

# Monza – 09/10/2018

***MEDICINA GENERE-SPECIFICA: NUOVE FRONTIERE  
PER LA SALUTE DELLA DONNA  
TRA CERVELLO, INTESTINO, MALATTIA E BENESSERE.***

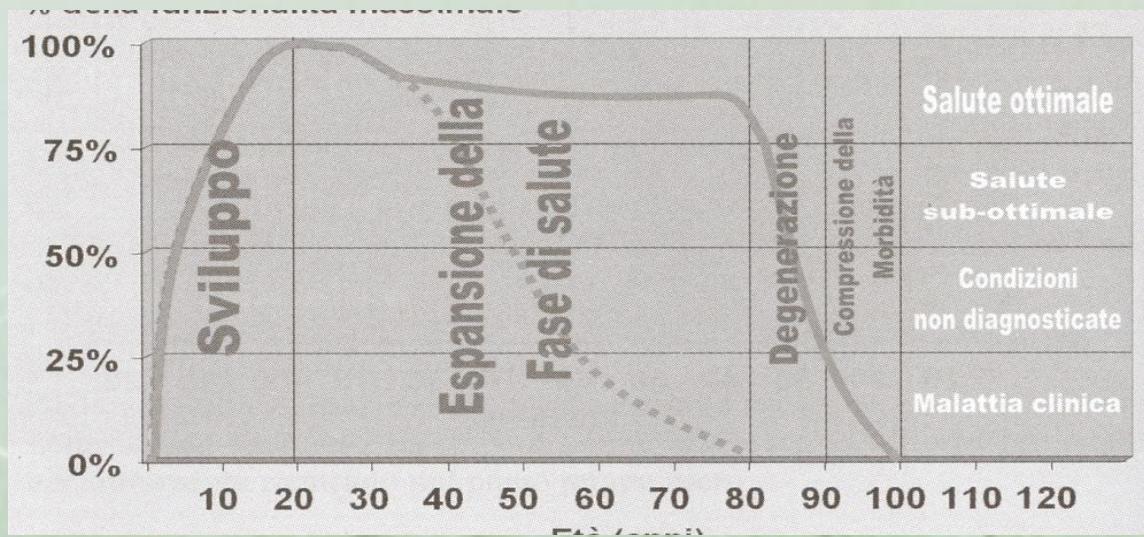
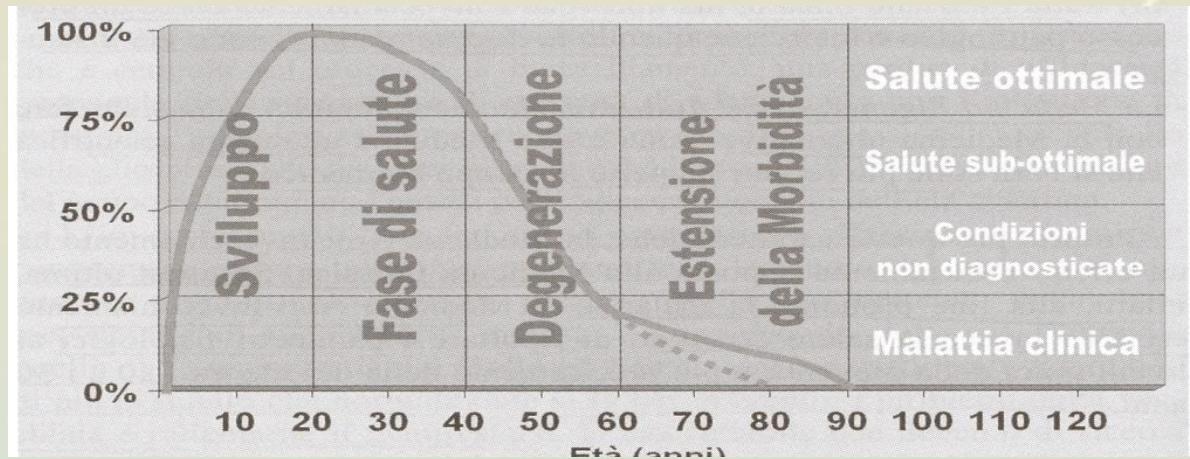
## **Donna e Healthy aging: stile di vita, nutrizione, intolleranze alimentari e metabolismo**

Prof. a c. Dr. Damiano Galimberti  
Specialista in Scienze dell'Alimentazione  
Professore a contratto in Medicina Anti-Aging e  
Nutrigenomica

Presidente dell' A.M.I.A.  
Associazione Medici Italiani Anti–Aging

[www.damianogalimberti.it](http://www.damianogalimberti.it)

Email: [damiano.galimberti@gmail.com](mailto:damiano.galimberti@gmail.com)



# **La MEDICINA PREVENTIVA o la MEDICINA DELLE “4 P”**

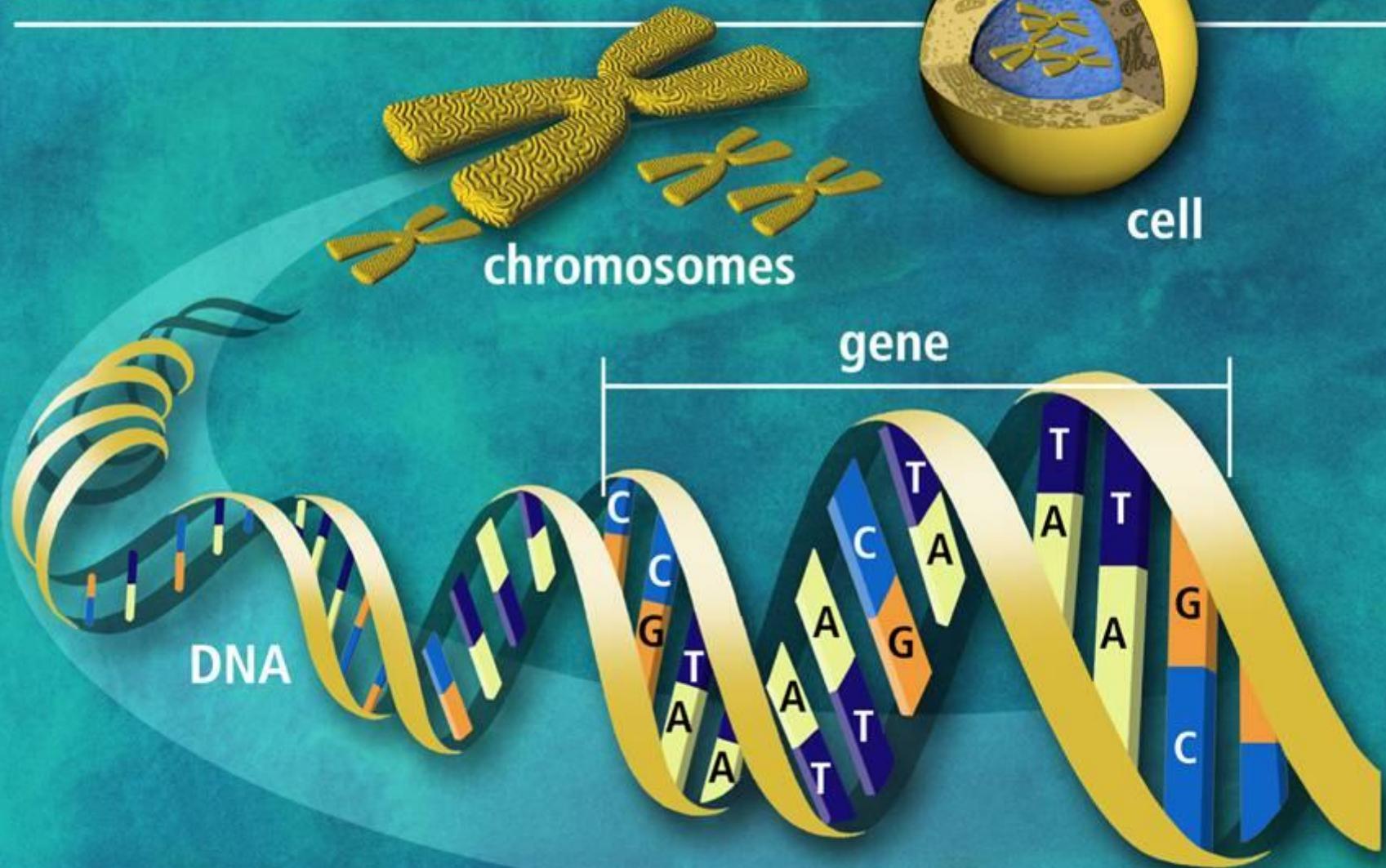
**PERSONALIZZATA: VARIAZIONI GENETICHE E  
AMBIENTALI GUIDANO IL TRATTAMENTO INDIVIDUALE**

**PREDITTIVA: STABILIRE UNA STRATEGIA SU MISURA PER  
LA SALUTE, IN BASE ALLA MAPPA PERSONALIZZATA DEI  
RISCHI PER LA SALUTE CON BIOMARCATORI  
TRADIZIONALI E NUOVI**

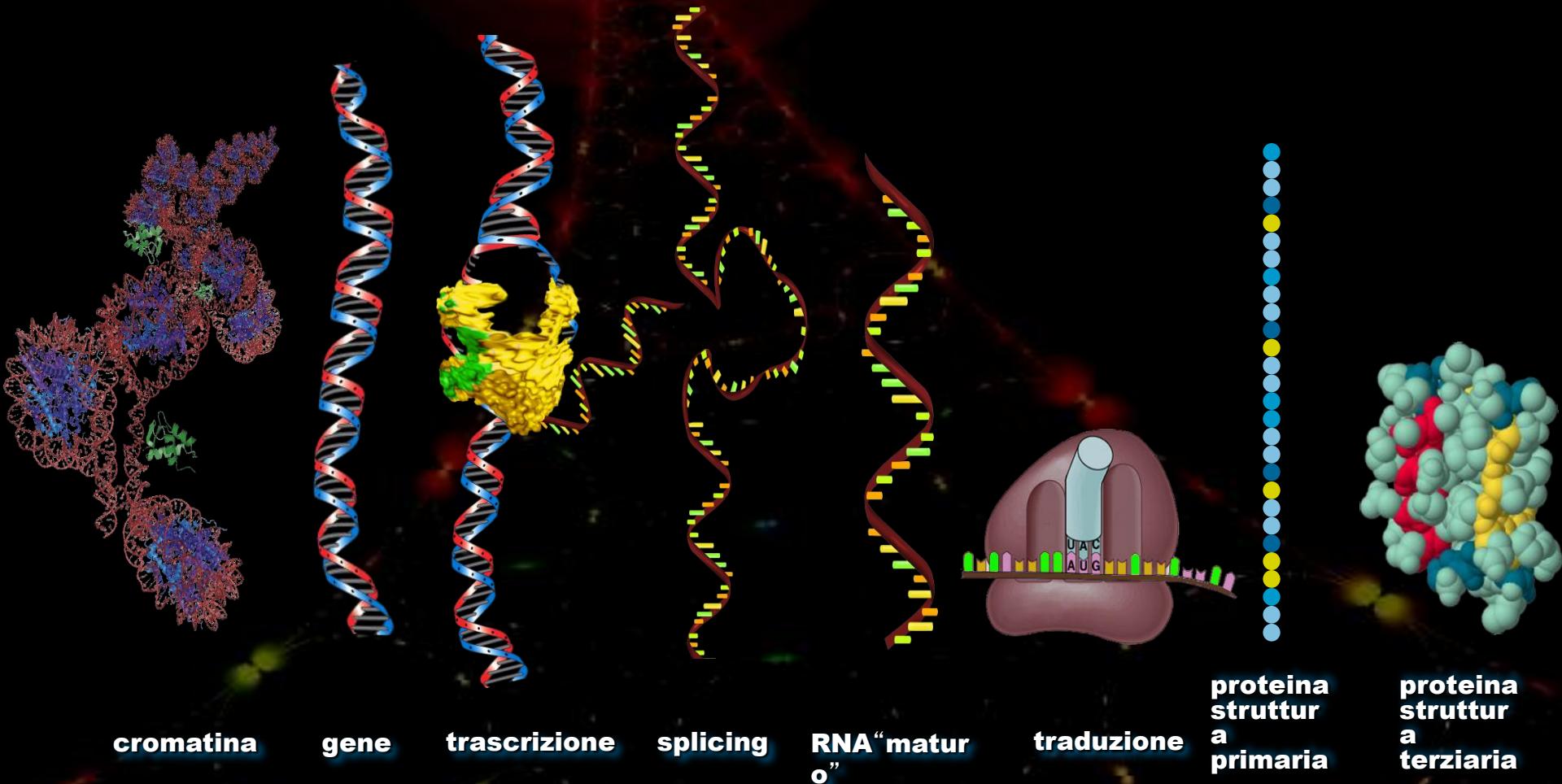
**PREVENTIVA: APPROCCI PROATTIVI VS. REATTIVI CHE  
SPOSTANO L'ATTENZIONE DALLA MALATTIA AL  
BENESSERE, DAL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AL  
MIGLIORAMENTO FUNZIONALE**

**PARTECIPATIVA: RENDERE PARTECIPANTI E AUTONOMI I  
PAZIENTI**

# DNA the Molecule of Life



# Il dogma centrale della biologia molecolare: un gene, una proteina



# LA RIVOLUZIONE EPIGENETICA



# **ESPRESSIONE GENICA**

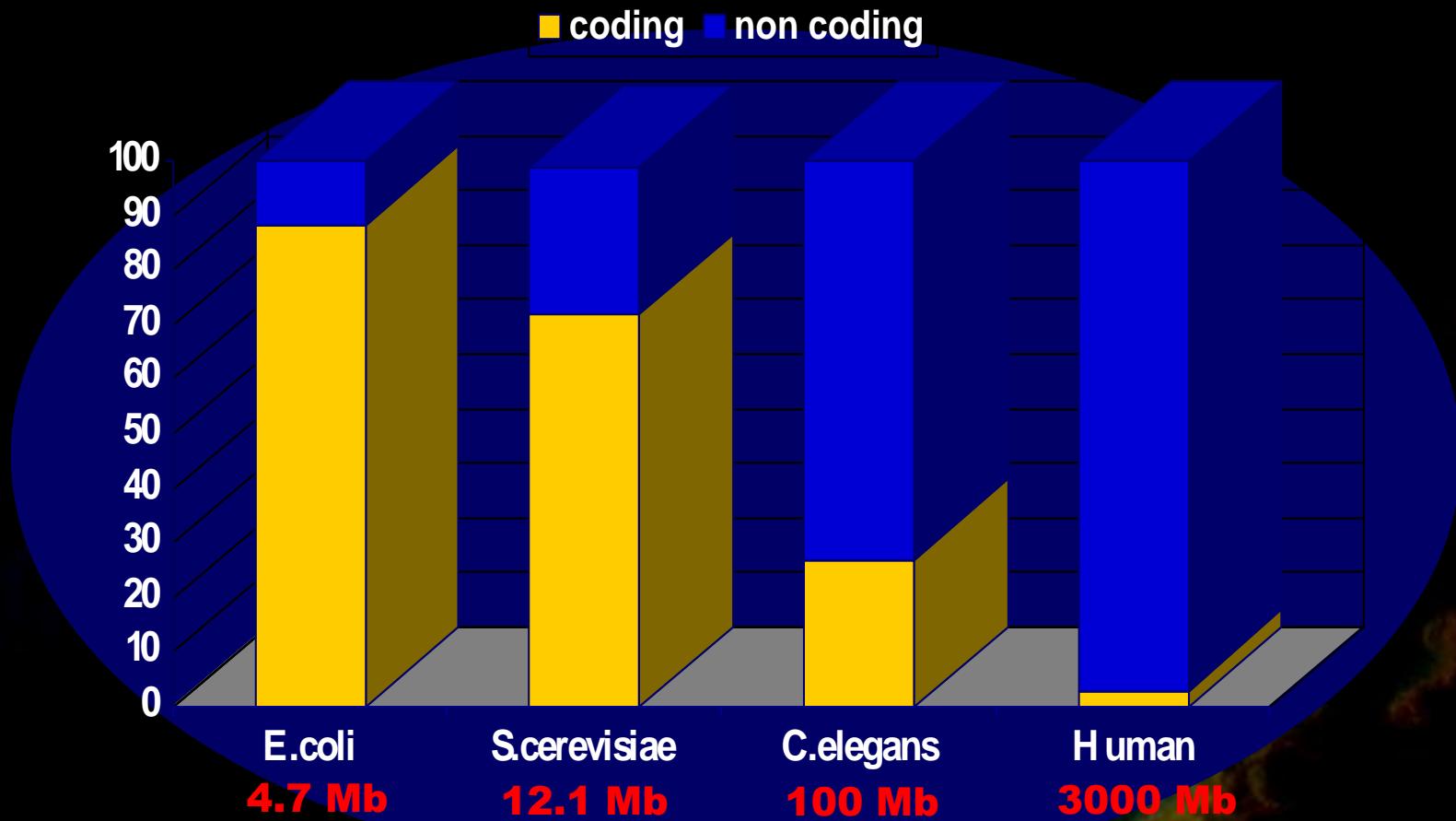
**Ciascuna cellula, in un dato momento della sua vita, esprime solo una minima parte del proteoma tipico della specie**



**Ogni età della vita,  
ogni tessuto,  
ogni stato funzionale,  
fisiologico o patologico,  
sono caratterizzati  
da un diverso  
pattern di espressione  
genica.**

**L'Epigenetica  
descrive la riprogrammazione fisiologica  
che avviene nelle cellule senza  
modificare la sequenza del DNA,  
attraverso una serie di meccanismi  
biochimici che comprendono la  
metilazione del DNA, modifiche a livello  
degli istoni, attività di regolazione del  
microRNA e altri ancora.**

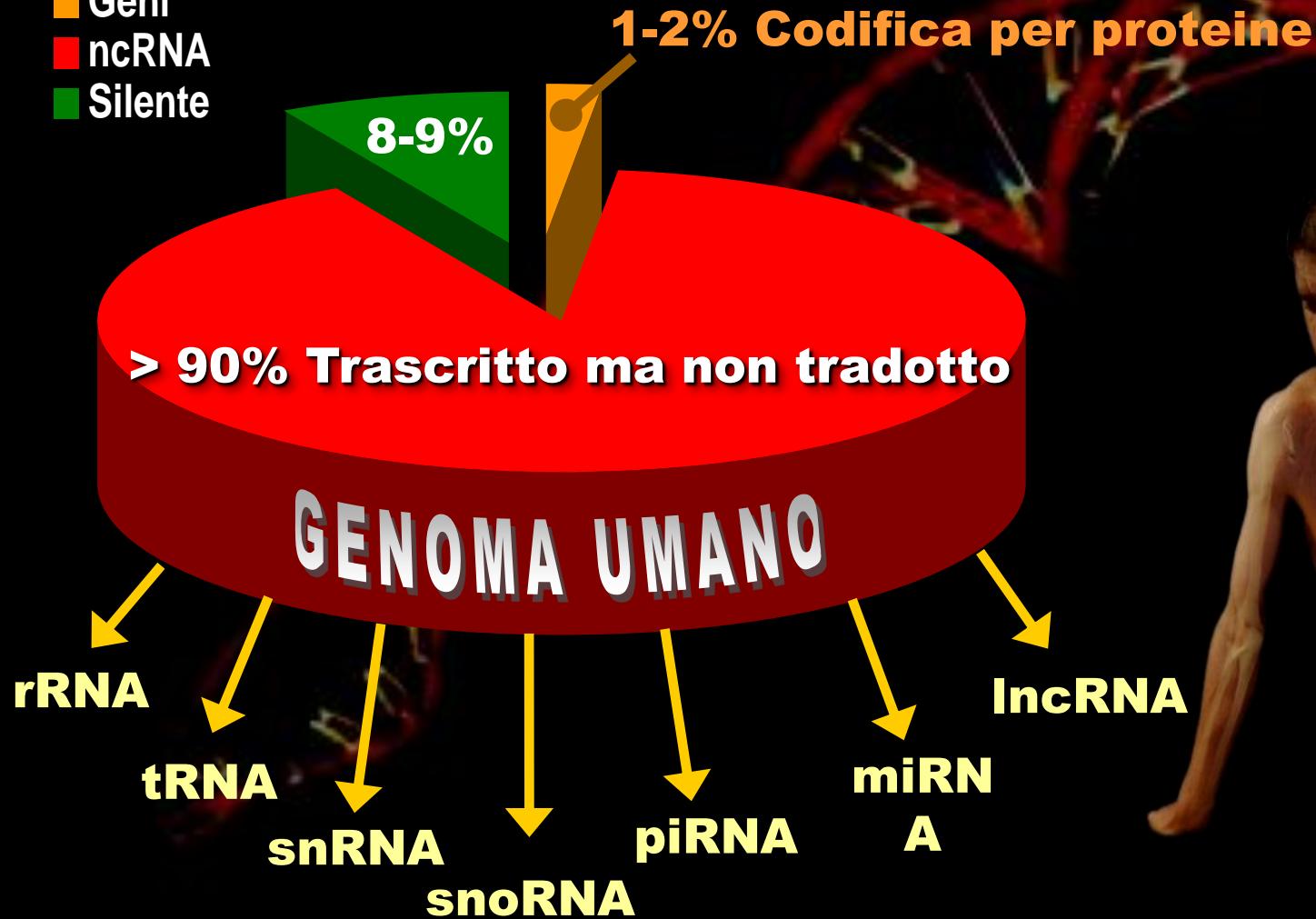
# La porzione dei genomi eucariotici che non codifica per proteine



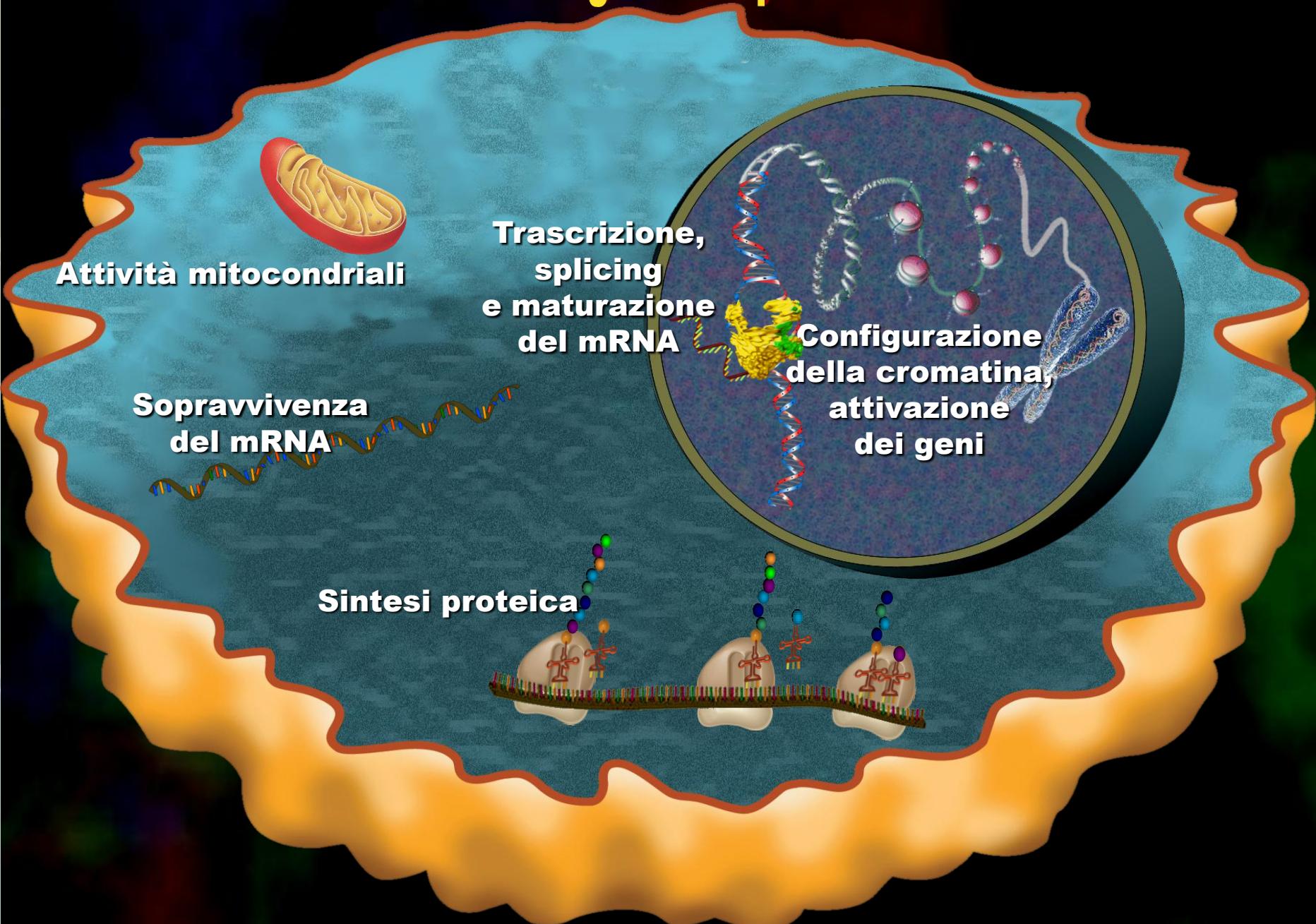
Nella specie umana, la **porzione codificante per proteine** rappresenta appena l'1-2% del genoma

**Il DNA non codificante per proteine rappresenta la gran parte del genoma  
Anch'esso viene, quasi tutto, trascritto generando migliaia di non coding RNAs**

- Geni
- ncRNA
- Silente



# Innumerevoli ncRNAs intervengono su quasi tutte le funzioni cellulari



# ... influiscono direttamente sui processi dell'aging



Aging Research Reviews 12 (2013) 429–435  
Contents lists available at SciVerse ScienceDirect  
**Ageing Research Reviews**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/arr](http://www.elsevier.com/locate/arr)

**Review**  
**Ageing and the small, non-coding RNA world**  
Masaomi Kato, Frank J. Slack\*

Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven, CT 06511, USA

[www.impactaging.com](http://www.impactaging.com)

**MicroRNAs and senescence**  
Ivan Martinez, Laura L. Almstead, and Daniel DiMaio  
Department of Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06511  
Commentary on: Martinez et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108:522–527.  
Received: 1/26/11; Accepted: 2/7/11; Published: 2/7/11  
Correspondence with Dr. Daniel DiMaio, MD, PhD to [daniel.dimai@yale.edu](mailto:daniel.dimai@yale.edu)  
© Martinez et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License.

**Commentary**  
**MicroRNAs and their roles in aging**  
Thalyana Smith-Vikos and Frank J. Slack\*

Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven, CT 06520, USA  
\*Author for correspondence: [frank.slack@yale.edu](mailto:frank.slack@yale.edu)  
Journal of Cell Science 125, 7–17  
© 2012 Published by The Company of Biologists Ltd  
doi:10.1242/jcs.099200

**EMBO Molecular Medicine**  
Review Series  
small RNAs  
OPEN ACCESS

**MicroRNAs in age-related disease\***  
Stefanie Dimmeler<sup>1,2\*</sup>, Pierluigi Nicotera<sup>3</sup>

Keywords: cardiac; microRNA; neurodegeneration; senescence; vascular

**ARTICLE IN PRESS**  
**JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY 2013**  
YJMB-63942, No. of pages: 8, 4C, 3D  
**jmb**  
**Review**

## MicroRNAs and the Genetic Network in Aging

Sachi Inukai and Frank Slack

Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven, CT 06511, USA

*Aging Cell* (2012) 11, pp181–186

### HOT TOPICS

## Hot topics in epigenetic mechanisms of aging: 2011

*J Cell Sci* 2012; 125: 7

Esteller<sup>1,2,3</sup>

Carrome (PEBC), Bellvitge Biomedical Hospital de Llobregat, Barcelona,  
Spain; <sup>2</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques de Bellvitge (IDIBELL), Bellvitge Biomedical Hospital de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>3</sup> Institut d'Avançats (ICREA), 08010

activation, histone modifications, and non-coding RNAs (e.g., microRNAs [miRNAs]), may also be central to controlling changes in gene expression and genomic instability during aging (Mostoslavsky et al., 2006; Oberdoerffer et al., 2008). Although the contribution of epigenetics to several human diseases such as cancer, metabolic diseases, and neurodegenerative disorders has been proved (Berdasco & Esteller, 2010), the epigenetic variations in normal tissue owing to aging remain poorly understood.

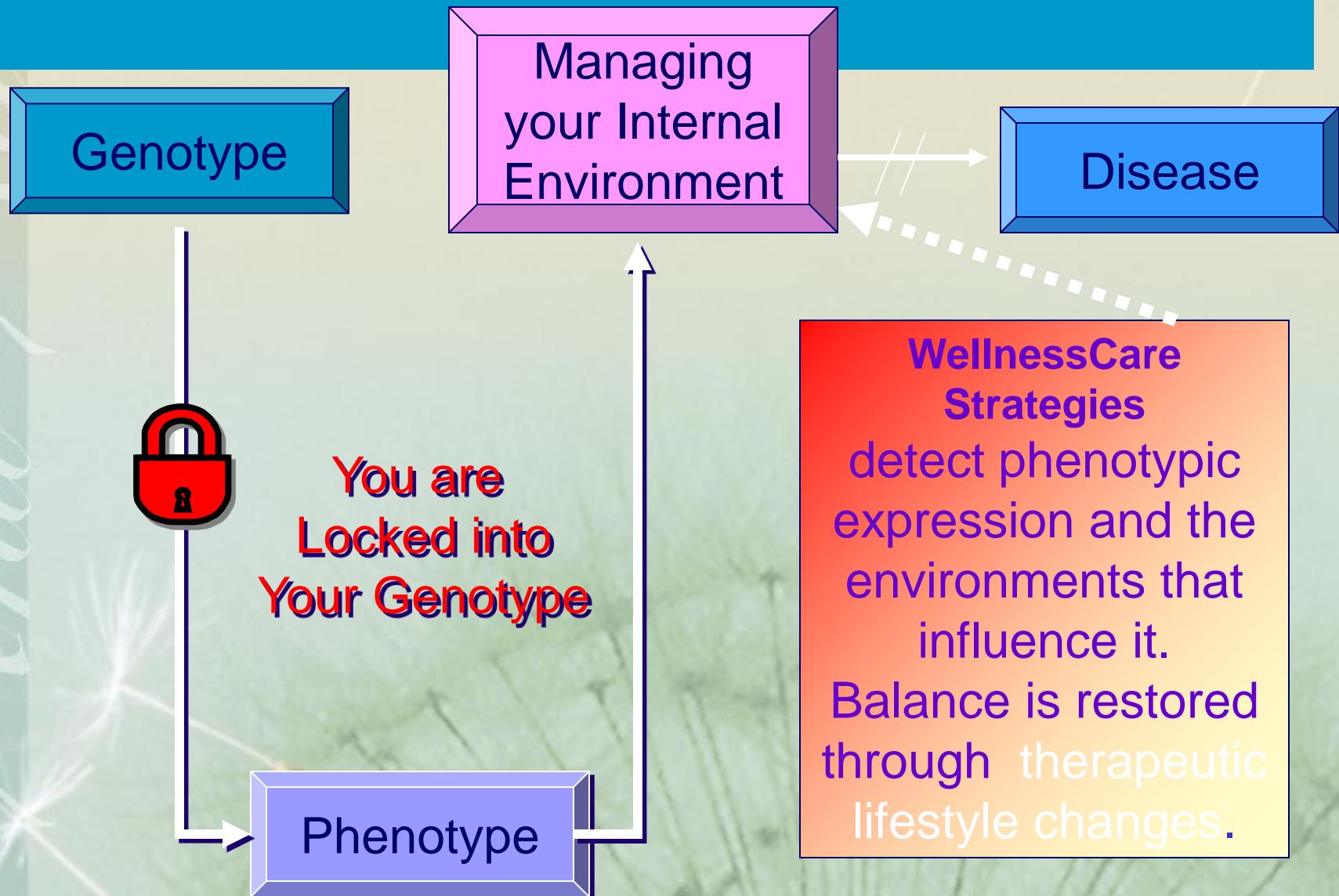
Aging Research Reviews 11 (2012) 491–500  
Contents lists available at SciVerse ScienceDirect  
**Ageing Research Reviews**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/arr](http://www.elsevier.com/locate/arr)

**Regulation of senescence by microRNA biogenesis factors**  
Kot Abdelmohsen\*, Subramanya Srikantan, Min-Ju Kang, Myriam Gorospe\*\*  
Laboratory of Molecular Biology and Immunology, NIA-IRP, NIH, Baltimore, MD 21224, USA



# WellnessCare Training Assessments

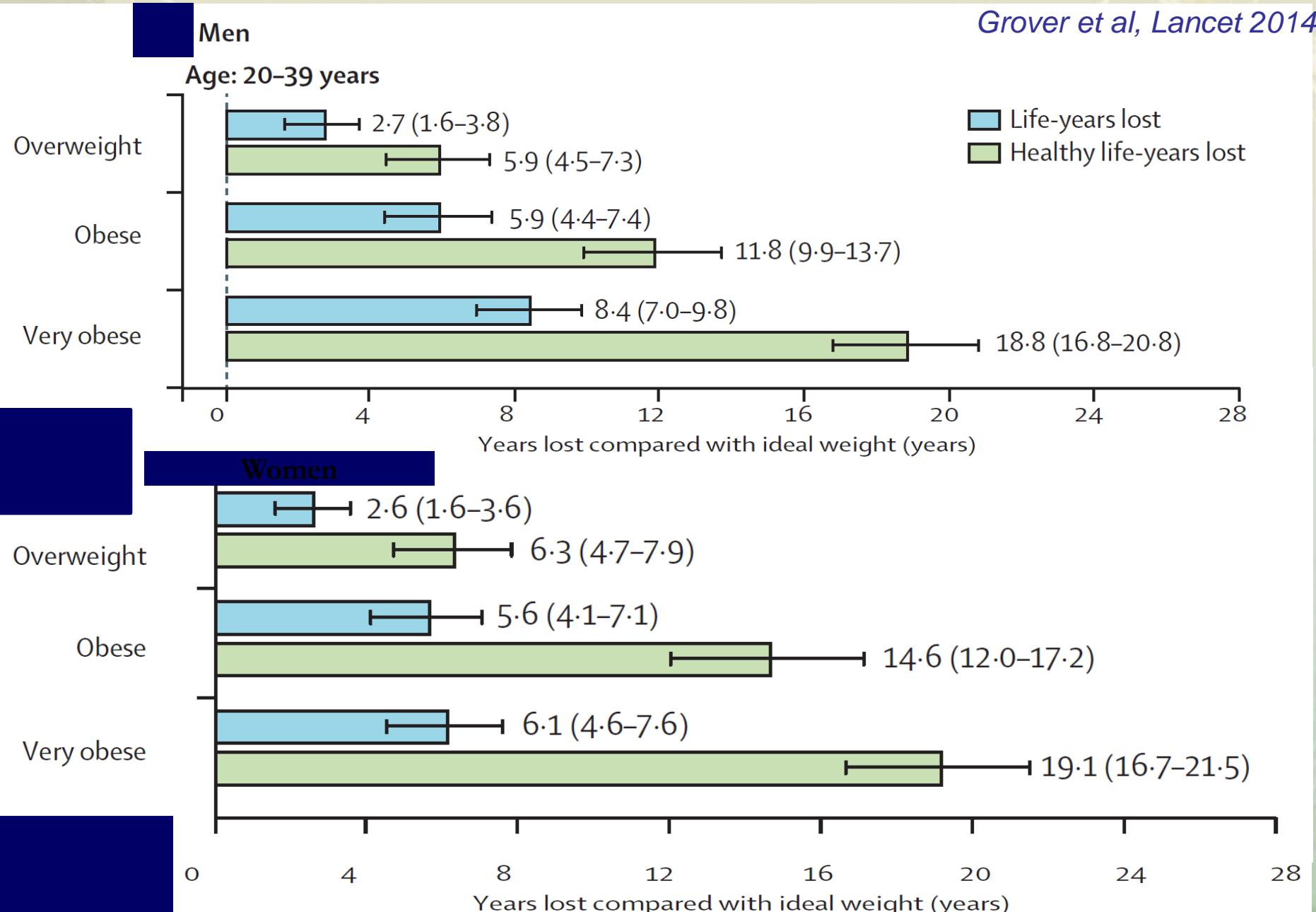
## Detect and Identify Risk Factors





# YEARS OF LIFE LOST AND HEALTHY LIFE-YEARS LOST IN OVERWEIGHT AND OBESE PEOPLE: A MODELLING STUDY

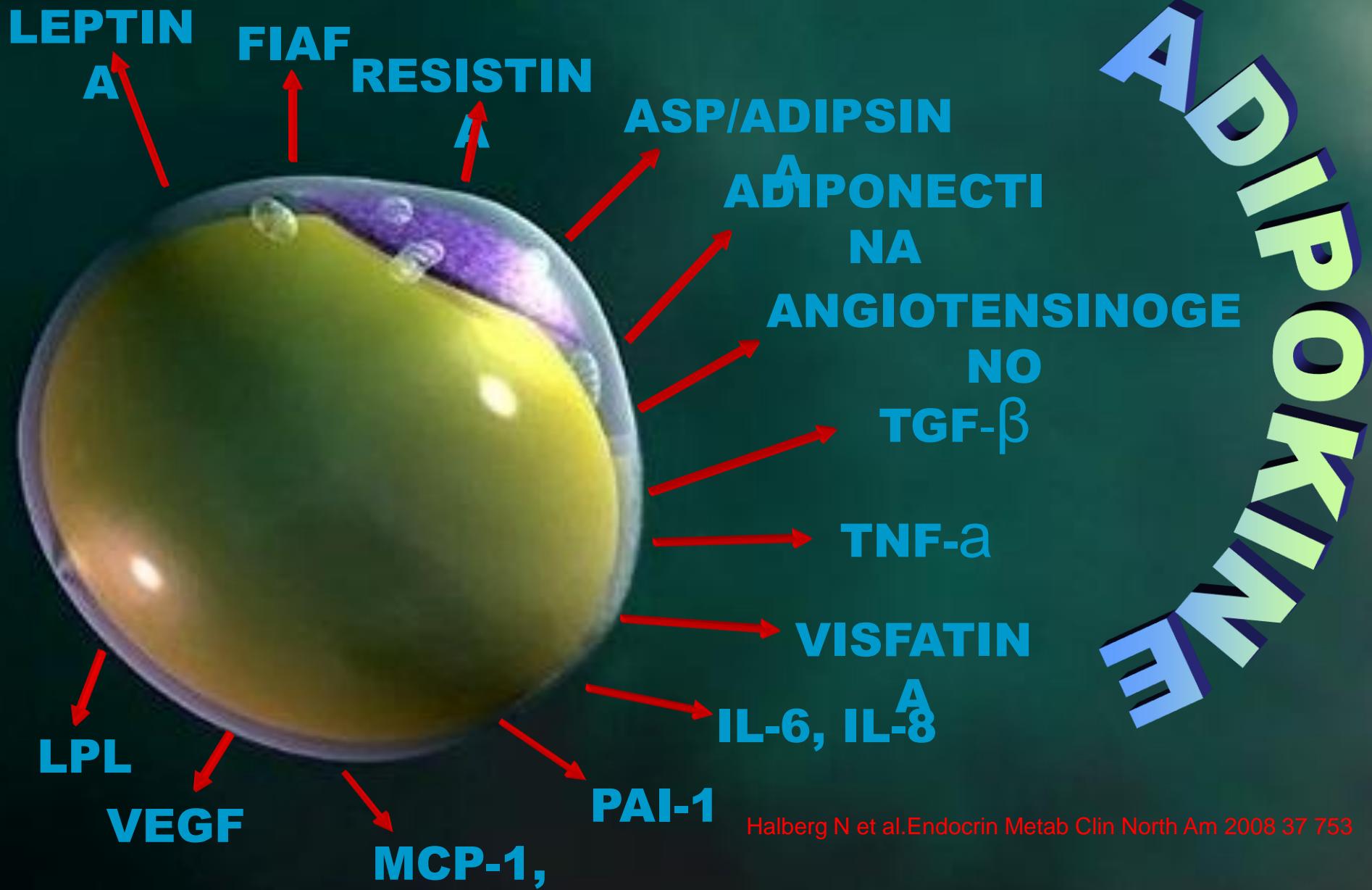
Grover et al, Lancet 2014



**L'adipocita era considerato una elementi piuttosto  
banale  
adibito al solo deposito delle eccedenze alimentari**



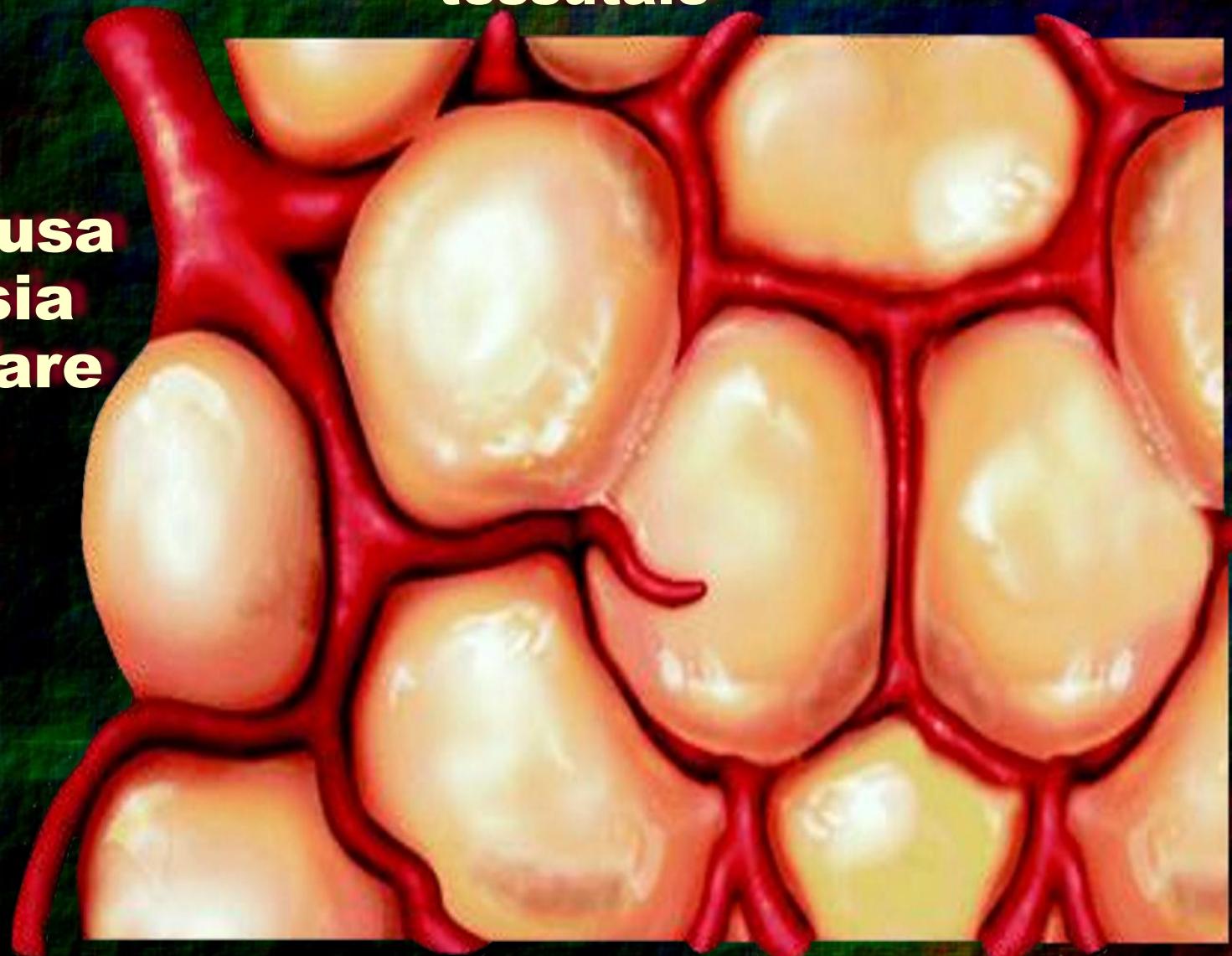
# FUNZIONI ENDOCRINE E PARACRINE DEGLI ADIPOCITI



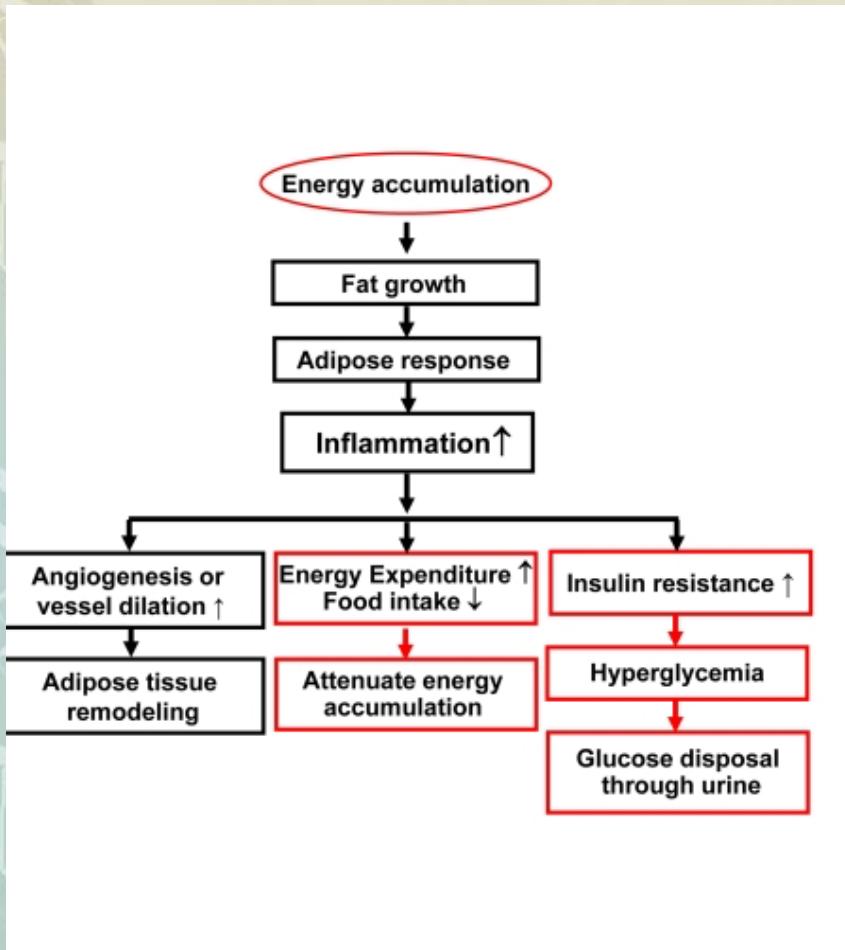
Halberg N et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 37 753

**Nell'adipe dell'obeso, il flusso ematico diviene  
inadeguato in rapporto all'aumentato volume  
tessutale**

**Ciò causa  
ipossia  
cellulare**



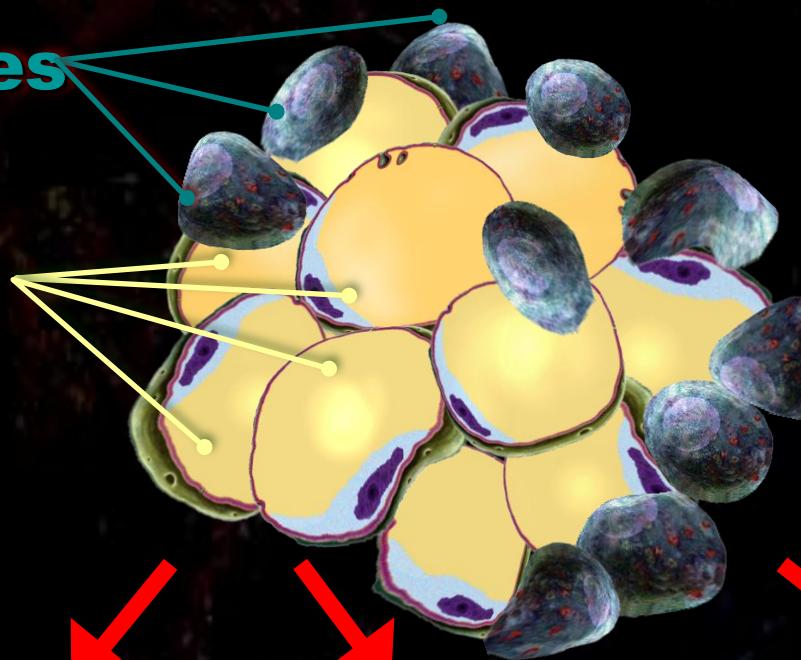
# IPERTROFIA IPOSSIA IPERPLASIA



- Rapid growth of adipose tissue leads to quick expansion of adipose tissue. When angiogenesis or vessel dilation can not meet the demand for blood supply, there will be an adipose tissue hypoxia (ATH) from lack of blood supply. ATH will induce angiogenesis and trigger inflammation. Inflammation will promote angiogenesis and vasodilation locally in the tissue for extracellular remodeling. *When inflammatory cytokines and fatty acids are elevated in the circulation, they will promote energy expenditure systemically.* The inflammatory response may also induce hyperglycemia and energy disposal through glucose excretion in urine. In this way, inflammation acts through insulin resistance and hyperglycemia.
- Jianping Ye, et al. Aging (Albany NY). 2010 Jun;2(6):361-368.

**Macrophages**

**Adipocytes**



**Free fatty acids**

**ECTOPIC LIPID  
DEPOSITS**

**LIPOTOXICITY**

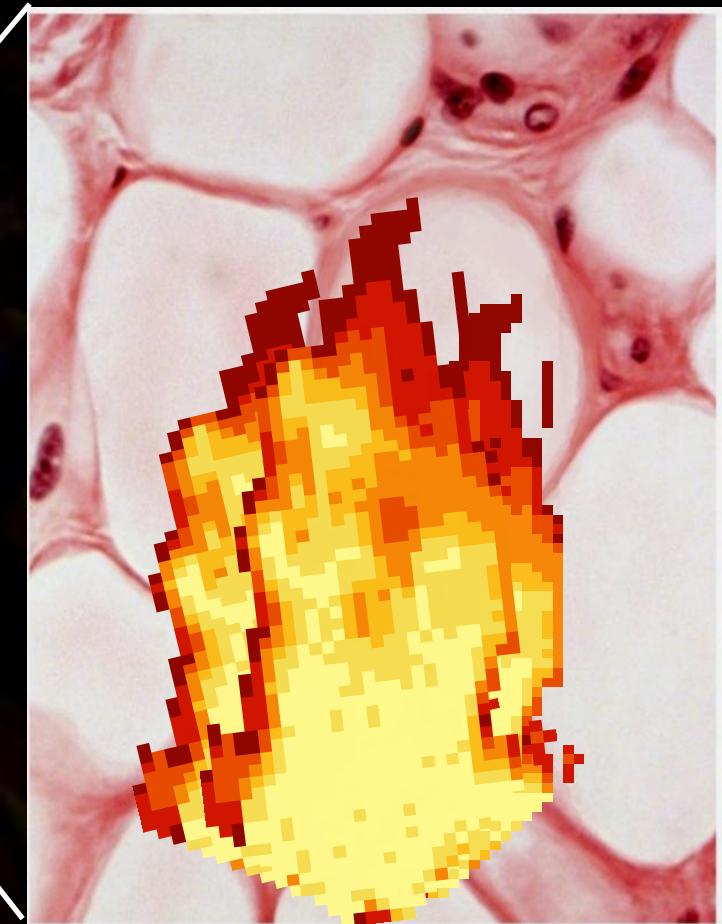
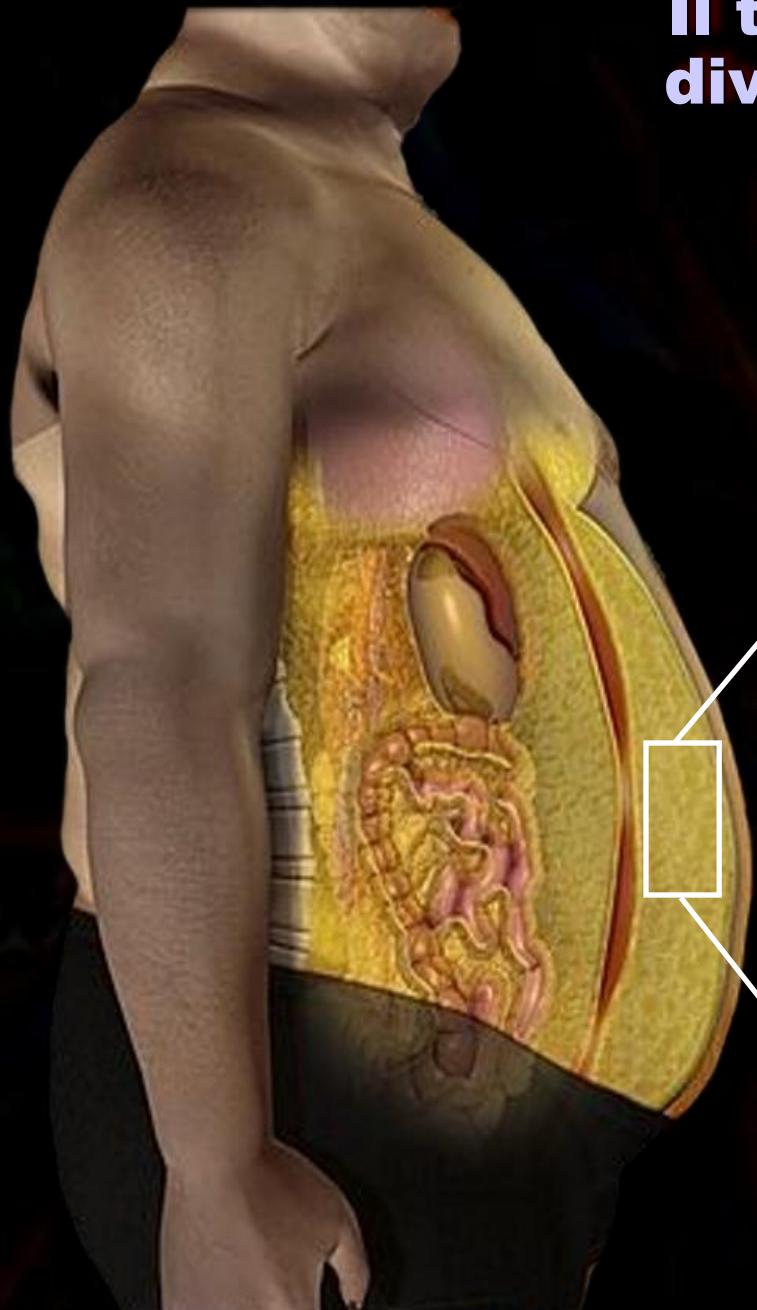
**Adipokines  
Cytokines**

**Chemokine  
s  
Cytokines**

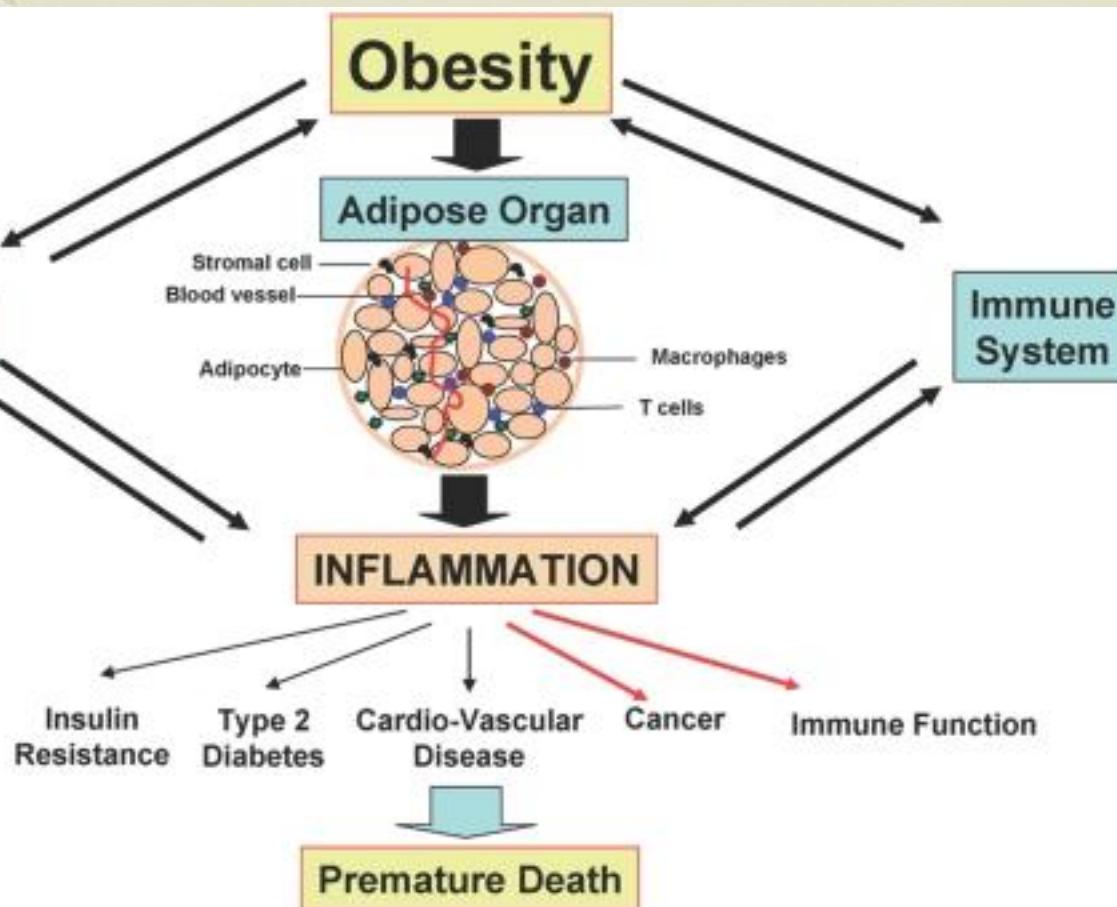
**GENERALIZED  
INFLAMMATION**

**DECREASED INSULIN  
SENSITIVITY**

**Il tessuto adiposo viscerale  
diviene sede di un processo  
flogistico cronico con  
ripercussioni locali e  
sistemiche**

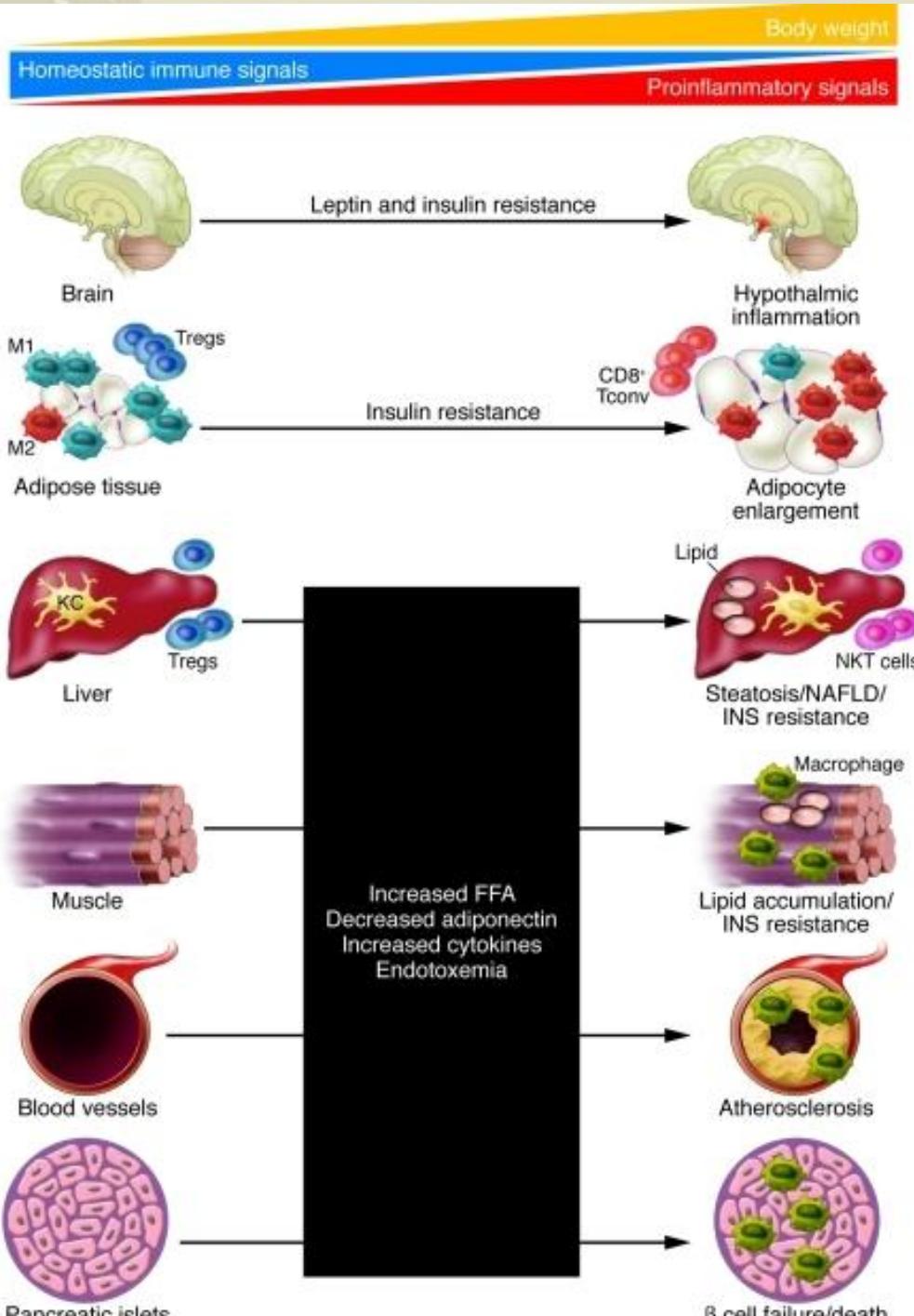


# OBESITA' E INFIAMMAZIONE



■ Adipose-immune interactions during obesity. The products derived from the brain and immune system, which regulate obesity and function of these systems, may also be impacted by obesity. **The expansion of the adipose organ during obesity and interactions between leukocytes and adipocytes within adipose tissue are also responsible for increased inflammation.** This nutrient excess-induced inflammation seen during obesity affects immune function and is responsible for ancillary disease states of obesity, leading to premature death.

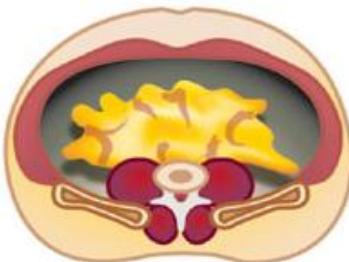
Vishwa Deep Dixit. J Leukoc Biol. 2008 Oct;84(4):882-892.



■ The multisystem effects of obesity are linked to an imbalance in homeostatic and proinflammatory immune responses. **Obesity triggers inflammatory pathways in the brain and adipose tissue that dysregulate physiological responses that maintain insulin and leptin sensitivity.** Over time, ectopic lipid accumulation in muscle, liver, and blood vessels activates tissue leukocytes, contributes to organ-specific disease, and exacerbates systemic insulin resistance. **Cellular- and cytokine-mediated inflammation in pancreatic islets accelerates the progression toward diabetes.** FFA, free FA; INS, insulin; KC, Kupffer cell; Tconv, conventional CD4+ T cells.

■ Carey N. Lumeng, et al. J Clin Invest. 2011 Jun 1;121(6):2111-2117.

Subcutaneous obesity  
'Healthy' adipose tissue



NO ECTOPIC FAT

Low muscle fat

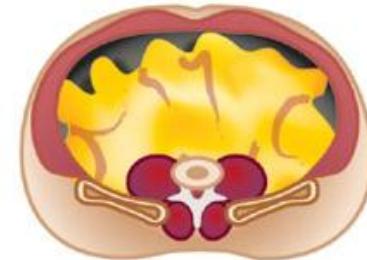
Low epicardial fat

Low liver fat and  
normal function

Normal metabolic profile

1. **Visceral adiposity.**
2. **Brown to white fat transdifferentiation.**
3. **Increased adipose cell size.**
4. **Decreased insulin sensitivity of fat cells.**
5. **Failure of the storage function of adipose tissue.**
6. **Peripheral lipotoxicity.**
7. **Qualitative and/or quantitative changes in adipokine production.**
8. **Mitochondrial damage and decreased mitochondrial biogenesis.**
9. **Inflammation and macrophage infiltration.**
10. **Stem cell abnormalities**

Visceral obesity  
Dysfunctional adipose tissue

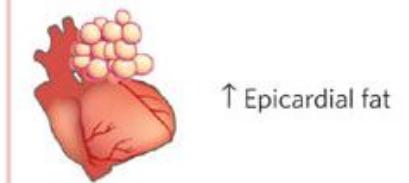


- Altered FFA metabolism
- Altered release of adipokines

LIPID OVERFLOW-ECTOPIC FAT



↑ Muscle fat  
(↑ intracellular lipid)

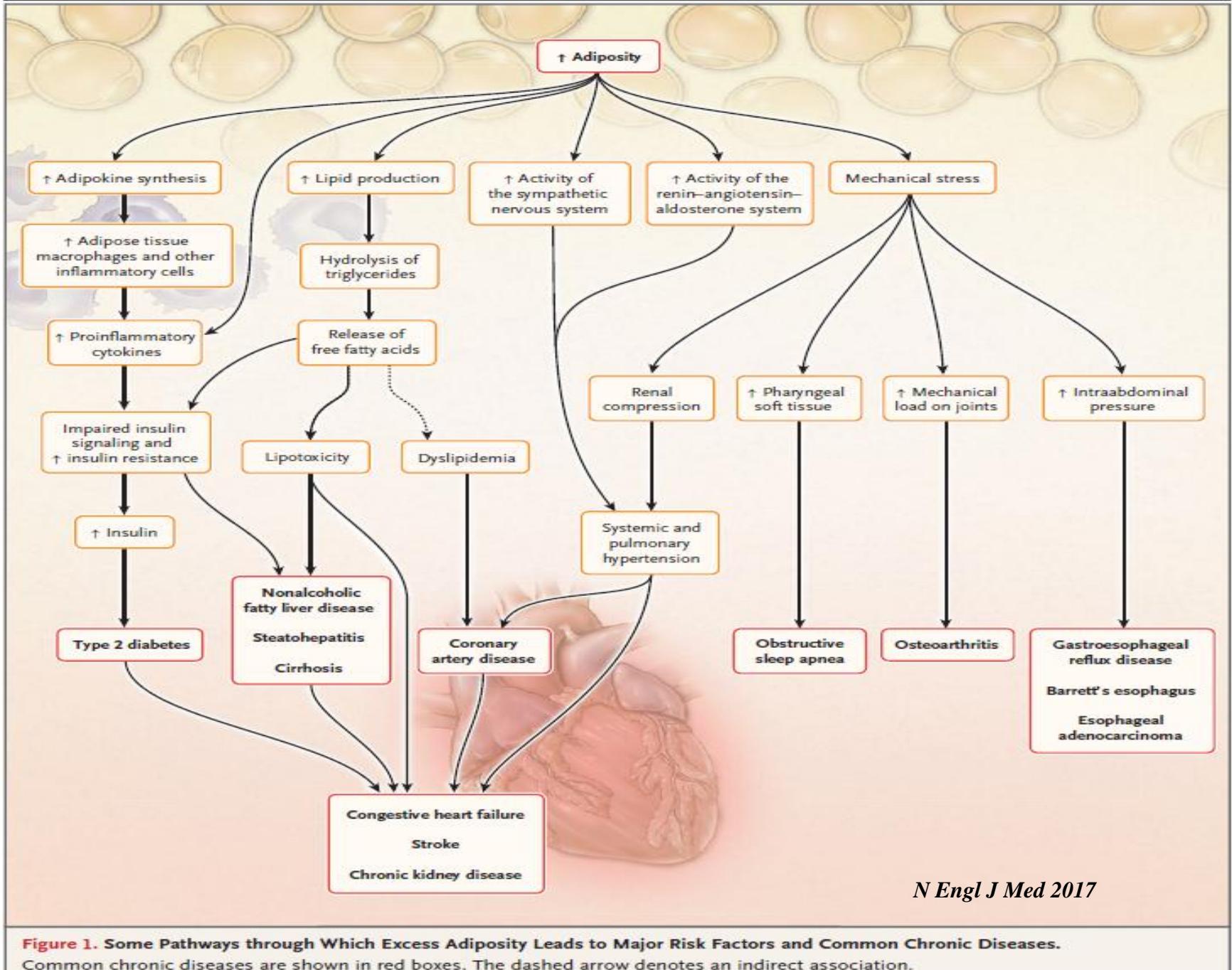


↑ Epicardial fat



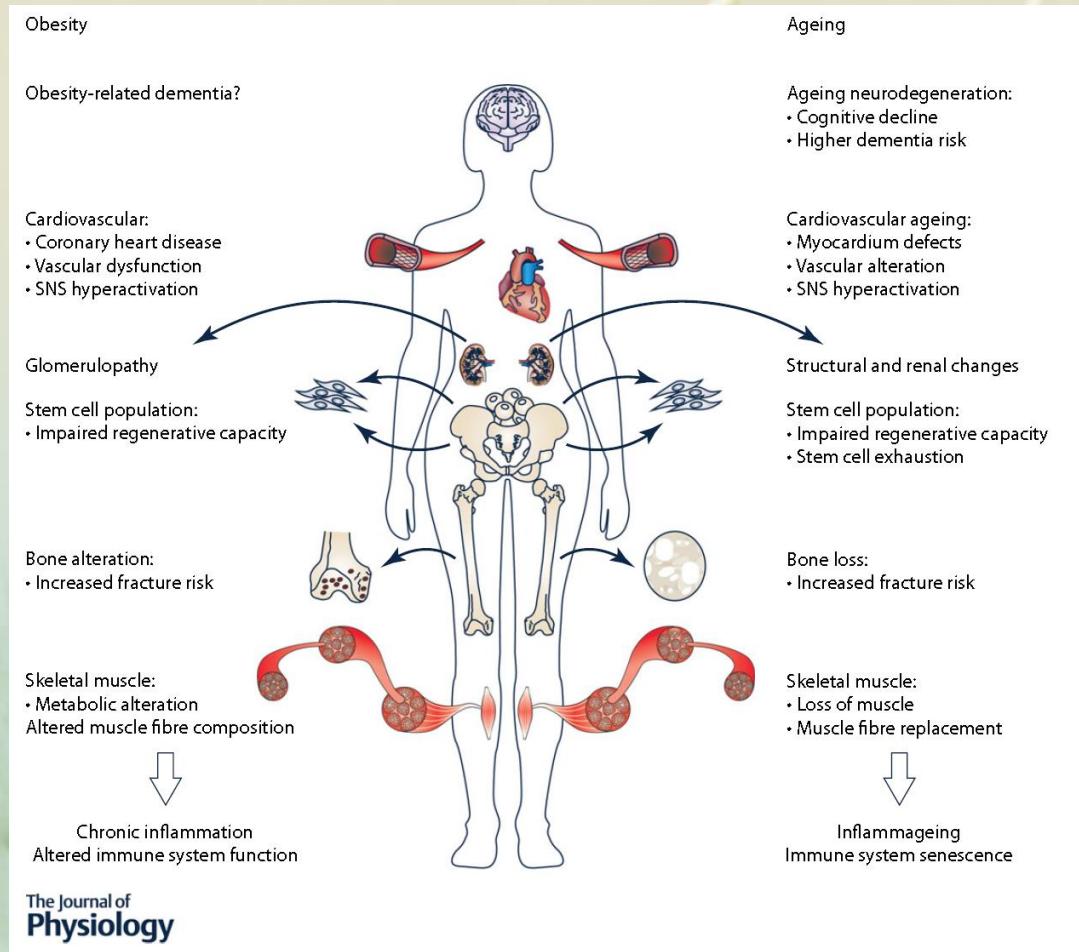
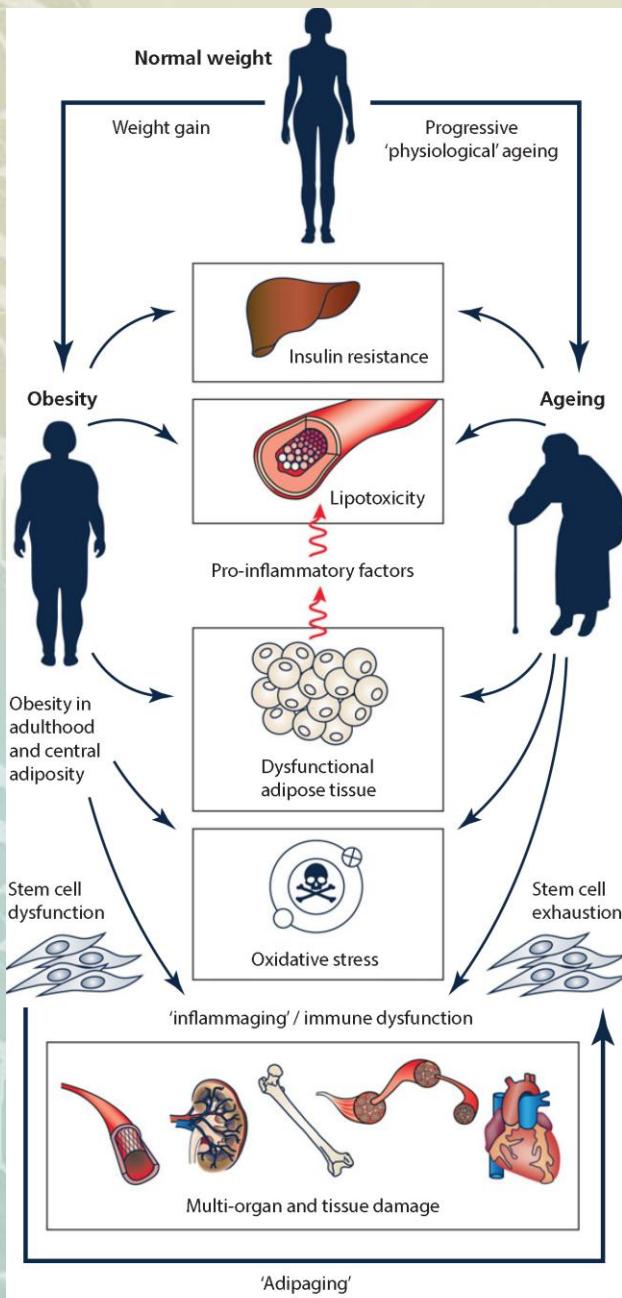
↑ Liver fat and  
altered function

Altered metabolic profile



**Figure 1. Some Pathways through Which Excess Adiposity Leads to Major Risk Factors and Common Chronic Diseases.**  
Common chronic diseases are shown in red boxes. The dashed arrow denotes an indirect association.

# 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks and multi-organ alterations related to a dysfunctional adipose tissue



Pérez et al., J Physiol 594: 3187–3207, 2016

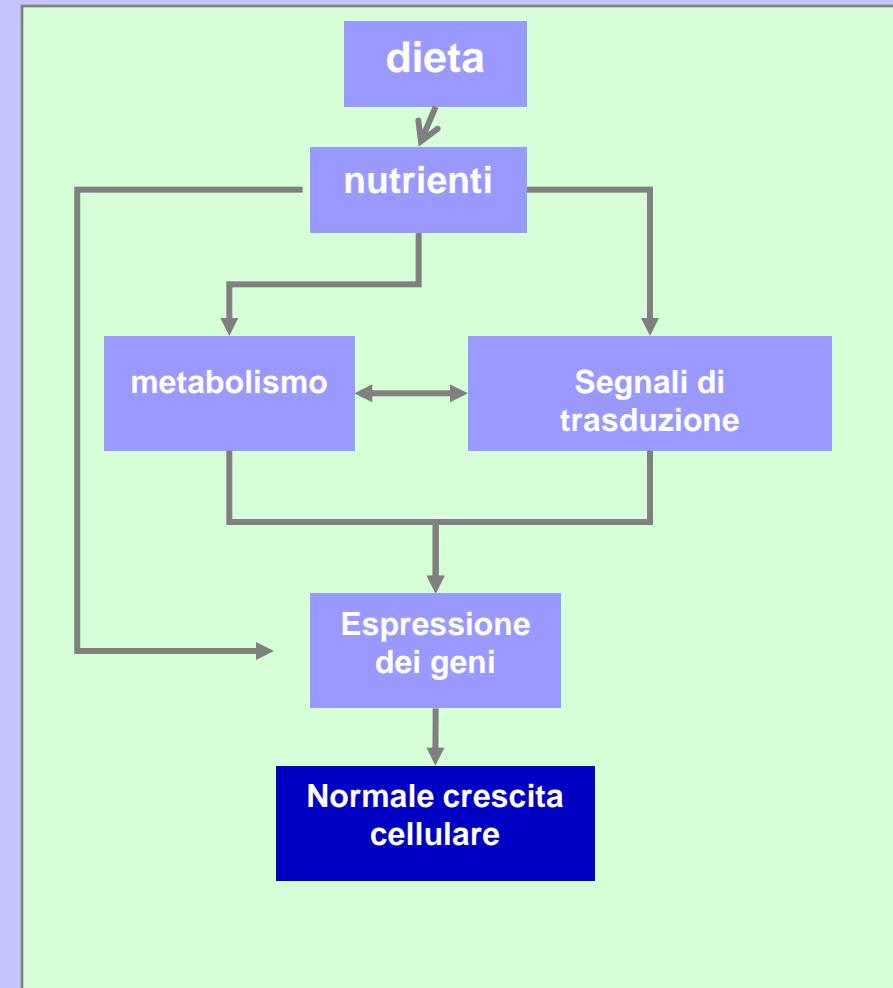




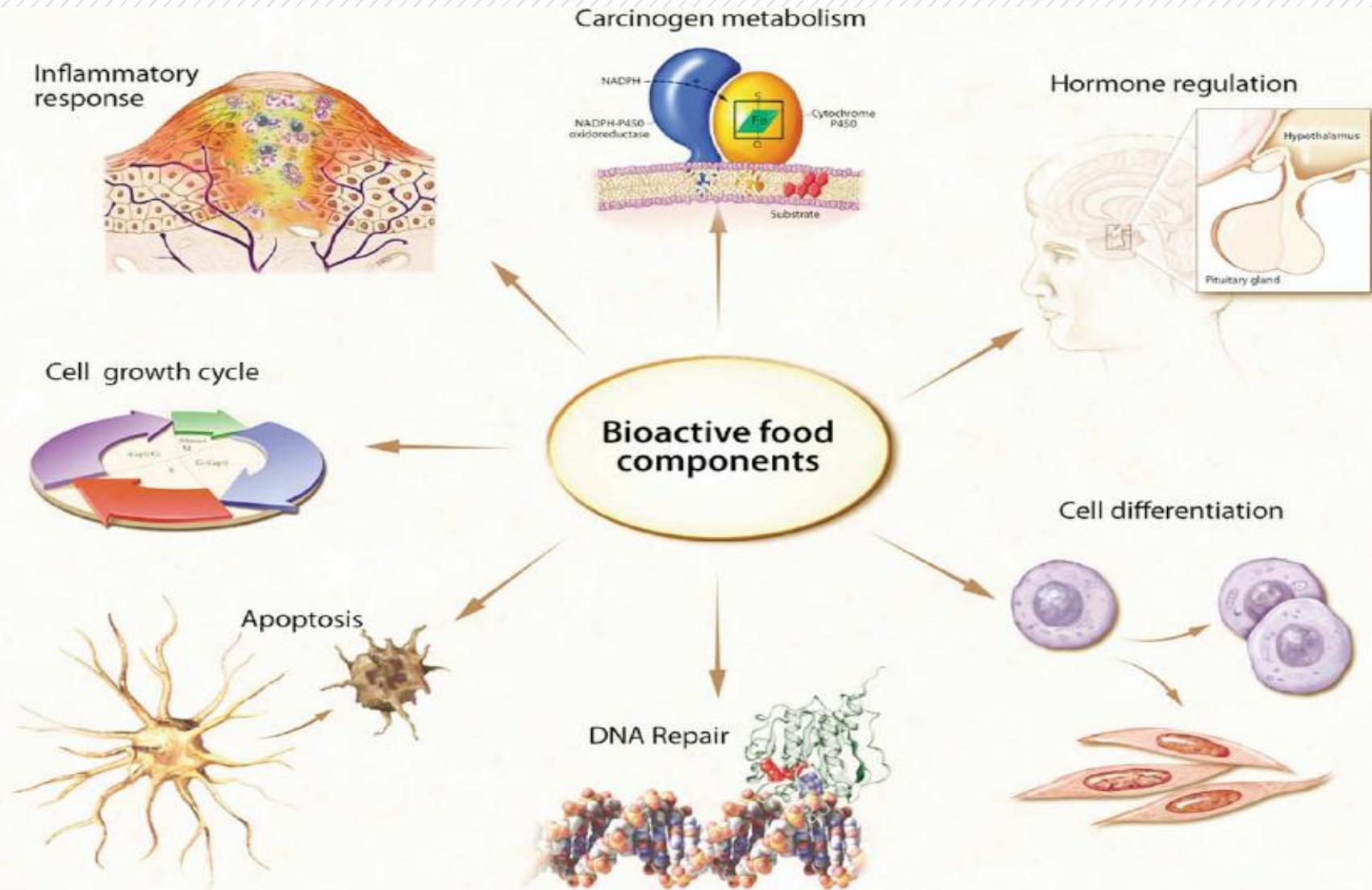
# MECCANISMO D' AZIONE DEI NUTRIENTI

Le sostanze chimiche dietetiche possono influenzare l'espressione genica direttamente o indirettamente. A livello cellulare i nutrienti possono:

- A. Agire come ligandi per recettori di fattori di trascrizione;
- B. Essere metabolizzati da vie metaboliche primarie o secondarie e perciò alterare la concentrazione di substrati o intermedi;
- C. Influenzare positivamente o negativamente le vie di trasduzione di segnali cellulari.

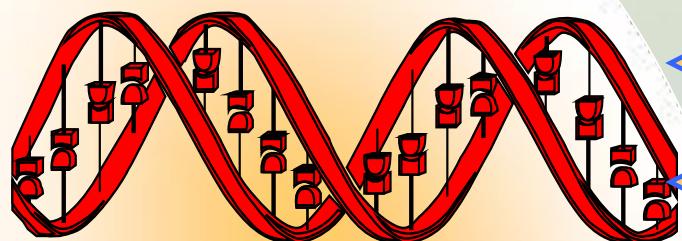


In nutrigenomics, nutrients are viewed as signals that tell the body how to behave. Cells respond to these signals by changing gene expression, which can in turn change protein expression and alter metabolism.

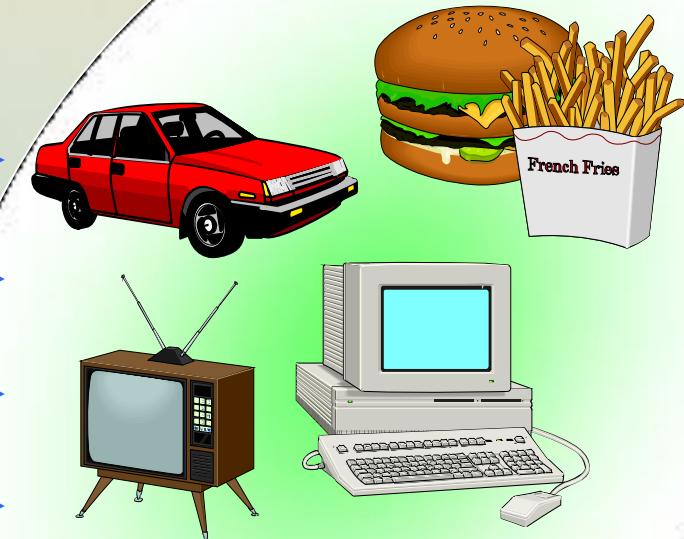


## Interaction between genes and the environment

GENE

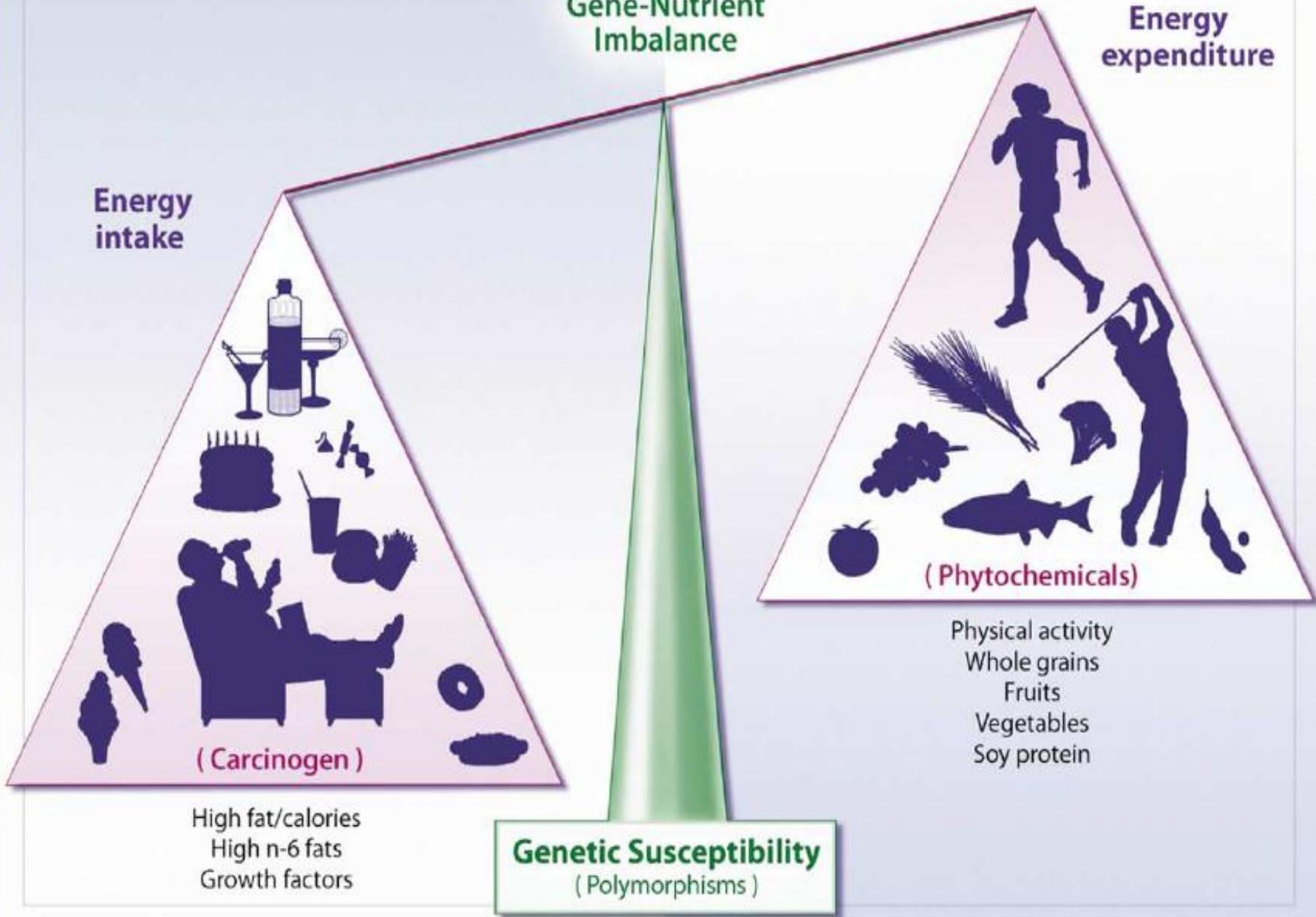


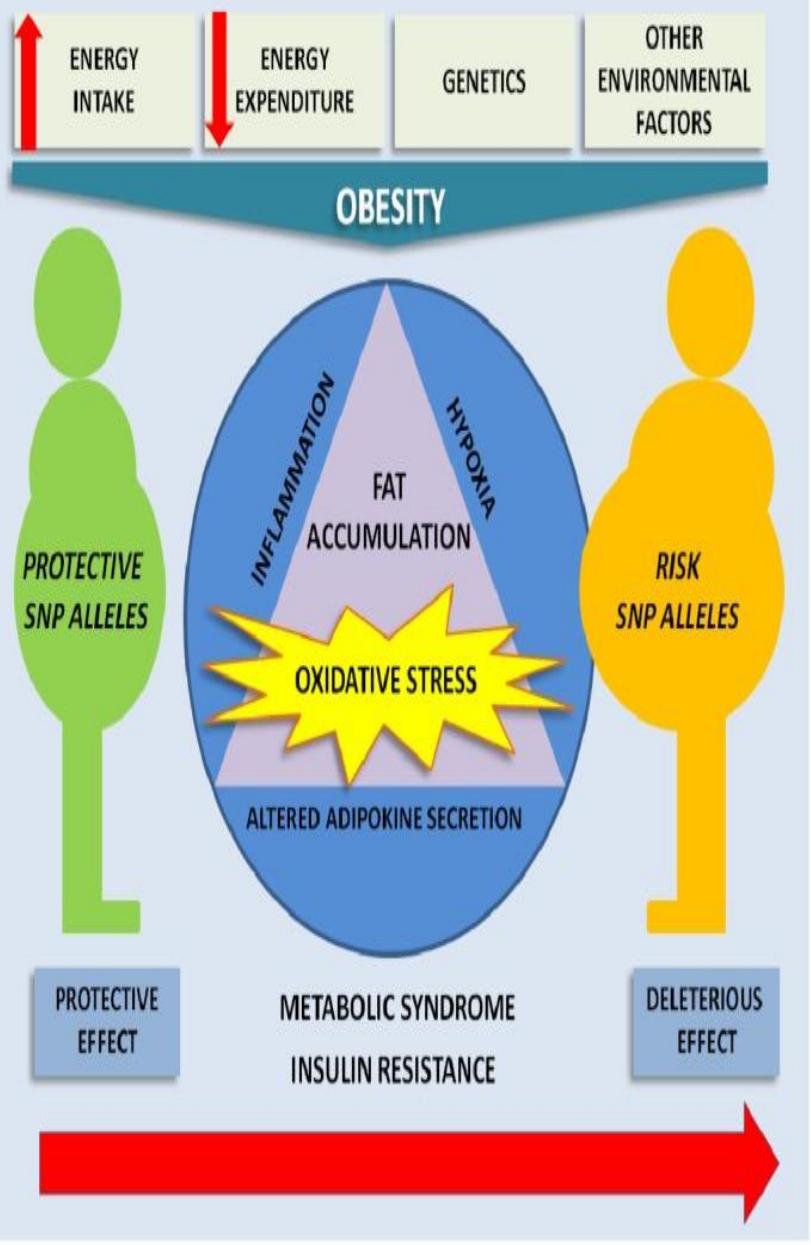
ENVIRONMENT



In 100 years  
drastic changes  
in lifestyle and diet

## Gene-Nutrient Imbalance





A schematic diagram of the multifactorial character of obesity. These factors influence the development of obesity and its associated comorbidities by altering **adipokine secretion, hypoxia and inflammation with associated oxidative stress.**

**The presence of certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) reviewed here can increase the risk of obesity and its comorbidities, further worsening the metabolic profile.**

# Gene/Nutrient Imbalance Genetic Susceptibility

- L'analisi dei processi metabolici rappresenta un'informazione fondamentale per comprendere quale meccanismo possa costituire una difficoltà nel calo ponderale. Per questo motivo i test genetici raccolti in questo ambito analizzano determinati polimorfismi per individuare eventuali predisposizioni genetiche che favoriscono alterazioni del metabolismo.
- I test ematochimici consentono invece di verificare la presenza o assenza di specifiche condizioni nell'ottica di un inquadramento complessivo finalizzato al calo ponderale. Le informazioni proposte da questi pacchetti consentono di impostare un piano alimentare personalizzato.
- un pacchetto integrato di test genetici (Metabolic Check DNA) e biochimici (Metabolic Check Up)

Sensibilità alla dieta

Capacità metabolica

Metabolismo dell'insulina

Sensibilità ai grassi

Metabolismo della leptina

Colesterolo e profilo lipidico

## Metabolic Check DNA

Comprende i seguenti geni:

FTO, GIPR, MC4R

UCP2, UCP3, SH2B1

ACE, PCSK1, PCSK9, PLIN,  
PPARG, TCF7L2

ADRB2, ADRB3, FABP2

LEP, LEPR, MC4R, NPY

APOC3, APOA5, LPL,  
CETP, SREBF2

## Metabolic Check Up

Comprende i seguenti dosaggi:

-

Adiponectina

Indice HOMA

-

Leptina

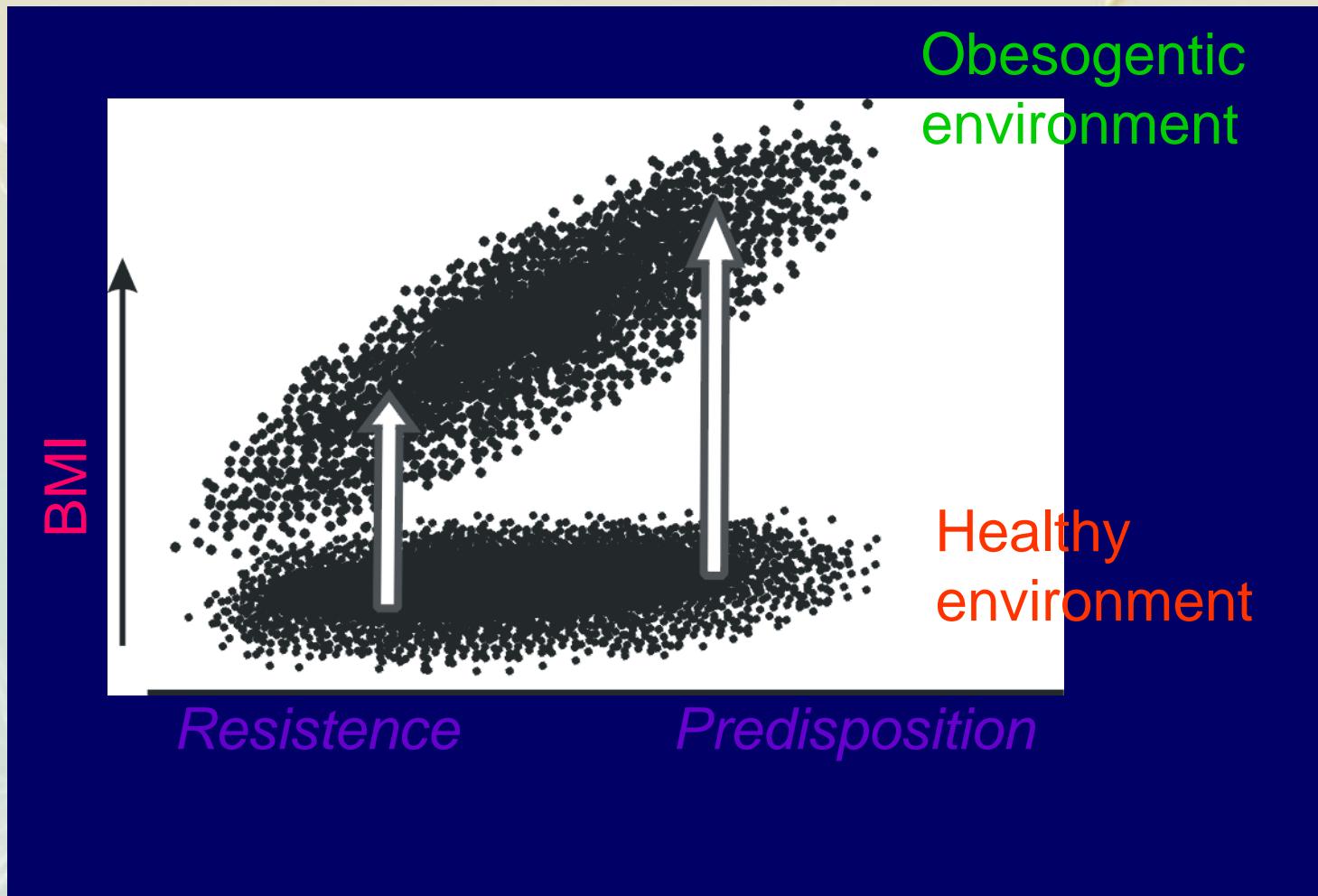
Colesterolo HDL e LDL

Trigliceridi

Apolipoproteina B

LDL Ossidate

# Interaction between gene and environment



Adapted by Ravussin and Bouchard, 2000

# GENETICA E SOVRAPPESO

- *Il test mirato per conoscere le predisposizioni genetiche che favoriscono alterazioni del metabolismo e l'aumento di peso*

- Sensibilità alla dieta: FTO, GIPR, MC4R

Il test fornisce informazioni utili per personalizzare l'ottimale distribuzione in una dieta tra proteine, carboidrati e lipidi, per favorire il calo ponderale sulla base delle informazioni genetiche.

- Metabolismo dell'insulina: ACE,PCSK1,PLIN,PPARG, TCF7L2

Il test analizza i geni coinvolti nel metabolismo dell'insulina e nella predisposizione a insulino-resistenza. La resistenza insulinica è coinvolta nell'aumento di peso e in molte malattie tra cui diabete di tipo 2, ipertensione e patologie cardiovascolari.

# Recettore gene della melanocortina-4 (MC4R)

- Il recettore gene della melanocortina-4 (MC4R) gioca un ruolo fondamentale nella regolazione del grasso corporeo, nell'assunzione del cibo e nell'ambito dell'intake energetico, risultando anche correlato con i DCO (disturbi del comportamento alimentare).
- Nel merito è l'allele minore ("C") quello più sfavorevole e favorente il sovrappeso, infatti è stato dimostrato come i livelli di espressione di MC4R siano correlati con la distribuzione del grasso corporeo e la percentuale di assunzione di energia da carboidrati e grassi.

## Breve nota bibliografica

Park S et al. *Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study*. Nutr Metab (Lond). 2016 May 21;13:38.

Lauria F et al. *A common variant and the transcript levels of MC4R gene are associated with adiposity in children: the IDEFICS Study*. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Sep 1; jc20161992.

Abadi A et al. *Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children*. Obesity (Silver Spring). 2016 Sep;24(9):1989-95.

# Sensibilità ai nutrienti

## ■ indicazioni dietetiche:

- a)- se variazioni del gene FTO indicata una dieta relativamente iperproteica, comunque di durata limitata nel tempo.
- b)- se variazione OMOZIGOTE del gene GIPR indicata una dieta con carboidrati integrali e di ridotto indice glicemico.
- c)- se variazioni del gene MC4R indicata una dieta relativamente iperproteica, ipolipidica e ipoglucidica ricca in fibre.

## ■ Indicazioni cliniche:

Come coadiuvanti della dieta indicazione verso l'impiego di nutraceutici ad azione termogenica, salvo controindicazioni.

# Capacità metabolica

## ■ Indicazioni nutrizionali

Mangiare poco e spesso, a ritmi regolari, così facendo si mantiene il metabolismo costantemente più attivo. Puoi fare cinque / sette spuntini giornalieri, anziché solo due pasti importanti. Lasciando passare troppo tempo tra un pasto e l'altro, il nostro corpo tende a diminuire il suo metabolismo, per fronteggiare la temporanea carenza di nutrienti.

## ■ Indicazioni di stile di vita:

Fare regolarmente dell'attività motoria, ma non solo di tipo aerobico, che aiuta prevalentemente a smaltire calorie, ma anche di tipo anaerobico, che, aumentando moderatamente la massa muscolare, contribuisce a generare nuovi mitocondri, quindi nuove centrali energetiche per il metabolismo. Migliorare la qualità della propria respirazione attraverso metodiche ad hoc, quali, ad esempio, la respirazione addominale profonda e lo Yoga.

## ■ Indicazioni cliniche

■ Utile, l'impiego di mirati nutraceutici, in grado di condizionare l'espressione genica e di esercitare un'azione termogenica, come nel

# GENETICA E SOVRAPPESO

## ■ Sensibilità alla crono-nutrizione: PLIN

La **perilipina** è una proteina presente sulla membrana delle goccioline lipidiche contenute negli adipociti. La perilipina svolge un ruolo importante nella mobilizzazione e nell'accumulo di grasso, essa agisce come uno strato protettivo per prevenire l'azione delle lipasi, come la lipasi ormone-sensibile, che idrolizza i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi in un processo chiamato lipolisi. Inoltre gli **adipociti del grasso bianco** si comportano in modo simile a quelli del **grasso bruno** quando la **perilipina A** viene **sovra-espressa**. La modulazione di questa e di altre proteine presenti sulla superficie delle goccioline di grasso negli **adipociti bianchi** potrebbe rappresentare pertanto il punto di partenza per lo sviluppo di trattamenti personalizzati contro l'obesità e le malattie correlate. Il tutto anche in relazione ai polimorfismi genici che ne **condizionano funzione ed espressione, interagendo anche sulla sensibilità verso l'ormone insulina.**

**Non solo, in funzione del genotipo, cambia la risposta ad una dieta in relazione alla distribuzione oraria dei pasti nella giornata (cronodieta).**

# Metabolismo dell'insulina

- Ottimale impostare una crono-dieta, implementando i cibi da consumare a colazione e alleggerendo il carico della cena. Giusta ripartizione calorica con questo genotipo: 25% a colazione, 45% a pranzo, 30% a cena. Eventuali spuntini della mattina e del pomeriggio: 5% cadauno, alleggerendo rispettivamente pranzo e cena.
- Alimentarsi prevalentemente secondo un indice glicemico controllato evitare l'assunzione di grosse quantità di carboidrati, soprattutto di sera. Ridurre i carboidrati raffinati, a favore di quelli integrali. Ridurre comunque anche il carico complessivo glicemico della giornata alimentare e della dieta. **Sarebbe poi utile non procrastinare troppo l'orario della cena, così da evitare prolungati e nottuni innalzamenti della glicemia.**

## ■ Indicazioni cliniche

Utili nutraceutici in grado di contrastare l'eventuale tendenza verso una insulino-resistenza, in primis l'acido alpha-lipoico e la gymnema silvestre.

## **GENETICA E SOVRAPPESO**

- Sensibilità all'attività fisica: SH2B1

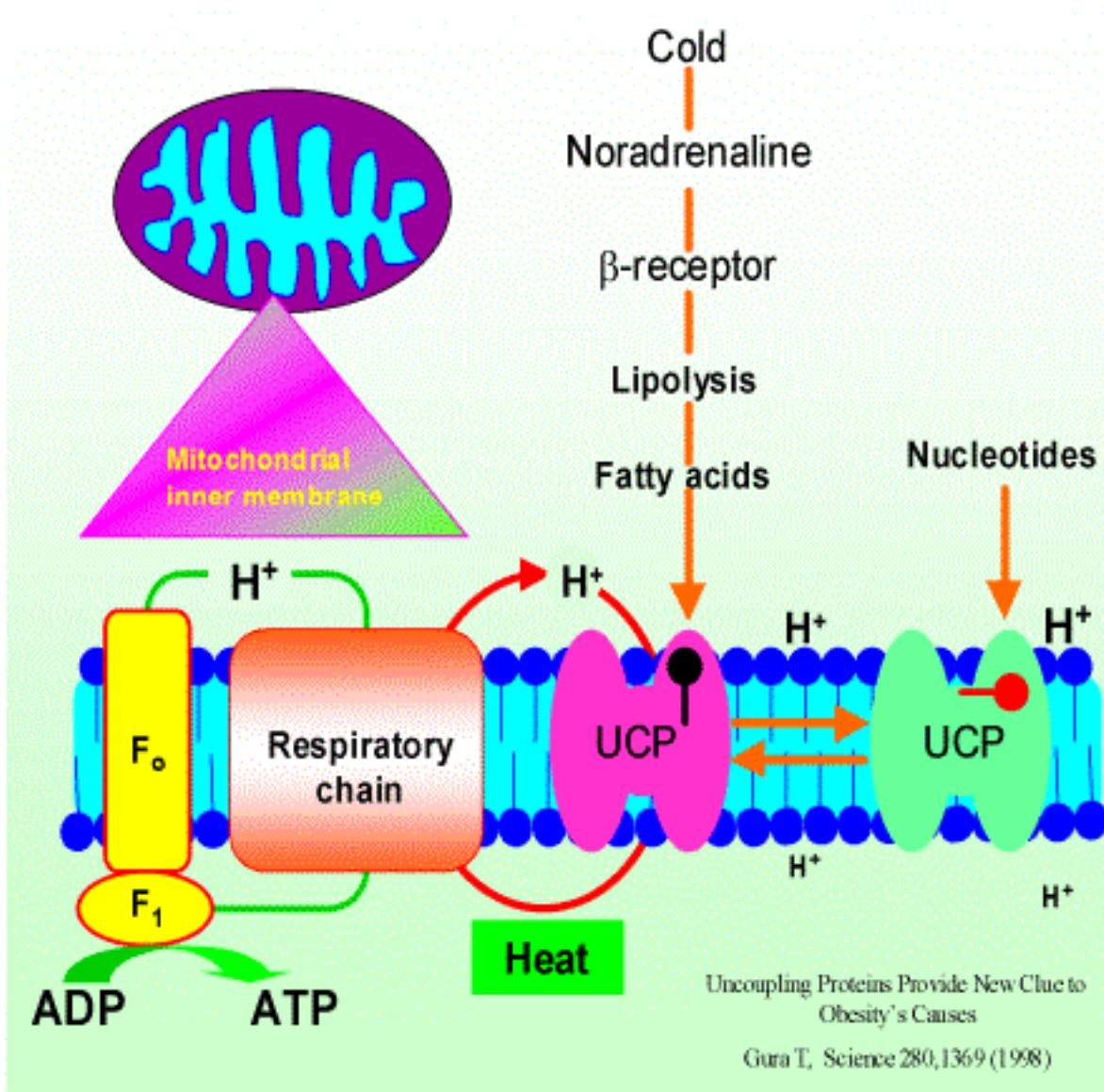
Il genotipo rilevato per SH2B1 può avere una influenza negativa verso la gestione del peso corporeo, in relazione al livello di attività fisica praticata. Con questo profilo genetico, laddove sfavorevole, per poter vedere il contributo dell'attività fisica al successo di una ridefinizione ponderale, necessita che questa risulti particolarmente intensa e regolare, come se l'organismo mostrasse una certa resistenza ai suoi benefici.

- Capacità metabolica: UCP2, UCP3, SH2B1

Per eliminare il grasso corporeo, l'organismo deve "bruciare" i grassi all'interno dei mitocondri, tramite la respirazione cellulare. Il test indaga i legami tra metabolismo mitocondriale e difficoltà nel calare di peso.

# UCP2 and UCP3

Activated Uncoupling Protein (UCP2 and UCP3), a family of proton transporters, may cause increase of thermogenesis, which leads to reduced storage of fat.



# UCP2 -866G/A e UCP3 -55C/T

- Le proteine disaccoppianti UCPs 1-3 sono carriers anionici mitocondriali, che svolgono un importante ruolo nel ridurre al minimo le emissioni di ROS (radicali liberi) generati dalla catena di trasporto degli elettroni. Si ritiene che **UCP 2 e 3** siano attivate dai ROS o dai suoi sottoprodoti, per indurre la perdita protonica, fornendo così un feedback negativo per la produzione mitocondriale dei ROS. Recenti esperimenti hanno dimostrato che i ROS attivano UCP2 e UCP3 e che quest'ultime sono regolate anche da una modifica covalente da parte del **glutazione**. Quindi, questi risultati sono coerenti con l'idea che le UCPs 2 e 3 siano finemente regolate dai ROS, i quali poi modulano direttamente lo stato di glutationilazione delle UCPs, per diminuire l'emissione dei ROS stessi e partecipare a meccanismi di segnalazione cellulare.
- Esistono numerosi studi di associazione tra varianti alleliche dei geni UCP2 e UCP3 e influenza nel determinismo degli aspetti fenotipici dell'obesità: metabolismo basale, quoziante respiratorio, BMI, rapporto circonferenza vita/fianchi, metabolismo adipocitario. Polimorfismi possono in tal senso condizionare negativamente il metabolismo energetico del paziente, complicando un percorso dietoterapico o andando a favorire recupero ponderale e sovrappeso.

# Proprotein convertasi 1

- Proprotein convertasi 1 è l'enzima in gran parte responsabile per il **primo passo nella biosintesi di insulina**. Una concausa del sovrappeso / obesità di tipo genetico è la mutazione del gene **PCSK1**. Questo gene gioca un ruolo essenziale nella maturazione di ormoni chiave che controllano l'assunzione del cibo, e sue mutazioni fanno pertanto aumentare il rischio di obesità. PCSK1, situato sul braccio lungo del cromosoma 5, **produce un enzima denominato proconvertasi 1 che è in grado di attivare alcuni importanti ormoni, come l'insulina, il glucagone (ed i derivati di quest'ultimo, tra cui il GLP-1 che trova impiego nel trattamento del diabete di tipo 2), nonché la proopiomelanocortina (che fa sentire la persona sazia). Difetti di attivazione causati da mutazioni del gene portano disfunzione di questi ormoni e ad obesità / sovrappeso.**
- Le anomalie apparentemente minori in enzimi chiave per la maturazione di alcuni ormoni coinvolti nel controllo dell'appetito (insulina, GLP1, melanocortina) sono sufficienti per aumentare significativamente il rischio di obesità / sovrappeso e di conseguenza portare a un peso eccessivo nella popolazione generale.

## **GENETICA E SOVRAPPESO**

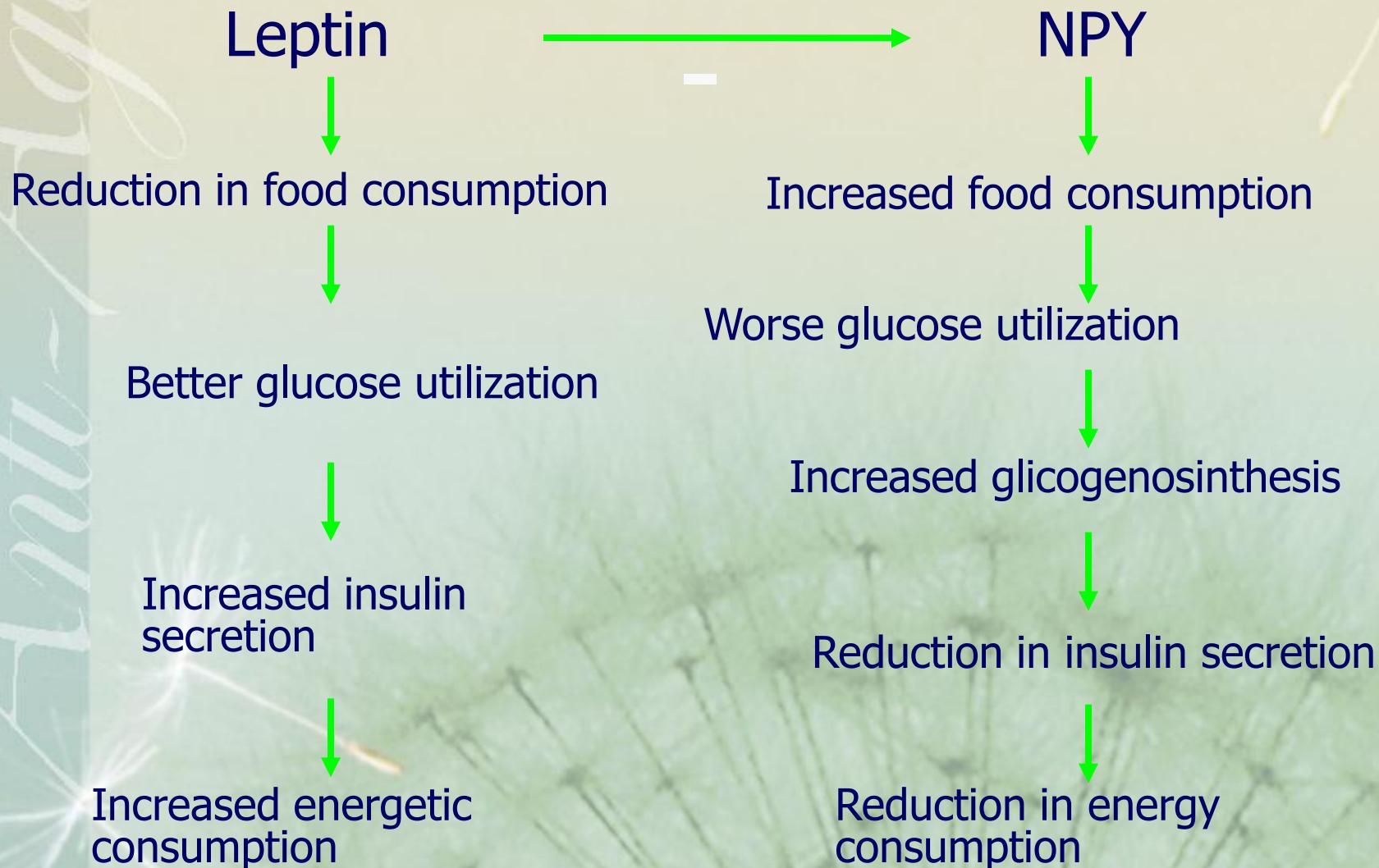
- Sensibilità ai grassi: ADRB2, ADRB3, FABP2

Il test analizza le varianti genetiche correlate ad aumentata sensibilità ai grassi, che possono influenzare l'assimilazione lipidica e la regolazione del consumo energetico, predisponendo l'organismo ad ingrassare più facilmente.

- Metabolismo della leptina: LEP, LEPR, MC4R, NPY, SCG3

La leptina è un ormone che rappresenta lo stato delle riserve lipidiche, regolando il senso della fame e la spesa energetica. Il test analizza le predisposizioni verso alterazioni del metabolismo della leptina, manifestazioni di leptino-resistenza e difficoltà di calo peso.

# Hormonal control of food intake and energetic consumption

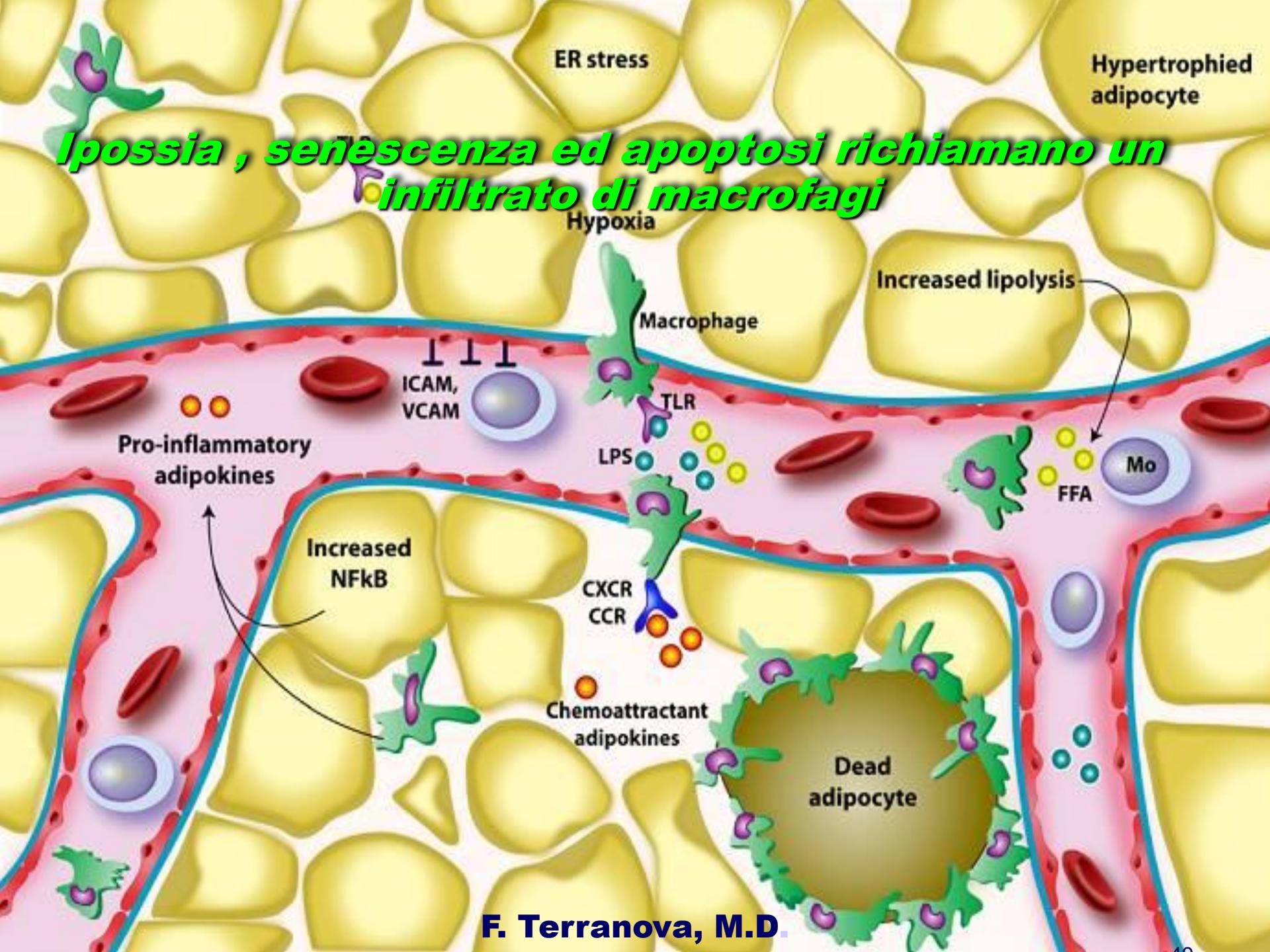


# Metabolismo della leptina

- Indicazioni nutrizionali: privilegiare gli alimenti in grado di riequilibrare l'azione della leptina: la frutta, in particolar modo quella rossa e blu (ciliege, mirtilli, melagrano), la verdura (le crucifere come i cavoli, la verza la rucola), le spezie e gli aromi (basilico, cannella, cardamomo, chiodi di garofano prezzemolo e zenzero), il pesce, l'albume e il tè verde.
- Indicazioni cliniche: utile l'inserimento di specifici nutraceutici in grado di ottimizzare la sensibilità verso la leptina (esempio: acacia catechu – irvingia gabonensis – the verde titolato in epigalattocatechine gallato, estratti secchi di melograno, titolato in acido ellagico, etc).
- Indicazioni di stile di vita: fondamentale il recupero di uno stile di vita attivo, contrastando la sedentarietà.

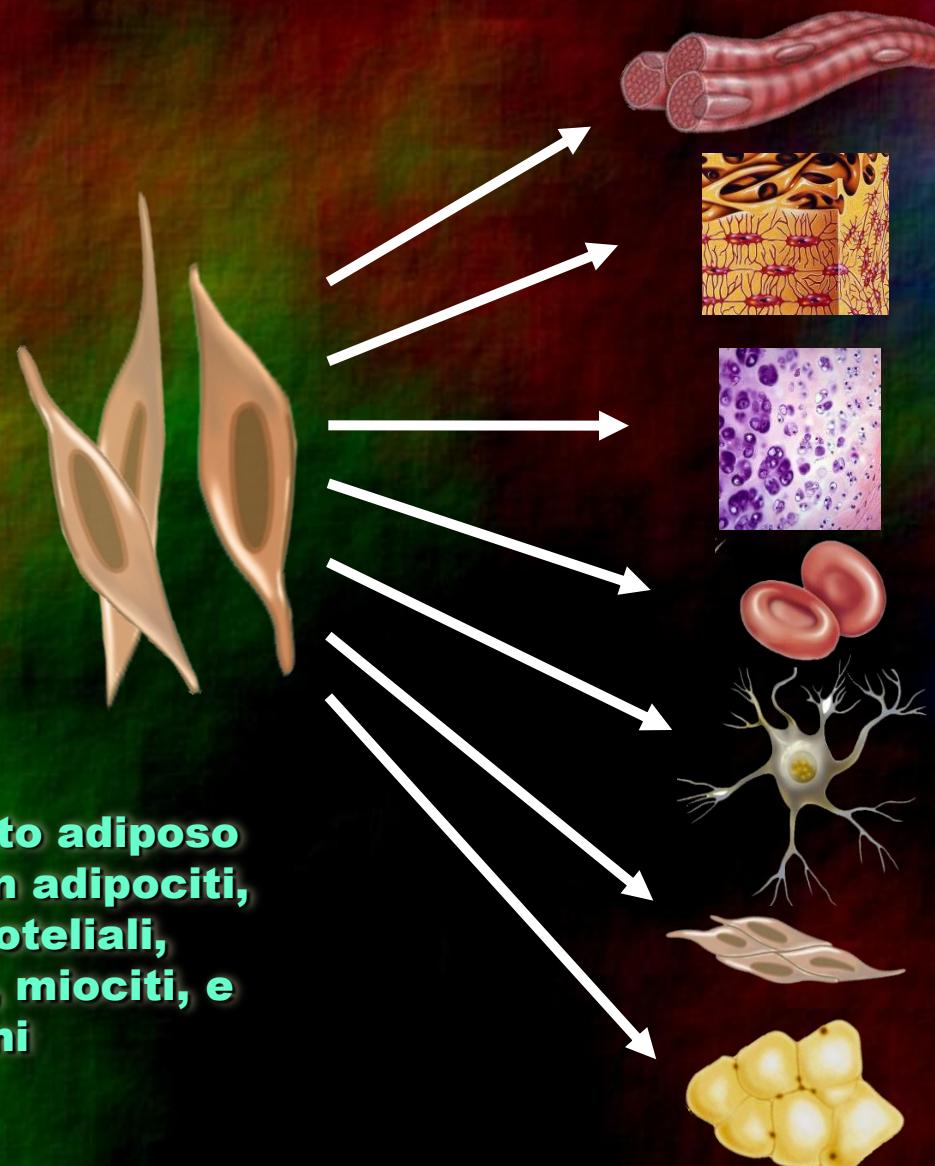
## Approfondimento diagnostico: dosaggio della leptina nel sangue

- Il dosaggio della Leptina alterato con innalzamento del dosaggio ematico esprime la gravità della situazione metabolica con indicazioni di resistenza dei tessuti all'azione dell'ormone in questione evidenziando inoltre il rischio di sindrome metabolica generata da un eccesso di grasso addominale. Le strategie dietetiche e di stile di vita potranno avvalorare la loro efficacia con un follow up centrato sulla testimonianza di dosaggi della Leptina che da elevati ritorneranno a valori corretti.



# LE STEM CELLS DEL TESSUTO ADIPOSO

**Il tessuto adiposo  
contiene un gran  
numero di cellule  
staminali  
mesenchimali,  
morfologicamente  
simili a fibroblasti**

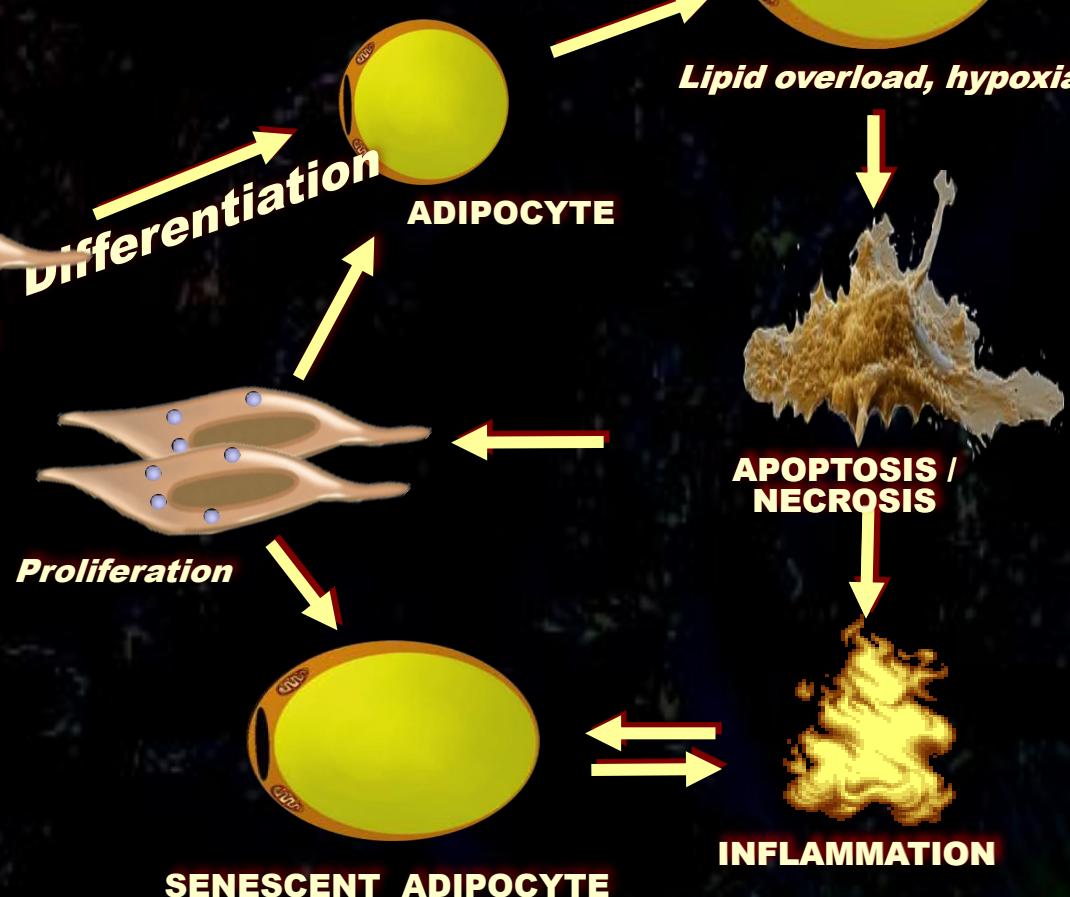


**Le stem cells del tessuto adiposo  
possono differenziarsi in adipociti,  
fibroblasti, cell. endoteliali,  
condrociti, osteoblasti, miociti, e  
persino neuroni**

# Senescenza cellulare nel tessuto adiposo degli obesi

Il sovraccarico lipidico e l'ipossia causano l'apoptosi degli adipociti

Per rimpiazzare gli adipociti morti, le cellule staminali aumentano il ritmo delle mitosi



L'aumento della proliferazione provoca l'erosione dei telomeri, anticipando il passaggio alla fase della senescenza

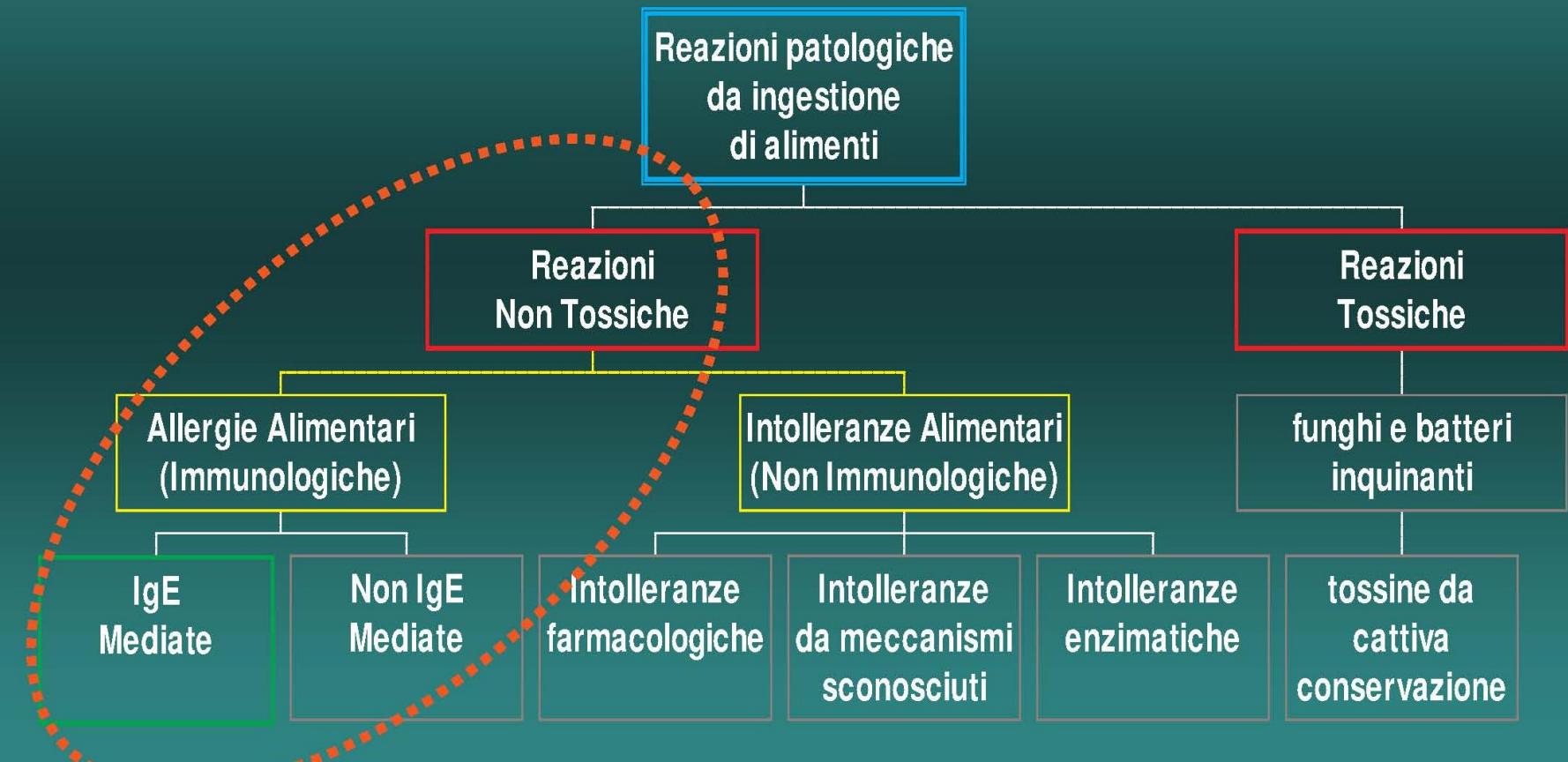
# GENOMICA & INFLAMMAGING

- Il **gene IL-1alpha e il gene IL-1beta** codificano per citochine coinvolte nei processi infiammatori. Varianti genetiche possono portare ad una loro sovraespressione. Gene IL1alpha: ricerca della variazione rs1800588 / Gene IL1beta: ricerca della variazione 3954C>T.
- Il **gene TNF $\alpha$**  codifica per una citochina pro-infiammatoria che agisce come un fattore promuovente l'aterogenesi e il danno vascolare. Il TNF è inoltre coinvolto in numerosissimi processi, come l'apoptosi delle cellule, la proliferazione, il differenziamento. I polimorfismi possono condizionarne livelli ed attivita', interferendo sfavorevolmente sui meccanismo pro-infiammatori. Gene TNF $\alpha$ : ricerca della variazione -308G/A

# GENOMICA & INFLAMMAGING

- Il **gene IL-6** codifica per l'interleuchina-6, una citochina multifunzionale coinvolta nell'amplificazione della risposta infiammatoria. Un polimorfismo modula i livelli di espressione, favorendo l'eccessiva risposta infiammatoria non controllata. Questa condizione espone ad un sottofondo pro-infiammatorio, nocivo per la salute e per l'aspettativa di vita. Gene IL6: ricerca della variazione G-174C.
- Il **gene IL-10** codifica per la citochina interleuchina-10 ad azione immunosoppressiva, che limita fisiologicamente l'infiammazione. Il polimorfismo analizzato è associato ad una ridotta produzione di IL-10 e aumenta significativamente il rischio di invecchiamento accelerato e di sviluppare condizioni degenerative. Gene IL10: ricerca della variazione G-1082A

# Patogenesi delle Reazioni Avverse da Alimenti





# SNP ACTION MECHANISM

## The SNP that creates lactose intolerance.

9000 years ago a mutation occurred in North Europe that modified the gene lactase hydrolasi (locus LCH) expression. We now know that there are almost 11 polymorphisms but only the SNP **C13910T**, located 14 kb above gene LCH, is strongly linked to lactose intolerance.



## A allele impacts on lactose intolerance:

**40 % of the same population in ITALY.**

# TESTS NON INVASIVI: CONFRONTO

## H<sub>2</sub> BREATH TEST

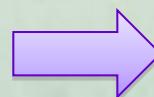
Test lungo (3-4 ore)



Difficile da utilizzare nel bambino



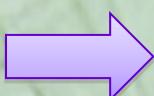
Basso Costo



**Falsi positivi:**  
transito intestinale  
accelerato, SIBO



**Falsi negativi:**  
non H<sub>2</sub> produttori (flora  
metanogenica)



## TEST GENETICO

Test Rapido

Di facile esecuzione anche nel  
bambino

Medio-Basso Costo

**Falsi positivi:**  
raramente nei caucasici (<5%)

**Falsi negativi:** malassorbimento  
secondario del lattosio

- **Br J Nutr.** 2010 Sep;104(6):900-7. doi: 10.1017/S0007114510001297. Epub 2010 Apr 19.
- **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**

- Clinical manifestations of lactase (LCT) deficiency include intestinal and extra-intestinal symptoms. Lactose hydrogen breath test (H<sub>2</sub>-BT) is considered the gold standard to evaluate LCT deficiency (LD). Recently, the single-nucleotide polymorphism C/T(-13910) has been associated with LD.
- **In conclusion, genetic testing has an excellent agreement with the standard lactose H<sub>2</sub>-BT, and it may replace breath testing for the diagnosis of LD.** Extended symptom scores and assessment of extra-intestinal symptoms have limited diagnostic value in the evaluation of LD.

- J Bone Miner Res. 2004 Jan;19(1):42-7.
- **Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures.**
- Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W.
- Evidence that genetic disposition for adult lactose intolerance significantly affects calcium intake, bone density, and fractures in postmenopausal women is presented. PCR-based genotyping of lactase gene polymorphisms may complement diagnostic procedures to identify persons at risk for both lactose malabsorption and osteoporosis.
- **The LCT(T/C-13910) polymorphism is associated with subjective milk intolerance, reduced milk calcium intake, and reduced BMD at the hip and the lumbar spine and may predispose to bone fractures. Genetic testing for lactase deficiency may complement indirect methods in the detection of individuals at risk for both lactose malabsorption and osteoporosis.**

# **Does primary lactase deficiency reduce bone mineral density in postmenopausal women? A systematic review and meta-analysis.**

■ [Osteoporos Int.](#) 2018 Jul 16. - [Treister-Goltzman Y<sup>1,2</sup>](#), [Friger M<sup>3</sup>](#), [Peleg R<sup>4,5</sup>](#).

## ■ **Abstract**

■ Postmenopausal osteoporosis is a significant cause of morbidity and mortality. The role of primary lactase deficiency (PLD) in its development is not clear. This meta-analysis showed that PLD is a risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. These women need special attention in terms of screening for osteoporosis and its prevention.

## ■ **INTRODUCTION:**

■ Postmenopausal osteoporosis is an important predictor of bone fractures. The purpose of the study was to conduct a systematic review and meta-analysis of association of PLD and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

## ■ **CONCLUSIONS:**

■ Postmenopausal women with PLD had lower Z-scores at most anatomic sites compared to healthy controls.

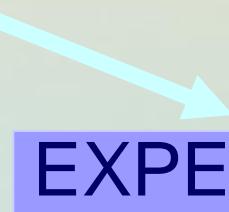
Patient requires Treatment



Examination by the Physician



Genomic testing



Traditional investigations



EXPERT SYSTEM



Decision making by Physician, assisted by an Expert System (interactive interpretation)



Prescribes individualized drug treatment



# Nutrigenomica ed epigenetica

Dalla biologia alla clinica

Damiano Galimberti  
Giovanni Battista Gidaro  
Vittorio Calabrese  
Alessandro Gelli  
Stefano Govoni



Euro 00,00

edra

Damiano Galimberti  
Giovanni Battista Gidaro  
Vittorio Calabrese  
Alessandro Gelli  
Stefano Govoni

# Nutrigenomica ed epigenetica

Dalla biologia alla clinica

Con la collaborazione di  
Federico Licastro  
Luisa Bernardinelli  
Davide Gentilini  
Giovanni Malerba





A.M.I.A.

---

ASSOCIAZIONE MEDICI ITALIANI ANTI-AGING

**GRAZIE**

- [www.mediciantiaging.it](http://www.mediciantiaging.it)  
e-mail: [damiano.galimberti@gmail.com](mailto:damiano.galimberti@gmail.com)