

# La tolleranza allo sforzo fisico può essere modificata dalla dieta ipoglucidica? L SEP



R. Parini, A. Brambilla, R. Pretese, M. Rigoldi, F. Lanfranconi  
*Fondazione MBBM e Università Milano Bicocca,  
Monza, Italy*

CONVEGNO AIG 2017 – RIMINI 17-19 NOVEMBRE

# QUELLO CHE SAPPIAMO DELLA GSD III

• **PARZIALE FUZIONAMENTO DELLA GLICOGENOLISI** ma **normale glicolisi e gluconeogenesi** (produzione di glucosio a partire da grassi e proteine)

• Trattamento standard consiste in **pasti** frequenti **iperproteici** (40-45% carbohydrates, 25-30% proteins, 25-30% fats (*Kishnani et al 2010, Hendriksz and Gissen 2011*)).

**ma**

• **i bambini devono usare maizena** per mantenere la glicemia.

• **Il trattamento attuale non è ottimale perché** si osservano ritardo di crescita, complicazioni epatiche, cardiache e muscolari anche nei pazienti ben trattati (*Kishnani et al 2010*).

# Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet

A. I. D. 2009 Aumento delle proteine introdotte (30%) in **un adulto**

M. K. Maisenbacher • D. A. Weinstein

1011  
S.A.

Successful Treatment of Cardiomyopathy in Glycogen Storage Disease Type IIIa with a Hydroxybutyrate Ketogenic Diet

Tutti hanno ridotto i carboidrati: **DIETA IPOGLUCIDICA**

2011 Dieta iperproteica ipocalorica in un altro adulto (dieta chetogenica!).

Heart Failure Due to Cardiomyopathy in Glycogen Storage Disease Type IIIa: Successful Treatment with a High Protein, Low Carbohydrate Diet. Dietary Adjustments in a Glycogen Storage Disease Type IIIa Patient

2012 dieta iperproteica ipocalorica in **un altro adulto** (dieta chetogena!).



7 anni e



5 anni



## Diagnosi: Glicogenosi IIIa

- Buon compenso metabolico
- Epatomegalia
- **grave cardiomiopatia ipertrofica** → propranololo (1 mg/kg/day)
- → aumento soffio sistolico e incremento ipertrofia cardiaca

Clinical data	GIRL	BOY
peso (kg), centile	24.4, 75-90 <sup>th</sup>	18.5, 50 <sup>th</sup>
altezza (cm), centile	115.8, 50 <sup>th</sup>	101, 10 <sup>th</sup>
epatomegalia (cm da arco costale)	6	8





7 anni e



5 anni



## Grave aumento degli indici di scompenso cardiaco e degli indici di lisi muscolare

Biochemical data	GIRL	BOY
pre-prandial glucose levels (mg/dL)	90-100	80-90
1 hour post-prandial glucose levels (mg/dL)	70-90	120-125
lactate (nv 0.44-2.22 mmol/L)	1.9-2.1	0.6-1.1
triglycerides (nv 50-200 mg/dL)	117-179	155-224
cholesterol (nv 130-200 mg/dL)	114-176	170-204
creatine kinase (nv 20-180 U/L)	<b>3439-4473</b>	<b>1304-1868</b>
aspartate transaminase (nv < 32 U/L)	<b>303-413</b>	<b>557-1583</b>
alanine transaminase (nv < 33 U/L)	<b>444-544</b>	<b>521-1298</b>
NT-pro-brain natriuretic peptide (nv < 125 pg/mL)	<b>1907-2262</b>	<b>649-917</b>
troponin T (nv 0-14 ng/L)	<b>25</b>	<b>49</b>
myoglobin (normal range 28-72 ng/mL)	<b>172</b>	<b>153</b>



## Dieta abituale: pasti frequenti iperproteici e maizena

→ **proteine 24% , lipidi 12 % , carboidrati 64%**

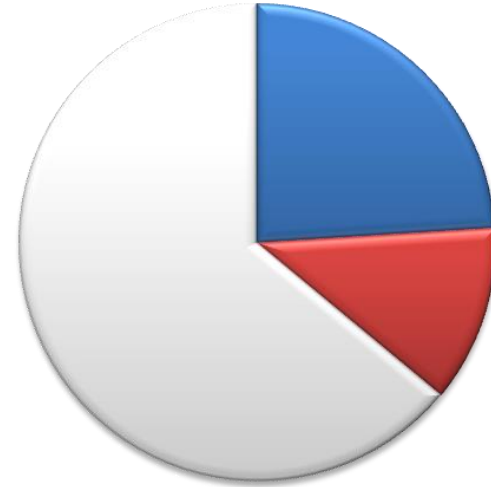
- Maizena 6 g/kg peso ideale/die
- Glucosio 6 mg/kg peso ideale/min



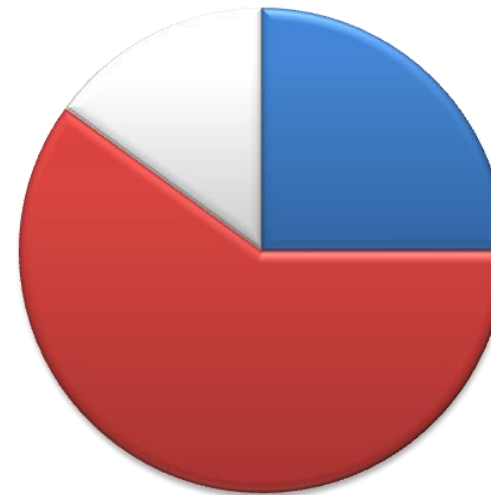
## Dieta modificata: iperproteica e iperlipidica

→ **proteine 25% , lipidi 60 % , carboidrati 15%**

- Stop Maizena
- Glucosio 1.9 mg/kg peso ideale/min
- Lipidi: olio extravergine di oliva



■ PROTEINS  
■ LIPIDS  
■ CARBOHYDRATES



■ PROTEINS  
■ LIPIDS  
■ CARBOHYDRATES



## Dopo 12 mesi di dieta....



- **Scomparsa dispnea**
- **Bambini più attivi**
- **Riduzione enzimi cardiaci**
- **Miglioramento cardiomiopatia: rilevante riduzione dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro**
- **Non alterazione del compenso metabolico dei pazienti**

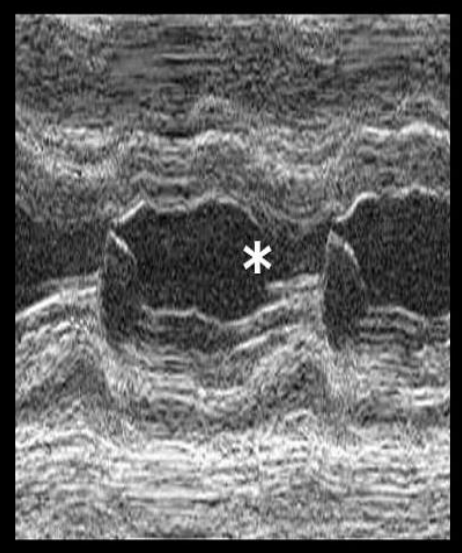
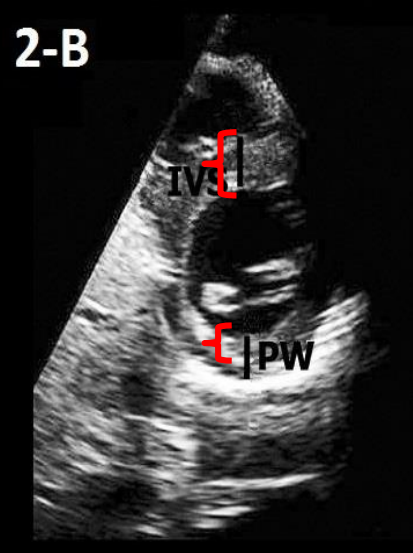
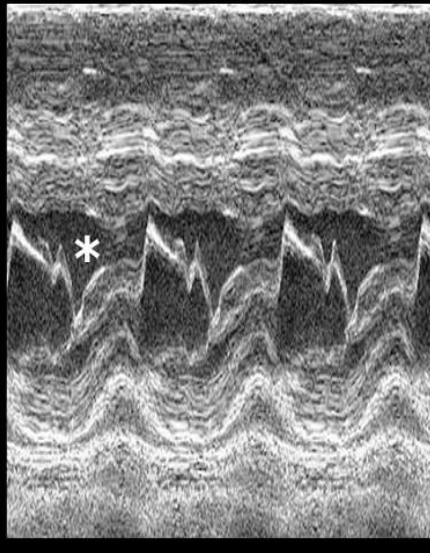
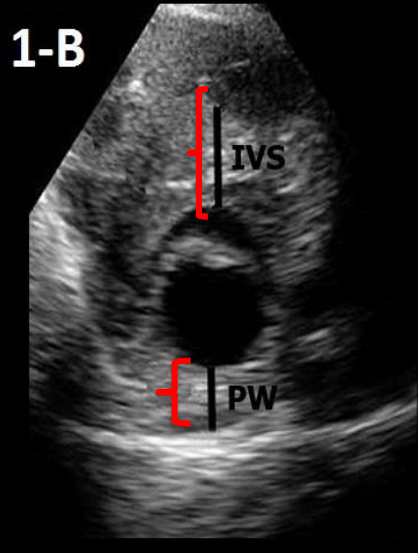
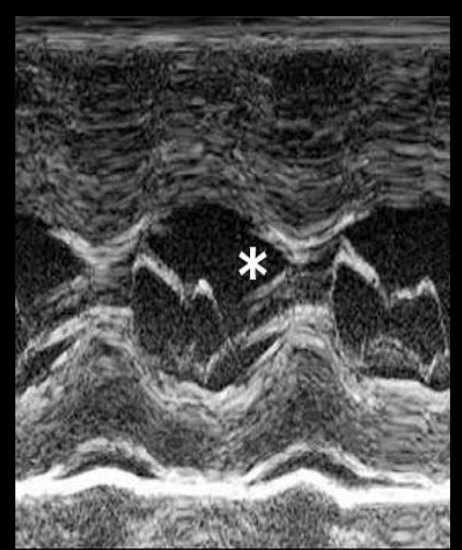
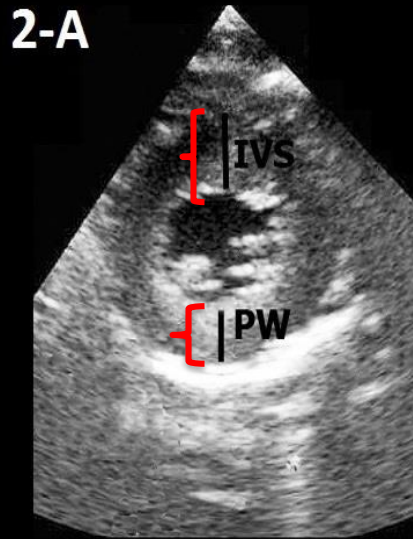
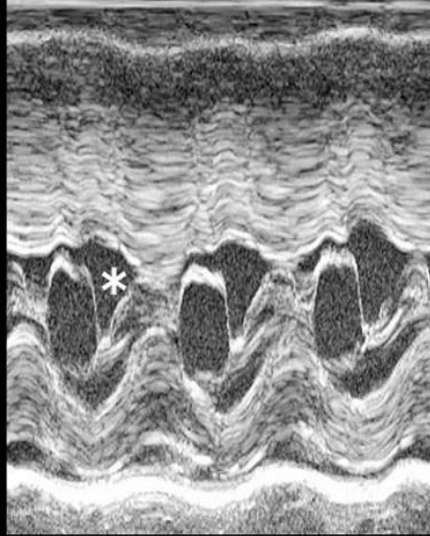
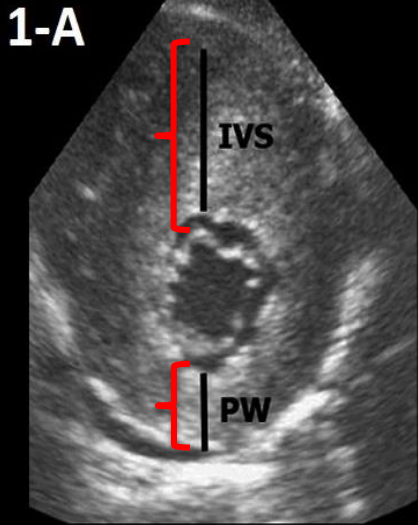


# Ecocardiogramma



basale

Dopo 12 mesi di dieta

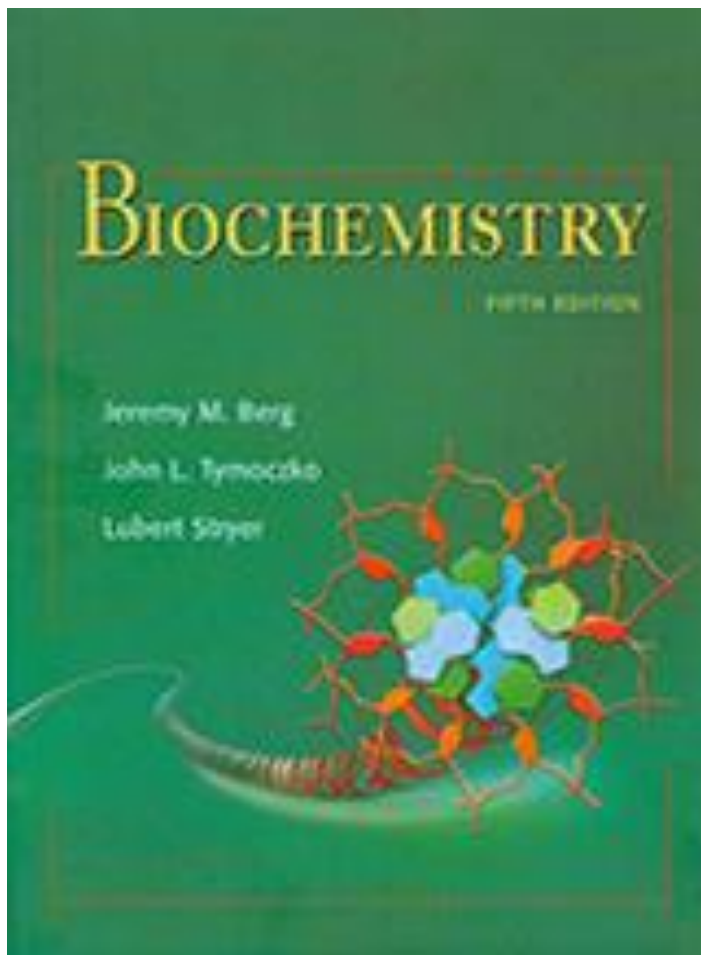


# Results -Echocardiography

	GIRL	BOY
<b>Ecocardiogramma</b>	Basale	
Spessore max del setto interventricolare (mm)	<b>30.0</b>	
Spessore max parete posteriore ventricolo sinistro (mm)	<b>18.0</b>	
Ostruzione efflusso (max/medium doppler gradient at rest, mmHg)	90-70>30-25	
LVMl (g/m <sup>2</sup> )	<b>413.3</b>	
<b>Zscore</b>	<b>29.2</b>	

# Results - Biochemistry

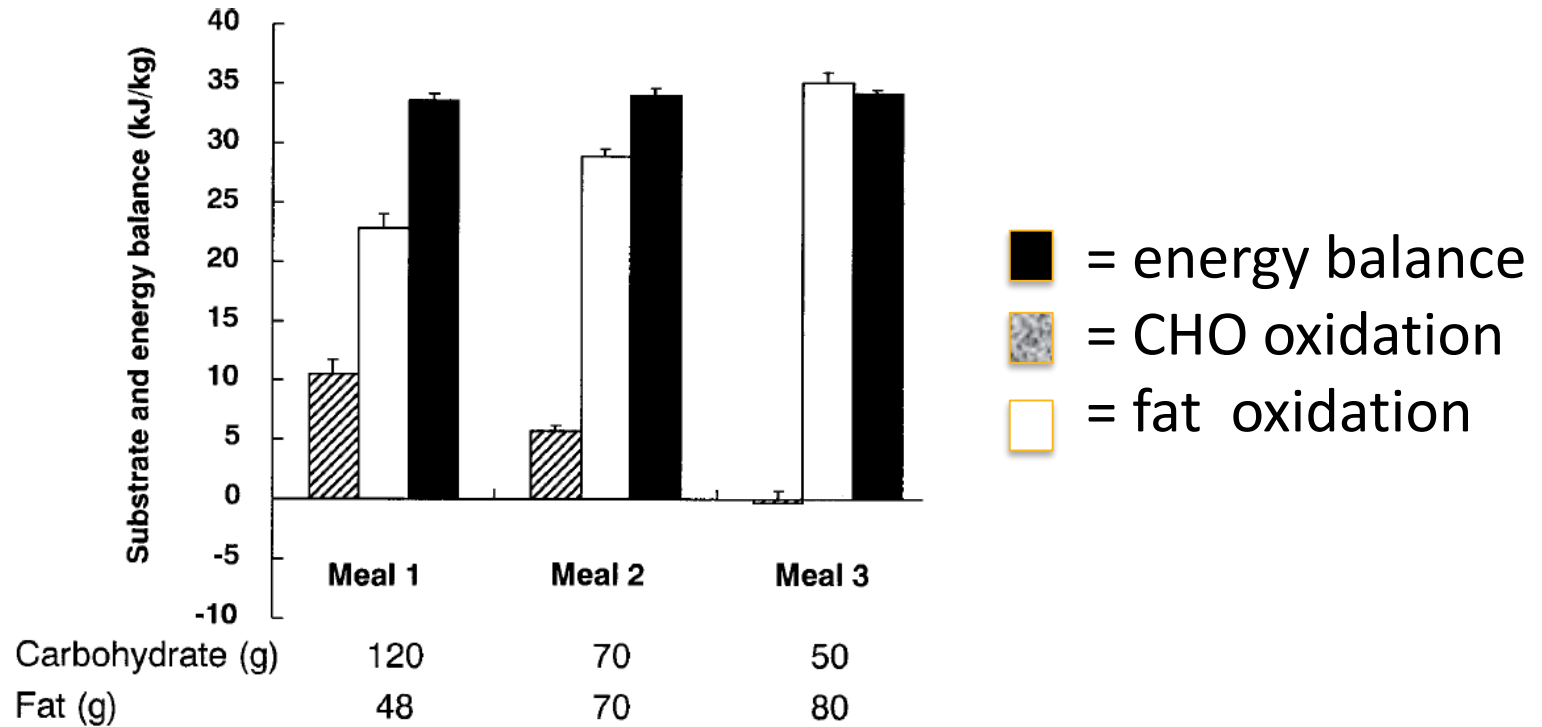
	GIRL	BOY
<b>Biochemical data</b>	prima	
triglycerides (nv 50-200 mg/dL)	117-179	
cholesterol (nv 130-200 mg/dL)	114-176	
<b>creatinine kinase (nv 20-180 U/L)</b>	<b>3439-4473</b>	
<b>aspartate transaminase (nv &lt; 32 U/L)</b>	<b>303-413</b>	
<b>alanine transaminase (nv &lt; 33 U/L)</b>	<b>444-544</b>	
<b>NT-pro-bnp (nv &lt; 125 pg/mL)</b>	<b>1907-2262</b>	
troponin T (nv 0-14 ng/L)	25	
myoglobin (nv 28-72 ng/mL)	172	



- Muscoli usano glicogeno e acidi grassi come “carburante”
- Cuore usa acidi grassi o chetoni e glucosio
- **Proteine** sono utilizzate per costruire i tessuti corporei (75% del corpo è fatto di proteine).

Jeremy M Berg, John L Tymoczko, and Lubert Stryer. Author Information New York: [W H Freeman](#); 2002. ISBN-10: [0-7167-3051-0](#)

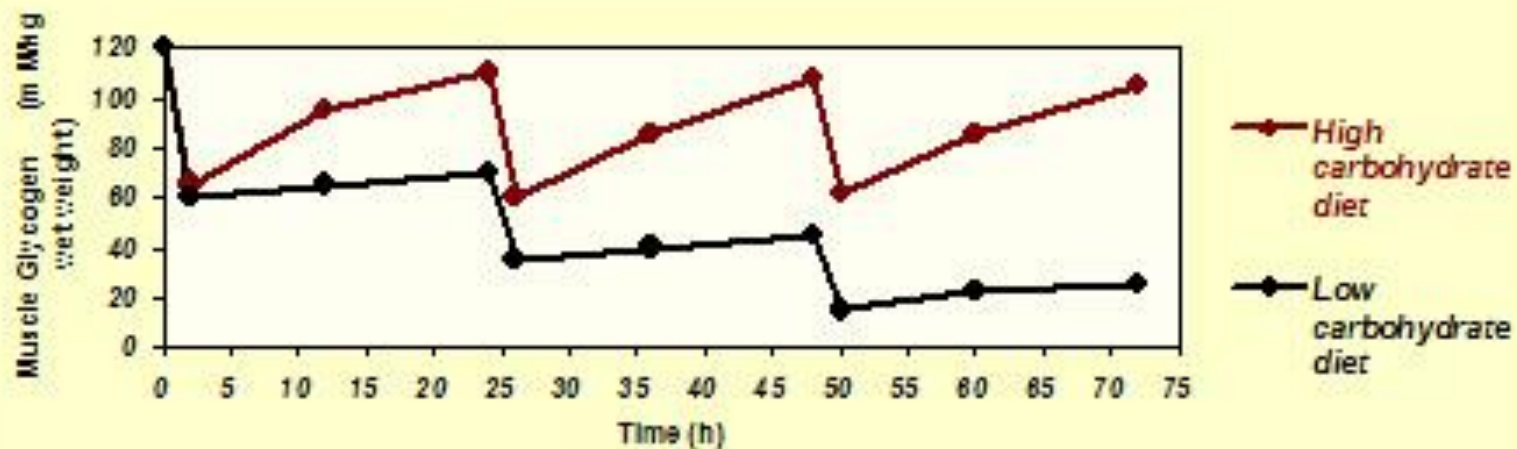
Dopo 5 ore da pasti con diversa composizione : bilancio energetico sempre uguale ma diversi substrati utilizzati



*Frayn, Biochemical Society  
Transactions, 31, 115-2003*

Livelli elevati di FFA inibiscono l'utilizzo del glucosio da parte del muscolo

### The effects of diet on muscle glycogen



Costill, D.L., Miller, J.M. Nutrition for endurance sport: Carbohydrate and fluid balance. *Int. J. Sports Med.* 1:2-14, 1980.

# Skeletal muscle metabolism is impaired during exercise in glycogen storage disease type III

*Preisler et al , MGM 2013; Preisler et al , Neurology 2015*

- *Ossidazione acidi grassi durante attività fisica era più alta che nei controlli*

**32.1** (SE 1.2) **vs** **20.7** (SE 0.5; range 15.8–29.3)

I pazienti con GSD III hanno una capacità molto limitata di degradare il glicogeno durante attività fisica. Ciò porta a deficit energetico e ad un aumento compensatorio dell'ossidazione dei grassi.

- *Ossidazione dei carboidrati era molto più bassa nei pazienti che nei controlli,*

**1.0** (SE 5.4) **vs** **38.4** (SE 8.0; range 23.0–77.1)

$\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$  ( $p = 0.024$ ).

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

SCOPO: verificare se una dieta ipoglicidica e iperlipidica possa anche modificare nella GSD III un parametro funzionale misurabile quale la resistenza all'esercizio fisico.

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

Lo studio arruola pazienti con GSD III che abbiano almeno 16 anni e non siano ancora molto compromessi dal punto di vista muscolare.

I pazienti sono studiati al tempo 0 (baseline)  
e a 3-6 mesi da inizio dieta

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

- Caratteristiche demografiche (genere, età), visita generale con plicometria e BMI, occupazionali (attività lavorativa e precedente attività sportiva agonistica).

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

- Valutazione dietetica e indicazioni per ottenere progressivamente una dieta ipoglicidica (10-15%), iperproteica (30%) e iperlipidica (55-60%).

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

- -Valutazione cardiologica con ecocardiogramma
- -Prelievo ematico per esami di routine comprese CK e metabolismo calcio-fosforo

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

Su stesso campione: proteine da stress  
miogenico

- irisina,
- BDNF,
- miostatina,
- mionectina,
- mioglobina a livello serico;
- 3-metil-istidina urinaria delle 24 h.

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

- Test di funzionalità respiratoria (prova di funzionalità respiratoria statica e dinamica, diffusione polmonare).
- Valutazione del metabolismo ossidativo mediante la somministrazione di test cardiopolmonare su cicloergometro o ergometro a manovella (a seconda della possibilità fisica) per la valutazione del  $VO_2\max$  e della soglia ventilatoria.

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

- Valutazione della capacità di estrazione di ossigeno tramite spettroscopia nel quasi infrarosso (NIRS) del muscolo vasto laterale durante test cardiopolmonare.
- Valutazione della percezione soggettiva della fatica (scala di Borg) durante il test cardiopolmonare e di fatica.
- Determinazione della fatica espressa dal muscolo durante il carico lavorativo tramite microprelievo di lattati ematici al lobo auricolare.

# Progetto III Diet GSD III

Lanfranconi et al. Università Milano Bicocca

4 pazienti arruolati (3F)  
Lo studio è in corso

NIRS



# Grazie a

- PAZIENTI E LORO FAMIGLIE
- ASSOCIAZIONE ITALIANA GLICOGENOSI
- INFERMIERI DELL'OSPEDALE SAN GERARDO
- TEAM METABOLICO:

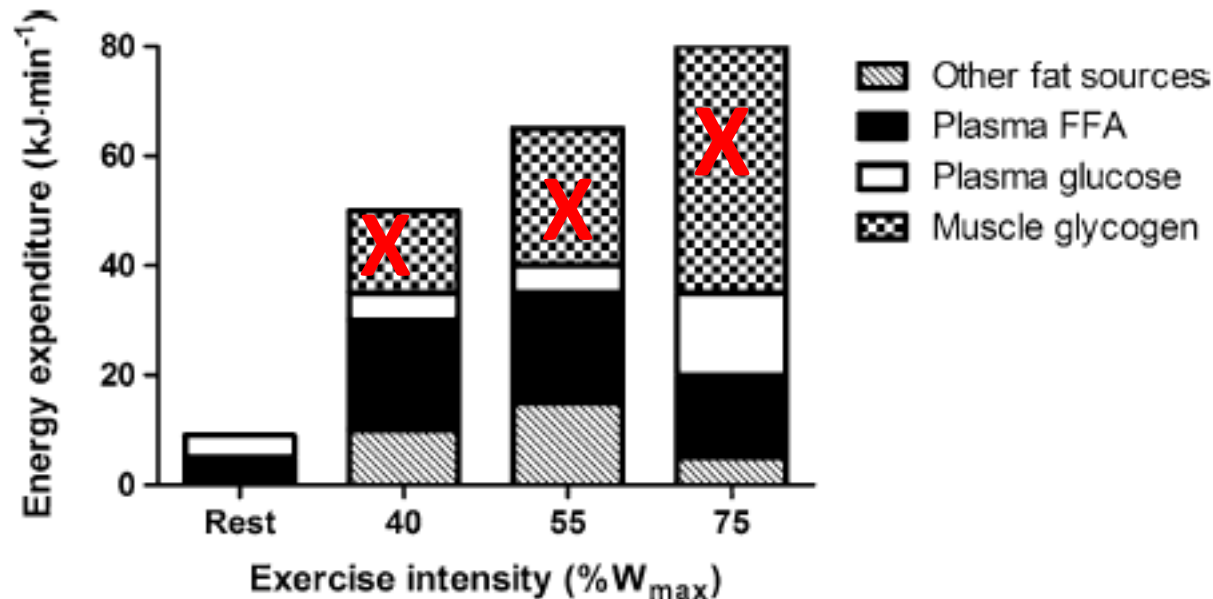
Vera Marchetti segretaria

Serena Tursi e Roberta pretese dietiste

Serena Gasperini and Cinzia Galimberti pediatre



# Different contribution of carbohydrate and fat to energy expenditure in function of exercise intensity



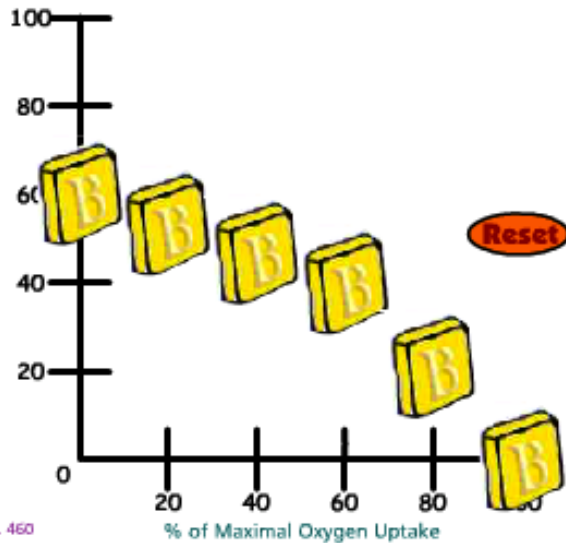
**Fig. 1** Energy expenditure (expressed in  $\text{kJ}\cdot\text{min}^{-1}$ ) as a function of exercise intensity [expressed in percentage of maximal workload capacity ( $\%W_{\text{max}}$ )]. The relative contribution of plasma glucose, muscle glycogen, plasma free fatty acids (FFA) and other fat sources (sum of intramuscular plus lipoprotein-derived triglycerides) to energy expenditure are illustrated as described in the legend

# Fuel Use

## Energy Intensity



Proportion of FAT & CHO Used



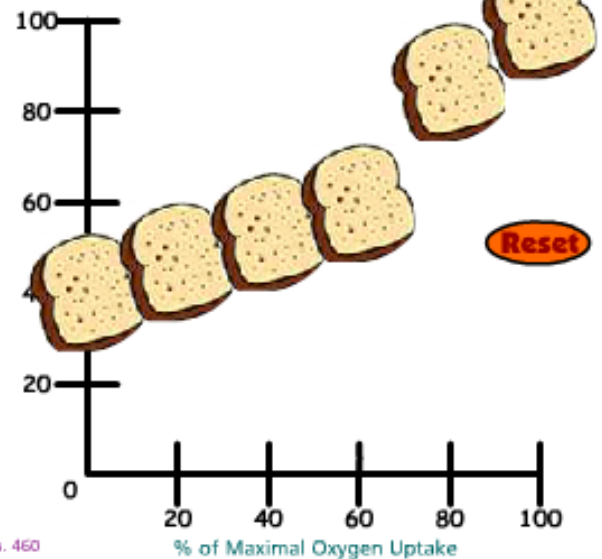
Adapted from Astrand, P.O., Rodahl, K. Textbook of Work Physiology, 1970, p. 460

# Fuel Use

## Energy Intensity



Proportion of FAT & CHO Used



Adapted from Astrand, P.O., Rodahl, K. Textbook of Work Physiology, 1970, p. 460

# GSD III diet



A RIPOSO o CON SCARSA ATTIVITA' FISICA

HF-HP è probabilmente una buona dieta che preserva dal danno muscolare e cardiaco



E quando si fa attività fisica?

# GSD III diet

## A RIPOSO

HF-HP è probabilmente una buona dieta



## ATTIVITA' FISICA

- **SUBITO PRIMA E durante** : carboidrati semplici? Semplici + complessi?

## SUBITO DOPO?:

Snack iperproteico per ricostruire il tessuto muscolare?



# CONCLUSIONI dieta HF-HP

- Solo alcuni “case reports” ma tutti vanno nella stessa direzione
- Studi di fisiologia nei soggetti sani supportano l’opinione che i grassi sono un buon carburante a riposo.
- Studi sulla GSD III mostrano che durante attività fisica l’ossidazione degli zuccheri è molto limitata e che la ossidazione degli acidi grassi è aumentata.
- Le performance migliorano durante attività fisica se somministro glucosio in continuo.

# CONCLUSIONI – Che dieta fare?

## Suggerimenti/ipotesi per GSD III

- NO zuccheri a riposo
- Dieta HF-HP è necessaria per garantire sufficiente energia
- NO maizena (effetto troppo di lunga durata)
- La dieta deve essere probabilmente adattata individualmente secondo l'attività svolta per garantire sufficiente energia durante esercizio fisico ma non accumulo di carboidrati nei tessuti

# CONCLUSIONI – Che dieta fare?

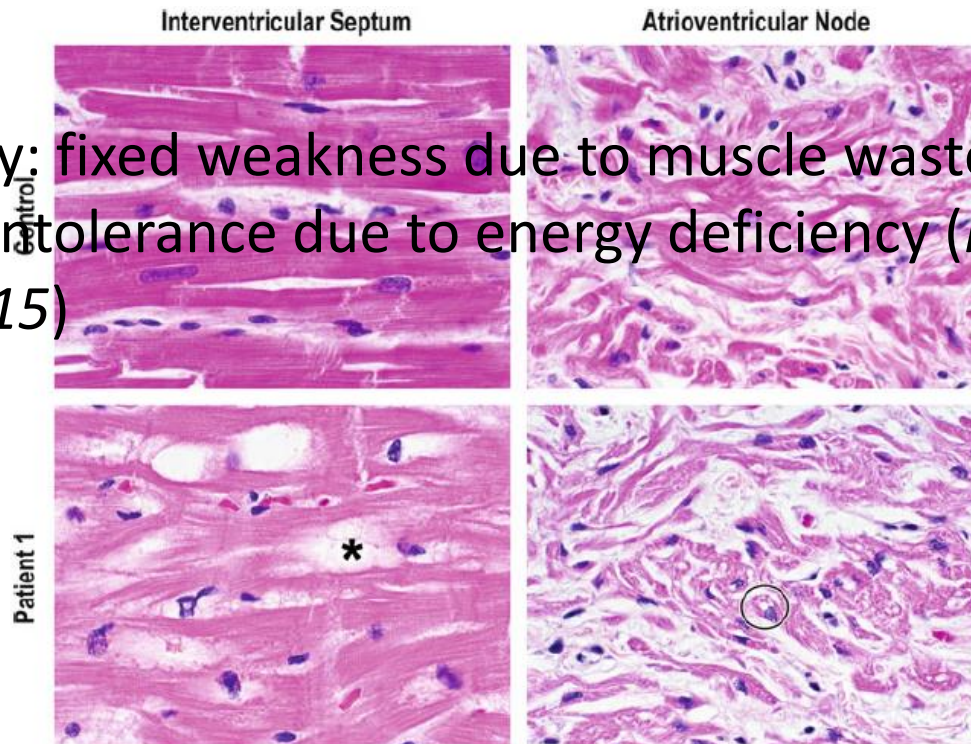
## Suggerimenti/ipotesi per GSD III

Studi di fisiologia (consumo di ossigeno, reclutamento muscolare) a riposo e durante sforzo, con diete diverse, potrebbero aiutare a comprendere meglio e a dare indicazioni più precise sulla dieta









# What is known in GSD III

- Cardiomyopathy with left ventricular hypertrophy is a common finding with variable severity and progression (*Austin et al JIMDR 2012*). Probably worsening with age but no longitudinal studies.

Myopathy: fixed weakness due to muscle waste but also exercise intolerance due to energy deficiency (*Preisler et al 2013, 2015*)



# Perché la dieta iperproteica non è sufficiente epr mantenere energia nei bambini GSD III ?

	ADULTS 	CHILDREN 
ABSOLUTE CALORIC INTAKE/DAY	MORE	LESS
25-30% PROTEIN	150-250 Gr 	75-150 Gr 
NEED PROTEIN/kg/day for building up body mass	LESS 	MORE 
EXTRA PROTEINS SPARED TO MAKE GLUCOSE	MORE 	LESS 



If we increase protein intake to 30% the caloric advantage is limited, mainly in children

## Effetti proteine e lipidi

- **Aumento proteine**
    - ridurre limit dextrin accumulation nelle cellule miocardiche (Sentner et al 2012)
    - stimolare la gluconeogenesi (Sentner et al 2012)
    - stimolare la sintesi proteica (Kishnani et al 2010)
- ➔ la dieta iperproteica nei bambini probabilmente non è sufficiente per mantenere la glicemia senza usare la maizena**



## Efficacia proteine e lipidi

- L'eccessivo apporto di carboidrati verosimilmente aumenta
  - Il deposito di glicogeno
  - la secrezione di insulina con conseguente inibizione della lipolisi e quindi dell'energia disponibile per le cellule miocardiche (Valayannopoulos et al 2011).
- La dieta chetogena verosimilmente stimola la generazione di ATP derivante dalla ossidazione acidi grassi e dalla chetolisi (Valayannopoulos et al 2011)



# Bibliografia

- Dagli AI, Zon RT McCune H et al. Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet. *JIMD* 32, 2009.
- Kishnani PS, Austin SL, Arn P et al (2010) Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 12: 446–463.
- Sentner CP, Calistan K, Vletter WB, Smit GPA (2012) Heart failure due to severe hypertrophic cardiomyopathy reversed by low calorie, high protein dietary adjustments in a Glycogen Storage Disease type IIIa patient. *JIMD Rep* 5: 13–16.
- Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB et al (2011) Successful Treatment of Severe Cardiomyopathy in Glycogen Storage Disease Type III with D,L-3-Hydroxybutyrate, Ketogenic and High-Protein Diet. *Pediatr Res* 70(6): 638-641.

CASE REPORT

## Improvement of Cardiomyopathy After High-Fat Diet in Two Siblings with Glycogen Storage Disease Type III

Alessandra Brambilla • Savina Mannarino •  
Roberta Pretese • Serena Gasperini •  
Cinzia Galimberti • Rossella Parini

Mayorandan et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2014) 9:196  
DOI 10.1186/s13023-014-0196-3



RESEARCH

Open Access

### Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy

2 maschi, 9 e 11 anni,  
carboidrati 10 g /die; proteine e grassi ad libitum.

# Dieta iperlipidica e iperproteica esperienze note

6 bambini età 2 mesi e 5,7,9, 9, 11 anni  
e 2 adulti.

Tutti hanno sospeso la maizena.

In tutti

CK diminuite, cardiomiopatia migliorata

# Domande: meglio dieta iperlipidica(HF) o dieta iperproteica (HP)?

- Sicuramente è bene ridurre i carboidrati il più possibile

*Ma* I bambini trattati con dieta iperproteica hanno bisogno la maizena per mantenere la glicemia.

*Invece* Quelli trattati con dieta iperlipidica e iperproteica mantengono glicemia senza maizena



QUESTO DIMOSTRA CHE I PAZIENTI TRATTATI CON DIETA SIA IPERLIPIDICA CHE IPERPROTEICA HANNO MAGGIORE DISPONIBILITA' ENERGETICA