

Dieta chetogenica per Glicogenosi tipo 5

Trial multicentrico randomizzato

Work in progress!

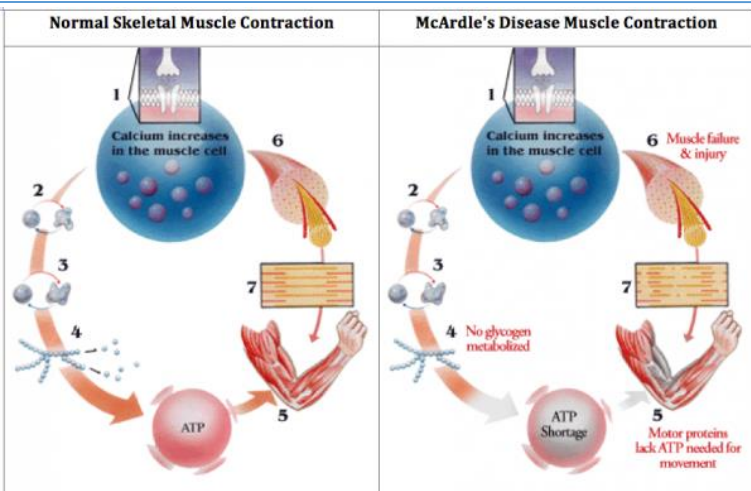
Andrea Martinuzzi

IRCCS Medea, Polo Regionale Veneto,

15 Giugno 2019



GSD5 (McArdle)



intolleranza all'esercizio, fatica, dolore e crampi muscolari, episodi di mioglobinuria da sforzo con limitazione dell'autonomia del soggetto (Insufficienza renale), **miopatia**, ipostenia (>cingolo scapolare). **Triggers**: alzare pesi, correre. Beneficio nel riposo.

«Second wind»: dipendenza dal glucosio dopo i primi 5-10' di sforzo, riduzione del potere aerobio.

Esercizio prolungato: danno muscolare, rabdomiolisi, mioglobinuria, Insufficienza renale acuta (grave).

Debolezza muscolare fissa nel 25% dei soggetti.

Diagnosi difficile, talvolta fatta dopo un episodio di rabdomiolisi.

Comorbidità: diabete mellito, patologie cardiovascolari. sovrappeso

Esperienze di Supplementazione Dietetica in GSD5

- Creatina
- Glucosio
- trigliceridi a corta (SCTs) e media (MCTs) catena
- Interventi anaplerotici
- Dieta iperproteica
- Dieta iperglucidica
- diete Chetogeniche

Problemi relativi alla supplementazione glucidica

- Inapplicabile in caso di sforzi imprevisti
- Non pratica in ogni circostanza
- Controindicata in soggetti con intolleranza glucidica
- Non noto effetto sul quadro miopatico
- a lungo andare può peggiorare l'aumento di peso



Clinical data EUROMAC registry

	Italian					EU				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
Age at visit	35	38.4	16.2	11	60	212	44.2	17.5	10	81
BMI	20	25,95	3,24	19,65	31,58	199	25,71	5,55	13,6	52,79
CK at rest	28	3612	6402	310	32394	141	2494	4050	3	32000

Diete «sbilanciate»

Iperproteica

- Slonim 1985: 1 paziente valutato dopo 3 aa di dieta iperproteica e training motorio: **riscontro aneddótico di miglior performance di esercizio**
- Jensen 1990: 1 paziente valutato dopo 6 settimane di dieta 28% proteine/ 43% glucidi/29% grassi: **miglioramento del 25% del maximal workload, Pi/PCr ratio da 3.1 a 1.5**
 - Non osservati analoghi risultati con infusione di Aa

Iperglucidica

- Vissing 2007, Andersen 2008: 7 pazienti randomizzati per 3 gg di dieta (7 gg washout e crossed over):
 - 60% glucidi/15% proteine/20% grassi
 - 55% proteine/30% glucidi/15% grassi**Riduzione della FC, aumento della VO₂ di picco, con dieta iperglicidica, performance di esercizio 25% più bassa con dieta iperproteica**

Esperienze pubblicate di diete iperlipidiche o KD

- 1 paziente per 3 gg in dieta iperlipidica (Viskoper 1975)
 - Soggettiva sensazione di maggior forza e benessere
- 1 paziente in dieta 80%grassi 14% proteine per 1 anno (Busch 2005, Vorgerd 2007)
 - Miglioramento della tolleranza allo sforzo, ridotta CK, **nessuna modifica alla ^{31}P -NRS**
- 4 pazienti in KD (70% grassi 20% proteine per 18 mesi (Schoser 2008)
 - 1 drop-out; riduzione della CK, performance all'esercizio invariata.
 - **Nessuno dei 3 pazienti ha scelto di continuare la dieta**

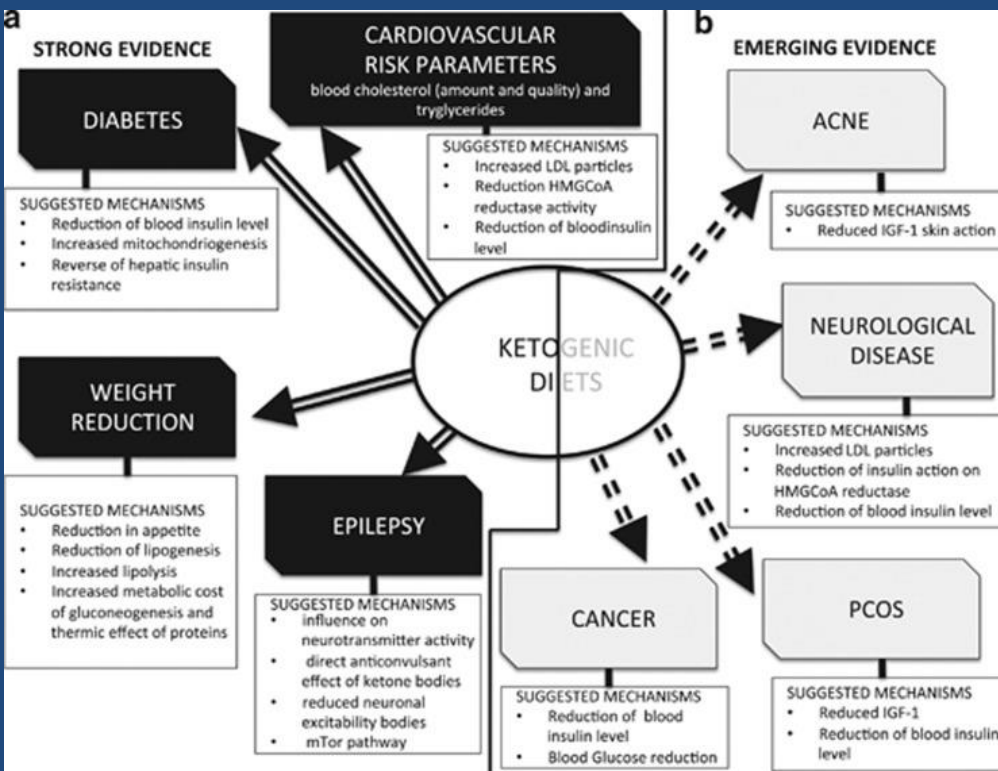
Nel frattempo...

- Esperienze personali di pazienti in LCKD
 - Social media (facebook group >600 membri)
 - Oltre 200 pazienti che spontaneamente hanno adottato una LCKD:
 - 79% descrivono un miglioramento nelle ADL
 - 69% di sentono «sempre in second wind»
 - 76% miglior performance motoria
- Report di singoli casi di GSD5 gestiti con LCKD
 - Reason, J rare dis 2017
- Google search (31/5/19)
 - Ketogenic diet & McArdle: 103000
 - McArdle & Ketogenic diet: 111000

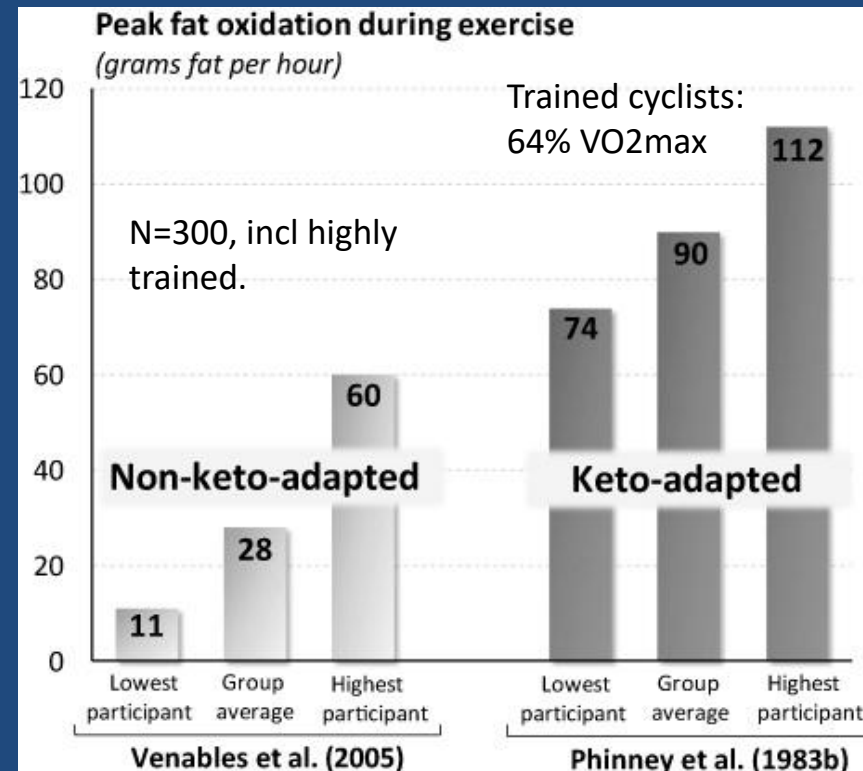
Quali benefici potenziali da una dieta povera di carboidrati e ricca di lipidi (chetogenica)?

Terapeutici

Performance



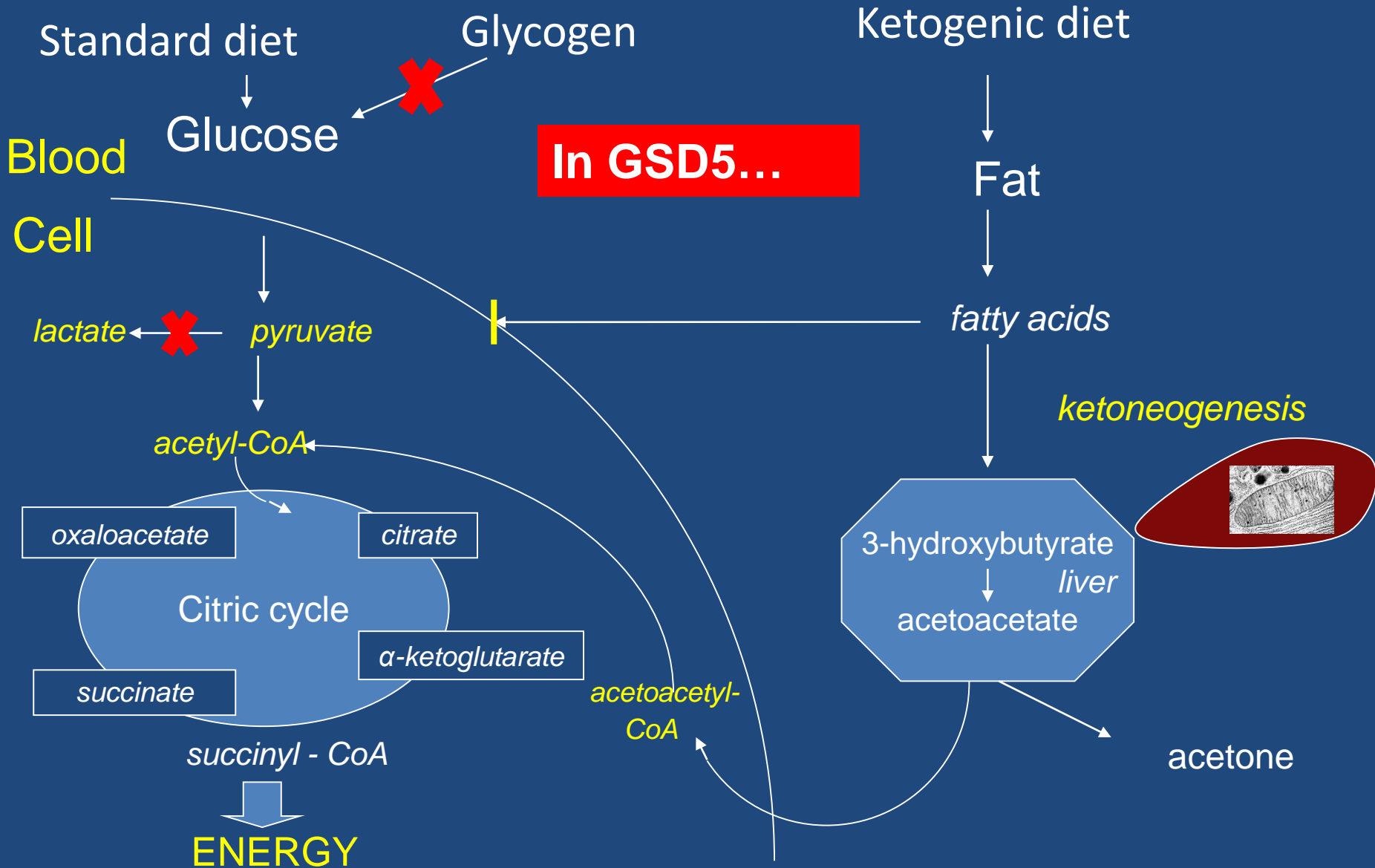
Paoli et al, 2013. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. E J Clin Nutr. 67:789-796



Volek, Noakes & Phinney, 2015. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. EJAP 15:1, 13-20

Dieta Chetogenica

Ketoneogenesi (produzione di corpi chetonici)



Letizia: funziona e si può

- Nel 2014, alla Mayo Clinic ci hanno detto che la nostra bimba di nove anni era affetta da Glicogenosi di Tipo V, confermata poi geneticamente, e ci hanno raccomandato di cambiare la sua alimentazione con una **dieta ricca di carboidrati** e zuccheri suddivisi in pasti frequenti. Per sette mesi abbiamo seguito con precisione queste indicazioni e Letizia è passata da avere leggeri sintomi della malattia alla sedia a rotelle, con dolori continui e una profonda stanchezza.
-
- Abitando in Svezia conoscevamo la chetogenica perché lì è uno stile di vita molto diffuso; quindi ho pensato di provare questa dieta su tutta la famiglia, nella speranza che Letizia ne traesse un piccolo beneficio. Con mia enorme sorpresa, dopo soli tre giorni, si è svegliata dicendomi “mamma sono guarita!” e chiedendomi di andare a scuola a piedi. Ho quindi avvisato i medici che si sono preoccupati, ma, fatti i doverosi controlli, hanno visto che i grassi, trasformati in chetoni, erano una fonte di energia alternativa agli zuccheri; quindi si bypassava il problema dell'inaccessibilità del glicogeno. Tutto questo si vedeva chiaramente dall'abbassamento del CPK che, nonostante l'aumentata attività di Letizia, tornata ad una vita normale, si era ridotto ad un decimo dei valori misurati prima. Se siete preoccupati per la difficoltà di seguire una dieta a lungo termine, sappiate che non c'è niente di più difficile della malattia; quindi nessuno più di voi ha la capacità e la motivazione per affrontare una chetogenica. Vi sto parlando di piatti buonissimi, di ricette molto semplici e veloci, ne potrete facilmente trovare. Questo tipo di alimentazione non richiede alcun prodotto speciale, non vi obbliga a pesare nulla e potrete mangiare quanto e quando vorrete, semplicemente evitando carboidrati e zuccheri ed avendo l'accortezza di condire i vostri piatti generosamente. In questi cinque anni abbiamo viaggiato in tutto il mondo, siamo andati al ristorante e in vacanza, sempre tutti felicemente in chetosi.



THE FUTURE OF NUTRITION IN MCARDLE DISEASE

WORKSHOP AGENDA MRC Centre for Neuromuscular Diseases Seminar Room – ground floor

Each session will allow ample time for discussion.

Friday 16th November 2018

Survey (2016): **107 risposte.**

66% ha provato LCKD 34% mai provata (perché?)

42% regolarmente

76% riporta miglior performances

78% 20 g carboidrati/die, 1.5-3 mmol BOHB

40% difficoltà di mantenimento

difficile, poco appetitosa, non conveniente, richiede volontà

Preoccupazioni:

aumentato rischio cardiovascolare,
sovraesposizione ad esercizio (anaerobio),
possibile presenza di «non responders» (?)

Punti critici

- Poiché il 95% delle attività giornaliere NON avviene in «second wind», colmare la difficoltà iniziale pre-SW è l'obiettivo primario
- Livelli di chetosi?
- Quale dieta LCKD? (standard, Atkins, MCT, LGIT)
- Integratori o no? (MCT, Keto...)
- Violazioni? (NO LCKD ciclica!)
- Effetti a lungo termine?
 - Microelementi, crescita, aterosclerosi, modificazioni microbiota ...

Dieta chetogenica nella malattia di McArdle: trial multicentrico randomizzato

- **Proponente:** Dott. Andrea Martinuzzi
- **Progetto** 5/1000
- **Area di ricerca:** Neuroscienze cliniche dell'età evolutiva in ambito riabilitativo (neuropatologia, neurofisiopatologia e riabilitazione)
- **Ente capofila:** IRCCS "E. MEDEA" – Associazione La Nostra Famiglia
- **Altri enti coinvolti:** Università di Pisa, Università di Messina
- **Durata mesi:** 24
- **Tipologia di progetto:** Clinico-interventistico.

I. Testare l'**efficacia** di una dieta chetogenica (in grado di determinare una concentrazione di BOHB tra le 2 e le 4 mmol/l) caratterizzata da una ridotta proporzione di glucidi (<20% delle calorie giornaliere), una quantità di proteine >1g/Kg/die e il rimanente apporto calorico garantito da lipidi, su un gruppo di soggetti con diagnosi molecolare accertata di GSD5

II. Valutare la **tollerabilità** in 6 mesi di un regime dietetico chetogenico personalizzato in una coorte italiana di soggetti con GSD5

Criteri di inclusione

- **Adulti**
- **Diagnosi molecolare accertata di GSD5**
- **Disponibilità alla valutazione funzionale con cicloergometro**
- **Assenza di controindicazioni assolute a regime dietetico chetogenico**
- **Donne in età feconda in concomitanza di un metodo contraccettivo efficace per la durata dello studio**

Criteri di esclusione

- **insufficienza epatica o renale**
- **Gravidanza**
- **Diabete tipo 1**
- **difetto di carnitina**
- **difetto di CPT2**
- **difetti della beta ossidazione**
- **difetto di Piruvato carbossilasi**
- **insufficienza cardiaca**
- **altre condizioni che impongano una dieta bilanciata.**

N. totale soggetti/pazienti: 36

N. soggetti/pazienti per centro: 12

Informativa + Consenso informato

EFFICACIA

End points primari:

- aumento della VO_2 durante test da sforzo aerobio di >20%

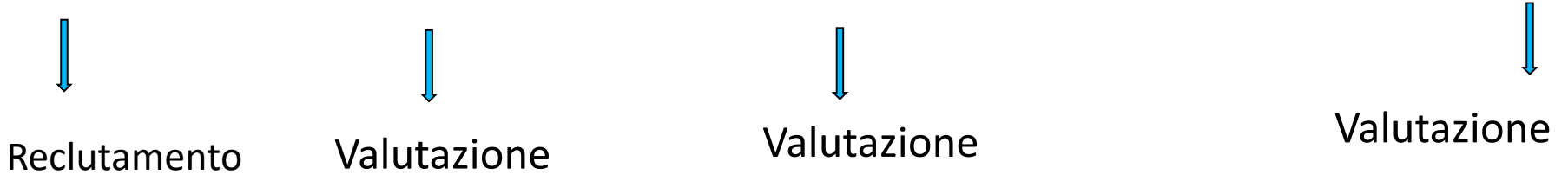
End points secondari:

- W massimale alla prova da sforzo
- distanza percorsa al 12mWT
- livello di CK ematica
- modificazioni de punteggio di Disabilità (WHO-DAS 2.0 score)
- modificazione della Qualità di vita (SF36)

TOLLERABILITA'

- n° di drop outs nel periodo di studio
- diario eventi avversi

Disegno dello studio



Prelievo ematico: Emocromo, Albumina, Lipidi: colesterolo totale, HDL, trigliceridi, Ca²⁺, Fosfatemia, Vitamina D, Fx epatica: AST, ALT, gGT, bilirubina, azotemia, creatininemia, Glicemia, Creatin fosfochinasi, Mioglobina sierica, Acil Carnitina e carnitina ematica (solo T0)

Prelievo ematico, Parametri vitali, Anamnesi, EON, Val. dietologica, 12MWT, SF36, WHO DAS 2.0, Test da sforzo, Test di gravidanza, Diario alimentare/EA/peso+sangue, **Consegna di glucometro e relativo diario dei valori BOB e glicemia**, Lettera per MMG

Alitosi, Nausea, Vomito, Diarrea, Stipsi, Inappetenza, Letargia

Glicemica, Chetonemia, Peso

RECLUTAMENTO

Spiegazione del protocollo, firma del Consenso Informato

Redazione del diario alimentare (pre-dieta)

Verifica della eleggibilità

Esami ematici e clinici preliminari

RANDOMIZZAZIONE

Colloquio con la Dietista (se randomizzato a LCKD anche per indicazione eventuali integratori)

Se selezionato per controllo prosegue dieta come al solito

PROVA DA SFORZO e TEST CLINICI

Presso i centri collaboranti

Consegna del glucometro (per i soggetti selezionati LCKD)

INDUZIONE

2 settimane per raggiungere il target di chetosi (2-4 mmol/l BOHB)

Prosecuzione dieta per altre 22 settimane con controllo al glucometro 1/sett per il primo mese poi 1/mese

Diario eventi avversi

RIVALUTAZIONE

Ripetizione prova da sforzo e test clinici

TELETHON 2019: p1345

Ketogenic diet in McArdle disease: a multicentric randomized single blind controlled trial

Conegliano, Messina, Pisa, Verona, Milano, Torino

72 soggetti da reclutare

Budget comprensivo dell'eventuale supplementazione con integratori

*In attesa di valutazione: risultati
attesi per Luglio*

High on fat, low on evidence: the problem with the keto diet



© Getty Images