

# IUNIC **METABOLIC, ANTIAGING E SENSITIVITY**

Parametri analitici e bibliografia





## IUNIC METABOLIC

**Il percorso mirato per conoscere le condizioni che favoriscono alterazioni del metabolismo e l'aumento di peso.**

L'analisi dei processi metabolici rappresenta un'informazione fondamentale per comprendere quale meccanismo possa costituire una difficoltà nel calo ponderale. I parametri biochimici inclusi in questo test consentono di verificare la presenza di specifiche condizioni nell'ottica di un inquadramento complessivo finalizzato al calo ponderale.

Queste informazioni, **integrate con quelle fornite dalla genetica**, consentiranno allo Specialista di impostare un piano alimentare personalizzato.

### Parametri di laboratorio analizzati da IUNIC Metabolic

Il test IUNIC Metabolic è strutturato in **6 aree di indagine**, per ciascuna delle quali vengono analizzati dei polimorfismi genetici (**predisposizione genetica**) e dei parametri biochimici (**verifica della predisposizione in atto**).

Aree di indagine	Polimorfismi genetici analizzati	Parametri biochimici analizzati
SENSIBILITÀ GENETICA ALLA DIETA	Gene FTO: variazione T>A Gene MC4R: variazione T>C Gene GIPR: variazione rs2287019	-
CAPACITÀ METABOLICA	Gene UCP2: variazione -866G/A Gene UCP3: variazione -55C/T Gene SH2B1: variazione 1450A/G	Adiponectina
METABOLISMO DELL'INSULINA	Gene TCF7L2: variazione 53341C/T Gene PLIN: variazione 11482G/A Gene PPARg: variazione Pro12Ala Gene PCSK1: variazione rs6232 Gene ACE: variazione I/D (rs4340)	Indice HOMA
SENSIBILITÀ GENETICA AI GRASSI	Gene ADRB2: variazione Arg16Gly Gene ADRB3: variazione Trp64Arg Gene FABP2: variazione Ala54Thr	-
METABOLISMO DELLA LEPTINA	Gene LEP: variazione -2548G/A Gene MC4R: variazione rs17782313 Gene NPY: variazione rs16147	Leptina
COLESTEROLO E PROFILO LIPIDICO	Gene APOC3: variazione C3175G Gene APOA5: variazione T1131C Gene LPL: variazione C1595G Gene CETP: variazione G279A	LDL ossidate Colesterolo LDL Colesterolo HDL Trigliceridi

#### Campioni biologici richiesti:

Campione di DNA (raccolto su tampone orale a secco), Siero

#### Preparazione all'esame:

paziente digiuno da 12 ore

#### Ripetizione del test nel tempo:

la componente biochimica di IUNIC Metabolic è ripetibile dopo due/tre mesi

---

## Descrizione polimorfismi genetici

- + Il gene **FTO** è stato associato alla massa grassa e all'obesità. Si tratta di un gene fondamentale nell'influencare il calo ponderale ed il profilo dell'impostazione dietoterapica. L'associazione del suo polimorfismo con un rischio aumentato di sovrappeso e obesità è stato ampiamente confermato da svariati studi prospettici. Uno studio recente nel Regno Unito ha mostrato come gli individui portatori del polimorfismo avessero un senso di sazietà significativamente ridotto e che l'associazione con l'aumento di adiposità fosse spiegabile anche attraverso gli effetti sul senso di sazietà, costituzionalmente ridotto.
- + Il gene **MC4R** codifica per il recettore della melanocortina-4, implicato nella regolazione del grasso corporeo e nell'ambito dell'intake energetico. Il polimorfismo indagato favorisce il sovrappeso: è stato dimostrato come i livelli di espressione di MC4R siano correlati con la distribuzione del grasso corporeo e con la percentuale di assunzione di energia da carboidrati e grassi.
- + Il gene **GIPR** codifica per il recettore del polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente ed è collegato al sovrappeso e alla obesità. A seconda del genotipo si può individuare la migliore risposta verso una dieta ipolipidica, ad alto tenore glucidico ma di basso indice glicemico e ricca di fibre (low-fat, high-carbohydrate, and high-fiber diet).
- + I geni **UCP2** e **UCP3** codificano per dei carriers anionici mitocondriali, che agiscono come feedback negativo per la produzione mitocondriale di radicali liberi. Numerosi studi hanno messo in evidenza l'influenza tra polimorfismi dei geni UCP2 e UCP3 e manifestazione degli aspetti fenotipici dell'obesità: metabolismo basale, quoziente respiratorio, BMI, rapporto circonferenza vita/fianchi, metabolismo adipocitario. I polimorfismi possono condizionare negativamente il metabolismo energetico, complicando il percorso dietoterapico o favorendo recupero ponderale e sovrappeso.
- + Il gene **SH2B1** codifica per una proteina che influenza l'attivazione di alcune citochine e di recettori per fattori di crescita. Il suo inquadramento genomico nei confronti del metabolismo energetico è emerso in una meta-analisi delle varianti genetiche connesse con l'obesità per la loro associazione con l'attività fisica.
- + Il gene **TCF7L2** è espresso in particolare negli isolotti pancreatici e nel tessuto adiposo. Le sue varianti genetiche sono associate ad un rischio significativamente aumentato di diabete tipo 2 ed insulino-resistenza.
- + Il gene **PLIN** codifica per la perilipina, una proteina che svolge un ruolo importante nella mobilitazione e nell'accumulo di grasso, agendo come uno strato protettivo per prevenire l'azione delle lipasi. I polimorfismi genetici ne condizionano funzione ed espressione, interagendo anche sulla sensibilità verso l'insulina. In funzione del genotipo, cambia la risposta ad una dieta in relazione alla distribuzione oraria dei pasti nella giornata (sensibilità maggiore verso una cronodieta).
- + Il gene **PPAR $\alpha$**  codifica per un recettore nucleare che regola la differenziazione degli adipociti, il metabolismo lipidico e la sensibilità all'insulina, risultando correlato in un contesto poligenico con sovrappeso e suscettibilità al diabete di tipo 2.
- + Il gene **PCSK1** riveste un ruolo essenziale nella maturazione di ormoni chiave che controllano l'assunzione del cibo, le sue mutazioni fanno pertanto aumentare il rischio di obesità. PCSK1 produce l'enzima 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 variazioni genetiche portano disfunzione di questi ormoni, disturbi del comportamento alimentare e obesità/sovrappeso.
- + Altro polimorfismo coinvolto è a livello del gene **ACE**. I portatori di questo genotipo vedono aumentato il rischio di resistenza all'insulina, con conseguente facilità all'aumento di peso, difficoltà al calo ponderale e maggiore suscettibilità verso il diabete di tipo 2.

- 
- + I geni **ADRB2** e **ADRB3** codificano per i recettori adrenergici, una famiglia di proteine coinvolte nella mobilizzazione e nel consumo dei lipidi. Rivestono un importante ruolo nella spesa energetica e nella lipolisi e possono influenzare la perdita di peso e la composizione corporea. Il polimorfismo del gene **ADRB3** risulta associato con l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI). La variante analizzata del gene **ADRB2** causa una estesa desensibilizzazione del recettore, influenzando negativamente dislocazione del grasso e risposta metabolica al trattamento dietoterapico. I portatori di questo polimorfismo presentano anche una predisposizione genetica verso una risposta metabolica ridotta, che si riflette in un BMI più alto.
  - + Il gene **FABP2** codifica per proteina Fatty Acid Binding Protein 2, che si trova nell'intestino dove svolge un ruolo nella cattura e assorbimento dei grassi sia saturi che insaturi. La variazione genetica analizzata aumenta di due volte l'affinità della proteina per i grassi a catena lunga, quindi conseguentemente il loro assorbimento ed anche la loro ossidazione. Questo polimorfismo incrementa quindi l'assorbimento dei grassi nell'intestino tenue e si ritiene che questo sia il meccanismo tramite il quale la variante genetica sia collegata a un aumento in termini di BMI, grasso corporeo, grasso viscerale e obesità.
  - + Il gene **LEP** sintetizza per l'ormone leptina. Il polimorfismo analizzato è assai influente sul piano clinico, in quanto comporta un significativo aumento del rischio di resistenza verso l'azione della leptina, favorendo l'incremento di peso e ostacolando il calo ponderale.
  - + Il gene **MC4R** codifica per il recettore della melanocortina-4, implicato nel percorso del segnale ipotalamico leptina-melanocortina. L'attivazione di **MC4R** contribuisce a mantenere l'omeostasi energetica e si associa alla soppressione della fame. Il deficit di **MC4R** influenza quindi sfavorevolmente l'attività funzionale della leptina.
  - + Il gene **NPY** esercita un ruolo importante nella regolazione del bilanciamento energetico, mediando la stimolazione all'assunzione di cibo e l'accumulo energetico. **NPY** è inibito dalla leptina, pertanto i portatori della variante genetica devono cercare di implementare la sensibilità alla leptina da parte del suo recettore (**LEPR**).
  - + Il gene **APOC3** codifica per l'apolipoproteina C3 che esercita un ruolo importante nel metabolismo dei lipidi, inibendo il metabolismo del triacilglicerolo ad opera dell'enzima lipoproteina-lipasi, con conseguente incremento del livello di trigliceridi (ipertrigliceridemia). Il polimorfismo analizzato comporta un aumento del rischio di ipertrigliceridemia quattro volte superiore rispetto alla media della popolazione.
  - + Il gene **APOA5** codifica per un'altra apolipoproteina che influenza i valori plasmatici sia del colesterolo "buono" (HDL) che dei trigliceridi. Il suo polimorfismo favorisce la riduzione dei livelli del colesterolo HDL e elevati livelli di trigliceridi.
  - + Il gene **LPL** codifica per la lipoprotein-lipasi, un enzima che scinde i trigliceridi in acidi grassi liberi e glicerolo, aumentando le interazioni delle lipoproteine con i loro recettori posti sulla superficie cellulare dell'endotelio vascolare di arterie e capillari, favorendo la formazione della placca aterosclerotica. Un polimorfismo di questo gene rappresenta invece una variante favorevole, in quanto associato a minori livelli di trigliceridi e soprattutto di colesterolo "cattivo" (LDL), con riduzione del rischio di coronaropatia.
  - + Il gene **CETP** codifica per la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo, che può aumentare il rischio di contrarre malattie coronariche, come conseguenza della riduzione dei livelli di colesterolo HDL, a favore invece delle particelle aterogeneiche LDL. Anche in questo caso il polimorfismo comporta un vantaggio nell'azione di contrasto del profilo dislipidemico, favorendo un miglioramento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL.

---

## Descrizione parametri biochimici

- + **L'adiponectina** è un ormone proteico prodotto dagli adipociti ed ha numerose attività sul metabolismo dei grassi e sul metabolismo dei carboidrati. Numerosi studi hanno infatti indicato che l'adiponectina regola il metabolismo dei lipidi e svolge attività protettiva a livello vascolare.  
*Metodica: Chemiluminescenza*
- + **L'Indice HOMA** (Homeostasis Model Assessment) si fonda sulla valutazione di un modello omeostatico matematico per il quale la resistenza all'insulina può essere calcolata comparando le concentrazioni ematiche di glucosio e di insulina a digiuno. La variabilità dell'indice HOMA non è causata solo dall'eccesso del grasso addominale, vi sono suscettibilità genetiche al metabolismo dell'insulina analizzate dal test genetico che tale indice può confermare a livello metabolico.  
*Metodica: Rapporto*
- + Il dosaggio della **leptina** non è direttamente proporzionale alla quantità di grasso addominale in quanto la sua secrezione può evidenziare differenze individuali che predispongono all'obesità. I polimorfismi genetici sfavorevoli possono infatti indurre costanti elevati livelli di leptina, riducendo l'efficacia di questa informazione per l'organismo e portando al fenomeno di leptino-resistenza.  
*Metodica: Immunoenzimatico*
- + **LDL ossidate** sono la frazione di lipoproteine a bassa densità che i radicali liberi hanno sottoposto a perossidazione. La perossidazione lipidica delle LDL è interpretata quale marcatore di rischio cardiovascolare.  
*Metodica: Immunoenzimatico*
- + **Colesterolo HDL**, legato alle lipoproteine ad alta densità, non riveste valore aterogeno, svolgendo il compito di riportare il colesterolo al fegato.  
*Metodica: Enzimatico colorimetrico*
- + **Colesterolo LDL**, legato alle lipoproteine a bassa densità, rappresenta il fattore più importante da valutare per la genesi del processo aterosclerotico e per il rischio cardiovascolare  
*Metodica: Immunoenzimatico*
- + **Trigliceridi** costituiscono sia la quota di grassi introdotti con l'alimentazione sia la quota di natura endogena.  
*Metodica: Enzimatico colorimetrico*





## IUNIC ANTIAGING

**Il percorso mirato per conoscere le condizioni che favoriscono influenzano i processi dell'invecchiamento.**

L'età anagrafica non esprime necessariamente l'età biologica di una persona: ognuno ha una sua personale età biologica, che indica se i processi d'invecchiamento dell'organismo sono in regola con la nostra data di nascita o se invece sia il caso di prendere qualche contromisura. Questo test si rivolge innanzitutto alle persone sane che vogliono conoscere le componenti che influenzano la velocità del proprio orologio biologico, così da poter provvedere per tempo e in modo mirato.

Alle **predisposizioni genetiche** analizzate dal test genetico si aggiunge il gruppo di **analisi biochimiche** che possono offrire indicazioni puntuali sullo stato di alcuni processi legati al naturale invecchiamento. L'interpretazione delle informazioni fornite da questo test permette di mettere in atto strategie preventive o interventi per contrastare l'invecchiamento.

### Parametri di laboratorio analizzati da IUNIC Antiaging

Il test IUNIC Antiaging è strutturato in **6 aree di indagine**, per ciascuna delle quali vengono analizzati dei polimorfismi genetici (predisposizione genetica) e dei parametri biochimici (verifica della predisposizione in atto).

Aree di indagine	Polimorfismi genetici analizzati	Parametri biochimici analizzati
DETOSSIFICAZIONE	Gene NQO1: variazione C>T609 Gene CYP1A2: aplotipo *F Gene GSTT: variazione Ins/Del Gene GSTM: variazione Ins/Del	Potenziale Biologico Antiossidante (BAP)
METILAZIONE DEL DNA METABOLISMO DELL'OMOCISTEINA	Gene MTHFR: variazione C677T Gene MTHFR: variazione A1298C Gene MTR: variazione A2756G Gene MTRR: variazione A66G Gene CBS: variazione T833C	Omocisteina Vitamina B12 Folati Zinco
INFLAMMAGING RISPOSTA INFIAMMATORIA	Gene IL1alpha: variazione rs1800588 Gene IL1beta: variazione 3954C>T Gene IL6: variazione G-174C Gene IL10: variazione G-1082A Gene TNFα: variazione -308G/A	Proteina C Reattiva Ultrasensibile Omega Screening (rapporto AA/EPA e AA/DHA) Ferritina
MECCANISMI DI DNA REPAIR	Gene XRCC1: variazione rs3213245 Gene APEX1: variazione rs1130409 Gene TP53: variazione rs1042522 Gene OGG1: variazione rs1052133	Guanosina Deossidata
GLICAZIONE	Gene PPARγ: variazione Pro12Ala Gene TCF7L2: variazione 53341C/T	Indice HOMA
STRESS OSSIDATIVO	Gene MnSOD2: variazione 47C/T Gene CAT: variazione -262C/T Gene GPX: variazione rs1050450	Metaboliti reattivi dell'ossigeno Omega Screening (rapporto AA/EPA e AA/DHA) Selenio

#### Campioni biologici richiesti:

Campione di DNA (raccolto su tampone orale a secco), Siero, Plasma citrato, Urine

#### Preparazione all'esame:

paziente digiuno da 12 ore e a vescica piena

#### Ripetizione del test nel tempo:

la componente biochimica di IUNIC Antiaging è ripetibile dopo due/tre mesi

---

## Descrizione polimorfismi genetici

- + Il gene **IL1alpha** e il gene **IL1beta** codificano per citochine coinvolte nei processi infiammatori. Varianti genetiche possono portare ad una loro sovra-espressione, correlata con il grado di progressione neuroinfiammatoria e neurodegenerativa.
- + Il gene **IL6** codifica per l'interleuchina-6, una citochina multifunzionale coinvolta nell'amplificazione della risposta infiammatoria. La variante genetica ne modula i livelli di espressione, favorendo l'eccessiva risposta infiammatoria non controllata. La condizione espone ad un sottofondo pro-infiammatorio, nocivo per la salute e per l'aspettativa di vita.
- + Il gene **IL10** 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.
- + Il gene **TNFa** codifica per una citochina pro-infiammatoria che promuove l'aterogenesi e il danno vascolare. TNFα è inoltre coinvolto in numerosissimi processi, come l'apoptosi delle cellule, la proliferazione, il differenziamento. I polimorfismi possono condizionarne livelli ed attività, interferendo sfavorevolmente sul meccanismo pro-infiammatori.
- + Il gene **NQO1** codifica per un enzima reduttasi impiegato nella fase I della detossificazione, tramite la rimozione di un chinone. Questa reazione assicura un'ossidazione completa del substrato senza la formazione di dannosi radicali liberi. Polimorfismi ne condizionano l'efficacia d'azione e sono stati associati a vari processi carcinogenetici.
- + La sensibilità alle sostanze tossiche presenti nella dieta dipende in larga misura dalla velocità con cui queste sostanze vengono metabolizzate dagli enzimi della fase I. Il polimorfismo **CYP1A2\*1F** dà origine ad un enzima con attività veloce, che aumenta la sensibilità ai cancerogeni presenti negli alimenti e di conseguenza aumenta il rischio di cancro.
- + **GSTM e GSTT** sono attivi in una delle principali reazioni di detossificazione della fase II, cioè la coniugazione con glutatione. Questa reazione avviene ad opera dagli enzimi Glutatione-S-Transferasi e porta alla formazione di composti molto solubili, eliminabili nella successiva fase III. Una variazione genetica a carico di GSTM e GSTT porta alla perdita totale della funzionalità di eliminazione di sostanze cancerogene.
- + Il gene **MnSOD2** codifica per un enzima (superossido-dismutasi-2-manganese dipendente) che ha il compito di arginare l'eccesso di radicali liberi. La sua azione di trasformazione dell'anione superossido in perossido di idrogeno è considerata la primaria difesa antiossidante dell'organismo. La variante genetica può avere conseguenze sfavorevoli, esponendo l'organismo allo stress ossidativo.
- + Il gene **CAT** codifica per l'enzima catalasi, coinvolto nella detossificazione della cellula da radicali liberi e localizzato principalmente nel fegato, nella cute, nel rene e nei globuli rossi. Catalizza la trasformazione del perossido di idrogeno, formato dalla SOD, in ossigeno ed acqua. La variante genetica può determinare la carenza o l'assenza completa di catalasi e quindi una deficienza della detossificazione da radicali liberi.
- + Il gene **GPX** codifica per la glutatione perossidasi, che protegge l'organismo dal danno radicalico catalizzando la riduzione del perossido di idrogeno e dell'idroperossido. In particolare svolge un ruolo essenziale nella prevenzione della perossidazione dei lipidi, contribuendo alla stabilità e funzionalità delle membrane biologiche e contribuendo a contrastare malattie cardiovascolari e processi degenerativi. Il polimorfismo analizzato espone in misura significativamente superiore rispetto alla media al danno extracellulare da stress ossidativo.

- + Il gene **XRCC1** è coinvolto nelle vie metaboliche di riparazione del DNA e in particolare nella riparazione dei danni alle basi nucleotidiche e di quelli conseguenti alle rotture di singoli filamenti del DNA. La presenza della variazione analizzata comporta una minore efficienza dei sistemi di difesa DNA-repair, soprattutto se esposti agli xenobiotici ambientali, in grado di compromettere l'integrità funzionale del DNA (fumo di sigaretta, marcato inquinamento ambientale, additivi-pesticidi-conservanti alimentari).
- + Il polimorfismo analizzato nel gene **APEX1** può influenzando sfavorevolmente la capacità di riparazione del DNA. In particolare, espone ad una maggiore sensibilità verso gli xenobiotici ambientali, inducendo più facili danni al DNA in risposta allo stress genotossico, favorendo anche l'instaurarsi di meccanismi/processi proliferativi.
- + Il gene **TP53** codifica per la proteina P53, che regola il ciclo cellulare e ricopre la funzione di soppressore tumorale. La P53 è stata descritta come "il guardiano del genoma", riferendosi al suo ruolo di preservazione della stabilità del DNA e di principale attore dei meccanismi DNA-repair. P53 interviene infatti in svariati meccanismi: attiva la riparazione del DNA danneggiato (se riparabile) o può dare inizio alla apoptosi, nel caso il danno al DNA risulti irreparabile.
- + Il gene **OGG1** codifica per la 8-oxoguanine glycosylase 1 ed è coinvolto nei processi metabolici di riparazione del DNA conseguente alla escissione di basi nucleotidiche. I polimorfismi in questo gene possono alterare la funzione della glicosilasi e la capacità di un individuo di riparare il DNA danneggiato, con possibile conseguente instabilità genetica. Rende anche più sensibili alle conseguenze sfavorevoli correlate a una condizione di evidente squilibrio della bilancia ossidativa.
- + **MTHFR** (metilentetraidrofolato reduttasi) è l'enzima coinvolto nella ri-metilazione dell'omocisteina (che deriva dal metabolismo della metionina ingerita) di nuovo in metionina, utilizzabile dalle nostre cellule. Questa reazione necessita delle vitamine B9 (folato) e B12 come co-fattori. Il polimorfismo C677T è associato ad una ridotta attività enzimatica che rende inefficace tale ri-metilazione. Questo polimorfismo, in soggetti portatori anche di un secondo **polimorfismo A1298C**, determina un significativo e marcato aumento dei livelli ematici di omocisteina.
- + Il gene **MTR** (metionina sintetasi) codifica per l'enzima coinvolto nella conversione dell'omocisteina in metionina. Il polimorfismo analizzato aumenta l'attività di questo enzima, incidendo sui livelli ematici di folato e omocisteina.
- + Il gene **MTRR** (metionina sintetasi reduttasi) codifica per l'enzima indispensabile per mantenere un'adeguata quantità di vitamina B12 cellulare, di metionina e di folato, necessari per la regolazione del ciclo omocisteina-metionina.
- + L'enzima **CBS** (cistationina β-sintasi) converte l'omocisteina in cistatione, riducendo i livelli di omocisteina. La presenza del polimorfismo nel gene CBS produce un enzima meno efficiente, favorendo l'iperomocisteinemia.
- + Il prodotto del gene **PPARg** è un recettore che regola la differenziazione degli adipociti, il metabolismo lipidico e la sensibilità all'insulina, ovvero i fattori più importanti per il controllo del peso corporeo e dei processi di glicazione (corresponsabili dell'invecchiamento della pelle).
- + Polimorfismi del gene **TCF7L2** sono associate ad un rischio significativamente aumentato di diabete tipo 2 ed insulino-resistenza. I recenti studi di associazione "genome-wide", condotti su decine di migliaia di individui, hanno permesso di identificare varianti che nell'insieme favoriscono il processo di glicazione.



## Descrizione parametri biochimici

- + **BAP** (Potenziale Biologico Antiossidante) evidenzia la barriera plasmatica totale contro lo stress ossidativo. Nell'organismo umano la riserva per combattere lo stress ossidativo è rappresentata da enzimi endogeni determinati geneticamente come ad esempio la transferrina o da sostanze esogene introdotte con la dieta. Questo parametro fornisce la misura di tutti i componenti della riserva antiossidante.  
*Metodica: Colorimetrico*
- + **Omocisteina:** l'alterato processo di metilazione è espresso a livello ematico dall'innalzamento dei livelli di omocisteina, aminoacido essenziale prodotto dal metabolismo della metionina, altro aminoacido essenziale introdotto con la dieta.  
*Metodica: HPLC*
- + **Vitamina B12 e folati:** entrambi sono indispensabili per una corretta sintesi di DNA, in quanto sono cofattori per un'attivazione del processo di metilazione. Sono entrambi assunti da fonti alimentari (la Vitamina B12 da carne, uova, latte, i Folati da frutta, verdura in foglie, lievito).  
*Metodica: Chemiluminescenza*
- + **Zinco:** uno degli oligoelementi più presenti nel corpo umano. E' un componente essenziale di numerosi enzimi che partecipano al processo di metilazione ed è quindi un indicatore della correttezza di tali attività enzimatiche.  
*Metodica: Colorimetrico*
- + **PCR Ultrasensibile:** la Proteina C Reattiva Ultrasensibile rappresenta il primo marker di espressione di infiammazione cellulare silente ed è in grado di dare una quantificazione del processo infiammatorio. Sintetizzata a livello epatico, ha come precursore l'Interleuchina 6.  
*Metodica: Immunturbidimetria*
- + **Ferritina:** è una proteina presente negli epatociti e nelle cellule reticolo endoteliali e rappresentativa delle riserve di ferro nell'organismo.  
*Metodica: Chemiluminescenza*
- + La **Guanosina deossidata:** (8OH<sub>2</sub>DGg) esprime una molecola derivante dal metabolismo degli acidi nucleici.  
*Metodica: Immunoenzimatico*
- + **Omega screening (rapporto AA/EPA-DHA):** un buon indicatore dell'entità dell'infiammazione latente è rappresentato dall'equilibrio degli acidi grassi della serie Omega 6 e quelli della serie Omega 3. Gli **acidi grassi Omega 6**, rappresentati nei nostri metabolismi soprattutto dall'Acido Arachidonico, hanno un'azione proinfiammatoria e di aggregazione piastrinica, sono considerati (quando in eccesso) come marcatori indiretti dell'infiammazione di basso grado. Gli **acidi grassi Omega 3** (principali acido Eicosapenteico e Docosapenteico) hanno un'attività specifica contro l'infiammazione di basso grado. L'equilibrio Omega6/Omega3 è indice di benessere e di risoluzione dell'infiammazione, fattore importante per l'accelerazione del processo di invecchiamento. Omega screening è un marker indiretto del rapporto Omega6/Omega3, con la capacità di evidenziare uno stato di infiammazione latente nei dosaggi in cui l'AA (Acido Arachidonico) evidenzia un equilibrio alterato con DHA e EPA, fattore importante per l'accelerazione del processo di invecchiamento.  
*Metodica: GC/MS*
- + **L'Indice HOMA** (Homeostasis Model Assessment) si fonda sulla valutazione di un modello omeostatico matematico per il quale la resistenza all'insulina può essere calcolata comparando le concentrazioni ematiche di glucosio e di insulina a digiuno. Questo parametro è evocativo per l'individuazione di un processo esasperato di glicazione di origine metabolica o per suscettibilità genetica.  
*Metodica: rapporto*
- + **Metaboliti reattivi dell'ossigeno:** rappresenta il dosaggio di sostanze reattive all'ossigeno, molecole instabili e reattive in grado di produrre il danno cellulare definito stress ossidativo.  
*Metodica: Colorimetrico*
- + **Selenio:** è un elemento essenziale come cofattore in numerosissimi enzimi ad attività antiossidante, i suoi ridotti valori ematici esprimono potenziali carenze di tale processo.  
*Metodica: Assorbimento atomico*



## IUNIC SENSITIVITY

### Il percorso mirato per conoscere le componenti che influenzano l'impatto sull'organismo di alimenti e nutrienti

Il percorso IUNIC Sensitivity è pensato per aiutare a valutare l'impatto sull'organismo degli alimenti e dei nutrienti in essi contenuti in riferimento alle proprie condizioni individuali, rendendo possibile individuare la presenza di specifiche intolleranze o di componenti genetiche che portano ad una aumentata sensibilità nutrizionale. A partire da queste informazioni è possibile agire per evitare o contrastare i disturbi che compromettono la digestione e la salute gastro-enterica: classica sensazione di gonfiore addominale o diffuso, presenza di frequenti mal di testa, pesantezza dopo i pasti, sonnolenza e minor efficienza psico-fisica. IUNIC Sensitivity è pertanto il punto di partenza per valutare come gli alimenti interagiscono sull'organismo, definendo stili alimentari e comportamentali che siano in grado di ottimizzare l'efficacia dei nutrienti e prevenire eventuali problematiche legate all'alimentazione.

### Parametri di laboratorio analizzati da IUNIC Sensitivity

Il test IUNIC Sensitivity include un completo un pannello di polimorfismi genetici, correlati ad intolleranze e sensibilità alimentari. IUNIC Sensitivity include inoltre il test sulle intolleranze alimentari a 120 alimenti (mediante dosaggio anticorpi IgG) e il pannello antigliadina nativa (per la valutazione di Gluten Sensitivity).

Aree di indagine test genetici	Polimorfismi genetici analizzati
INTOLLERANZA GENETICA AL LATTOSIO	Gene LCT: variazione -13910C>T
PREDISPOSIZIONE A CELIACHIA	Predisposizione a celiachia (DR3-DQ2, DR7-DQ2, DR4-DQ8)
SENSIBILITÀ AL SALE	Gene ACE: variazione I/D (rs4340)
SENSIBILITÀ ALLA CAFFEINA	Gene CYP1A2: ricerca dell'aplotipo *F
SENSIBILITÀ ALL'ALCOOL	Gene ADH1C: variazione Ile349Val
SENSIBILITÀ AL NICHEL	Gene FLG: variazione 2282del4 Gene TNFα: variazione -308G/A

Aree di indagine test biochimici	Test biochimici
SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA GLUTEN SENSITIVITY	Anticorpi antigliadina nativa
INTOLLERANZE ALIMENTARI	Test intolleranze alimentari verso 120 alimenti (risposta anticorpale IgG)

### Campioni biologici richiesti:

Campione di DNA (raccolto su tampone orale a secco), Siero

### Preparazione all'esame:

paziente digiuno da 12 ore

### Ripetizione del test nel tempo:

la componente biochimica di IUNIC Sensitivity è ripetibile dopo due/tre mesi

---

## Descrizione polimorfismi genetici

- + Il gene **LCT** codifica per l'enzima lattasi. Nel 90% dei casi la condizione di intolleranza al lattosio è riconducibile alla popolazione caucasica ad una variazione genetica che consiste nello scambio di due nucleotidi, la timina e la citosina, in posizione 13910.
- + La celiachia è una malattia ereditaria, legata al complesso maggiore di istocompatibilità o HLA. È associata alla presenza dei geni **HLA-DQ2** e **HLA-DQ8**, noti come aplotipi di predisposizione alla celiachia. Il 90% dei pazienti con malattia celiaca presenta il gene HLA-DQ2; una minoranza dei pazienti presenta invece il gene HLA-DQ8.
- + L'enzima **ACE** riveste un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna e nel bilanciamento degli elettroliti attraverso l'idrolizzazione dell'angiotensina I in angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasopressore ed un peptide che stimola l'aldosterone, mantenendo l'omeostasi cardiovascolare. Un polimorfismo del gene è associato ad alti livelli plasmatici di ACE, che fanno aumentare la concentrazione di angiotensina II. Questa condizione si riflette in una aumentata predisposizione genetica verso l'ipertensione.
- + Il gene **CYP1A2** è responsabile di circa il 95% del metabolismo della caffeina e dimostra una grande variabilità individuale nell'attività enzimatica. Una variazione genetica diminuisce l'inducibilità dell'enzima, misurata attraverso il rapporto fra la caffeina presente nel plasma o nell'urina ed i metaboliti della caffeina dopo aver assunto una dose di caffeina, e causa un metabolismo diminuito della caffeina.
- + Il gene **TNFα** è coinvolto nella risposta infiammatoria da contatto con allergeni e quindi ad un aumento della probabilità di sviluppare una sensibilità al nichel. Il polimorfismo analizzato è associato ad una maggiore produzione di TNFα, che è un potente attivatore di cheratinociti (le cellule più abbondanti dell'epidermide). Da qui la connessione tra questo polimorfismo e aumento del rischio di ipersensibilità verso il nichel.
- + Il gene **FLG** codifica per la filaggrina, una proteina che fa parte dello strato cellulare profondo dell'epidermide; la sua funzione è di garantire l'idratazione e di barriera epidermica, fornendo protezione della pelle da agenti esterni. Il polimorfismo è associato ad ridotta espressione genica, con conseguente accentuazione della sensibilità verso gli allergeni come il nichel.

---

## Descrizione parametri biochimici

**+ Anticorpi antigliadina nativa:** il test è molto importante in quanto “evocativo” di Gluten Sensitivity. In pazienti con sintomi di sensibilità al glutine (dolori addominali, diarrea, meteorismo, stipsi, dermatosi, dolori muscolari e stanchezza cronica) i valori alterati di Anticorpi IgG anti gliadina nativa sono positivi in almeno il 60% dei casi. Il test è attualmente l’unico ausilio che la medicina di laboratorio è in grado di evidenziare per la sensibilità al glutine.

*Metodica: Immunoenzimatico*

**+ Intolleranze Alimentari IgG verso 120 alimenti:** il test fornisce informazioni sui diversi gradi di tolleranza a 120 specifici alimenti oggetto dell’indagine, mediante una tecnologia microarray di ultima generazione che permette un’alta affidabilità dei risultati. I valori di risposta anticorpale IgG sono espressi in forma percentuale. Alimenti considerati: latte vaccino, latte pecora, latte capra, lievito di birra, lievito chimico, farro, orzo, grano, mais, segale, grano saraceno, tapioca, quinoa, amaranto, coniglio, maiale, agnello, tacchino, pollo, uova, mix caccia (fagiano, quaglia, cinghiale, capriolo), manzo, trota, salmone, tonno, mix crostacei (gamberi, canocchie, scampi, aragosta), mix molluschi (vongole, vongole veraci, cozze, capasanta, ostriche, cannolicchi), mix celalopodi (seppia, calamaro, polpo), merluzzo, sogliola, mix pesce azzurro (suro, aringa, alice, sgombro), zuccina, melanzana, peperoni, cicoria, lattuga, carota, asparago, mix cavoli (broccoli, cav bruxel, cavolo nero, cavolfiore, cav cappuccio, verza), spinaci, pomodori, funghi, patata, sedano, cipolla, finocchio, pesca, uva, kiwi, arancia, mix agrumi (cedro, mandarino, pompelmo, mapo), limone, albicocca, pera, mix frutti di bosco (fragole, ribes, lamponi, mirtilli, mora), prugna, mela, melone, ciliegia, mix tropicali (ananas, mango, papia, avogado), ceci, lenticchie, fagioli, piselli, soia, mix aromi (origano, basilico, salvia, rosmarino), mix spezie (pepe, chiodi di garofano, noce moscata, cannella), anacardo, arachide, mandorla, noce, oliva, sesamo, seme di girasole, cacao, caffè, the, zucchero bianco, mix di zuccheri (fruttosio, zucchero di canna, succo d’acero, malto d’orzo), miele.

*Metodica: Microarray*

## BIOGRAFIA

### IUNIC METABOLIC

- Acosta A et al. Association of UCP-3 rs1626521 with obesity and stomach functions in humans. *Obesity* (Silver Spring). 2015 Apr;23(4):898-906.
- Ahima RS et al. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 200; 11: 327-332
- Ahima RS et al. Brain adipocytocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*; 2005:145-54
- Arora S. Leptin and its metabolic infections-an update. *Diabet Obes Metab*. 2008; 10: 973-93
- Bea JW et al. Lifestyle modifies the relationship between body composition and adrenergic receptor genetic polymorphisms, ADRB2, ADRB3 and ADRA2B: a secondary analysis of a randomized controlled trial of physical activity among postmenopausal women. *Behav Genet*. 2010 Sep;40(5):649-59.
- Beckers S et al. Replication of the SH2B1 rs7498665 association with obesity in a Belgian study population. *Obes Facts*. 2011;4(6):473-7.
- Berg AH et al. The adipocyte-secreted protein enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001; 7: 947-53
- Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Rec Prog Horm Res*. 2004; 59:305-32
- Brar PC, Patel P, Katz S. The relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2017 May: 635- 42
- Brennan Am, Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pharmacology-emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2: 318-27
- Burgdorf KS et al. Association studies of novel obesity-related gene variants with quantitative metabolic phenotypes in a population-based sample of 6,039 Danish individuals. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):105-13.
- Burquete-Garcia AI et al. Association of  $\beta 1$  and  $\beta 3$  adrenergic receptors gene polymorphisms with insulin resistance and high lipid profiles related to type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Nutr Hosp*. 2014 Jun 1;29(6):1327-34.
- Buzzetti R et al. The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur J Hum Genet*. 2004 Dec;12(12):1050-4.
- Cestaro B et al. Implicazioni dello stress ossidativo nell'eziopatogenesi dell'invecchiamento. *Girn di Gereont*. 2006; 54; 19-20
- Considine RV et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*. 334: 292-95
- Corella D et al. Gene-environment interactions of CETP gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *J Lipid Res*. 2010 Sep;51(9):2798-807.
- Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Muller. Ten years follow-up results from Goettingen Risk. Incidence and prevalence study Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 1997; 129:221-30
- de Luis DA et al. Role of Fatty Acid-Binding Protein 2 Ala54Thr Genotype on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors after a High-Protein/Low-Carbohydrate versus a Standard Hypocaloric Diet during 9 Months. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(2):81-6.
- Di Taranto MD et al. Association of USF-1 and APOA5 polymorphisms with familial combined hyperlipidemia in an Italian population. *Mol Cell Probes*. 2015.
- Dongxia L et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):551-7.
- Elias CF et al. Leptin differentially regulates neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*. 1999; 23: 775.86
- El-Lebedy D et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jan 22;15:12.
- Esteman-salan M et al. Analytical and clinical evaluation of two homogeneous assays for LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients. *Clin Chem* 2000;46: 1121-31
- Farooqi IS et al. Beneficial effects of leptin on obesity. T cell hyporesponsiveness and neurologic/metabolic dysfunction of human leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1093-103
- Friendlander Y et al. SREBP-2 and SCAP isoforms and risk of early onset myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):896-904.
- Fuji C, Sakakibara H. Association between insulin resistance, cardiovascular risk factors and overweight in Japanese school children
- Galimberti D et al. La medicina dell'aging e dell'antiaging. *Edra Edizioni* 2016.
- Galimberti D et al. Nutrigenomica e Epigenetica: dalla biologia alla clinica. *Edra Edizioni* 2017.
- Garaulet M et al. Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep 14.
- Grygiel-Gorniak B et al. Genetic Background, Adipocytokines, and Metabolic Disorders in Postmenopausal Overweight and Obese Women. *Biochem Genet*. 2016 Oct;54(5):636-52. doi: 10.1007/s10528-016-9743-z.
- Hara K et al. Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J*; 2007; 48 149-53
- Hotta K et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb, Vasc Biol*, 2000; 20: 1595-99
- Katerina H et al. Interaction of common sequence variants and selected risk factors in determination of HDL cholesterol levels. *Clin Biochem*. 2010 Jun;43(9):754-8
- Larsen LH et al. Analyses of single nucleotide polymorphisms in selected nutrient-sensitive genes in weight-regain prevention: the DIOGENES study. *Am J Clin Nutr*. 2012 May;95(5):1254-60
- 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.
- Lee H et al Obesity-Related Genetic Variants and their Associations with Physical Activity. *Sports Med Open*. 2015;1(1):34.
- Levels J, Abraham PR, Van Den Ende A. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin: infection and Immunity. 2001; 69: 2821-28
- Levy E et al. The polymorphism at codon 54 of the FAP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem*. 2001 Oct 26;276(43):39679-84.
- Li Hl et al. Association between GNB3 c.825C > T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2016 Mar 18;9:18-25.
- Liu XH et al. Meta-analysis of the association between the rs7903146 polymorphism at the TCF7L2 locus and type 2 diabetes mellitus susceptibility. *Genet Mol Res*. 2015 Dec 14;14(4):16856-62.
- Liu Y et al. Association of the FAP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015 Feb 6;14(1):1155-68.
- Londraville RL et al. Comparative endocrinology of leptin: assessing function in a phylogenetic context. *Gen Comp Endocrinol*. 2014; 203: 146-57
- Matsuda M et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*, 2002; 277: 37487-491
- Miki Y et al. A homogeneous assay for the selective measurement of LDL in serum. Enzymatic selective protection method. *Clin Lab* 1999; 45: 398-405
- Mohamunodi S et al. Flaxseed supplementation on glucose control and insulin sensitivity, a systematic review and meta-analysis of 25 randomised placebo-controlled trials. *Nutr-Rev*; 2017; dec : 1186-191
- National cholesterol education program expert panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285:2486-97
- National cholesterol education program. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults 1995; NHI Publication
- Nead KT et al. Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals. *Hum Mol Genet*. 2015 Jun 15;24(12):3582-94.
- Nijima K, Shinoda Y, Saito T, Yamada E. The significance of adiponectin and insulin resistence biomarkers in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. *Adipocyte* 2016; sept 27: 375-77
- Nishizono I et al: Rapid and sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring tumor markers. *Clin Chem*, 1991; 37:1639-644.
- Ochoa MC et al. TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the ADRB2 gene in girls. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(2):83-8.
- Oguri K et al. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Acta Paediatr*. 2013 Jun;102(6):613-9.
- Oktavianthi S et al. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Apr 25;11:41.
- Ortega-Azorin C et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Nov 6;11:137.
- Ouchi N et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* , 2001; 103: 1057-63
- Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interactions between leptin resistance and obesity. *Physiol & Behavior* 2014; May: 157-160
- 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.
- Prim D et al. Lipoprotein lipase gene sequencing and plasma lipid profile. *J Lipid Res*. 2014 Jan;55(1):85-93.
- Qi Q et al. FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet*. 2014 Dec 20;23(25):6961-72.
- Qi Q et al. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):506-13.
- Ravussin E et al. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol*. 2000 Dec 27;410(2-3):131-145.
- Razzaghi H et al. Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. *Hum Genet*. 2000 Sep;107(3):257-67.
- Riesen WF. Lipid metabolism. In Thomas L. ed *Clinical laboratory diagnostics*. Frankfurt/Main 1998: 171-173
- Roswall N et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):1188-97.
- Ruiz JR et al. Preliminary findings on the role of PLIN1 polymorphisms on body composition and energy metabolism response to energy restriction in obese women. *Br J Nutr*. 2011 Aug;106(4):486-90.
- Saliba LF et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. *Genet Mol Biol*. 2014 Mar;37(1):15-22. Epub 2013 Feb 28.
- Salopuro T et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. 2009 Sep 21;10:94.
- Schieber M et al. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology* 2014; 24:453-462
- Sonestedt E et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1418-25.
- Stijnen P et al. The association of common variants in PCSK1 with obesity: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014 Dec 1;180(11):1051-65.
- Stojanovic S. et al. Current options of insulin resistance correction in patients with metabolic syndrome. *Ter Arkh*; 2006; 78: 36-40
- Sun Y et al. APOA5 -1131T>C and APOC3 -455T>C polymorphisms are associated with an increased risk of coronary heart disease. *Genet Mol Res*. 2015 Dec 28;14(4):18218-28.
- Szendrei B et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled



- weight-loss intervention. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Mar;41(3):307-14.
- Varga TV et al. Novel genetic loci associated with long-term deterioration in blood lipid concentrations and coronary artery disease in European adults. *Int J Epidemiol*. 2016 Nov 17.
  - Wang J et al. Association of rs12255372 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2013 Apr;46(4):382-93.
  - Wardle J et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3640-3.
  - Weyer C et al. Hypoadiponectomia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1930-35.
  - Yamauchi T et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-46.
  - Yang G et al. Apolipoprotein A5 and apolipoprotein C3 single nucleotide polymorphisms are corelated with an increased risk of coronary heart disease: a case-control and meta-analysis study. *Lipids Health Dis*. 2015.
  - Yin RX et al. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 8;11:123.
  - Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. 2000; 5th ed. AACCC
  - Yu D et al. Association between three genetic variants of the Perilipin Gene (PLIN) and glucose metabolism: results from a replication study among Chinese adults and a meta-analysis. *Endocr Res*. 2013;38(4):263-79.
  - Zhang JZ et al. Association between Apolipoprotein C-III Gene Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Aging Dis*. 2016 Jan 2;7(1):36-44.
  - Zhang R et al. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis. *Gene*. 2014 Feb 1;535(1):79-87.
  - Zhang X et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):3005-11.
  - Zhou Y et al. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Hum Mol Genet*. 2014 Dec 15;23(24):6419-31.
- IUNIC ANTIAGING**
- Akita A, Sumico Y. 1989 *Clinical Chemistry*; 35:552-54
  - Ananthakrishnan AN et al. Red Meat Intake, NAT2, and Risk of Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 11 Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct 23.
  - Anubhuti Sh et al. Isothiocyanates in Brassica: Potential Anti Cancer Agents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 Jan 9;17(9):4507-4510.
  - Bailey LB et al. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr*. 1999 May;129(5):919-22.
  - Baker R, Hayden M, Ghosh SNH-Kb-inflammation and metabolic diseases. 2011 *Cell Metabolism*: 13: 11-22
  - Beck S et al. The methylome: approaches for global DNA methylation profiling. *Trends Genet*. 2008 May;24(5):231-7.
  - Biokhina O et al. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot*. 2003 Jan;91(Spec No):179-94.
  - Bohr VA et al. Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radic Biol Med*. 2002 May 1;32(9):804-12.
  - Bohr VA. DNA-related pathways defective in human premature aging. *ScientificWorldJournal*. 2002 May 7;2:1216-26.
  - Brentani H et al. The generation and utilization of a cancer-oriented representation of the human transcriptome by using expressed sequence tags. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13418-23.
  - Brewster MA et al. *Vitamins*. 1989 Chlinal Chemistry AJ Editors.
  - Buzzetti R et al. The common PPAR- $\gamma$ 2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *Eur J Hum Genet*. 2004 Dec;12(12):1050-4.
  - Candore G et al. Age-related inflammatory diseases: role of genetics and gender in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:472-86.
  - Capri M et al. The genetics of human longevity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 May;1067:252-63.
  - Cardoso BR et al. Pro198Leu polymorphism affects the selenium status and GPx activity in response to Brazil nut intake. *Food Funct*. 2016 Feb;7(2):825-33.
  - Carson AP et al. Low Hemoglobin A and risk of all cause mortality among US adults. 2010 *Cardiovascular Quality and Outcomes*; 3:661-67
  - Cestaro B et al. Anti oxidant spices and herbs used in diabetes. 2014 *Diabetes*; 89-97
  - Cestaro B, Cazzola R. Implicazioni dello stress ossidativo nella eziopatogenesi dell'invecchiamento. 2006 *Giorn Geront*; 2006:19-23
  - Cestaro B, Cazzola R. Invecchiamento stress ossidativo e danni potenziali: alterato rapporto tra acidi grassi n-6 e n-3. 2007 *Nutr Clin Patol Corr*; 1885: 43-52
  - Cestaro et al. Red wine polyphenols protect n-3 more than n-6 polyunsaturated fatty acid from lipidic peroxidation. 2011 *Food Research International*; 44:3065-71
  - Cestaro U, Cazzola R, Camerotto C. Anti-oxidant and inhibitory against alfa-amylase and alfglicosidas of selected spices and culinary herbs. 2011 *International Journal of Food Sciences and Nutrition*; 62: 175-184
  - Cortese C et al. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr*. 2001 Apr;4(2B):493-7.
  - Cuchra M et al. The role of base excision repair in pathogenesis of breast cancer in the Polish population. *Mol Carcinog*. 2016 Dec;55(12):1899-1914.
  - Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life*. 2000 Oct-Nov;50(4-5):279-89.
  - Diplock AT. Antioxidants and disease prevention. *Mol Aspects Med*. 1994;15(4):293-376.
  - Dongxia L et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):551-7.
  - Endres S et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of Interleukin-1 and tumor-necrosis factor by mononuclear cells. 1989 *The New England Journal of Medicine*; 320:265-71
  - Evans Dg et al. Long-term prospective clinical follow-up after BRCA1/2 presymptomatic testing: BRCA2 risks higher than in adjusted retrospective studies. *J Med Genet*. 2014 Sep;51(9):573-80.
  - Franceschi C et al. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
  - Franceschi C et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007 Jan;128(1):92-105.
  - Galimberti D et al. Interleukin-6 plasma level increases with age in an Italian elderly population ("The Treviso Longeva"-Trelong-study) with a sex-specific contribution of rs1800795 polymorphism. *Age (Dordr)*. 2009 Jun;31(2):155-62.
  - Galimberti D et al. La medicina dell'aging e dell'antiaging. *Edra Edizioni* 2016.
  - Galimberti D et al. *Nutrigenomica e Epigenetica: dalla biologia alla clinica*. Edra Edizioni 2017.
  - Gannon M, Nuttall F. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. 2006 *Nutrition and Metabolism*; 23: 16
  - Giunta B et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2008 Nov 11;5:51.
  - Gong M et al. Association between NQO1 C609T polymorphism and bladder cancer susceptibility: a systemic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013 Oct;34(5):2551-6. doi: 10.1007/s13277-013-0799-7. Epub 2013 Jun 8.
  - Gong M et al. Glutathione S-transferase T1 polymorphism contributes to bladder cancer risk: a meta-analysis involving 50 studies. *DNA Cell Biol*. 2012 Jul;31(7):1187-97.
  - Green L et al. *Vitamins B12 deficiency*. 2017 *Na Rev Dis. Primers*; Jun:1740
  - Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in diseases and therapeutics. 2015 *Nature Medicine*; 21:677-687
  - Guo Z et al. The NQO1 rs1800566 polymorphism and risk of bladder cancer: evidence from 6,169 subjects. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(12):6343-8.
  - Halkova T et al. Polymorphisms in selected DNA repair genes and cell cycle regulating genes involved in the risk of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biomark*. 2016 Jun 7;17(1):97-106.
  - Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc*. 1972 Apr;20(4):145-7.
  - Hazra TK et al. Multiple DNA glycosylases for repair of 8-oxoguanine and their potential in vivo functions. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;68:193-205.
  - He C et al. Polymorphisms in genes involved in oxidative stress and their interactions with lifestyle factors on skin cancer risk. *J Dermatol Sci*. 2010 Oct;60(1):54-6.
  - Hoeljmackers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001 May 17;411(6835):366-74.
  - Homocysteine levels associate with subtle changes in leucocyte DNA methylation. *Mandavia PR et al*. 2017 *Epigenomics*; nov: 1403-22
  - Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. 2006 *Nature*; 444: 860-67
  - Hung RJ et al. GST, NAT, SULT1A1, CYP1B1 genetic polymorphisms, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk in a high-risk population. *Int J Cancer*. 2004 Jul 1;110(4):598-604.
  - Hurme M et al. Interleukin-6 -174G/C polymorphism and longevity: a follow-up study. *Mech Ageing Dev*. 2005 Mar;126(3):417-8.
  - Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Fu Y, Wang X, Kang W*. 2017 *Br Pharmacol*; 24:1111
  - Ianni M et al. Pro-inflammatory genetic profile and familiarity of acute myocardial infarction. *Immun Ageing*. 2012 Jun 24;9(1):14. doi: 10.1186/1742-4933-9-14.
  - Incalcaterra E et al. Role of genetic polymorphisms in myocardial infarction at young age. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;46(4):291-8.
  - Joshi AD et al. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis*. 2012 Nov;33(11):2108-18.
  - Khabour OF et al. Association of longevity with IL-10 -1082 G/A and TNF- $\alpha$ -308 G/A polymorphisms. *Int J Immunogenet*. 2010 Aug;37(4):293-8.
  - Koepke JI et al. Progeric effects of catalase inactivation in human cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 Oct 1;232(1):99-108.
  - Kumar P et al. Role of Interleukin-10 (-1082A/G) gene polymorphism with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol Res*. 2016 Jun 30:1-8.
  - Levitani E, Liu S, Stampfer M, Cook N, Manson J. HbA1c measured in stored erythrocytes and mortality in middle-aged and older women. 2008 *Diabetologia*; 51:267-75
  - Li T et al. New evidence of TERT rs2736098 polymorphism and cancer risk: an updated meta-analysis. *J BUON*. 2016 Mar-Apr;21(2):491-7.
  - Li W et al. *Dietary Phytochemicals and Cancer Chemoprevention: A Perspective on Oxidative Stress, Inflammation, and Epigenetics*. *Chem Res Toxicol*. 2016 Dec 19;29(12):2071-2095.
  - Li ZY et al. Polymorphisms in the telomerase reverse transcriptase promoter are associated with risk of breast cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):1040-4.
  - Licastro F et al. Acute myocardial infarction and proinflammatory gene variants. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1119:227-42.
  - Licastro F et al. Gene-gene and gene - clinical factors interaction in acute myocardial infarction: a new detailed risk chart. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):783-8.
  - Licastro F et al. Multi factorial interactions in the pathogenesis pathway of Alzheimer's disease: a new risk charts for prevention of dementia. *Immun Ageing*. 2010 Dec 16;7 Suppl 1:S4. doi: 10.1186/1742-4933-7-S1-S4.
  - Lionetti I, Mollica M, Lombardi A, Cavaliere G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. 2009 *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Disease*; 19: 142-52
  - Liu XH et al. Meta-analysis of the association between the rs7903146 polymorphism at the TCF7L2 locus and type 2 diabetes mellitus susceptibility. *Genet Mol Res*. 2015 Dec 14;14(4):16856-62.
  - Lui HX et al. Correlation between gene polymorphisms of CYP1A1, GSTP1, ERCC2, XRCC1, and XRCC3 and susceptibility to lung cancer. *Genet Mol Res*. 2016 Nov 3;15(4).
  - Luna L et al. Cell-cycle regulation, intracellular

- sorting and induced overexpression of the human NTH1 DNA glycosylase involved in removal of formamidopyrimidine residues from DNA. *Mutat Res.* 2000 Jul 25;460(2):95-104.
- Mantso T et al. Development of a Novel Experimental In Vitro Model of Isothiocyanate-induced Apoptosis in Human Malignant Melanoma Cells. *Anticancer Res.* 2016 Dec;36(12):6303-6309.
  - Mariotto C et al. Cross-talk between NO and arachidonic acid in inflammation. *2007 Curr Medic Chem;* 14: 1940-44
  - Masoodi TA et al. Functional genomics based prioritization of potential nsSNPs in EPHX1, GSTT1, GSTM1 and GSTP1 genes for breast cancer susceptibility studies. *Genomics.* 2012 Jun;99(6):330-9.
  - Mavaddat N et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jun 5;105(11):812-22.
  - Mc Laughlin T, Abbasi F, Lamendola CSimon J, Krauss R. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increase risk cardiovascular disease. 2005 *The American Journal of Cardiology;* 96:399-404
  - McNeely. Folic acid. 1987 *Methods in clinical Chemistry.* LA editors
  - Melse-Boonstra A et al. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jun;81(6):1378-82.
  - Mooijaart SP et al. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):866-71.
  - Napolioni V et al. Age- and gender-specific epistasis between ADA and TNF- $\alpha$  influences human life-expectancy. *Cytokine.* 2011 Nov;56(2):481-8.
  - Ndumele C, Pradhan A, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein and Insulin resistance. 2006 *Journal of the Cardiometabolic Syndrome;* 1:861-190-196
  - Ohnishi H, Saito Y. Eicosapentenoic acid (EPA) / arachidonic acid (AA) ratio. 2013 *Journ of Ather and Thromb;* 20: 861-77
  - Palmeri S et al. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. 2015 *Diabetes and Metabolic Syndrome and Obesity;* 8: 415-26
  - Peng Q et al. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014 Jun 3;9:108.
  - Ravaglia G et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):636-43.
  - Rifai N, Ridker P. Inflammatory markers and coronary heart disease. 2002 *Current Opinino in Lipidology;* 13: 383-389
  - Roswall N et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr.* 2014 Oct;100(4):1188-97.
  - Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):255-61.
  - Salazar MR et al. Comparison to the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and metabolic syndrome to identify insulin resistance. 2013 *Diabetes & Vascular Disease Research;* 10: 346-52.
  - Sapsonik G et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1365-72.
  - Schneider d, Newman S, Hwang DH. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. 2013 *Journal Lipid Research;* 53:2002-13.
  - Schwab U et al. Orally administered betaine has an acute and dose-dependent effect on serum betaine and plasma homocysteine concentrations in healthy humans. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1):34-8.
  - Seeborg E et al. Base removers and strand scissors: different strategies employed in base excision and strand incision at modified base residues in DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2000;65:135-42.
  - Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of inflammation* 2010 Cambridge University press.
  - Serhan Cn. Prorolving lipid mediators are leads for resolution physiology. 204 *Nature;* 510:92-101
  - Serhan CN. Pro-resovin lipid mediators are leads for resolution physiology. 2014 *Nature;* 510: 92-101.
  - Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis.* 2006 Aug;9(4):393-8.
  - Shames DS et al. DNA methylation in health, disease, and cancer. *Curr Mol Med.* 2007 Feb;7(1):85-102.
  - Shieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. 2014 *Curr Biol ;* 24: 453-462
  - Simic M. Oxygen Radicals in biology and medicine. 1998 *Life Science;* 49
  - Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 Suppl):S143-72.
  - Soerensen M et al. The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mech Ageing Dev.* 2009 May;130(5):308-14.
  - Spite M et al. Resolvins, specialised proresolving lipid mediators and their potential role in metabolic diseases. 2014 *Cell Met;* 19: 21-36
  - Steinkamp RC. Vitamin 12 e Folic Acid:clinical and pathophysiological considerations. 1980 *Nutritional elemnts and clinica biochemistry Mosby editor*
  - Stracquadanio G et al. The importance of p53 pathway genetics in inherited and somatic cancer genomes. *Nat Rev Cancer.* 2016 Apr;16(4):251-65.
  - Su F et al. Inflammatory Cytokines and Alzheimer's Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. *Neurosci Bull.* 2016 Aug 27.
  - Tall AR. Creactive protein reassessed. 2004 *The New England Journal of Medicine;* 350: 1450-52
  - Taufur M et al. Is the Val16Ala manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Apr;60(4):432-8.
  - Tessaro F, Ayala T, Martins J. Lipid mediators are critical in resolving inflammation: a review of the emerging roles of eicosanoids in diabetes mellitus. 2015 *BioMed Research International;* 112: 1796-808
  - Thompson RF et al. Tissue-specific dysregulation of DNA methylation in aging. *Aging Cell.* 2010 Aug;9(4):506-18
  - Toden S et al. The importance of diets and epigenetics in cancer prevention: a hope and promise for the future? *Altern Ther Health Med.* 2014 Oct;20 Suppl 2:6-11.
  - Trowbridge HO, Emling RC. *Inflammation: a review of the process.* 1997 quintessence publishing Chicago
  - Ueland PM et al. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1069-75.
  - Ueno K, Imamura T, Cheng KL. 1992 *Handbook of organic analytical reagents.* CRC press.
  - Urban T et al. Oxidants and antioxidants. Biological effects and therapeutic perspectives. *Ann Chir.* 1995;49(5):427-34.
  - Vasto S et al. Inflammation, ageing and cancer. *Mech Ageing Dev.* 2009 Jan-Feb;130(1-2):40-5.
  - Wang J et al. Association of rs12255372 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Apr;46(4):382-93.
  - Wang K et al. Role of interleukin-6 gene polymorphisms in the risk of coronary artery disease. *Genet Mol Res.* 2015 Apr 10;14(2):3177-83.
  - Wickremasinghe D et al. Case control feasibility study assessing the association between severity of coronary artery disease with Glutathione Peroxidase-1 (GPX-1) and GPX-1 polymorphism (Pro198Leu). *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 May 26;16:111.
  - Wolff SP, Jiang Z, Hunt . Protein Glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. 1991 *Free Radical Biology&Medicine;* 10: 339-352
  - Yamagishi S, Matsui T. Pathologic role of dietary advanced Glycation and products in cardiometabolic disorders. 2016 *Nutrition;* 32:157-165
  - Yuzhalin AE et al. Inherited variations in the SOD and GPX gene families and cancer risk. *Free Radic Res.* 2012 May;46(5):581-99.
  - Zhang M et al. Rs401681 polymorphism in TERT-CLPTM1L was associated with bladder cancer risk: A meta-analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2015 Nov;18(11):1130-6.
  - Zhang R et al. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis. *Gene.* 2014 Feb 1;535(1):79-87.
  - Zhao F et al. Plasma Homocysteine and serum Folate and B12 Vit Levels in mild cognitive impairment and Alzheimer Disease. 2017 *Nutrients;* 10:3390
  - Zhao H et al. Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk. *Int J Cancer.* 2007 May 15;120(10):2208-13.
  - Zhao H et al. Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk. *Int J Cancer.* 2007 May 15;120(10):2208-13.
  - Zhou Y et al. TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing. *Hum Mol Genet.* 2014 Dec 15;23(24):6419-31.
- ### IUNIC SENSITIVITY
- Acta Cir Bras. 2013;28 Suppl 1:77-82. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. Mattar R, Basile-Filho A, Kemp R, dos Santos JS.
  - AIC – Associazione Italiana Celiachi - <http://www.celiachia.it>
  - AILI – Associazione Italiana Latto-Intolleranti Onlus - <http://www.associazioneailli.it>
  - Br J Nutr. 2010 Sep;104(6):900-7. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, Eckardstein AV, Fried M, Tutuian R.
  - Colagiovanni A et al. Role of TNF- $\alpha$  Polymorphism in Patients With Nickel Allergy: A Marker of Susceptibility to Contact Polysensitization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20 (12), 2663-2666. 6 2016.
  - Detlef Schuppan. US Molecular basis of wheat induced innate immune responses
  - Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, Polloni C. Clinical, Serologic and Histologic features of Gluten Sensitivity in children. *J Pediatr* 2014; Mar, 164: 463-7
  - Galimberti D et al. La medicina dell'aging e dell'antiaging. *Edra Edizioni* 2016.
  - Galimberti D et al. *Nutrigenomica e Epigenetica: dalla biologia alla clinica.* Edra Edizioni 2017.
  - Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-Gliadin antibodies in non Celiac Gluten Sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; Mar:1-4
  - Jessica Bieskierski, AU Self-diagnosis of non-coeliac gluten intolerance by Australian adults
  - Leccioli V et al. A new proposal for Pahogenic Mechanism of Non Celiac/Non Aleergic Glute Sensitivity. *Nutrient* 2017; nov:2-9.
  - Margit Brotteit, NO Influence of personality on gluten induced symptoms in coeliac disease and non-coeliac gluten intolerance.
  - Marietta EV, Murray JA. Animal models in Gluten Sensitivity. *Semin Immunol* 2012; 34: 497-511
  - Rev Med Chil. 2012 Sep;140(9):1101-8. Comparative performance of symptoms questionnaire, hydrogen test and genetic test for lactose intolerance. Rollán A, Vial C, Quesada S, Espinoza K, Hatton M, Puga A, Repetto G.
  - Sapone A, Bai JC, Ciacci C., Dolinsek T. Spectrum of Gluten related disorders: consensus of new nomenclature and classification. *BCM Med* 2012; 10: 13
  - Schnunch A et al. Polysensitization and increased susceptibility in contact allergy: a review. *Allergy.* 2008 Feb;63(2):156-67.
  - Thyssen Jp et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2013 May;68(5):273-6.
  - Thyssen JP et al. Nickel sensitization, hand eczema, and loss-of-function mutations in the filaggrin gene. *Dermatitis.* 2008 Nov-Dec;19(6):303-7.
  - Umberto Volta, IT Serological tests in gluten sensitivity (non celiac gluten intolerance)
  - Volta U et al. New understanding of Gluten Sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol-Hepatol* 2012; 9: 295-299.
  - Volta U et al. Non-Celiac Gluteen Sensitivity: question still to be answered despite increasing awareness. *Cell & Mol Immunol* 2013; 10: 383-392
  - Volta U et al. Non Celiac Gluten Sensitivity: a work in progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best-Pract res Clin Gastroenterol* 2015; Jun; 29(3) 477-91



**Un grande network  
al servizio della vostra salute**

**[iunic@synlab.it](mailto:iunic@synlab.it)**

**[www.synlab.it](http://www.synlab.it) - [www.iunic.synlab.it](http://www.iunic.synlab.it)**

Direttore Medico: Dr. Cosimo Ottomano

**SYNLAB RACCOMANDA SEMPRE DI CONSULTARE  
IL PROPRIO MEDICO PRIMA DI SOTTOPORSI  
AD ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI.**

Si declina qualsiasi responsabilità per l'attualità,  
correttezza, completezza o qualità delle informazioni  
riportate in questa brochure.  
Copyright 2019 SYNLAB Italia.