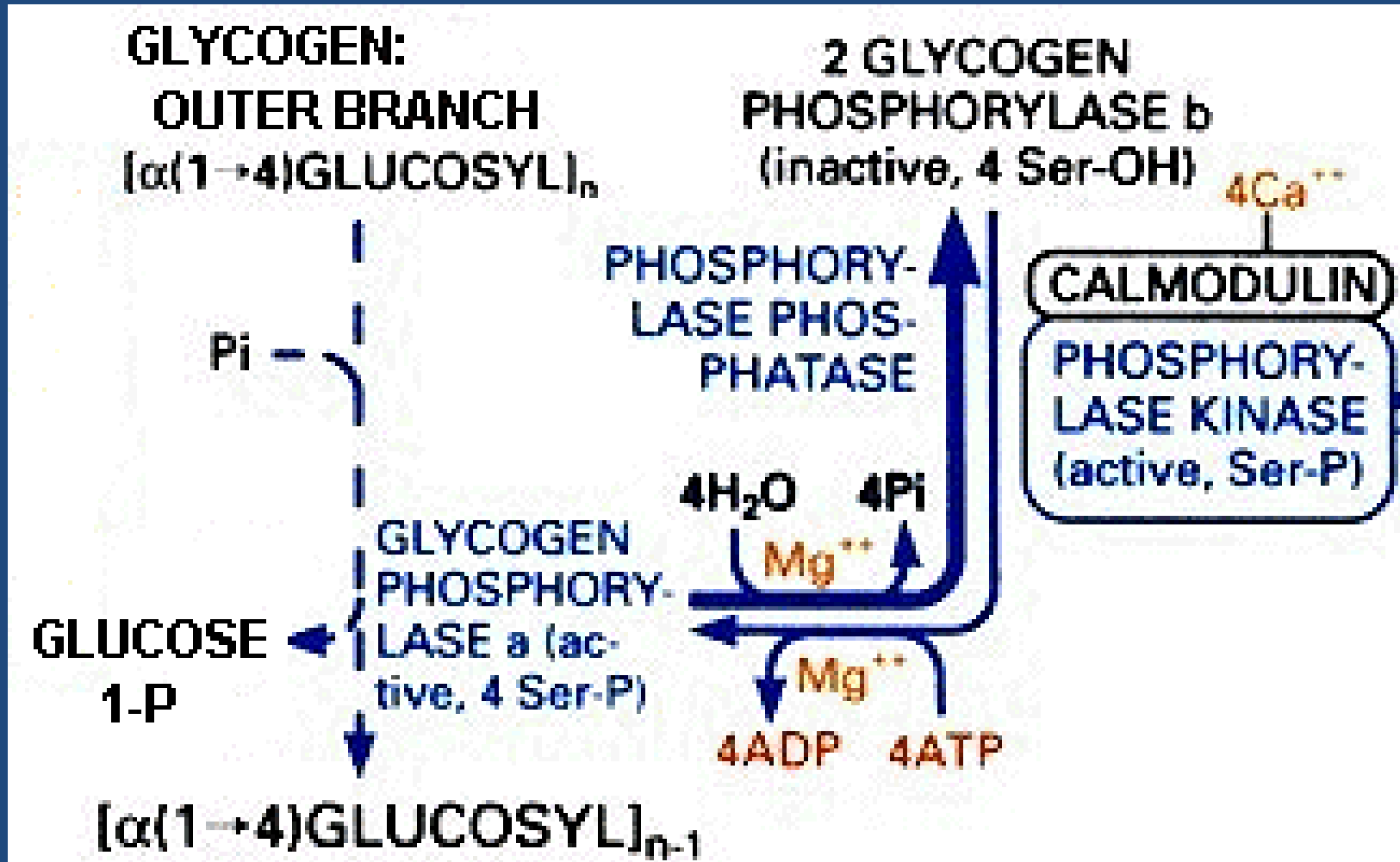


La glicogenosi tipo 5
(Malattia di McArdle;
Difetto di mio-fosforilasi)
Nuove prospettive terapeutiche
Andrea Martinuzzi
IRCCS Medea – Polo Regionale Veneto

Difetto di Miofosforilasi



Caratteristiche della GSD5

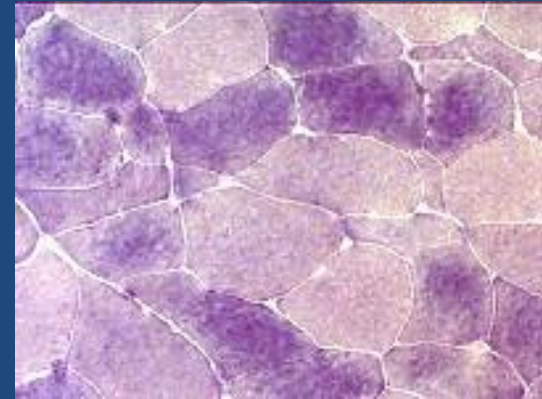
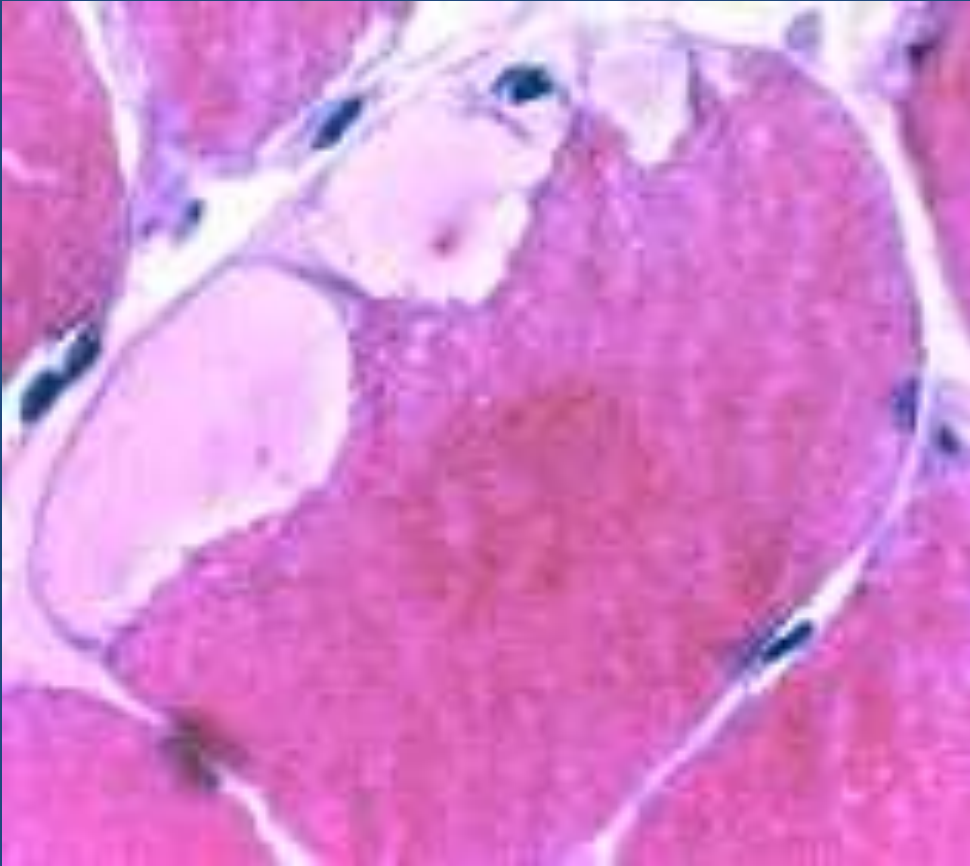
CLINICHE

- Intolleranza all'esercizio
- Crampi e mioglobinuria
- Fenomeno del "Second-wind"
- Miopatia fissa (cingolo scapolare) in 30% dei pazienti

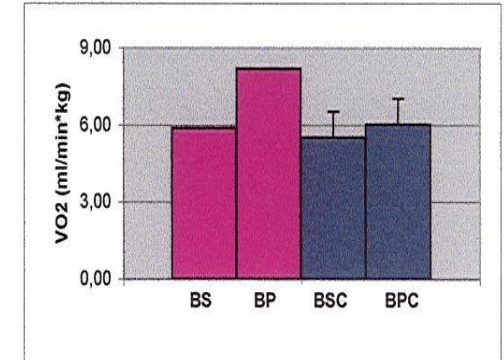
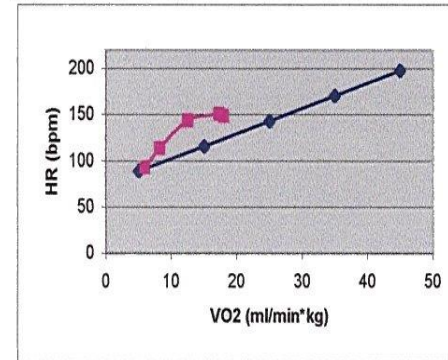
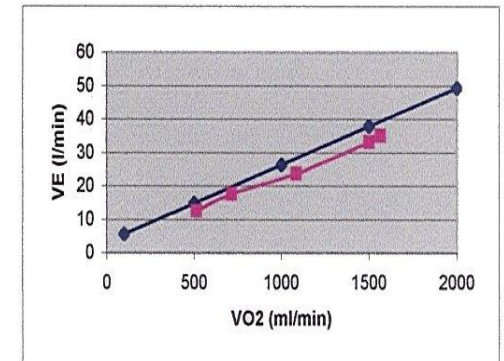
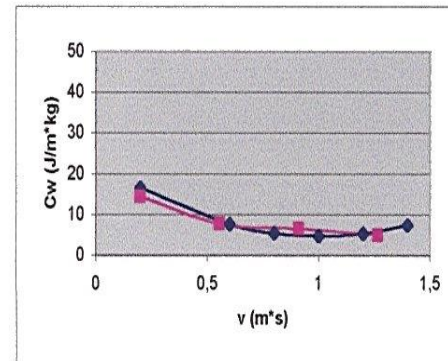
LABORATORISTICHE

- Assente produzione di lattato durante lo sforzo
- Aumento di ammonio e acido urico
- Ridotto consumo di O_2 (-30%)

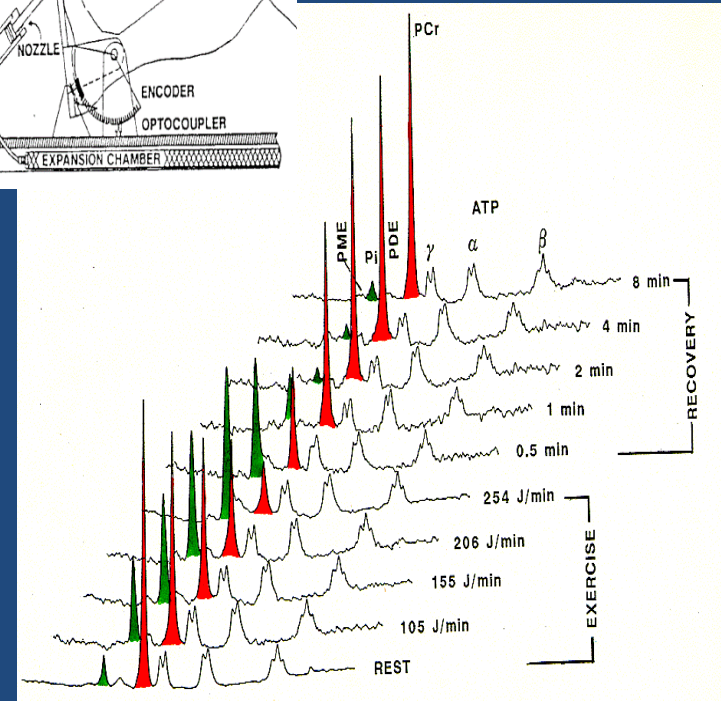
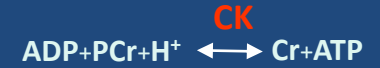
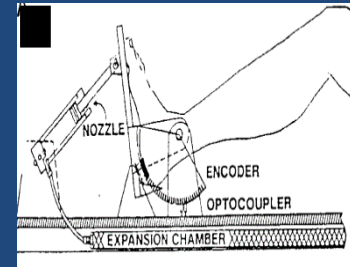
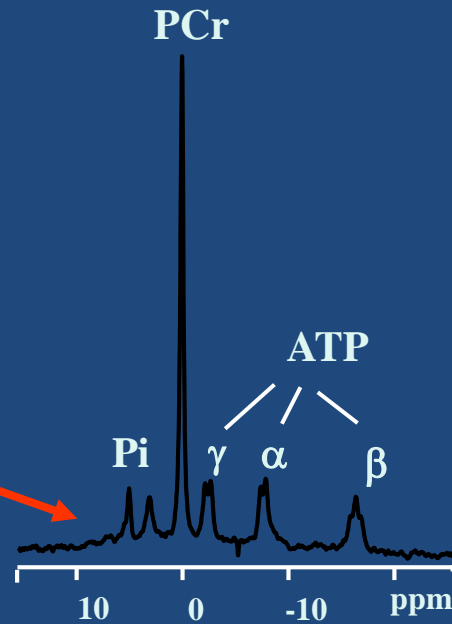
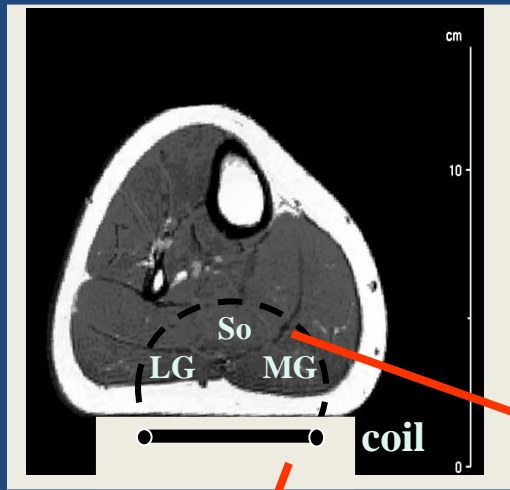
Quadro bioptico



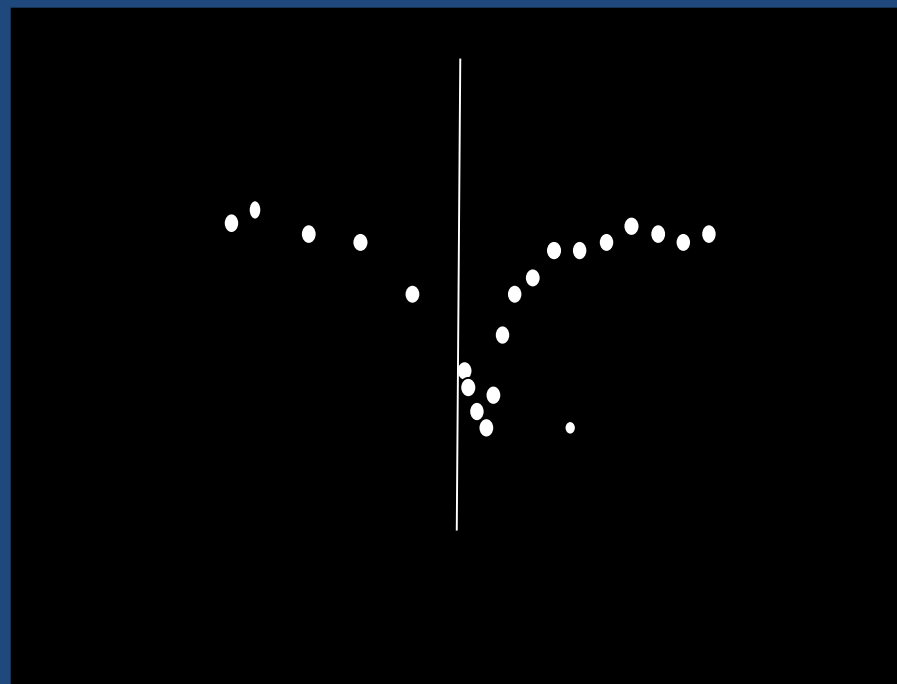
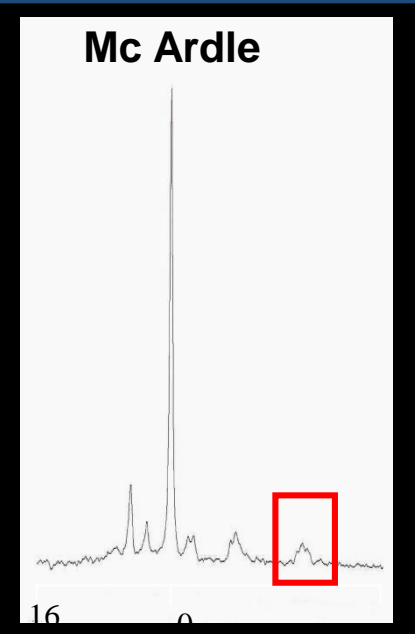
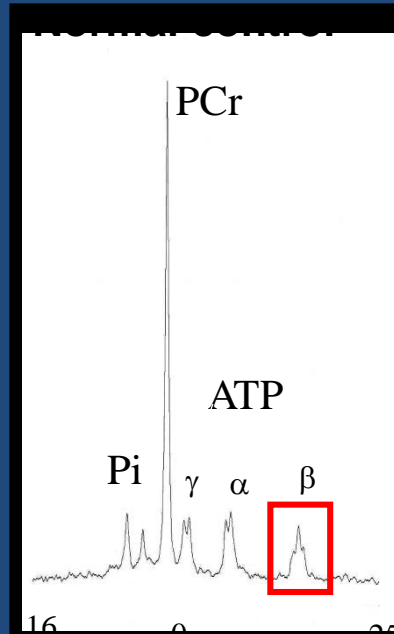
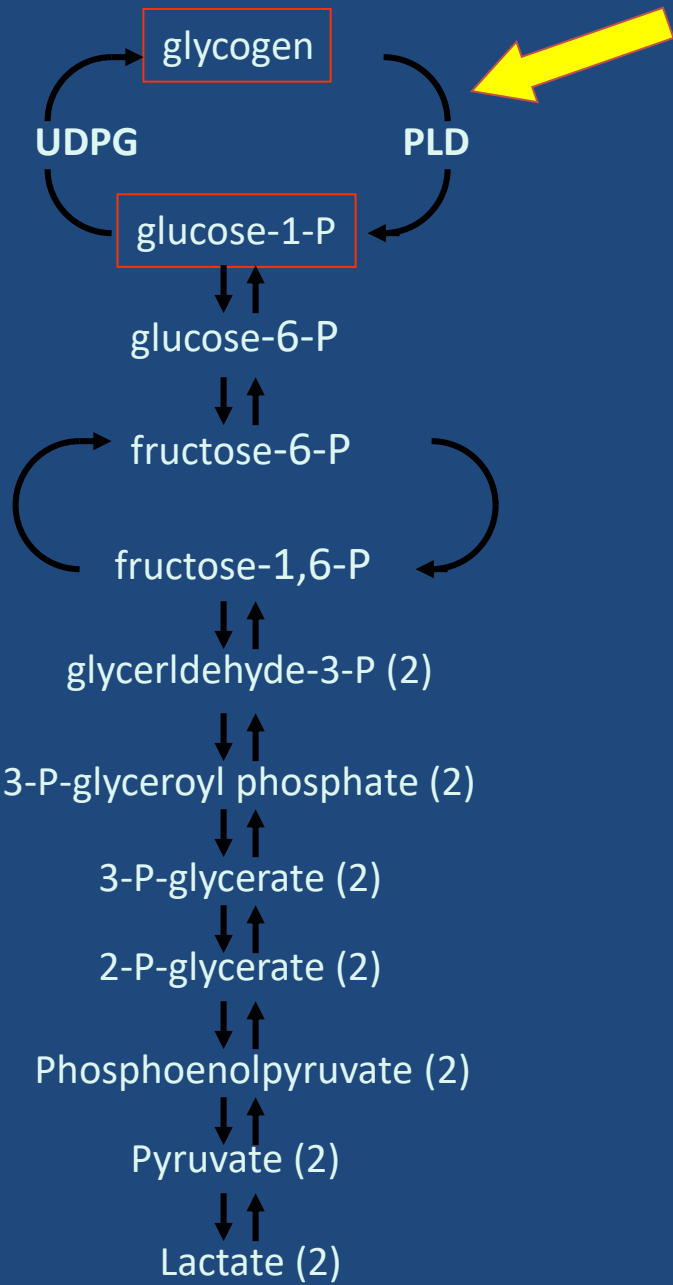
Performance al cicloergometro di soggetti con GSD5



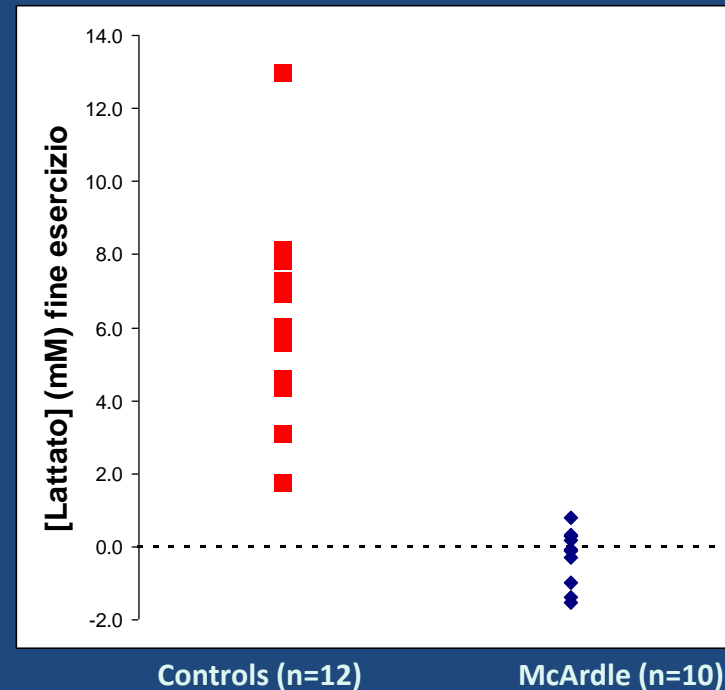
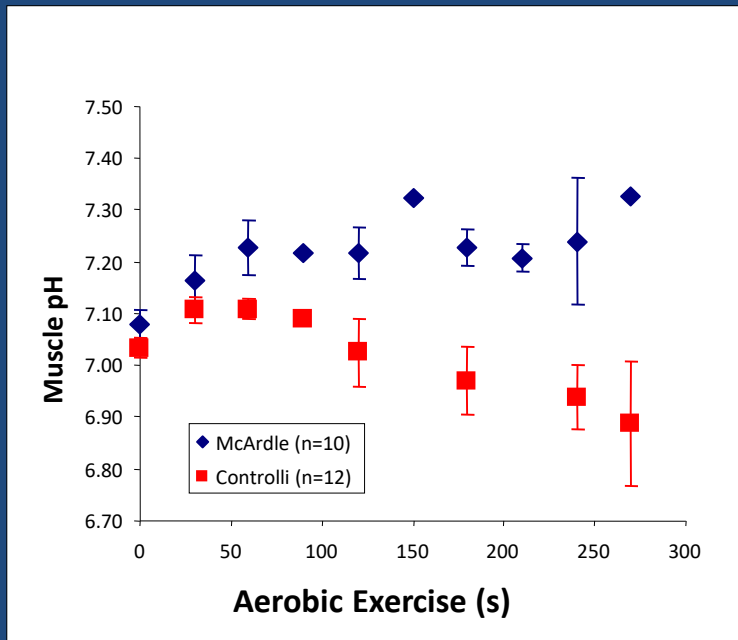
Spettroscopia ^{31}P -MRS del polpaccio



$$V_{\max} = V \left(1 + \frac{K_m}{[\text{ADP}]_{\text{end}}} \right)$$



Modificazioni di pH e [Lattato] durante esercizio aerobico incrementale in GSD5



Carburante per l'attività quotidiana

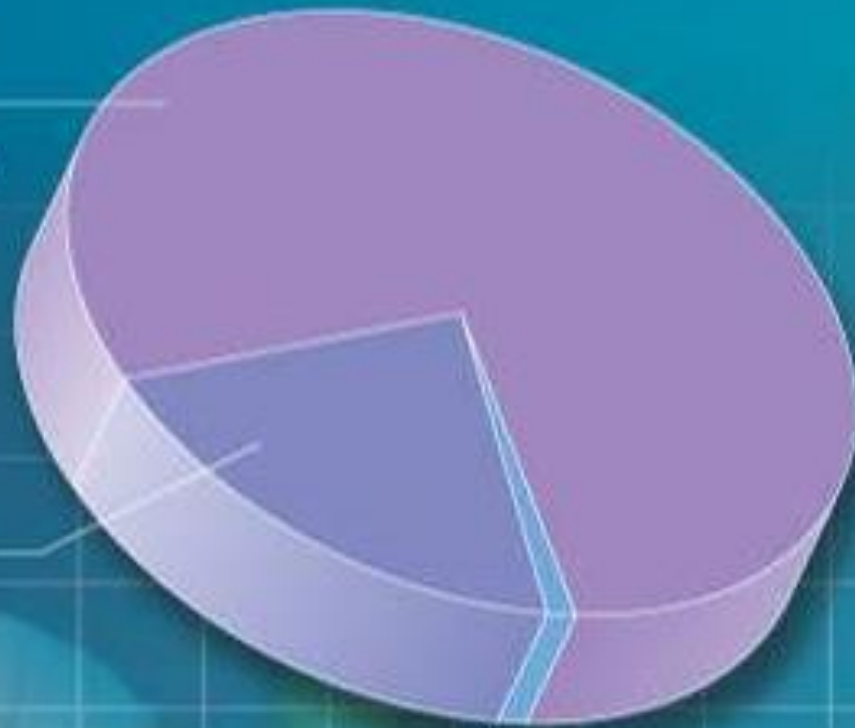
- Tutti gli alimenti indipendentemente dalla composizione sono potenziali fonti di energia
- Dieta bilanciata (raccomandazioni WHO)
 - Proteine 10-15%
 - Grassi <35%
 - Carboidrati 50%
 - Micronutrienti (Sali, Vitamine)

Total Carbohydrate 503 g (2012 kcal)

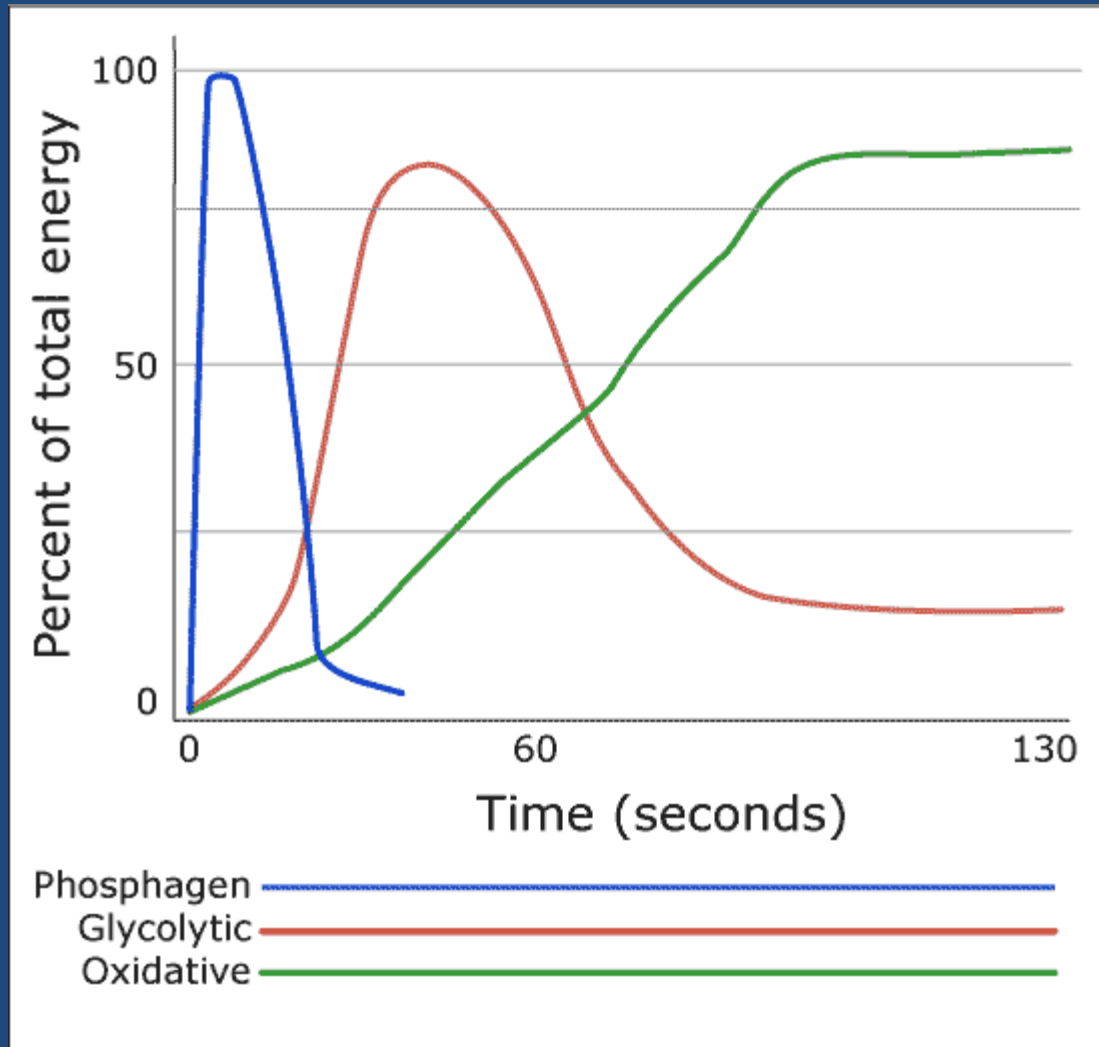
Muscle glycogen
400 g (1600 kcal)

Liver glycogen
100 g (400 kcal)

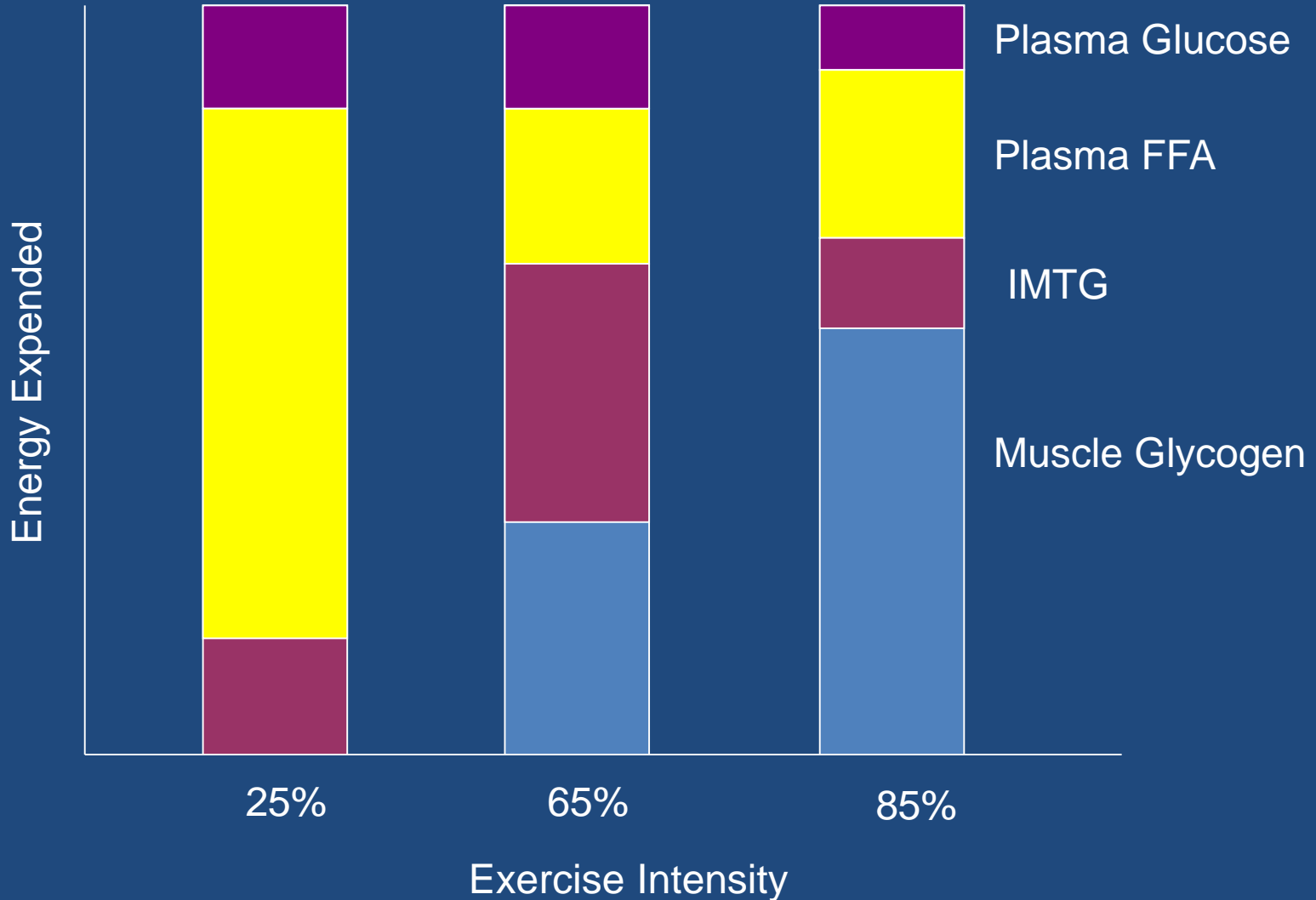
Plasma glucose
3 g (12 kcal)

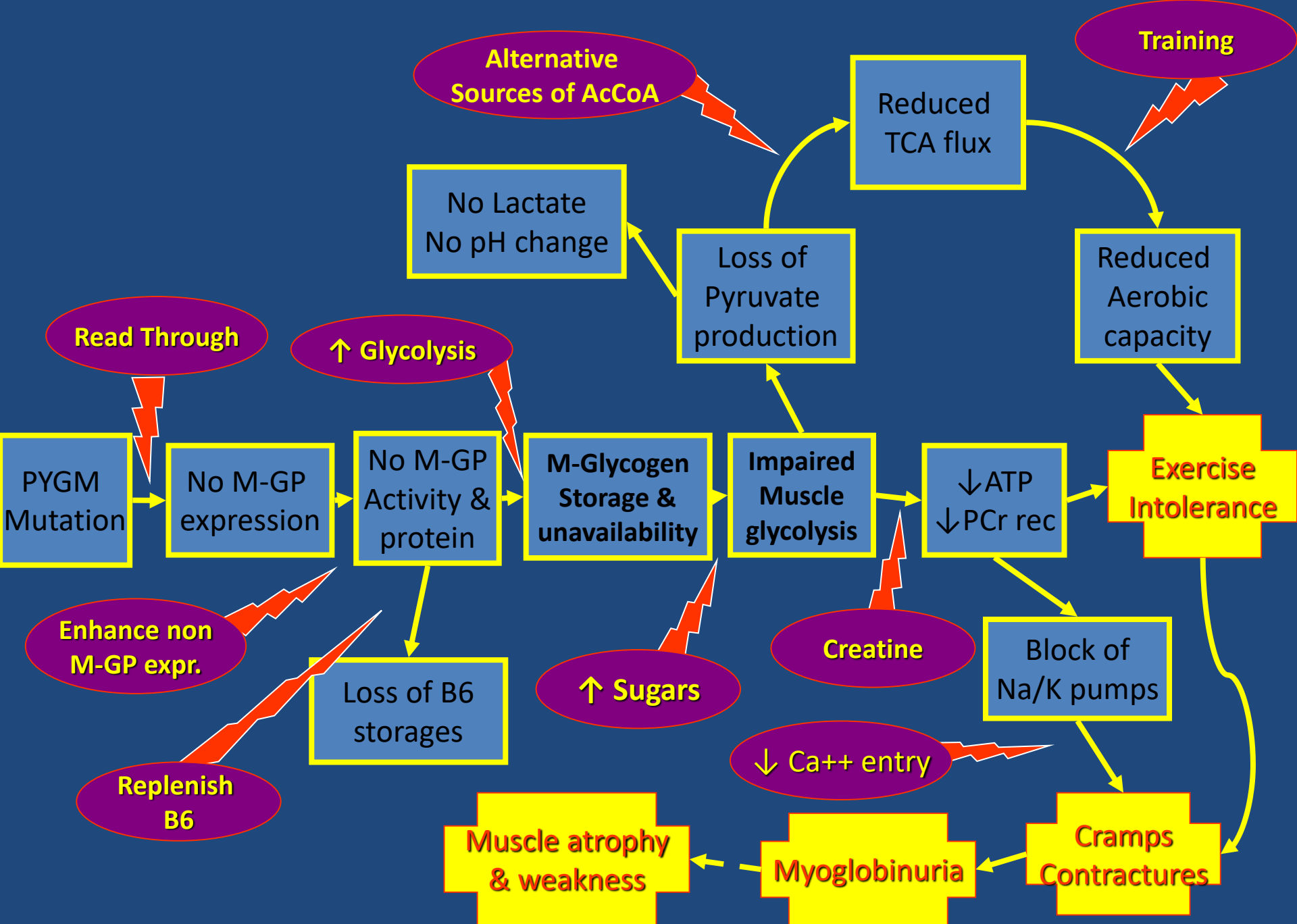


Fonti metaboliche di energia



Continuum Energetico





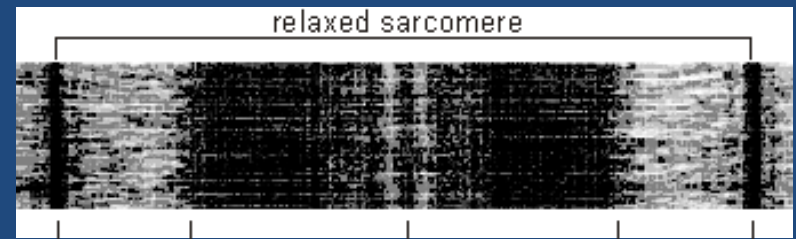
Trial con Acido Valproico

- Razionale
 - VPA inibitore della HDACA potenzialmente in grado di modificare l'espressione di geni repressi quale la fosforilasi non muscolare
 - Trattamento con VPA in modello ovino di GSD5 determina aumento di fibre GP+ nel muscolo con riduzione del n° di fibre necrotiche
- Intervento
 - 20mg/Kg/die VPA per 6 mesi in 15 soggetti
- Disegno
 - Trial pilota aperto
- End points
 - FC massimale, fatica percepita, W max in test da sforzo
 - N° fibre GP+ in biopsia muscolare

Supplementazione Dietetica

- Creatina
- Glucosio
- trigliceridi a corta (SCTs) e media (MCTs) catena
- Interventi anaplerotici
- Dieta iperproteica
- Dieta iperglucidica
- diete Chetogeniche

Creatina



Supplementazione di creatine

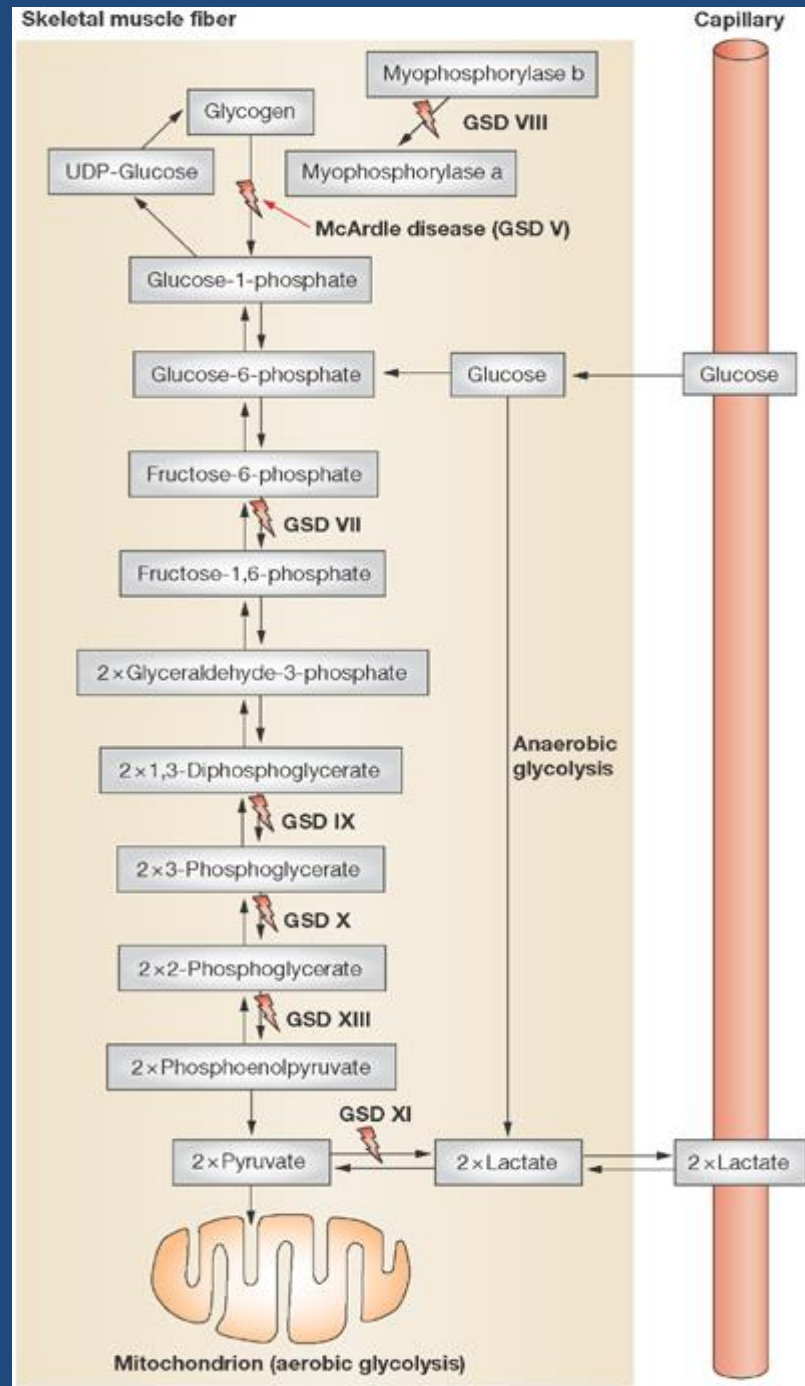
- Aumento delle riserve di CP e quindi maggior disponibilità di Pi più rapido $ADP \rightarrow ATP$
- Aumentata attività della CK in pazienti GSD5

Tuttavia

- 'Trattamento con alte dosi (150 mg/Kg/die) di Creatina aumenta il dolore e reduce le autonomie nelle ADL in pazienti GSD5'. (Kley, Tarnopolsky & Vorgerd, 2013)
- Può aumentare il rischio di rabdomiolisi.
- Nessun beneficio clinico. (Quinlivan, Martinuzzi & Schoser, 2014)

Supplementi per aumentare il flusso di glucosio

- Glucosio
- Saccarosio
- Fruttosio
- Ribosio



Primi studi sull'utilizzo dei glucidi

Ribosio (Steele 1996)

- 15g in 150 ml x 4/die x 7gg
- Scarsa tollerabilità
- Nessun beneficio sui parametri di esercizio o sulla attività svolta

Glucosio (60ml 50%) e.v. (Lewis 1985, Haller 2002)

- Normalizzazione dell'output cardiaco
- Aumento del 20% della $\dot{V}O_2$ picco

Glucosio/fruttosio/saccarosio

- 75g saccarosio in 660ml 40 min prima di uno sforzo aumenta il livello plasmatico di glucosio di $>2\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$. La FC media scende di 34 bpm, riduzione della fatica percepita (Vissing & Haller, 2003).
- Analogo effetto ottenuto anche dall'ingestione 5 min prima dell'esercizio

Conclusioni

- Ingestione di saccarosio (o fruttosio) prima di un esercizio può migliorare la tolleranza all'esercizio e la capacità, migliora il benessere e può proteggere dalla mioglobinuria indotta da esercizio. (Vissing & Haller, 2003; Lucia et al, 2008; Andersen, Haller & Vissing, 2008)

Problemi relativi alla supplementazione glucidica

- Inapplicabile in caso di sforzi imprevisti
- Non pratica in ogni circostanza
- A lungo andare può determinare aumento di peso
- Controindicata in soggetti con intolleranza glucidica
- Non noto effetto sul quadro miopatico



Clinical data EUROMAC registry

	Italian					EU				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
Age at visit	35	38.4	16.2	11	60	212	44.2	17.5	10	81
BMI	20	25,95	3,24	19,65	31,58	199	25,71	5,55	13,6	52,79
CK at rest	28	3612	6402	310	32394	141	2494	4050	3	32000

Valutazione dietologica

BASELINE (N=8)

- N=5 BMI > 25 kg/m²
- La proporzione media di carboidrati nella dieta è inferiore a quanto suggerito.
- Solo 3 su 8 soggetti consumano di bevande zuccherate prima di uno sforzo fisico.

FOLLOW-UP (3 mesi) (N=5)

- Un incremento nella proporzione di carboidrati complessi è riferita da 4 pazienti. 3 di questi riferiscono un miglioramento dei sintomi e della forza.
- Tutti e 5 i pazienti confermano che assumono zucchero prima di uno sforzo fisico:
 - 3 riferiscono un netto miglioramento e più tolleranza allo sforzo,
 - 2 non hanno osservato alcun beneficio

Trigliceridi a catena corta (SCT) o media (MCT)

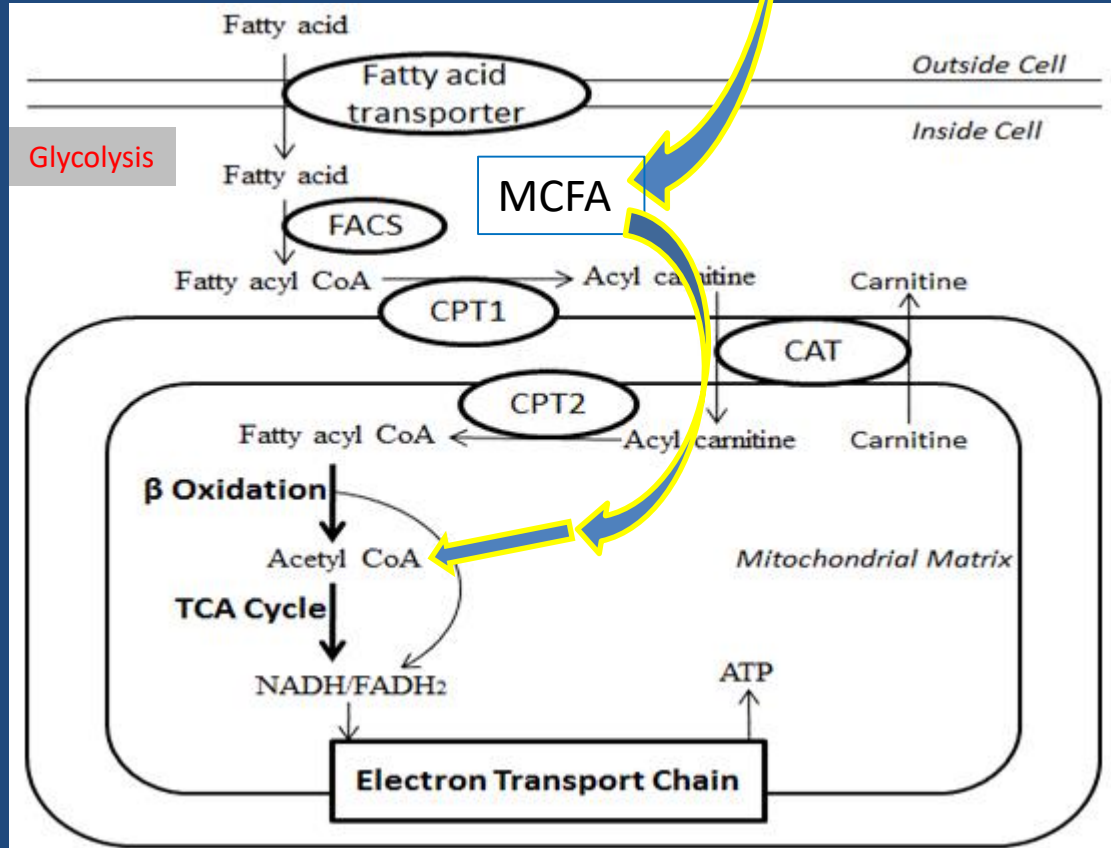
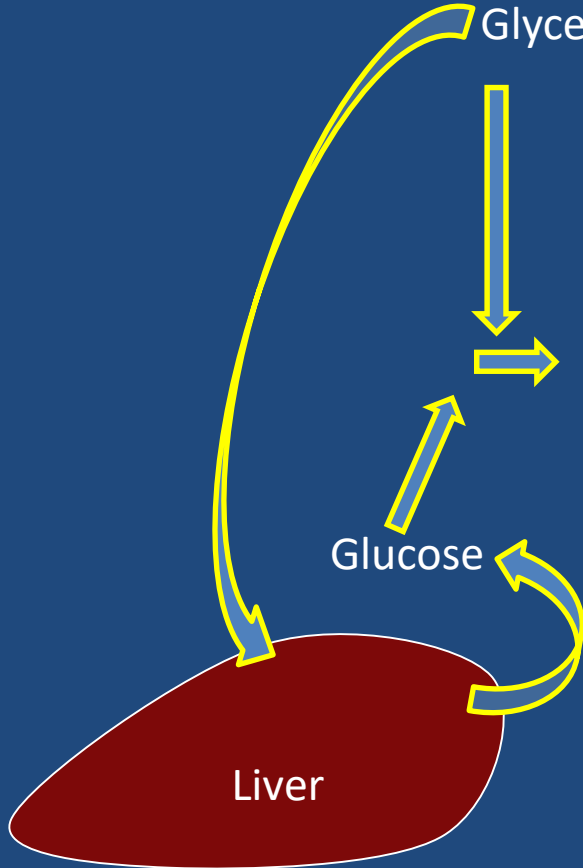
Razionale: Pazienti GSD5 hanno una ossidazione lipidica 'esagerata' (Ørngreen et al, 2009) quindi la supplementazione con SCT / MCT potrebbe migliorare la tolleranza all'esercizio

Dietary ingestion of LCT

SCTs / MCTs



Glycerol + FFA



Sfortunatamente

- ‘il grasso brucia alla fiamma dei glucidi’ (acetil CoA utilizzato nel ciclo di Krebs: necessario un supporto anaplerotico).
- La ossidazione lipidica è limitata dalla disponibilità di carboidrati.
- Quindi l’uso di SCTs / MCTs potrebbe essere di aiuto limitato...
 - ..tuttavia potrebbero tornare utili come supplementi in una dieta chetogenica..

Interventi anaplerotici

- Aminoacidi a catena ramificata
- Propionil Carnitina
- Trieptanoina

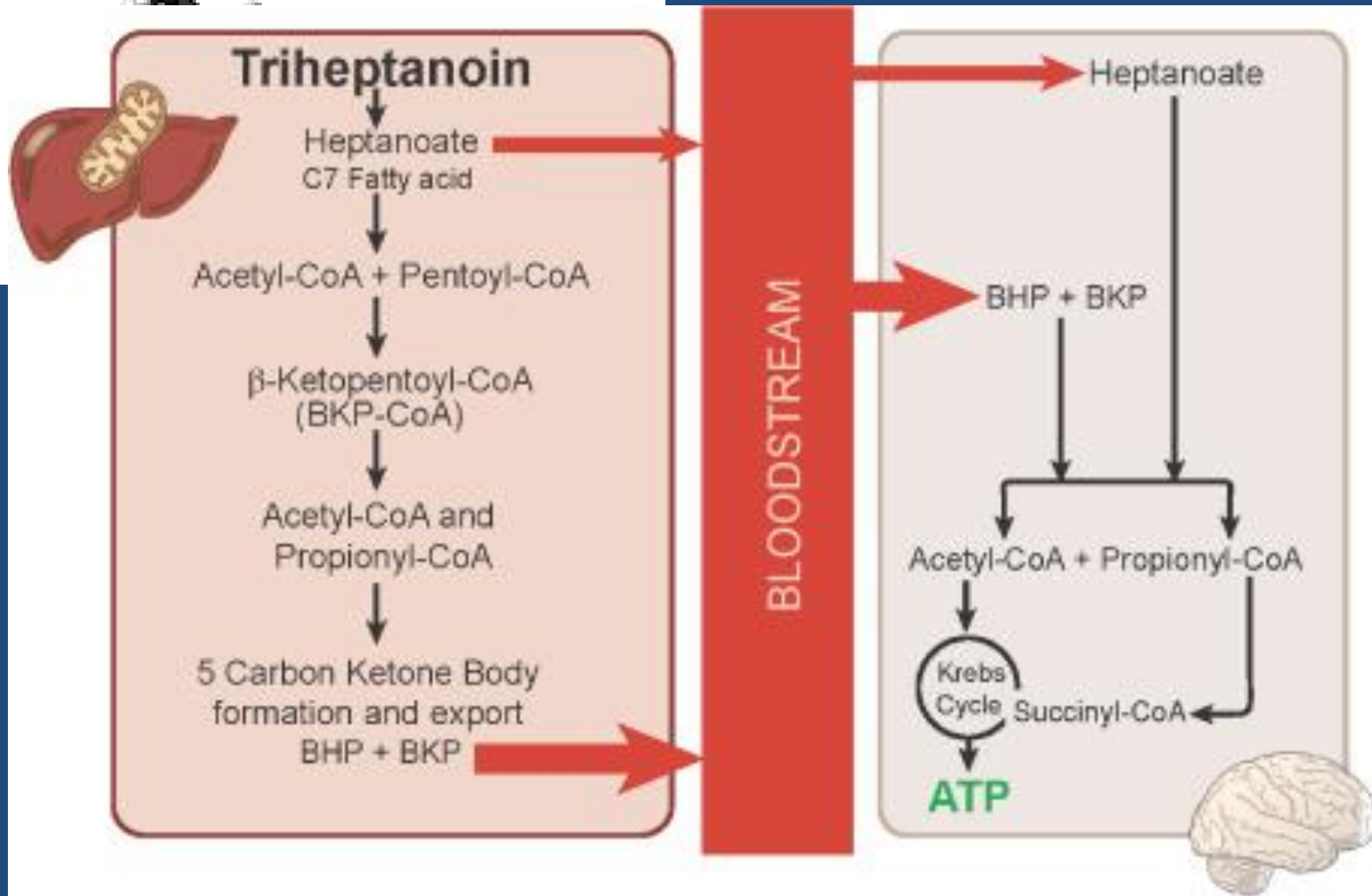
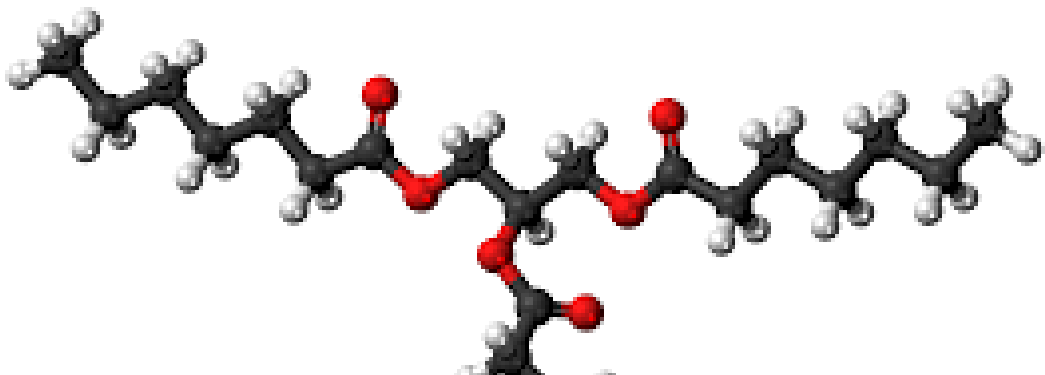
BCCA / PrCn

BCCA (Kushner 1990, McLean 1998)

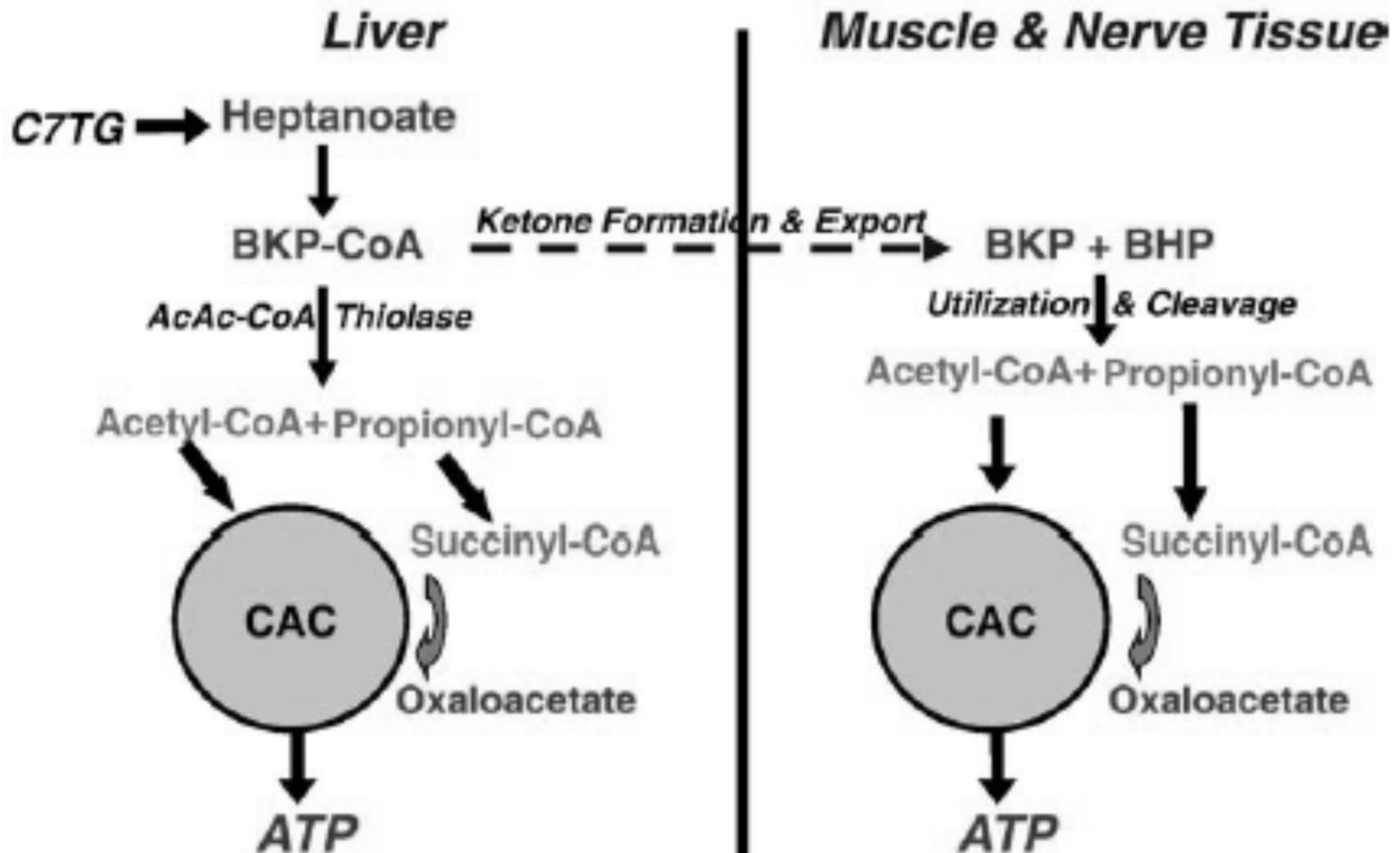
- 0.3g/Kg per 60 gg
- Nessun miglioramento della performance di esercizio a dispetto di un aumento plasmatico di BCCA

PrCn (Martinuzzi 1996)

- 25mg/Kg e.v. prima dell'esercizio
- Lieve riduzione dell'ammonio post test
- Nessun effetto sui parametri fisiologici di esercizio



Metabolismo della Trieptanoina



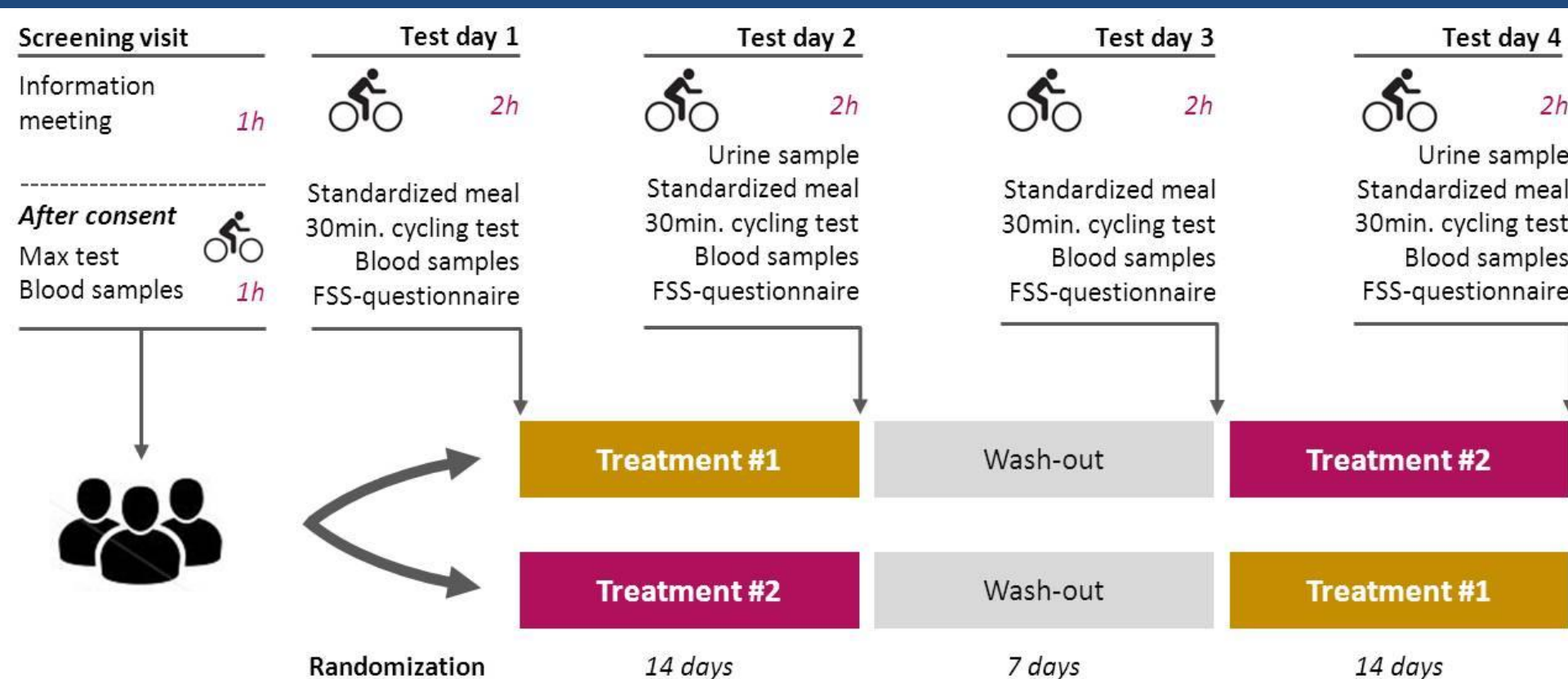
Triptanoina: Trattamento

- 21-28 pazienti
- Disegno doppio cieco randomizzato + cross-over
- Trattamento per 14 gg. Durante i primi 7 gg a dosi incrementali:
 - Day 1-2: 0.3g/kg/day
 - Day 3-4: 0.5g/kg/day
 - Day 5-7: 0.7g/kg/day

Criteria di inclusione/esclusione

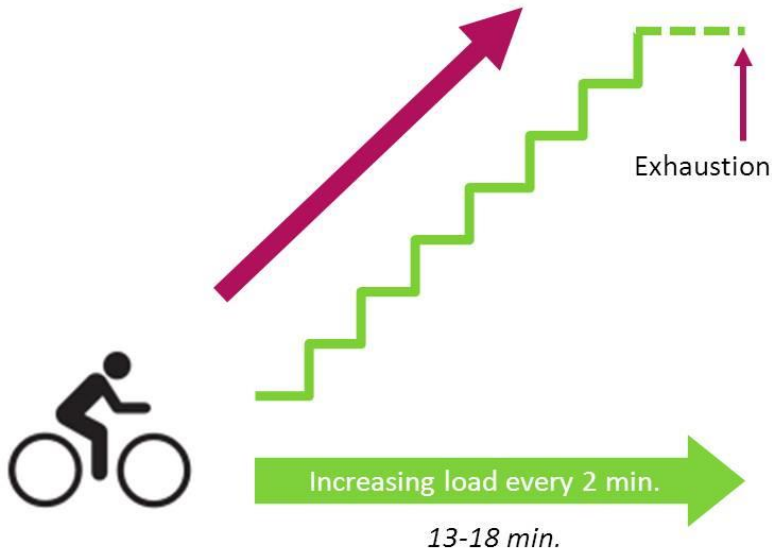
Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none">- Age > 18 years- Age < 65 years- Genetically and/or biochemically verified diagnosis of McArdle disease- Body Mass Index of 18-32- Capacity to consent- Women in fertile age on contraceptive treatment with: Birth control pills, coil, ring, transdermal hormone patch injection of gestagen or subdermal implant.	<ul style="list-style-type: none">- Significant cardiac or pulmonary disease- Pregnancy (confirmed by plasma-HCG) or breastfeeding.- Treatment with beta-blockers- Inability to perform cycling exercise- Any other significant disorder that may confound the interpretation of the findings

Protocollo dello studio



Metodologia di valutazione

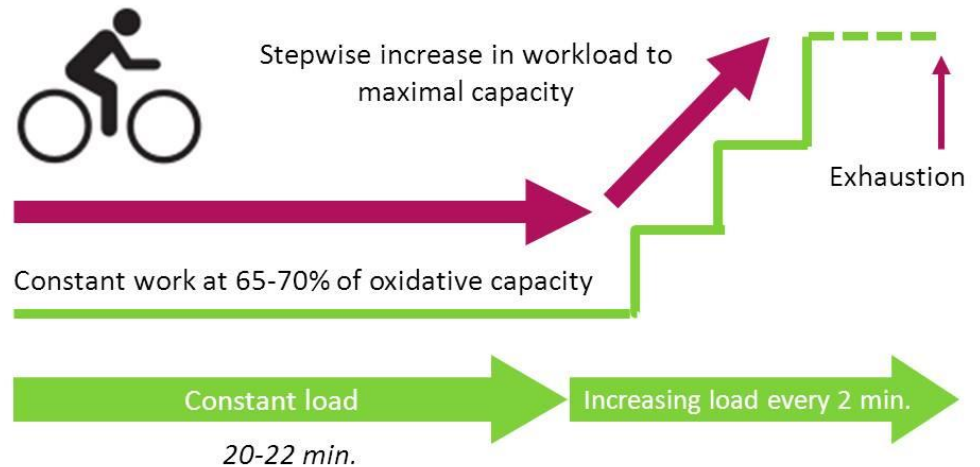
Max test



Blood samples before and after exercise.

O₂ consumption and CO₂-production measurements

30 minutes cycling test



Blood samples before, every 10 min. during and after exercise.

O₂ consumption and CO₂-production measurements

Reclutamento rallentato

Prevista conclusione dello studio primavera 2018

Diete «sbilanciate»

Iperproteica

- Slonim 1985: 1 paziente valutato dopo 3 aa di dieta iperproteica e training motorio: **riscontro aneddótico di miglior performance di esercizio**
- Jensen 1990: 1 paziente valutato dopo 6 settimane di dieta 28% proteine/ 43% glucidi/29% grassi: **miglioramento del 25% del maximal workload, Pi/PCr ratio da 3.1 a 1.5**
 - Non osservati analoghi risultati con infusione di Aa

Iperglucidica

- Vissing 1007, Andersen 2008: 7 pazienti randomizzati per 3 gg di dieta (7 gg washout e crossed over):
 - 60% glucidi/15% proteine/20% grassi
 - 55% proteine/30% glucidi/15% grassi**Riduzione della FC, aumento della VO₂ di picco, con dieta iperglicidica, performance di esercizio 25% più bassa con dieta iperproteica**

Dieta Chetogenica:

Regime dietetico in grado di indurre uno stato cronico di chetosi

- Introdotta nel 1921 per epilessia FR
- Confermata efficace in difetti di PDH (1976)
- Indicata nel difetto di GLUT1 (2008)
- Utilizzata in Obesità e DM tipo 2
- Potenzialmente fatale in CPT2 o difetti del metabolismo lipidico
- Carboidrati < 50g (20g)/die
 - < 20% di energia
- Proteine >1g/Kg/die
- **Grassi**
 - 50-90% di energia
- Rapporto (peso) Grassi/ Proteine+carboidrati = 2-4/1
- Modesta restrizione calorica
- **Ketosi ematica 7-8mM**
- **pH ematico 7.4**

Figure 1

Ketogenic Diet: Metabolism

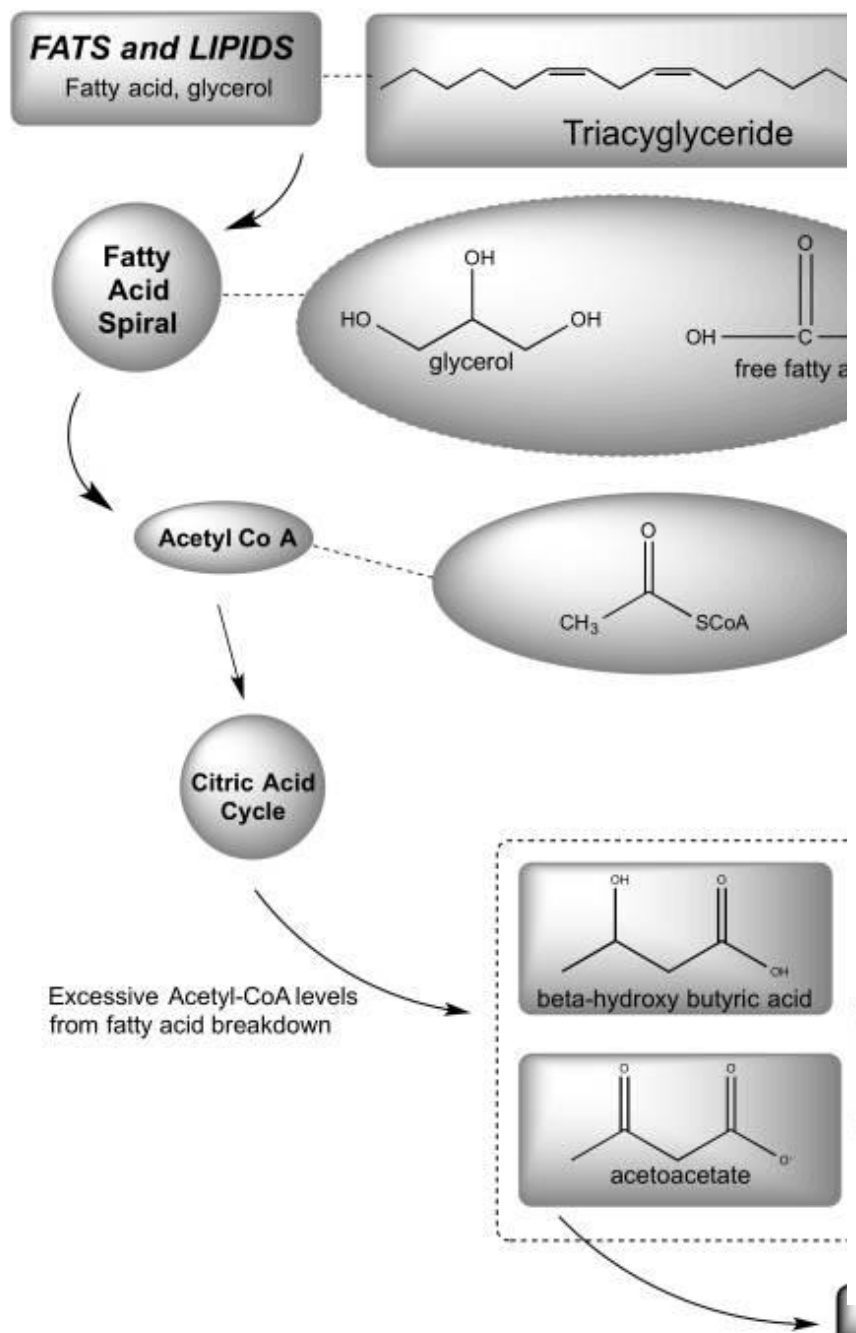
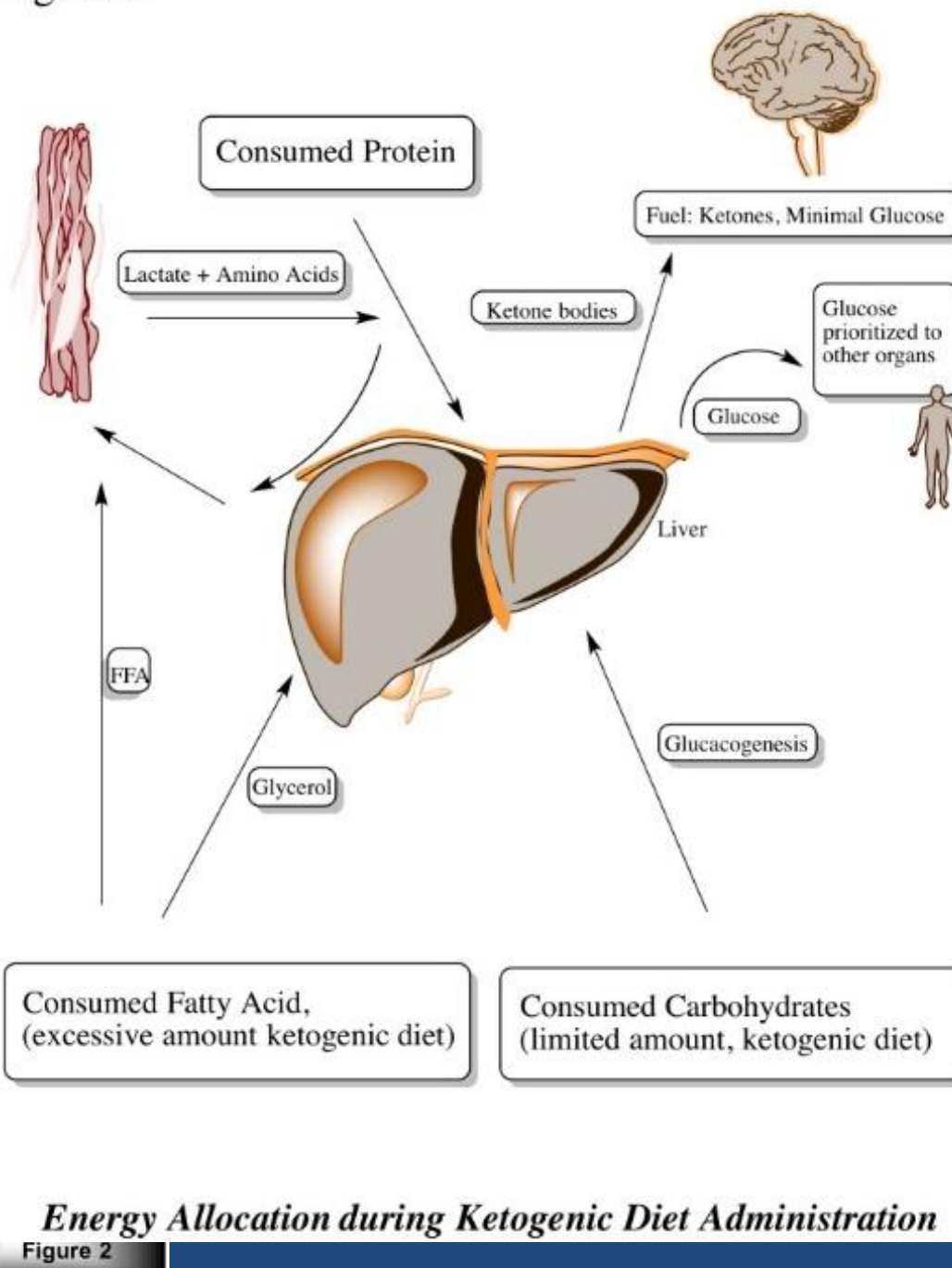


Figure 2

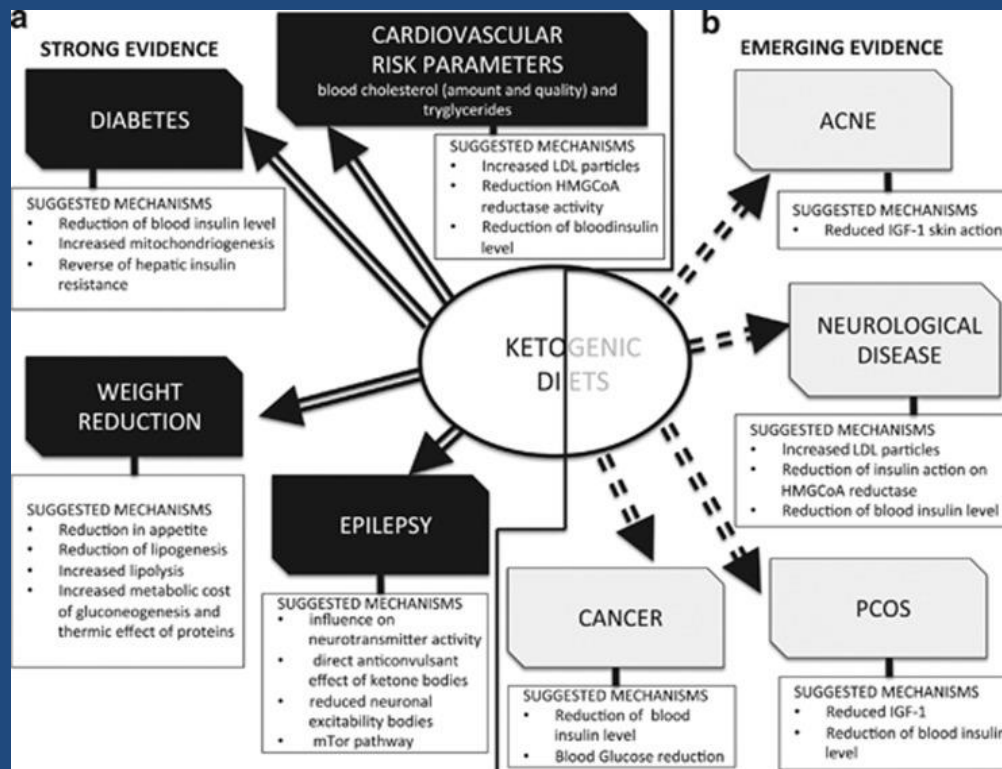


Energy Allocation during Ketogenic Diet Administration
Figure 2

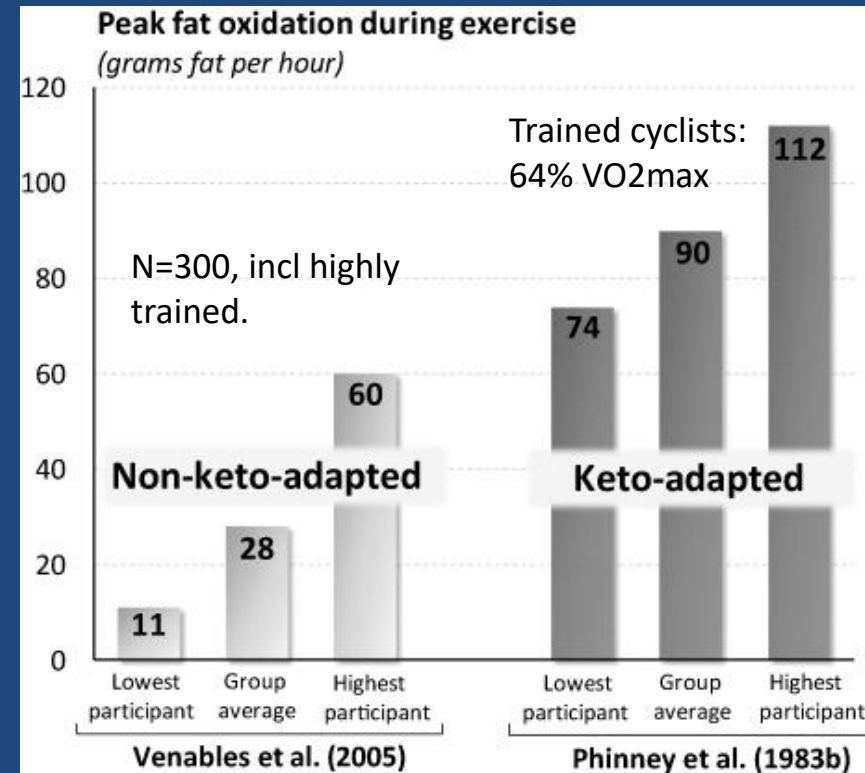
Quali benefici potenziali dalla dieta chetogenica?

Terapeutici

Performance



Paoli et al, 2013. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. E J Clin Nutr. 67:789-796



Volek, Noakes & Phinney, 2015. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. EJAP 15:1, 13-20

Ketoneogenesis (produzione di corpi chetonici) avviene:

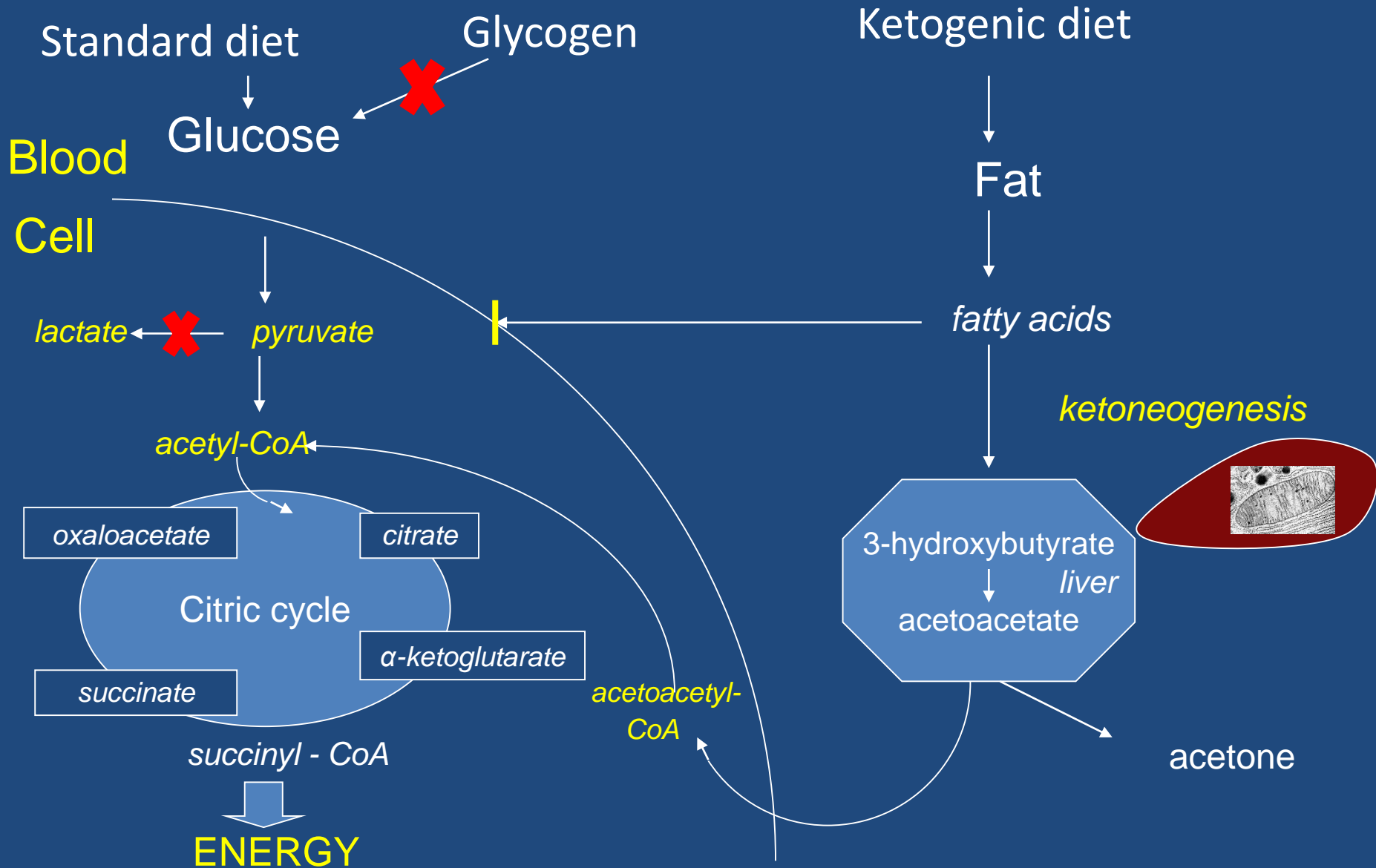
Soggetti sani

- In condizioni relativamente estreme (e.g. digiuno)
- In situazioni di ridotto apporto glucidico
- Soprattutto nel fegato e risulta da -
 - Indisponibilità di glucosio ematico
 - Esaurimento dei depositi di glicogeno

Pazienti GSD5

- Molto più precoce rispetto ai controlli
- Principalmente nel fegato (?)

In GSD5...



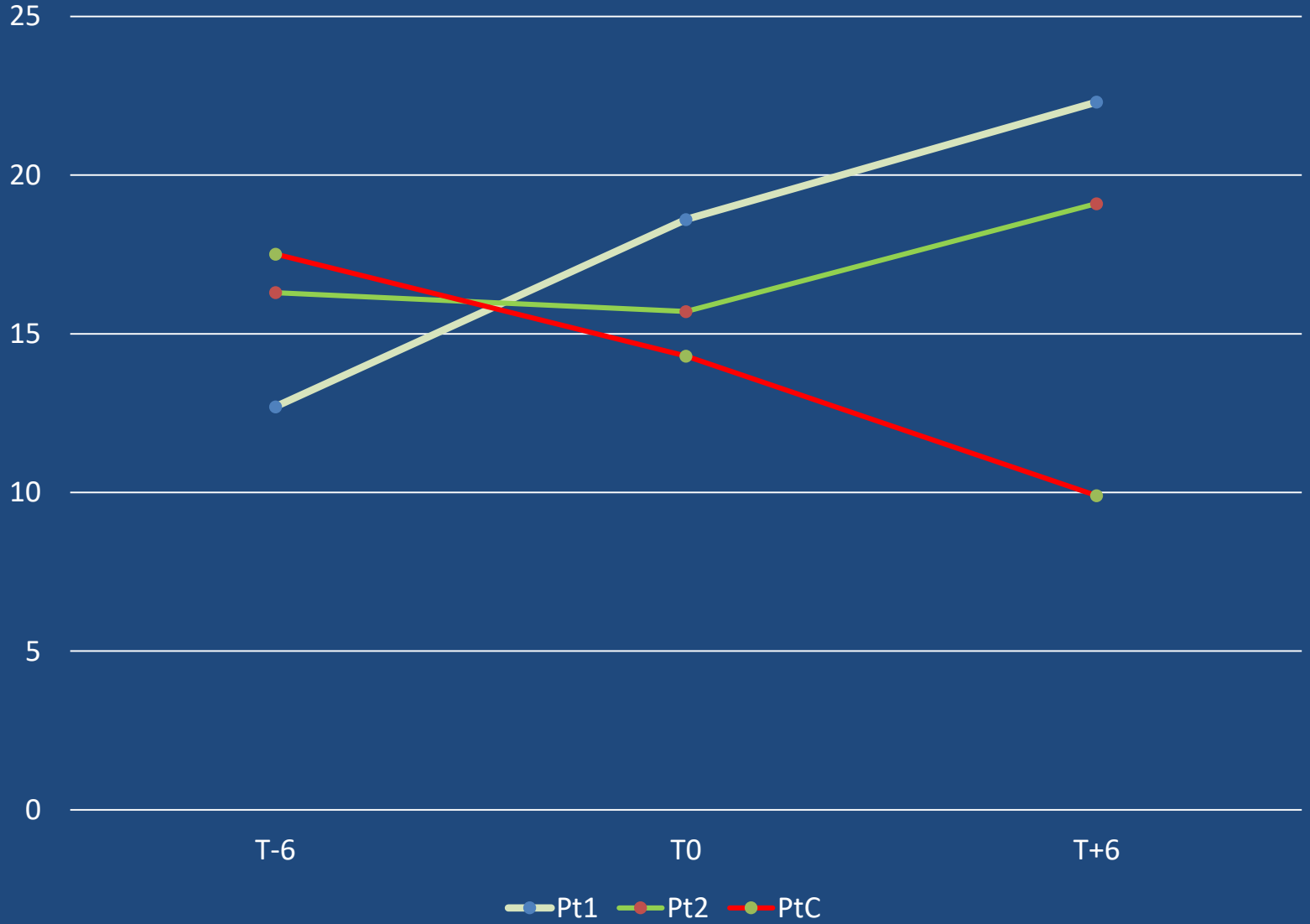
Esperienze pubblicate di diete iperlipidiche o KD

- 1 paziente per 3 gg in dieta iperlipidica (Viskoper 1975)
 - Soggettiva sensazione di maggior forza e benessere
- 1 paziente in dieta 80%grassi 14% proteine per 1 anno (Busch 2005, Vorgerd 2007)
 - Miglioramento della tolleranza allo sforzo, ridotta CK, **nessuna modifica alla ³¹P-NRS**
- 4 pazienti in KD (70% grassi 20% proteine per 18 mesi (Schoser 2008)
 - 1 drop-out; riduzione della CK, performance all'esercizio invariata.
 - **Nessuno dei 3 pazienti ha scelto di continuare la dieta**

Sperimentazione spontanea

- 3 soggetti con GSD5
- Valutazione ripetuta con prova da sforzo
 - T-1: 3/2016; T0: 10/2016; T+6: 5/2017
- Indicazioni per attività motoria condivise
- 2 pazienti spontaneamente hanno intrapreso una dieta a basso contenuto glicidico e alta percentuale di grassi
 - Pt1 dieta chetogenica 4:1
 - Pt2 dieta iperlipidica senza rapporto definito
 - PtC dieta usuale

VO₂peak (mL/min/Kg)



Dieta Chetogenica

Indicazioni

- Difetto GLUT1
- Difetto di PDH
- Epilessia FR
- *Obesità*
- *DM tipo 2*
- *Cancro (GBM)*
- *Malattie neurodegenerative*

Controindicazioni

- **Difetto di CPT2 o della ossidazione lipidica**
- Gravidanza/allattamento
- DM tipo 1
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Insufficienza cardiaca

Precauzioni nella gestione di KD

- Mantenimento di un apporto proteico sufficiente (>1g/Kg die)
- Mantenimento micronutrienti
 - Vitamine (attenzione ai composti + zuccheri e alle vitamine liposolubili)
 - Minerali (K, Na, Mg)
- Monitoraggio della composizione corporea
- Monitoraggio degli effetti collaterali
 - Cefalea, inappetenza, nausea, diarrea, acidosi, sonnolenza, disidratazione, stipsi

Rischi e benefici

Benefici riportati in GSD5

- Migliorata tolleranza all'esercizio
- Aumento di forza
- Riduzione degli episodi di pigmenturia

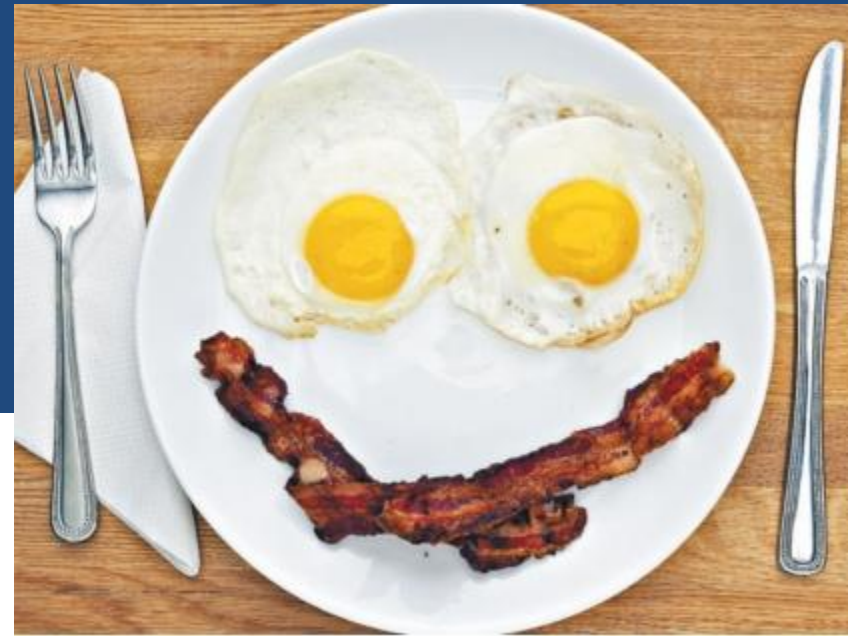
Benefici secondari

- Riduzione di peso

Eventi avversi (2017 metanalisi)

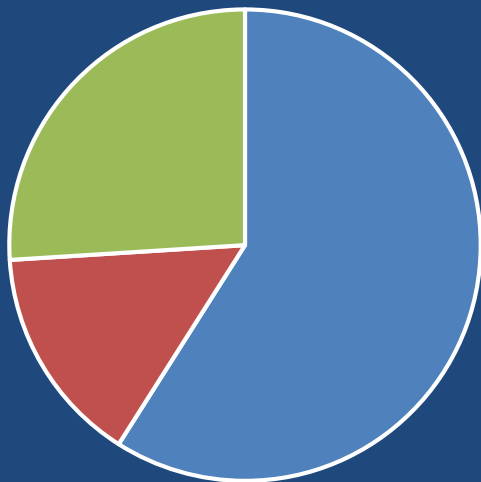
- Sindrome dismetabolica (17%)
 - Iperlipemia, iperuricemia, ipercolesterolemia
- Disturbi GI (40,6%)
 - Stipsi, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea
- Ritardo di crescita
- Calcolosi renale o colecisti (3%)
- Letargia (4.1%)
- Malattie infettive (4%)
- Intolleranza (mantengono la dieta a 1a il 45.7%, a 2 aa il 29,2%)

Problema di tollerabilità



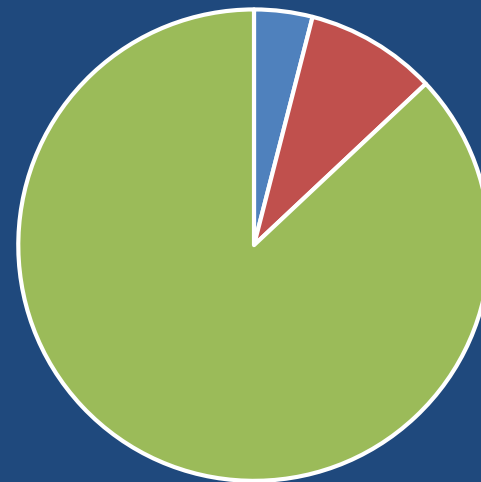
Dieta Chetogenica Lipidica difficoltà di realizzazione

Dieta Mediterranea



□ Carboidrati □ Proteine □ Grassi □

Dieta Chetogenica Lipidica



□ Caboidrati □ Proteine □ Grassi □

Kwik Mix

Sostituto della farina con
rapporto chetogenico 4,5:1



porzioni suggerite



Conclusioni

- La ricerca per nuove opzioni terapeutiche è attiva ed esplora diverse strategie
- La GSD5 rappresenta un contesto molto favorevole per sperimentare approcci terapeutici basati sulla modificazione dietetica
- Sono necessari studi controllati con popolazioni ampie e di durata adeguata per poter dare risposte consistenti sulla tollerabilità ed efficacia delle diverse proposte