



## La glicogenosi di tipo Ia è associata a un non corretto funzionamento del metabolismo della vitamina A ed a elevati livelli sierici di retinolo

(Glycogen storage disease type 1a is associated with disturbed vitamin A metabolism and elevated serum retinol levels)

Ali Saeed<sup>1,2</sup>, Joanne A. Hoogerland<sup>3</sup>, Hanna Wessel<sup>1</sup>, Janette Heegsma<sup>1,4</sup>, Terry G.J. Derks<sup>5</sup>, Eveline van der Veer<sup>4</sup>, Gilles Mithieux<sup>6,7,8</sup>, Fabienne Rajas<sup>6,7,8</sup>, Maaïke H. Oosterveer<sup>3</sup> and Klaas Nico Faber<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>2</sup>Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Bahauddin Zakariya University Multan, Pakistan,

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>Laboratory Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>5</sup>Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, Center for Liver Digestive, and Metabolic Diseases, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>6</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1213, Lyon F-69008

<sup>7</sup>Université de Lyon, Lyon F-69008, France

<sup>8</sup>Université Lyon 1, Villeurbanne F-69622, France

*Human Molecular Genetics, 2020*

La glicogenosi di tipo Ia (GSD Ia) è una malattia da accumulo di glicogeno determinata da una mutazione a livello del gene G6PC che codifica per la subunità catalitica dell'enzima glucosio-6-fosfatasi (G6P) coinvolto nella della regolazione della glicemia. Il difetto dell'enzima non permette la liberazione di glucosio dal glicogeno che, in questo modo, si accumula principalmente a livello epatico. La GSD Ia è associata a diversi sintomi tra cui l'intolleranza al digiuno, la steatosi epatica e l'iperlipidemia. Inoltre, i pazienti possono presentare bassi livelli di vitamina D, con conseguente aumento del rischio di fratture e osteoporosi, a causa della scarsa adesione ai piani dietetici raccomandati, del malassorbimento intestinale e di altre disfunzioni a livello metabolico. Anche la vitamina A (retinolo) è coinvolta nella GSD Ia. Tale vitamina gioca un ruolo importante nei meccanismi fisiologici riguardanti: vista, differenziamento cellulare, sistema immunitario e altri processi metabolici e viene principalmente accumulata nel fegato (il secondo sito di deposito è il tessuto adiposo bianco). Il danno epatico associato alla GSD Ia potrebbe determinare la perdita del controllo omeostatico della vitamina A da parte del fegato, provocando o aggravando sintomi correlati alla malattia.

Lo scopo principale dello studio è quello di confermare la compromissione del metabolismo della vitamina A nell'uomo e in modelli murini affetti da GSD Ia. Gli autori hanno arruolato 22 soggetti con GSD Ia e 20 soggetti sani ai quali sono stati dosati i livelli sierici di retinolo. Inoltre, modelli murini con il gene G6PC mutato sono stati utilizzati per studiare e quantificare livelli sierici e tissutali di retinolo, colesterolo, trigliceridi, specifiche proteine e altri composti.

I risultati delle analisi indicano come, nei soggetti e nei topi con GSD Ia rispetto ai controlli, ci sia una mal regolazione del metabolismo della vitamina A, portando all'incremento del retinolo sierico e un concomitante aumento dei livelli circolanti della proteina che lo lega e ne permette il rilascio in circolo (RBP4). Allo stesso tempo si osserva una riduzione del retinolo presente nel fegato e nel tessuto adiposo bianco, mentre i depositi epatici di vitamina A (retinil palminato) risultano inalterati.

Questo studio mostra per la prima volta l'associazione tra la GSD Ia e un metabolismo alterato della vitamina A determinando elevati livelli circolanti di retinolo. Tale condizione, se persistente, porterebbe alla comparsa di alcuni sintomi osservati nei pazienti affetti da GSD Ia, come osteoporosi e steatosi. Gli autori suggeriscono di tenere sotto controllo l'eventuale ipervitaminosi A, monitorando costantemente i livelli di retinolo nei pazienti con GSD Ia.