



Controllo glicemico e possibili complicanze in soggetti svizzeri affetti da Glicogenosi di tipo I

(Glycemic control and complications in glycogen storage disease

type I: Results from the Swiss registry)

Kaiser N, Gautschi M, Bosanska L, Meienberg F, Baumgartner MR, Spinass GA, Hochuli M.
Molecular Genetics and Metabolism, 2019

La glicogenosi di tipo I (GSD di tipo I), o malattia di Von Gierke, è dovuta a una disfunzione del complesso enzimatico glucosio-6-fosfatasi (G6P), tappa chiave della regolazione dei livelli di glucosio nel sangue. Il deficit può interessare sia la subunità catalitica dell'enzima G6P (GSD di tipo Ia), sia il trasportatore di G6P (GSD di tipo Ib). L'ipoglicemia e la scarsa tolleranza al digiuno sono le caratteristiche principali di tale condizione patologica. Si riscontrano inoltre acidosi, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperuricemia e complicanze a livello di diversi organi (epatomegalia e adenomi epatici, malattia renale cronica e scarsa densità ossea/osteoporosi). Lo scarso controllo metabolico sembra possa aumentare il rischio di sviluppare tali complicanze, sebbene tra i pazienti sia presente una grande eterogeneità interindividuale. La presa in carico dei pazienti ha quindi come scopo primario quello di evitare l'ipoglicemia mantenendo livelli normali di glucosio nel sangue ($\geq 3.5-4$ mmol/l, in accordo con le linee guida Americane ed Europee); evitare l'acidosi attraverso l'assunzione limitata di fruttosio e galattosio e l'assunzione orale di bicarbonato; evitare l'ipertrigliceridemia, l'iperuricemia e le complicanze epatiche. In presenza di microalbuminuria, deve essere avviata una terapia mirata alla protezione renale con gli inibitori dell'enzima di conversione. Il trattamento d'elezione dei pazienti affetti da GSD di tipo I è rappresentato da una dieta personalizzata, che assicuri una regolare assunzione di carboidrati. Generalmente il trattamento dietetico consiste nell'assunzione di amido di mais non cotto (UCCS) o nella nutrizione enterale notturna; in alcuni pazienti selezionati è possibile utilizzare carboidrati alternativi a lento assorbimento assicurando un buon controllo glicemico. I sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) sono sempre più utilizzati nel campo dei disturbi epatici con accumulo di glicogeno e hanno dimostrato di rappresentare uno strumento prezioso per la gestione quotidiana dei pazienti con GSD di tipo I, consentendo il costante monitoraggio dei livelli glicemici. In Svizzera è stato compilato un registro riguardante i soggetti affetti da GSD con coinvolgimento epatico. Questo registro, incentrato principalmente sulla GSD di tipo I, contiene dati dettagliati relativi al trattamento dietetico, al controllo glicemico, alle

complicanze della malattia e ai fattori psicosociali dei pazienti. Lo scopo dello studio qui presentato è stato quello di valutare la qualità del trattamento dietetico e del controllo glicemico in una coorte di pazienti con GSD di tipo I afferenti a diversi centri metabolici di ospedali universitari svizzeri, in relazione alla presenza delle tipiche complicanze a lungo termine. Sono stati arruolati 25 pazienti (22 GSD Ia e 3 GSD Ib) di età media pari a 20 anni, la sintomatologia associata all'ipoglicemia è stata valutata attraverso la somministrazione di questionari (nei pazienti di età superiore a 10 anni). Il controllo glicemico è stato valutato attraverso misurazione capillare e/o CGM con specifici strumenti diagnostici (1 volta all'anno, nell'ambito delle normali visite cliniche). I dati provenienti dal registro svizzero delle malattie da accumulo di glicogeno sono stati analizzati trasversalmente. Sebbene il mantenimento dell'euglicemia sia l'obiettivo primario del trattamento dietetico, nella coorte presa in esame solo pochi pazienti (n =3) hanno eseguito regolarmente misurazioni capillari della glicemia a casa. La valutazione del controllo glicemico attraverso CGM è stata eseguita in 14 pazienti. I sintomi probabilmente associati all'ipoglicemia sono stati riscontrati in 13 pazienti, mentre 10 soggetti non hanno segnalato alcun sintomo associato. Nei 14 pazienti sottoposti a CGM è stata riportata una proporzione sovrapponibile di soggetti senza i sintomi associati a ipoglicemia. La misurazione attraverso CGM ha rivelato episodi di bassi livelli di glucosio (< 4 mmol/l) in tutti i pazienti, indipendentemente dalla presenza di sintomi. Nei pazienti con episodi di bassi livelli di glucosio nel sangue più frequenti, con un'area sotto la curva (AUC) ≥ 0.05 mmol/l/die, i sintomi associati sono stati riportati meno frequentemente rispetto al gruppo di pazienti con AUC < 0.05 mmol/l/die. Episodi associati a elevati livelli di glucosio postprandiali (> 8 mmol/l) sono stati riscontrati in 11 pazienti, ma con una durata inferiore rispetto ai periodi di ipoglicemia. I pazienti con GSD di tipo Ia con adenomi epatici (n = 9, 41%) hanno mostrato una frequenza maggiore di bassi livelli ematici di glucosio e un'area sotto la curva (AUC) maggiore rispetto ai pazienti senza adenomi (frequenza $2,7 \pm 0,8$ contro $1,5 \pm 0,7$ al giorno, AUC $0,11 \pm 0,08$ rispetto a $0,03 \pm 0,02$ mmol/l/die; $p < 0,05$). Anche la presenza di microalbuminuria è risultata essere associata alla frequenza di bassi livelli di glucosio nel sangue. Inoltre gli z-score riguardanti la densità ossea sono risultati essere correlati negativamente con i livelli ematici di lattato. I risultati dello studio qui presentato confermano la presenza di frequenti episodi di ipoglicemia nei pazienti (adolescenti e adulti) affetti da GSD di tipo I e che la qualità del controllo dei livelli di glucosio sia strettamente associata alla presenza di complicanze a lungo termine, ad esempio adenomi epatici. Sebbene l'ipoglicemia a digiuno sia l'anomalia metabolica primaria nella GSD di tipo I, solo una minoranza dei pazienti della presente coorte ha regolarmente monitorato la propria glicemia a casa, che può aver rappresentato un grave ostacolo per l'adeguamento del trattamento dietetico. L'aumento della frequenza dell'autocontrollo della glicemia rimane un obiettivo importante da inserire nell'educazione del paziente. I dispositivi per il CGM rappresentano un utile supporto quotidiano per ottimizzare la terapia dietetica e di conseguenza per migliorare le condizioni dei soggetti affetti da GSD di tipo I.