



Gestione del peso con una dieta basata sui geni

Autori

H. Kellner¹, S.-D. Müller²

Abstract

Il problema del sovrappeso e dell'obesità e le sue conseguenze


L'aumento di peso corporeo sembra essere il principale problema clinico e sociale del XXI secolo.

Secondo i resoconti della Taskforce internazionale per l'obesità, circa 1,1 miliardo di persone in tutto il mondo è sovrappeso e 350 milioni sono obese. E si prevede un incremento di questi dati nel prossimo decennio. Negli Stati Uniti la proporzione di adulti in sovrappeso o obesa è già di due terzi². In Europa, le ultime valutazioni dell'OMS riportano proporzioni comprese tra il 30 e il 70% relative al sovrappeso e tra il 10 e il 30% relative all'obesità³, con i tassi più elevati in Turchia^{4,5} e Ucraina⁶ e i tassi più bassi in Italia (il 31,8% della popolazione è in sovrappeso, solo l'8,9% è obeso)⁷. Un ulteriore motivo di allarme è rappresentato dal fatto che sovrappeso e obesità sono diffusi anche nei giovani: in Europa riguardano un bambino su sette, e, come rilevato da uno studio austriaco, la percentuale di casi nei giovani di sesso maschile è raddoppiata tra il 1986 e il 2005^{8,9}. Tali cifre sono definite in base all'indice di massa corporea (IMC), ovvero la massa corporea di un individuo divisa per il quadrato della sua altezza in centimetri, il cui valore è espresso universalmente in kg/m². Il sovrappeso corrisponde a un IMC >25 mentre l'obesità a un IMC >30.

Nei Paesi europei industrializzati, al termine della II Guerra Mondiale il fenomeno interessava solo una minoranza della popolazione^{10, 11}. La situazione è radicalmente mutata, specialmente nel corso delle ultime due decadi. Il cambiamento è dovuto soprattutto alle diverse abitudini alimentari, che ora comprendono il consumo di cibi a elevato tenore calorico, ricchi in saccarosio/zuccheri e grassi, e a uno stile di vita sedentario¹².

La maggiore diffusione di sovrappeso e obesità è stata accompagnata da un allarmante aumento dell'incidenza di diabete mellito di tipo II, pressione alta,

dis/iperlipoproteinemia, iperuricemia o gotta, deterioramento articolatorio e patologie cardiovascolari, nonché della cosiddetta "sindrome metabolica"^{13, 14}. Tale sindrome è definita dalla Federazione internazionale per il diabete (International Diabetes Federation), e comprende



un'alterata tolleranza al glucosio o diabete di tipo II e le tipiche manifestazioni del sovrappeso a livello addominale (profilo lipidico ematico con incremento dei trigliceridi, pressione alta e microalbuminuria, ovvero presenza di proteine nelle urine in ridotta quantità, un sintomo precoce di danno renale¹⁵).

La dieta da sola non risolve il problema

In teoria, incremento e diminuzione di peso derivano da un concetto semplice: possono essere considerati il risultato del bilancio energetico, ovvero la differenza tra calorie ingerite e calorie consumate.

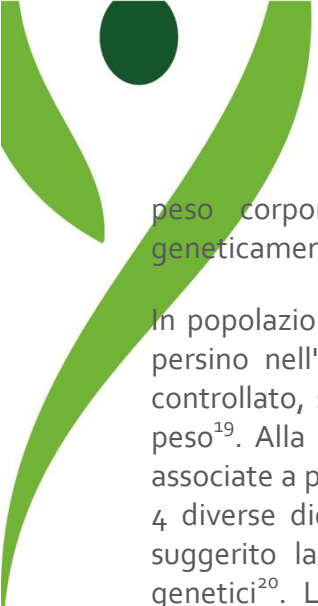
La maggior parte delle persone in sovrappeso od obese è fortemente motivata a dimagrire ma ha difficoltà a farlo e, in caso di successo, trova ancora più difficile mantenere il peso perso. Solo la metà circa delle persone che tentano di assumere meno calorie dimagrisce effettivamente, la maggior parte perde molto poco peso o addirittura ne acquista. Inoltre, è ben noto che la maggior parte delle persone riacquista i chili persi entro cinque anni, finendo per alternare continuamente dieta, dimagrimento e successivo riacquisto del peso: il cosiddetto "effetto yo-yo" o "dieta yo-yo"^{16, 17}.

Un'ampia gamma di fattori può intervenire nella gestione del peso. Sono stati elaborati degli approcci olistici mirati alle componenti metabolica e psicologica alla base di sovrappeso e obesità, ma questi finiscono spesso con l'imporre un'alimentazione strettamente a basso regime calorico che non funziona per tutti. Esistono molti tipi di diete olistiche, ma la maggior parte si basa sul consumo di cibi integrali a basso contenuto di grassi o carboidrati, colesterolo e zuccheri raffinati che non contengano prodotti chimici o conservanti, riproponendo inevitabilmente un esiguo tenore calorico.

Diventa allora opportuno elaborare una consulenza personalizzata che indichi le modifiche al regime alimentare e allo stile di vita più adatte al raggiungimento di obiettivi stabiliti in base al corredo genetico e specifici in termini di nutrizione ed esercizio fisico. L'approccio olistico di una dieta basata sui geni può adattarsi alla singola persona e rispondere alle sue esigenze specifiche, offrendole in tal modo maggiori probabilità di riuscire a perdere peso.

Il ruolo della genetica nella regolazione del peso corporeo

Il fatto che, sebbene esposti allo stesso ambiente (e alle sollecitazioni all'obesità che questo comporta) e al moderno stile di vita, non tutti ingrassano allo stesso modo, ha suggerito l'ipotesi che la genetica fosse un fattore determinante in termini di tendenza individuale all'aumento e alla perdita di peso. Tale ipotesi è stata testata mediante studi clinici sui gemelli identici, monozigotici, che hanno confermato l'importanza delle diversità genetiche nella regolazione del



peso corporeo: le differenze si sono dimostrate notevolmente maggiori fra persone geneticamente lontane che non fra persone con il medesimo corredo genetico¹⁸.

In popolazioni non selezionate, i risultati di una dieta dimagrante sono estremamente variabili persino nell'ambito della ricerca¹⁹. In uno studio clinico, dopo 6 mesi di regime alimentare controllato, solo il 50-55 % della popolazione oggetto di studio aveva ottenuto una perdita di peso¹⁹. Alla luce di questo fatto si è posta la domanda se determinate diete potessero essere associate a perdite di peso più elevate oppure no. Da uno studio clinico che ha messo a confronto 4 diverse diete si sono ottenuti risultati molto diversi in termini di perdita di peso e ciò ha suggerito la possibilità che l'entità del dimagrimento possa essere determinata da fattori genetici²⁰. Lo studio Stanford A to Z ha dimostrato, quando i pazienti sono stati valutati indipendentemente dalla tipologia genotipica, una varietà nei risultati simile a quella rilevata in altri studi: su 4 diete diverse, solo il 14 % è dimagrito di almeno 10 kg e il 50-60 % ha perso poco peso (meno di 2,7 kg) o ne ha persino guadagnato²¹. Complessivamente, questi dati mostrano come la genetica svolga un ruolo importante nell'interazione tra nutrizione e peso corporeo.

Per capire meglio questo complesso fenomeno, è importante sapere che il genoma umano (il codice genetico della specie umana) comprende migliaia di geni. Ogni individuo dispone di due copie dello stesso gene, ereditata ognuna da uno dei genitori. Tra un individuo e l'altro, le sequenze differiscono per variazioni di una singola base, chiamate polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP). L'intero genoma comprende diversi milioni di questi SNP, molti dei quali sono stati identificati e caratterizzati nel corso degli ultimi vent'anni, tra cui le varianti genetiche con notevole impatto sulla reazione corporea a nutrizione e stile di vita²².

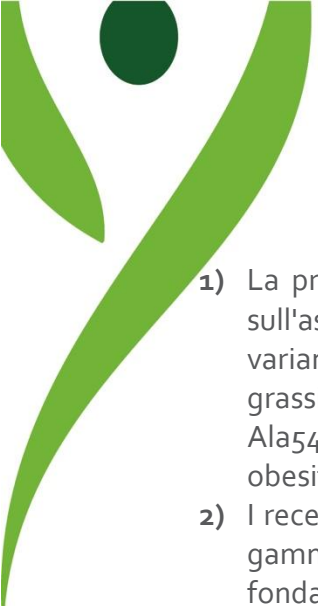
Il genoma umano contiene migliaia di geni (o più), cioè segmenti funzionali di DNA che codificano l'informazione per la costruzione di una o più proteine (o altri composti), le quali sono costituite da una sequenza di nucleotidi, ognuno contenente una base azotata.

Fino ad ora, 3 studi hanno recentemente dimostrato che una dieta adeguata al profilo genetico consente di ottenere una diminuzione di peso considerevolmente superiore²¹. Lo studio Stanford A to Z ha preso in considerazione 3 SNP combinati in schemi genotipici in base a prove di reattività alla dieta. Lo studio prospettico ha compreso 311 donne obese o in sovrappeso (con IMC compreso tra 27 e 40) in età fertile e non affette da diabete, randomizzate in 4 diversi programmi dimagranti. L'esito primario consisteva nella perdita di peso dopo 12 mesi²¹. Gli schemi genetici predeterminati sono stati valutati in retrospettiva. I risultati mostravano una chiara interazione dello schema genotipico con la dieta, con un chiaro effetto sul successo delle diverse diete dimagranti.

Le 5 varianti dei 4 geni dell'obesità

I dati relativi alle variazioni genetiche associate a peso, indice di massa e grasso corporei, sono stati quindi esaminati in base alla mappa genetica dell'obesità⁸, al fine di individuare una serie di geni su cui basare un nuovo programma per il controllo del peso.

Cinque varianti su un totale di **quattro geni** hanno soddisfatto i requisiti, in quanto mostravano di agire su diversi processi metabolici che influiscono sul peso corporeo e se ne è potuta provare l'associazione con un elevato rischio di adiposità.

- 
- 1) La proteina legante gli acidi grassi 2 (**fatty acid binding protein 2, FABP2**) interviene sull'assorbimento dei lipidi a livello dell'intestino tenue e determinati polimorfismi, ovvero varianti del relativo gene, possono essere associati con un aumento dell'assorbimento dei grassi contenuti nel cibo. Si ritiene che questo sia il meccanismo tramite il quale la variante Ala54Thr è collegata a un aumento in termini di IMC, grasso corporeo e addominale, obesità e livelli di leptina^{23,24}.
 - 2) I recettori della proliferazione perossisomale (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, (**PPARG** o γ)) sono fattori di trascrizione del codice genetico la cui azione è fondamentale ai fini della differenziazione delle cellule lipidiche e dell'espressione dei relativi geni specifici. Le proteine sono una componente delle cellule lipidiche. La variante Ala12 evidenzia una ridotta attività trascrizionale del PPARG- γ . Alcuni studi clinici hanno confrontato i diversi carrier nel genotipo 12Pro/Pro e nel tipo Ala12. Il primo tipo mostra una maggiore sensibilità alla quantità di grasso contenuto negli alimenti nonché una diretta associazione tra un più elevato IMC e l'apporto lipidico, non riscontrata negli individui Ala12.

Evidenzia inoltre un maggior rischio di sovrappeso collegato a una dieta ricca in carboidrati. Questi risultati suggeriscono che la variante PPARGgamma2 Pro12Ala possa contribuire alla variabilità in termini di IMC e sensibilità all'insulina, responsabile dell'immagazzinamento lipidico, osservata genericamente nella popolazione^{25 26}.

- 3) 4) Le cellule lipidiche contengono inoltre il prodotto del gene del recettore adrenergico Beta 2 (**ADRB2** >), la proteina ADRB2. Essa influisce sulla mobilitazione del grasso per la produzione di energia, stimolata per via ormonale e sensibile alle variazioni nei livelli di catecolamine, quali ad esempio l'adrenalina, prodotta in grande quantità in caso di stress. Le varianti genetiche determinano differenze negli amminoacidi delle proteine. Due varianti, gli alleli Arg16Gly e Gln27Glu, hanno interesse scientifico, in quanto sono i più comuni nel tipo caucasico e mostrano il massimo grado di associazione di tutte le forme del locus ADRB2 con sovrappeso e obesità. Studi effettuati su gemelli identici (giovani adulti di età 21 ± 2 anni e con IMC normale ($19,7 \pm 2,0$ kg/m²)), suggeriscono l'esistenza di una relazione tra l'allele Gln27Glu e un maggiore rischio di elevato peso corporeo, specialmente nella regione addominale. La popolazione studiata mostrava un eccessivo aumento di peso quando esposta per lungo tempo a una dieta ricca in carboidrati, associato a un aumento della resistenza all'insulina²⁷.
- 5) Il recettore adrenergico Beta-3 (**ADRB3**) è implicato nella lipolisi, ovvero la degradazione del grasso a fini energetici, che svolge un ruolo primario nella perdita di peso e nel mantenimento di tale perdita. Tale attività è strettamente connessa alla regolazione dei livelli di glucosio nel sangue. La proteina del recettore adrenergico Beta-3 (ADRB3) è espressa nel tessuto adiposo viscerale (il principale deposito di grasso). Si è identificata una variante comune di questo gene, caratterizzata dalla sostituzione dell'amminoacido triptofano con arginina nella posizione 64 (Arg64Trp), la quale potrebbe essere associata a una minore attività lipolitica, responsabile dell'accumulo lipidico nel tessuto adiposo. I possessori della variante Arg64 presentano un rischio elevato di sovrappeso e obesità, ma solo quando il loro stile di vita è sedentario²⁸. Per quanto riguarda l'IMC, molti studi dimostrano che esso è associato alla variante Trp64Arg in molte popolazioni^{29, 30}. Ad esempio, la sopracitata meta-analisi si è avvalsa di dati relativi a oltre 9.000 individui, che evidenziano in modo significativo l'associazione tra polimorfismo di Trp Arg e IMC³⁰.



Programmi dimagranti personalizzati in base al genotipo

Tenendo in considerazione le conseguenze a livello metabolico delle cinque varianti genetiche e della loro frequenza negli esseri umani, è possibile elaborare dei programmi per la perdita di peso personalizzati secondo i criteri di:

- risposta a un regime a basso contenuto di grassi
- risposta a un regime a basso contenuto di carboidrati
- risposta a un regime a basso contenuto di calorie con bilanciamento di grassi e carboidrati
- risposta all'esercizio fisico. Ai soggetti che mostrino di rispondere all'esercizio fisico può essere consigliato di fare ginnastica a ritmo moderato tre o quattro volte la settimana. Si considera moderata qualunque attività dotata di un valore metabolico equivalente (Metabolic Equivalent of Task, (MET) compreso fra 3,0 e 5,9. Si dovrebbe sommare complessivamente un punteggio MET settimanale pari ad almeno 7,5 unità. Tale esercizio potrebbe consistere, ad esempio, in tre ore di camminata a passo lento alla settimana. Occorre che lo sport sia adeguato alle condizioni di sovrappeso di ciascun individuo, come la camminata, il nuoto o il ciclismo moderato, soprattutto all'inizio. I soggetti con scarsa risposta alla ginnastica hanno maggiori difficoltà nel ridurre la massa corporea, la massa lipidica in cui immagazzinano l'energia, e necessitano di un maggiore esercizio fisico per perdere peso. A questi soggetti può essere consigliata una ginnastica intensa, con un valore MET pari o superiore a 6. Questa attività più impegnativa dovrebbe essere svolta almeno 3 volte la settimana. Si dovrebbe sommare complessivamente un punteggio MET settimanale pari ad almeno 13 unità. Questo obiettivo si può ottenere, ad esempio, con due corse di 30 minuti (8,5 km orari) e 1 ora di bicicletta leggera (15 km orari) al giorno.

Conclusioni

Sovrappeso e obesità sono ormai una "epidemia" globale e rappresentano un crescente problema di salute diffuso in tutta Europa.

È emerso chiaramente che un programma personalizzato per la gestione del peso, derivando le indicazioni per l'alimentazione e l'esercizio fisico dai risultati dello screening genetico, è in grado di produrre un effettivo dimagrimento che può essere mantenuto nel tempo.

Ad oggi, sono stati identificati cinque polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) localizzati in 4 geni fondamentali ai fini dell'accumulo di peso. Le conseguenze a livello metabolico di questi 5 SNP sono profondamente diverse. In base a tali differenze, i ricercatori hanno individuato 3 gruppi principali caratterizzati da una diversa risposta a un determinato tipo di dieta e/o ginnastica: (1) particolarmente sensibile a un regime a basso contenuto di grassi, (2) particolarmente sensibile a un regime a basso contenuto di carboidrati e (3) particolarmente sensibile a un regime a basso contenuto di calorie con bilanciamento di grassi e carboidrati. Sono state inoltre identificate varianti genetiche particolarmente sensibili all'esercizio fisico. Ulteriori studi avranno il compito di mettere alla prova il concetto di personalizzazione della dieta.



Autori


Autore corrispondente

¹ Specialista di medicina interna, reumatologia e gastroenterologia, studio medico specializzato in medicina interna, Romanstr. 9, D-80639 Monaco di Baviera

² Master of Science (MSc) in Nutrizione e dietetica applicata, nutrizionista clinico certificato, educatore diabetologico (Associazione tedesca per il diabete), Centro e ambulatorio per la comunicazione alimentare, consulenza dietistica e giornalismo sanitario, Ostheimer Straße 27d, D-61130 Nidderau

References

1. Weblink: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, Accessed at 06-2013, 3th, 03:00 pm.
2. Svetkey, L.P., et. al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: The weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA* (2008) 299: 1149-1148.
3. Weblink: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/facts-and-figures>. Accessed at 05-2013, 13th, 06-2013, 2th; 10:00 am.
4. Iseri A, Arslan N. Obesity in adults in Turkey: age and regional effects. *Eur J Public Health* 2009; 19: 91-94
5. Gültekin T, Ozer BK, Akin G. Prevalence of overweight and obesity in turkish adults. *Anthropol Anz* 2009; 67 (2): 205-212
6. http://www.who.int/nmh/countries/ukr_en.pdf
7. Gallus S, Odone A, Lugo A. Overweight and obesity prevalence and determinants in Italy: an update to 2010. *Eur J Nutr* 2013; 52 (2): 677-685
8. OECD: Obesity update 2012. <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf>. Accessed at 06-2013, 3th, 02:00 pm.
9. Schober E, Rami B, Kirchengast S et al. Recent trend in overweight and obesity in male adolescents in Austria: a population-based study. *Eur J Ped* 2007; 166 (7): 709-714
10. Angell-Andersen E, Tretli S, Bjerknes R et al. The association between nutritional conditions during World War II and childhood anthropometric variables in the Nordic countries. *Annals of human biology*. 2004; 31(3): 342-355.
11. Lumey LH van Poppel FWA The Dutch Famine of 1944-45: Mortality and Morbidity in Past and Present Generations. *Oxford Journals*. 1994; 7 (2): 229-246.
12. Drewnowski A, Popkin BM The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev*. 1997; 55(2):31-43
13. Badran M, Laher I Type II Diabetes Mellitus in Arabic-Speaking Countries. *International Journal of Endocrinology*. 2012; doi:10.1155/2012/902873.
14. Green A, Hirsch NC, Pramming SK The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2003; 19(1): 3-7.
15. The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. https://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Accessed at 03-2013, 18th, 03:00 pm.

- 
16. Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarroel AC, Lera L, Liberman C, Angel B, and Perez-Bravo F. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res* 12: 340-345, 2004.
 17. Pratley RE, Baier L, Pan DA, Salbe AD, Storlien L, Ravussin E, and Bogardus C. Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans. *J Lipid Res* 41: 2002-2008, 2000.
 18. Bouchard et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322:1477-1482, Hainer et al. Intrapair resemblance in very low calorie diet-induced weight loss in female obese identical twins. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000, 24(8):1051-1057, Hainer et al. A twin study of weight loss and metabolic efficiency. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2001, 25(4):533-537
 19. LeCheminant et al. Comparison of a low carbohydrate and low fat diet for weight maintenance in overweight or obese adults enrolled in a clinical weight management program. *Nutrition Journal* 2007, 6:36
 20. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360 (9): 859-873
 21. Gardner, *JAMA* 2007; 297: 969-977
 22. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*. 2006; 14: 529-644.
 23. Levy E, Menard D, Delvin E, Stan S, Mitchell G, Lambert M, Ziv E, Feoli-Fonseca JC, and Seidman E. The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem*. 2001; 276: 39679-39684
 24. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, and Conde R. Influence of ALA54THR Polymorphism of Fatty Acid Binding Protein 2 on Lifestyle Modification Response in Obese Subjects. *Ann Nutr Metab*. 2006; 50: 354-360.
 25. Robitaille J, Despres JP, Perusse L, and Vohl MC. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet*. 2003; 63: 109-116.
 26. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, and Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998; 20: 284-287.
 27. Ukkola O, Tremblay A, and Bouchard C. Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1604-1608.
 28. Marti A, Corbalan MS, Martinez-Gonzalez MA, and Martinez JA. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4: 428-430.
 29. Hoffstedt J, Poirier O, Thorne A, Lonqvist F, Herrmann SM, Cambien F, and Arner P. Polymorphism of the human beta3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. *Diabetes*. 1999; 48: 203-205.
 30. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, and Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2441-2444 Franz MJ, Van Wormer JJ, Crain AL et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(10): 1755-1767