

Sicurezza ed efficacia della terapia con amido di mais modificato nella Glicogenosi di tipo I

(Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I)

Katalin M. Ross, Laurie M. Brown, Michelle M. Corrado, Tayoot Chengsupanimit, Latravia M. Curry, Iris A. Ferrecchia, Laura Y. Porras, Justin T. Mathew, David A. Weinstein

JIMD Reports

La glicogenosi di tipo 1 (GSDI) o malattia di von Gierke comprende un gruppo di malattie metaboliche ereditarie in cui possono essere identificati due sottotipi: GSD tipo Ia, caratterizzata dal deficit dell'enzima glucosio-6-fosfatasi (G6Pase, G6PC gene) e GSD tipo Ib, determinata da un difetto nel trasportatore del glucosio-6-fosfato (G6PT, SLC37A4 gene).

L'incapacità di rilasciare il glicogeno in glucosio durante i periodi di digiuno determina uno stato di ipoglicemia. L'obiettivo primario del trattamento per la GSDI è quello di mantenere una normale concentrazione di glucosio nel sangue per prevenire l'ipoglicemia e l'acidosi associata. Nei primi anni '80 è stato introdotto l'amido di mais crudo come trattamento per il mantenimento di valori costanti di glicemia. L'amido di mais ha notevolmente migliorato la qualità della vita e l'outcome clinico dei pazienti con GSDI pur avendo una durata d'azione limitata, quasi tutti i pazienti necessitano infatti di una terapia ogni 3-5 ore circa e l'assunzione di amido di mais durante la notte è richiesta in oltre il 90% dei pazienti per ottenere un controllo metabolico ottimale.

Nel 2009 è stato introdotto un particolare amido di mais modificato chiamato amido di mais ceroso a rilascio prolungato, tale prodotto è stato approvato nel Regno Unito per il trattamento di GSDI ed è stato rilasciato come alimento medico negli Stati Uniti nel 2012. Nessuno studio ha però valutato la sicurezza a lungo termine e l'efficacia di tale prodotto. L'obiettivo dello studio presentato è stato quello di dimostrare la sicurezza e l'efficacia dell'amido di mais modificato in pazienti affetti da GSDI. Sono stati perciò arruolati 106 soggetti: 93 soggetti con GSD Ia (43 maschi/50 femmine), 13 con GSD Ib (7 maschi/6 femmine) di età uguale o superiore a 5 anni. Dal 2012 al 2013 è stato proposto ai pazienti di provare il trattamento notturno a base di amido di mais modificato. I soggetti che hanno ottenuto un controllo metabolico ottimale con il trattamento con amido di mais modificato (maggiore di 2 o più ore rispetto a quello con amido di mais tradizionale) hanno avuto la possibilità di passare ad una fase di studio longitudinale. La somministrazione notturna ha seguito il protocollo descritto da Correia et al. (2008).

Poiché le dosi standard dell'amido di mais modificato non sono state determinate, il prodotto è stato assunto durante la notte ad un dosaggio calcolato sostituendo il carico di carboidrati di amido di mais tradizionale con una quantità paragonabile della nuova formulazione di mais ceroso. A tali pazienti è stato posizionato un catetere endovenoso e sono stati monitorati ad ogni ora i livelli di glucosio e lattato utilizzando rispettivamente YSI 2300 STAT Plus™ e lattato Analyzer (YSI Incorporated, Yellow Springs, Ohio). Concentrazioni di lattato maggiori di 5 mmol/L sono state definite come criteri limite per porre fine al trattamento, ma tali concentrazioni non sono mai state raggiunte. Per potere essere inclusi nel follow-up dello studio di sicurezza ed efficacia, i pazienti hanno dovuto consumare l'amido di mais a rilascio prolungato almeno 3 notti a settimana, inoltre tutti i pazienti hanno mantenuto la loro terapia con amido di mais tradizionale per tutta la giornata. Le dosi di amido di masi da assumere durante il giorno e la notte sono state modificate gradualmente nel corso dell'anno in base al monitoraggio domiciliare di glucosio allo scopo di mantenere tali concentrazioni superiori ai 75 mg/dl (4.2 mmol/L). Inoltre sono stati raccolti all'inizio dello studio e dopo dodici mesi i seguenti esami di laboratorio: aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), colesterolo, trigliceridi, acido urico, proteine totali e albumina. Per quanto riguarda la prima fase dello studio riguardante il trattamento notturno con amido di mais modificato, dei 106 soggetti è stata dimostrata l'efficacia della terapia che ha determinato un digiuno prolungato di due ore in 82 pazienti (88%) con GSD Ia e in 10 pazienti (77%) con GSD Ib. Il tasso di successo è stato del 95% per le donne e del 78% per i maschi. Dei pazienti che sono entrati nella fase longitudinale dello studio, i dati a lungo termine sono disponibili per 44 soggetti. 26 soggetti sono rimasti con la somministrazione di amido di mais modificato, ma i dati a lungo termine non possono essere ottenuti; 6 soggetti sono usciti dallo studio (1 GSD Ia e 5 GSD Ib) a causa della sospensione del prodotto sperimentale. Prima dell'inizio dello studio la durata media del digiuno notturno nei pazienti trattati con amido di mais tradizionale era di 4.2 ore mentre quella dei soggetti trattati con amido di mais a rilascio prolungato è di 7.8 ore ($p < 0.001$). Inoltre tutti i marker di laboratorio di controllo metabolico sono rimasti stabili nei pazienti trattati cronicamente.

L'amido di mais a rilascio prolungato sembra migliorare la qualità della vita senza incidere negativamente sul controllo metabolico. Dal momento che la somministrazione di amido di mais a metà della notte viene evitata, si riducono gli episodi di ipoglicemia notturna e dovrebbe essere migliorata la compliance della terapia soprattutto negli adolescenti e nei giovani adulti.

Mentre la terapia con amido modificato sembrerebbe essere più sicura di quella con amido di mais tradizionale, la somministrazione del prodotto è un aspetto critico e saltare anche solo una dose può determinare conseguenze drammatiche in quanto il tempo che intercorre tra le dosi è maggiore. La nuova terapia è circa 15 volte più costosa dell'amido di mais tradizionale, tuttavia una visita d'urgenza a causa di una dose di amido di mais saltata durante la notte è più costosa di molti anni di produzione di amido di mais modificato. In conclusione, i pazienti dello studio hanno beneficiato della amido di mais a rilascio prolungato evitando la dose nel mezzo della notte e mantenendo il controllo metabolico. Tuttavia ricerche future sono necessarie per ampliare lo spettro di somministrazione anche durante il giorno e nei bambini più piccoli. I soggetti affetti da GSDI dovrebbero continuare ad essere seguiti da vicino dal personale medico per incrementare l'esperienza necessaria nei confronti delle tipologie di trattamento sempre in evoluzione della patologia.