolai d'incendio accesi nell'organismo.
- Sussiste quindi una tendenza genetica verso un marcato squilibrio pro-infiammatorio, con conseguente aumento della suscettibilità verso le patologie ad esso correlabili: cardiopatia ischemica, malattie gastro-enteriche, malattie osteo-articolari, neuro-infiammazione ed associato declino cognitivo, neoplasie aspecifiche (vd. figura). Fondamentale tenere monitorato il ratio omega6/omega3, attraverso il test degli eicosanoidi od omega screening. Indicata altresì una alimentazione "anti-infiammatoria".



SENSIBILITA' AI NUTRIENTI

- Aumento moderato della predisposizione genetica verso condizioni dislipidemiche.
- NON fisiologica funzionalità del recettore della vitamina D.
- Assenza di significativo aumento della sensibilità ai carboidrati né di aumento della predisposizione genetica verso forme di insulino-resistenza nè verso il diabete di tipo 2.

- Presenza di tendenza genetica verso forme di iperomocistinemia, che in caso di valori superiori alle 13 umol/l comporterebbe un aumento significativo del rischio di ictus e malattia cardio-vascolare; metabolismo dei folati e della vitamina B NON fisiologico.

COMMENTO CLINICO



INTOLLERANZE E SENSIBILITA' ALIMENTARI

LATTASI

T>C POS. -13910



INFORMAZIONI GENERALI

L'intolleranza al lattosio è l'incapacità di digerire quantità significative di lattosio, lo zucchero che si trova in maggior quantità nel latte. **L'intolleranza al lattosio è causata da scarsità dell'enzima lattasi prodotto dalle cellule esposte sulla superficie dell'intestino tenue.** La lattasi scinde il lattosio in due forme di zucchero più semplici detti glucosio e galattosio, che vengono poi assorbiti nel flusso sanguigno. Senza la lattasi, il lattosio nel latte non può essere scisso e quindi assorbito. Il lattosio non riesce a passare facilmente attraverso la parete dell'intestino nel flusso sanguigno, pertanto rimane nell'intestino. Rapidamente i batteri intestinali cominciano a metabolizzare il lattosio. **In tal modo producono grossi quantitativi di gas attraverso la fermentazione. Il gas causa un certo numero di sintomi addominali non piacevoli come crampi allo stomaco, rigonfiamento, flatulenza e, a volte, diarrea.**

Test genetici per la mancanza di lattasi possono integrare metodi indiretti per la determinazione individuale del rischio di malassorbimento del lattosio e di osteoporosi. L'intolleranza geneticamente determinata al lattosio in età adulta interessa più del 30% della popolazione italiana. Inoltre, **l'analisi del polimorfismo permette di distinguere tra intolleranza al lattosio tipica dell'età adulta e la forma indotta secondariamente da un dato ambiente, come l'intolleranza al lattosio, in conseguenza di particolari malattie gastrointestinali e/o di esposizione a parassiti intestinali.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RICONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
LCT T>C Pos. -13910	MUT : (C/C) ENTRAMBI GLI ALLELI PORTANO LO SNP			!!

COMMENTO

Nel Suo caso si è riscontrato un genotipo C/C: esiste pertanto una genetica intolleranza al lattosio. Importante pertanto eliminare la presenza del latte così come dei suoi derivati (yogurts e latticini principalmente).

In generale cerchi quindi di evitare l'uso di prodotti di latteria che contengono lattosio (latte, burro, alcuni formaggi freschi e poco stagionati, ecc.), così come l'uso di prodotti non di latteria che possono contenere lattosio come additivo alimentare (siero di latte, residui secchi del latte, ingredienti modificati a base di latte, ecc.).

Quando non si può evitare l'assunzione di lattosio o si sceglie coscientemente di assumerne, si consiglia l'uso di supplementi enzimatici della lattasi, così come di cure con fermenti lattici. Questa condizione, se trascurata, facilmente evolve NEL TEMPO in disbiosi intestinale, con conseguenti problemi di dispepsia, sensazione di pesantezza di stomaco e sonnolenza postprandiale, nonché di meteorismo (gonfiore addominale) ed irregolarità dell'alvo. In caso di frequente consumo di prodotti contenenti lattosio si incorrerebbe più facilmente in un incremento ponderale.

In relazione a quanto emerso, ai fini di un effettivo beneficio, sarebbe comunque indicata l'eliminazione dei cibi contenenti lattosio. Ricordarsi però che il tradizionale parmigiano reggiano così come il grana padano, laddove stagionati oltre 30 mesi, sono pressochè privi di lattosio.

Va ricordato, tuttavia, che tutti i tipi di latte in commercio (vaccino, di capra, di pecora, di bufala, scremato o intero, in polvere o in pasta) e tutti i prodotti caseari (formaggi freschi e poco stagionati, yogurt, gelati, panna, crema, fiordilatte) contengono lattosio, fatto salvo particolari qualità. Oltre a questi ci sono alimenti che contengono lattosio anche se non ce lo si aspetterebbe, come la margarina, pane bianco, condimenti per insalate, alcune caramelle, salumi (soprattutto mortadella e speck), biscotti ed altri dolci. Se presente in tracce NON costituisce problema.

NOTA:

**PREVALENZA DEL DNA TEST RISPETTO AL BREATH TEST NELLA DIAGNOSI DI INTOLLERANZA PRIMARIA AL LATTOSIO DA DEFICIT DI LATTASI
BREVE LETTERATURA INTERNAZIONALE.**

1. *Br J Nutr.* 2010 Sep;104(6):900-7. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. [Pohl D](#), [Savarino E](#), [Hersberger M](#), [Behlis Z](#), [Stutz B](#), [Goetze O](#), [Eckardstein AV](#), [Fried M](#), [Tutuian R](#). Abstract Conclusion. Genetic testing has an excellent agreement with the standard lactose H2-BT, and **it may replace** breath testing for the diagnosis of LD.
2. *Rev Med Chil.* 2012 Sep;140(9):1101-8. Comparative performance of symptoms questionnaire, hydrogen test and genetic test for lactose intolerance. [Rollán A](#), [Vial C](#), [Quesada S](#), [Espinoza K](#), [Hatton M](#), [Puga A](#), [Repetto G](#). Abstract Conclusion: genotype C/C_13910 is responsible for hypolactasia in this population. H2 and genetic tests are simple and similarly accurate to diagnose lactose intolerance in adults.

3. *Acta Cir Bras. 2013;28 Suppl 1:77-82. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. [Mattar R](#), [Basile-Filho A](#), [Kemp R](#), [dos Santos JS](#). Abstract Conclusion: quick test is highly sensitive and specific for hypolactasia diagnosis and indicated those patients with symptoms of lactose intolerance.*

SENSIBILITA' ALCOOL

ADH1c



INFORMAZIONI GENERALI

La sensibilità all'alcool dipende dalla velocità con cui l'alcool viene metabolizzato dall'enzima alcol deidrogenasi, che lo trasforma nel composto tossico acetaldeide, trasformata a sua volta in acetato, non tossico, da un altro enzima chiamato aldeide-deidrogenasi: Alcol Etilico-->Acetaldeide-->Acetato.

L'acetaldeide, oltre a provocare danni sul DNA ed essere cancerogena, è responsabile dei malesseri dovuti all'eccessivo consumo di alcool. Persone con una variante del gene ADH1C sono metabolizzatori lenti e tendono ad avere un'alcolemia più elevata in seguito ad ingestione di alcool.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
ADH1C Ile349Val	WT : (Ile/Ile) NESSUN ALLELE PORTA LO SNP		ok	

COMMENTO

Il test genetico ha evidenziato il genotipo fisiologico, che metabolizza velocemente l'alcool, conseguentemente **NON** sussiste una ipersensibilità nei suoi confronti.

SENSIBILITA' ALLA CAFFEINA



INFORMAZIONI GENERALI

Una delle sostanze maggiormente metabolizzate dal CYP1A2 è la **caffaina** (1,3,7-trimetilxantina). La caffeina, che è lo stimolante più consumato a livello mondiale, è metabolizzato prevalentemente dal citocromo P450 1A2 (CYP1A2) nel fegato. Il CYP1A2 è responsabile di circa il 95% del metabolismo della caffeina e dimostra una grande variabilità individuale nell'attività enzimatica. Una sostituzione polimorfica

in pos. -163 del gene CYP1A2 **diminuisce l'inducibilità dell'enzima, misurata attraverso il rapporto fra la caffeina presente nel plasma o nell'urina ed i metaboliti della caffeina dopo aver assunto una dose di caffeina, e causa un metabolismo diminuito della caffeina.**

Il caffè è una fonte primaria di caffeina ed è coinvolto nello sviluppo di malattie cardiovascolari come l'infarto acuto del miocardio (IMA). Cornelis et al. hanno condotto uno studio esteso (2014 casi con un primo IMA non fatale e 2014 controlli) per determinare se il polimorfismo C>A pos. -163 modifichi l'associazione tra il consumo di caffè ed il rischio di IMA acuto e non fatale. Ebbene, hanno trovato che **l'assunzione di caffè era associata con un aumento del rischio per il IMA acuto solo negli individui con un basso metabolismo della caffeina**, fatto che suggerisce che la caffeina giochi un ruolo importante in questa associazione.

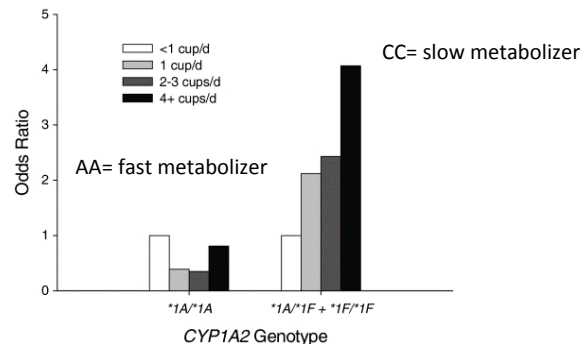
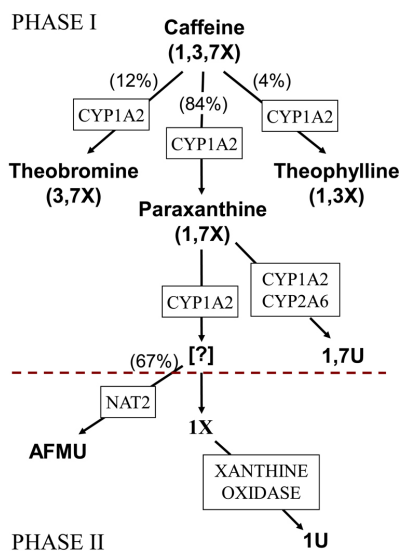
ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
CYP1A2 C>A Pos. -163	WT: (A/A) NESSUN ALLELE PORTA LO SNP		ok	

COMMENTO

Si è riscontrato il genotipo omozigote fisiologico A/A, che consente una veloce metabolizzazione della caffeina; non sussiste pertanto una ipersensibilità nei suoi confronti.

CYP1A2 and Caffeine metabolism



Individuals who are **homozygous or heterozygous for the CYP1A2*1F allele** are 'slow' caffeine metabolizers.

Thus for these individual increased intake of caffeine seems to be associated with a concomitant increase in the risk of **non-fatal myocardial infraction (MI)**.

GB GIDARO 4/7/2015

Breve citazione bibliografica

Palatini P et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. J Hypertens. 2009 Aug;27(8):1594-601.

Cornelis MC et al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. JAMA. 2006 Mar 8;295(10):1135-41.

SENSIBILITA' AL SALE -



INFORMAZIONI GENERALI

L'enzima che converte l'angiotensina (ACE) degrada la bradichinina, un peptide cardiaco protettivo e gioca un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna e nel bilanciamento degli elettroliti attraverso l'idrolizzazione dell'angiotensina I in angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasopressore ed un peptide che stimola l'aldosterone, mantenendo l'omeostasi cardiovascolare. Il gene umano dell'ACE porta un polimorfismo inserzione (I) / delezione (D). **Il genotipo I/I è associato ad alti livelli plasmatici di ACE, che fanno aumentare la concentrazione di angiotensina II. Questo fatto si riflette in una maggior predisposizione genetica per l'ipertensione. Il genotipo I/I è ulteriormente considerato come un (debole) marcatore di rischio genetico per l'infarto del miocardio e per l'ipertrofia del ventricolo sinistro.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
ACE Ins>Del Intron 16	MUT : (Del/Del) ENTRAMBI GLI ALLELI PORTANO LO SNP FAVOREVOLE		ok	

COMMENTO

La variante allelica sfavorevole I NON è stata riscontrata nel suo DNA; NON sussiste quindi una ipersensibilità nei confronti del sale. Questa condizione favorisce il controllo nutrizionale della pressione arteriosa. Trattasi quindi di mutazione in questo contesto favorevole.

Breve citazione bibliografica

Giner V et al. *Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. Hypertension. 2000 Jan;35(1 Pt 2):512-7.*

GLUTINE



INFORMAZIONI GENERALI

La **malattia celiaca** è un'intolleranza permanente alla gliadina, la frazione alcol solubile del glutine, che è un insieme di proteine presenti nei cereali quali frumento, orzo, avena, segale, miglio, kamut e farro.

L'intolleranza al glutine causa nell'intestino tenue una progressiva atrofia dei villi intestinali, strutture deputate all'assorbimento dei nutrienti, determinando un quadro di malassorbimento, la cui gravità è proporzionale all'estensione della superficie intestinale danneggiata ed alla intensità dell'intolleranza. Le

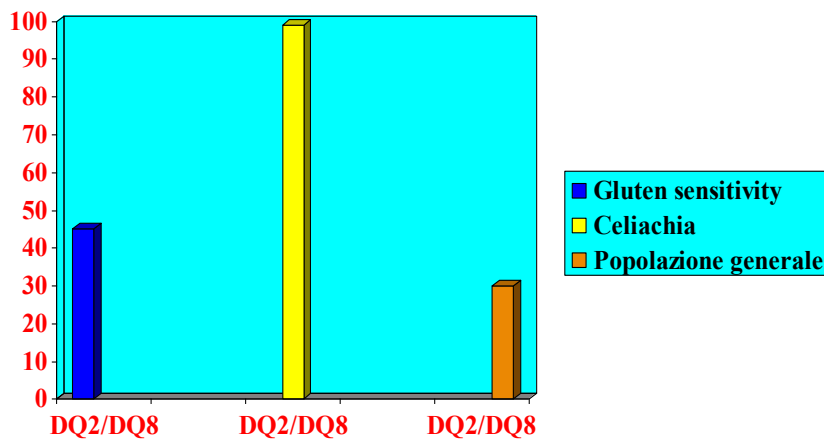
cause sono sia genetiche che ambientali.

Da un **punto di vista genetico**, la malattia celiaca è associata alla presenza dei geni HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Il 90% dei pazienti con malattia celiaca presenta il gene HLA-DQ2; una minoranza dei pazienti presenta invece il gene HLA-DQ8.

La positività a DQ2 o DQ8 non significa diagnosi di malattia, ma un'aumentata probabilità di avere la vera e propria malattia celiaca.

La negatività a DQ2 o DQ8 significa invece una probabilità così bassa di sviluppare la malattia che permette di escludere la diagnosi di malattia celiaca o di intolleranza al glutine.

La positività ad uno solo dei due geni, inquadra una sorta di forma intermedia, in cui sussisterebbe comunque una sorta di ipersensibilità nei confronti del glutine, che andrebbe conseguentemente assunto riducendone frequenza e carico.



Per approfondire si rimanda agli atti seguenti:

June 21, 2011 Session: Gluten sensitivity Chairs Katri Kaukinen, FI – Bana Jabri, US

Joe Murray, US Introduction

Detlef Schuppan, US Molecular basis of wheat induced innate immune responses

Jessica Biesikierski, AU Self-diagnosis of non-coeliac gluten intolerance by Australian adults

Margit Brottveit, NO Influence of personality on gluten induced symptoms in coeliac disease and non-coeliac gluten intolerance.

Umberto Volta, IT Serological tests in gluten sensitivity (non coeliac gluten intolerance)

Anna Sapone, IT Antibodies against alpha gliadin (AGA) and deamidated gliadin peptides (DGP) in patients with autistic spectrum disorder (ASD)

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RICONTRATA

A PLOTIPO POSITIVO: presenza dell'eterodimero DQ2.

COMMENTO

Il test genetico indica che non si può escludere la predisposizione alla malattia celiaca piuttosto che una condizione di semplice "gluten sensitivity". Con questo genotipo, infatti, 1 persona su 35 sviluppa la malattia celiaca, mentre in Italia la media stimata è di 1 soggetto su 100/150 persone.

Di base non si configura pertanto una vera e propria condizione di malattia celiaca, ma comunque un moderato aumento del rischio di incorrere in una sorta di ridotta tolleranza, rispetto alla media della popolazione, nei confronti del glutine. Oggi questa realtà è inquadrata

sotto al termine di “gluten sensitivity”, che definisce proprio quelle condizioni di negatività sierologica e di positività genomica.

In particolare la gluten sensitivity, definita anche sensibilità al glutine non celiaca, è una sindrome caratterizzata da molteplici sintomi gastro-intestinali (meteorismo addominale, pesantezza post prandiale, digestione lenta, dispepsia, pirosi gastrica, etc) e/o extra-intestinali (anemia, osteopenia, crampi muscolari, artralgie diffuse, dermatiti, caduta dei capelli, cefalee, etc), che si manifestano in breve tempo dopo l’assunzione di cibi contenenti significative quantità di glutine e che migliorano o scompaiono dopo l’eliminazione o la riduzione del glutine in soggetti in cui è stata esclusa la diagnosi di celiachia sulla base della negatività della sierologia e/o della dimostrazione di una mucosa intestinale normale, nonché la diagnosi di allergia al grano mediante negatività di IgE e Prick test specifici per il grano.

Ne consegue la necessità non di una sua totale eliminazione, ma semplicemente di ridurne in modo moderato l’assunzione (carico) e la frequenza di quest’ultima. La sintomatologia è infatti subdola e a volte manifesta le sue conseguenze negative in là negli anni, anche semplicemente come neuropatie periferiche tardive.

INFLAMMAGING – DETOSSIFICAZIONE – CAPACITA’ ANTIOSSIDANTE

TUMOR NECROSIS FACTOR alfa



INFORMAZIONI GENERALI

Il gene del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), **codifica per una citochina pro-infiammatoria pleiotropica cioè in grado di svolgere numerose funzioni di regolazione sulle risposte immunitarie.** Il TNF α è anche un importante mediatore delle risposte infiammatorie sia acute che croniche. La concentrazione del TNF α aumenta durante i danni vascolari prodotti dalla formazione di trombi, questo fattore **promuove le cellule endoteliali danneggiate stimolandole a produrre le molecole di adesione.** **Quindi favorendo l’adesione alle cellule endoteliali il TNF α si comporta come un fattore promuovente l’aterogenesi** e il danno vascolare causa dell’infarto. Il TNF è inoltre coinvolto in numerosissimi processi, come la morte apoptotica delle cellule, la proliferazione, il differenziamento, la cancerogenesi e la replicazione virale.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RICONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
TNF	WT : (G/G) <small>NESSUN ALLELE PORTA LO SNP</small>		ok	

COMMENTO

Il fattore di necrosi tumorale (solitamente abbreviato come TNF, dall'inglese Tumor necrosis factor) è una interleukina coinvolta nell'inflammaging sistemico ed è membro di un gruppo di citochine che stimolano la reazione della fase cosiddetta acuta. Il TNF è coinvolto in numerosissimi processi come la morte delle cellule, la proliferazione, il differenziamento, la cancerogenesi e la replicazione virale.

Nel Suo DNA NON si è riscontrato questo polimorfismo sfavorevole. Non viene quindi influenzato negativamente il profilo immunologico.

INTERLEUKIN 10

G>A POS. -1082



INFORMAZIONI GENERALI

La citochina interleuchina 10 (IL-10) limita fisiologicamente l'infiammazione e **ne abbassa i livelli**. Malattie legate all'età iniziano e peggiorano in seguito ad infiammazioni sistemiche; al contrario, variazioni genetiche che determinano l'aumento della produzione di citochine anti-infiammatorie sono state viste in associazione con un invecchiamento sereno: un polimorfismo nella regione del promotore è stato visto regolare i livelli di IL-10. Un'adenina (A) a -1082 nella regione del promotore del gene per l'IL-10 è associata con una bassa produzione di IL-10, mentre una guanina (G) lo è con un'alta produzione di IL-10.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
IL10 G>A Pos. -1082	MUT: (A/A) ENTRAMBI GLI ALLELI PORTANO LO SNP SFAVOREVOLE			!!

COMMENTO

L'interleukina IL-10 regola le risposte infiammatorie e presenta una attività immunosoppressiva. Nel Suo DNA è stata rilevata la variante allelica sottoforma di genotipo omozigote (A/A) **marcatamente sfavorevole**.

Il genotipo A/A porta infatti ad una NON fisiologica capacità di sintetizzare interleukine anti-infiammatorie, i cosiddetti "pompieri" che possono essere chiamati a spegnere i focolai di incendio che potrebbero accendersi nel proprio organismo e che, dato questo profilo genetico, tendono ad essere prodotti in quantità ridotta, rispetto alla media della popolazione, favorendo conseguentemente l'inflammaging.

INTERLEUKIN 6

G>C POS. -174



INFORMAZIONI GENERALI

L'interleuchina 6 (IL-6) è una citochina multifunzionale ed è coinvolta nell'amplificazione della risposta infiammatoria. E' stato suggerito che un polimorfismo nella regione del promotore (G>C Pos. -174) moduli i livelli plasmatici dell'IL6. **Nel caso di un loro incremento oltre i livelli fisiologici, si avrebbe un'eccessiva risposta infiammatoria verso le noxae patogene. Questa condizione comporterebbe, se non modulata da altri fattori enzimatici, un sottofondo pro-infiammatorio, nocivo per la salute e per l'aspettativa di vita individuale.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

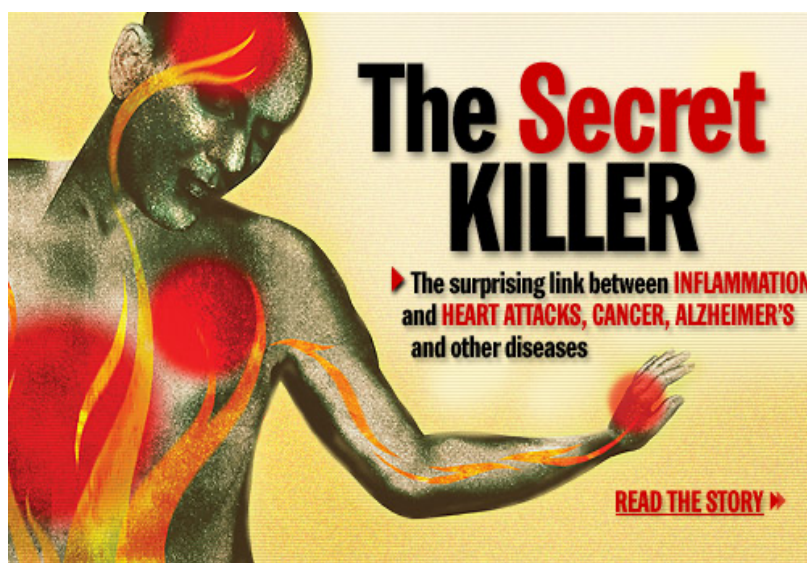
GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
IL6 G>C Pos. -174	HET : (G/C) UN ALLELE PORTA LO SNP SFAVOREVOLE			!

COMMENTO

Nel Suo DNA si è riscontrata la variante eterozigote lievemente sfavorevole, che comporta una tendenza verso una risposta infiammatoria moderatamente più accentuata rispetto alla media della popolazione, con conseguente aumento di per sé della suscettibilità verso l'infiammaging ed il logoramento dell'organismo.

E' come se si avesse una costituzione genetica che favorisse la formazione e produzione di "piromani", i principali "attori" del processo infiammatorio, in quantità NON del tutto fisiologica e quindi eccessiva.

COMMENTO GLOBALE



Nell'insieme sussiste uno squilibrio infiammatorio: sia una tendenza verso una eccessiva e NON del tutto fisiologica biosintesi delle principali molecole pro-infiammatorie (IL-6), sia una marcata

riduzione nella capacità di contenimento dei processi infiammatori, data la carenza di “pompiers”, cioè delle principali interleukina anti-infiammatorie (IL-10).

Un accentuato inflammaging comporta un aumento della suscettibilità verso le patologie infiammatorie cardiovascolari (ischemia cardiaca) e verso la neuro-infiammazione. L’inflammaging è anche alla base delle patologie cronico-degenerative sia osteo-articolari, sia neoplastiche. Importante pertanto contenerne gli effetti.

SOD 2



INFORMAZIONI GENERALI

I radicali liberi non si possono vedere né sentire, sono subdoli e silenziosi, eppure rappresentano un’importante minaccia per il nostro organismo, perché ne possono minare l’integrità, esercitando una vera e propria aggressione cellulare, **chiamata stress ossidativo**.

In condizioni ottimali l’organismo di una persona sana si difende dallo stress ossidativo attraverso un proprio sistema antiossidante, mediante meccanismi enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutazione) e non enzimatici (vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi, bioflavonoidi, altre sostanze ad azione antiossidante). Questi meccanismi però sono in grado di neutralizzare solamente quella piccola quantità di radicali liberi che si formano fisiologicamente nella cellula, mentre sono insufficienti a fronteggiare uno stress ossidativo vero e proprio.

In particolare lo stress ossidativo può essere definito come un tipo particolare di stress **chimico**, indotto – a livello **locale e/o sistemico** – dalla presenza, in un organismo vivente, di un **eccesso di specie chimiche ossidanti (SCO)**, generalmente – ma non esclusivamente – centrate sull’ossigeno (reactive oxygen species, **ROS**), **secondario ad un’aumentata produzione** delle stesse e/o a **una ridotta efficienza** dei fisiologici sistemi di **difesa antiossidanti**, preposti al loro controllo.

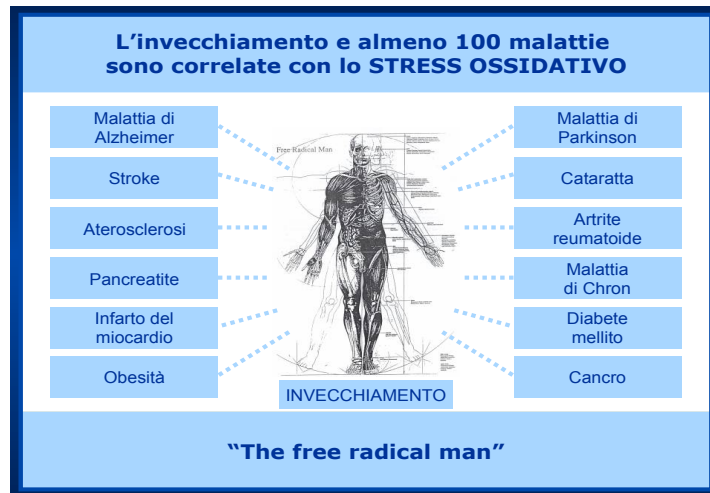
Un aumento dei radicali liberi oltre il valore considerato normale produce pertanto dei danni a livello cellulare, danni che non sono immediati ma che si manifestano inevitabilmente nel tempo, con una compromissione della funzionalità delle cellule. **Varie sono le cause** che possono favorire un aumento oltre la soglia di normalità di questi radicali liberi.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
SOD2	HET : (T/C)			!

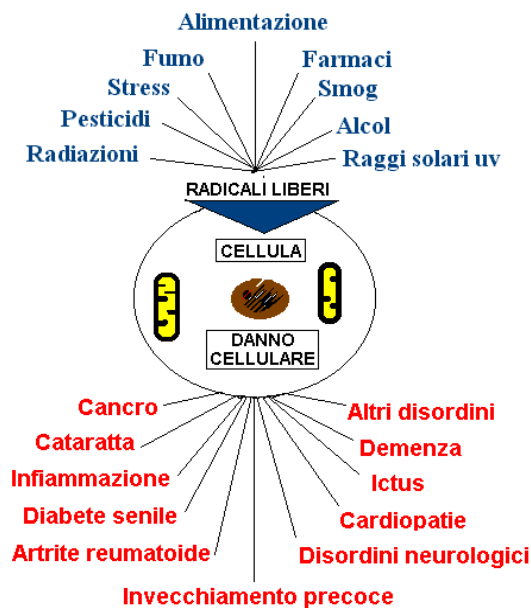
COMMENTO

Il Suo Snip è associato ad una funzione enzimatica antiossidante lievemente indebolita, rispetto alla media della popolazione, a causa della mutazione eterozigote sfavorevole che riguarda il gene della superossido-dismutasi (SOD2).



La produzione degli "anti-ruggine" naturali NON è quindi del tutto fisiologica. Sotto il profilo della salute si risulta più esposti alla "ruggine", cioè a squilibri della bilancia ossidativa, che contribuiscono al logoramento dell'organismo (vd. immagini).

Indicata una terapia con antiossidanti, soprattutto nei mesi estivi e una alimentazione che incrementi la presenza di cibi ad alto potere anti-ossidante nella dieta quotidiana, come di seguito suggerito.



DETOSSIFICAZIONE



La S-transferasi del glutatione M1 (**GSTM1**) è in grado di detossificare gli elettrofili reattivi che possono agire come mutageni ed il genotipo nullo della GSTM1 **può aumentare l'effetto della carcinogenesi, in particolare in caso di abitudine al fumo di sigaretta.**

Una delle principali reazioni di detossificazione della fase 2 è la coniugazione con glutatione operata dagli enzimi Glutatione-S-Transferasi (classi: alpha, mu, pi, theta, and zeta) e che porta alla formazione di composti molto solubili chiamati mercaptani. Questa reazione elimina numerosi composti tra cui carcinogeni, farmaci, tossine ambientali, e prodotti dello stress ossidativo. **Una variazione a carico del gene GSTM1 e GSTT1, inserzione/delezione della maggior parte del gene, (I = inserzione, D = delezione), porta alla perdita totale della funzionalità enzimatica.** Anche la delezione nel gene GSTT1 è stata associata ad una ridotta eliminazione di sostanze cancerogene ed al processo di cancerogenesi.

La sensibilità alle sostanze tossiche e ai cancerogeni presenti nella dieta dipende in larga misura dalla velocità con cui queste sostanze vengono metabolizzate dal sistema enzimatico. **Una variazione nel gene CYP1A2*1F da origine ad un enzima con attività veloce che aumenta la bioattivazione dei cancerogeni presenti negli alimenti ed il rischio di cancro.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RICONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
GSTM1 Available > 0 allele	0 allele			!
CYP1A2 -163 A>C	MUT (A/A)			!
GSTT1 Available > 0 allele	I allele		ok	

COMMENTO

L'organismo è dotato di un sistema enzimatico di detossificazione che neutralizza ed elimina in 3 fasi tutte le sostanze diverse dai nutrienti (xenobiotici) come farmaci, tossine e cancerogeni. Nella fase 1 le tossine vengono modificate chimicamente; nella fase 2 vengono coniugate con speciali gruppi chimici per facilitare la loro escrezione; nella fase 3 (escrezione) le sostanze tossiche vengono eliminate dal corpo mediante le urine o la bile.

Nella fase I di detossificazione, le sostanze tossiche subiscono trasformazioni chimiche operate da enzimi che si trovano principalmente nel fegato. Il principale enzima è il citocromo P450 che esiste in molteplici forme, tra cui c'è quella prodotta dal gene **CYP1A2 (nel suo caso alterata in modo omozigote, che determina una più rapida attivazione degli xenobiotici ambientali e alimentari)**: questa forma enzimatica interviene nel metabolismo delle sostanze tossiche e cancerogene, della caffeina e di numerosi farmaci. Alcuni cancerogeni come gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (PAH), cui appartiene il benzo(a)pirene (sostanza presente anche nel fumo di sigaretta e nei fumi di scarico delle automobili) vengono prodotti nella carne e pesce in seguito alla cottura alla griglia, frittura o al processo di affumicatura.

Alcune reazioni attivano le sostanze tossiche, ma l'effetto complessivo di tutte le reazioni è l'eliminazione delle sostanze tossiche. Qui di seguito viene presentata la predisposizione all'accumulo di sostanze tossiche in base all'analisi genetica dei principali enzimi coinvolti nel processo di detossificazione e di interesse nutrigenomico: CYP1A2*1F e altre isoforme del CYP450, GSTM1, GSTT1, GSTP1, EPHX1.

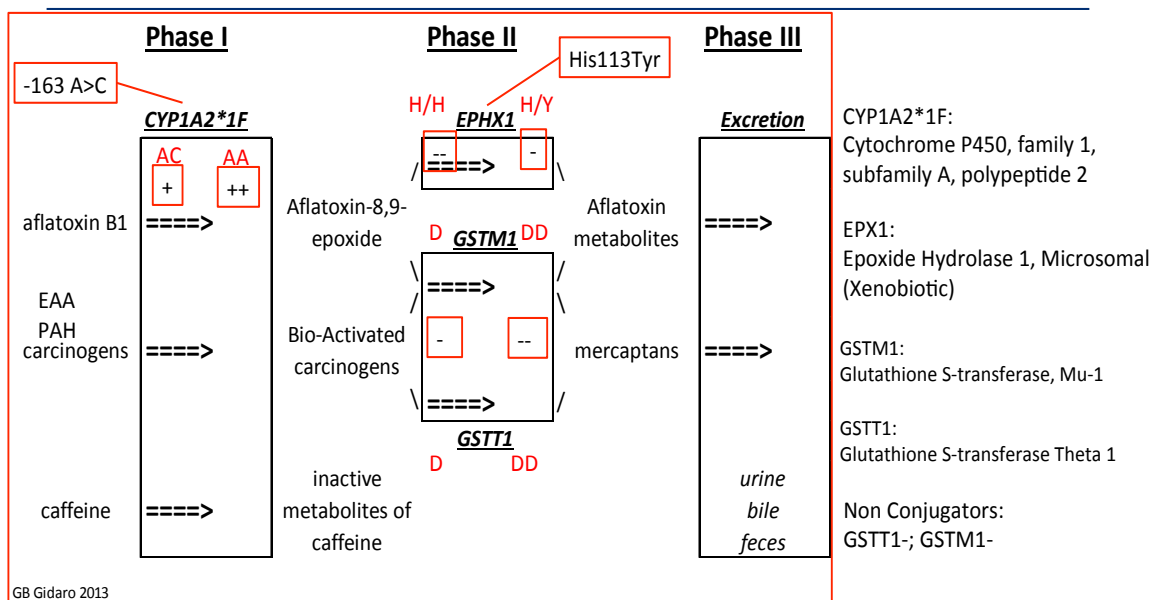
In particolare, una delle principali reazioni di detossificazione della fase 2 è la coniugazione con

glutazione operata dagli enzimi Glutazione-S-Transferasi (classi: alpha, mu, pi, theta, and zeta) e che porta alla formazione di composti molto solubili chiamati mercaptani. Questa reazione elimina numerosi composti tra cui carcinogeni, farmaci, tossine ambientali, e prodotti dello stress ossidativo.

Una variazione a carico del gene GSTM1, GSTP1 e GSTT1, inserzione/delezione della maggior parte del gene, (I = inserzione, D = delezione), porta alla perdita totale della SPECIFICA funzionalità enzimatica, così come riscontratosi nel suo caso, in cui si assiste alla delezione di GSTM1.

Poiché la sua fase I (alterazione in alcune isoforme dei geni facenti capo al CYP450) produce rapidamente molecole attivate e la sua fase II ha una capacità ridotta di coniugazione e quindi di eliminazione, si assiste a un più facile accumulo di sostanze tossiche.

DETOXIFICATION



Shu-Feng Zhou et al. (2009); Chunyan He et al. (2010); KATHERINE A. MCGLYNN et al. (1995)

GB GIDARO 4/7/2015

Poiché la GSTM1 e la GSTT1 catalizzano il metabolismo di un gran numero di composti potenzialmente genotossici, molti studi sugli effetti di questi due polimorfismi genetici hanno evidenziato la formazione di addotti di DNA e la conseguente insorgenza più facile di danni citogenetici (CON PROBLEMA MAGGIORE SE PRESENTI CONTEMPORANEAMENTE – e non è il suo caso – E CON PROBLEMI COMUNQUE SIGNIFICATIVI LADDOVE PRESENTI SINGOLARMENTE, come nel suo caso).

In particolare risulta incrementato il rischio di neoplasie, oltre che del polmone, anche della vescica, soprattutto in caso di eccessiva frequenza nel consumo di insaccati.

Raccomandazioni di base. Evitate di entrare in contatto con sostanze tossiche sia a lavoro che durante la giornata. Inoltre è raccomandabile consumare verdure crucifere almeno due volte alla settimana e mangiare regolarmente frutta e verdura fresca per aiutare il corpo ad eliminare le tossine. L'impiego di integratori detossificanti e depuranti possono favorire l'eliminazione

delle sostanze tossiche. Il glutatione è assolutamente, dato il quadro genetico, indispensabile. Va opportunamente dosato, data l'alterazione della metilazione più avanti illustrata.

Rischi relativi per alcuni tumori per mutazioni in geni a bassa penetranza		
Sede del tumore	Gene	Rischio relativo
Polmone	CYP1A1 Esone 7 (Caucasici)	1,30
	CYP2D6	1,26
	GSTM1	1,34
Vescica	NAT-2 "lento"	1,37
	GSTM1	1,57
Colon	NAT-2 "rapido"	1,19

SENSIBILITA' AI LIPIDI (GRASSI) E AI GLUCIDI (CARBOIDRATI o ZUCCHERI)

METABOLISMO LIPIDICO e CARDIOVASCOLARE

LPL

C>G CODON 1595



INFORMAZIONI GENERALI

Il gene LPL (Lipoprotein lipase) codifica per la lipoprotein lipasi, un enzima particolarmente espresso nel cuore, nel muscolo e nel tessuto adiposo. La lipoprotein lipasi scinde i trigliceridi delle lipoproteine plasmatiche in acidi grassi liberi e glicerolo, convertendo le VLDL in LDL, aumentando le interazioni delle lipoproteine con i loro recettori posti sulla superficie cellulare dell'endotelio vascolare di arterie e capillari dei tessuti periferici. Data la stringente interazione tra la produzione delle VLDL e le HDL-C, l'attività della lipoprotein lipasi influisce sui livelli plasmatici di colesterolo. **Numerose pubblicazioni recenti riportano il ruolo chiave di una variante del gene LPL (variante ottimale) associata a minori livelli di trigliceridi, LDL e colesterolo totale. La variante è pertanto correlata ad un minor rischio di coronaropatie.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RICONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
LPL C>G	HET : (G/C) UN ALLELE PORTA LO SNP SFAVOREVOLE			!

COMMENTO

Le variazioni genetiche identificate sono state associate dalla letteratura ad un rischio di lieve aumento dei trigliceridi plasmatici ed alla tendenza ad avere valori di colesterolo "buono" (HDL)

lievemente inferiori rispetto alla media della popolazione.

APOC3

C>G POS 3175



INFORMAZIONI GENERALI

L'Apolipoproteina C3 (APOC3) esercita un ruolo importante nel metabolismo dei lipidi, inibendo il metabolismo del triacil-glicerolo ad opera dell'enzima lipoproteina-lipasi, con conseguente incremento del livello di trigliceridi (ipertrigliceridemia). Il **polimorfismo T3175G del gene APOC3 è associato ad un rischio 4 volte superiore di ipertrigliceridemia e ad un elevato rischio di insorgenza di infarti, arteriosclerosi e patologie cardiovascolari.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
APOC3 C>G	HET : (C/G) UN ALLELE PORTA LO SNP			!

COMMENTO

E' stata rilevata la variante allelica eterozigote NON del tutto fisiologica, che comporta lievi alterazioni del profilo e della assimilazione lipidica relativamente al quadro dei trigliceridi e del colesterolo "buono" (HDL), con più facile alterazione del profilo lipidemico.

METABOLISMO DEGLI ZUCCHERI E GLICAZIONE

L'assunzione di carboidrati determina un aumento della glicemia che stimola la liberazione dell'insulina, un ormone che dirige il passaggio del glucosio dal sangue nelle cellule. Se L'insulina manca, o non funziona bene o c'è una resistenza alla sua azione (detta anche resistenza insulinica) e i livelli di glucosio nel sangue (glicemia) tendono ad aumentare. La letteratura scientifica suggerisce che la resistenza insulinica è coinvolta in molte malattie tra cui il diabete di tipo 2, l'ipertensione e malattie cardiovascolari. La glicemia a digiuno viene mantenuta dall'azione degli ormoni dentro un finestra di valori compresa tra 65 e 110 mg/dL di plasma. Variazioni genetiche possono predisporre ad un aumento della glicemia in presenza di un eccessivo consumo di zuccheri raffinati. La glicemia è un fattore molto importante per la perdita di peso. Finchè la glicemia è alta, l'insulina impedisce l'utilizzo dei grassi di deposito e anzi favorisce il deposito ulteriore di altri grassi. Il primo parametro che si viene spesso ad alterare a livello ematico è il livello di emoglobina glicata, venendo a costituire la cosiddetta "anticamera" del diabete di tipo 2.

Un altro processo che logora l'organismo è quindi la glicazione, si tratta dello stesso procedimento che dà il caratteristico colore al pane tostato, che causa il gradevole sapore della crema catalana o l'aspetto asciutto ma saporito della pelle del pollo nel girarrosto.

La glicazione proteica è la reazione mediante la quale gli zuccheri, all'esterno ed all'interno delle cellule, si legano ad alcuni gruppi di proteine per formare molecole alterate e non funzionanti, definite

glicotossine (AGE). I prodotti di glicazione formano ponti anomali tra una molecola e l'altra, legandosi a specifici recettori posti sulla superficie di queste ultime e si accumulano anche dentro le cellule, espletando in tal modo la loro azione dannosa. Queste glicotossine si legano infatti alle proteine dei tessuti alterandone o distruggendone la funzione in modo permanente.

Questi prodotti della glicazione si accumulano quindi nel corpo e sono responsabili di molte modificazioni fisiopatologiche. A lungo andare possono provocare arteriosclerosi, patologie renali, vascolari e neurologiche; in parole semplici accelerano l'invecchiamento dell'organismo.

Come già spiegato, la sua condizione genetica è significativamente associata sia alla comparsa di insulino-resistenza sia di diabete.

Nel merito:

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

INS> DEL INTRON 16



INFORMAZIONI GENERALI

I portatori di questo genotipo vedono anche aumentato il rischio di insulino-resistenza, con conseguente ipersensibilità nei confronti dei carboidrati, facilità all'aumento di peso, difficoltà al calo ponderale e maggiore suscettibilità verso il diabete di tipo II.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
ACE Ins>Del Intron 16	MUT: (Del/Del) ENTRAMBI GLI ALLELI PORTANO LO SNP SFAVOREVOLE			!

COMMENTO

La variante allelica D è stata determinata sottoforma del genotipo omozigote (D/D), che di per sé **NON** garantisce una attività enzimatica fisiologica. I portatori di questa variante sfavorevole vedono incrementata la suscettibilità verso forme di insulino-resistenza.

Ovviamente stiamo parlando di semplice predisposizione: è l'interazione tra gene e ambiente a far sì che una predisposizione possa poi esercitare appieno il proprio effetto negativo.

E' poi opportuna una visione d'insieme che tenga conto di tutte le varianti genetiche riscontratesi e quindi anche di quelle che seguono.

PEROXISOMEN-PROLIFERATOR-AKTIVIERTEN-REZEPTOREN-GAMMA 2 PRO>ALA CODON 12

INFORMAZIONI GENERALI

I recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPARs) sono membri del sottogruppo dei recettori degli ormoni nucleari della famiglia dei fattori di trascrizione. I PPARs formano eterodimeri con i recettori retinoici X e questi eterodimeri regolano la trascrizioni di vari geni. Si conoscono 3 sottotipi di PPARs, PPAR-alfa, PPAR-delta e PPAR-gamma. I PPAR-gamma umani esistono in 2 isoforme, gamma-1 e

gamma-2. Yen et al. hanno identificato una transversione da C a G nel gene del PPARgamma-2 (PPARG2), che risulta in una sostituzione Prolina (Pro)-Alanina (Ala) sul codone 12. **Gli autori hanno notato che il prodotto del gene PPARG2 è un recettore nucleare che regola la differenziazione degli adipociti e possibilmente il metabolismo lipidico e la sensibilità all'insulina, ovvero i fattori più importanti per lo sviluppo del diabete di tipo II , per il successo di un trattamento dietoterapico e per il controllo del peso corporeo.**

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
PPARG2 Pro>Ala codon 12	WT Pro/Pro ENTRAMBI GLI ALLELI PORTANO LO SNP SFAVOREVOLE			!

COMMENTO



Nel Suo caso si è riscontrata una variante genetica che contribuisce all'aumento della predisposizione genetica verso le alterazioni della risposta dell'organismo nei confronti l'insulina (tendenza a manifestare nel corso degli anni un'insulino-resistenza) e verso i processi di glicazione.

L'insulino-resistenza ed il diabete di tipo 2 NON sono legati ad una unica mutazione genetica, ma richiedono una visione d'insieme che prenda in esame varianti poligeniche. Fondamentale comunque recuperare l'attività motoria.

Per contrastare condizioni metabolicamente sfavorevoli, fondamentale risulta recuperare l'attività motoria e risulta preferibile il consumo di cibi integrali.

Ovviamente stiamo parlando di semplice predisposizione: è l'interazione tra gene e ambiente a far sì che una predisposizione possa poi esercitare appieno il proprio effetto negativo.

In questo contesto cerchi comunque di privilegiare l'apporto dei cibi a più basso indice glicemico, non esagerando comunque nel carico glicemico della Sua giornata alimentare.

Breve citazione bibliografica

Zhang R et al. *Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis.* *Gene.* 2014 Feb 1;535(1):79-87.

Buzzetti R et al. *The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity.* *Eur J Hum Genet.* 2004 Dec;12(12):1050-4.

Dongxia L et al. *Association of peroxisome proliferator-activated receptorgamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome.* *Circ J.* 2008 Apr;72(4):551-7.

SUSCETTIBILITA' CEREBROVASCOLARE – PROCESSO DI METILAZIONE

METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE

ALA>VAL CODON 222



INFORMAZIONI GENERALI

L'enzima metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è coinvolto nel **metabolismo del folato**. Catalizza la trasformazione del 5-metiltetrafolato da 5,10-metilentetraidrofolato. Il folato è un cofattore per la rimetilazione dell'omocisteina; senza tale rimetilazione, i livelli plasmatici dell'omocisteina aumentano. Elevati livelli plasmatici di omocisteina costituiscono un **fattore di rischio per le malattie cardio e cerebrovascolari** e possono essere causati da variazioni genetiche nel MTHFR. Un polimorfismo comune nel gene della MTHFR (C677T, Ala222Val) è associato ad una **attività diminuita dell'enzima**, che **porta a forme non gravi di iperomocisteinemia**, infatti la sostituzione di una **C (citosina)** in **T (timina)** al nucleotide **677 (C677T)**, causa una sostituzione di una **alanina** in **valina** nella proteina finale ed una **riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR del 50/70% nei soggetti omozigoti e del 35% circa in quelli eterozigoti**. Tale variante comporta livelli elevati nel sangue di omocisteina **specie dopo carico orale di metionina**. Livelli aumentati di **omocisteina** nel sangue sono oggi considerati **fattore di rischio per malattia vascolare**, (trombosi arteriosa / ictus), probabilmente attraverso un meccanismo mediato dai gruppi sulfidrilici sulla parete endoteliale dei vasi. Condizioni di eterozigosi doppia, specie con la variante Leiden del fattore V comporta o della variante 20210 della protrombina, può aumentare il rischio relativo per il tromboembolismo venoso.

ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
MTHFR <small>Ala>Val Codon 222</small>	WT : (Ala/Ala) <small>NESSUN ALLELE PORTA LO SNP</small>		ok	

COMMENTO

E' stata rilevata la variante allelica fisiologica favorevole, che NON influenza negativamente il metabolismo dei folati e della vitamina B12, NON andando a favorire costituzionalmente l'incremento dei livelli di omocisteina nel sangue. PROCESSO DI METILAZIONE nella norma per quanto concerne questo gene.

METABOLISMO DELLA VITAMINA D

VITAMIN D RECEPTOR

Taq 1 - C>T



INFORMAZIONI GENERALI

Il recettore della Vitamina D media gli effetti della Vitamina D sul metabolismo osseo e sulla regolare divisione cellulare. Uno snip di questo gene può aumentare significativamente il rischio di osteoporosi,

ma anche il rischio di cancro, soprattutto di cancro all'intestino ed alla prostata. Questi rischi possono essere minimizzati da un'alimentazione adeguata o dall'uso di specifici integratori dietetici.

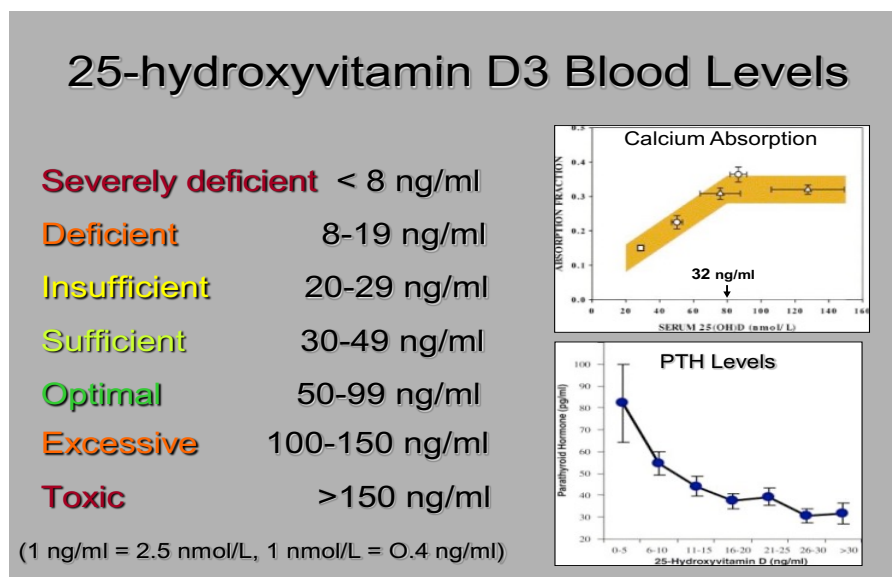
ASSOCIAZIONE GENOTIPICA RISCONTRATA

GENE	GENOTIPO	RESPONSIVO	PROTETTIVO	RISCHIO
VDR	HET (C/T) UN ALLELE PORTA LO SNP			!

COMMENTO

Le versioni alleliche dei geni analizzati sono state associate dalla letteratura ad una diminuzione dell'assorbimento del calcio e dell'ossificazione, riscontrandosi NON del tutto fisiologico (alterazione eterozigote) il recettore della vitamina D. Ne deriva una aumentata suscettibilità verso l'osteopenia.

La vitamina D svolge un ruolo molto importante di fattivo stimolo sul sistema immunitario, pertanto è importante mantenerne adeguati valori ematici. I portatori di questo genotipo ne necessitano livelli ottimali, in quanto il recettore è come se non riuscisse a interagire efficacemente con la vitamina D.



TEST DEL MICROBIOTA - commento

- ✓ **Alterato rapporto Bacteroides/Firmicutes**, con eccesso relativo dei primi. Tra i **Bacteroides** buona presenza di Bacteroides fragilis e sub-carezza di Prevotella, con **significato pro-infiammatorio**.
- ✓ **Flora commensale alterata**. L'abbondanza commensale totale è una somma totale dei batteri commensali segnalati rispetto a una coorte sana; una maggiore abbondanza commensale totale, come nel suo caso, **indica una crescita eccessiva di batteri patogeni**. **Non solo sussiste una, seppur contenta, sovra-crescita della specie Hafnia**. In particolare:

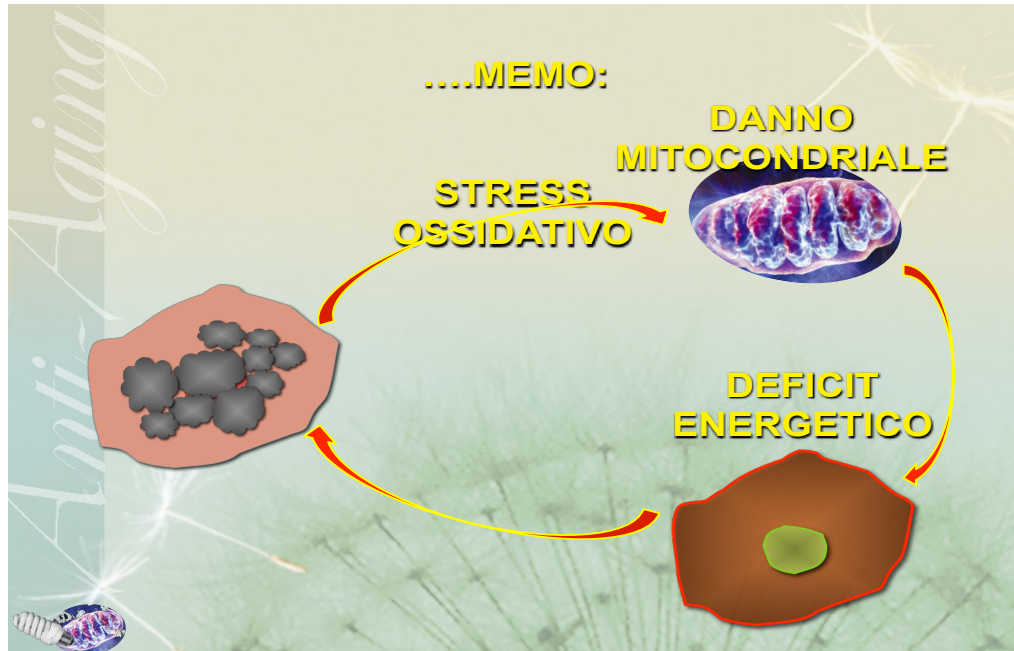
- **Sub-carezza lieve sia di Bifidi che di Lattobacilli.**
- **Assenza di flora batterica patogena transiente.**
- **Assenza di sovra-crescita di specie fungine.**
- **Presenza di sovra-crescita di specie batteriche saprofiti, quali Citrobacter (quest'ultimo in quantità patogena), Serratia e Klebisella.**
- **Lieve sovracrescita di Hafnia species. Nel merito: lieve/moderata infestazione da Hafnia species, con rischio di contenuta sindrome istaminica da sgombrotossina, associabile anche ai disturbi riferiti. Hafnia alvei di base è flora commensale, che però nel suo caso è presente in quantità patogena e in questo crea problematiche locali e sistemiche, oltre che problematiche a livello delle vie urinarie (esempio: cistiti). Questo quadro è assimilabile a un quadro clinico da eccessiva liberazione di istamina, anche chiamato "sgombrotossina". Per **sgombrotossina** si intende una miscela di tossine contenenti principalmente istamina e altre molecole istaminosimili (putrescina e cadaverina), che si possono trovare a volte in elevate concentrazioni in alcuni **peschi, molluschi e crostacei** e che, grazie all'attività di alcuni enzimi (l'istidina decarbossilasi) convertono l'**istidina** in istamina. Il tasso di conversione da istidina a istamina non è identico per tutte le specie batteriche e dipende molto oltre che dalla tipologia della flora batterica anche dalle condizioni di conservazione dei prodotti ittici (temperatura, umidità, pressione parziale di ossigeno). Alcuni studi hanno evidenziato che alcune specie, come **Hafnia alvei**, sono in grado di produrre grandi quantità di istamina; se il prodotto contaminato viene consumato, si hanno i sintomi dell'intossicazione. La cottura, l'affumicatura e la conservazione tramite inscatolamento (canning) non eliminano la tossina prodotta. La temperatura minima di formazione dell'istamina da parte dei batteri produttori è di circa 0°C, mentre il range ottimale è compreso tra 0°C e 10 °C. **Sintomi** associabili: tra i più comuni, rash cutaneo, soprattutto al volto e al collo. Frequenti anche nausea e vomito, diarrea e crampi addominali. La tossicità dipende da molti fattori. Se le condizioni di conservazione del prodotto ittico sono scarse, si formano anche altre ammine secondarie come la cadaverina (che deriva dall'ornitina) e la putrescina (che deriva dalla lisina). Entrambe non risultano molto tossiche come tali, ma indirettamente potenziano il metabolismo dell'istamina attraverso l'azione sugli enzimi DAO (deammino ossidasi) e HMT (N-metiltransferasi), in altre parole inibiscono la degradazione dell'istamina da parte di questi enzimi. Ci sono tre recettori a cui l'istamina si lega e sono denominati H1, H2 e H3 e ognuno media effetti diversi. Oltre ai sintomi prima citati, il recettore H1 media effetti aritmici, mentre l'H2 incrementa l'automatismo ventricolare e sinusale. Le reazioni più frequenti che si manifestano nell'organismo in seguito all'ingestione di un alimento con elevato contenuto di istamina (> 200 – > 500 mg/100 g) sono:**

- nella *sindrome orale allergica*, sintomi riguardano soprattutto il cavo orale. Sono rappresentate da prurito pungente nell'orofaringe, comparsa di papule-vescicole nella mucosa ed edema delle labbra. Possono manifestarsi anche orticaria, diarrea, vomito se l'alimento viene ingerito;
- *problematiche gastroenteritiche*. Sempre se l'alimento è ingerito a contatto con la mucosa intestinale i sintomi possono dare diarrea, vomito o reazioni sistemiche, come, ad esempio l'orticaria o reazioni similari;
- *sindrome orticarioide-angioedemica*. Orticaria e angioedema sono tra i sintomi più comuni nelle reazioni da alimenti, specialmente responsabili sono i pesci e i molluschi;
- *manifestazioni respiratorie*: rinite, congiuntive, sinusite e otite media sierosa, asma bronchiale.
- *Manifestazioni sistemiche*: accentuazione di condizioni di spossatezza, e infiammazione.
- **OPPORTUNO RIDURRE L'ASSUNZIONE DEI CIBI ISTAMINO LIBERATORI.**

ESAMI DEL SANGUE – commento

- **Acido folico**: elevato MA NON costituisce un problema. Semplicemente inutile una sua integrazione, dato anche il quadro genetico.
- **Vitamina B12**: sub-carenza, utile una sua supplementazione ma non come cianocobalamina.
- **Vitamina C**: marcata carenza. Fondamentale la sua supplementazione.
- **Vitamina D e Vitamina E**: valori ottimali.
- **Profilo interleukine**: soprattutto alti livelli di interleukina 1 e di TNF-alpha, che contribuiscono fortemente al quadro infiammatorio e che spesso sono associati a abnorme reattività immunologica. Reputo che siano alla base del suo quadro patologico/sintomatologico.
- **Omega screening**, relativamente nella norma. Si assiste quasi a un eccesso di omega-3 della classe EPA, che può portare a un aumento biosintetico di specie radicaliche. Parallelamente sussiste una sub-carenza di omega-3 della classe DHA, da doversi integrare selettivamente.
- **PCR estremamente elevata**. Non solo indica una condizione di infiammazione elevata, ma anche è associata a uno status infettivo da approfondire, anche alla luce dell'alterazione del test immunitario che evidenzia positività per diagnosi di **LUPUS SISTEMICO**.

- Marker virali: non significativamente alterati.
- Coenzima Q10: forte carenza con effetto di disfunzionalità mitocondriale (vd immagine), che porta a minore energia metabolica (interferenza nella formazione di ATP) e a più facile alterazione pro-ossidativa (maggiori radicali liberi e maggior stress nitrosativo).



- ❖ Alterazione dei parametri epatici e di sofferenza muscolare (transaminasi e CPK). Fondamentale attivare una terapia detox, che può dare concreti risultati soprattutto se per via infusiva endovenosa. L'alterazione delle CPK associata a quella del coenzima Q10 richiederà approfondimento per eventuali patologie di natura mitocondriale. Il tutto anche alla luce dell'esame di metabolomica che evidenzia un eccesso di acilcarnitina, con disfunzionalità del ciclo di Krebs / mitocondrio. Le alterazioni correlate ai picchi di alcune delle isoforme di acilcarnitina depongono anche per disturbi del trasporto degli acidi grassi e dell'ossidazione mitocondriale. Uno dei meccanismi patogenetici della CFS (sindrome da fatica cronica) è la disregolazione del metabolismo dei mitocondri con conseguente deficit di produzione di ATP e con un alterato trasporto di ioni. Tale disregolazione è favorita dalla presenza di sostanze xenobiotiche che si legano ai siti attivi della Proteina Traslocatrice (TL) e alterano sia il trasporto dell'ATP, prodotto nel mitocondrio, sia il trasporto dell'ADP citosolico. Si viene così a determinare una ridotta fuoriuscita di ATP dal mitocondrio al citosol e una ridotta entrata di ADP dal citosol al mitocondrio. Il ridotto trasporto di energia (ATP) al citosol, associato di conseguenza a una ridotta produzione di ATP mitocondriale, favorisce lo sviluppo del principale quadro clinico della Fatica Cronica caratterizzato da fatica, associato a astenia, affaticabilità, fiacchezza. Il tutto favorito anche da alterazioni del ciclo della carnitina e della beta-ossidazione degli acidi grassi, come riscontratosi nel suo caso. Teorico sospetto di alterazione del pathway metabolico che porta alla formazione eccessiva di perossinitrito, in grado poi di attaccare diversi componenti del mitocondrio, causando una carenza di

riserve di NAD/NADH e quindi di conseguenza un ridotto ATP. Inoltre l'ossido nitrico inibisce l'attività dell'ossidasi del citocromo, causando anche disfunzioni mitocondriali.

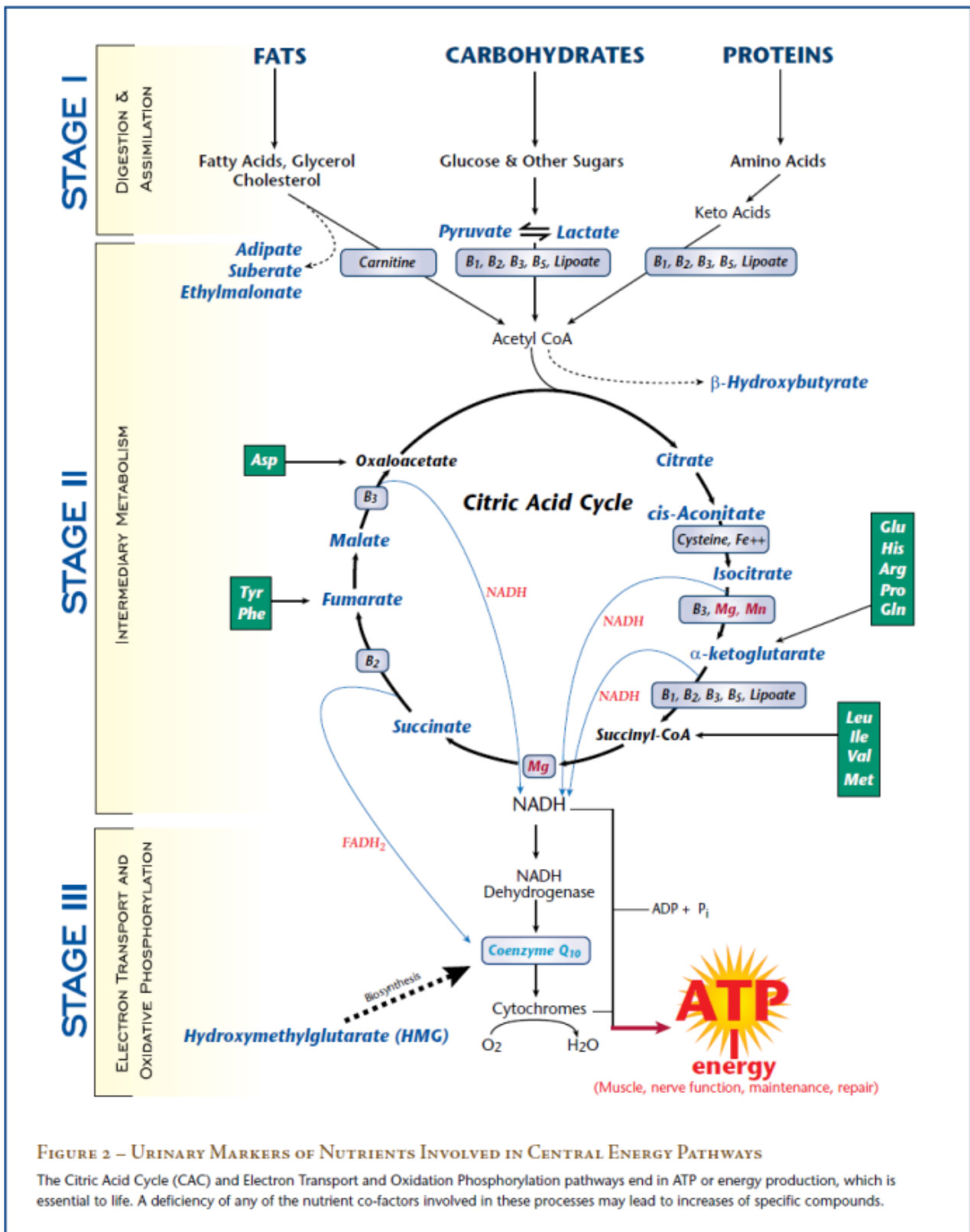


FIGURE 2 – URINARY MARKERS OF NUTRIENTS INVOLVED IN CENTRAL ENERGY PATHWAYS

The Citric Acid Cycle (CAC) and Electron Transport and Oxidation Phosphorylation pathways end in ATP or energy production, which is essential to life. A deficiency of any of the nutrient co-factors involved in these processes may lead to increases of specific compounds.

Prof a c dr Damiano Galimberti

A handwritten signature in black ink, appearing to read "D. Galimberti". The signature is written in a cursive, flowing style with a horizontal line extending from the end.