

ESERCIZIO FISICO e SPORT negli errori congeniti del metabolismo

**Francesco Porta
Sara Giorda
Elvira Verduci**





Esercizio fisico e sport negli errori congeniti del metabolismo

Francesco Porta^{1,2}, Sara Giorda², Elvira Verduci³

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; ² Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Torino; ³ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

ABSTRACT

L'attività fisica è stata a lungo sconsigliata nei pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie (MME), poiché considerata un potenziale fattore scatenante di scompenso metabolico, in particolare nei difetti del metabolismo energetico. Nel corso degli ultimi due decenni, questa visione è progressivamente cambiata di pari passo con l'accumulo di evidenze a supporto degli effetti benefici dell'esercizio fisico in casi selezionati di MME e con la messa in luce del ruolo dannoso dell'inattività fisica. Interventi di esercizio fisico supervisionati e individualizzati si sono dimostrati fattibili e sicuri in diverse IMME, tra cui alcune glicogenosi, difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, miopatie mitocondriali, malattie lisosomiali e difetti del metabolismo degli amminoacidi, nei quali migliorano la capacità di esercizio, la funzione muscolare, la qualità di vita e persino il controllo metabolico. Inoltre, l'esercizio nelle MME è emerso come un modello sperimentale unico per lo studio del metabolismo umano. I difetti spontanei in specifiche vie biochimiche offrono opportunità uniche per indagare la flessibilità metabolica, l'utilizzo dei substrati, la funzione mitocondriale e gli adattamenti fisiologici cardiovascolari all'esercizio. Gli studi nelle MME hanno fatto progredire la comprensione di concetti fondamentali della fisiologia dell'esercizio. Questa review riassume le evidenze attuali sull'esercizio fisico e sull'attività sportiva nelle MME, inclusi gli adattamenti metabolici durante l'esercizio, la prescrizione dell'esercizio, le strategie nutrizionali, la partecipazione sportiva nella vita reale e le direzioni future della ricerca. L'interazione reciproca tra esercizio fisico e MME ha il potenziale di migliorare la cura dei pazienti e, al contempo, far avanzare le conoscenze sul metabolismo umano.

Sinossi: l'attività fisica, integrata con la nutrizione di precisione, è sempre più riconosciuta come un intervento fisiologico in grado di modificare il fenotipo patologico in selezionati errori congeniti del metabolismo, offrendo al contempo spunti unici sul metabolismo umano.

KEYWORDS

Errori congeniti del metabolismo; esercizio fisico; sport; fisiologia dell'esercizio; miopatie metaboliche; glicogenosi; difetti dell'ossidazione degli acidi grassi; malattie mitocondriali; Medicina di precisione.

Introduzione

Per molti anni, l'esercizio fisico è stato considerato primariamente come un fattore di rischio per lo scompenso metabolico nei pazienti affetti da malattie metaboliche ereditarie (MME). Ai pazienti affetti da glicogenosi, difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, miopatie mitocondriali e altre MME veniva frequentemente consigliato di evitare l'esercizio o persino di limitare la consueta attività fisica abituale.

Negli ultimi vent'anni, un numero crescente di studi sperimentali e clinici ha messo in discussione questa visione tradizionale, portando al riconoscimento del concetto di "esercizio come medicina" ⁽¹⁻³⁾.

Programmi di esercizio fisico supervisionati e individualizzati si sono dimostrati fattibili, sicuri e potenzialmente terapeutici in specifiche MME, tra cui le glicogenosi, le miopatie mitocondriali, la malattia di Pompe, i difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, la fenilchetonuria e la malattia di Fabry. Oltre ai miglioramenti della capacità aerobica e della forza muscolare, gli interventi di esercizio hanno dimostrato effetti benefici in casi selezionati di MME, mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è rimasta notevolmente bassa quando vengono rispettate le precauzioni specifiche per la patologia ⁽⁴⁻⁸⁾.

L'inattività fisica, d'altra parte, può amplificare piuttosto che attenuare le limitazioni funzionali nelle MME con compromissione della produzione energetica, riducendo la capacità di utilizzare le vie metaboliche residue che rimangono intatte ⁽⁹⁾.

Al di là delle applicazioni cliniche, l'esercizio fisico nelle MME rappresenta un modello unico per comprendere la fisiologia dell'esercizio stesso. Interrompendo selettivamente una determinata via biochimica, le MME costituiscono modelli biologici per indagare la fisiologia dell'esercizio che sarebbero considerevolmente più difficili da analizzare nei soggetti sani ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Gli studi che hanno indagato l'esercizio fisico nella malattia di McArdle, nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi e nelle malattie mitocondriali sono stati fondamentali nel far progredire la comprensione della fisiologia dell'esercizio ^(5,13-15).

Nonostante questi sforzi, i dati disponibili sull'esercizio fisico e sullo sport nelle MME rimangono frammentati. I clinici possono essere privi di indicazioni pratiche per valutare la prescrizione dell'esercizio nelle singole MME, mentre i fisiologi potrebbero trascurare le intuizioni uniche fornite dai clinici esperti in malattie metaboliche, poco studiate durante l'attività fisica.

Questa *review* offre una panoramica della letteratura attuale sull'esercizio fisico e sullo sport nelle MME, concentrandosi sia sugli aspetti clinici sia sulle implicazioni traslazionali per il metabolismo umano.

Metodi

La letteratura pertinente è stata individuata attraverso ricerche sistematiche su *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, integrate dallo *screening* manuale delle bibliografie degli articoli idonei. Sono stati presi in considerazione gli studi che trattavano i seguenti termini:



“attività fisica”, “esercizio fisico”, “fisiologia dell’esercizio”, “valutazione dell’esercizio”, “allenamento con esercizio fisico” e “sport agonistico” nelle MME. Sono stati inclusi articoli originali, *trials* clinici, studi osservazionali, casi clinici, revisioni sistematiche e linee guida di pratica clinica pubblicati in lingua inglese.

Data la natura narrativa di questa *review*, gli studi sono stati selezionati in base alla loro rilevanza scientifica e al contributo offerto alla comprensione della fisiologia dell’esercizio e della gestione clinica nei diversi gruppi di MME, anziché secondo formali criteri metanalitici. Non è stata condotta alcuna valutazione formale della qualità o del rischio di *bias*.

Indagare l’esercizio fisico nelle MME

Le indagini metaboliche effettuate a riposo in pazienti clinicamente stabili affetti da MME dipendenti dall’ambiente possono essere solo minimamente informative o persino del tutto normali ⁽¹⁶⁾. In tali condizioni, l’esercizio fisico sotto supervisione medica può rappresentare uno strumento clinico controllabile per il condizionamento metabolico, consentendo la valutazione delle alterazioni biochimiche, delle limitazioni all’esercizio e delle risposte fisiologiche compensatorie.

Rispecchiando il ruolo dei tradizionali test da carico, l’importanza clinica dell’esercizio fisico in specifiche MME è aumentata sostanzialmente negli ultimi due decenni ^(5,17,18). Le moderne tecniche di fisiologia dell’esercizio consentono la valutazione simultanea delle risposte respiratorie, cardiovascolari, metaboliche e muscolari durante l’esercizio, generando profili fisiologici altamente riproducibili. Questi approcci vengono sempre più incorporati nella valutazione clinica delle diverse MME, suggerendo che l’esercizio possa essere considerato una perturbazione fisiologica standardizzata in grado di interrogare dinamicamente il metabolismo intermedio ^(5,9,19-22). Inoltre, questi strumenti forniscono importanti misure di *outcome* fisiologico negli studi di intervento basati sull’esercizio.

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET, *cardiopulmonary exercise testing*) è il metodo non invasivo più completo per valutare la fisiologia dell’esercizio. Le misurazioni simultanee del consumo di ossigeno, della produzione di anidride carbonica, della ventilazione, della frequenza cardiaca e del carico di lavoro consentono la caratterizzazione dei meccanismi fisiologici che limitano la capacità di esercizio.

L’integrazione delle misurazioni fisiologiche con la metabolomica, la proteomica e la trascrittomica rappresenta uno dei più importanti sviluppi futuri della fisiologia dell’esercizio applicata alle MME. Studi multi-omici su larga scala hanno dimostrato che l’esercizio induce cambiamenti coordinati che coinvolgono vie infiammatorie, metabolismo lipidico, *turnover* degli amminoacidi, stress ossidativo, riparazione tissutale e segnalazione mitocondriale ^(10,23). L’applicazione di questi approcci in coorti selezionate di pazienti con MME potrebbe aggiungere nuovi spunti alle attuali conoscenze sugli adattamenti metabolici all’esercizio.

Le MME come modello per comprendere la fisiologia dell'esercizio fisico

Le riserve intramuscolari di ATP sono estremamente limitate e possono sostenere la contrazione solo per pochi secondi, rendendo la rigenerazione di ATP essenziale per soddisfare la domanda energetica imposta dall'intensità e dalla durata dell'esercizio⁽²⁴⁾. Durante l'esercizio, l'ATP viene generato attraverso tre principali sistemi energetici. Nei primi secondi di attività ad alta intensità, l'ATP viene rigenerato mediante l'idrolisi della fosfocreatina. Con il proseguire dell'esercizio, la glicolisi anaerobica (alimentata principalmente dal glucosio derivato dal glicogeno muscolare) diventa la principale fonte di produzione di ATP. Durante l'esercizio aerobico prolungato, la fosforilazione ossidativa diventa progressivamente la via di produzione energetica prevalente, basandosi sull'ossidazione coordinata di carboidrati, acidi grassi e, in misura minore, amminoacidi.

Nei soggetti sani, il contributo relativo di queste vie varia continuamente in base alle caratteristiche dell'esercizio, allo stato di allenamento e alla disponibilità di substrati, un fenomeno comunemente indicato come flessibilità metabolica⁽²³⁾.

Gli studi fisiologici sull'esercizio nelle diverse MME hanno notevolmente contribuito alla descrizione dei processi sopra citati^(11,25-28). I difetti del metabolismo del glicogeno, dell'ossidazione degli acidi grassi e della fosforilazione ossidativa interrompono selettivamente singoli componenti di questa rete, rappresentando modelli complementari di flessibilità metabolica compromessa e fornendo spunti unici sui flussi metabolici durante l'esercizio⁽²⁸⁾.

Malattia di McArdle

La malattia di McArdle è stata fondamentale per far progredire la comprensione della fisiologia del muscolo scheletrico durante l'esercizio. Il deficit di glicogeno fosforilasi del muscolo scheletrico compromette selettivamente la glicogenolisi muscolare, isolando il contributo del glicogeno intramuscolare durante l'esercizio^(11,25). Questo modello di malattia ha portato a una delle scoperte più influenti nella fisiologia dell'esercizio: il fenomeno del "secondo vento" (*second wind*). Durante i primi minuti di esercizio, i pazienti con malattia di McArdle manifestano intolleranza all'esercizio, poiché il glicogeno intramuscolare non può essere utilizzato per la produzione di ATP. Successivamente, l'esercizio a bassa intensità aumenta progressivamente la lipolisi, rendendo gli acidi grassi il principale substrato per la produzione di ATP e determinando un miglioramento della tolleranza all'esercizio.

Questo fenomeno evidenzia la natura dinamica del cambio di substrato durante l'esercizio, fornendo al contempo importanti spunti per la gestione clinica della malattia di McArdle⁽²⁹⁾. Inoltre, altri studi hanno aiutato a chiarire la regolazione cardiovascolare durante lo sforzo. Nelle fasi iniziali, l'esagerata tachicardia osservata nella malattia di McArdle suggerisce che le risposte cardiovascolari non sono guidate unicamente dal carico meccanico, ma dipendono anche dalla domanda metabolica periferica. S sofisticate



indagini fisiologiche hanno ulteriormente chiarito la relazione tra bioenergetica muscolare e regolazione emodinamica sistemica, affinando i concetti attuali di limitazione all'esercizio nelle miopatie metaboliche ⁽³⁰⁾.

Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi

I difetti dell'ossidazione degli acidi grassi compromettono primariamente la produzione di ATP durante l'esercizio submassimale prolungato o il digiuno, quando l'ossidazione lipidica diventa la fonte energetica predominante. Poiché il metabolismo del glicogeno è intatto, nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi si osserva tipicamente un'iniziale tolleranza all'esercizio.

L'intolleranza all'esercizio compare generalmente durante attività aerobiche prolungate, riflettendo l'incapacità di ossidare adeguatamente gli acidi grassi ^(5,14,31). Ciò comporta un ricorso eccessivo al metabolismo dei carboidrati, conducendo a ipoglicemia, insufficiente apporto energetico e a un aumentato rischio di rhabdomiolisi ^(32,33).

Il fenotipo clinico e la tolleranza all'esercizio in questi pazienti dipendono dalla complessa interazione tra lo specifico difetto metabolico, l'attività enzimatica residua, la disponibilità di carboidrati e il metabolismo dei corpi chetonici, ampliando così gli attuali modelli di scambio dei substrati durante l'esercizio di resistenza ^(14,34,35). I pazienti affetti da *deficit* di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD, *Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase*), *deficit* di idrossiacil-CoA deidrogenasi a catena lunga (LCHADD, *Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*), *deficit* di lipina-1 e *deficit* multiplo di acil-CoA deidrogenasi (MADD, *Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*) mostrano un'ossidazione lipidica marcatamente ridotta accompagnata da aumenti compensatori nell'utilizzo dei carboidrati ^(14,31,35,36). Tali evidenze suggeriscono che lo scambio dei substrati sia determinato non solo dalla durata dell'esercizio, ma anche dalla capacità metabolica di ossidare il substrato.

Difetti mitocondriali primitivi

Gli studi sull'esercizio nelle miopatie mitocondriali primarie hanno anch'essi fornito fondamentali nozioni fisiologiche. In questi modelli di malattia, la ridotta produzione di ATP si verifica nonostante il mantenimento del metabolismo dei substrati e una normale apporto di ossigeno ⁽²⁶⁾. Eleganti studi fisiologici hanno dimostrato una caratteristica risposta circolatoria ipercinetica durante l'esercizio, in cui la gittata cardiaca aumenta in modo sproporzionato rispetto al consumo di ossigeno del muscolo scheletrico.

La dissociazione tra disponibilità e utilizzo dell'ossigeno osservata nelle malattie mitocondriali ha messo in discussione il presupposto tradizionale secondo cui l'apporto massimo di ossigeno sia il principale fattore limitante durante l'esercizio ⁽¹⁵⁾. Questi concetti hanno contribuito all'attuale comprensione degli adattamenti cardiovascolari e metabolici all'esercizio ^(12,37).

Esercizio fisico nelle MME: aspetti terapeutici e vita reale

L'esercizio fisico è stato storicamente considerato controindicato nelle MME, in quanto rappresenta un potenziale fattore scatenante di scompenso metabolico, specialmente nelle MME associate a intossicazione acuta o a compromissione del metabolismo energetico. L'inattività fisica, d'altra parte, ha effetti dannosi sul muscolo scheletrico, sulla funzione cardiovascolare e sulla salute metabolica ^(9,38). Negli ultimi 20 anni, diversi studi hanno dimostrato che programmi di esercizio opportunamente individualizzati sono sia fattibili sia sicuri nei pazienti con MME selezionati ⁽³⁹⁾. Ciò ha portato all'attuale considerazione dell'esercizio fisico come un intervento terapeutico potenzialmente benefico in specifiche MME ^(4,5). È importante sottolineare che una gestione nutrizionale adeguata è inseparabile dalla prescrizione dell'esercizio ed è richiesta una scrupolosa attenzione per massimizzare la sicurezza. Sebbene gli interventi di esercizio varino notevolmente tra le diverse MME, emergono alcuni principi comuni:

- Lo scopo dell'esercizio fisico nelle MME è ottimizzare la capacità metabolica residua, la partecipazione alle attività quotidiane e la qualità della vita a lungo termine. La prescrizione dell'esercizio deve essere sempre specifica per la patologia, adattata alla gravità metabolica e sicura.
- Le strategie nutrizionali prima, durante e dopo l'esercizio sono determinanti chiave della tolleranza allo sforzo e costituiscono parte integrante della prescrizione dell'esercizio.
- L'intensità dell'esercizio e il carico di lavoro assoluto devono essere personalizzati e supervisionati individualmente al fine di massimizzare la sicurezza e l'efficacia dell'intervento ⁽⁴⁰⁾.

In particolare, l'educazione del paziente è una componente fondamentale per una partecipazione sicura all'esercizio ⁽⁴¹⁾. I pazienti e le loro famiglie dovrebbero essere istruiti a riconoscere i primi segnali di allarme, a comprendere l'importanza di una preparazione nutrizionale adeguata, a mantenere un'idratazione idonea e adattare l'esercizio alle condizioni ambientali, come temperature estreme o malattie intercorrenti. Questo approccio intende responsabilizzare i pazienti nel praticare esercizio in modo sicuro, comprendendo i propri limiti individuali.

Difetti del metabolismo del glicogeno

Questi difetti costituiscono il *corpus* più ampio di evidenze riguardanti gli interventi di esercizio nelle MME. La malattia di McArdle è diventata il modello prototipico per gli interventi terapeutici basati sull'esercizio. In questa condizione, un allenamento aerobico di moderata intensità svolto quattro volte a settimana è associato a un miglioramento della capacità aerobica, del carico di lavoro di picco, della gittata cardiaca e della fun-



zione del muscolo scheletrico ^(42,43). Questi benefici clinici sono legati a un maggiore apporto e utilizzo di substrati periferici, cosicché l'esercizio aerobico moderato è diventato un pilastro della sua gestione ^(29,44). In particolare, il fenomeno del secondo vento può rappresentare una guida fisiologica per la modulazione dell'intensità dell'esercizio, rendendo la supplementazione di saccarosio non strettamente necessaria né vantaggiosa in ogni contesto ⁽⁴⁵⁾. Inoltre, un allenamento contro resistenza individualizzato, combinato con una gestione nutrizionale adeguata, può migliorare la forza muscolare, l'equilibrio, la forma aerobica e la qualità della vita ⁽⁴⁶⁾.

Nella glicogenosi di tipo III, programmi combinati di esercizio aerobico e contro resistenza possono indurre benefici multisistemici. Miglioramenti nella capacità aerobica, nella forza muscolare, nella composizione corporea e nel rimodellamento cardiaco sono stati recentemente dimostrati senza eventi avversi clinicamente significativi ^(6,47).

Difetti dell'ossidazione degli acidi grassi

Studi clinici hanno mostrato che la tolleranza all'esercizio nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi è fortemente influenzata dallo stato nutrizionale, evidenziando la stretta interazione tra prescrizione dell'esercizio e gestione nutrizionale ^(35,47). L'evitamento del digiuno prolungato e l'ottimizzazione della disponibilità di carboidrati prima e durante l'esercizio rappresentano componenti essenziali per una prescrizione sicura dell'esercizio ^(48,49).

La supplementazione con esteri dei chetoni si è dimostrata in grado di migliorare le prestazioni di esercizio nei pazienti con *deficit* di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga ⁽³⁵⁾, mentre la supplementazione di carnitina è stata associata in modo non incoostante a un miglioramento delle prestazioni nel *deficit* di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCADD, *Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*) ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. La partecipazione a sport agonistici è stata riportata in un singolo paziente con *deficit* di carnitina palmitoil-transferasi II (CPT II), evidenziando il ruolo chiave della gestione nutrizionale in questa condizione ⁽⁵³⁾. Nel complesso, la prescrizione dell'esercizio nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi dovrebbe essere individualizzata e strettamente integrata con strategie nutrizionali specifiche per la malattia, per garantire sia la sicurezza sia un'ottimale tolleranza all'esercizio.

Malattie mitocondriali primitive

L'allenamento con esercizio fisico nei difetti mitocondriali ha tradizionalmente sollevato notevoli preoccupazioni. L'aumento della domanda metabolica potrebbe accelerare lo stress ossidativo ed esacerbare il danno muscolare. Tuttavia, l'allenamento aerobico ha dimostrato di migliorare significativamente la capacità di esercizio e la funzione muscolare nelle miopatie mitocondriali ⁽⁵⁴⁾. Inoltre, un allenamento di resistenza opportunamente prescritto può aumentare il consumo massimo di ossigeno, la tolleranza all'e-

esercizio e la capacità ossidativa mitocondriale senza effetti avversi nella maggior parte dei pazienti ⁽¹¹⁾. Ciononostante, l'adattamento all'esercizio nelle malattie mitocondriali rimane compreso solo parzialmente. Studi preclinici hanno suggerito che un allenamento di resistenza su misura potrebbe migliorare gli esiti metabolici in un modello murino di sindrome di Barth ⁽⁵⁵⁾. Al contrario, la biogenesi mitocondriale indotta dall'allenamento potrebbe aumentare la proporzione di mitocondri mutati, sollevando dubbi sulle conseguenze biologiche a lungo termine ⁽⁵⁴⁾. Questi risultati sottolineano l'importanza di una prescrizione dell'esercizio individualizzata e di un *follow-up* clinico a lungo termine.

Malattie lisosomiali

Le evidenze disponibili supportano l'esercizio fisico come un importante intervento complementare in specifiche malattie lisosomiali. In queste condizioni, l'obiettivo dell'attività fisica è preservare la funzione muscolare residua migliorando al contempo l'efficienza aerobica e contrastando il decondizionamento. Le evidenze più solide si riferiscono alla malattia di Pompe. L'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT, *enzyme replacement therapy*) ha sostanzialmente modificato la sua storia naturale. L'esercizio strutturato è progressivamente emerso come una promettente terapia aggiuntiva ^(8,56-58).

L'allenamento di resistenza e di stabilità del *core* può essere eseguito in sicurezza nei pazienti clinicamente stabili in terapia eziologica ^(57,58). Nei bambini con malattia di Pompe, l'allenamento fisico combinato con un supporto nutrizionale ad alto contenuto proteico è stato associato a un miglioramento della forza muscolare e della qualità della vita ⁽⁵⁸⁾. In un singolo paziente, la partecipazione a sport agonistici è stata possibile durante il trattamento con terapia enzimatica sostitutiva ⁽⁵⁹⁾.

Nella malattia di Fabry, l'interesse per gli approcci nutrizionali e l'attività fisica è in rapida crescita ^(7,60). La ridotta capacità aerobica e la compromissione della funzione muscolare nella malattia di Fabry classica suggeriscono che gli interventi di esercizio possano essere indicati in questi pazienti ⁽⁶¹⁾.

Difetti del metabolismo degli amminoacidi

La fenilchetonuria (PKU, *phenylketonuria*) rappresenta il disturbo più ampiamente indagato all'interno di questo gruppo. Gli adulti con PKU mostrano comunemente una ridotta attività fisica e una maggiore prevalenza di sovrappeso od obesità ^(62,63). L'esercizio nella PKU presenta sfide nutrizionali, poiché un adeguato apporto proteico dipende da formulazioni prive di fenilalanina ⁽⁶⁴⁾. L'ottimizzazione dei tempi di assunzione dei sostituti proteici e il supporto nutrizionale possono facilitare sia le prestazioni di esercizio sia l'aderenza dietetica a lungo termine ^(65,66). Evidenze recenti suggeriscono che l'esercizio possa anche modulare la regolazione dell'appetito nei pazienti con PKU ⁽⁶⁷⁾.

Le evidenze riguardanti l'attività fisica in altri difetti del metabolismo degli amminoacidi rimangono limitate ⁽⁶⁸⁾.



Gestione nutrizionale ed esercizio fisico nelle MME

L'esercizio fisico e la gestione nutrizionale sono inseparabili, poiché la disponibilità di substrati determina la produzione energetica, la flessibilità metabolica e la tolleranza all'esercizio. Nelle MME questo concetto è ancora più rilevante, in quanto i difetti selettivi rendono la tolleranza all'esercizio altamente dipendente dalla disponibilità di substrati nutrizionali alternativi. Ciò si verifica non solo durante l'attività fisica, ma anche nella vita quotidiana. L'interazione tra nutrizione ed esercizio differisce sostanzialmente a seconda della via metabolica interessata. Nei difetti del metabolismo del glicogeno, le strategie nutrizionali mirano principalmente ad aumentare la disponibilità di carboidrati circolanti e a compensare il *deficit* di utilizzo del glicogeno muscolare. Nei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi, le strategie nutrizionali mirano sia a ridurre la dipendenza dalla difettosa ossidazione lipidica, sia a fornire substrati ossidativi alternativi in grado di by-passare il blocco metabolico. Nelle malattie lisosomiali e mitocondriali, il supporto nutrizionale completa principalmente gli adattamenti indotti dall'esercizio preservando la massa muscolare scheletrica e ottimizzando la funzione mitocondriale.

Carboidrati ed esercizio nelle MME

L'ottimizzazione della disponibilità di carboidrati prima dell'esercizio rappresenta uno degli esempi meglio consolidati di terapia nutrizionale guidata dal metabolismo, sia nei soggetti sani sia nei pazienti con MME. La relazione tra supplementazione di carboidrati e tolleranza all'esercizio nella malattia di McArdle offre una delle dimostrazioni più chiare di come la manipolazione nutrizionale possa modificare direttamente la fisiologia dell'esercizio. L'assunzione orale di saccarosio poco prima dell'esercizio migliora significativamente la tolleranza allo sforzo durante i primi minuti di attività. Una supplementazione personalizzata di carboidrati è essenziale per promuovere un esercizio sicuro nei pazienti con MME, ottimizzando al contempo le prestazioni funzionali in base al difetto metabolico sottostante ^(6,53).

Lipidi e chetoni come substrati ossidativi alternativi in specifiche MME

In specifiche MME, gli interventi nutrizionali mirano a fornire substrati alternativi capaci di by-passare il difetto metabolico sottostante. La gestione dietetica dei difetti dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga può basarsi non solo sui carboidrati, ma anche su acidi grassi a catena media (inclusi gli acidi grassi a catena media dispari) come substrati alternativi.

Studi recenti sulla supplementazione di corpi chetonici e sulla chetosi nutrizionale hanno notevolmente ampliato questi concetti, specialmente nel contesto dell'esercizio fisico. Nei pazienti con *deficit* di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga, la supplementazione di corpi chetonici ha dimostrato di migliorare la bioenergetica del muscolo scheletrico durante l'esercizio ⁽³⁵⁾. Analogamente, diete ad alto contenuto di grassi e cheto-

geniche sono sempre più impiegate nella gestione generale della glicogenosi di tipo III, contribuendo a miglioramenti nella funzione muscolare e nella cardiomiopatia ⁽⁶⁹⁾. Al contrario, la dieta chetogenica e la supplementazione con triptanoina non hanno migliorato le prestazioni fisiche nella malattia di McArdle ^(70,71).

Apporto proteico, conservazione muscolare e adattamento all'esercizio nelle MME

In specifiche MME caratterizzate da miopatia progressiva, la supplementazione proteica può aiutare a preservare la massa muscolare scheletrica e facilitare l'adattamento indotto dall'esercizio. Un allenamento personalizzato combinato con la supplementazione proteica si è dimostrato benefico nella malattia di Pompe ^(57,58). Una strategia simile è stata applicata con successo anche nella glicogenosi di tipo III ⁽⁶⁾.

I difetti del metabolismo degli amminoacidi forniscono un esempio particolarmente rilevante di questo approccio. Le evidenze disponibili derivano da un'esperienza limitata con interventi di esercizio nella PKU, in cui l'ottimizzazione della tempistica dei sostituti proteici può massimizzare la sintesi proteica muscolare e supportare l'adattamento all'esercizio ⁽⁶⁶⁾.

Prospettive future: dalla fisiologia dell'esercizio alla medicina metabolica di precisione

Il crescente corpo di evidenze fisiologiche e cliniche sull'attività fisica nelle MME apre prospettive entusiasmanti. Uno degli sviluppi futuri più promettenti è l'integrazione della fisiologia dell'esercizio con la biologia dei sistemi. La metabolomica dell'esercizio ha il potenziale di superare la semplice scoperta di biomarcatori verso una caratterizzazione meccanicistica delle risposte metaboliche patologia-specifiche.

Inoltre, i sensori che consentono il monitoraggio continuo dei parametri fisiologici e metabolici possono facilitare la valutazione a lungo termine del comportamento di esercizio quotidiano nelle MME ^(72,73). Combinate con approcci di apprendimento automatico (*machine learning*), queste tecnologie potrebbero consentire prescrizioni di esercizio personalizzate basate su risposte fisiologiche in tempo reale raccolte in contesti di vita reale. Tali approcci sono particolarmente attraenti nelle MME, dove la variabilità individuale supera frequentemente le previsioni molecolari e biochimiche.

L'esercizio fisico è sempre più riconosciuto come un intervento fisiologico capace di modificare il fenotipo patologico nelle MME, fornendo così uno strumento potente sia per comprendere il metabolismo umano sia per migliorare gli esiti clinici dei pazienti.

Corresponding Author: Prof. Francesco Porta, MD, PhD – Email: francesco.porta@unito.it
Dipartimento di Pediatria, Malattie Metaboliche, Piazza Polonia 94, 10126 Torino, Tel: +39 339 7597353



Bibliografia

1. Febbraio MA, Pedersen BK. Exercise as a therapeutic intervention for long-lasting and chronic diseases. *Cell Metab*. 2026;38(5):844-62.
2. Axsom JE, Libonati JR. Impact of parental exercise on epigenetic modifications inherited by offspring: A systematic review. *Physiol Rep*. 2019;7(22):e14287.
3. Aliberti SM, Sacco AM, Belviso I, et al. Potential impact of physical activity on measures of well-being and quality of life in people with rare diseases: a Nationwide cross-sectional study in Italy. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(18):1822.
4. Bordoli C, Murphy E, Varley I, et al. A systematic review investigating the effectiveness of exercise training in glycogen storage diseases. *Ther Adv Rare Dis*. 2022;3:26330040221076497.
5. Batten K, Bhattacharya K, Simar D, Broderick C. Exercise testing and prescription in patients with inborn errors of muscle energy metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(5):763-77.
6. Bustos-Sellers A, Montalvo-Pérez A, Boraita A, et al. Physical exercise intervention in glycogen storage disease IIIa: feasibility and multisystem benefits. *Exp Physiol*. 2026;111(1):153-66.
7. Muscogiuri G, De Marco O, Di Lorenzo T, et al. Diet and physical activity in Fabry disease: a narrative review. *Nutrients*. 2024;16(7):1061.
8. Ismailova G, Wagenmakers MAEM, Brusse E, et al. Long-term benefits of physical activity in adult patients with late onset Pompe disease: a retrospective cohort study with 10 years of follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):319.
9. Crisafulli O, Diotti D, Negro M, et al. Physical exercise in metabolic myopathies at risk of rhabdomyolysis: a feasible approach or an unavoidable hazard? *Eur J Appl Physiol*. 2025;125(11):3039-64.
10. Contrepois K, Wu S, Moneghetti KJ, et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell*. 2020;181(5):1112-1130.e16.
11. Grassi B, Porcelli S, Marzorati M. Translational medicine: exercise physiology applied to metabolic myopathies. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2183-92.
12. Besson M, Pereira B, Rannou F. The hyperkinetic circulatory response during exercise in metabolic myopathies: a peculiar model of integrated biology. *Med Sci Sports Exerc*. 2026;58(1):10-22.
13. Torrens SL, Parr E, Robergs R, et al. McArdle disease (Glycogen Storage Disease Type V) from an exercise physiology and biochemistry perspective: Important considerations for exercise and physical activity testing and data interpretation. *Sports Med Health Sci*. 2025;8(4):479-85.
14. Imbard A, de Calbiac H, Le Guillou E, et al. Circulatory response to exercise relative to oxygen uptake assessed in the follow-up of patients with fatty acid beta-oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2025;48(1):e12819.
15. Taivassalo T, Ayad K, Haller RG. Increased capillaries in mitochondrial myopathy: implications for the regulation of oxygen delivery. *Brain*. 2012;135(Pt 1):53-61.
16. Zschocke J, Schulze A, Lindner M, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet*. 2001 May;108(5):404-8.
17. Porta F, Spada M, Ponzone A. Early screening for tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20161591.
18. Rannou F, Uguen A, Scotet V, et al. Diagnostic algorithm for glycogenoses and myoadenylate deaminase deficiency based on exercise testing parameters: a prospective study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132972.
19. Vissing J, Quistorff B, Haller RG. Effect of fuels on exercise capacity in muscle phosphoglycerate mutase deficiency. *Arch Neurol*. 2005;62(9):1440-3.
20. Mundy HR, Georgiadou P, Davies LC, et al. Exercise capacity and biochemical profile during exercise in patients with glycogen storage disease type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2675-80.
21. Hennis PJ, Murphy E, Meijer RI, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle characteristics in glycogen storage disease IIIa: an observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):28.
22. Lanfrancini F, Peli L, Pollastri L, et al. Cardiopulmonary and skeletal muscle strategies underlying exhaustive exercise in adults with glycogen storage disease type III. *Physiol Rep*. 2026;14(4):e70771.
23. Morville T, Sahl RE, Moritz T, et al. Plasma metabolome profiling of resistance exercise and endurance exercise in humans. *Cell Rep*. 2020;33(13):108554.
24. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. 2020;2(9):817-28. Erratum in: *Nat Metab*. 2020;2(9):990.
25. Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):551-63.
26. Hornby B, McClellan R, Buckley L, et al. Functional exercise capacity, strength, balance and motion reaction time in Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):37.

27. Noury JB, Zagnoli F, Petit F, et al. Exercise efficiency impairment in metabolic myopathies. *Sci Rep*. 2020;10(1):8765.
28. Tucci S, Alati KI, Wehbe Z. Altered metabolic flexibility in inherited metabolic diseases of mitochondrial fatty acid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3799.
29. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, et al.; International Association for Muscle Glycogen Storage Disease study group. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(12):1296-1310.
30. Santos-Lozano A, Boraita A, Valenzuela PL, et al. Exercise intolerance in McArdle disease: a role for cardiac impairment? A preliminary study in humans and mice. *Med Sci Sports Exerc*. 2024;56(12):2241-55.
31. Olpin SE. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(4):645-58.
32. Schwantje M, van Brussel M, Takken T, et al. Myopathic symptoms and exercise tolerance in adolescent patients with long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2025;48(5):e70070.
33. Madsen KL, Preisler N, Buch AE, et al. Impaired fat oxidation during exercise in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep*. 2019;46(1):79-84.
34. Huidekoper HH, Ackermans MT, Koopman R, et al. Normal rates of whole-body fat oxidation and gluconeogenesis after overnight fasting and moderate-intensity exercise in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):831-40.
35. Bleeker JC, Visser G, Clarke K, et al. Nutritional ketosis improves exercise metabolism in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(4):787-99.
36. Raaschou-Pedersen D, Madsen KL, Stemmerik MG, et al. Fat oxidation is impaired during exercise in lipin-1 deficiency. *Neurology*. 2019;93(15):e1433-e1438.
37. Schraner D, Schönfelder M, Römisch-Margl W, et al. Physiological extremes of the human blood metabolome: A metabolomics analysis of highly glycolytic, oxidative, and anabolic athletes. *Physiol Rep*. 2021;9(12):e14885.
38. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a strengths-based approach. *J Clin Med*. 2019;8(12):2044.
39. de Castro MJ, Sánchez-Pintos P, Abdelaziz-Salem N, et al. Evaluation of body composition, physical activity, and food intake in patients with inborn errors of intermediary metabolism. *Nutrients*. 2021;13(6):2111.
40. Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD007931.
41. Karazi W, Coppers J, Maas D, et al. Toward an understanding of GSD5 (McArdle disease): how do individuals learn to live with the metabolic defect in daily life. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(1):103-16.
42. Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):922-8.
43. Batten K, Van Doorn N, McManus C, et al. An exercise intervention in children and young adults with McArdle disease: feasibility, acceptability, and clinical outcomes. *Orphanet J Rare Dis*. 2026;21(1):78.
44. Slipsager A, Andersen LK, Voermans NC, et al. Fatigue and associated factors in 172 patients with McArdle disease: an international web-based survey. *Neuromuscul Disord*. 2024;34:19-26.
45. Løkken N, Khawajazada T, Slipsager A, et al. Repeated oral sucrose dosing after the second wind is unnecessary in patients with McArdle disease: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(6):1139-46.
46. Zubarioglu T, Yakal S, Yegin F, et al. Impact of individualized and supervised strength training on muscle physiology, metabolic control and quality of life in metabolic myopathies. *Sci Rep*. 2025;15(1):26125.
47. Hoogveen IJ, de Boer F, Boonstra WF, et al. Effects of acute nutritional ketosis during exercise in adults with glycogen storage disease type IIIa are phenotype-specific: an investigator-initiated, randomized, crossover study. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):226-39.
48. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):23-37.
49. Negro M, Cerullo G, Parimbelli M, et al. Exercise, nutrition, and supplements in the muscle carnitine palmitoyl-transferase II deficiency: new theoretical bases for potential applications. *Front Physiol*. 2021;12:704290.
50. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, et al. L-carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: a pilot study. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):141-52.
51. Jager EA, Schaafsma M, van der Klauw MM, et al. Plasma carnitine concentrations in Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Nutrients*. 2021;13(6):2111.



- drogenase deficiency: lessons from an observational cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(6):1118-29.
52. Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, et al. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(5):631-6.
53. Crisafulli O, Quintiero V, Grattarola L, et al. The first case of a competitive basketball player affected by carnitine palmitoyl transferase II deficiency presenting an undescribed compound heterozygous genetic mutation. *Eur J Appl Physiol.* 2025;125(5):1311-22.
54. Taivassalo T, Shoubridge EA, Chen J, et al. Aerobic conditioning in patients with mitochondrial myopathies: physiological, biochemical, and genetic effects. *Ann Neurol.* 2001;50(2):133-41.
55. Soustek MS, Baligand C, Falk DJ, et al. Endurance training ameliorates complex 3 deficiency in a mouse model of Barth syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):915-22.
56. Favejee MM, van den Berg LE, Kruijshaar ME, et al. Exercise training in adults with Pompe disease: the effects on pain, fatigue, and functioning. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(5):817-22.
57. van den Berg LE, Favejee MM, Wens SC, et al. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:87.
58. Scheffers LE, Somers OC, Dulfer K, et al.; exercise team. Physical training and high-protein diet improved muscle strength, parent-reported fatigue, and physical quality of life in children with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(4):605-17.
59. Porta F, Pagliardini V, Roasio L, et al. Playing competitive basketball in face of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2015;51(2):302-3.
60. Baciga F, Marchi G, Caccia F, et al. How do physical activity and exercise affect Fabry disease? Exploring a new opportunity. *Kidney Blood Press Res.* 2024;49(1):699-717.
61. Vitturi N, Gugelmo G, Gasperetti A, et al. Physical fitness and physical function in patients with Fabry disease: a cross-sectional multicentre study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2026;17(1):e70233.
62. Kalkan D, Yildiz Y, Karanfil Y, et al. Nutritional status and physical activity levels in adult patients with phenylketonuria. *Nutrients.* 2026;18(11):1804.
63. Skidmore AG, MacDonald A, Herbert AJ, et al. Breaking barriers: stakeholder insights into physical activity, exercise, and dietary behaviours among individuals with phenylketonuria (PKU). *Healthcare (Basel).* 2026;14(4):440.
64. Rocha JC, van Dam E, Ahring K, et al. A series of three case reports in patients with phenylketonuria performing regular exercise: first steps in dietary adjustment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(6):635-41.
65. Mazzola PN, Teixeira BC, Schirmbeck GH, et al. Acute exercise in treated phenylketonuria patients: physical activity and biochemical response. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:55-9.
66. González-Lamuño D, Morencos C, Arrieta FJ, et al. Supplementation for performance and health in patients with phenylketonuria: an exercise-based approach to improving dietary adherence. *Nutrients.* 2024;16(5):639.
67. Alghamdi NA, Dorling JL, Alreshidi A, et al. Effects of exercise conducted prior to phenylketonuria-type meal on appetite, satiety hormones and energy expenditure: a randomised cross-over trial. *Eur J Clin Nutr.* 2025;79(12):1197-203.
68. Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, et al. Improvement in exercise tolerance in isovaleric acidemia with L-carnitine therapy. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(2):136-40.
69. Kalkan Uçar S, Altunok YA, Mansuroglu Y, et al. Long-term personalized high-protein, high-fat diet in pediatric patients with glycogen storage disease type IIIa: evaluation of myopathy, metabolic control, physical activity, growth, and dietary compliance. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(5):1001-17.
70. Madsen KL, Laforêt P, Buch AE, et al. No effect of triheptanoin on exercise performance in McArdle disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):1949-60.
71. Løkken N, Nielsen MR, Stemmerik MG, et al. Can a modified ketogenic diet be a nutritional strategy for patients with McArdle disease? Results from a randomized, single-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Nutr.* 2023;42(11):2124-37.
72. Sawada T, Okawara H, Minami K, et al. Validation of aerobic threshold assessment using a sweat lactate sensor during arm crank exercise by healthy adults. *Physiol Rep.* 2026;14(13):e71002.
73. Kim T, Jung HC, Bae Y, et al. Validation of a novel multi-sensor wearable for measuring heart rate, steps, and energy expenditure in laboratory and simulated free-living protocols. *Physiol Meas.* 2026;47(6).

