

PRAVILNO PREHRANSKO VODENJE GLIKOGENOZE TIP 1A KOT POGOJ ZA NORMALEN RAZVOJ BREZ ZAPLETOV

CORRECT DIETARY MANAGEMENT OF GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 1A IS THE PREREQUISITE FOR NORMAL DE- VELOPMENT WITHOUT COMPLICATIONS.

J. Zupančič¹, M. Žerjav Tanšek², N. Bratanič²

(1) Otroški oddelek, Splošna Bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

*(2) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Glikogenoza tipa 1a (GSD1a) je avtosomno recesivna bolezen z okvarjenim genom za glukoza-6-fosfatazo (G6Paza), kar povzroča motnjo v presnovi glikogena. Simptomi in klinična slika bolezni so posledica nezadostnih glikogenolize in glukoneogeneze ter kopičenja glikogena in maščob v jetrih, ledvicah in črevesni steni. Na glikogenozo posumimo na osnovi anamneze in klinične slike, diagnozo pa potrdimo z laboratorijskimi in genetskimi preiskavami. Cilj zdravljenja GSD1a je zagotavljanje visoko normalnih vrednosti krvnega sladkorja, kar dosežemo z rednimi in pogostimi obroki ter prehrano z velikim deležem ogljikovih hidratov. Ob tem moramo z zdravili uravnati kislinsko-bazično in elektrolitsko ravnovesje. Gensko zdravljenje je trenutno še v fazi raziskav. Zapleti GSD1a so posledica hipoglikemij in z njimi povezanih presnovnih motenj. Ob zgodnjem prepoznanju in takojšnjem zdravljenju je napoved izida bolezni razmeroma dobra. Pri manjšem deležu bolnikov, ki se na zdravljenje ne odziva, lahko pride do jetrne in ledvične odpovedi s potrebo po dializi, v nekaterih primerih celo presaditvi jeter.

V prispevku z opisom kliničnih primerov prikazujemo izjemno pomembnost dobre urejenosti bolezni za normalen razvoj.

Ključne besede: glikogenoza tipa 1a, glukoza-6-fosfataza, hipoglikemija, hiperlaktacidemija, hiperlipidemija, hiperurikemija.

ABSTRACT

Glycogen storage disease type 1a (GSD 1a) is an autosomal recessive disease, which is caused by a deficiency of glucose-6-phosphatase (G6Pase), an enzyme that catalyses the hydrolysis of glucose-6-phosphate (G6P) into glucose and inorganic phosphate (Pi), a key step in the maintenance of glucose homeostasis. Patients with GSD1a present with hepatomegaly due to glycogen and fat accumulation in the liver, a characteristic “doll-like” face, short stature and chronic fatigue. Laboratory findings suggestive of GSD1a include hypoglycaemia after a four- to six-hour fast, lactic acidosis, hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia. Early diagnosis, based on clinical and laboratory findings, is possible and easy. The diagnosis must be confirmed by genetic testing. The management of GSD1a is essentially dietary, consisting of frequent meals, preferably containing slow-release carbohydrates such as uncooked cornflour, at regular intervals to provide high normal blood sugar levels, restriction of fructose, sucrose, and lactose intake. Gene therapy is still in the research stage. Proper dietary management decreases the risk of long-term complications, which include short stature, osteoporosis or bone mineral loss, kidney disease with hypertension and proteinuria, hepatocellular adenomas, pancreatitis secondary to hypertriglyceridaemia, and potentially life-threatening hypoglycaemia. A small proportion of patients are refractory to treatment, which can lead to kidney and liver failure.

The article presents the follow-up of two patients with GSD1a, illustrating the importance of proper dietary management for normal development.

Key words: Glycogen storage disease type 1a, glucose-6-phosphatase, hypoglycaemia, hyperlactacidaemia, hyperlipidaemia, hyperuricaemia.

UVOD

Glikogenoze so skupina bolezni, ki so posledica encimskih motenj v presnovi glikogena. Encimske motnje lahko nastopijo na praktično vseh stopnjah sinteze in razgradnje glikogena (1).

Glikogenoza tipa 1a (GSD 1a) je avtosomno recesivna bolezen. Bolezen je leta 1929 prvi opisal Edgar von Gierke, po katerem so bolezen tudi poimenovali (von Gierkejeva bolezen). Več kot 20 let po prvem opisu bolezni sta zakonca Cori (Carl Ferdinand Cori je bil slovenskega rodu) odkrila, da gre pri bolezni za okvaro encima glukoza-6-fosfataze (G6Paza), ki se nahaja v jetrih, ledvicah in tankem črevesu, za odkritje pa sta dobila Nobelovo nagrado. Leta 1993 je Lei s sodelavci dokazal vzročno povezavo med mutacijami gena *G6PC* za G6Pazo na kromosomu 17q21 in okvaro encima (2).

GSD1a je redka bolezen s pojavnostjo 1/100.000 rojstev (1). V Sloveniji smo v zadnjih 30 letih spremljali tri bolnike z GSD1a. Znanih je več kot 85 različnih mutacij v genu *G6PC* (3). Posledica mutacije je neaktivna G6Paza, ki onemogoča razgradnjo G6P na glukozo in fosfat. Reakcija je zadnja stopnja glikogenolize in glukoneogeneze, ki je potrebna za prehod glukoze preko transporterja GLUT2 v celični membrani hepatocitov (4–6).

Zaradi nezadostne glukoneogeneze oziroma nezadostnega prehajanja glukoze iz celic se lahko hipoglikemija pojavi že 2–2,5 ure po obroku, hkrati pa ob vrednosti krvnega sladkorja < 3,8 mmol/l začne naraščati koncentracija laktata v krvi, kar povzroči sekundarno hiperlaktacidemijo z metabolno acidozo, hiperurikemijo in hiperlipidemijo (6).

Hiperlipidemija je posledica povečane sinteze acetil koencima A (acetil-CoA) preko malonil koencima A (malonil-CoA) ter zmanjšanega privzema maščob iz seruma. Mehanizmov ne poznamo v celoti. Kopičenje maščob in glikogena v jetrih povzroča hepatomegalijo.

Zvišane vrednosti malonil-CoA inhibirajo karnitin palmitoiltransferazo I, kar se odraža v zmanjšanem nastajanju ketonov in povečani dikarboksilni aciduriji.

Zvišane vrednosti urata v serumu so posledica zmanjšane izločanja urata v ledvicah zaradi povečanega izločanja laktata in povečane sinteze urata ob pospešeni razgradnji adeninskih nukleotidov zaradi nižje koncentracije fosfata v jetrih (6).

Bolezen se najpogosteje pokaže že v zgodnjem dojenčkovem obdobju (med tretjim in šestim mesecem) s povečanim obsegom trebuha zaradi hepatomegalije, z znaki ponavljajočih se hudih hipoglikemij in slabim pridobivanjem telesne teže. Velik trebuh je v veliki meri posledica zamaščenosti jeter ter kopičenja glikogena v jetrih in črevesni steni, delno tudi povečanih ledvic.

Nezdravljeni bolniki so navadno nizke rasti z izrazito okroglim obrazom ter atrofijo mišic. Zaradi okvare delovanja trombocitov so nagnjeni h krvavitvam, prisoten pa je tudi zapoznel pubertetni razvoj. Pogosto se ob slabo vodeni boleznii v jetrih pojavijo adenomi, ki se v redkih primerih maligno spremenijo. S trajanjem boleznii se razvijejo tudi hipertenzija ter ledvična in jetrna odpoved. (3).

Pogoste in dolgotrajne hipoglikemije v zgodnjem obdobju lahko povzročijo razvojni zaostanek in duševno prizadetost.

Zdravljenje boleznii oziroma preprečevanje zapletov temelji na zagotavljanju visoko normalnih vrednosti krvnega sladkorja, ki jih dosežemo s posebnim prehranskim režimom, prilagojenim bolnikovi starosti.

PREDSTAVITEV PRIMEROV

Primer 1

43-letna bolnica je pri endokrinologu vodena od drugega meseca starosti. Že v porodnišnici so ob ustaljenem režimu hranjenja v obdobju med obroki ugotavljali hipoglikemije in kasneje diagnosticirali GSD1a. V zgodnjem dojenčkovem obdobju so jo hranili na 3–4 ure, redno je prejela Schollovo raztopino. V prvih dveh letih življenja je bila zaradi hipoglikemij in motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja ob prebolevanju okužb pogosto sprejeta v bolnišnico.

Med spremljanjem smo nenehno poudarjali pomembnost rednih obrokov na 3–4 ure, prehrane z omejitvijo sadja, mleka in mlečnih izdelkov ter kasneje tudi dodajanja surovega koruznega škroba. Zaradi neupoštevanja prehranskih priporočil je pogosto doživljala hude hipoglikemije z laktacidozo. Razvila se je tipična klinična slika boleznii z značilnim izgledom, zastojem rasti, hepatosplenomegalijo in blago duševno prizadetostjo (Slika 2a, Slika 3a).

Pri starosti 17 let je zaradi visokih vrednosti sečne kisline pričela zdravljenje z alopurinolom, a se je kljub temu razvil protin. Zaradi bolečih deformacij okostja so ji pri starosti 23 let amputirali dva prsta leve noge ter kirurško odstranili nakopičene kristale sečne kisline v predelu obeh goleni.

Tudi v nadaljevanju bolnica ni upoštevala prehranskih navodil za zdravljenje glikogenoze 1a in se pričela hraniti s popolno vegetarijansko prehrano. Razvila se je megaloblastna anemija, ki smo jo začeli zdraviti z dodajanjem vitamina B₁₂. Ker je bolnica zdravljenje z vitaminom B₁₂ povezovala s pojavljanjem bolečin v sklepih, ga ni želela nadaljevati.

Ob rednem ultrazvočnem spremljanju smo leta 1995 prepoznali lobuliran ekspanzivni proces v jetrih, najverjetneje adenom. Igelno biopsijo za dokončno etiološko opredelitev je odklonila.

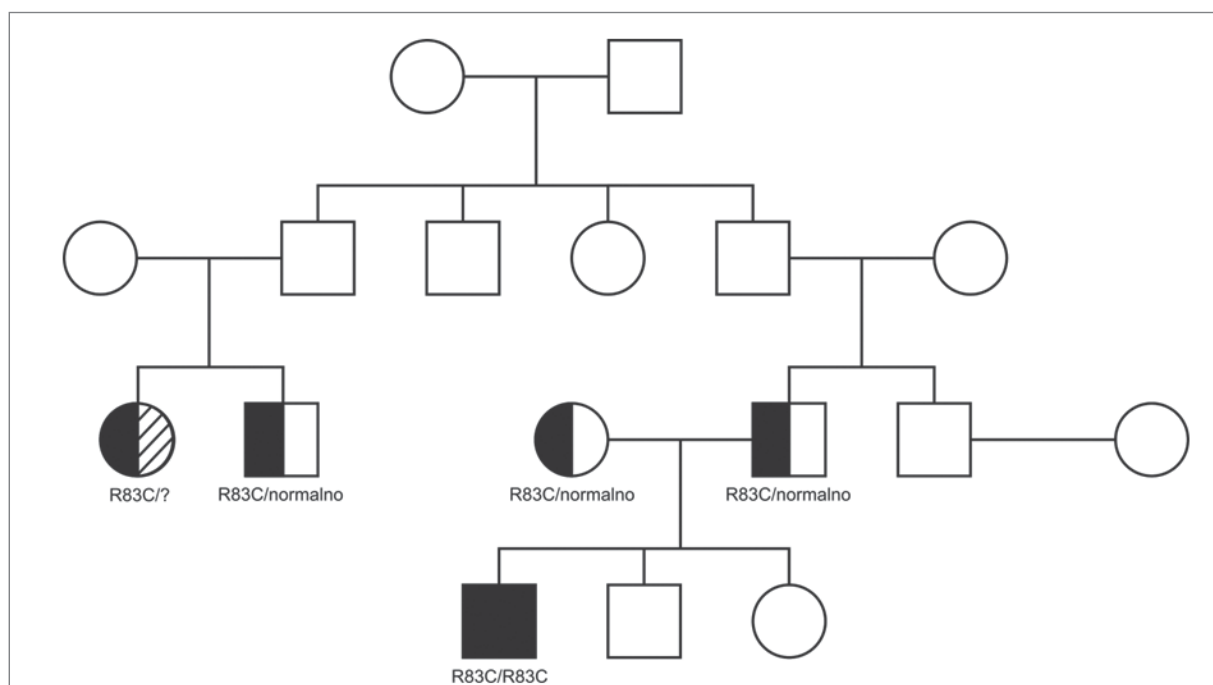
Leta 2002 je pri starosti 32 let po treh letih prišla na kontrolni pregled. Ultrazvok trebuha je v jetrih pokazal številne okrogle spremembe, ledvici pa sta kazali znake difuzne okvare. Prehranskih navodil ni upoštevala: na dan je pojedla le tri obroke in zaužila veliko sadja. Kljub antihipertenzivnemu zdravljenju je imela povišan krvni tlak z vrednostjo sistolnega tlaka > 200 mm Hg in laboratorijskimi izvidi kronične ledvične odpovedi (KLO). Ob tem je opisovala tudi simptome, značilne za kronično vnetno črevesno bolezen, ki pa jo je gastroenterolog s preiskavami izključil.

Jeseni leta 2003 je imela hudo drisko, ki je privedla do dveh hipoglikemičnih kom in sprejema na endokrinološki oddelek Pediatrične klinike Ljubljana. Od tedaj dosledno upošteva prehranski režim z rednimi obroki, omejitvijo galaktoze in fruktoze ter dodatki surovega koruznega škroba preko noči. Vrednosti krvnega sladkorja, laktata in piruvata so primerne. Kljub razmeroma dobro urejeni bolezni je KLO napredovala, zato od leta 2005 potrebuje zdravljenje z dializo. Redno prejema eritropoetin in ak-

tivno obliko vitamina D₃. Ob urejenem presnovnem stanju je arterijska hipertenzija postopno izzvenela. Zaradi zmanjšane kostne gostote, ki je posledica renalne osteodistrofije in osteoporoze, trenutno prejema denosumab in kalcijev karbonat.

Je izredno nizke rasti (138,7 cm, 14 cm pod 5. percentilom) in prekomerno prehranjena z ITM 26,2 kg/m² v območju debelosti. Še vedno ima izrazito okrogel obraz. Jetra niso tipno povečana in tudi ultrazvočno so primerne velikosti, prisotni pa so znaki difuzne okvare jetrnega parenhima. V letu 2002 opisan ekspanzivni proces ne kaže znakov napredovanja, glede na klinični potek pa gre najverjetneje za adenom. Debelostenska cista s premerom približno 4 cm se ultrazvočno ne spreminja, v žolčniku pa so prisotni konkrementi brez ultrazvočne sence.

Pubertetni razvoj je bil zapoznel. Menarha je nastopila šele pri 24 letih, menstrualni ciklus pa je od leta 2003, ko ima urejeno bolezen, reden.



Slika 1. Družinsko drevo bolnika z glikogenozo tipa 1a.

Figure 1. Family tree of a patient with glycogen storage disease type 1a.

Pri bolnici smo opravili molekularno genetske preiskave šele v odraslosti, hkrati s preiskavami pri dečku z glikogenozo tipa 1a (Primer 2), ki je sin bolničinega bratranca. Dokazali smo mutacijo R83C (zamenjava kodona 83 za arginin v kodon za cistein) ne enem alelu gena *G6PC* na kromosomu 17, medtem ko mutacije na drugem alelu nismo ugotovili. Dokazana mutacija je že znana in vzročna za GSD1a. Odsotna je bila tudi mutacija Q347X – druga najpogostejša mutacija, ki povzroča GSD1a.

Primer 2

11-letni deček je bil rojen kot tretji otrok zdravim staršem brez sorodstvenih vezi. Opisana bolnica z GSD1a (Primer 1) je očetova sestrična. V začetku nosečnosti je mati prebolela virusno okužbo, proti koncu nosečnosti pa se je profilaktično zdravila z antibiotiki zaradi škrlatinke pri starejših otrocih. Ob rojstvu je deček tehtal 4110 gramov, telesna dolžina je bila 52 centimetrov.

Po porodu so pri dečku opazili bledico, tahipnejo, zlatenico, cvileč jok in bruhanje. V laboratorijskih izvidih so ugotavljali povišano vrednost CRP, zato so uvedli zdravljenje z antibiotiki. Prisotna je bila tudi huda hipoglikemija z vrednostjo glukoze v krvi 0,0 mmol/l in povišano vrednostjo laktata. V urinu so bili prisotni ketoni. Hipoglikemijo so popravili s parenteralno infuzijo raztopine glukoze. Kasneje je bil deček dojen; po hranjenju so bile vrednosti krvnega sladkorja v normalnem območju, do naslednjega obroka pa so se znižale do hipoglikemije.

Zaradi nadaljnega diagnosticiranja je bil premeščen na endokrinološki oddelek Pediatrične klinike. V kliničnem statusu ni bilo posebnosti. Ob testu stradanja se je pojavila hipoglikemija s povišano vrednostjo laktata. Ob glukagonskem testu so se vrednosti krvnega sladkorja ves čas zniževale, vrednosti laktata pa naraščale, kar je značilno za GSD1a. Zaradi prisotnosti GSD1a v družini smo opravili tudi molekularno genetske preiskave in dokazali homozigotno mutacijo R83C/R83C v genu *G6PC*.

Doma je bil deček dojen. Starši so redno merili vrednost krvnega sladkorja in po potrebi je ob hipoglikemiji popil 20 ml 10-odstotne raztopine glukoze. Pri starosti 6 mesecev smo ob podaljševanju intervalov med hranjenji preko noči uvedli kontinuirano hranjenje s Pregominom z enteralno črpalko preko nazogastrične sonde. Pregomin je hipoalergeno prilagojeno mleko na osnovi sirotke z znižano vsebnostjo laktoze. Za ohranjanje kislinsko-bazičnega ravnovesja je nekaj časa prejemal Schollovo raztopino. Od starosti 1,5 leta za doseganje normoglikemije pri vseh obrokih in dvakrat ponoči v razmiku šest ur uživa dodatek surovega koruznega škroba (1–2 g/kg/TT na obrok). Starši dosledno izvajajo navodila glede omejitve uživanja galaktoze in fruktoze ter se redno posvetujejo z dietetikom.

V kontrolnih laboratorijskih preiskavah za enkrat ni bilo večjih odstopanj. Enkrat na leto deček opravi tudi ultrazvočno preiskavo trebuha. V zgodnjem otroštvu sta bili namreč prisotni hepatomegalija in blaga parenhimska okvara jeter, zdaj pa je ultrazvočni izvid že nekaj let brez posebnosti.

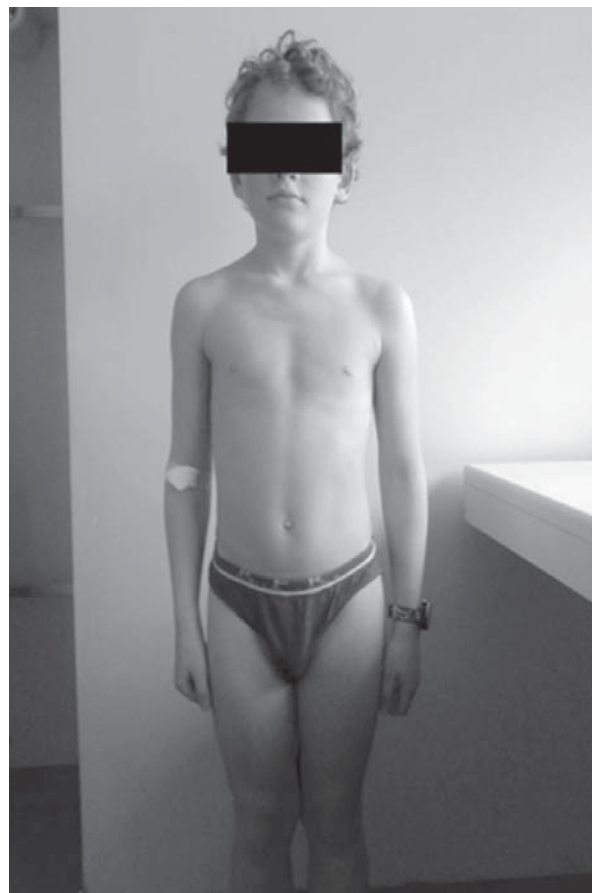
Pri starosti 5 let smo po perforaciji bobniča ugotovili obojestransko senzorinevralno naglušnost, vendar vzroka nismo uspeli pojasniti. Deček uporablja slušni aparat in je vključen v reden šolski program.

Zaradi bruhanja ob okužbah prebavil in posledične hipoglikemije je trikrat potreboval zdravljenje v bolnišnici, enkrat je hipoglikemijo utrpel tudi ob bruhanju po padcu in udarcu v glavo. Razen omenjenih epizod ni imel hipoglikemije, ki bi zahtevala zdravniško ukrepanje.

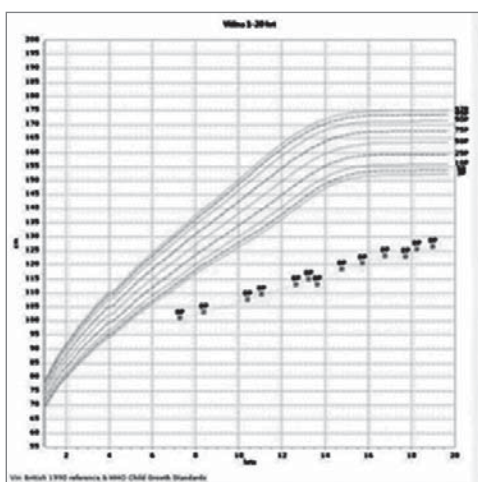
Bolnik je imel ves čas dobro uravnavano vrednost krvnega sladkorja, zato se tipični znaki osnovne bolezni niso razvili. Že opisane spremembe jeter v zgodnjem otroštvu so izginile. Prehodno je imel tudi nižjo kostno gostoto (v območju osteopenije), ki pa se je ob dodatku vitamina D₃ in zdravljenju s kalcijevimi pripravki izboljšala.



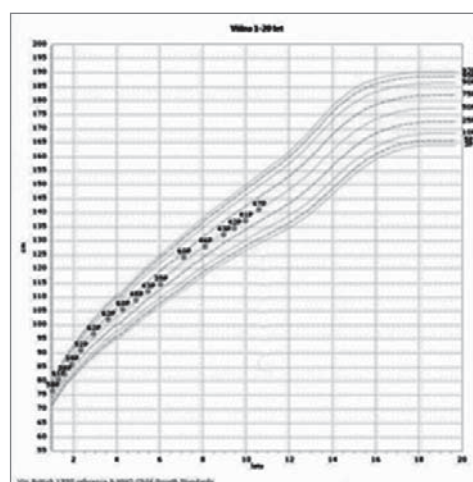
Slika 2a. Bolnica 1, zelo slabo urejena bolezen v času rasti in razvoja, prisotni so značilni klinični znaki.
Figure 2a. Patient 1: poorly managed disease during the period of growth and development. Typical clinical signs are present.



Slika 2b. Bolnik 2, vseskozi dobro vodena bolezen, brez značilnih kliničnih znakov.
Figure 2b. Patient 2: well-managed disease without typical clinical signs.



Slika 3a. Rastna krivulja bolnice 1.
Figure 3a. Growth chart of patient 1.



Slika 3b. Rastna krivulja bolnika 2.
Figure 3a. Growth chart of patient 2.

Zaradi možnosti daljšega delovanja je leta 2012 preizkusil dieto z modificiranim koruznim škrobom (Glycosade), ki pa ni pokazala nikakršne prednosti, zato se je vrnil na prvotni prehranski režim. Zaradi dodatne prilagoditve sestave in razporeditve obrokov ter količine in intervalov pri dodajanju surovega koruznega škroba smo večkrat uporabili sistem za neprekinjeno merjenje sladkorja v medcelični tekočini, ki je bil v veliko pomoč, zato ga zdaj stalno uporablja tudi doma.

Deček je starosti primerno razvit in prehranjen s telesno višino 141 cm (47. percentil) in telesno težo 38 kg (77. percentil). Vrednost ITM je 19,11 kg/m² (86. percentil), vrednosti krvnega tlaka so normalne. Je v pubertetnem stadiju A2, P2, volumen testisov znaša 8–10 ml (Slika 2b, Slika 3b).

RAZPRAVLJANJE

Na glikogenozo posumimo na osnovi anamneze in kliničnega pregleda, potrdimo pa jo z laboratorijskimi preiskavami, glukagonskim testom in dokazom mutacije v genu *G6PC*. Po podatkih skupne evropske raziskave o GSD1a so pri bolnikih diagnozo bolezni postavili med prvim dnevom življenja in 12. letom starosti, v povprečju pri starosti 6 mesecev. Opisujejo primer naključno ugotovljene bolezni v sklopu preiskav multiplih jetrnih adenomov pri 42-letnem bolniku, ki se je intenzivno ukvarjal s tekom na dolge proge. Razen dveh epizod simptomov, ki bi lahko bili posledica hipoglikemije, do tedaj ni imel nikakršnih težav (6). Pri naši bolnici smo bolezen diagnosticirali pri starosti 2 meseca, pri mlajšem bolniku pa zaradi njunih sorodstvenih vezi že v prvih dneh po rojstvu.

Cilj zdravljenja GSD1a je zagotavljanje visoko normalnih vrednosti krvnega sladkorja. Däublin s sodelavci je dokazal, da z zagotavljanjem vrednosti glukoze v območju 4,3–5,5 mmol/l preprečimo povečano tvorbo laktata in omogočimo normalno rast in razvoj. V raziskavo so bili vključeni bolniki do

starosti 19 let; pri nobenem od bolnikov, ki so dosegali visoko normoglikemijo, ni prišlo do pojava adenomov v jetrih in okvare ledvic. Kljub temu je bila prisotna hiperlipidemija, vendar je bila koncentracija maščob pomembno nižja kot pred začetkom intenzivnega zdravljenja (7).

Za doseganje zelenih vrednosti krvnega sladkorja moramo zagotoviti pogosto hranjenje čez dan. Bolniki naj bi dosledno izvajali poseben prehranski režim in tako 60–65% dnevnih energijskih potreb pokrili z ogljikovimi hidrati (brez fruktoze in galaktoze), 10–15% z beljakovinami, preostanek pa z maščobami.

Poleg velikega deleža ogljikovih hidratov v prehrani je pomembno tudi, da so ti primerno sestavljeni. V prehrano moramo vključiti polimere sladkorjev z nizkim glikemičnim indeksom (7).

Otroci do prvega leta starosti morajo čez dan prejemati redne obroke na tri ure. Priporočamo dojenje, če ni možno, pa hranjenje s prilagojenim mlekom brez laktoze in z dodatkom maltodekstrina. Po šestem mesecu lahko maltodekstrin nadomestimo z riževimi pripravki. Zaradi slabšega presnavljanja surovega koruznega škroba ga do starosti 9–12 mesecev ne priporočamo. Namesto tega dojenčke ponoči neprekinjeno hranimo z glukoznimi polimeri z enteralno črpalko po nazogastrični sondi s hitrostjo, ki zagotovi 6–8 mg glukoze /kg TT/min, oziroma s hitrostjo, ki zagotavlja vrednost krvnega sladkorja > 4,4 mmol/l. Po enem letu lahko kontinuirano nočno hranjenje preko nazogastrične sonde nadomestimo z obroki surovega koruznega škroba v odmerku 1–2 g škroba/kg telesne teže na 4 ure. Z rastjo lahko režim odmerjanja prilagodimo, tako da otrok škrob prejema v odmerku 1,5–2 g/kg telesne teže na 6 ur. Pri odraslih bolnikih pri hranjenju s surovim koruznim škrobom lahko povečamo odmerek in interval (7–9). Naš bolnik je imel od rojstva dalje urejen prehranski režim po priporočilih za bolnike z GSD1a, medtem ko njegova starejša sorodnica prehranskih priporočil ni upoštevala praktično celotno obdobje rasti in razvoja. Kljub vsemu so nekateri zapleti bo-

lezni po uvedbi primerne načina prehranjevanja minili ali postali manj izraziti.

Trenutno potekajo testiranja modificiranih oblik škroba (Glycosade), da bi podaljšali njegovo delovanje. V raziskavi so spremljali vrednosti krvnega sladkorja, laktata in pH venske krvi do 10 ur po zaužitju odmerka pred spanjem. Rezultati kažejo, daje s pripravkom mogoče vzdrževati zelene vrednosti krvnega sladkorja $> 3,8$ mmol/l preko cele noči in tudi ob doseženi kritični vrednosti 3,8 mmol/l je nadaljnje zniževanje vrednosti glukoze v krvi počasnejše kot pri pripravkih surovega koruznega škroba, ki so trenutno na voljo. Kljub počasnejšemu zniževanju vrednosti krvnega sladkorja pa pod kritično vrednostjo krvnega sladkorja pride do hitrega porasta laktata v krvi (10, 11). Pri našem bolniku se Glycosade ni izkazal kot učinkovit.

Poleg ukrepov za preprečevanje hipoglikemije je priporočljivo, da bolniki dodatno prejemajo pripravke vitaminov in kalcija, ob anemiji tudi železa. Pri trajni mikroalbuminuriji uvedemo zdravljenje z inhibitorjem ACE, ob povišanem krvnem tlaku lahko tudi v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

S starostjo bolnikov narašča tudi hipocitraturija, ki je pomemben dejavnik nastanka ledvičnih kamnov in nefrokalcinoze. Za preprečevanje in popravilo hipocitraturije uporabljamo Schollovo raztopino (tj. raztopino citronske kisline in natrijevega citrata na vodni osnovi) (12).

Presaditev jeter je indicirana pri bolnikih, pri katerih prihaja do hipoglikemij in z njimi povezanih presnovnih sprememb ter zapoznelega razvoja in nizke rasti kljub intenzivnim klasičnim postopkom zdravljenja. Indikacija za presaditev je tudi jetrna odpoved kot posledica nealkoholnega steatohepatitisa, ki se razvije zaradi zamaščenosti jeter. Po presaditvi se presnovne motnje popravijo in bolniki v razvoju in rasti dohitijo svoje vrstnike (13).

Potekajo tudi raziskave o možnostih zdravljenja z gensko terapijo, vendar zaenkrat šele na živalih (psih); rezultati so spodbudni (14).

Zapleti GSD1a so posledica pojavljanja hipoglikemij in z njimi povezanih presnovnih motenj. Hipoglikemije so največkrat posledica slabega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju, pogosto pa se pojavljajo tudi ob stresu (okužbe, bruhanje, driska), s čimer smo se kar nekajkrat srečali tudi pri naši bolnici. Vzdrževanje zelenih vrednosti krvnega sladkorja zahteva izredno veliko motiviranost in bolnikovo sodelovanje (8).

Presnovne motnje se akutno pokažejo kot hipoglikemija s tresenjem, potenjem, glavobolom, slabostjo, konvulzijami, komo ali drugimi znaki. Na dolgi rok pogoste in hude hipoglikemije vplivajo na razvoj možganov, kar vodi v umsko manjrazvitost, lahko tudi epilepsijo (1).

Če bolezen ni urejena, se razvijeta hiperlipidemija in zamaščenost jeter. Hiperlipidemija je kombinirana s povišanimi vrednostmi trigliceridov, holesterola LDL in holesterola VLDL, vrednosti holesterola HDL pa so znižane. Zamaščenost jeter je posledica neravnovesja v privzemu in sintezi maščobnih kislin ne eni strani ter oksidacije maščob in njihovega sproščanja v obliki VLDL na drugi strani (15). Hipolipemična zdravila so indicirana šele pri vrednosti trigliceridov > 10 mmol/l (8). Nagasaka s sodelavci je v raziskavi, v kateri so bolnikom v prehrano ob koruznem škrobu oziroma z ogljikovimi hidrati bogati prehrani dodajali tudi olje MCT (angl. *medium-chain triglycerides*), ugotovil dodatno znižanje vrednosti celokupnega holesterola in trigliceridov ter vrednosti laktata, povišale pa so se vrednosti acilkarnitinov, ketonskih teles in holesterola HDL. To pomeni, da bi lahko z dodajanjem MCT delno omilili posledice nizkega vnosa maščob na rast in razvoj (16, 17).

Poleg značilne zamaščenosti jeter v jetrih pogosto nastajajo tudi multipli adenomi, ki se večinoma pričnejo pojavljati v drugem desetletju življenja. Natančnega mehanizma njihovega nastanka ne poznamo, dokazali pa so, da se v večjem številu pojavljajo pri bolnikih z neurejeno boleznijo. Do nedavnega malignih sprememb niso opisali, v zadnjem času pa se vendarle pojavljajo posamezni opisi (18, 19). Naša bolnica je imela v obdobju neurejene bolezni povišane vrednosti maščob v krvi, že več let pa opažamo in spremljamo ekspanzivne spremembe v jetrih. Spremembe so glede na klinični potek najverjetneje benigne narave, dodatno diagnosticiranje pa bolnica zavrača. Pri našem bolniku stanje jeter redno spremljamo z ultrazvokom. Za zdaj (pričakovano glede na starost) sprememb še nismo odkrili, medtem ko so vrednosti maščob v krvi normalne.

Pri bolnikih z GSD1a so dokazali tudi zadebeljene stene arterij, kar lahko pomeni večje tveganje srčno-žilnih bolezni (20).

Povišane vrednosti urata lahko povzročajo protin, urolitiazno in kalcinacije ledvic ter posledično ledvično odpoved. V začetku se okvara ledvic kaže z mikroalbuminurijo, kasneje se ji pridružita tudi proteinurija in hipertenzija. Zdravljenje z inhibitorji ksantin oksidaze pogosto ne zniža vrednosti uratov v krvi (1). Tudi pri naši bolnici je kljub zdravljenju prišlo do razvoja protina.

Izsledki skupne evropske raziskave GSD1a so pokazali, da imajo bolniki z GSD1a zapozneno puberteto in zapozneno kostno starost. V raziskavo je bilo vključenih 231 bolnikov s povprečno končno višino, nižjo od pričakovane. Rast se je v povprečju zaključila pri starosti 20 let pri ženskah oz. 21 let pri moških (1). Ugotovitve raziskave potrjuje tudi klinični potek bolezni pri naših bolnikih: bolnica ima nizko rast z zapoznelim pubertetnim razvojem, medtem ko sta rast in razvoj pri dečku zaradi urejene bolezni primerna. Osteopenija je lahko posledica kronične acidoze in hipertrigliceridemije, na kostno gostoto pa vpliva tudi status vitamina D₃. K osteopeniji prispeva tudi subklinična oslabeledost mišic (6,

21). Vse omenjene posledice slabe presnovne urejenosti ugotavljamo tudi pri naši bolnici. Osteopenijo smo ugotovili tudi pri našem bolniku z urejeno boleznijo. Najverjetneje je bila posledica pomanjkanja kalcija zaradi omejitev mleka in mlečnih izdelkov v sklopu priporočene omejitve galaktoze v prehrani (Tabela 1). Po uvedbi zdravljenja z vitaminom D in dodajanjem kalcijevega karbonata se je kostna gostota povečala v normalno območje.

Pri bolnikih z GSD1a so ugotovili nižje vrednosti antigena von Willebrandovega faktorja kljub normalni strukturi faktorja. Gre za t. i. pridobljeni von Willebrandov sindrom tipa I, natančnega mehanizma nastanka motnje pa še niso pojasnili (22).

V raziskavi o hudi anemiji, ki se ne odziva na zdravljenje s pripravki železa, pri starejši bolnici z obsežnimi adenomi v jetrih je Weinstein s sodelavci ugotovil, da je anemija posledica nenadzorovane sinteze hepcidina in njegovega sproščanja iz tumorjev, ki je vzrok motene biorazpoložljivosti zalog železa. Po kirurški odstranitvi tumorjev je anemija spontano minila v šestih tednih. Leto dni po operaciji so bile vrednosti železa še vedno v referenčnih mejah (23). Naša bolnica je imela megaloblastno anemijo zaradi vegetarijanske prehrane, ki smo jo zdravili z dodajanjem vitamina B₁₂, kasneje pa se je razvila anemija v sklopu kronične ledvične odpovedi, zaradi katere prejema eritropoetin.

Ob zgodnjem prepoznavanju bolezni in čim prejšnji uvedbi zdravljenja je napoved izida bolezni razmeroma dobra. Če bolnik vrednosti krvnega sladkorja dosledno vzdržuje v zelenem območju, se večina presnovnih motenj sploh ne pojavi, manj pa je tudi adenomov v jetrih.

Kljub upoštevanju vseh priporočil se hiperlipidemija v večini primerov ne popravi, prav tako prihaja tudi do okvare ledvic.

Nekateri bolniki se na zdravljenje odzivajo slabše. V tem primeru presnovne motnje vztrajajo in lahko vodijo v jetrno in ledvično odpoved (8).

Tabela 1. Pojavljanje zapletov GSD1a pri opisanih bolnikih.
Table 1. Occurrence of complications of GSD1a in the two described patients.

Zaplet	Bolnica 1	Bolnik 2
zamaščenost jeter	da	ne
adenomi v jetrih	da	ne
hipoglikemije	pogoste v preteklosti	nekaj ob črevesnih okužbah
umska manjrazvitost	blaga	ne
dislipidemija	v preteklosti	ne
povišane vrednosti urata	v preteklosti	ne
protin	da	ne
ledvična odpoved	da, dializa	ne
osteoporoza/osteopenija	da	da, po zdravljenju izzvenela

ZAKLJUČEK

Glikogenoza tipa 1a je kronična bolezen, pri kateri sta zaradi odsotnosti G6Paze močno moteni tako glikogenoliza kot tudi glukoneogeneza, kar lahko že razmeroma kmalu po obroku privede do hipoglikemije. Kompenzatorni mehanizmi preko znanih presnovnih poti povzročijo povišane vrednosti laktata, maščob in urata v krvi.

Slabo urejena bolezen se na dolgi rok kaže z značilnimi spremembami, kot so nizka rast, zapoznel pubertetni razvoj, duševna zaostalost, hepatosplenomegalija, osteoporoza, kronična ledvična odpoved (KLO) in jetrni adenomi.

Bolezen trenutno zdravimo izključno simptomatsko z vzdrževanjem visoko normalnih vrednosti krvnega sladkorja, kar dosežemo s prehrano, bogato z ogljikovimi hidrati z nizkim glikemičnim indeksom, in z dodajanjem surovega koruznega škroba. Raziskave o možnostih zdravljenja z gensko terapijo potekajo.

V prispevku predstavljena primera potrjujeta, da dosledno zagotavljanje visoko normalnih vrednosti krvnega sladkorja kljub bolezni omogoča normalen telesni, intelektualni in duševni razvoj, medtem ko se ob neurejeni bolezni razvijejo zapleti, ki resno ogrozijo bolnikovo zdravje ter pomembno vplivajo na kakovost življenja in preživetje.

LITERATURA

1. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ulrich K, Smit GPA. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Result of European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *J Pediatr* 2002; 161: S20-S34.
2. Lei K, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 1993; 262: 580-583.
3. Human Gene Mutation Database. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>).
4. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen Y. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S10-19.
5. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat* 2008; 29: 921.
6. Cassiman D, Libbrecht L, Verslype C, Meersseman W, Troisi R, Zucman-Rossi J et al. An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 2010; 53: 213-7.
7. Däublin G, Schwahn B, Wendel U: Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and ado-

- lescence. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S40-S45.
8. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2001; 6: 27.
 9. Tanšek ŽM. Dietna prehrana pri presnovnih boleznih dojenčka. V: Kržišnik C, Battelino T. *Novosti iz genetike in endokrinologije. Izbrana poglavja iz pediatrije* 16. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2004, str. 160–72.
 10. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 350.
 11. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1272-6.
 12. Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JI. Decreased urinary citrate excretion in type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr* 2001; 138: 378-82.
 13. Iyer SG, Chen CL, Wang CC, Wang SH, Concejero AM, Liu YW, et al. Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children. *Liver Transpl* 2007; 13: 848-52.
 14. Weinstein DA et al. Adeno-Associated Virus-Mediated Correction of a Canine Model of Glycogen Storage Disease Type Ia. *Human Gene Therapy* 2010; 21: 903-10.
 15. Bandsma HJR, Smit GPA, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S65-69.
 16. Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, Miida T, Takatani T, Murayama K, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1009-16.
 17. Sever S, Weinstein DA, Wolfsdorf J, Gedik R, Schaefer EJ. Glycogen storage disease type Ia: Linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *Journal of Clinical Lipidology* 2012; 6: 596-600.
 18. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2011; 159: 442–46.
 19. Kishnani PS, Chuang SP, Bali D, Koeberl D, Austin S, Weinstein DA, et al. Chromosomal and genetic alterations in human hepatocellular adenomas associated with type Ia glycogen storage disease. *Human Molecular Genetics* 2009; 18: 4781–90.
 20. Bernier AV, Correia CE, Haller MJ, Theriaque DW, Shuster JJ, Weinstein DA. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2009; 154: 588-91.
 21. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genetics in Medicine* 2012; 14: 737-41.
 22. Mühlhausen C, Schneppenheim R, Budde U, Merkel M, Muschol N, Ullrich K et al. Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 945-50.
 23. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate-expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-81.
- Kontaktna oseba/Contact person:**
 Mag. Nevenka Bratanič, dr. med
 Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,
 Pediatrična klinika,
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20,
 1000 Ljubljana
 E-pošta: nevenka.bratanic@mf.uni-lj.si
- Prispelo/Received: 3. 6. 2015**
Sprejeto/Accepted: 26. 5. 2016