



NUTRINEXT

NUTRIZIONE SU MISURA

Il benessere passa dalla tua tavola



Test Genetico per la salute cardiovascolare.

Introduzione.

Oltre 30.000 geni compongono il DNA di una persona, una sorta di “istruzioni per l’uso” per l’organismo.

Il profilo genetico è esclusivo, unico e irripetibile per ciascun individuo (non esistono due profili DNA identici al mondo, tranne che per i gemelli monozigoti).

La NUTRIGENETICA, scienza di ultima generazione, concentra lo sguardo proprio sul singolo individuo e sulle sue peculiari caratteristiche genetiche mettendole in relazione alla sua alimentazione, al suo metabolismo, alle sue predisposizioni e all’ambiente in cui vive.

Attraverso i test Nutri**Next** è possibile, infatti, individuare piccole variazioni genetiche caratteristiche di ogni individuo (SNPs) che possono tradursi in risposte “personali” dell’organismo, in seguito all’introduzione di determinati alimenti o sostanze.

L’obiettivo finale dei test Nutri**Next** è creare un intervento dietetico mirato per ogni singolo individuo, che possa ripristinare la salute o prevenire l’insorgenza di patologie, partendo dalle informazioni contenute nel suo DNA.

Il test per la **Salute Cardiovascolare** fornisce informazioni sulla predisposizione all’aumento del rischio cardiovascolare.

Il rischio cardiovascolare quantifica le probabilità di andare incontro a una malattia a carico del cuore o dei vasi sanguigni in base alla presenza o meno di determinati fattori predisponenti.

L’opportuna integrazione fra alimentazione, sali minerali, vitamine, stile di vita e genetica, in modo personalizzato, permette di ridurre tale rischio. Per conoscere se esiste una predisposizione all’aumento del rischio cardiovascolare è utile eseguire il test.

Il regime alimentare personalizzato, basato sui dati genetici risultanti dal test per la **Salute Cardiovascolare**, permette di stabilire la quantità e la qualità dei nutrienti per:

Minimizzare gli effetti delle predisposizioni genetiche agli eventi cardiovascolari
Potenziare gli effetti benefici, di uno stile di vita personalizzato, sulla salute del

sistema cardiovascolare.

Il test analizza le varianti correlate in letteratura all’aumento del rischio cardiovascolare.

Si sottolinea, tuttavia, che il numero delle varianti in studio per ogni test è soggetto a variazione in relazione alle quotidiane scoperte della comunità scientifica.

Guida interpretativa al referto.

GENE	VARIANTI	RSnumber	Nucleotide	Variazione	Interpretazione
ACE	Ins/Del	rs4340			DD (Del/Del)= possibile aumento del rischio cardiovascolare
ADIPOq	-11391 G/A	rs17300539	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibile aumento della probabilità di sviluppare obesità, insulino-resistenza, diabete e syndrome metabolica
ADRA2B	Ins/Del cod.299				Del cod 299= possibile aumento del rischio cardiovascolare e tendenza aumento di peso
ADRB1	G389R	rs1801253	G	C	CC= possibile fattore di rischio cardiovascolare
ADRB2	G16R	rs1042713	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibile predisposizione ipertensione
	Q27E	rs1042714	C	G	Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare
ADRB3	W64R	rs4994	T	C	Presenza allele C (CT o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare e tendenza all'obesità
AGT	M235T	rs699	T	C	Presenza allele C (CT o CC)= possibile predisposizione all'ipertensione
AGTR1	A1166C	rs5186	A	C	Presenza allele C (CA o CC)= possibile predisposizione all'ipertensione
Apo B	R3500Q	rs5742904	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare
APO E	Cys112Arg Arg158Cys	rs429358 rs7412	E2/E2	E4/E4	E2/E4, E3/E4 o E4/E4 = aumento del rischio cardiovascolare
APOA1	-75 G-A	rs670	G	A	Presenza allele G (GA o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare
APOA2	-265 C-T	rs5082	C	T	CC= possibile predisposizione all'aumento del peso
APOC3	C3175G	rs5128	C	G	Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumentato rischio per ipertrigliceridemia

FGB	C148T	rs1800787	C	T	TT= possibile fattore di rischio per aterosclerosi carotidea
CETP	G279A	rs708272	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue
	G1533A	rs1800775	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue
E-Selectin	Ser128Arg	rs5361	A	C	CC=possibile predisposizione a infarto del miocardio e VTE
EDN1	Lys198Asn	rs5370	G	T	Presenza allele T (GT o TT)= possibile aumento del rischio cardiovascolare in condizione di scarsa attività fisica
FABP2	A54T	rs1799883	G	A	AA= associato ad alto rischio cardiovascolare e alta sensibilità ai carboidrati raffinati AG= associato a medio rischio cardiovascolare e media sensibilità ai carboidrati raffinati
Factor V	R506Q	rs6025	G	A	Presenza allele A (GA o AA) = possibile predisposizione a ictus e a VTE
FTO	T-A	rs9939609	T	A	Presenza allele A (AA o AT) = associato a significativa tendenza all'aumento di peso
	C-A	rs8050136	C	A	Presenza allele A (AA o AC) = associato a significativa tendenza all'aumento di peso
	C-T	rs1121980	C	T	Presenza allele T (TT o TC) = associato a significativa tendenza all'obesità
	T-C	rs1421085	T	C	Presenza allele C (CC o CT) = associato a significativa tendenza all'obesità
	T-G	rs17817449	T	G	Presenza allele G (GG o GT) = associato a significativa tendenza all'obesità
GHSR	G477A	rs572169	G	A	Presenza allele A (GA o AA)= possibile predisposizione all'aumento del peso e tendenza all'obesità
GJA4 (CX37)	Pro319Ser	rs1764391	C	T	TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare
HMGCR	-911 C-A	rs3761740	C	A	Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare

Leptin	-2548 G-A	rs7799039	G	A	AA= possibile tendenza all'obesità
LIPC	-514 C-T	rs1800588	C	T	Presenza allele TT = possibile fattore di rischiodi cardiovascolare
LPA		rs10455872	A	G	Presenza allele G (GA o GG)= possibile tendenza all'ipercolesterolemia
LPL	C1595G	rs328	C	G	Presenza allele G (GC o GG)= possibile fattore di rischio per trigliceridemia
MC4R	g.60183864T>C	rs17782313	T	C	Presenza allele C (CT o CC)= possibile presenza di disordini dell'appetito, tendenza all'obesità
MMP3	1171 5A/6A	rs35068180			5A/5A= possibile fattore di rischio cardiovascolare 5A/6A= genotipo ottimale 6A/6A= possibile fattore di rischio per stenosi arteriosa
MTNR1B	g.92975544C>G	rs10830963	C	G	Presenzade ll'allele G (GC o GG)= possibile tendenza all'iperghlicemia
NOS3	-786 T-C	rs2070744	T	C	Presenza allele C (CT o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare
	Glu298Asp	rs1799983	G	T	TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare
NOX p22-PHOX (CYBA)	C242T	rs4673	C	T	TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare
NPY	L7P	rs16139	T	C	Presenza allele C (CT o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare e predisposizione all'aumento di peso
PON1	Gln192Arg	rs662	A	G	Presenza allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare GG= possibile fattore di protezione dal rischio cardiovascolare
PPARA	L162V	rs4253778	G	C	Presenza allele C (GC o CC)= possibilefattore di rischiodi cardiovascolare
PPARG	P12A	rs1801282	C	G	Presenza allele G (GC o GG)= possibile predisposizione all'aumento di peso
PPARGC1A	G482S	rs8192678	G	A	AA= possibile fattore di rischio cardiovascolare

PROCR	Ser219Gly	rs867186	A	G	Presenza allele G (GA o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare
SREBF2	Gly595Ala	rs2228314	G	C	Presenza allele C (GC o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare
TCF7L2	c.382-41435 C-T	rs7903146	C	T	Presenza allele T (CT o TT)= possibile aumentato rischio per diabete tipo 2
VEGF	c.-1507 C-G	rs2010963	C	G	Presenza G (GC o GG)= possibile fattore di rischio cardiovascolare e predisposizione all'aumento di peso
	-2578 C-A	rs699947	C	A	Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare

Il gene **ACE** (Enzima di Conversione dell'Angiotensina o AngiotensinConvertingEnzyme) regola la concentrazione plasmatica e cellulare dell'enzima corrispondente. Tra i molti geni coinvolti nei processi metabolici, alcuni sembrano avere una maggiore influenza sui meccanismi del sistema nervoso centrale per la regolazione dell'insulina e della leptina, una citochina espressa dagli adipociti oggi ritenuta un regolatore chiave nel metabolismo lipidico ed energetico. Tale enzima svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione sanguigna, regolando sia la produzione del potente vasocostrittore Angiotensina II a partire dall'Angiotensina I, sia inattivando ormoni vasodilatatori, quali la bradichinina. Il gene ACE si presenta in due varianti o polimorfismi (I/D= la presenza "inserzione, I" o l' assenza "delezione, D" di una sequenza Alu di 287 bp nell' introne 16 del gene) da cui 3 differenti genotipi:

II = Inserzione in omozigosi

ID = Eterozigosi per Inserzione/ Delezione

DD = Delezione in omozigosi. ([Rif. Bibl.](#)), ([Rif. Bibl.](#)).

I livelli plasmatici di ACE presentano un'ampia variabilità inter-individuale e numerosi studi suggeriscono che circa il 50% di tale variabilità è imputabile al polimorfismo Ins/Del del gene ACE. Alcuni studi hanno associato il genotipo DD con l'incremento del rischio cardiovascolare, a causa di un conseguente aumento dei livelli plasmatici di ACE (doppi rispetto ai soggetti con genotipo II). Questo stesso genotipo (DD) mostra una predisposizione all'ipertensione correlata all'uso eccessivo di sale nella dieta. Le raccomandazioni dell'INRAN, in linea con l'OMS, sono pertanto di evitare o diminuirne l'uso con un limite massimo di consumo giornaliero di 6g, pari a un corrispondente apporto di circa 2,4g di sodio.

DD (Del/Del)= possibile aumento del rischio cardiovascolare, predisposizione all'ipertensione.

ADIPOQ è il gene che codifica per la proteina adiponectina, un ormone proteico che modula alcuni processi metabolici, inclusa la regolazione del glucosio e il catabolismo degli acidi grassi. L'adiponectina viene secreta nel tessuto adiposo e ha un ruolo lipolitico e di consumo dei grassi di deposito. I recettori per l'adiponectina sono infatti presenti sia nel muscolo che nel grasso bianco e bruno. Tale proteina viene secreta quando la quantità di grasso presente negli adipociti incomincia a scendere inducendo quindi ulteriore consumo di grassi e ulteriore secrezione di se stessa, con comportamento da acceleratore di dimagrimento a cascata. Il suo segnale arriva anche a livello ipotalamico, dove deve integrarsi con le informazioni provenienti dalla leptina (che è invece il controllore del riempimento dinamico delle scorte, ovvero la molecola che dice se l'individuo sta mangiando abbastanza o meno del necessario). In alcuni studi, è emerso che i livelli plasmatici di adiponectina sono correlati negativamente - oltre che con il BMI - con la pressione arteriosa sistolica, i livelli glicemici a digiuno, l'insulinemia, l'insulino resistenza, il colesterolo totale e LDL, i trigliceridi e l'acido urico. Al contrario, i livelli di adiponectina si correlano positivamente con quelli di colesterolo HDL e con la riduzione del peso corporeo. ([Rif. Bibl.](#)), ([Rif. Bibl.](#)).

Presenza allele A (AA o AG) = possibile aumento della probabilità di sviluppare obesità, insulino-resistenza, diabete e sindrome metabolica

ADRA2B codifica per il gene del recettore adrenergico A2B, coinvolto nel metabolismo attraverso l'inibizione della secrezione di insulina e la lipolisi. La variante Del Codon 299 è molto comune nei caucasici (circa il 31%) ed è stata associata in vivo con una ridotta dilatazione delle arterie brachiali e con un ridotto flusso delle arterie coronariche. Inoltre è stato dimostrato che tale variante incida sul metabolismo basale e contribuisca all'obesità. ([Rif. Bibl.](#)).



Del cod 299= possibile aumento del rischio cardiovascolare e tendenza aumento di peso.

Il gene **ADRB1** codifica per il recettore adrenergico B1. I recettori adrenergici beta 1 sono i principali recettori cardiaci per Nor-Epinefrina ed Epinefrina, che rappresentano il più importante meccanismo mediante il quale il flusso sanguigno è aumentato a opera del sistema nervoso simpatico. Recentemente è stato studiato il ruolo del gene ADRB1 in relazione all'obesità a causa della sua funzione nell'omeostasi energetica mediata dalle catecolamine. La variante Arg389 è associata a una aumentata funzione recettoriale. Tale variante sembra predisporre a infarto e influenzare la risposta terapeutica al trattamento con Beta bloccanti. La variante Arg389 è inoltre associata ad ipertensione. [\(Rif. Bibl.\)](#).

CC=possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Il gene **ADRB2** codifica per l'omonimo recettore adrenergico B2 espresso preferenzialmente nelle cellule del tessuto grasso. Sono stati riscontrati due polimorfismi del gene ADRB2, caratterizzati da una sostituzione amminoacidica di glicina con arginina nel codone 16 (Arg16Gly) e di glutamina dall'acido glutammico nel codone 27 (Gln27Glu), che portando a una alterata funzione del recettore conducono a diverse patologie associate a ipertensione e obesità.

(G16R) Presenza allele A (GA o AA)= possibile predisposizione ipertensione [\(Rif. Bibl.\)](#).

(Q27E) Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumento del rischio **cardiovascolare** [\(Rif. Bibl.\)](#).

Il gene **ADRB3** viene espresso principalmente nei tessuti adiposi e svolge un ruolo importante nello stimolare la termogenesi e la mobilitazione dei lipidi mediata dalle catecolamine. Una mutazione missense a livello del codone 64 del gene ADRB3 è stata associata con un aumento del body mass index (BMI) e a soggetti suscettibili di insulino-resistenza con conseguente obesità. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (CT o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare e tendenza all'obesità.

AGT è un gene che codifica per l'angiotensinogeno, una proteina che svolge un ruolo determinante nel renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), cioè il sistema che regola la pressione arteriosa e di conseguenza parte della funzionalità cardiaca. In alcune persone il RAAS è iperattivo, provocando problemi al cuore e pressione arteriosa alta. L'alterazione di una regione specifica del gene AGT è associata a un elevato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari e di alcune forme di ipertensione. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (CT o CC) = possibile predisposizione all'ipertensione.

AGTR1 codifica per un recettore cellulare dell'angiotensina II, una dei componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna, nell'omeostasi del sale e dell'acqua, nel mantenimento del tono vascolare. L'allele che presenta una C in posizione 1166 del gene sopprime l'azione inibitrice del microRNA-155 (miR155), con conseguente incremento dei livelli di AGTR1 e della pressione sanguigna. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (CA o CC)= possibile predisposizione all'ipertensione.



L'Apolipoproteina B (**ApoB**) è un costituente fondamentale delle proteine a bassa e molto bassa densità coinvolte nel metabolismo del colesterolo all'interno del complesso LDL. E' per questo motivo che è considerata un ottimo indicatore del rischio cardiovascolare. La mutazione **R3500Q** nel gene che codifica per la Apo B porta a ipercolesterolemia e conseguente rischio di patologie cardiovascolari. E' stato dimostrato che pazienti con livelli normali di colesterolo, ma con riscontrato polimorfismo APO B, presentano una percentuale di rischio cardiovascolare più alta rispetto a individui con elevati livelli di colesterolo, ma che non hanno alterazioni genetiche nel gene APO B. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Il gene **APOE**, è situato sul cromosoma 19 e codifica per l' *apolipoproteina E(APOE)*, delle lipoproteine ricche di trigliceridi e colesterolo. L'APOE viene sintetizzata principalmente nel fegato e ha la funzione di trasportatore lipidico. E' noto da tempo che elevati livelli di colesterolo costituiscono uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. In particolare, non solo il livello di colesterolo totale, ma anche i livelli relativi di HDL, LDL e trigliceridi rivestono notevole importanza nella patogenesi delle malattie vascolari. L'APOE è stato uno dei primi marcatori genetici a essere studiato come fattore di rischio per l'infarto del miocardio. Studi effettuati su una ampia popolazione di pazienti con infarto del miocardio e relativo gruppo di controllo hanno confermato dati già presenti in letteratura dove l'allele 4 dell'APOE (APOE4 era stato considerato un fattore di rischio genetico per le malattie cardiovascolari. I portatori dell'allele E4 presentano infatti livelli più elevati di colesterolo totale e LDL, e quindi hanno un rischio maggiore di patologie cardiovascolari. Tale fattore di rischio è presente soprattutto nelle persone anziane e quindi APOE può essere considerato un fattore genetico di rischio per l'infarto in età avanzata.

E2/E4, E3/E4 o E4/E4 = aumento del rischio cardiovascolare

L'apolipoproteina A1 (**APOA1**) costituisce il maggiore componente proteico delle lipoproteine ad alta densità (HDL, il cosiddetto colesterolo buono). APOA1 esercita un ruolo importante nel trasporto inverso del colesterolo e bassi livelli sierici di APOA1/HDL rappresentano un ben conosciuto fattore di rischio di patologie delle arterie coronariche (CAD). I portatori della variante allelica del polimorfismo -75G-A, possono aumentare il loro livello sierico di HDL in risposta a una maggiore assunzione con la dieta di acidi grassi insaturi. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GA o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare

Il gene **APOA2** codifica per l'apolipoproteina A2, proteina capace di legare lipidi creando aggregati molecolari deputati al trasporto di colesterolo e trigliceridi attraverso la circolazione ai vari tessuti e organi. La variante CC oltre al ruolo metabolico, è stata associata in letteratura a una tendenza all'assunzione di grandi quantità di cibo. [\(Rif. Bibl.\)](#).

CC=possibile predisposizione all'aumento del peso.

L'Apolipoproteina C3 (**APOC3**) esercita un ruolo importante nel metabolismo dei lipidi, inibendo il metabolismo del triacil-glicerolo a opera dell'enzima lipoproteina-lipasi, con conseguente incremento del livello di trigliceridi (ipertrigliceridemia). [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GC o GG)= possibile aumentato rischio per ipertrigliceridemia.



Il gene **CETP** è coinvolto nel metabolismo dei lipidi, mediando lo scambio di lipidi tra lipoproteine mediante il trasferimento di esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine ricche di trigliceridi, con conseguente riduzione dei livelli di HDL.

(G279A) Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue. [\(Rif. Bibl.\)](#).

(G1533A) Presenza allele A (GA o AA)= possibili aumenti di LDL e VLDL nel sangue. [\(Rif. Bibl.\)](#).

E Selectin è un gene che codifica per una proteina chiamata selectina E (endoteliale), una proteina coinvolta nel processo di infiammazione (flogosi). L'attività delle selectine permette l'adesione dei leucociti alle pareti endoteliali per favorirne l'extravasazione. In letteratura tale proteina se rappresentata come polimorfismo sfavorevole è associata all'aumento del rischio per eventi cardiovascolari avversi. [\(Rif. Bibl.\)](#).

CC=possibile predisposizione a infarto del miocardio e VTE.

EDN1 è un gene che codifica per l'endotelina 1, una proteina coinvolta nella regolazione del tono vasale e della pressione arteriosa. In letteratura alla sovra espressione di tale proteina è associata a rischi ipertensivi soprattutto in soggetti poco attivi fisicamente. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele T (GT o TT)= possibile aumento del rischio cardiovascolare in condizione di scarsa attività fisica.

FABP2 è il gene della proteina 2 legante acidi grassi intestinali. E' stato dimostrato che gli individui che hanno la variante A54T del gene FABP2 tendono ad assorbire più grassi dalla loro alimentazione e quindi tendono ad avere un aumentato rischio cardiovascolare e un indice di massa corporea maggiore rispetto a chi è portatore di questa variante. [\(Rif. Bibl.\)](#).

AA= associato ad alto rischio cardiovascolare e alta sensibilità ai carboidrati raffinati;
AG= associato a medio rischio cardiovascolare e media sensibilità ai carboidrati raffinati.

Factor V è un gene che codifica per l'omonima proteina che ha funzione di fattore di coagulazione del sangue. Se tale proteina è carente il paziente è esposto al rischio di emorragia, in caso contrario il paziente ha un rischio aumentato per eventi trombotici. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele A (GA o AA) = possibile predisposizione a ictus e a VTE.

FGB è un gene che codifica per la catena Beta di una glicoproteina chiamata Fibrinogeno. Il fibrinogeno è coinvolto nella coagulazione del sangue, la variante sfavorevole per questo gene è associata in letteratura a un aumentato rischio per l'aterosclerosi carotidea oltre che per altri eventi avversi cardiovascolari. [\(Rif. Bibl.\)](#).

TT= possibile fattore di rischio per aterosclerosi carotidea.

Il gene **FTO** è altamente espresso nell'ipotalamo, una regione del cervello coinvolta nella regolazione dell'appetito e nella corretta percezione dei segnali corporei di fame e sazietà.

T-A	rs9939609	Presenza allele A (AA o AT) = associato a significativa tendenza all'aumento di peso	(Rif. Bibl.) .
C-A	rs8050136	Presenza allele A (AA o AC) = associato a significativa tendenza all'aumento di peso	(Rif. Bibl.) .
C-T	rs1121980	Presenza allele T (TT o TC) = associato a significativa tendenza all'obesità	(Rif. Bibl.) .
T-C	rs1421085	Presenza allele C (CC o CT) = associato a significativa tendenza all'obesità	(Rif. Bibl.) .
T-G	rs1781744	Presenza allele G (GG o GT) = associato a significativa tendenza all'obesità	^a (Rif. Bibl.) .

Il gene **GHSR** codifica per il recettore della grelina, ormone che stimola l'appetito. I livelli di grelina si incrementano prima dei pasti e decrementano circa un'ora dopo. I soggetti portatori dell'allele A sembrano predisposti all'assunzione di grandi quantità di cibo con conseguente aumento di peso. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele A (AA o AG) = possibile predisposizione all'assunzione di grandi quantità di cibo e tendenza all'obesità.

La Connexina 37 (**GJA4-CX37**) costituisce un importante fattore molecolare coinvolto nello sviluppo dei vasi arteriosclerotici. La CX37 è espressa nelle cellule endoteliali ed è codificata dal gene GJA4. Una variante amminoacidica a livello del codone 319 (Pro319Ser) di tale gene costituisce un marker prognostico per lo sviluppo di placche arteriosclerotiche ed un marker di rischio genetico per l'arteriosclerosi. [\(Rif. Bibl.\)](#).
TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

L'idrossi-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (**HMGCR**) è un gene che codifica per l'omonima proteina. Quest'ultima è un enzima fondamentale per la sintesi del colesterolo. L'HMGCR è anche il target farmacologico delle statine, una famiglia di farmaci che agisce abbassando i livelli di colesterolo. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Il gene **Leptin** codifica per una proteina chiamata leptina, un ormone che controlla il peso corporeo, regolando l'assunzione del cibo e il dispendio energetico. La leptina è uno dei principali ormoni prodotti dal tessuto adiposo e agisce nella regolazione del bilancio delle riserve energetiche: mentre la grelina è l'ormone che stimola il senso di appetito, la leptina regola il senso di sazietà. [\(Rif. Bibl.\)](#).

AA=possibile fattore di rischio cardiovascolare e tendenza all'obesità.

LIPC è un gene coinvolto nella produzione della proteina lipasi epatica. La lipasi epatica agisce sui lipidi trasportati dalle lipoproteine nel sangue per rigenerare le LDL e la sua localizzazione è nell'endotelio. In letteratura la variante omozigote TT è stata associata con un aumento dei trigliceridi e un aumento dell'indice del rapporto trigliceridi/HDL. [\(Rif. Bibl.\)](#). [\(Rif. Bibl.\)](#).



Presenza allele TT = possibile fattore di rischio cardiovascolare.

LPA è un gene che codifica per la lipoproteina A, una proteina simile alle LDL ma con funzione ancora non ben conosciuta. E' comunque noto in letteratura la correlazione tra la lipoproteina A e la promozione di trombi, infiammazione e formazione di cellule schiumose. Il polimorfismo del gene che codifica per le dimensioni dell'apo(a) è dunque il maggior predittore della concentrazione plasmatica di Lp(a) e rende conto del 40-70% della variazione dei livelli plasmatici della lipoproteina, cui contribuiscono comunque anche altre varianti genetiche. [\(Rif. Bibl.\)](#). [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GA o GG)= possibile predisposizione alla trombosi

La lipoproteina lipasi (**LPL**) è un enzima, coinvolto nel metabolismo dei trigliceridi, sintetizzato dalle cellule del tessuto adiposo e muscolare e, dopo essere secreto, è trasportato sull'endotelio dei capillari. Una maggiore attività del LPL è correlata con bassi livelli di trigliceridi nel sangue con relativo effetto protettivo delle arterie. In letteratura il polimorfismo S447 sembra avere un ruolo benefico in quanto è stato associato ad un minor rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari, ridotta pressione arteriosa e bassi livelli di trigliceridi, ma il polimorfismo 447X è invece associato a ipertrofia ventricolare e numerosi altri fattori di rischio cardiovascolare. [\(Rif. Bibl.\)](#). [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GC o GG)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Il gene **MC4R** codifica per una proteina chiamata recettore per la melanocortina-4.

L'attivazione di questo recettore sopprime il senso della fame, quindi il suo deficit provoca: ingestione di cibo in eccesso già nel primo anno di vita, aumento dei livelli di insulina e della massa grassa. Mutazioni sul gene MC4R sono la causa più comune di obesità mendeliana. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (CC o CT)= possibile presenza di disordini dell'appetito, tendenza all'obesità.

In posizione -1171 del gene **MMP3**, un membro della famiglia delle metallo proteasi, è stato individuato un polimorfismo (**5A-6A**) che ne influenza la relativa attività enzimatica. L'allele 6A determina una ridotta attività dell'enzima e costituisce un marker di rischio per la stenosi arteriosa. Per questo polimorfismo, gli esperti suggeriscono che il genotipo ottimale sia un eterozigote per gli alleli (5A/6A).

6A/6A= possibile fattore di rischio per stenosi arteriosa [\(Rif. Bibl.\)](#).

Il Gene **MTNR1B** codifica per la proteina recettore 1B per la melatonina. Quest'ultima, secreta dalla ghiandola pineale (epifisi), regola i ritmi circadiani e il ciclo sonno-veglia. Se il gene MTNR1B è presente in una variante sfavorevole la melatonina non potrà regolare correttamente il sonno, e la recente letteratura correla i disturbi del sonno con lo sviluppo precoce di diabete di tipo 2 e iperglicemia [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza dell'allele G (GC o GG)= possibile tendenza all'iperglicemia.

Il polimorfismo -786 T-C della regione promotore del gene codificante l'ossido sintetasi endoteliale (**NOS3**) riduce la sintesi di NO endoteliale, suggerendo che i portatori di tale variazione nucleotidica siano predisposti all'insorgenza di patologie coronariche.



L'indicazione più importante è data dal fatto che questa riduzione è esacerbata dal fumo di sigaretta.

La variante missense Glu298Asp, presente a livello dell'esone 7 del gene NOS3, agirebbe in sinergia con il polimorfismo della regione promotore, aumentando ulteriormente il rischio di patologie coronariche. I portatori di questo polimorfismo hanno concentrazioni plasmatiche di trigliceridi più sensibili agli acidi grassi polinsaturi Omega-3 .

(-786T-C) Presenza allele C (CT o CC) = possibile fattore di rischio cardiovascolare ([Rif. Bibl.](#)).

(Glu298Asp) TT = possibile fattore di rischio cardiovascolare ([Rif. Bibl.](#)).

L'ossido nitrico (NO) viene sintetizzato a partire dalla L-arginina, ossigeno molecolare e NAD(P)H, per azione dell'enzima NOS-3 (ossido nitrico sintasi). Nell'unità secondaria dell'enzima NAD(P)H (ovvero **NOX**), la mutazione C242T (His72Tyr) influenza la situazione dei radicali liberi cellulari. I radicali liberi ossidano i cofattori della sintasi dell'ossido nitrico, in modo da provocare una riduzione della sintesi di NO. La riduzione della biodisponibilità di NO produce vasocostrizione, trombosi, infiammazione e ipertrofia vascolare. Questo è il primo passo del processo aterosclerotico e prende il nome di "disfunzione endoteliale" ([Rif. Bibl.](#)).

TT= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

Recentemente sono stati studiati i meccanismi di azione della leptina e degli altri peptidi in relazione all'assunzione di cibo e nella regolazione del peso corporeo. Alcune aree del dell'ipotalamo sono ricche di peptidi-recettori specifici che innescano l'attività di regolamentazione tra questi un fattore di grande rilevanza è il neuropeptide Y (**NPY**). Un raro polimorfismo del gene codificante per NPY, **Leu7Pro**, sembra essere implicato nella regolazione del metabolismo lipidico. ([Rif. Bibl.](#)).

Presenza C= possibile fattore di rischio cardiovascolare e predisposizione all'aumento di peso.

Il gene **PON1**, codifica la Paraonase-1 (PON-1) che è una glicoproteina costituita da 355 aminoacidi, sintetizzata nel fegato e secreta nella circolazione sistemica. Tale glicoproteina è stata la prima della famiglia (PON-1, PON-2, PON-3) a essere scoperta e successivamente è stata scoperta sul cromosoma 7 dell'uomo la sua localizzazione genica. Nel sangue la PON-1 si trova strettamente associata alle lipoproteine ad elevata densità (HDL), ove esercita la sua attività idrolasica/esterasica, opponendosi alla perossidazione lipidica delle lipoproteine a bassa densità (LDL), riducendo la concentrazione ematica dei fosfolipidi ossidati coinvolti nel processo aterosclerotico.

Il gene PON1, può recare il polimorfismo Gln192Arg associato a rischio cardiovascolare, in quanto favorente il processo aterosclerotico. In alcuni studi l'omozigosi GG è considerato fattore di protezione. ([Rif. Bibl.](#)).

Presenza allele Presenza allele A (GA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare. GG= possibile fattore di protezione dal rischio cardiovascolare.

I **PPARA** (Recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi-alfa) sono membri della superfamiglia dei recettori nucleari ormonali, richiesti per numerose funzioni cellulari. Sono note almeno tre classi di PPAR (PPAR-alfa, beta e gamma). Il PPAR-alfa è espresso principalmente nel fegato, nel muscolo scheletrico, nel cuore, nelle cellule endoteliali e nel muscolo liscio della parete vascolare. Il PPAR-alfa regola l'espressione genica



formando eterodimeri con il recettore retinoide X (RXR). Tra i geni regolati da PPAR-alfa c'è anche la lipasi delle lipoproteine (LPL) coinvolta nella clearance dei trigliceridi. Sono stati descritti parecchi polimorfismi a livello del gene del PPAR-alfa, in particolare tra i più comuni L162V. L162V è stato associato con obesità ed elevati livelli di lipidi nel plasma. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (GC o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

I **PPARG** (Recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi-gamma) sono stati trovati soprattutto nelle cellule adipose, in quantità inferiori anche in altri tessuti. L'attivazione dei PPARG aumenta la sensibilità insulinica. I PPARG sono importanti nello sviluppo degli adipociti (proliferazione e differenziazione). Recenti studi hanno dimostrato una partecipazione dei PPARG nell'eziologia del diabete tipo 2, polimorfismi dei geni che rispondono ai PPARG sono stati quindi associati a insulino-resistenza. [\(Rif.Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GC o GG)= possibile predisposizione all'aumento di peso.

PPARGC1A (recettori della proliferazione perossisomiale gamma attivati dalcoattivatore 1-alfa) è coattivatore trascrizionale che regola i geni coinvolti nel metabolismo energetico. PPARGC1A è coinvolto nei meccanismi di funzione e biogenesi mitocondriale. Sport di resistenza sembrano promuovere la produzione di PPARGC1A, polimorfismi su tale gene sono stati associati a obesità e rischio cardiovascolare. [\(Rif.Bibl.\)](#).

AA= possibile fattore di rischio cardiovascolare (predisposizione all'ipertensione).

PROCR è un gene che codifica per il recettore della proteina C attivata. Tale proteina ha il compito, tra i tanti, di mantenere fluido il sangue e contrastare l'eccessiva attività coagulativa insieme alla proteina S e all'antitrombina III. Il polimorfismo sfavorevole su questo gene predispone agli eventi tromboembolici. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele G (GA o GG)= possibile aumento del rischio cardiovascolare.

Il gene **SREBF2** fa parte della famiglia delle SREBF che hanno un ruolo importante nella regolazione del metabolismo cellulare del colesterolo e degli acidi grassi. Questo gene esercita un ruolo chiave nell'omeostasi del colesterolo, attivando l'assorbimento di colesterolo plasmatico mediato dal recettore dell'LDL. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele C (GC o CC)= possibile fattore di rischio cardiovascolare.

TCF7L2 è un gene che codifica per una proteina implicata nell'omeostasi del glucosio e il polimorfismo c.382-41435 C-T influenza la sensibilità all'insulina. [\(Rif. Bibl.\)](#).

Presenza allele T (CT o TT)= possibile aumentato rischio per diabete tipo 2.

Il **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) è un gene che codifica per una proteina chiamata Fattore di Crescita Endoteliale, una molecola in grado di promuovere la formazione di nuovi vasi sanguigni: il fenomeno viene anche definito neoangiogenesi. Per le sue importanti proprietà, fra le quali si ricorda anche la prevenzione dell'apoptosi oltre all'induzione dell'angiogenesi, il VEGF assume un ruolo particolarmente importante nella patogenesi delle malattie cardiocircolatorie. Da diversi studi effettuati su una ampia popolazione di pazienti affetti da infarto al miocardio e su relativi controlli, è emerso che il VEGF rappresenta un marcatore genetico per le malattie cardiovascolari.

(g.-634G>C) Presenza allele G (GC o GG)= possibile fattore di rischio cardiovascolare (rimodellamento cardiaco). [\(Rif. Bibl.\)](#).
(g.-2578C>A) Presenza allele A (CA o AA)= possibile fattore di rischio cardiovascolare (rimodellamento cardiaco). [\(Rif. Bibl.\)](#).

DESCRIZIONE TECNICA DELL'ANALISI

I test molecolari Nutrinext vengono condotti effettuando l'analisi dei polimorfismi sopra descritti. Per la genotipizzazione dei citati polimorfismi si opera inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione del DNA, conosciuta come Polymerase Chain Reaction (PCR), che consente di amplificare in vitro una specifica regione della molecola, copiandola in varie fasi successive, fino ad ottenerne milioni di copie. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di sequenziamento del DNA, che impiega tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando sequenziatori ILLUMINA, si sequenziano le regioni geniche comprendenti i polimorfismi investigati. Le sequenze geniche ottenute vengono poi analizzate attraverso un'avanzata analisi bioinformatica, per verificare la presenza di eventuali varianti nei geni in esame.