

Resistenza all'insulina nella Glicogenosi di tipo Ia: possibile associazione tra carboidrati e mitocondri?

*(Insulin-resistance in glycogen storage disease type Ia: linking carbohydrates and mitochondria?)
Rossi A, Ruoppolo M, Formisano P, Villani G, Albano L, Gallo G, Crisci D, Moccia A, Parenti G,
Strisciuglio P and Melis D J Inherit Metab Dis. 2018 Feb 12*

La glicogenosi di tipo I (GSDI) è una malattia metabolica ereditaria dovuta a una disfunzione nel sistema della glucosio-6-fosfatasi (G6P), tappa chiave nella regolazione della glicemia.

Le mutazioni nel gene G6PC (17q21) causano un deficit della subunità catalitica G6P-alfa che si esprime solo a livello del fegato, dei reni e dell'intestino (GSDI di tipo a); mentre le mutazioni nel gene SLC37A4 (11q23) causano un deficit del trasportatore di G6P (G6PT) o della G6P translocasi, ad espressione ubiquitaria (GSDI tipo b). La malattia è caratterizzata da intolleranza al digiuno, ritardo della crescita ed epatomegalia da accumulo di glicogeno e grassi a livello del fegato.

Il trattamento dietetico ha lo scopo di evitare l'ipoglicemia rendendo quindi disponibile una quantità di glucosio sufficiente alle esigenze metaboliche dell'organismo per evitarne i sintomi acuti, migliorando l'aspettativa di vita. La terapia nutrizionale consiste in pasti frequenti durante il giorno, alimentazione enterale notturna (continuous nocturnal gastric drip-feeding: CNGF) e assunzione orale di amido di mais crudo (uncooked cornstarch: UCCS) o modificato. In entrambe le forme di GSDI è presente un blocco nelle fasi finali della gluconeogenesi e della glicogenolisi, suggerendo una possibile disfunzione metabolica a livello mitocondriale.

I pazienti affetti da GSDIa presentano un alto rischio di sviluppare resistenza all'insulina (IR), generalmente associata anche a un eccessivo intake di zuccheri attraverso il trattamento dietetico (l'alimentazione notturna e l'assunzione di mais crudo influiscono comunque diversamente sui livelli di glucosio e di insulina ematici). Negli ultimi anni è emerso come i mitocondri possano avere un ruolo nello sviluppo dell'IR e della sindrome metabolica (SM). Studi hanno dimostrato la presenza dell'associazione tra anomalie mitocondriali e diabete di tipo 2 (T2D); nel T2D l'ossidazione anomala degli acidi grassi potrebbe essere conseguenza della ridotta attività del ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA) o della somministrazione eccessiva di acidi grassi a livello mitocondriale. Deficit mitocondriali possono motivare la presenza di anomali livelli di acetilcarnitina (ACs) nel plasma e di acidi organici nelle urine (UOA).

Lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare il metabolismo mitocondriale

nei pazienti affetti da GSDI e il possibile ruolo del deficit mitocondriale nello sviluppo di IR.

Sono stati arruolati 14 pazienti affetti da GSDIa e 7 affetti da GSDIb e rispettivamente 28 e 14 controlli sani, ai quali sono stati dosati markers ematochimici (glucosio, trigliceridi, colesterolo, lattato, acido urico, bicarbonato, AST, ALT e insulina). Sono stati inoltre registrati parametri metabolici plasmatici e urinari (ACs, UOA e markers associati a IR), al fine di rilevare errori nel TCA o nella ossidazione degli acidi grassi. Inoltre è stata studiata l'associazione tra tali metaboliti e l'IR. Sono state eseguite misurazioni antropometriche come peso, altezza e circonferenza della vita ed è stato calcolato l'indice di massa corporea (body mass Index: BMI). È stata inoltre registrata la compliance al trattamento dietetico. Nei pazienti affetti da GSDIa, BMI e circonferenza della vita sono risultati più elevati rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,001$). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i pazienti affetti da GSDIb e i controlli. I pazienti GSDIa hanno mostrato livelli ematici di colesterolo, trigliceridi, lattato, acido urico, AST, ALT e insulina superiori ($p < 0,001$), mentre livelli inferiori di bicarbonato sierico ($p < 0,05$) rispetto al gruppo di controllo. I pazienti con GSDIb hanno mostrato livelli di colesterolo sierico significativamente inferiori ($p < 0,01$) e livelli di lattato ($p < 0,05$) e acido urico ($p < 0,01$) superiori rispetto a quelli misurati nei soggetti sani. È stata registrata una buona compliance al trattamento dietetico in 9 pazienti GSDIa e in 6 GSDIb. I pazienti GSDIa hanno mostrato indici associati all'insulino resistenza superiori: HOMA- IR ($p < 0,001$) e VAI ($p < 0,01$), e altri inferiori: QUICKI ($p < 0,001$) e ISI al basale ($p < 0,001$), livelli più alti di ACs, un'escrezione urinaria di numerosi acidi organici aumentata rispetto ai controlli. Nei pazienti con GSDIb è stata osservata solamente un'aumentata escrezione urinaria di lattato, suberato e 3-metilgutarato. Non sono state osservate differenze significative nei livelli di ACs plasmatica e di UOA tra pazienti con buona compliance e scarsa compliance alla dieta.

Se il profilo metabolico anormale osservato nei pazienti affetti da GSDIa sia secondario al disturbo metabolico oppure al trattamento dietetico non è ancora del tutto chiaro. Sicuramente è ben noto l'effetto dannoso dell'elevata assunzione di carboidrati e/o lipidi sui mitocondri. I dati qui presentati hanno mostrato per la prima volta la presenza di una compromissione mitocondriale nei pazienti affetti da SDIa. Gli autori dello studio ipotizzano che il difetto metabolico (cioè il deficit di G6P) possa provocare un danno mitocondriale alla presenza di condizioni scatenanti (ad esempio una dieta ricca di carboidrati). I risultati ottenuti supportano inoltre l'ipotesi dell'esistenza di un legame tra il deficit mitocondriale e lo sviluppo di IR e fanno luce su nuovi potenziali bersagli terapeutici per tale patologia. Un controllo metabolico ottimale è fondamentale per mantenere i livelli di colesterolo e trigliceridi entro i limiti di normalità e preservare i mitocondri. Le molecole che sostengono la funzione mitocondriale (ad esempio carnitina, coenzima Q10, vitamina E) potrebbero essere prese in considerazione per assicurarne l'efficienza e per prevenire l'eventuale progressione della IR.