



Ordine dei
Medici Chirurghi
ed Odontoiatri di Crotona



Accademia Medica Pitagorica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri di Crotona

Giornate Mediche Pitagoriche
Stili di vita e "Bene-Essere"
1ª Edizione



Crotona, 7 dicembre 2013
Lido degli Scogli

AMBIENTE, GENETICA E STILI DI VITA

Francesco Paravati



Henry Hyde Salter
(1823-1871)

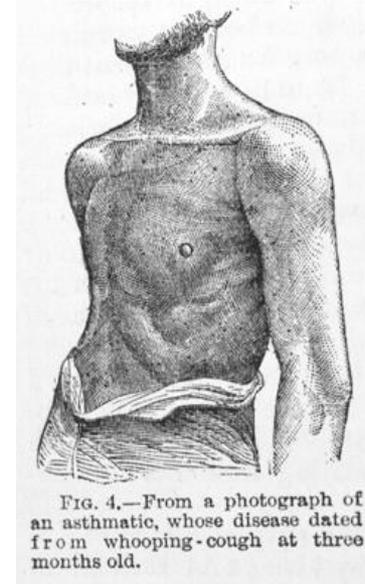


FIG. 4.—From a photograph of an asthmatic, whose disease dated from whooping-cough at three months old.

**“...Is asthma hereditary?
I think there can be no doubt that it is.”**

On Asthma: Its Pathology and Treatment.
London, 1860

Diabete, il rischio dei test genetici

Dilaga l'offerta su internet (e non solo) di analisi facili: nessuna prova che siano davvero predittivi

Domenica, 01 Dicembre 2013, 19.05

Farmacista33

HOME SANITÀ FARMACI DIRITTO OMEOPATIA FITTOTERAPIA NUTRIZIONE BENESSERE FO

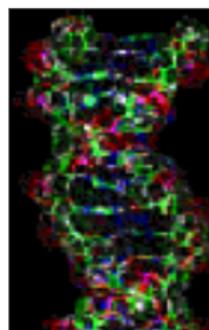
SANITÀ

Home / Sanità

nov
20
2013

Padova, test genetico supporta counseling su stili di vita

TAGS: STRUTTURE GENETICHE, CODICE GENETICO, SERVIZI DI CONSULENZA GENETICA, COUNSELING GENETICO



ARTICOLI CORRELATI

12-07-2013 | Sassari, lo screening del colon retto comincia in farmacia

20-05-2013 | Racca, sui test genetici i pericoli maggiori vengono dalla

I test genetici approdano in farmacia come strumento per far conoscere al paziente il suo profilo metabolico e i consigli alimentari più adeguati al caso. Accade in una farmacia di Padova che, spiega sulla stampa locale **Franco Pangrazio** il titolare, rappresenta il «presidio di un progetto avviato in Emilia Romagna da una spin off dell'Università di Ferrara e che a Bologna realizza test genetici anche in ambito forense per conto di procure e forze di polizia». Il test, prosegue il farmacista, «si basa su un'auto prelievo di saliva effettuato da parte del cliente che è sempre assistito, in particolare nella successiva lettura del risultato, da personale qualificato: aspetto indispensabile per interpretare correttamente i dati ottenuti, pur non trattandosi di diagnosi». Dopo 15 giorni il cliente riceve la risposta corredata dai suggerimenti per rendere l'alimentazione e lo stile di vita più corretti e personalizzati, «per esempio, con indicazioni su l'opportunità di integrare alla dieta acido folico, calcio o vitamina D» chiarisce Pangrazio. Altre informazioni possono riguardare la predisposizione a sviluppare ipercolesterolemia, ma, sottolinea il titolare «il farmacista non si vuol sostituire al medico formulando

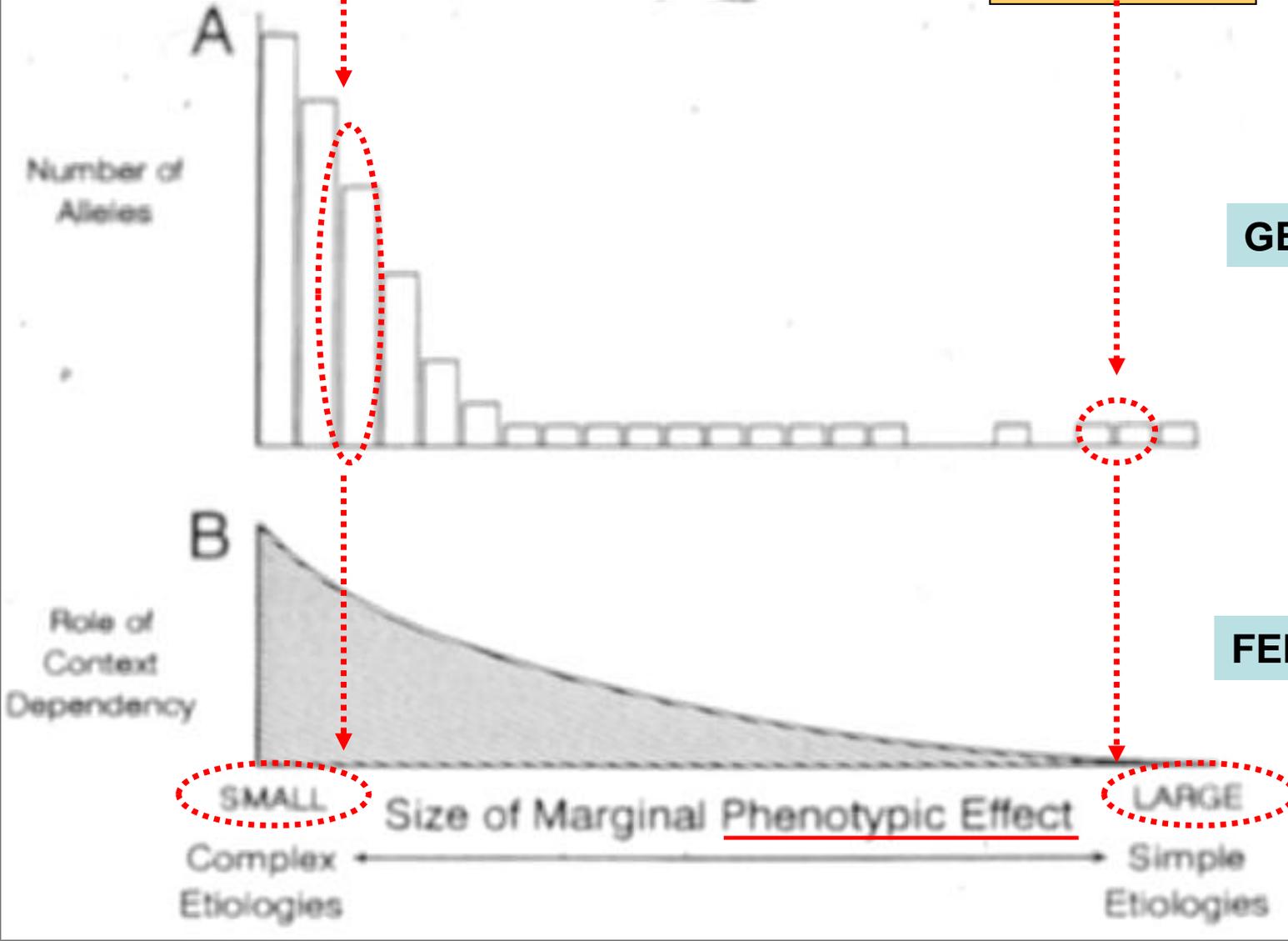


Il peso dei geni...

PATOLOGIA	COMPONENTE GENETICA
ASMA	36-79%
DIABETE tipo 2	... %
CELIACHIA	60%
SCLERODERMIA	5%
MORBO DI CHRON	0-15%
RETTOCOLITE ULCEROSA	8-50%

Diabete
Asma

Fenilchetonuria
Fibrosi cistica



GENI

FENOTIPO

MALATTIE

```
graph TD; A[MALATTIE] --> B(Fattori genetici); A --> C(Fattori genetici e ambientali); B --> D[malattie monogeniche (mendeliane)]; C --> E[malattie poligeniche (polifattoriali)];
```

Fattori genetici



**malattie monogeniche
(mendeliane)**

**Fattori genetici
e ambientali**

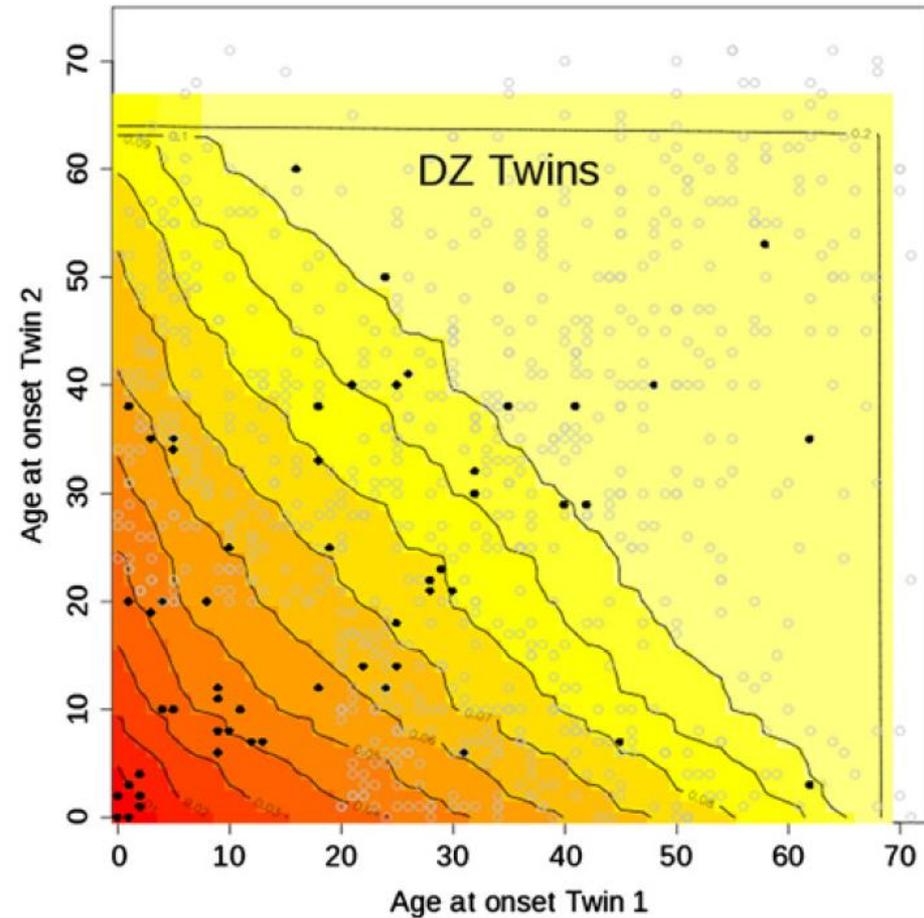
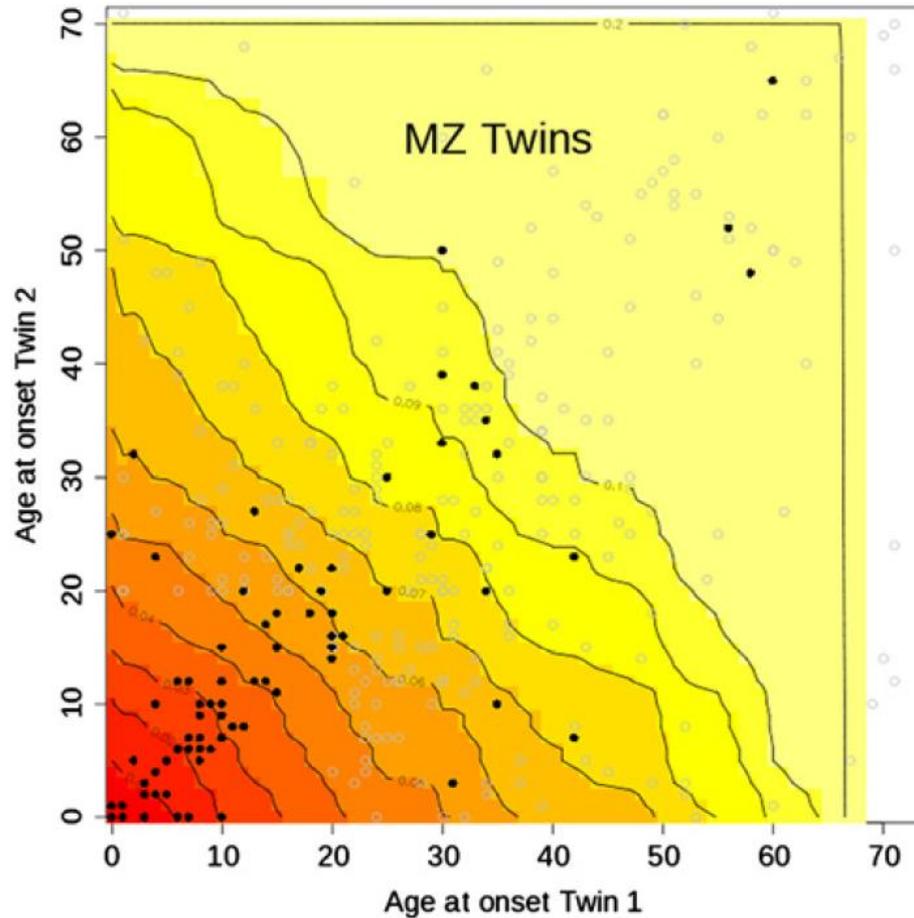


**malattie poligeniche
(polifattoriali)**



Correlation between age at onset of asthma within twin pairs

Studio di 37000 coppie di gemelli



The black dots are pairs in which both have asthma;
the gray circles are pairs in which 1 twin has asthma

Genetic influence on the age at onset of asthma: A twin study

Simon Francis Thomsen, MD, PhD,^a David Lorenzo Duffy, MD, PhD,^b Kirsten Ohm Kyvik, MD, PhD, MPM,^c and Vibeke Backer, MD, DMSc^a *Copenhagen and Odense, Denmark, and Brisbane, Australia*

J Allergy Clin Immunol 2010;126:626-30

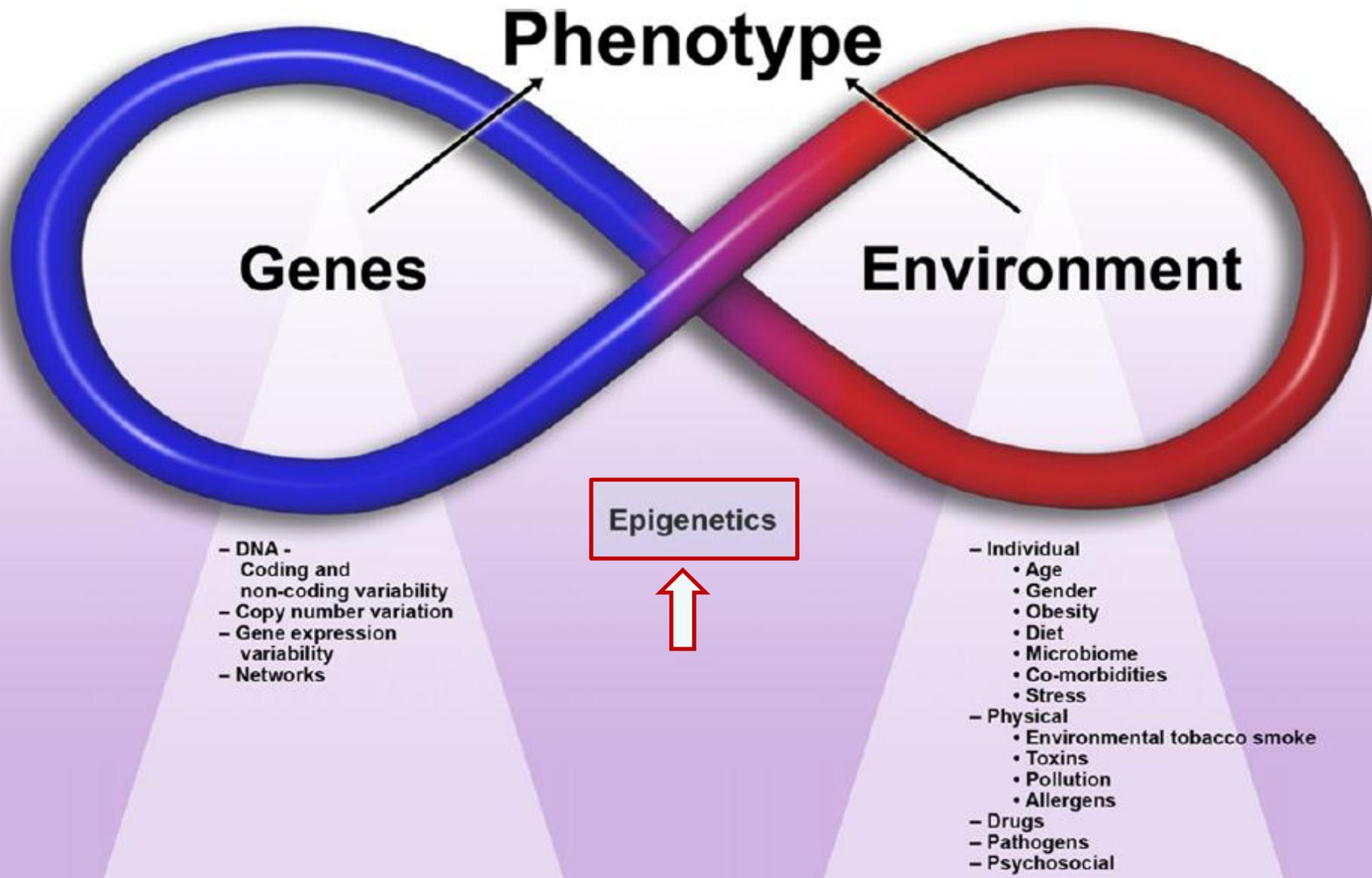
Studio di 37000 coppie di gemelli

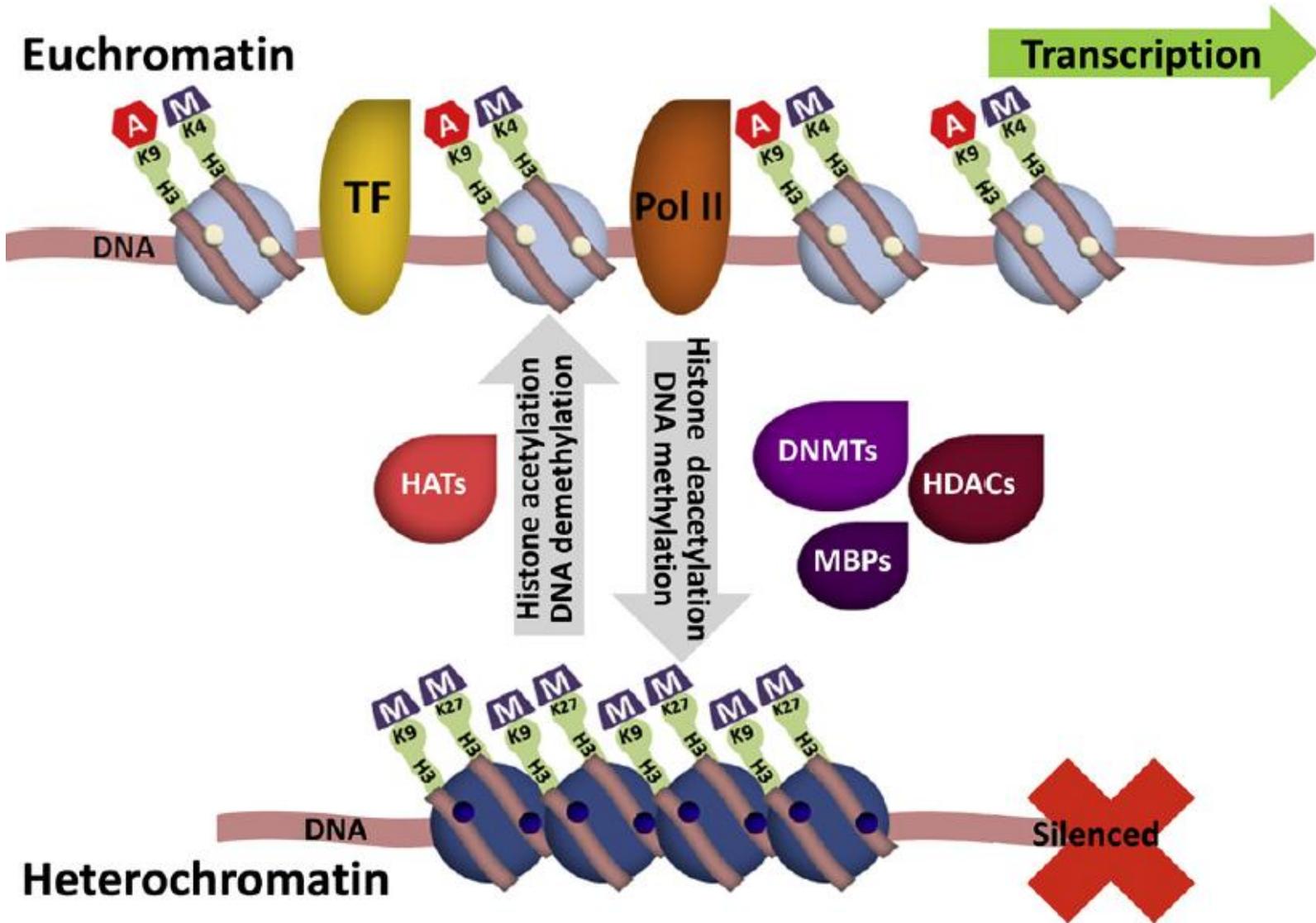
Key messages

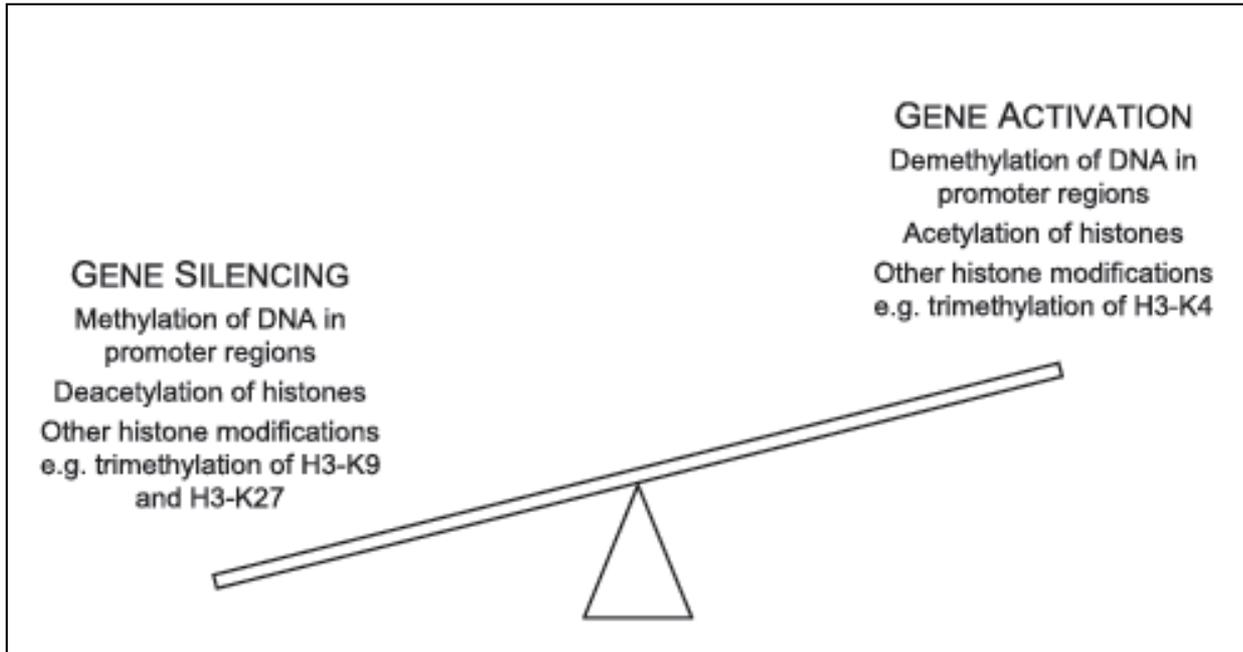
- Little is known about genetic factors that influence the age at onset of asthma. This study explores the variation in the age at onset of asthma attributable to genetic and environmental factors using a large population of twins.
- Genetic factors explain 34% of the variation in the age at onset of asthma, and environmental factors account for 66%.
- Host-related differences in genetic makeup cause different individuals to develop asthma at different ages.

Genetic and environmental factors that interact to determine the overall phenotype

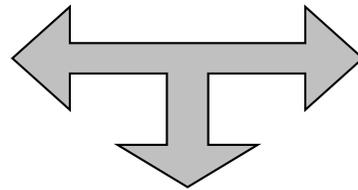
-TM Baye J Allergy Clin Immunol 2010-







Reversibilita'



**Trasmissione
trangenerazionale**

ALTERAZIONI DEL FENOTIPO



Nozze Contadine, Brueghel P. 1568

NUTRIGENOMICA

Studia l'interazione dei nutrienti col DNA
(attivazione o spegnimento di determinanti geni)

NUTRIGENETICA

Studia le differenze genetiche (polimorfismi) che
causano risposte differenti nei diversi soggetti alla
somministrazione di nutrienti

LA METILAZIONE DEL DNA RISENTE DELLO STATO NUTRIZIONALE

- carenza di folati, vit b12, zinco,
- stato infiammatorio (diabete, obesita' sindrome metabolica)
- carenza di glutazione
- risente dello stato ossidativo della cellula (metabolismo glucidico, lipidico)

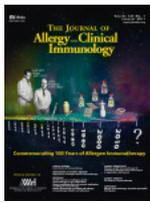


Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health

S E Håberg,¹ S J London,² H Stigum,¹ P Nafstad,^{1,3} W Nystad¹

Arch Dis Child 2009;94:180-4

- ▶ Exposure to folate supplements in the first trimester of pregnancy may be associated with increased risk of wheeze and lower respiratory tract infections up to 18 months of age.
- ▶ Early childhood respiratory health may be affected by possible epigenetic influences of methyl donors in maternal diet during pregnancy.



Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years

Siri E. Håberg, MD, PhD, Stephanie J. London, MD, PhD, Per Nafstad, MD, PhD, Roy M. Nilsen, PhD, Per Magne Ueland, MD, PhD, Stein Emil Vollset, PhD, and Wenche Nystad, PhD, Oslo and Bergen, Norway, and Research Triangle Park, NC

J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 262-4

TABLE II. Crude and adjusted* odds ratios for asthma at 3 years of age according to maternal levels of plasma folate in the second trimester of pregnancy in 507 children with asthma (cases) and 1455 control children

Maternal plasma folate† in pregnancy (nmol/L)	Asthma at age 3 y						
	Control children	Case children	Crude OR	(95% CI)	Adjusted OR	(95% CI)	P value
<5.54	293	83	1		1		
5.54-7.68	294	98	1.18	(0.84-1.64)	1.16	(0.80-1.66)	.44
7.68-10.60	283	105	1.31	(0.94-1.82)	1.48	(1.03-2.11)	.03
10.60-17.84	292	96	1.16	(0.83-1.62)	1.28	(0.89-1.85)	.18
>17.84	293	125	1.51	(1.09-2.08)	1.66	(1.16-2.37)	<.01
P trend			.03		.006		

OR, Odds ratio.
 *Adjusted for maternal educational level, maternal age, parity, maternal atopy, maternal body mass index, maternal smoking in pregnancy, maternal smoking at age 3 years, and supplement use at age 3 years.
 †Cutoffs based on quintiles of plasma folate levels in a random sample of 1535 women.

This is the first study to examine measured folate levels in pregnancy in relation to respiratory outcomes in the children. Higher pregnancy levels of folate were associated with increased risk of asthma at age 3.

- studio di coorte (KOALA) in 2834 neonati
- Rilevati l'assunzione di acido folico in gestazione e l'eczema a 2 anni e l'asma a 6-7 anni

CONCLUSIONS

Our results do not confirm any meaningful association between folic acid supplement use during pregnancy and atopic diseases in the offspring. Higher ICF levels in late pregnancy tended, at most, toward a small decreased risk for developing asthma. However, more research on folic acid use and ICF levels during pregnancy is warranted.

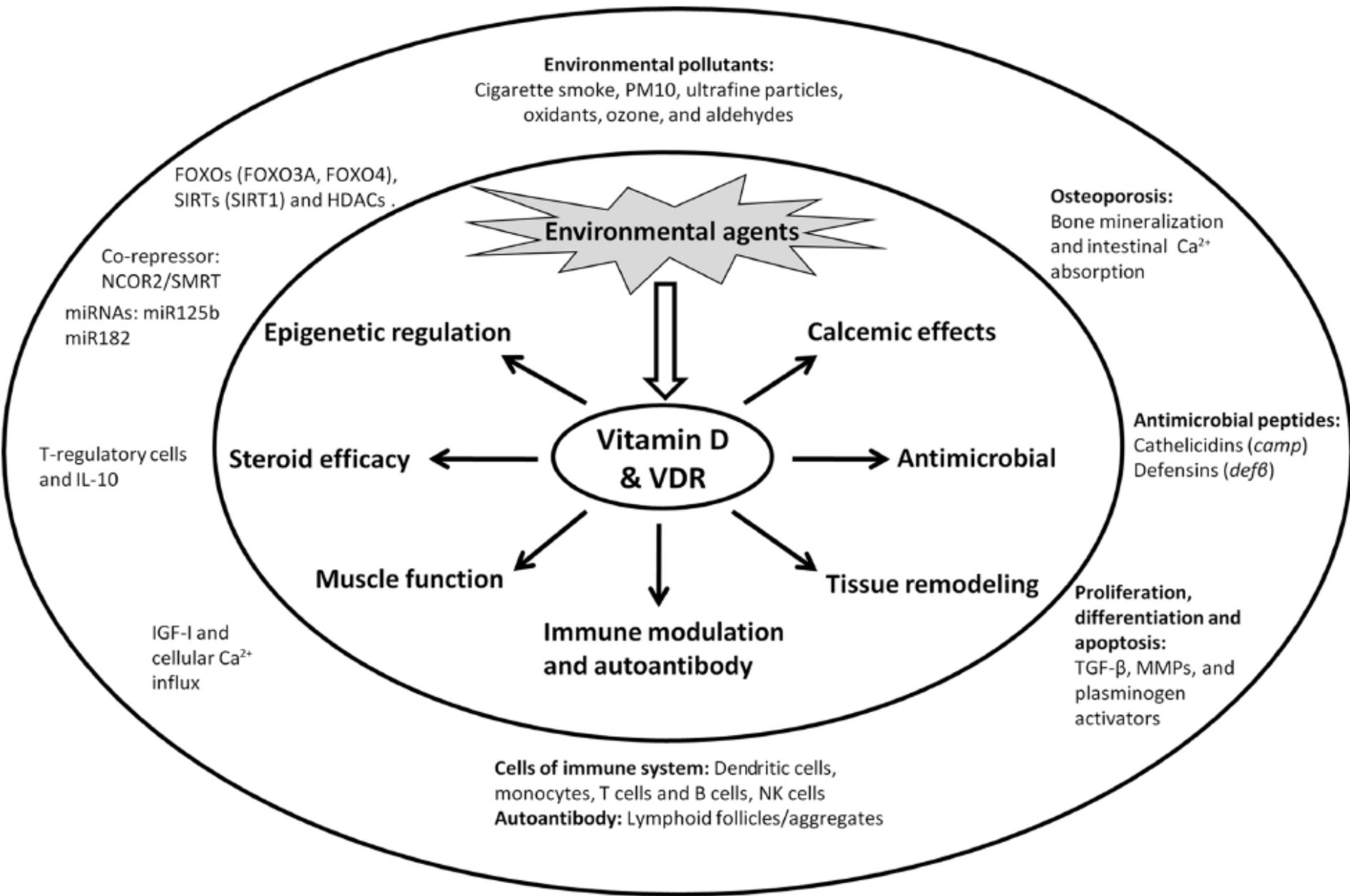


Epigenetics and Prenatal Influences on Asthma and Allergic Airways Disease

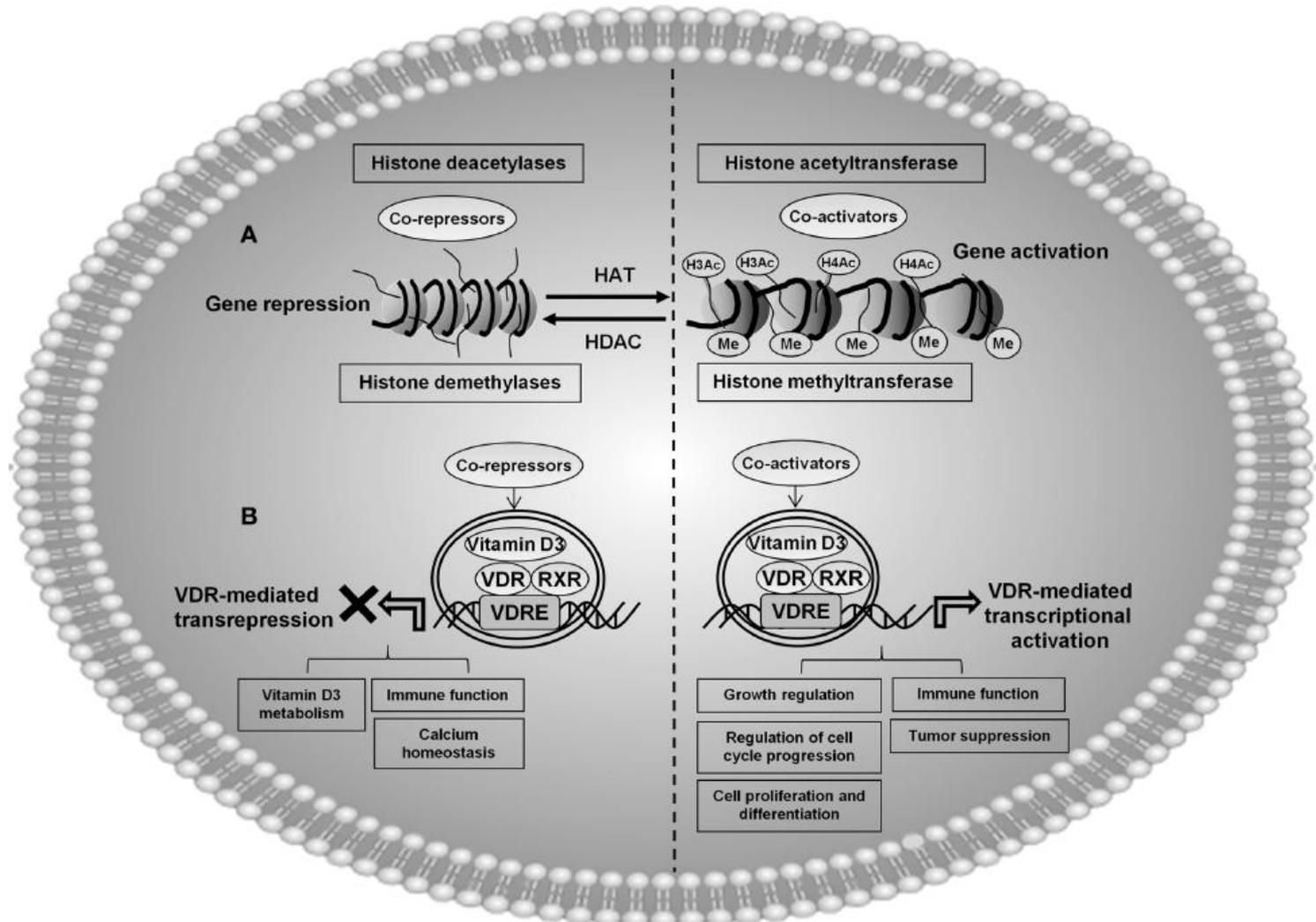
David Martino and Susan Prescott

Chest 2011;139;640-647

However, until this is confirmed and the mechanisms more closely studied it is premature to make changes in the current practice aimed at using folate to prevent neural tube defects



Vitamina D3 e regolazione di processi cellulari (meccanismo epigenetico)



Associations between fetal size, maternal α -tocopherol and childhood asthma

Stephen W Turner, Doris Campbell, Norman Smith, et al.

Thorax 2010 65: 391-397

- **1924 pz** seguiti dalla nascita
- ecografia al 1° e 2° trimestre di gravidanza (misure antropometriche)
- Dosaggio della α -tocoferolo (**vitamina E**) nel 1° trimestre .
- Sibili e asma a 5 anni (questionario) e spirometria.

Table 5 Odds for asthma outcomes in the context of maternal vitamin E exposure with and without consideration of first trimester fetal size (crown–rump length, CRL)

	Association with maternal vitamin E (not with CRL in model)			Model including CRL and maternal vitamin E					
	OR or β	95% CI	p Value	Association with maternal vitamin E			Association with CRL		
				OR or β	95% CI	p Value	OR or β	95% CI	p Value
Odds for ever wheeze*	0.89 (1020)	0.78 to 1.04	0.059	0.98 (n=439)	0.81 to 1.17	0.793	0.97	0.96 to 0.99	0.006
Odds for wheeze in last 12 months*	0.83 (n=1024)	0.71 to 0.95	0.009	0.97 (n=442)	0.78 to 1.20	0.786	0.97	0.95 to 0.99	0.009
Odds for wheeze without cold in last 12 months*	0.76 (n=1024)	0.61 to 0.93	0.009	0.79 (n=442)	0.57 to 1.09	0.145	0.96	0.93 to 0.99	0.013
Odds for seen doctor with wheeze in last 12 months*	0.82 (n=1024)	0.70 to 0.98	0.025	0.88 (n=442)	0.69 to 1.14	0.334	0.97	0.95 to 1.00	0.037
Odds for ever asthma*	0.84 (n=1018)	0.72 to 0.98	0.023	1.02 (n=440)	0.81 to 1.29	0.853	0.97	0.95 to 1.00	0.026
Odds for doctor-confirmed asthma*	0.83 (n=1018)	0.71 to 0.97	0.016	1.01 (n=440)	0.79 to 1.28	0.967	0.98	0.96 to 1.01	0.126
Odds for asthma and wheeze in last 12 months*	0.78 (=1018)	0.65 to 0.94	0.009	0.97 (n=440)	0.74 to 1.28	0.848	0.96	0.93 to 0.99	0.005

Associations between fetal size, maternal α -tocopherol and childhood asthma

Stephen W Turner, Doris Campbell, Norman Smith, et al.

Thorax 2010 65: 391-397

Questi risultati supportano il concetto della ***programmazione fetale precoce*** delle malattie respiratorie.

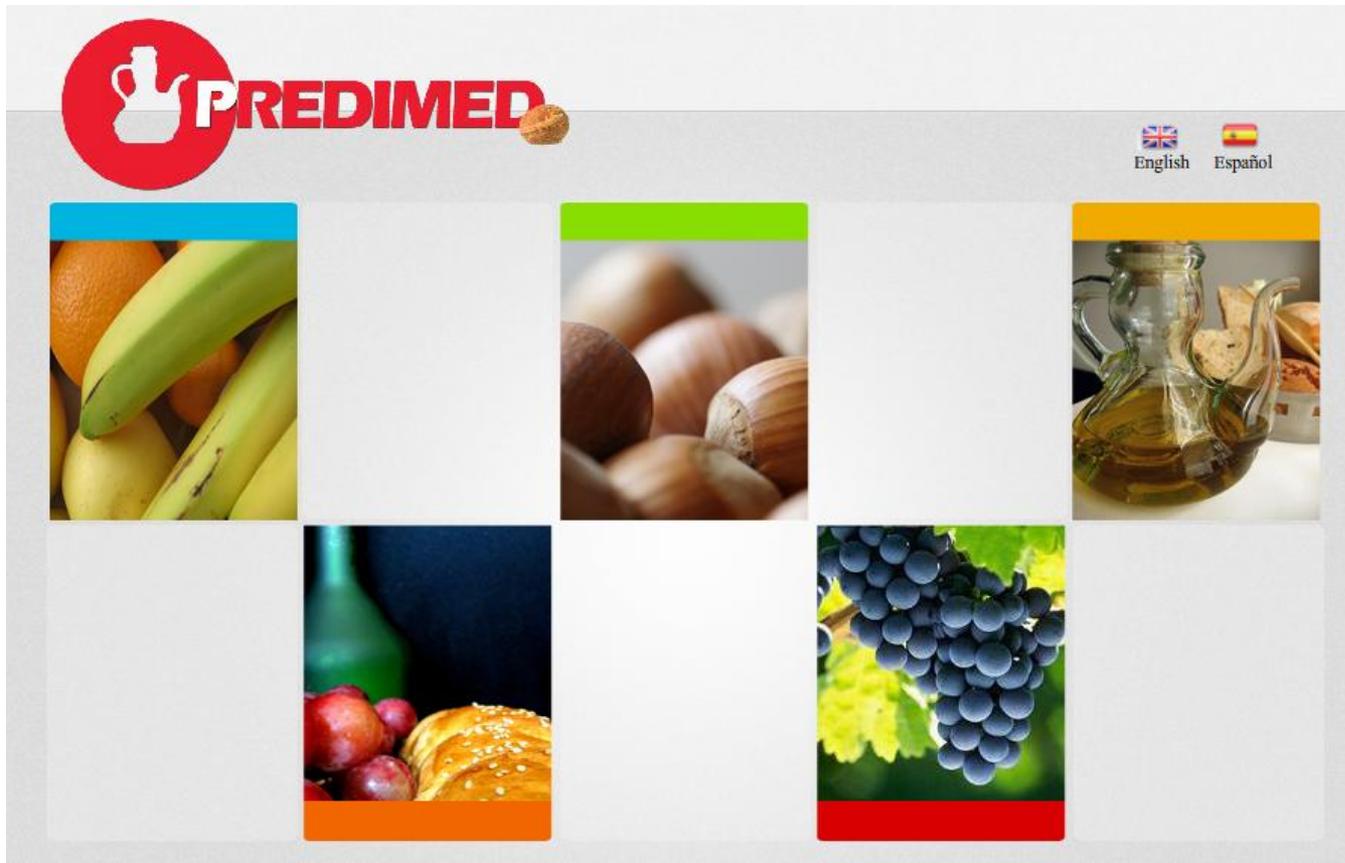
La ***vitamina E*** materna può essere un determinante per la crescita del feto e dei polmoni del feto durante il 1° trimestre di gravidanza.

STUDI INCONSAPEVOLI

Nel 1950, durante la guerra di Corea, le autopsie effettuate sui soldati americani evidenziarono che l'80% di essi presentava **depositi aterosclerotici** nelle arterie, a differenza dei soldati coreani.

Venne ipotizzato che potesse essere imputato a cause genetiche, che vennero escluse dopo avere sottoposto a dieta tipica americana, i coreani. In quanto gli stessi coreani, sottoposti questa dieta, presentavano un aumento del colesterolo e quindi del rischio di malattie cardiovascolari.

Effects of the Mediterranean diet on the primary prevention of cardiovascular diseases



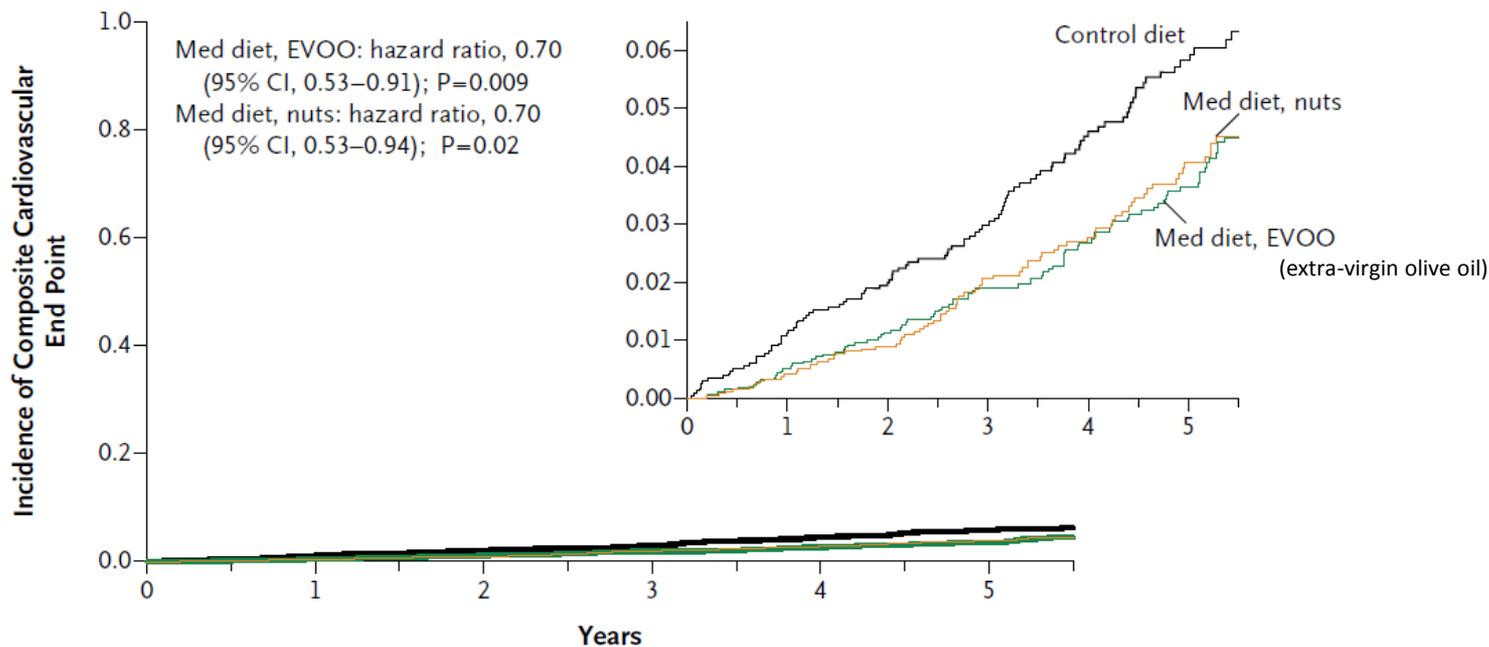


Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Ramón Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, M.D., Ph.D., Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, M.D., Ph.D., Enrique Gómez-Gracia, M.D., Ph.D., Valentina Ruiz-Gutiérrez, Ph.D., Miquel Fiol, M.D., Ph.D., José Lapetra, M.D., Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventós, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, M.D., Ph.D., Xavier Pintó, M.D., Ph.D., Josep Basora, M.D., Ph.D., Miguel Angel Muñoz, M.D., Ph.D., José V. Sorlí, M.D., Ph.D., José Alfredo Martínez, D.Pharm., M.D., Ph.D., and Miguel Angel Martínez-González, M.D., Ph.D. for the PREDIMED Study Investigators

N Engl J Med 2013; 368:1279-1290 |

A Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)



No. at Risk

Control diet	2450	2268	2020	1583	1268	946
Med diet, EVOO	2543	2486	2320	1987	1687	1310
Med diet, nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031

7447 persons



dieta MEDITERRANEA

- cereali preferibilmente integrali,
- frutta,
- verdura,
- legumi,
- carne in quantità moderata,
- pesce: particolarmente pesce azzurro per il contenuto di ac.grassi monoinsaturi e vitamina E (antiossidante)

POSSIBILE RUOLO EPIGENETICO DELL'ALLATTAMENTO MATERNO

Breast-Feeding Modulates the Influence of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPARG2) Pro12Ala Polymorphism on Adiposity in Adolescents

The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA)
cross-sectional study

Verier et al, Diabetes Care 2010

- L'allele Ala12 del gene PPAR γ 2 è associato ad un più elevato *adiposity index* (BMI, circonferenza addominale, pliche cutanee) negli adolescenti che non sono stati allattati al seno da piccoli.

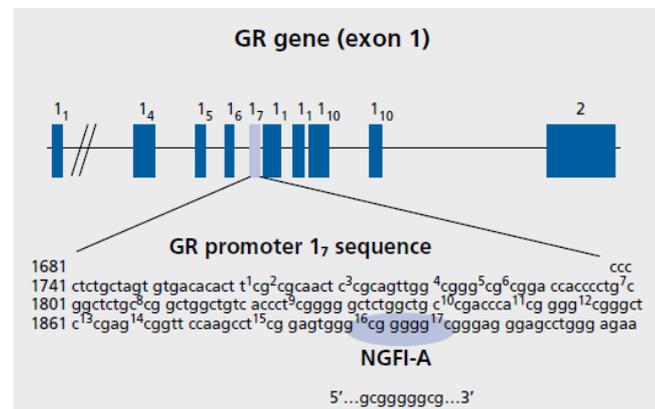
**L'allattamento al seno in misura dose dipendente
modula l'effetto negativo del polimorfismo
Pro12Ala sull'adiposita'**

Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome

Michael J. Meaney, PhD; Moshe Szyf, PhD

L'aumento dei livelli di leccata / pulizia delle madri topo verso il cucciolo **nella prima settimana di vita** può modificare la struttura del DNA in un gene promotore del recettore glucocorticoide nell'ippocampo della prole.

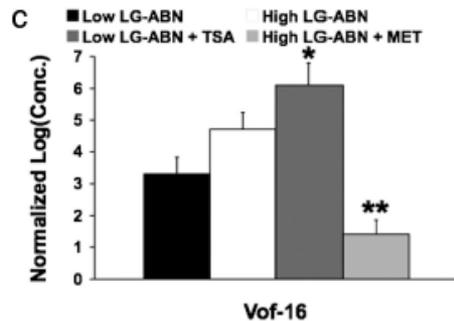
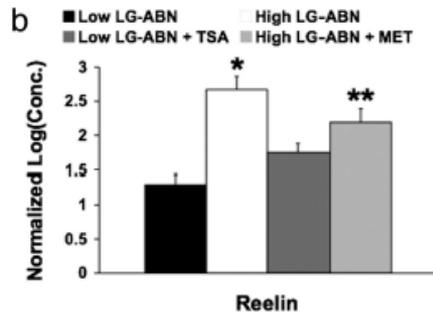
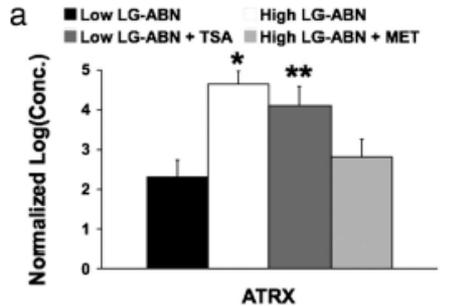
Tale modifica trasmessa alla prole può essere reversibile





ICG. Weaver, MJ.Meaney, M.Szyft

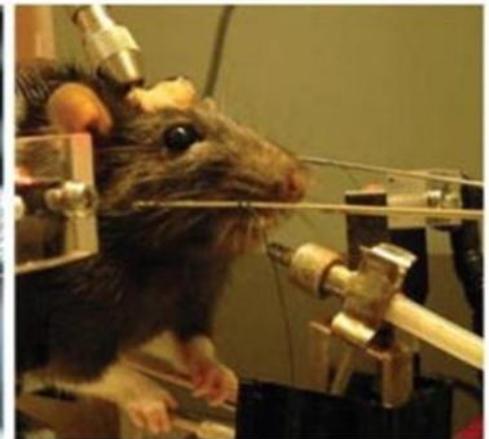
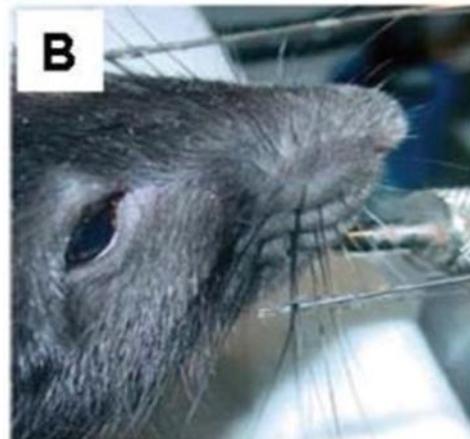
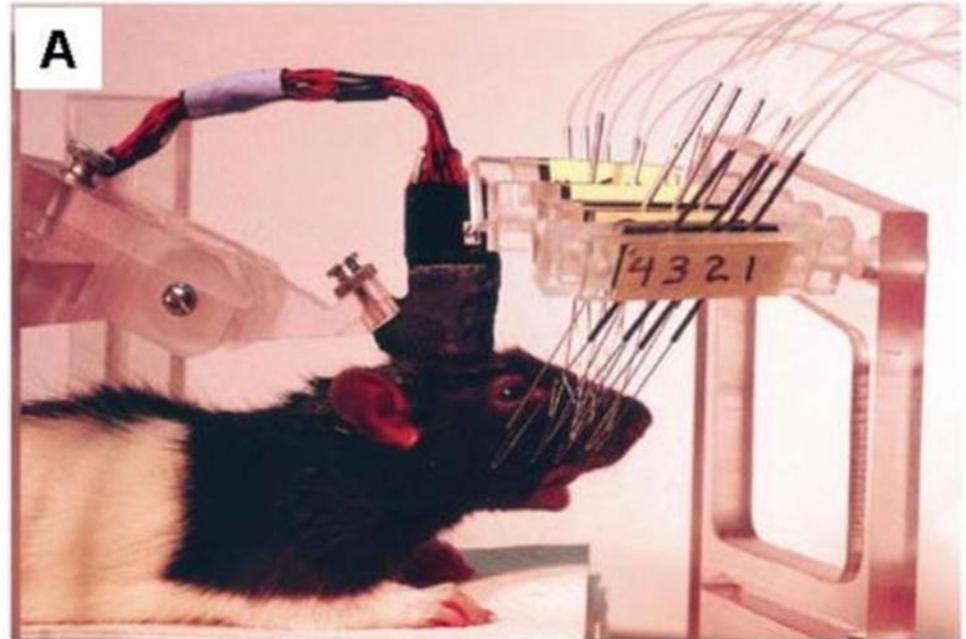
Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood



L'espressione genica è significativamente alterata in nell'ippocampo di ratti adulti in funzione delle cure materne primi anni di vita. Queste alterazioni sono reversibili.

Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P

Singh LK Brain Behav Immun. 1999;13:225



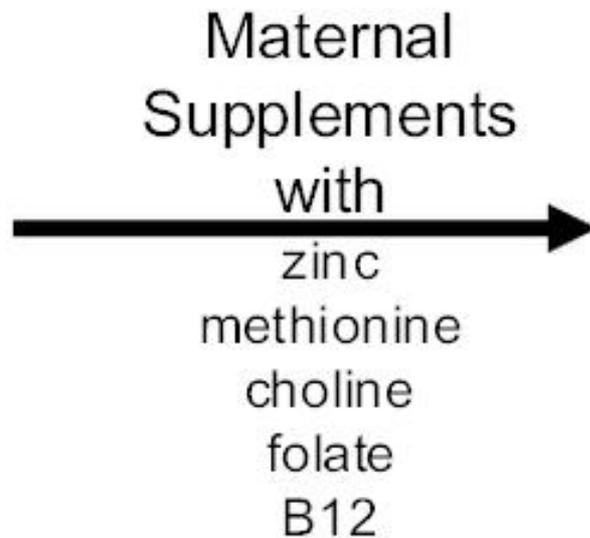
LTR Hypomethylated



Yellow Mouse

- High risk cancer, diabetes, obesity
- Reduced lifespan

Long terminal repeat (LTR) controlling expression of the *agouti* gene

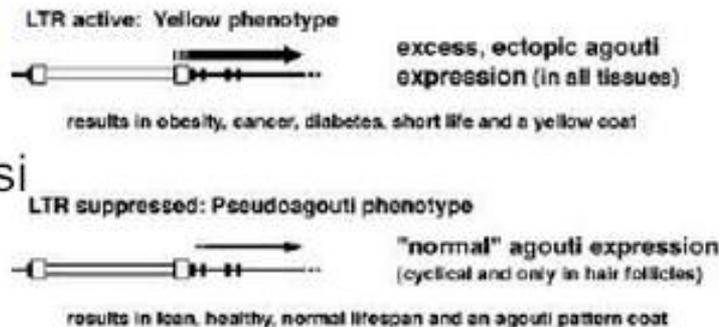


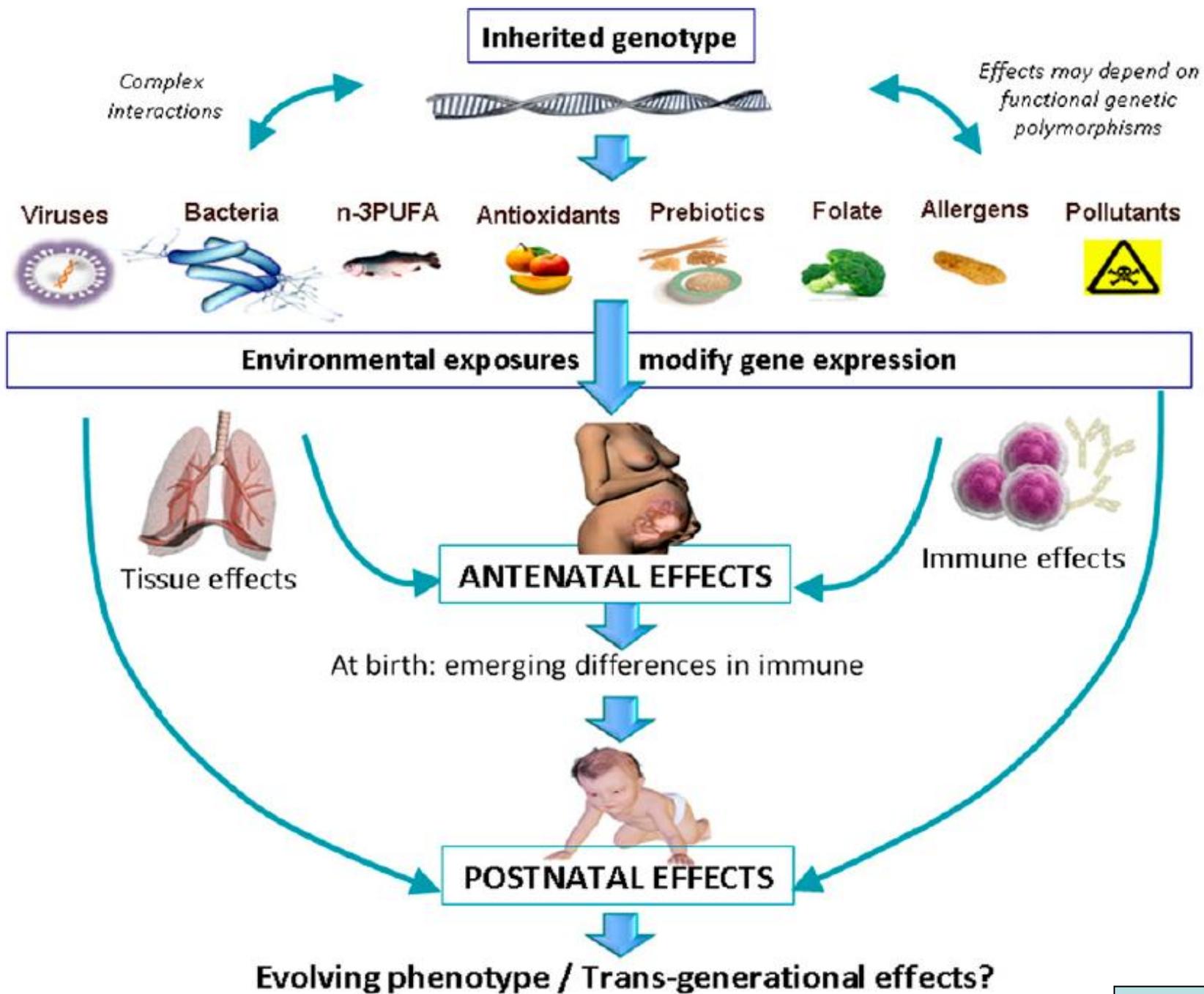
LTR Hypermethylated

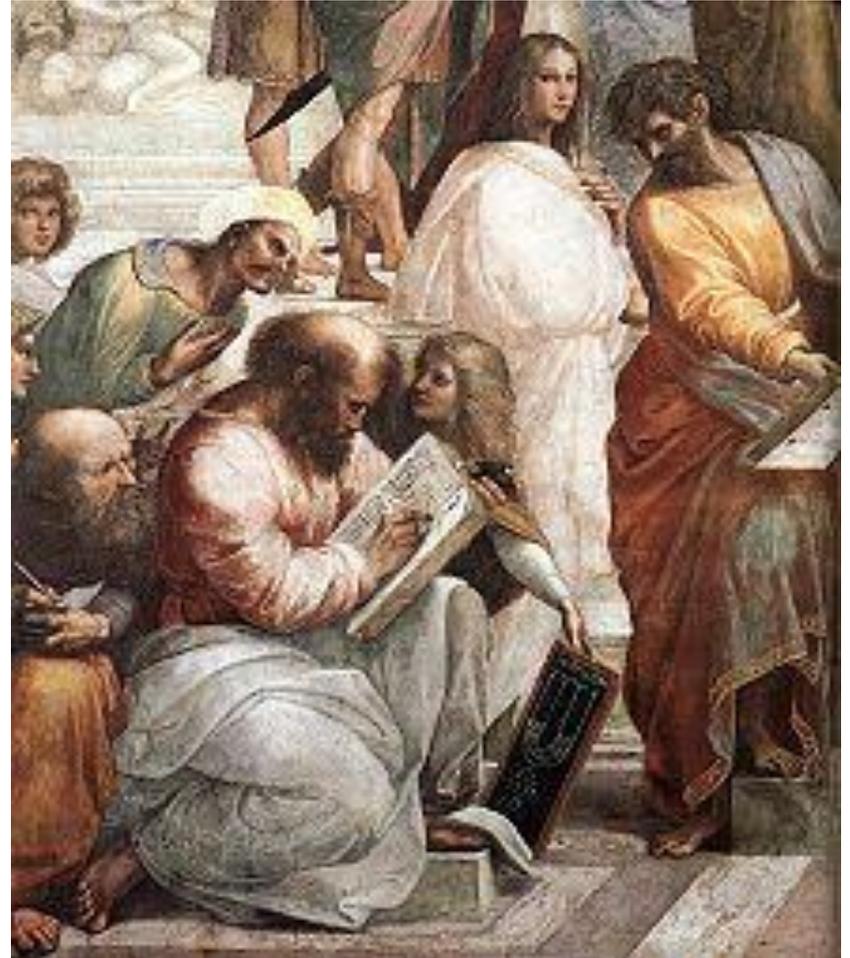


Agouti Mouse

- Lower risk of cancer, diabetes, obesity
- Longer life







La Scuola di Atene- Raffaello Sanzio



Children wait to be fed during the Dutch Hongerwinter of 1944–1945



Hongerwinter *l'inverno della fame*



Il freddo inverno del 1944, il blocco dei trasporti da parte dei tedeschi in ritirata e ***la carestia***

- ***500 calorie al giorno***/persona in circa $\frac{1}{4}$ della popolazione olandese
- ***18.000 persone*** morirono di fame

- La carestia olandese del 1944 è finora l'unica carestia che ha avuto luogo in epoca moderna in un paese evoluto.
- le autorità sanitarie olandesi hanno aggiornato i registri sanitari di tutti i cittadini, ciò ha permesso agli scienziati di misurare gli effetti della carestia sulla salute umana (esperimento naturale)

Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life

RC Painter,^a C Osmond,^b P Gluckman,^c M Hanson,^d DIW Phillips,^b TJ Roseboom^a

The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease

Laura C. Schulz¹

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans

Bastiaan T. Heijmans^{a,1,2}, Elmar W. Tobin^{a,2}, Aryeh D. Stein^b, Hein Putter^c, Gerard J. Blauw^d, Ezra S. Susser^{e,f}, P. Eline Slagboom^a, and L. H. Lumey^{a,1}



© Menno Huijzinga / rfa, coll. Nederlands fotomuseum

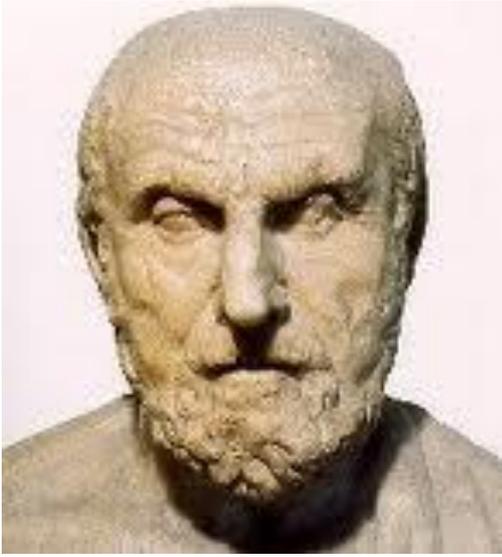


Molti bambini concepiti durante la Hongerwinter erano *piccoli e sottopeso*.



In età adulta è stato rilevato negli stessi soggetti:

- Aumento dell'*obesità*
- Aumento del *diabete di tipo II*
- Aumento delle *malattie cardiovascolari* (aumento del colesterolo con metilazione di geni collegati al trasporto)
- Aumento della *schizofrenia* (metilazione di gene IL10)



Ippocrate 460-377 A.C.

**Fa che il cibo sia la
tua medicina e che
la medicina sia il tuo
cibo**