

Guida informativa per specialisti

La salute preventiva e su misura

Genetica

Concetti di base

Il DNA (o acido deossiribonucleico) è una molecola chimica che si trova all'interno di tutte le cellule del nostro organismo, ad eccezione dei globuli rossi, e ha l'aspetto di una doppia elica formata da due catene di nucleotidi. I nucleotidi sono piccole molecole costituite da un gruppo fosfato, uno zucchero (deossiribosio) e una base azotata: mentre le prime due componenti sono sempre uguali e costituiscono l'ossatura della doppia elica, le basi azotate esistono in quattro varianti differenti. Esse si chiamano Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) e Timina (T), e godono di una proprietà fondamentale per le cellule viventi: la complementarità. In una molecola di DNA, una A si troverà sempre davanti a una T, così come una C si troverà sempre davanti a una G. Questo permette alle cellule di duplicare il proprio patrimonio genetico ogni volta che devono dividersi, fornendo alle due cellule figlie una copia identica dell'intero genoma (salvo errori nel processo di duplicazione).

L'insieme del patrimonio genetico a disposizione di una cellula è chiamato genoma, e nell'uomo è suddiviso in 23 coppie di cromosomi. Accanto al genoma nucleare esiste anche il genoma mitocondriale, ossia il materiale genetico contenuto nei mitocondri. Questi organelli respiratori vengono ereditati per via materna, così come il cromosoma Y viene ereditato per via paterna. Le dimensioni del genoma nucleare umano si attestano attorno ai 3 miliardi di paia di basi, ma a dispetto della sua grandezza il nostro genoma contiene un numero di geni piuttosto limitato (circa 25000).

I geni sono segmenti di DNA che codificano le istruzioni per fabbricare tutte le proteine coinvolte nei processi biologici. Per produrre una proteina è necessario trascrivere l'informazione genetica in una molecola intermedia (RNA messaggero), che uscendo dal nucleo raggiunge i macchinari predisposti per la sintesi proteica (ribosomi). La traduzione da RNA messaggero a proteina avviene in virtù del codice genetico, che associa un particolare amminoacido a una particolare tripletta di basi azotate. Tre delle possibili triplette non codificano per nessun amminoacido, segnalando al ribosoma che la proteina è terminata.

Il corretto funzionamento di una cellula vivente è finemente controllato a più livelli. Il primo meccanismo di regolazione è a livello della trascrizione da DNA a RNA messaggero. Nei pressi dei geni si trovano infatti sequenze di DNA particolari a cui si legano proteine apposite chiamate fattori di trascrizione: in funzione della quantità e

della tipologia di fattori legati nelle vicinanze di un gene, si ha una maggiore o una minore espressione genica, che si tradurrà in una maggiore o minore sintesi proteica.

Variabilità genetica

Esistono due grandi categorie di variazioni genetiche: le mutazioni e i polimorfismi. Le mutazioni sono alterazioni del DNA presenti in meno dell'1% degli individui di una data popolazione. Appartengono a questa categoria le mutazioni ereditarie alla base di gravi patologie quali l'anemia falciforme e la fibrosi cistica (mutazioni recessive), o la malattia di Huntington (mutazione dominante).

I polimorfismi genetici rappresentano le variazioni presenti in almeno l'1% di individui di una data popolazione, e sono responsabili della variabilità fenotipica degli esseri umani. Benché molto simili tra loro da un punto di vista genetico, infatti, due esseri umani non sono del tutto identici (soltanto i gemelli monozigoti lo sono): la percentuale di identità tra due genomi umani si attesta attorno al 99,9%. I polimorfismi genetici possono presentarsi in varie forme: inserzioni o eliminazioni di brevi sequenze di DNA, duplicazioni o rimozioni di interi geni, o ancora – la più studiata – sostituzioni di una singola base azotata con un'altra (SNP). Nella maggior parte dei casi, un polimorfismo non cambia in maniera sostanziale una proteina, ma può modificarne in modo sottile la funzione o alterarne sensibilmente i livelli di espressione.

Genetica personale

Da quando nel 2001 venne pubblicata la prima bozza del genoma umano, e specialmente negli ultimi cinque anni, la ricerca scientifica ha conseguito risultati entusiasmanti in ambito genomico. In particolare, si è scoperto che alcuni polimorfismi genetici comuni (SNP soprattutto) sono in grado di influenzare lo stato di salute di un individuo, rendendolo maggiormente suscettibile a specifiche patologie. Ai fattori di rischio ambientali (stile di vita sedentario, fumo) si sono quindi aggiunti fattori di rischio genetici: i ricercatori sono concordi nell'affermare che l'interazione di queste due componenti è alla base di molte, se non tutte, le malattie più comuni, che sono perciò chiamate "complesse" e "multifattoriali".

L'eziopatogenesi delle malattie comuni è infatti determinata dall'interazione di molteplici componenti, di natura genetica e ambientale, e la traiettoria verso l'insorgenza della malattia inizia generalmente molti anni prima che si manifestino i primi sintomi. Uno stile di vita scorretto o un'alimentazione sbagliata possono

portare negli anni un individuo sano con una predisposizione genetica ad ammalarsi, per questo diventa fondamentale l'uso di efficaci e tempestive strategie di prevenzione.

La traiettoria silente che conduce allo stato di malattia è guidata da processi (driver) che nel tempo danneggiano l'organismo a volte in modo irreparabile. Il danno arrecato da questi driver varia in funzione della dieta e dello stile di vita, ed è modulato dal particolare profilo genetico del paziente. I driver principali delle malattie comuni sono l'infiammazione, lo stress ossidativo, l'iperglicemia e l'alterazione dei sistemi detossificanti dell'organismo. Per ognuno di questi, sono noti fattori ambientali e genetici che ne acquiscono o ne riducono l'effetto: dal momento che i geni non possono essere modificati, la prevenzione non può che passare da alimentazione e stile di vita.

Società

Il Gruppo Sorgente è costituito da diverse società biotecnologiche in cui operano scienziati di calibro internazionale, con lo scopo di offrire alle famiglie italiane servizi di qualità per la salute preventiva con soluzioni a elevato contenuto tecnologico. In Sorgente crediamo nel valore della gestione attiva della salute. Per noi la tutela della salute non consiste soltanto in un insieme di interventi successivi alla manifestazione della malattia o dei suoi sintomi (approccio tradizionale: sottoporsi a cure mediche dopo l'insorgere di problemi di salute). La salute deve essere salvaguardata in anticipo con scelte informate e servizi/prodotti di qualità. Perché sceglierci?

- **Metodo unico:** risultati precisi, piani d'azione mirati.
- **Esperienza e professionalità:** più di 10 anni di esperienza nel campo dei test genetici.
- **Qualità:** laboratorio leader mondiale con oltre 1 milione di varianti genetiche analizzate ogni giorno.
- **Tutela della privacy:** Sorgente adotta le migliori soluzioni per la tutela della tua privacy.
- **Specializzazione nella prevenzione:** Sorgente è un gruppo di società specializzato in soluzioni per la salute preventiva.

Codice etico

Sorgente Genetica si è dotata di un Codice Etico che definisce l'insieme dei valori che riconosciamo, accettiamo e condividiamo, a tutti i livelli, nello svolgimento delle nostre attività. Il Codice Etico è la nostra "Carta Costituzionale", che riassume i diritti e i doveri morali e definisce la responsabilità etico-sociale di ogni partecipante all'organizzazione aziendale.

Responsabilità Ciascun Destinatario svolge la propria attività lavorativa ed il proprio incarico con impegno professionale, diligenza, efficienza e correttezza, utilizzando al meglio gli strumenti e il tempo a sua disposizione ed assumendo le responsabilità connesse agli impegni assunti.

Onestà Nell'ambito della loro attività professionale, i collaboratori di Sorgente Genetica sono tenuti a rispettare con diligenza le leggi vigenti, il codice etico e i regolamenti interni. In nessun caso il perseguimento dell'interesse di Sorgente può giustificare una condotta non onesta.

Riservatezza Sorgente Genetica assicura la riservatezza delle informazioni in proprio possesso e si astiene dal ricercare dati riservati, salvo nel caso di espressa e consapevole autorizzazione e conformità alle norme giuridiche vigenti. Inoltre, i collaboratori di Sorgente sono tenuti a non utilizzare informazioni riservate per scopi non connessi con l'esercizio della propria attività.

Valore delle persone I collaboratori di Sorgente Genetica sono un fattore indispensabile per il suo successo. Per questo motivo, Sorgente Genetica tutela e promuove il valore delle risorse umane allo scopo di migliorare ed accrescere il patrimonio e la competitività delle competenze possedute da ciascun collaboratore.

Integrità delle persone Sorgente Genetica garantisce l'integrità fisica e morale dei suoi collaboratori, condizioni di lavoro rispettose della dignità individuale ed ambienti di lavoro sicuri e salubri. Perciò non sono tollerate richieste o minacce volte ad indurre le persone ad agire contro la legge e il codice etico, o ad adottare comportamenti lesivi delle convinzioni e preferenze morali e personali di ciascuno.

Qualità dei servizi e dei prodotti Sorgente Genetica orienta la propria attività alla soddisfazione ed alla tutela dei propri clienti dando ascolto alle richieste che possono favorire un miglioramento della qualità dei prodotti e dei servizi. Per questo motivo, Sorgente indirizza le proprie attività di ricerca, sviluppo e commercializzazione a elevati standard di qualità dei propri servizi e prodotti. Per noi di Sorgente Genetica ha senso fare un test genetico solo se possiamo proporre al cliente una soluzione: non offriamo test genetici per malattie incurabili o se non vi è un chiaro beneficio.

Imparzialità Nelle decisioni che influiscono sulle relazioni con i suoi stakeholder (la scelta dei clienti da servire, i rapporti con gli azionisti, la gestione del personale o l'organizzazione del lavoro, la selezione e la gestione dei fornitori, i rapporti con la comunità circostante e le istituzioni che la rappresentano), Sorgente Genetica evita ogni discriminazione in base all'età, al sesso, alla sessualità, allo stato di salute, alla razza, alla nazionalità, alle opinioni politiche e alle credenze religiose dei suoi interlocutori.

Diligenza e accuratezza nell'esecuzione dei compiti e dei contratti I contratti e gli incarichi di lavoro devono essere eseguiti secondo quanto stabilito

consapevolmente dalle parti. Sorgente Genetica si impegna a non sfruttare condizioni di ignoranza o di incapacità delle proprie controparti.

Il nostro metodo

L'interazione tra geni e ambiente

La maggior parte dei test genetici venduti dalle aziende italiane e straniere non prevede l'analisi dello stile di vita e dell'alimentazione. Il metodo innovativo di Sorgente (Grimaldi et al., 2010) prevede l'integrazione di un'analisi genetica con una accurata valutazione dello stile di vita e dell'alimentazione tenuti dal paziente. Per questo motivo i test di Sorgente sono realmente utili per conseguire uno stato di benessere: l'analisi congiunta di geni e stile di vita consente di definire piani d'azione personalizzati con soluzioni di immediato utilizzo per la cura della salute (non un semplice referto).

A differenza di altre società, noi di Sorgente non forniamo una valutazione del rischio genetico di insorgenza di una patologia, in quanto crediamo che nel caso delle malattie complesse una simile informazione sia troppo generica e quindi del tutto inutile in assenza di una approfondita valutazione dello stile di vita e dell'alimentazione. Sorgente Genetica si propone di andare oltre questo approccio semplicistico, offrendo ai pazienti dotati di particolari profili genetici dei piani d'azione specifici, la cui efficacia è comprovata dalla letteratura scientifica internazionale. I nostri pazienti non scopriranno di possedere varianti genetiche che possano renderli maggiormente suscettibili a certe patologie, bensì riceveranno indicazioni precise e concrete per ottimizzare il proprio stile di vita e la propria alimentazione, sulla base dei risultati del test. In questo modo, i principali driver della malattie comuni saranno controllati e frenati con maggior efficacia, offrendo al cliente l'opportunità di uno stato di benessere duraturo nel tempo.

La scelta dei geni

I pannelli genetici dei test Sorgente sono selezionati con criteri molto rigorosi e sono commercializzati solo dopo che il nostro comitato scientifico ha compiuto approfondite ricerche in tutta la letteratura scientifica disponibile.

I criteri principali per includere geni e varianti genetiche nei pannelli:

- Varianti genetiche ricorrenti: ricerchiamo varianti genetiche riscontrabili in almeno il 5% della popolazione.
- Validazione scientifica: gli effetti delle varianti genetiche sulla popolazione devono essere documentati in più ricerche condotte in maniera totalmente indipendente e devono essere riproducibili.

I criteri principali di selezione delle ricerche:

- Le ricerche devono essere:
 1. Pubblicate su riviste scientifiche di alto profilo e peer-reviewed.
 2. Di alta qualità e condotte con metodologie scientifiche riconosciute.
 3. Condotte su un numero di campioni sufficiente ad assicurare un alto livello di significatività statistica.
- Le ricerche devono basarsi esclusivamente sull'analisi delle interazioni fra varianti genetiche, metabolismo, nutrizione e stile di vita degli individui.
- Le ricerche devono dimostrare quali azioni intraprendere sulla nutrizione e sullo stile di vita per mitigare i potenziali effetti negativi delle varianti genetiche.

Non analizziamo varianti genetiche che possono causare malattie per le quali non esistono rimedi o efficaci strategie di prevenzione.

Screening neonatale

Con lo screening neonatale Sorgente si rivolge alle coppie che hanno avuto un bambino da meno di 18 mesi, e consiste in un test genetico che individua nel DNA del neonato varianti genetiche rilevanti in cinque aree: sordità indotta dai farmaci, intolleranza al lattosio, celiachia (intolleranza al glutine), emocromatosi, carenza di AAT. Il test deve essere interpretato dal medico curante o dal pediatra, in quanto fornisce informazioni che possono essere utili per la cura del bambino e per la scelta della sua alimentazione.

Sordità indotta da farmaci¹

La sordità indotta da farmaci è causata da un'intolleranza verso gli antibiotici aminoglicosidici (Streptomicina, Kanamicina, Neomicina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Sisomicina). L'assunzione di questi antibiotici può provocare nei bambini con la relativa predisposizione genetica danni gravi e irreversibili all'udito.

Gli antibiotici aminoglicosidici, somministrati principalmente per combattere le infezioni, bloccano la sintesi proteica di alcuni batteri, impedendo loro di riprodursi. In presenza di una particolare variante genetica, questi antibiotici possono danneggiare anche il macchinario proteico umano. Poiché essi si accumulano soprattutto nelle cellule uditive, possono causare, anche con un dosaggio normale, gravi danni all'udito e nei casi più gravi sordità: se danneggiate, le cellule uditive non possono riformarsi, perciò la perdita dell'udito è irreversibile.

I bambini portatori della variante genetica non devono essere curati con antibiotici aminoglicosidici: il medico può prescrivere antibiotici alternativi non appartenenti alla famiglia degli aminoglicosidi.

¹ Riferimenti bibliografici:

- Ballana E, Govea N, de Cid R, Garcia C, Arribas C, Rosell J, Estivill X. Detection of unrecognized low-level mtDNA heteroplasmy may explain the variable phenotypic expressivity of apparently homoplasmic mtDNA mutations. *Hum Mutat.* 2008 Feb;29(2):248-57.
- de Moraes VC, Alexandrino F, Andrade PB, Câmara MF, Sartorato EL. Study of modifiers factors associated to mitochondrial mutations in individuals with hearing impairment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Apr 3;381(2):210-3.
- Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. *Clin Genet* 2007; 71: 379–391.
- Nivoloni Kde A, da Silva-Costa SM, Pomílio MC, Pereira T, Lopes Kde C, de Moraes VC, Alexandrino F, de Oliveira CA, Sartorato EL. Newborn hearing screening and genetic testing in 8974 Brazilian neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Aug;74(8):926-9.
- Rahman S, Ecob R, Costello H, Sweeney MG, Duncan AJ, Pearce K, Strachan D, Forge A, Davis A, Bitner-Glindzicz M. Hearing in 44-45 year olds with m.1555A>G, a genetic mutation predisposing to aminoglycoside-induced deafness: a population based cohort study. *BMJ Open.* 2012 Jan 5;2:e000411.

Si stima che un bambino su 12000 soffra di questa malattia.

Variante testata: MTRNR1 (1555 A/G)

Intolleranza al lattosio²

Per poter essere digerito dall'organismo, il lattosio deve essere separato in glucosio e galattosio dall'enzima lattasi nel nostro intestino. Se la lattasi non compie la sua funzione, il lattosio confluisce nell'intestino crasso e viene fermentato dai batteri intestinali, i quali producono gas e acidi organici, che causano afflusso di acqua e provocano diarrea, flatulenza e coliche gastriche.

L'intolleranza al lattosio può essere genetica (intolleranza al lattosio primaria, congenita), oppure può insorgere in conseguenza di altre patologie gastrointestinali, o ancora si può manifestare temporaneamente a seguito di infezioni intestinali (intolleranza al lattosio secondaria, acquisita). L'intolleranza al lattosio primaria congenita è causata da due varianti nel gene della lattasi: sebbene non curabile, gli effetti possono essere ridotti con un'alimentazione povera o priva di lattosio. I bambini con la forma ereditaria producono inizialmente una quantità sufficiente di lattasi e possono pertanto essere allattati normalmente al seno. Tuttavia, dopo i primi anni di vita del bambino, l'attività enzimatica diminuisce. Per questo motivo, in presenza di sintomi clinici (diarrea, frequenti mal di pancia, flatulenza), si dovrebbe passare ad un'alimentazione povera di lattosio (6-12 grammi al giorno).

La maggior parte della popolazione mondiale non riesce ad assorbire completamente il lattosio dopo l'età dell'allattamento. In Asia e in Africa l'intolleranza al lattosio colpisce la maggior parte della popolazione adulta (90% e più), mentre in Italia soffre di intolleranza al lattosio un numero di persone che varia tra il 50% e il 70%.

² Riferimenti bibliografici:

- Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fátima Alves da Mota G, Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta*. 2007 Nov-Dec;386(1-2):7-11.
- Bulhões AC, Goldani HA, Oliveira FS, Matte US, Mazzuca RB, Silveira TR. Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Nov;40(11):1441-6.
- Büning C, Genschel J, Jurga J, Fiedler T, Voderholzer W, Fiedler EM, Worm M, Weltrich R, Lochs H, Schmidt H, Ockenga J. Introducing genetic testing for adult-type hypolactasia. *Digestion*. 2005;71(4):245-50.
- Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003 May;52(5):647-52.
- Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Tötterman N, Lindahl H, Järvelä I, Kolho KL. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1571-6.

Variante testata: LCT (-13910 CT)

Celiachia³

Il glutine è una proteina complessa presente nella pula di molti cereali, come frumento, orzo, avena, segale e kamut. L'intolleranza verso questa proteina è denominata celiachia e sempre più persone scoprono di esserne affette: molti studi hanno dimostrato che negli ultimi cinquant'anni i casi di intolleranza al glutine sono aumentati di circa 4 volte.

In presenza di un'intolleranza al glutine si ha una risposta eccessiva del sistema immunitario e di conseguenza un'infiammazione cronica dell'intestino tenue con appiattimento della mucosa e accorciamento dei villi che trasportano gli enzimi necessari per l'assorbimento delle sostanze nutritive. Mal di pancia, diarrea, vomito, inappetenza e scarso aumento di peso sono sintomi frequenti nei bambini, che si possono manifestare non prima di 3-4 mesi dopo la prima nutrizione con alimenti contenenti glutine (per es. farine latte). A seconda dell'alimentazione, nella maggior parte dei casi ci si accorge per la prima volta dei sintomi della celiachia in un'età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni.

Se è individuata una predisposizione genetica alla celiachia, la Società Europea di Gastroenterologia e Pediatria consiglia di alimentare il neonato con latte materno per almeno 6 mesi e aggiungere piccole quantità di glutine dal quarto al sesto mese di età: questi semplici accorgimenti, secondo alcuni studi, consentono al neonato di ridurre il rischio di sviluppare la celiachia da adulto.

³ Riferimenti bibliografici:

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Jan;46(1):99-110. Review.
- Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Mazzilli MC, Tiberti C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):150-4.
- Mathieu Bourgey, Giuseppe Calcagno, Nadia Tinto, Daniela Gennarelli, Patricia Margaritte-Jeannin, Luigi Greco, Maria Giovanna Limongelli, Oscar Esposito, Caterina Marano, Riccardo Troncone, Antonella Spampinato, Françoise Clerget-Darpoux, Lucia Sacchetti. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56:1054–1059.
- Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, Lulli P, Mazzilli MC. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol.* 2009 Jan;70(1):55-9.
- Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, Pinto D, Verduijn W, Romanos J, Auricchio R, Lopez A, van Heel DA, Crusius JB, Wijmenga C. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2008 May 28;3(5):e2270.
- Vatta S, Fabris A, Segat L, Not T, Crovella S. Tag-single nucleotide polymorphism-based human leukocyte antigen genotyping in celiac disease patients from northeastern Italy. *Hum Immunol.* 2011 Jun;72(6):499-502.

Secondo alcune stime, l'1% degli europei sono celiaci: in Italia circa 600.000 persone soffrono di questa malattia.

Varianti testate: HLA DQ2 (DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*03, DQB1*02, DQB1*0301, DQB1*0302, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*0301, DRB1*11, DRB1*12)

Emocromatosi⁴

L'emocromatosi è provocata da un aumento dell'assorbimento di ferro nel sangue nel tratto superiore dell'intestino tenue. Poiché il corpo non ha la possibilità di espellere il ferro assorbito in eccesso, questo si accumula in determinati organi danneggiandoli.

L'emocromatosi è causata nella maggior parte dei casi da una variante nel gene dell'emocromatosi. In più dell'80% di coloro affetti da questa patologia è presente in entrambe le copie del gene HFE la variante C282Y, che porta alla sostituzione di un aminoacido nella proteina HFE e ne causa una perdita di funzionalità.

L'emocromatosi si manifesta raramente prima del 30° anno di vita, ma il più delle volte non viene riconosciuta come tale. Un'emocromatosi può manifestarsi inizialmente con dolori articolari, stanchezza, pigmentazioni cutanee e disturbi ormonali; negli stadi successivi si possono manifestare: cirrosi epatica, insufficienza cardiaca, diabete mellito, tumore al fegato. La diagnosi precoce di un'emocromatosi e l'avvio di una terapia adeguata consentono al portatore una aspettativa di vita assolutamente normale.

L'emocromatosi è la malattia da accumulo di ferro più diffusa: ne soffre una persona su 300 - 400.

Varianti testate: HFE (C282Y, S65C, H63D)

⁴ Riferimenti bibliografici:

- Alexander J, Kowdley KV. HFE-associated hereditary hemochromatosis. Genet Med. 2009 May;11(5):307-13. Review.
- de Diego C, Murga MJ, Martínez-Castro P. Frequency of HFE H63D, S65C, and C282Y mutations in patients with iron overload and controls from Toledo, Spain. Genet Test. 2004 Fall;8(3):263-7.
- McLaren GD, McLaren CE, Adams PC, Barton JC, Reboussin DM, Gordeuk VR, Acton RT, Harris EL, Speechley MR, Sholinsky P, Dawkins FW, Snively BM, Vogt TM, Eckfeldt JH; Hemochromatosis and Iron Overload Screen (HEIRS) Study Research Investigators. Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. Can J Gastroenterol. 2008 Nov;22(11):923-30.
- Nadakkavukaran IM, Gan EK, Olynyk JK. Screening for hereditary haemochromatosis. Pathology. 2011 Dec 29.
- Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening. Ann Intern Med. 2008 Aug 19;149(4):270-2.

Carenza di AAT⁵

L'alfa-1 antitripsina (AAT) è una proteina prodotta principalmente nel fegato e nei polmoni che ha il compito di bloccare gli enzimi del sistema immunitario. A causa di determinati presupposti genetici si può avere una carenza di AAT e quindi un'iperattività degli enzimi che partecipano al sistema immunitario nel fegato o nei polmoni. Questa carenza si può manifestare con gravi danni a carico dei polmoni e del fegato: piccoli focolai di infiammazione, provocati per esempio da normali infezioni, possono provocare ingenti danni ai tessuti.

Il 10% dei neonati con carenza di AAT sviluppa sin dai primi mesi di vita un'epatite; in altri bambini possono comparire sintomi causati dall'ittero neonatale (ittero prolungato) o si possono presentare cirrosi epatiche giovanili, mentre nel polmone si possono verificare enfisemi. La malattia può essere curata se diagnosticata per tempo, ma può comportare gravi danni ai polmoni e al fegato se la diagnosi viene effettuata tardivamente. Per i bambini con una carenza congenita di AAT è decisiva una diagnosi quanto più precoce possibile.

In caso di carenza di AAT ha enorme importanza il fatto di respirare aria pulita. Per i genitori di un bambino affetto dalla malattia vige il drastico divieto di fumare, così come per il figlio nella sua vita futura. L'AAT può essere somministrata farmacologicamente per compensarne la carenza. Come profilassi si dovrebbero eseguire vaccinazioni contro la polmonite e l'epatite A e B. È inoltre necessario curare subito le patologie conseguenti che insorgono, e per questo ci si dovrebbe sottoporre a regolari visite mediche di controllo. Un bambino affetto da carenza di AAT può condurre una vita del tutto normale attenendosi alle misure di profilassi e sottoponendosi alle visite di controllo.

Circa un neonato su 2.000 è portatore della forma più grave della malattia.

Varianti testate: SERPINA1 (E264V, E342K)

⁵ Riferimenti bibliografici:

- Bornhorst JA, Calderon FR, Procter M, Tang W, Ashwood ER, Mao R. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin "P" protein variants in a clinical population. *J Clin Pathol.* 2007 Oct;60(10):1124-8.
- Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Jun 19;3:16. Review.
- Hogarth DK, Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2008 Apr;133(4):981-8. Review.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2749-57. Review.
- Strange C, Dickson R, Carter C, Carpenter MJ, Holladay B, Lundquist R, Brantly ML. Genetic testing for alpha1-antitrypsin deficiency. *Genet Med.* 2004 Jul-Aug;6(4):204-10.

Celiachia⁶

Il glutine è una proteina complessa presente nella pula di molti cereali, come frumento, orzo, avena, segale e kamut. L'intolleranza permanente verso questa proteina è denominata celiachia, e sempre più persone scoprono di esserne affette. Molti studi hanno dimostrato che negli ultimi cinquant'anni i casi di intolleranza permanente al glutine sono aumentati di circa 4 volte.

In presenza di un'intolleranza al glutine si ha una risposta eccessiva del sistema immunitario e di conseguenza un'infiammazione cronica dell'intestino tenue con appiattimento della mucosa e accorciamento dei villi che trasportano gli enzimi necessari per l'assorbimento delle sostanze nutritive. L'intolleranza al glutine è diagnosticata in media 12 anni dopo che è stata sviluppata, anche a causa dei sintomi estremamente diversificati da caso a caso. La diagnosi precoce della celiachia è invece di estrema importanza, perché soltanto un'alimentazione priva di glutine può costituire un rimedio. Una celiachia non curata può provocare gravi danni nel lungo periodo: cancro, osteoporosi, reazioni allergiche, diarrea, stanchezza, crampi, debolezza muscolare, formicolii, emorragie, disturbi psichici.

Attualmente la diagnosi certa della celiachia si ottiene solo attraverso un esame istologico in endoscopia estremamente invasivo e fastidioso. Prima di sottoporsi ad un esame istologico è utile fare un test genetico che in molti casi può escludere con un livello di certezza molto alto che la celiachia sia la causa dei sintomi manifestati.

⁶ Riferimenti bibliografici:

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Moreno L, Puntis J, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition: Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Jan;46(1):99-110. Review.
- Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, Picarelli A, Magliocca FM, Mora B, Bardella MT, Verrienti A, Fiore B, Uccini S, Megiorni F, Mazzilli MC, Tiberti C. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):150-4.
- Mathieu Bourgey, Giuseppe Calcagno, Nadia Tinto, Daniela Gennarelli, Patricia Margaritte-Jeannin, Luigi Greco, Maria Giovanna Limongelli, Oscar Esposito, Caterina Marano, Riccardo Troncone, Antonella Spampinato, Françoise Clerget-Darpoux, Lucia Sacchetti. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56:1054–1059.
- Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, Lulli P, Mazzilli MC. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol.* 2009 Jan;70(1):55-9.
- Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, Pinto D, Verduijn W, Romanos J, Auricchio R, Lopez A, van Heel DA, Crusius JB, Wijmenga C. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One.* 2008 May 28;3(5):e2270.
- Vatta S, Fabris A, Segat L, Not T, Crovella S. Tag-single nucleotide polymorphism-based human leukocyte antigen genotyping in celiac disease patients from northeastern Italy. *Hum Immunol.* 2011 Jun;72(6):499-502.

Il test per la celiachia è indirizzato a tutte le persone che soffrono di disturbi a carico dell'apparato digerente, stanchezza, formicolii senza una spiegazione apparente. Il test può anche essere acquistato da persone sane che hanno casi di celiachia in famiglia, o che semplicemente vogliono entrare in possesso di un'informazione preziosa, che possa agevolare la diagnosi nel caso dovessero presentarsi dei sintomi in futuro. I risultati devono essere interpretati dal medico curante o da uno specialista in nutrizione.

Varianti testate: HLA DQ2 (DQA1*0201, DQA1*0501, DQA1*03, DQB1*02, DQB1*0301, DQB1*0302, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*0301, DRB1*11, DRB1*12)

Salute completa

Il test Salute Completa è il test genetico più completo che Sorgente può offrire. Il test analizza geni rilevanti in cinque aree della salute (Salute delle ossa, Anti-Aging, Salute del cuore, Infiammazioni, Insulina e glicemia) e integra le informazioni genetiche con le informazioni di tipo alimentare e comportamentale, ottenute attraverso un apposito questionario. Grazie all'analisi di 24 varianti genetiche e alla valutazione di dieta e stile di vita, Sorgente è in grado di elaborare un programma di salute su misura per il cliente, che permette di conseguire un metabolismo più equilibrato e di ridurre sul lungo termine il rischio di contrarre le principali malattie comuni. 8 persone su 10 nel corso della propria vita hanno avuto problemi in almeno una delle cinque aree analizzate dal test Salute Completa (Fonte OMS).

Salute delle ossa⁷

Numerosi studi dimostrano che determinate varianti in uno o più geni potrebbero portare alla formazione di proteine alterate e causare una perdita di tessuto osseo. Questo effetto può essere amplificato se la dieta è carente di alcune sostanze nutritive essenziali per la salute ossea, o se non si è sufficientemente attivi dal punto di vista fisico.

In Europa 4 donne su 10 di mezza età e 1 uomo su 6 di mezza età soffriranno di una o più fratture osteoporotiche durante il corso della loro vita. Secondo stime recenti nei prossimi 50 anni il numero di pazienti affetti da osteoporosi raddoppierà a causa del previsto invecchiamento della popolazione e di alcuni fattori legati al nostro stile di vita. (Fonte: Fondazione Internazionale per l'Osteoporosi (www.osteofound.org)).

Il test Salute delle Ossa di Sorgente analizza 5 geni che hanno un ruolo determinante su come l'organismo gestisce la salute ossea nel suo complesso. L'analisi congiunta di geni e stile di vita determina obiettivi e relativi piani di azione nei seguenti fattori: calcio, vitamina D, caffeina, Omega 3, peso corporeo, attività fisica, tabacco.

Varianti testate: IL-6 (-174G>C, -634G>C) – VDR (Bsm1, Taq1, Fok1) – COL1A1 (GSpIT) - TNF- α (-308G>A) – LRP5 (Ala1330Val)

⁷ Riferimenti bibliografici:

- Wheelless Textbook of Orthopaedics, http://www.wheellesonline.com/ortho/bone_remodeling

Anti-aging (Antiossidazione e Detossificazione)⁸

Il nostro organismo combatte ogni giorno contro i radicali liberi e sostanze tossiche, che possono provocare danni alle cellule e causare alcuni tipi di cancro, invecchiamento precoce della pelle e malattie cardiovascolari.

Il test Anti-aging (Antiossidazione e Detossificazione) di Sorgente analizza 6 geni che possono incidere sull'efficacia dei processi antiossidanti e detossificanti. L'analisi congiunta di geni e stile di vita determina obiettivi e relativi piani di azione nei seguenti fattori: antiossidanti, verdure crocifere, verdure della famiglia Allium, tabacco.

Varianti testate: MnSOD (-28C>T) – SOD4 (C760G) – GSTM1 (I/D) – GSTT1 (I/D) – GSTP1 (A313G, C341T) – eNOS (G894T)

Salute del cuore⁹

La salute del nostro cuore dipende da un complesso equilibrio di fattori ambientali, nutrizionali e genetici.

Alcune varianti genetiche influiscono su fattori essenziali che regolano: i radicali liberi che se in eccesso provocano la formazione di placche nelle arterie; il livello di omocisteina e il livello di colesterolo LDL nel sangue che se elevato può essere un serio fattore di rischio per le patologie cardiache; la sensibilità al sale che se consumato in eccesso può causare ipertensione; i processi infiammatori fondamentali per mantenere il cuore in salute.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa, essendo all'origine del 40% dei decessi (Fonte: Commissione Europea).

⁸ Riferimenti bibliografici:

- Förstermann, U., Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies, *Nature Reviews Cardiology* 5, 338-349 (June 2008)
- Valko, M., et. al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* Volume 39, Issue 1, 2007, Pages 44-84

⁹ Riferimenti bibliografici:

- Mente, A., et. al., (2009), A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease, *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-669.
- Lloyd-Jones, D., et. al., (2009) Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update, *Circulation*, 2009; 119: 480-486
- Danesh, et. al., (2008), Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review, *PLoS Med* 5(4): e78. doi:10.1371/journal.pmed.0050078
- Pischon, T., et. al., (2008), Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men, *Atherosclerosis*
- Volume 197, Issue 1, March 2008, Pages 392–399

Il test Salute del Cuore di Sorgente analizza 13 geni che hanno un ruolo determinante su come l'organismo gestisce la salute cardiaca nel suo complesso. L'analisi congiunta di geni e stile di vita determina obiettivi e relativi piani di azione nei seguenti fattori: vitamina B, antiossidanti, carboidrati raffinati, grassi saturi, colesterolo, Omega 3, peso corporeo, attività fisica, tabacco.

Varianti testate: MTHFR (C677T, A1298C) – MS-MTRR (A66G) – CBS (C699T) – MnSOD (-28C>T) – SOD3 (C760G) – IL-6 (-174G>C) – APOC3 (C3175G) – CETP (G279A) – LPL (C1595G) – eNOS (G894T) – ACE (I/D) – TNF- α (-308G>A)

Infiammazioni¹⁰

L'infiammazione è una risposta essenziale e protettiva messa in atto dai tessuti dell'organismo in presenza di malattie, ferite, infezioni o in presenza di proteine che causano reazioni allergiche. In alcuni casi, però, i geni responsabili di questa risposta restano attivi più del dovuto, provocando reazioni eccessive e non necessarie.

Il test Infiammazioni di Sorgente analizza 6 geni che hanno un ruolo determinante sul modo in cui l'organismo gestisce le infiammazioni nel suo complesso. L'analisi congiunta di geni e stile di vita determina obiettivi e relativi piani di azione nei seguenti fattori: antiossidanti, Omega 3, peso corporeo, tabacco.

Varianti testate: GSTM2 (I/D) – GSTT2 (I/D) – GSTP2 (A313G) – IL-6 (-174G>C, -634G>C) - TNF- α (-308G>A)

Insulina e glicemia¹¹

La concentrazione di glucosio nel sangue (glicemia) è finemente regolata da un sistema in cui l'insulina svolge un ruolo fondamentale. E' molto importante che l'organismo mantenga la propria sensibilità all'insulina, perché una glicemia

¹⁰ Riferimenti bibliografici:

- Riediger, N., et. al., (2009), A Systemic Review of the Roles of n-3 Fatty Acids in Health and Disease, *Journal of the American Dietetic Association*, Volume 109, Issue 4, April 2009, Pages 668-679
- O'Rourke, (2009), Inflammation in obesity-related disease, *Surgery*. 2009 March; 145(3): 255–259.
- Ouchi, N., et. al., (2011), Adipokines in inflammation and metabolic disease, *Nature Reviews Immunology* 11, 85-97 (February 2011)

¹¹ Riferimenti bibliografici:

- Esfahani, A., Wong, J. M., Mirrahimi, A., Villa, C. R. and Kendall, C. W. (2011), The application of the glycemic index and glycemic load in weight loss: A review of the clinical evidence. *IUBMB Life*, 63: 7–13. doi: 10.1002/iub.418
- Berenson G, et. al, Glycemic Status, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Children, *Medical Clinics of North America*, Volume 95, Issue 2, March 2011, Pages 409-417,
- Brown A, et. al., (2010) Intensive glycemic control and cardiovascular disease: an update, *Nature Reviews Cardiology* 7, 369-375 (July 2010)

costantemente troppo elevata può portare, nel lungo periodo, alla comparsa di malattie come il diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari.

I casi accertati di diabete di tipo 2 riguardano il 3-4% della popolazione italiana, ma le stime parlano di una diffusione effettiva più elevata (6-11%). (Fonte portalediabete.org).

Il test Insulina e Glicemia di Sorgente analizza 5 geni che hanno un ruolo determinante su come l'organismo gestisce la sensibilità all'insulina e quindi la glicemia nel suo complesso. L'analisi congiunta di geni e stile di vita determina obiettivi e relativi piani di azione nei seguenti fattori: carboidrati raffinati, grassi saturi, Omega 3, peso corporeo, attività fisica.

Varianti testate: IL-6 (-174G>C) – ACE (I/D) – VDR (Bsm2, Taq2) - TNF- α (-308G>A) – PPARG (Pro12Ala)

Dieta+

Il programma Dieta+ analizza varianti genetiche da cui dipendono: la sensibilità individuale ai grassi saturi, legata alla facilità di accumulare peso; la sensibilità individuale ai carboidrati raffinati, legata alla facilità di accumulare peso e alla glicemia; la resistenza dell'organismo a smaltire il grasso in eccesso attraverso l'esercizio fisico.

Ciascuno dei geni analizzati fornisce un punteggio che va a determinare lo score complessivo per ciascuna delle tre caratteristiche, sulla base del quale vengono fornite raccomandazioni personalizzate in merito alle massima quantità giornaliere di grassi saturi e carboidrati raffinati consigliate e all'intensità di attività fisica suggerita, al fine di raggiungere e mantenere il peso forma. Nel caso in cui non si riscontrino sensibilità superiori alla media o una maggiore necessità di esercizio fisico, Sorgente consiglia di seguire le raccomandazioni generiche fornite alla popolazione dalla comunità medico-scientifica.

L'obesità è in aumento: dal 2000 al 2005 si è registrato un incremento del 9%. Un italiano su 10 è obeso, mentre la metà degli uomini e un terzo delle donne sono sovrappeso (fonte Istat).

Varianti testate: ACE (I/D) - ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu) - ADRB3 (Arg64Trp) - APOA2 (-265T>C) - FABP2 (Ala54Thr) - FTO (A/T) - PPARG (Pro12Ala) - TCF7L2 (C/T)

Bibliografia

- Aberle, J., Evans, D., Beil, F. U., & Seedorf, U. (2005). A polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with weight loss after short-term diet. *Clinical genetics*, 68(2), 152-4. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00463.x
- Abraham, J. M., & Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleveland Clinic journal of medicine*, 77(12), 911-8. doi:10.3949/ccjm.77a.10036
- Adamo, K. B., Sigal, R. J., Williams, K., Kenny, G., Prud'homme, D., & Tesson, F. (2005). Influence of Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 polymorphism on glucose response to exercise training in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48(8), 1503-9. doi:10.1007/s00125-005-1827-y
- Adams, P., Barton, J. C., McLaren, G. D., Acton, R. T., Speechley, M., McLaren, C. E., Reboussin, D. M., et al. (2009). Screening for iron overload: lessons from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 23(11), 769-72.
- Agarwal, D. P. (2001). Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathologie Biologie*, 8114(01), 703-709.
- Ahmetov, I. I., Mozhayskaya, I. a, Flavell, D. M., Astratenkova, I. V., Komkova, A. I., Lyubaeva, E. V., Tarakin, P. P., et al. (2006). PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. *European journal of applied physiology*, 97(1), 103-8. doi:10.1007/s00421-006-0154-4
- Ahn, J. (2005). Associations between Breast Cancer Risk and the Catalase Genotype, Fruit and Vegetable Consumption, and Supplement Use. *American Journal of Epidemiology*, 162(10), 943-952. doi:10.1093/aje/kwi306
- Aker, S., Bantis, C., Reis, P., Kuhr, N., Schwandt, C., Grabensee, B., Heering, P., et al. (2009). Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(9), 2847-51. doi:10.1093/ndt/gfp141
- Akimoto, A. K., Miranda-Vilela, A. L., Alves, P. C. Z., Pereira, L. C. D. S., Lordelo, G. S., Hiragi, C. D. O., da Silva, I. C. R., et al. (2010). Evaluation of gene polymorphisms in exercise-induced oxidative stress and damage. *Free radical research*, 44(3), 322-31. doi:10.3109/10715760903494176
- Alessio, B. (2009). Surprises from Celiac Disease. *Scientific American*, (August).
- Alexander, J., & Kowdley, K. V. (2009). HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 11(5), 307-13. doi:10.1097/GIM.0b013e31819d30f2

- Alexandrov, K., Cascorbi, I., Rojas, M., Bouvier, G., Kriek, E., & Bartsch, H. (2002). CYP1A1 and GSTM1 genotypes affect benzo[a]pyrene DNA adducts in smokers' lung: comparison with aromatic/hydrophobic adduct formation. *Carcinogenesis*, 23(12), 1969-77.
- Alfredo Martínez, J., Martínez-Hernández, A., Enríquez, L., Moreno-Aliaga, M. J., Moreno-Moreno, M. J., & Martí, A. (2007). Genetics of obesity. *Public health nutrition*, 10(10A), 1138-44. doi:10.1017/S1368980007000626
- Altshuler, D., Hirschhorn, J. N., Klannemark, M., Lindgren, C. M., Vohl, M.-claude, Nemesh, J., Lane, C. R., et al. (2000). The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Analysis*, 26(september), 76-80.
- Ambrosone, C. B., & Tang, L. (2009). Cruciferous Vegetable Intake and Cancer Prevention : Role of Nutrigenetics. *Cancer*, 2(April), 298-300. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-09-0037
- Ambrosone, C. B., Freudenheim, J. L., Thompson, P. A., Bowman, E., Vena, J. E., Marshall, J. R., Graham, S., et al. (1999). Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) Genetic Polymorphisms , Dietary Antioxidants , and Risk of Breast Cancer 1. *Cell*, 602- 606.
- Ames, B. N., Elson-Schwab, I., & Silver, E. a. (2002). High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American journal of clinical nutrition*, 75(4), 616-58.
- Amir, O., Amir, R., Yamin, C., Attias, E., Eynon, N., Sagiv, M., Sagiv, M., et al. (2007). The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Experimental physiology*, 92(5), 881-6. doi:10.1113/expphysiol.2007.038711
- Anne, L., & Costa, D. (2011). Genetic Modifiers of Caffeine Consumption and Risk of Myocardial Infarction by Genetic Determinants of Caffeine Consumption and Risk of Myocardial Infarction. *Science*.
- Arkadianos, I., Valdes, A. M., Marinos, E., Florou, A., Gill, R. D., & Grimaldi, K. a. (2007). Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutrition journal*, 6, 29. doi:10.1186/1475-2891-6-29
- Ashfield-Watt, P. a L., Pullin, C. H., Whiting, J. M., Clark, Z. E., Moat, S. J., Newcombe, R. G., Burr, M. L., et al. (2002). Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 76(1), 180-6.
- Bacon, B. R., & Britton, R. S. (2008). Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *The New England journal of medicine*, 358(3), 291-2. doi:10.1056/NEJMe078215
- Bastaki, M., Huen, K., Manzanillo, P., Chande, N., Chen, C., Balmes, J. R., Tager, I. B., et al. (2006). Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenetics and genomics*, 16(4), 279-86. doi:10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
- Bendlová, B., Vejražková, D., Včelák, J., Lukášová, P., Burkoňová, D., Kunešová, M., Vrbíková, J., et al. (2008). PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism in Relation to Free Fatty Acids

Concentration and Composition in Lean Healthy Czech Individuals with and without Family History of Diabetes Type 2. *Sciences-New York*, 57.

- Berulava, T., & Horsthemke, B. (2010). The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(9), 1054-6. Nature Publishing Group. doi:10.1038/ejhg.2010.71
- Bienertova-Vasku, J., Bienert, P., Sablikova, L., Slovackova, L., Forejt, M., Piskackova, Z., Kucerova, L., et al. (2009). Effect of ID ACE gene polymorphism on dietary composition and obesity-related anthropometric parameters in the Czech adult population. *Genes & nutrition*, 4(3), 207-13. doi:10.1007/s12263-009-0130-9
- Bo, S., Gambino, R., Ciccone, G., Rosato, R., Milanesio, N., Villois, P., Pagano, G., et al. (2009). Effects of TCF7L2 polymorphisms on glucose values after a lifestyle intervention. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1502-1508. doi:10.3945/ajcn.2009.28379
- Boucher, B. J., & Hitman, G. a. (2004). The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting blood glucose levels in healthy young men. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 21(7), 803; author reply 803-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.1217a.x
- Brennan, P., Hsu, C. C., Moullan, N., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Zaridze, D., Rudnai, P., et al. (2005). Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet*, 366(9496), 1558-60. doi:10.1016/S0140-6736(05)67628-3
- Brown, S. (2003). Interaction between the APOC3 gene promoter polymorphisms, saturated fat intake and plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*, 170(2), 307-313. doi:10.1016/S0021-9150(03)00293-4
- Buzzetti, R., Petrone, A., Ribaud, M. C., Alemanno, I., Zavarella, S., Mein, C. a, Maiani, F., et al. (2004). The common PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. *European journal of human genetics : EJHG*, 12(12), 1050-4. doi:10.1038/sj.ejhg.5201283
- Cai, Q., Shu, X.-ou, Wen, W., Cheng, J.-rong, Dai, Q., & Gao, Y.-tang. (2004). Genetic polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene , antioxidant intake , and breast cancer risk : results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Research*, 6(6). doi:10.1186/bcr929
- Calder, P. C. (2006). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases. *The American journal of clinical nutrition*, 83(6 Suppl), 1505S-1519S.
- Casas, J. P., Bautista, L. E., Humphries, S. E., & Hingorani, A. D. (2004). Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*, 109(11), 1359-65. doi:10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3
- Cavaii-sforza, L. T., & Cucurachi, L. (1987). Primary adult lactose malabsorption in Italy : regional differences in prevalence and relationship to lactose intolerance and milk consumption13.

- Chan, J. M., Oh, W. K., Xie, W., Regan, M. M., Stampfer, M. J., King, I. B., Abe, M., et al. (2009). Plasma selenium, manganese superoxide dismutase, and intermediate- or high-risk prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(22), 3577-83. doi:10.1200/JCO.2008.18.8938
- Chhabra, S., Narang, R., Lakshmy, R., Vasisht, S., Agarwal, D. P., Srivastava, L. M., Manchanda, S. C., et al. (2004). Apolipoprotein C3 SstI polymorphism in the risk assessment of CAD. *Molecular and cellular biochemistry*, 259(1-2), 59-66.
- Chiu, K. C., Chuang, L. M., & Yoon, C. (2001). The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC medical genetics*, 2, 2.
- Cięszczyk, P., Sawczuk, M., Maciejewska, A., Jascaniene, N., & Eider, J. (2010). Do G894T Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (NOS3) Influence Endurance Phenotypes? *Journal of Human Kinetics*, 24(-1), 73-80. doi:10.2478/v10078-010-0022-5
- Committee, E., Agostoni, A. C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Michaelsen, F., et al. (2009). Breast-feeding : A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatrics*, The, (3), 112-125.
- Constantine, C. C., Gurrin, L. C., McLaren, C. E., Bahlo, M., Anderson, G. J., Vulpe, C. D., Forrest, S. M., et al. (2008). SNP selection for genes of iron metabolism in a study of genetic modifiers of hemochromatosis. *BMC medical genetics*, 9, 18. doi:10.1186/1471-2350-9-18
- Corella, D., & Ordovas, J. M. (2009). Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation. Cardiovascular genetics*, 2(6), 637-51. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.891366
- Corella, D., Arnett, D. K., Tsai, M. Y., Kabagambe, E. K., Peacock, J. M., Hixson, J. E., Straka, R. J., et al. (2007). The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clinical chemistry*, 53(6), 1144-52. doi:10.1373/clinchem.2006.084863
- Corella, D., Arnett, D. K., Tucker, K. L., Kabagambe, E. K., Tsai, M., Parnell, L. D., Lai, C.-qiang, et al. (2011). A High Intake of Saturated Fatty Acids Strengthens the Association between the Fat Mass and Obesity-Associated Gene and BMI 1 – 3. *Genetics*, (C), 2-8. doi:10.3945/jn.111.143826.The
- Corella, D., Arregui, M., Coltell, O., Portolés, O., Guillem-Sáiz, P., Carrasco, P., Sorlí, J. V., et al. (2010). Association of the LCT-13910C>T Polymorphism With Obesity and Its Modulation by Dairy Products in a Mediterranean Population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, (December 2010), 1-8. Nature Publishing Group. doi:10.1038/oby.2010.320
- Corella, D., Guillén, M., Sáiz, C., Portolés, O., Sabater, A., Folch, J., & Ordovas, J. M. (2002). Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *Journal of lipid research*, 43(3), 416-27.
- Cornelis, M C, El-Sohemy, A., & Campos, H. (2004). Genetic polymorphism of CYP1A2 increases the risk of myocardial infarction. *Journal of Medical Genetics*, 41(10), 758-762. doi:10.1136/jmg.2004.022012

- Cornelis, Marilyn C, & El-Sohemy, A. (2007). Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 10(6), 745-51. doi:10.1097/MCO.0b013e3282f05d81
- Cornelis, Marilyn C, El-Sohemy, A., & Campos, H. (2007). GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 752-8.
- Cornelis, Marilyn C, Tchetgen Tchetgen, E. J., Liang, L., Qi, L., Chatterjee, N., Hu, F. B., & Kraft, P. (2011). Gene-Environment Interactions in Genome-Wide Association Studies: A Comparative Study of Tests Applied to Empirical Studies of Type 2 Diabetes. *American journal of epidemiology*, (2). doi:10.1093/aje/kwr368
- Cox, D. G., Tamimi, R. M., & Hunter, D. J. (2006). Gene × Gene interaction between MnSOD and GPX-1 and breast cancer risk : a nested case-control study. *BMC Cancer*, 3, 5-7. doi:10.1186/1471-2407-6-217
- Crider, K. S., Zhu, J.-hui, Hao, L., Yang, Q.-he, Yang, T. P., Gindler, J., Maneval, D. R., et al. (2011). MTHFR 677C ! T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large , population-based , double-blind trial of folic. *American Journal of Clinical Nutrition*, (C), 1-8. doi:10.3945/ajcn.110.004671.
- Cusack, S., & Cashman, K. D. (2003). Impact of genetic variation on metabolic response of bone to diet Osteoporosis : Genotype : Nutrient : Interactions, 901-912. doi:10.1079/PNS2003308
- DeBusk, R. M., Fogarty, C. P., Ordovas, J. M., & Kornman, K. S. (2005). Nutritional genomics in practice: where do we begin? *Journal of the American Dietetic Association*, 105(4), 589-98. doi:10.1016/j.jada.2005.01.002
- Debreceni, B., & Debreceni, L. (2011). Why Do Homocysteine-Lowering B Vitamin and Antioxidant E Vitamin Supplementations Appear To Be Ineffective in the Prevention of Cardiovascular Diseases? *Cardiovascular therapeutics*, 00, 1-7. doi:10.1111/j.1755-5922.2011.00266.x
- Dengel, D. R., Brown, M. D., Ferrell, R. E., Iv, T. H. R., Supiano, M. A., R, D., & Fer-, R. E. (2002). Exercise-induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. *Diabetologia*, 55455, 73-80.
- Eisman, J. A. (2010). PHARMACOGENETICS OF THE VITAMIN D RECEPTOR AND OSTEOPOROSIS. *Pharmacology*, 29(4), 505-512.
- Fallang, L.-E., Bergseng, E., Hotta, K., Berg-Larsen, A., Kim, C.-Y., & Sollid, L. M. (2009). Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nature immunology*, 10(10), 1096-101. Nature Publishing Group. doi:10.1038/ni.1780
- Fenech, M. F. (2010). Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention : current status and a road map to the. *American Journal of Clinical Nutrition*, (C). doi:10.3945/ajcn.2010.28674D.

- Fenech, M., El-Soheily, A., Cahill, L., Ferguson, L. R., French, T.-A. C., Tai, E. S., Milner, J., et al. (2011). Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 4(2), 69-89. doi:10.1159/000327772
- Ferguson, J. F., Phillips, C. M., McMonagle, J., Pérez-Martínez, P., Shaw, D. I., Lovegrove, J. a, Helal, O., et al. (2010). NOS3 gene polymorphisms are associated with risk markers of cardiovascular disease, and interact with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*, 211(2), 539-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.027
- Ferguson, L. R., & Karunasinghe, N. (2011). Nutrigenetics, Nutrigenomics, and Selenium. *Frontiers in Genetics*, 2(April), 1-10. doi:10.3389/fgene.2011.00015
- Fernández-real, B. V. J.-manuel, Knowler, W. C., Gallart, L., Hanson, R. L., Gruber, J. D., Ricart, W., Vendrell, J., et al. (2003). The interleukin-6 (− 174) G / C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Review Literature And Arts Of The Americas*, 409-413. doi:10.1007/s00439-003-0912-x
- Ferrari, S L, Garnero, P., Emond, S., Montgomery, H., & Humphries, S. E. (2001). A Functional Polymorphic Variant in the Interleukin-6 Gene Promoter Associated with Low Bone Resorption in Postmenopausal Women. *Arthritis & Rheumatism*, 44(1), 196-201.
- Ferrari, Serge L, Karasik, D., Liu, J., Karamohamed, S., Herbert, A. G., Cupples, L. A., & Kiel, D. P. (2004). Interactions of Interleukin-6 Promoter Polymorphisms With Dietary and Lifestyle Factors and Their Association With Bone Mass in Men and Women From the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(4), 552-559. doi:10.1359/JBMR.040103
- Fisler, J. S., & Warden, C. H. (2005). Dietary fat and genotype: toward individualized prescriptions for lifestyle changes. *The American journal of clinical nutrition*, 81(6), 1255-6.
- Florez, J. C., Jablonski, K. A., Bayley, N., Pollin, T. I., de Bakker, P. I. W., Shuldiner, A. R., Knowler, W. C., et al. (2006). TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The New England Journal of Medicine*, 355(3), 241-250. doi:10.1056/NEJMoa062418
- Fohr, I. P., Prinz-langenohl, R., Brönstrup, A., Bohlmann, A. M., Nau, H., Berthold, H. K., & Pietrzik, K. (2002). the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-methyltetrahydrofolate or folic acid in healthy young women 1 – 3. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Fontaine-bisson, B., Wolever, T. M. S., Chiasson, J.-louis, Rabasa-Lhoret, R., Maheux, P., Josse, R. G., Leiter, L. A., et al. (2007). Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 768-74.
- Franks, P. W., Mesa, J.-L., Harding, A. H., & Wareham, N. J. (2007). Gene-lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 17(2), 104-24. doi:10.1016/j.numecd.2006.04.001

- Garaulet, Marta, Smith, C. E., Hernández-González, T., Lee, Y.-C., & Ordovás, J. M. (2011). PPAR γ Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Molecular nutrition & food research*, 55(12), 1771-9. doi:10.1002/mnfr.201100437
- Garenc, C., Couillard, C., Laflamme, N., Cadelis, F., Gagné, C., Couture, P., Julien, P., et al. (2005). Effect of the APOC3 Sst I SNP on fasting triglyceride levels in men heterozygous for the LPL P207L deficiency. *European journal of human genetics : EJHG*, 13(10), 1159-65. doi:10.1038/sj.ejhg.5201469
- Giner, V., Poch, E., Bragulat, E., Oriola, J., González, D., Coca, A., & De La Sierra, A. (2000). Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*, 35(1 Pt 2), 512-517.
- Gouda, H. N., Sagoo, G. S., Harding, A.-H., Yates, J., Sandhu, M. S., & Higgins, J. P. T. (2010). The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 171(6), 645-55. doi:10.1093/aje/kwp450
- Gowdak, M. M. G., Laterza, M. C., Rondon, M. U. P. B., Trombetta, I. C., Pereira, A. C., Krieger, J. E., & Negrão, C. E. (2010). A high-fat meal impairs muscle vasodilatation response to mental stress in humans with Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphism. *Lipids in health and disease*, 9, 55. doi:10.1186/1476-511X-9-55
- Goyenechea, E., Parra, M. D., & Martínez, J. A. (2007). Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor- γ 2 gene polymorphisms. *British Journal of Nutrition*, 96(05), 965-972. doi:10.1017/BJN20061901
- Grant, Struan F a, Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., Helgason, A., et al. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*, 38(3), 320-3. doi:10.1038/ng1732
- Grau, K., Cauchi, S., Holst, C., Astrup, A., Martinez, J. A., Saris, W. H. M., Blaak, E. E., et al. (2010). TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(2), 472-479. doi:10.3945/ajcn.2009.27947
- Grimble, R. F., Howell, W. M., O'Reilly, G., Turner, S. J., Markovic, O., Hirrell, S., East, J. M., et al. (2002). The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *The American journal of clinical nutrition*, 76(2), 454-9.
- Grundberg, E., Brändström, H., Ribom, E. L., Ljunggren, O., Mallmin, H., & Kindmark, A. (2004). Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 150(3), 323-8.

- Guerreiro, C. S., Ferreira, P., Tavares, L., Santos, P. M., & Neves, M. (2009). Fatty Acids , IL6 , and TNF Polymorphisms : An Example of Nutrigenetics in Crohn ' s Disease. *American Journal of Gastroenterology*, (April), 2241-2249. doi:10.1038/ajg.2009.313
- Guerreiro, R. J., Bras, J. M., Santana, I., Januario, C., Santiago, B., Morgadinho, A. S., Ribeiro, M. H., et al. (2006). Association of HFE common mutations with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a Portuguese cohort. *BMC neurology*, 6, 24. doi:10.1186/1471-2377-6-24
- Gulec, S., Karabulut, H., Ongun, A., Ozdol, C., & Turhan, S. (2008). Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development. *Diabetes*, 198, 354-359. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.037
- Haupt, A., Thamer, C., Heni, M., Ketterer, C., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., et al. (2010). Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 59(3), 747-750. doi:10.2337/db09-1050
- Hernández, D., de la Rosa, A., Barragán, A., Barrios, Y., Salido, E., Torres, A., Martín, B., et al. (2003). The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(3), 527-532. doi:10.1016/S0735-1097(03)00642-9
- Herrmann, W., & Obeid, R. (2011). Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*, 49(3), 435-41. doi:10.1515/CCLM.2011.084
- Hines, L. M., Hunter, D. J., Stampfer, M. J., Spiegelman, D., Chu, N.-feng, & Rifai, N. (2005). Alcohol consumption and high-density lipoprotein levels : the effect of ADH1C genotype , gender and menopausal status. *Atherosclerosis*, 182, 293-300. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.02.005
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., Troncone, R., et al. (2011). ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(1), 1. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
- Joffe, Y. T., Merwe, L. V. D., Carstens, M., Collins, M., Jennings, C., Levitt, N. S., Lambert, E. V., et al. (2010). Tumor Necrosis Factor- α Gene -308 G / A Polymorphism Modulates the Relationship between Dietary Fat Intake , Serum Lipids , and Obesity Risk in Black South African Women 1 , 2. *Journal of Nutrition*, (C), 1-7. doi:10.3945/jn.109.109355.The
- Ka, I. V. I., Pihlajama, J., Naukkarinen, A., & Laakso, M. (2006). Gene dose effect of the DQB1 * 0201 allele contributes to severity of coeliac disease, (March 2005). doi:10.1080/00365520500206277
- Kang, D., Lee, K.-M., Park, S. K., Berndt, S. I., Peters, U., Reding, D., Chatterjee, N., et al. (2007). Functional variant of manganese superoxide dismutase (SOD2 V16A) polymorphism is associated with prostate cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association*

for *Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 16(8), 1581-6. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0160

- Kettunen, J., Silander, K., Saarela, O., Amin, N., Müller, M., Timpson, N., Surakka, I., et al. (2010). European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Human molecular genetics*, 19(6), 1129-36. doi:10.1093/hmg/ddp561
- Komurcu-bayrak, E., Onat, A., Poda, M., Humphries, S. E., Acharya, J., Hergenc, G., Coban, N., et al. (2007). The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Annals of Human Genetics*, 383, 110 - 115. doi:10.1016/j.cca.2007.05.007
- Kunnas, T., Lahtio, R., Kortelainen, M.-L., Kalela, A., & Nikkari, S. T. (2009). Gln27Glu variant of Beta2-adrenoceptor gene affects male type fat accumulation in women. *Lipids in health and disease*, 8, 43. doi:10.1186/1476-511X-8-43
- Kuznetsova, T., Staessen, J. A., Stolarz, K., Ryabikov, A., Olszanecka, A., Bianchi, G., Brand, E., et al. (2004). Relationship between left ventricular mass and the ACE D / I polymorphism varies according to sodium intake On Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. *Journal of Hypertension*, (Lvm), 287-295. doi:10.1097/01.hjh.0000098237.37783.3b
- Lakka, H.-M., Lakka, T. a, Rankinen, T., Rice, T., Rao, D. C., Leon, A. S., Skinner, J. S., et al. (2006). The TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with C-reactive protein levels: the HERITAGE Family Study. *Vascular pharmacology*, 44(5), 377-83. doi:10.1016/j.vph.2006.02.002
- Lam, T. K., Gallicchio, L., Lindsley, K., Shiels, M., Hammond, E., Tao, X. G., Chen, L., et al. (2009). Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 18(1), 184-95. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0710
- Lampe, J. W., & Peterson, S. (2002). Recent Advances in Nutritional Sciences and Cancer Risk : Genetic Polymorphisms Alter the Preventive Effects of Cruciferous Vegetables 1. *Public Health*, (June), 2991-2994.
- Le Marchand, L., Hankin, J. H., Wilkens, L. R., Pierce, L. M., Franke, A., Kolonel, L. N., Seifried, A., et al. (2001). Combined effects of well-done red meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research*, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 10(12), 1259-1266.
- Lee, M.-S., Asomaning, K., Su, L., Wain, J. C., Mark, E. J., & Christiani, D. C. (2011). MTHFR polymorphisms, folate intake, and carcinogen DNA adducts in the lung. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. doi:10.1002/ijc.27338
- Leeson, C. P. M. (2002). Glu298Asp Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism Interacts With Environmental and Dietary Factors to Influence Endothelial Function. *Circulation Research*, 90(11), 1153-1158. doi:10.1161/01.RES.0000020562.07492.D4

- Li, H., Kantoff, P. W., Giovannucci, E., Leitzmann, M. F., Gaziano, J. M., Stampfer, M. J., & Ma, J. (2005). Manganese Superoxide Dismutase Polymorphism, Prediagnostic Antioxidant Status, and Risk of Clinical Significant Prostate Cancer. *Cancer Research*, (6), 2498-2504.
- Li, T. Y., Zhang, C., Asselbergs, F. W., Qi, L., Rimm, E., Hunter, D. J., & Hu, F. B. (2007). Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men 1 – 3. *American Journal of Clinical Nutrition*, (1), 1524-1529.
- Lin, J., Kamat, A., Gu, J., Chen, M., Dinney, C. P., Forman, M. R., & Wu, X. (2009). Dietary intake of vegetables and fruits and the modification effects of GSTM1 and NAT2 genotypes on bladder cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(7), 2090-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1174
- M, M., & Kr, S. (2004). Variations in high-density lipoprotein cholesterol in relation to physical activity and Taq 1B polymorphism of the cholesterol ester transfer protein gene. *Journal of Medicine (Cincinnati)*, (10), 412-418. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00237.x
- Mann, V., & Ralston, S. H. (2003). Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*, 32, 711-717. doi:10.1016/S8756-3282(03)00087-5
- Mann, V., Hobson, E. E., Li, B., Stewart, T. L., Grant, S. F., Robins, S. P., Aspden, R. M., et al. (2001). A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *The Journal of clinical investigation*, 107(7), 899-907. doi:10.1172/JCI10347
- Marín, C., Pérez-Jiménez, F., Gómez, P., Delgado, J., Paniagua, J. A., Lozano, A., Cortés, B., et al. (2005). The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat. *The American journal of clinical nutrition*, 82(1), 196-200.
- McClung, J. P., & Karl, J. P. (2010). Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Nutrition reviews*, 68(6), 365-9. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00295.x
- Miyaki, K., Murata, M., Kikuchi, H., Takei, I., Nakayama, T., Watanabe, K., & Omae, K. (2005). Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *Journal of human genetics*, 50(5), 241-8. doi:10.1007/s10038-005-0247-7
- Moonen, H., Engels, L., Kleinjans, J., & Kok, T. de. (2005). The CYP1A2-164A-->C polymorphism (CYP1A2*1F) is associated with the risk for colorectal adenomas in humans. *Cancer Letters*, 229(1), 25-31. doi:10.1016/j.canlet.2004.12.010
- Murtaugh, M. a, Sweeney, C., Ma, K.-N., Potter, J. D., Caan, B. J., Wolff, R. K., & Slattery, M. L. (2006). Vitamin D receptor gene polymorphisms, dietary promotion of insulin resistance, and colon and rectal cancer. *Nutrition and cancer*, 55(1), 35-43. doi:10.1207/s15327914nc5501_5

- Muthumala, A., Gable, D. R., Palmen, J., Cooper, J. a, Stephens, J. W., Miller, G. J., & Humphries, S. E. (2007). Is the influence of variation in the ACE gene on the prospective risk of Type 2 diabetes in middle-aged men modified by obesity? *Clinical science (London, England : 1979)*, *113*(12), 467-72. doi:10.1042/CS20070158
- Myle, Å. A., Ivarsson, Å. A., Webb, C., Danielsson, L., Hernell, O., Ho, L., Karlsson, E., et al. (2009). Celiac Disease Revealed in 3 % of Swedish 12-year-olds Born During an Epidemic. *Journal of Pediatrics, The*, (13), 170-176.
- Nettleton, J. a, Steffen, L. M., Ballantyne, C. M., Boerwinkle, E., & Folsom, A. R. (2007). Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis*, *194*(2), e131-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.025
- Ortlepp, J. R., Metrikat, J., Albrecht, M., Korff, A. V., Hanrath, P., & Hoffmann, R. (2003). The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabetic Medicine*, 451-454.
- O'Rielly, D. D., Roslin, N. M., Beyene, J., Pope, A., & Rahman, P. (2009). TNF-alpha-308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal*, *9*(3), 161-7. doi:10.1038/tpj.2009.7
- Palli, D., Masala, G., Peluso, M., Gaspari, L., Krogh, V., Munnia, A., Panico, S., et al. (2004). The effects of diet on DNA bulky adduct levels are strongly modified by GSTM1 genotype: a study on 634 subjects. *Carcinogenesis*, *25*(4), 577-84. doi:10.1093/carcin/bgh033
- Pavanello, S, Simioli, P., Mastrangelo, G., Lupi, S., Gabbani, G., Gregorio, P., & Clonfero, E. (2002). Role of metabolic polymorphisms NAT2 and CYP1A2 on urinary mutagenicity after a pan-fried hamburger meal. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *40*(8), 1139-1144.
- Pavanello, Sofia, Pulliero, A., Lupi, S., Gregorio, P., & Clonfero, E. (2005). Influence of the genetic polymorphism in the 5'-noncoding region of the CYP1A2 gene on CYP1A2 phenotype and urinary mutagenicity in smokers. *Mutation Research*, *587*(1-2), 59-66. doi:10.1016/j.mrgentox.2005.08.008
- Perez-martinez, P., Corella, D., Shen, J., Arnett, D. K., Yiannakouris, N., Tai, E. S., Orho-melander, M., et al. (2009). Association between glucokinase regulatory protein (GCKR) and apolipoprotein A5 (APOA5) gene polymorphisms and triacylglycerol concentrations in fasting , postprandial , and fenofibrate-treated. *American Journal of Clinical Nutrition*, *5*(Cvd), 391-399. doi:10.3945/ajcn.2008.26363.INTRODUCTION
- Phillips, C. M., Goumidi, L., Bertrais, S., Ferguson, J. F., Field, M. R., Kelly, E. D., Mehegan, J., et al. (2010). Additive effect of polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF-alpha genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome and its components. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(3), 1386-1394.
- Pollak, M., Brisson, J., Sinotte, M., Diorio, C., & Be, S. (2009). Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in

premenopausal women 1 – 3. *American Journal of Clinical Nutrition*, 25(3), 634-640.
doi:10.3945/ajcn.2008.26445.INTRODUCTION

- Pratley, R. E., Baier, L., Pan, D. a, Salbe, a D., Storlien, L., Ravussin, E., & Bogardus, C. (2000). Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans. *Journal of lipid research*, 41(12), 2002-8.
- Ralston, Stuart H, Uitterlinden, A. G., Brandi, M. L., Balcells, S., Langdahl, B. L., Lips, P., Lorenc, R., et al. (2006). Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS medicine*, 3(4), e90.
doi:10.1371/journal.pmed.0030090
- Rapuri, P. B., Gallagher, J. C., Kinyamu, H. K., & Ryschon, K. L. (2001). Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *The American journal of clinical nutrition*, 74(5), 694-700.
- Razquin, C, Martinez, J. a, Martinez-Gonzalez, M. a, Bes-Rastrollo, M., Fernández-Crehuet, J., & Marti, A. (2010). A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *International journal of obesity (2005)*, 34(2), 266-72. doi:10.1038/ijo.2009.233
- Razquin, Cristina, Alfredo Martinez, J., Martinez-Gonzalez, M. a, Corella, D., Santos, J. M., & Marti, A. (2009). The Mediterranean diet protects against waist circumference enlargement in 12Ala carriers for the PPARgamma gene: 2 years' follow-up of 774 subjects at high cardiovascular risk. *The British journal of nutrition*, 102(5), 672-9.
doi:10.1017/S0007114509289008
- Razquin, Cristina, Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. a, Fernández-Crehuet, J., Santos, J. M., & Marti, A. (2010). A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Molecular nutrition & food research*, 54 Suppl 1, S75-82. doi:10.1002/mnfr.200900257
- Reis, a F., Hauache, O. M., & Velho, G. (2005). Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes & metabolism*, 31(4 Pt 1), 318-25.
- Riancho, J. a, Valero, C., & Zarrabeitia, M. T. (2006). MTHFR polymorphism and bone mineral density: meta-analysis of published studies. *Calcified tissue international*, 79(5), 289-93.
doi:10.1007/s00223-006-0143-y
- Riso, P., Martini, D., Møller, P., Loft, S., Bonacina, G., Moro, M., & Porrini, M. (2010). DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers. *Mutagenesis*, 25(6), 595-602. doi:10.1093/mutage/geq045
- Rossi, G. P., & Maiolino, G. (2004). T-786C and G894T variants of the endothelial nitric oxide synthase gene and training-induced correction of endothelial dysfunction in coronary artery disease patient. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(2), e11; author reply e12. doi:10.1161/01.ATV.0000111135.37789.83
- Ruiz, J. R., Larrarte, E., Margareto, J., Ares, R., & Labayen, I. (2011). Role of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction

in obese women: preliminary results. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(1), 212-5. Nature Publishing Group. doi:10.1038/oby.2010.130

Sachse, C., Bhambra, U., Smith, G., Lightfoot, T. J., Barrett, J. H., Scollay, J., Garner, R. C., et al. (2008). Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls : allele frequencies , linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Colorectal Cancer*, (C), 68-76.

Salas, J., Jansen, S., López-miranda, J., Ordovás, J. M., Castro, P., Marín, C., Ostos, M. A., et al. (1998). The SstI polymorphism of the apolipoprotein C-III gene determines the insulin response to an oral-glucose-tolerance test after consumption of a diet rich in saturated fats 1 – 3. *Blood*, 396-401.

Sanada, H., Jones, J. E., & Jose, P. A. (2011). Genetics of Salt-Sensitive Hypertension. *Current Hypertension Reports*, (November 2010), 55-66. doi:10.1007/s11906-010-0167-6

Schirru, Æ. E., Corona, V., Usai-satta, P., Scarpa, M., Cucca, F., Virgiliis, Æ. S. D., Rossino, Æ. R., et al. (2007). Decline of Lactase Activity and C / T-13910 Variant in Sardinian Childhood. *Journal of Pediatrics*, The, 503-506.

Shanker, J., Perumal, G., Rao, V. S., Khadrinarasimhiah, N. B., John, S., Hebbagodi, S., Mukherjee, M., et al. (2008). Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease. *Lipids in health and disease*, 7, 33. doi:10.1186/1476-511X-7-33

Sm, C., O, L., J, C., Jjp, K., & Lpl, H. T. (2001). The LPL S447X cSNP is associated with decreased blood pressure and plasma triglycerides , and reduced risk of coronary artery disease. *Blood Pressure*, (4), 293-300.

Smith, C E, Ordovás, J. M., Sánchez-Moreno, C., Lee, Y.-C., & Garaulet, M. (2011). Apolipoprotein A-II polymorphism: relationships to behavioural and hormonal mediators of obesity. *International journal of obesity (2005)*, 130-136. doi:10.1038/ijo.2011.24

Snyder, E. M., Beck, K. C., Dietz, N. M., Eisenach, J. H., Joyner, M. J., Turner, S. T., & Johnson, B. D. (2006). Arg16Gly polymorphism of the beta2-adrenergic receptor is associated with differences in cardiovascular function at rest and during exercise in humans. *The Journal of physiology*, 571(Pt 1), 121-30. doi:10.1113/jphysiol.2005.098558

Steinbrecher, A., Rohrmann, S., Timofeeva, M., Risch, A., Jansen, E., & Linseisen, J. (2010). Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(1), 135-43. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0660

Strazzullo, P., & Galletti, F. (2007). Genetics of salt-sensitive hypertension. *Current hypertension reports*, 9(1), 25-32.

Summers, C. M., Hammons, A. L., Mitchell, L. E., Woodside, J. V., Yarnell, J. W. G., Young, I. S., Evans, A., et al. (2008). Influence of the cystathionine beta-synthase 844ins68 and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphisms on folate and homocysteine

concentrations. *European journal of human genetics : EJHG*, 16(8), 1010-3.
doi:10.1038/ejhg.2008.69

- Tanriverdi, H., Evrengul, H., Tanriverdi, S., Turgut, S., Akdag, B., Kaftan, H. A., & Semiz, E. (2005). Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 69(9), 1105-1110.
- Vaccaro, O., Lapice, E., Monticelli, A., Giacchetti, M., Castaldo, I., Galasso, R., Pinelli, M., et al. (2007). Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30(5), 1156-1161. doi:10.2337/dc06-1153
- Valavanis, I. K., Mougiakakou, S. G., Grimaldi, K. A., & Nikita, K. S. (2008). Analysis of postprandial lipemia as a Cardiovascular Disease risk factor using genetic and clinical information: an Artificial Neural Network perspective. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, 2008*, 4609-12.
doi:10.1109/IEMBS.2008.4650240
- Valavanis, I. K., Mougiakakou, S. G., Grimaldi, K. A., & Nikita, K. S. (2010). A multifactorial analysis of obesity as CVD risk factor: use of neural network based methods in a nutrigenetics context. *BMC bioinformatics*, 11, 453. doi:10.1186/1471-2105-11-453
- Valdivielso, J. M., & Fernandez, E. (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 371(1-2), 1-12.
doi:10.1016/j.cca.2006.02.016
- Wald, D. S., Law, M., & Morris, J. K. (2002). Homocysteine and cardiovascular disease : evidence on causality from a meta-analysis. *Power*, 1-7.
- Weiss, E. P., Brandauer, J., Kulaputana, O., Ghiu, I. a, Wohn, C. R., Phares, D. a, Shuldiner, A. R., et al. (2007). FABP2 Ala54Thr genotype is associated with gluoregulatory function and lipid oxidation after a high-fat meal in sedentary nondiabetic men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 85(1), 102-8.
- Woo, S.-K., & Kang, H.-S. (2004). Apolipoprotein C-III SstI genotypes modulate exercise-induced hypotriglyceridemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(6), 955-959.
- Wood, A. C., Glasser, S., Garvey, W. T., Kabagambe, E. K., Borecki, I. B., Tiwari, H. K., Tsai, M. Y., et al. (2011). Lipoprotein Lipase S447X variant associated with VLDL, LDL and HDL diameter clustering in the Metabolic Syndrome. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 143.
doi:10.1186/1476-511X-10-143
- Wybrańska, I., Malczewska-malec, M., Niedbał, S., & Naskalski, J. W. (2003). The TNF- α Gene NcoI Polymorphism at Position – 308 of the Promoter Influences Insulin Resistance , and Increases Serum Triglycerides after Postprandial Lipaemia in Familial Obesity. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(4), 501 - 510.
- Yamagishi, K., Iso, H., Tanigawa, T., Cui, R., Kudo, M., & Shimamoto, T. (2003). High Sodium Intake Strengthens the Association between Angiotensinogen T174M Polymorphism and

Blood Pressure Levels among Lean Men and Women : a Community-Based Study.
Hypertension Research, (11877069), 53-60.

Yuan, Y., & Ferguson, L. R. (2011). Nutrigenetics and prostate cancer: 2011 and beyond. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 4(3), 121-36. doi:10.1159/000327902

Zeisel, S. H. (2007). Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 542-8.

Zhao, H., Lin, J., Grossman, H. B., Hernandez, L. M., Dinney, C. P., & Wu, X. (2007). Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 120(10), 2208-13. doi:10.1002/ijc.22549

Zhao, T., Nzekebaloudou, M., & Lv, J. (2010). Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 210(2), 461-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.049

de Bree, A., van Mierlo, L. a, & Draijer, R. (2007). Folic acid improves vascular reactivity in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 610-7.