

La Glicogenosi di tipo Ia ma non quella di tipo Ib è associata ad un aumentato rischio di Sindrome Metabolica Glycogen storage disease type Ia (GSDIa) but not Glycogen storage disease type Ib (GSDIb) is associated to an increased risk of metabolic syndrome: possible role of microsomal glucose 6- phosphate accumulation

Daniela Melis, Alessandro Rossi, Rosario Pivonello, Mariacarolina Salerno, Francesca Balivo, Simona Spadarella, Giovanna Muscogiuri, Roberto Della Casa, Pietro Formisano, Generoso Andria, Annamaria Colao and Giancarlo Parenti

Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:91 DOI 10.1186/s13023-015-0301-2

La glicogenosi di tipo I (GSDI; malattia di von Gierke) è dovuta a una disfunzione del complesso enzimatico della glucosio-6-fosfatasi, enzima che gioca un ruolo chiave nell'evoluzione della sindrome metabolica, partecipando alla regolazione della glicemia.

La sindrome metabolica (SM), una delle condizioni cliniche più comuni al giorno d'oggi, rappresenta una combinazione di fattori di rischio cardiometabolico tra cui: obesità viscerale, insulino-resistenza (IR), ipertensione, intolleranza al glucosio o diabete e dislipidemia.

Il complesso enzimatico glucosio-6-fosfatasi catalizza l'idrolisi del glucosio 6-fosfato (G6P) in glucosio e fosfato inorganico, è un sistema multiproteico localizzato nel reticolo endoplasmatico (RE) comprendente una subunità catalitica (G6PC) e un trasportatore per G6P (G6PT) codificato dal gene SLC37A4. Le mutazioni del gene codificante G6PC determinano l'instaurarsi della malattia di tipo Ia (GSDIa, MIM23.2200), con accumulo di glicogeno; mentre le mutazioni del gene SLC37A4 sono causa della malattia di tipo Ib (GSDIb, MIM23.2200). Dal momento che il complesso enzimatico glucosio-6-fosfatasi gioca un ruolo chiave nella glicogenolisi e nella gluconeogenesi, entrambi i disturbi sono caratterizzati da un profilo tipico metabolico con ipoglicemia a digiuno, epatomegalia, nefromegalia, iperlattacidemia, iperlipidemia, sovrappeso e iperuricemia. Complicanze a lungo termine includono: adenomi epatici, insufficienza renale e disfunzione neurocognitiva. Inoltre, i pazienti affetti da GSDIb generalmente presentano neutropenia e/o disfunzione dei neutrofili, con una conseguente suscettibilità alle infezioni batteriche e un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmuni. È stato precedentemente dimostrato come la disponibilità di G6P moduli direttamente l'attività dell'enzima 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -HSD1), implicato nello sviluppo di obesità idiopatica e SM. L'inibizione farmacologica di tale enzima è stata associata a effetti benefici su peso, glicemia e profilo lipidico nell'uomo. Nella GSDIa, l'eccesso di G6P nel RE è stato associato ad un aumento dell'attività di 11 β -HSD1, mentre nella GSDIb la mancanza di G6P nel RE (dovuta a carenza del trasportatore G6PT) è stata associata ad una ridotta attività di 11 β -HSD1. Si può quindi ipotizzare che i pazienti affetti da GSDIa siano a rischio di sviluppare la SM, al contrario i pazienti affetti da GSDIb non dovrebbero essere soggetti a questa complicanza. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza della sindrome metabolica e della resistenza all'insulina in pazienti affetti da GSDIa e GSDIb. Sono stati arruolati 17 pazienti affetti da GSDI afferenti al Dipartimento di Pediatria "Federico II" di Napoli: 10 (4 maschi e 6 femmine) affetti da GSDIa con età media di $12,10 \pm 1,50$ e 7 (2 maschi e 5 femmine) affetti

da GSDIb con età media di $14,90 \pm 2,20$. Questi pazienti sono stati seguiti per un periodo di 10 anni. Al termine dello studio i pazienti affetti da GSDIa risultavano essere 10 (4 maschi e 6 femmine) con età media di $24,60 \pm 1,50$ e quelli affetti da GSDIb risultavano essere 6 (2 maschi e 4 femmine) con età media di $25,10 \pm 2,00$. La diagnosi di GSDIa e GSDIb è stata basata sull'analisi delle mutazioni presenti sui geni G6PC e SLC37A4, rispettivamente. A tutti i pazienti è stato impostato un trattamento dietetico. I pazienti sono stati confrontati con gruppi di controllo sani sovrapponibili per età e sesso e ne sono stati raccolti i valori biochimici (glicemia a digiuno, trigliceridi, colesterolo, acido lattico e acido urico, bicarbonato, insulina) all'inizio dello studio, una volta all'anno durante il follow-up e alla fine dello studio. Sono stati registrati i seguenti parametri clinici: altezza, indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita, pressione sistolica e diastolica.

È stata registrata anche la compliance al trattamento dietetico o medico.

La sindrome metabolica è stata definita secondo le linee guida IDF (International Diabetes Federation) mentre per la valutazione quantitativa della resistenza all'insulina sono stati utilizzati: il metodo HOMA, l'indice di sensibilità all'insulina ISI, l'indice QUICKI e l'indice di adiposità viscerale VAI.

All'inizio dello studio, i pazienti GSDIa presentavano livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, acido lattico, acido urico e insulina più elevati rispetto ai controlli. I pazienti GSDIb presentavano livelli sierici di colesterolo serico significativamente inferiori, mentre livelli sierici di acido lattico e acido urico superiori rispetto ai controlli.

Il 20% dei pazienti GSDIa e nessun paziente GSDIb presentavano SM.

L'80% dei pazienti GSDIa e il 29% dei pazienti GSDIb presentavano resistenza all'insulina. Nei pazienti GSDIa i valori degli indici ISI e QUICKI risultavano essere significativamente inferiori rispetto a quelli dei controlli.

Durante i 10 anni di follow-up, 6 dei 10 pazienti GSDIa e 2 dei 7 pazienti GSDIb hanno mostrato un incremento dei livelli sierici di insulina in particolare durante pubertà e adolescenza.

Al termine dello studio, i pazienti GSDIa presentavano elevati valori di IMC (25.94 ± 1.10 vs 22.49 ± 1.06 , $p < 0.05$) e di circonferenza vita (95.08 ± 2.99 vs 77.90 ± 0.75 , $p < 0.001$), elevati livelli sierici di colesterolo, trigliceridi, acido lattico, acido urico e insulina, rispetto ai controlli. Nei pazienti GSDIb i livelli sierici di acido lattico e urico erano significativamente più elevati rispetto ai controlli ma i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi erano inferiori a quelli dei pazienti GSDIa. Il 60% dei pazienti GSDIa e il 33% dei pazienti GSDIb presentavano resistenza all'insulina.

Nei pazienti GSDIb i valori dell'indice ISI risultavano essere significativamente più elevati rispetto a quelli dei controlli e rispetto a quelli dei pazienti GSDIa; nei pazienti GSDIa i valori dell'indice QUICKI risultavano essere inferiori rispetto a quelli dei controlli e i valori dell'indice VAI erano significativamente più elevati sia nei pazienti GSDIa che GSDIb rispetto ai controlli.

Gli autori hanno ipotizzato che nei pazienti affetti da GSDIa un eccesso di G6P nel RE delle cellule epatiche possa aumentare l'attività dell'enzima 11β -HSD1 causando IR e SM. Al contrario nei pazienti GSDIb i bassi livelli di G6P consentirebbero di ridurre l'attività di 11β -HSD1, determinando una maggiore sensibilità all'insulina.

In conclusione, in seguito ai risultati ottenuti, è stato dimostrato che i pazienti arruolati affetti da GSDIa presentano resistenza all'insulina e un aumentato rischio di sviluppare sindrome metabolica. Gli autori hanno voluto sottolineare l'importanza di una precisa valutazione metabolica di routine nella gestione dei pazienti affetti da GSDIa e hanno voluto evidenziare le differenze tra GSDIa e GSDIb, consigliando di trattarle come patologie differenti.