

DIETA CHETOGENICA APPLICATA ALL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Cenci L et Al; Atti del congresso nazionale della "Società Italiana Nutrizione Parenterale ed Enterale" Milano il 23-25 novembre 2017

Introduzione

I corpi chetonici si formano a livello epatico (mitocondri) a partire da Acetil-CoA quando predomina la lipolisi, cioè in condizione di carenza glucidica, digiuno o esercizio prolungati, diabete insulino – dipendente. Questo perché l'Acetil-CoA entra nel ciclo dell'acido citrico solo se la degradazione dei grassi e quella dei carboidrati sono bilanciate (stessi livelli di Acetil-CoA e ossalacetato (OAA)), infatti l'entrata dell'Acetil-CoA nel ciclo dipende dalla disponibilità di OAA per la formazione di citrato, e la sua concentrazione si abbassa se non c'è glucosio disponibile (OAA si forma a partire dal piruvato, proveniente dalla glicolisi grazie all'enzima piruvato carbossilasi che aggiunge un CO₂ al piruvato). Una volta prodotti, i corpi chetonici, vale a dire (acetatoacetato (AcAc), beta-idrossibutirato (βOHB) e acetone), sono utilizzati dai tessuti periferici in particolare SNC, muscolo striato (scheletrico e cardiaco) e rene come fonte di energia quando il glucosio non è disponibile. AcAc e βOHB escono dai mitocondri (il fegato non può utilizzarli: non c'è la tioforasi) così miocardio e tessuto scheletrico se ne servono per produrre ATP (figura 1 e 2 - Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H1060–H1076, 2013). L'ultima fase del processo libera due molecole di Acetil-CoA che entrano nel Ciclo dell'acido citrico e vengono ossidate a CO₂ e H₂O, producendo energia.

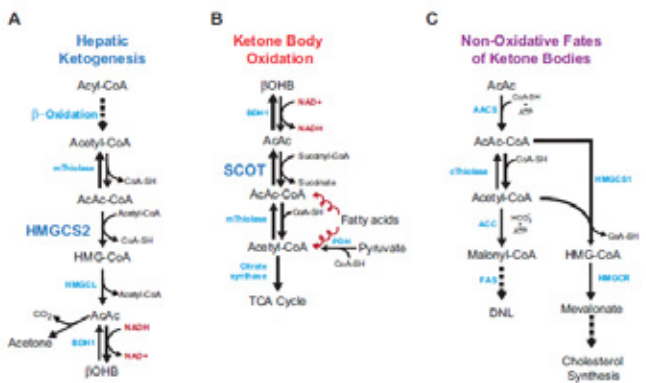


Fig. 1. Ketone body metabolism pathways. A, ketogenesis within hepatic mitochondria is the primary source of circulating ketone bodies. B, primary metabolic fate of ketone bodies is terminal oxidation within mitochondria of extrahepatic tissues via CoA transferase [succinyl-CoA:3-oxoacid-CoA transferase (SCOT)]. Substrate competition with pyruvate-derived and fatty acyl-CoA-derived (the clockwise arrows represent the activities of the β -oxidation spiral) acetyl-CoA are shown. C, cytoplasmic de novo lipogenesis (DNL) and cholesterol synthesis are nonoxidative metabolic fates of ketone bodies. For simplicity of C, only acetoacetyl (AcAc) is depicted, although β -hydroxybutyrate (β HB) is also a substrate for lipogenesis after it has been oxidized to AcAc via mitochondrial β HB dehydrogenase (BDH1). AACs, acetoacetyl-CoA synthetase; ACC, acetyl-CoA carboxylase; AcAc-CoA, acetoacetyl-CoA; ATP, adenosine triphosphate; CoA-SH, free coenzyme A; FAS, fatty acid synthase; HMG-CoA, 3-hydroxymethylglutaryl-CoA; HMGCL, HMG-CoA lyase; HMGCS1, cytoplasmic HMG-CoA synthase; HMGCS2, mitochondrial HMG-CoA synthase; HMGCR, HMG-CoA reductase; NAD⁺(H), nicotinamide adenine dinucleotide oxidized (reduced); PEPCK, pyruvate dehydrogenase; TCA, tricarballic acid; mThioSase, mitochondrial thioesterase; cThioSase, cytoplasmic thioesterase. Thioester activity is encoded by at least 6 genes: ACAAT1, ACAAT2 (encoding an enzyme known as T1 or CT1), ACAAT7 (encoding T2), ACAAT2, HADHA, and HADHB.

Fig. 1

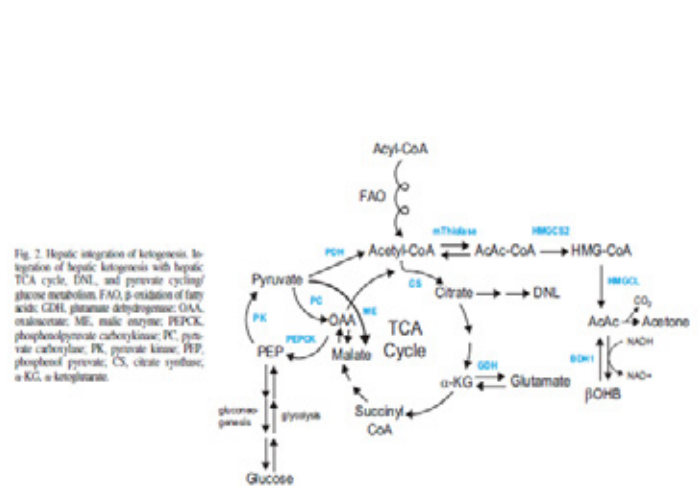


Fig. 2. Hepatic integration of ketogenesis. Integration of hepatic ketogenesis with hepatic TCA cycle, DNL, and pyruvate cycling/ glucose metabolism. FAO, β -oxidation of fatty acids; GDH, glutamate dehydrogenase; OAA, oxaloacetate; ME, male enzyme; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxylase; PC, pyruvate carboxylase; PK, pyruvate kinase; PEP, phosphoenolpyruvate; CS, citrate synthase; α -KG, α -ketoglutarate.

Fig. 2

Metodo

Ricerca su pubmed di articoli con keyword: ketogenic diet, cardiovascular disease e limits: free full text, 5 years, humans.

Risultati

Con il progredire della patologia cardiaca, l'ossidazione dei corpi chetonici (Ketonic Bodies – KB) avviene a spese della lipolisi (1, 2, 3). Lavori su soggetti con insufficienza cardiaca avanzata dimostrano che l'utilizzo dei KB è mantenuto nei miocardiociti (figura 3 - Am J Physiol Heart Circ Physiol 304: H1060–H1076, 2013) ma non nel muscolo scheletrico (4). Similarmente, il contributo dei KB al metabolismo cardiaco rimane elevato pazienti con cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica (5).

Fig. 3

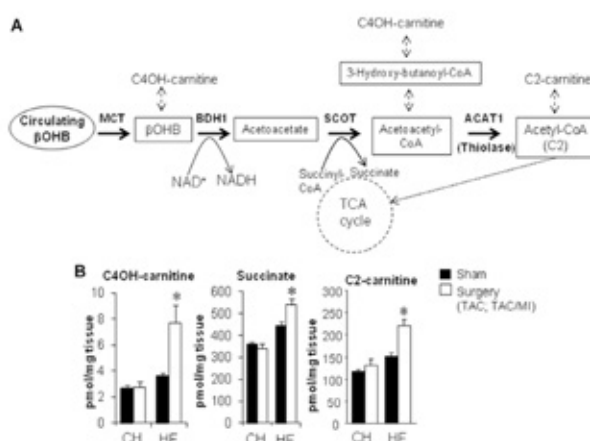


Figure 3. The myocardial metabolite profile of the failing heart is indicative of increased ketone utilization in the failing heart. **A**, Schematic of the ketone metabolism pathway indicating relevant intermediary metabolite derivatives (dashed arrows). **B**, Levels of ketone utilization pathway metabolite derivatives (C4OH-carnitine, succinate, C2-carnitine) in cardiac biventricular tissue from CH or HF mice and corresponding sham-operated controls 4 weeks postsurgery as measured previously by using mass spectrometry-based quantitative metabolomics.²³ Data are shown as mean \pm SEM (n=6 per group). *P<0.05. ACAT1 indicates acetyl-CoA acetyltransferase 1; BDH1, β -hydroxybutyrate dehydrogenase 1; C2-carnitine, acetylcarnitine; C4OH-carnitine, hydroxybutyrylcarnitine; CH, compensated hypertrophy; CoA, coenzyme A; HF, heart failure; MCT, monocarboxylate transporters; MI, myocardial infarction; β OHB, β -hydroxybutyrate; SCOT, succinyl-CoA:3-oxoacid-CoA transferase; SEM, standard error of the mean; TAC, transverse aortic constriction; and TCA, tricarboxylic acid.

Conclusioni

L'insufficienza cardiaca determina modifiche anatomiche e metaboliche, per quanto riguarda quest'ultime, il miocardio si affida sempre più ai KB come substrato energetico: lo spostamento metabolico è dovuto alla ridotta capacità di ossidazione degli acidi grassi?

Biografia

1 Hasselbaink DM, Glatz JF, Luiken JJ, Roemen TH, Van der Vusse GJ. Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diabetic rats. *Biochem J* 371: 753–760, 2003

2 Snyderman SE, Sansaricq C, Middleton B. Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA-transferase deficiency. *Pediatrics* 101: 709–711, 1998

3 Vanoverschelde JL, Wijns W, Kolanowski J et Al. Competition between palmitate and ketone bodies as fuels for the heart: study with positron emission tomography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 264: H701–H707, 1993.

4 Janardhan A, Chen J, Crawford PA. Altered systemic ketone body metabolism in advanced heart failure. *Tex Heart Inst J* 38: 533–538, 2011

5 Rudolph W, Schinz A. Studies on myocardial blood flow, oxygen consumption, and myocardial metabolism in patients with cardiomyopathy. *Recent Adv Stud Card Struct Metab* 2: 739–749, 1973.