

JOANNA PIECZYŃSKA, KAROLINA ŁAGOWSKA

*Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań
E-mail: joanna.pieczynska@onet.eu
karolina.lagowska@up.poznan.pl*

RZADKIE CHOROBY METABOLICZNE – CHARAKTERYSTYKA I DIETOTERAPIA

WSTĘP

Wrodzone błędy metabolizmu (ang. inborn errors of metabolism, IEM) to grupa uwarunkowanych genetycznie chorób, do których zalicza się przede wszystkim fenylketonurię, galaktozemię i choroby spichrzeniowe glikogenu. Pierwszy raz termin ten został użyty na początku XX w., przez angielskiego lekarza Archibalda Garroda, specjalistę w dziedzinie genetyki molekularnej. W 1902 r. opublikował on wykład pt. „Inborn errors of metabolism” (GARROD i współaut. 1902), w którym poruszał temat alkaptonurii, cystynurii, pentozurii oraz albinizmu i wyjaśnił mechanizm ich dziedziczenia, patogenezę i etiologię (patrz ARGMANN i współaut. 2016). Choroby te dziedziczone są w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, iż nie są sprzężone z chromosomami płci i ujawniają się tylko u osobników homozygotycznych. Podłoże biochemiczne każdej z jednostek chorobowych będących w grupie IEM jest podobne i polega na upośledzeniu szlaku metabolicznego. Wynika to z mutacji w obrębie genu, który koduje enzym umożliwiający przekształcenie substratów w produkty. Następstwem tego jest obniżona zdolność organizmu do syntetyzowania niezbędnych związków, m.in. aminokwasów, lub akumulacja substancji, które w nadmiarze mogą przejawiać działanie toksyczne lub zakłócać prawidłowe funkcjonowanie organizmu (EL-HATTAB i REID SUTTON 2012). Może dochodzić też do nadprodukcji, zaburzeń transportu w organizmie lub utraty funkcji receptorowych. Ogólna częstość występowania

tych chorób to 1:2500 żywych urodzeń (JEANMONOD i współaut. 2020). Większość z nich diagnozowana jest w trakcie badań przesiewowych noworodków. W Polsce wykonywane są obowiązkowo na mocy Rozporządzenia Ministra Zdrowia „w sprawie zakresu świadczeń opieki zdrowotnej, w tym badań przesiewowych oraz okresów, w których te badania są przeprowadzane” (Dz.U. 2004 nr 276 poz. 2740). Badany nie ponosi żadnych związanych z tym kosztów. Pozwala to na wczesne wykrycie choroby i natychmiastowe wdrożenie leczenia, w tym przede wszystkim dietoterapii.

Oprócz badań przesiewowych, wykonuje się również badania biochemiczne wykrywające specyficzne metabolity we krwi lub moczu. Analizuje się również korelację między genotypem a fenotypem chorego, by rozpoznać rodzaj mutacji i ocenić jej efekty. Istnieją również bardziej zaawansowane molekularne metody diagnostyczne, takie jak analiza DNA pacjenta (DAGLI i współaut. 2009a). Diagnoza wrodzonych błędów metabolizmu jest w znacznym stopniu utrudniona przez niespecyficzne objawy, które towarzyszą poszczególnym chorobom. Zwykle ujawniają się one w ciągu kilku godzin do 2 dni po porodzie. Mogą to być np. niewydolność oddechowa, hipotonia, słaby odruch ssania, wymioty czy apatia (EL-HATTAB i REID SUTTON 2012). Objawy te są niespecyficzne, nie da się ich bezpośrednio przypisać do konkretnego zaburzenia i podobne do takich, które występują przy innych, jak np. posocznica. Są to choroby przewlekłe. Wdrożony proces farmako- i dietoterapii

ma charakter objawowy. Do połowy XX w. jedyną metodą leczenia było wyeliminowanie z diety tych produktów czy składników, które wywoływały objawy, np. w przypadku zaburzeń metabolizmu aminokwasów ograniczono podaż białka w pożywieniu (ARGMAN i współaut. 2016). Wraz z postępem medycyny możliwości terapii poszerzają się o np. ingerencję w enzymy i takie ich zmodyfikowanie, by ich działanie było odpowiednie, podawanie substytucyjne enzymów czy przeszczepy nieprawidłowo funkcjonujących organów, które rozpoczną syntezę brakujących enzymów. Duże nadzieje wiąże się także z terapią genową w leczeniu, np. mukowiscydozy czy hemofilii.

FENYLOKETONURIA

Częstość występowania fenyloketonurii w Polsce wynosi ok. 1:7000 żywych urodzeń, w Europie 1:10000, a USA 1:15000 (YILDIZ i SIVRI 2019, ŻÓLKOWSKA i współaut. 2018). Diagnozowana jest ona na podstawie testu Guthriego (MAZURCZAK i współaut. 2000), który pozwala wykryć zbyt wysokie stężenie fenyloalaniny we krwi. Podstawą tej metody jest fakt, iż zawarta w pożywce β -2-tienyloamina hamuje wzrost bakterii *Bacillus subtilis* (OLTARZEWSKI 2018). W przypadku, gdy w naniesionej na pożywkę krwi, znajduje się wysokie stężenie fenyloalaniny, następuje wzrost bakterii, ponieważ aminokwas ten znosi działanie inhibitora, jakim jest β -2-tienyloamina. U większości chorych podłożem choroby jest mutacja w chromosomie 12. Warunkuje on aktywność hydroksylazy fenyloalaninowej, która syntetyzowana w wątrobie, powoduje przekształcenie fenyloalaniny do tyrozyny. Tylko u nieznacznej grupy chorych przyczyną jest zaburzenie funkcji enzymów odpowiedzialnych za regenerację lub powstawanie tetrahydrobiopteryny (BH4), która jest kofaktorem hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH) (JAROCHOWICZ i MAZUR 2007). Skutkiem fenyloketonurii jest gromadzenie we krwi i płynach ustrojowych chorego nadmiernej ilości fenyloalaniny i jej metabolitów, przy jednoczesnym niedoborze tyrozyny. Wysokie stężenia fenyloalaniny, czyli stan hiperfenyloalaninemii, negatywnie korelują z rozwojem neurologicznym pacjenta, ze względu na nieodwracalne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. Wynika to z niekorzystnego wpływu fenyloalaniny na transport innych aminokwasów przez błony komórkowe i barierę krew-mózg. Nie bez znaczenia jest również rola fenyloalaniny w stymulacji rozpadu mieliny i, w związku z tym, utraty znacznej liczby neuronów u chorych (CONCOLINO i współaut. 2017).

Zalecane stężenie fenyloalaniny we krwi chorego z fenyloketonurią, jakie powinno być utrzymane przez całe życie, powinno mieścić się w przedziale 120-360 $\mu\text{mol/l}$ krwi (2-6 mg/dl) (SINGH i współaut. 2014). Kluczowy jest regularny monitoring tego stężenia (przynajmniej raz w miesiącu) i ewentualna modyfikacja diety w celu zapobiegania wartościom przekraczającym zakres referencyjny.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku chorych, u których przeważają procesy anaboliczne w organizmie, tj. kobiety ciężarne i dzieci, u których należy znacznie zwiększyć częstotliwość kontroli stężenia fenyloalaniny we krwi.

LECZENIE DIETETYCZNE

Leczenie fenyloketonurii opiera się głównie na wprowadzeniu, tzw. „diet for life”, czyli diety z koniecznością stosowania przez całe życie. Podstawowym celem jest redukcja podwyższonego stężenia fenyloalaniny we krwi i utrzymanie jej w granicach indywidualnej tolerancji, co osiąga się przez ograniczenie podaży białka ze źródeł konwencjonalnych. Produktami zabronionymi w diecie chorego są przede wszystkim: mięso i jego przetwory, mleko i nabiał, warzywa strączkowe, przetwory zbożowe, czekolada i kakao, orzechy i nasiona, jaja oraz żywność słodzona aspartamem. Zalecaną podaż białka pokrywa głównie przyjmowanie żywności specjalnego przeznaczenia, tj. preparatów medycznych zawierających białko pozbawione fenyloalaniny. Pozostała ilość białka jest dostarczana przez spożycie warzyw i owoców, a także żywności niskobiałkowej. Stopień ograniczenia podaży białka, a przez to fenyloalaniny, ze zwyczajowej żywności zależy od indywidualnej tolerancji pacjenta. Jest to ilość fenyloalaniny (w mg), którą pacjent może przyjąć z dobową dietą bez negatywnego wpływu na zdrowie. Tolerancja jest określana po zdiagnozowaniu choroby, a następnie określana w wyznaczonych przez lekarza odstępach czasu, dostosowanych do etapów rozwoju dziecka.

Na rynku obecnie dostępne są liczne produkty, które są źródłem białka pozbawionego lub z ograniczoną ilością fenyloalaniny, a dodatkowo uzupełniają deficytowe witaminy i składniki mineralne. Warto zwrócić uwagę, iż alfa-aminokwasy z tego rodzaju produktów ulegają znacznie szybszemu wchłanianiu i utlenianiu niż zwykłe białka pokarmowe (PENA i współaut. 2015). Żywność medyczną stosuje się zamiast posiłku lub jako jego uzupełnienie, najczęściej ok. 3 razy na dobę. Istnieją doniesienia, że częstsze spożywanie niskofenyloalaninowych produktów z codzienną dietą i przez to utrzy-

manie niskich wartości fenyloalaniny we krwi, może w przeciągu kilku lat wpłynąć na podwyższenie wyjściowej tolerancji osobniczej chorego (SINGH i współaut. 2014). Dodatkową korzyścią jest to, iż chorzy stosujący dietę bazującą na żywności medycznej, mają porównywalną do osób zdrowych gęstość kośćca. Natomiast, dzięki wzbogaceniu tych preparatów w składniki deficytowe, nie cierpią oni z powodu niedoborów witaminy D (GEIGER i współaut. 2016).

Popularne staje się także wykorzystanie glikomakropeptydu, czyli białka serwatkowego, zawierającego 2-5 mg fenyloalaniny/g białka. Stosuje się je do wzbogacania innych produktów, ponieważ dzięki temu zabiegowi można obniżyć u chorych stężenie hormonu pobudzającego apetyt (greliny). Dodatkowo, zwiększony zostaje poziom sytości i wykorzystanie białka przez organizm (SINGH i współaut. 2014). Nie jest to jednak strategia żywieniowa odpowiednia dla wszystkich chorych, ze względu na wysoką cenę i obecnie brak refundacji w Polsce.

Kolejną, alternatywną metodą leczenia dietetycznego są aminokwasy obojętne o wielkiej cząsteczce (LNAAs). Dzięki LNAAs można zapewnić nawet do 30% zapotrzebowania na białko w codziennej diecie. Pojawia się jednak znaczna trudność w monitorowaniu efektów leczenia z wykorzystaniem doustnego podawania tych aminokwasów. Wynika to z faktu, iż w trakcie stosowania terapii stężenie fenyloalaniny we krwi nadal pozostaje wysokie, natomiast jej stężenie w mózgu ulega obniżeniu. Kontrolowanie mózgowego stężenia fenyloalaniny jest trudne i niepraktyczne, dlatego nie jest to metoda często stosowana. Jest ona zalecana chorym, którzy z różnych względów (np. upośledzenia umysłowego) nie radzą sobie z dostosowaniem się do restrykcyjnej diety eliminacyjnej (CONCOLINO i współaut. 2017). Nie jest to jednak sposób terapii zalecany dla dzieci i kobiet ciężarnych, ze względu na zbyt małą liczbę przeprowadzonych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, a przez to brak wiedzy o możliwych efektach ubocznych. Do tej pory wykazano, że suplementacja LNAAs, nawet bez stosowania diety ubogofenyloalaninowej, poprawia status monoamin mózgowych na zwierzęcych modelach PKU(myszy) (VAN VLIET i współaut. 2019). Biorąc pod uwagę stopień odbudowy mózgowej serotoniny i noradrenaliny w dwóch grupach badanych: jednej, karmionej restrykcyjną dietą ubogofenyloalaninową, oraz drugiej, spożywającej bardziej liberalną dietę w połączeniu z suplementacją LNAAs, udowodniono porównywalną efektywność obu metod (VAN VLIET i współaut. 2019).

Stosowana jest także sapropteryna (tetrahydrobiopteryna), farmaceutyczna forma kofaktora enzymu PAH, która podawana w dawkach terapeutycznych wpłynęła na istotny wzrost aktywności tego enzymu u pacjentów. U osób niestosujących odpowiedniej diety umożliwia ona obniżenie stężenia fenyloalaniny bez konieczności wprowadzania zmian w sposobie żywienia. Natomiast u osób, które stosują dietę ubogofenyloalaninową, pomaga ograniczyć spożycie żywności medycznej, jak również pozwala na drobne odstępstwa w codziennej diecie. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do dzieci i młodzieży (BIK-MULTANOWSKI i PIETRZYK 2009).

Istnieje także terapia fenyloketonurii polegająca na substytucji enzymatycznej, dostępna tylko dla chorych powyżej 16. roku życia. W formie podskórnych zastrzyków podawana jest liaza amoniakalna fenyloalaniny, enzym katalizujący konwersję L-fenyloalaniny do amoniaku i kwasu trans-cytrynowego. Metoda ta nie jest jeszcze dostępna do rutynowego stosowania w szpitalach i placówkach medycznych, ze względu na stale trwające badania nad jej skutecznością. Wykazano, że osoby otrzymujące najwyższą dawkę stopniem redukcji stężenia fenyloalaniny we krwi (ROCHA i MACDONALD 2016). Terapia ta wydaje się bardzo korzystna, ze względu na wysoką efektywność i długo utrzymujące się obniżone stężenie fenyloalaniny. Jednak u większości osób badanych wystąpiły skutki uboczne, tj. bóle głowy, zmęczenie i bóle stawów.

GALAKTOZEMIA

Galaktoziemia pierwszy raz została opisana w 1917 r. przez Heinricha Gopperta (BROOMFIELD i współaut. 2015), jednak dopiero po kilkudziesięciu latach dowiedziono związku występowania objawów klinicznych choroby z aktywnością enzymu GALT (urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej). We wschodniej Europie i Wielkiej Brytanii choroba występuje od 1:25 000 do 1:44 000 żywych urodzeń. W Irlandii częstość występowania wynosi 1:16476 żywych urodzeń (COSS i współaut. 2013). Istnieje również wariant tej choroby o łagodniejszym obrazie klinicznym, tzw. Duarte. Wariant Duarte występuje ok. 1:4000 w USA (BROOMFIELD i współaut. 2015). Chorzy mają zawsze inne allele tego samego genu, a więc są heterozygotyczni. Dzięki temu wykazują o ok. 25% wyższą aktywność enzymu GALT, w porównaniu do pacjentów z innymi odmianami choroby.

Przyczyną choroby jest zaburzenie szlaku metabolicznego galaktozy, co może dotyczyć jednego z trzech różnych enzymów. Najpopularniejsza jest postać klasyczna galaktozemii związana z niedoborem enzymu GALT. Najczęstszą mutacją, występującą aż u 65% chorych, jest zmiana w chromosomie 9 w 13 prażku ramienia krótkiego, powodująca całkowity brak aktywności enzymatycznej, decydujący o niekorzystnym obrazie klinicznym tej jednostki chorobowej. Enzym GALT odpowiedzialny jest za przekształcenie galaktozo-1-fosforanu i UDP-glukozy w glukozo-1-fosforan oraz UDP-galaktozę. U chorych taka konwersja nie ma miejsca ze względu na prawie zupełny brak aktywności GALT (KERCKHOVE i współaut. 2015). W komórkach gromadzi się galaktozo-1-fosforan i inne metabolity galaktozy, które niszczą hepatocyty oraz elementy morfotyczne krwi, wpływają na zaburzenia pracy jajników, nerek oraz funkcjonowanie zmysłu wzroku. To właśnie akumulacja tych związków może prowadzić do nasilenia objawów, pomimo stosowania diety o kontrolowanej zawartości galaktozy egzogennej i kontroli metabolicznej.

Pozostałe dwa zaburzenia szlaku metabolicznego związane są z enzymami: galaktokinazą GALK i epimerazą galaktozo-difosforanową GALE. Wszystkie 3 enzymy: GALK, GALE i GALT, wchodzą w skład szlaku Le-loira (VAN CALCAR i współaut. 2014b), który umożliwia przekształcanie galaktozy w ufosforylowaną glukozę. Jakikolwiek błąd w przebiegu tego szlaku skutkuje gromadzeniem się galaktozy w tkankach, np. wątroby czy nerek. W przypadku braku wczesnej diagnozy u chorych i kontroli stężenia we krwi galaktitolu i galaktonianu, może dojść do uruchomienia alternatywnych szlaków metabolicznych galaktozy. Związane jest to z aktywnością reduktazy aldozy i reduktazy fosforanu pentozy. Enzymy te biorą także udział w kontrolowaniu stężenia UDP-galaktozy, który to związek jest donorem galitolu w biosyntezie glikoprotein lub glikolipidów. Może więc również nastąpić zaburzenie posttranslacyjnej obróbki białek.

Klasyczna galaktozemii jest uważana za ostrą, zagrażającą życiu chorobę. Objawia się głównie zmniejszeniem masy ciała, zaburzeniami funkcjonowania wątroby (hepatomegalia), krwawieniami i żółtaczką. Zwiększa się także podatność na zakażenie bakterią *Escherichia coli*. Konieczne jest leczenie farmakologiczne w celu łagodzenia objawów - podawanie antybiotyków, suplementacja witaminą K i stosowanie dożylnych wlewów płynów. W przypadku mutacji w obrębie genu *GALK* jedynym objawem występującym u pacjenta jest zaćma, a w wypadku *GALE*

występuje asymptomatyczna hipergalaktozemia (BROOMFIELD i współaut. 2015).

Diagnoza galaktozemii jest utrudniona ze względu na niską specyficzność obrazu klinicznego. U chorych noworodków występują dysfunkcje wątroby, które mogą być mylone z powikłaniami infekcji oraz zaburzeniami budowy tego narządu, np. atrezią dróg żółciowych. Galaktozemia bywa też mylona z innymi wrodzonymi błędami metabolizmu. Ma prawie identyczny obraz kliniczny jak tyrozynergia typu I (BOSCH 2011).

W celu zdiagnozowania tej choroby stosuje się badanie określające aktywność enzymu GAL-1-PUT (GALT) przez fluorescencyjny test punktowy Beutlera oraz oznaczenie ilościowe GALT w erytrocytach (BROOMFIELD i współaut. 2015). W teście Beutlera, aktywność enzymu GALT monitoruje się z użyciem fosfoglukomutazy i dehydrogenazy glukozo-6-fosforanu oraz obserwuje się zjawisko fluorescencji zredukowanego NADP⁺ w świetle ultrafioletowym (FUJIMOTO i współaut. 2000). Test potwierdza chorobę, jeśli plama krwi nie fluoryzuje w świetle UV. Są to metody pracochłonne, ale dające możliwość postawienia prawidłowej diagnozy.

LECZENIE DIETETYCZNE

Leczenie dietetyczne galaktozemii rozpoczyna się od razu po diagnozie, ze względu na możliwe znaczne zaburzenia neurologiczne, pojawiające się już w pierwszym miesiącu życia. Podstawowym założeniem leczenia dietetycznego jest eliminacja galaktozy egzogennej. W organizmie dorosłego człowieka syntetyzowane jest naturalnie więcej niż 1000 mg galaktozy na dobę. Oznacza to, iż nie jest możliwa dokładna kontrola stężenia galaktozy, ponieważ endogenna synteza może być zmienna.

Żywienie noworodka rozpoczyna się od wprowadzenia preparatów mlekozastępczych, bazujących na soi, np. Isomil. Dostępne są one w formie płynu lub proszku. Proszek nie zawiera laktozy i ma znacznie mniej galaktozy, ze względu na to, iż w formie płynnej używany jest karagenian jako emulsyfikator. Gdy odmiana choroby jest łagodna, można podawać dziecku preparaty mlekozastępcze bazujące na hydrolizatach kazeiny, ale są one znacznie bogatsze w galaktozę. Wyjątek stanowią wcześniaki, którym bezwzględnie nie można podawać preparatów sojowych. W badaniach klinicznych wykazano, że u wcześniaków karmionych preparatami sojowymi stwierdza się obniżone stężenie fosforu i podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej, w porównaniu do grupy kontrolnej karmionej mlekiem matki, co może prowadzić w przyszłości do wystąpienia osteopenii. Istnieją również doniesienia, że preparaty sojowe

stosowane od pierwszych dni życia mogą wpłynąć negatywnie na płodność w dorosłym życiu (VAN CALCAR i współaut. 2014b).

Po okresie niemowlęctwa obowiązuje bezwzględna eliminacja mleka krowiego i innych produktów mlecznych z wysoką zawartością białka i laktozy (BOSCH 2011). Należy jednak zapewnić dziecku roślinne lub bezlaktozowe zamienniki tych produktów.

Wraz z wiekiem chorego można zaobserwować wzrost tolerancji galaktozy. Z tego powodu obecne zalecenia wskazują, iż po 14. roku życia do diety chorego można podejść mniej restrykcyjnie. Przez całe życie dieta powinna być pozbawiona laktozy, ale bez ograniczeń mogą być spożywane owoce i warzywa. Nie zaleca się jednak niekontrolowanego ich spożycia w żywieniu dzieci poniżej 14 roku życia, gdyż wnoszą one dodatkowe ilości galaktozy, co może utrudniać ustabilizowanie przebiegu choroby. Od 1. roku życia dziecka dietę należy wzbogacać w umiarkowanych ilościach w napoje sojowe i soki owocowe fortyfikowane wapniem. Zaleca się również suplementację witaminą D i wapniem, ze względu na obniżoną gęstość kośćca u wielu chorych, spowodowaną restrykcjami w wyborze produktów w diecie eliminacyjnej. Od momentu rozpoczęcia rozszerzania diety do wieku ok. 12 lat stężenie galaktitolu w moczu należy kontrolować co 3-4 miesiące, natomiast po przekroczeniu 12 lat wykonywać je raz do roku (BROOMFIELD i współaut. 2015). W Polsce kontrola przebiegu choroby wygląda podobnie do założeń opisanych przez Broomfielda. Do 1 roku życia wizyty kontrolne odbywają się co 3 miesiące, do 4 roku życia – co 4 miesiące, do 12 – co pół roku i po 12 roku życia – raz w roku. Jeśli pojawiają się problemy ze stosowaniem diety czy niepokojące objawy dotyczące zdrowia pomiędzy wizytami, częstotliwość ich należy dostosowywać do sytuacji. Ocenie podlega głównie rozwój fizyczny dziecka i sposób jego żywienia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na odpowiednią podaż wapnia. Dodatkowo oznaczane jest stężenie galaktozo-1-fosforanu we krwi. Parametr ten powinien wynosić max. 3 mg/dl, co jest dowodem prawidłowo prowadzonej diety (RADOMYSKA 2013).

Główną grupą produktów podlegającą eliminacji z diety takich chorych jest nabiał, ze szczególnym uwzględnieniem jogurtów i serków wiejskich z mleka krowiego, zawierających największe ilości galaktozy (ok. 2400 mg/100 ml). W przypadku serów dojrzewających na stężenie galaktozy wpływa wiele czynników: rodzaj kultury starterowej, temperatura dojrzewania i jakość mleka. Bezpiecznymi do spożycia serami są tylko: Gruyere, Parmezan (dojrzewający dłużej niż

10 lat) i Emmentaler (tylko produkowany w Europie i Północnej Ameryce) (VAN CALCAR i współaut. 2014a).

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono badania dotyczące podaży galaktozy egzogennej, czyli przyjmowanej z pożywieniem. Wyniki wskazywały, iż nie ma żadnych przesłanek, by u chorych z dietą bezlaktozową dodatkowo ograniczać podaż owoców. W jednej grupie badani spożywali dietę bezlaktozową z ograniczoną podażą owoców, gdzie podaż galaktozy wynosiła ok. 30 mg/24 h. Natomiast w drugiej grupie, chorzy spożywali dietę bezlaktozową wzbogacaną owocami, gdzie podaż galaktozy wynosiła max. 54 mg/24h (BOSCH 2011). We krwi obu grup nie wykryto różnic w stężeniach galaktozo-1-fosforanu. Stwierdzono więc, że nie ma podstaw do unikania i eliminowania owoców w diecie chorego. Ważne jest jednak, by spożywane owoce i warzywa charakteryzował niższy stopień dojrzałości, ponieważ podczas dojrzewania rośliny produkują galaktozydazę, która uwalnia wolną galaktozę, co naturalnie zwiększa jej stężenie. Korzystniej jest także podawać choremu warzywa i owoce w formie surowej, ze względu na wzrastające stężenie galaktozy w miarę trwania obróbki termicznej.

Sporną grupą produktów w przebiegu dietoterapii tej choroby są rośliny strączkowe. W badaniach z 2014 r. podzielono chorych na 3 grupy: spożywających przez 3 tygodnie produkty będące źródłem wolnej galaktozy (warzywa i owoce), spożywających czystą rafinozę lub stachiozę (rośliny strączkowe) i niespożywających żadnych roślin strączkowych. Wykazano, że nie ma żadnych różnic między grupami w stężeniu galaktozo-1-fosforanu w erytrocytach ani w poziomie wydalania galaktitolu z moczem (VAN CALCAR i współaut. 2014b). Fermentowane produkty sojowe, tj. tempeh, sufu, miso, natto, oraz sos sojowy zawierają znacznie wyższe stężenia galaktozy, ponieważ fermentacja powoduje uwolnienie jej z oligosacharydów. Z tej samej przyczyny z diety wykluczana jest także fasola garbanzo.

CHOROBY SPICHRZENIOWE GLIKOGENU

Glikogenozy (GSD) to grupa chorób wynikających z zaburzonego funkcjonowania enzymu syntetyzującego lub degradującego glikogen. Istnieją postacie choroby, takie jak glikogenozy wątrobowe i nerwowo-mięśniowe.

W 1936 r. Carl i Gerti Cori zidentyfikowali po raz pierwszy glukozo-1-fosforan (znany także jako ester Cori), dzięki czemu odkryli podłoże biochemiczne glikogenozy typu I, inaczej zwanej chorobą von Gierkego (BHATTACHARYA i współaut. 2016). Choroba

ta objawiała się głównie zaburzeniami psychosomatycznymi i hepatomegalią u dzieci. W latach 60. XX w. Henri Gery Hers zidentyfikował podstawy enzymatyczne glikogenozy typu II. W następnych latach opisane zostały kolejne postaci choroby.

Glikogenozy mogą mieć różny przebieg. Niektóre z nich mogą być śmiertelne już w okresie niemowlęctwa, inne stanowią łagodniejszą postać choroby i przy odpowiednim podejściu żywieniowym nie muszą obniżyć jakości życia chorego. Zależnie od typu choroby zmienia się obraz kliniczny. Glikogenozy mogą powodować uszkodzenie pojedynczych tkanek i narządów, np. wątroby lub nerek, lub zaburzają pracę całych układów w organizmie.

Diagnoza choroby opiera się na wynikach badań histopatologicznych, głównie mięśni i wątroby pobranych podczas biopsji, w połączeniu z mikroskopią elektronową oraz na badaniach biochemicznych. Zależnie od typu glikogenozy, niedobór lub całkowity brak enzymów można wykryć także w skórnych fibroblastach (CHEN i WEINSTEIN 2016). W ciągu ostatnich 10 lat „złotym standardem” diagnostyki jest molekularna analiza DNA.

Objawy glikogenoz są zależne od miejsca, w którym odkłada się glikogen. W przypadku kumulacji glikogenu w wątrobie, występuje hipoglikemia, hepatomegalia, liczne dyslipidemie i kwasica mleczanowa (RAKE i współaut. 2002). Gdy glikogen odkłada się w tkance mięśniowej, pojawia się hipotonia, bóle i osłabienie mięśni oraz mioglobinuria. Nie pojawia się natomiast hipoglikemia, co umożliwia odróżnienie obu głównych typów choroby.

Istnieje wiele typów chorób spichrzeniowych glikogenu. Zmiany chorobowe pojawiają się w narządach, w których dochodzi do odkładania się glikogenu. W typie Ia i Ib zmiany występują w nerkach, a w typie II w neuronach i mięśniu sercowym. Do akumulacji glikogenu w erytrocytach zachodzi w typie VII, natomiast w typie IX, którego dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X, akumulacja ma miejsce w mózgu.

Specyficzną odmianą choroby jest grupa ketogenicznych form glikogenoz. Dotyczy ona typu III, VI i IX. W tych wypadkach oksydacja tłuszczu nie zostaje zahamowana, co prowadzi do nadmiernego powstawania ketonów, przy równoczesnym wystąpieniu hipoglikemii. U chorych obserwuje się znaczne podwyższenie stężenia mleczanu po posiłku. Powodem jest uruchomienie alternatywnych szlaków metabolizowania wolnej glukozy, co prowadzi do degradacji struktury wątroby. Natomiast wydzielanie insuliny nadal pozostaje na stałym poziomie (BHATTACHARYA i współaut. 2016).

LECZENIE DIETETYCZNE

Dietoterapia w chorobach spichrzeniowych glikogenu głównie ma na celu utrzymanie normoglikemii, gdyż stany hipoglikemii stanowią największe zagrożenie dla zdrowia chorego. Hipoglikemia występująca u chorych ma charakter ketotyczny, co oznacza, iż jej epizody są wywoływane tylko długotrwałym ograniczeniem spożycia pożywienia lub infekcją. Zagroźa to życiu pacjenta i może grozić zaburzeniami neurologicznymi, m.in. problemami ze skupieniem, trudnościami w mowie czy zaburzoną koordynacją ruchową, czyli stanem neuroglikopenii (HENDRIKSZ i GISSEN 2010).

Każdy typ glikogenozy wymaga innych zaleceń dotyczących dietoterapii. Jednak, niezależnie od typu choroby, konieczne jest ograniczenie spożycia tłuszczów zwierzęcych i węglowodanów prostych. Ważna jest także eliminacja produktów słodzonych sorbitolem, czyli np. gum do żucia czy napojów typu light. Sorbitol jest zredukowaną postacią glukozy i prekursorem glikogenu wątrobowego. Eliminacja sorbitolu z diety ogranicza magazynowanie niewykorzystanej glukozy w formie glikogenu wątrobowego. Taka restrykcja jest również korzystna ze względu na zminimalizowanie znaczących zmian stężeń glukozy we krwi i normalizację stężenia kwasu mlekowego (EMCZYŃSKA-SELIGA 2016). W chorobach spichrzeniowych glikogenu kontroli wymaga także stężenie cholesterolu i triacylogliceroli.

Celem leczenia dietetycznego glikogenozy typu I jest limitowanie endogennej produkcji glukozy. Należy więc zapewnić choremu odpowiednią jej podaż, by zapobiec wystąpieniu hipoglikemii. W tym celu stosuje się strategię żywieniową taką jak: częste podawanie posiłków z dodatkiem ugotowanej skrobi kukurydzianej, podawanie samej nieugotowanej skrobi kukurydzianej lub ciągle nocne karmienie przez sondę. Zapotrzebowanie na glukozę zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta i obliczane jest na podstawie teoretycznej produkcji glukozy. W przypadku wystąpienia ostrego stanu hipoglikemii, wymagającego natychmiastowej kompensacji, roztwór glukozy podawany jest dożylnie w bolusie (pojęcie określające podanie leku w dużej dawce, mające na celu uzyskanie efektywnego stężenia w tkankach w jak najkrótszym czasie) w ciągu 10 minut, a następnie, zależnie od temperatury ciała, 125-150% zapotrzebowania na glukozę przez kolejne 12 godzin (RAKE i współaut. 2002). Konieczna jest eliminacja z diety fruktozy i galaktozy, ponieważ są one metabolizowane do glukozy-6-fosforanu. Nadmiar glukozy-6-fosforanu nie jest pożądany, ze względu na fakt, iż w GSD I nie zachodzi w pełni przekształcenie

glukozy-6-fosforanu do glukozy. Zalecane jest wdrożenie diety wysokowęglowodanowej (nawet do 70% energii z węglowodanów), przy 10-15% podaży energii z białka.

Dziecko może być od urodzenia karmione piersią. Dozwolona jest również podaż wysokowęglowodanowych mieszanek mlekozastępczych, pozbawionych galaktozy i fruktozy. W trakcie 4-6 miesiąca życia rozszerza się dietę dziecka, podając mu np. ryż czy kaszki i płatki przeznaczone dla niemowląt. Tego rodzaju produkty powinny dostarczać złożonych węglowodanów, które są skuteczniejsze w utrzymywaniu normoglikemii. W kolejnych miesiącach czy latach życia dziecka płatki owsiane, ryż, makarony i nasiona roślin strączkowych są bardziej polecane w diecie niż ziemniaki i pszenne pieczywo, z uwagi na niższy indeks glikemiczny.

W miarę rozwoju dziecka do diety można w ograniczonych ilościach włączać owoce oraz mleko i produkty mleczne, ale obserwować reakcje organizmu oraz kontrolować podstawowe parametry świadczące o nadmiernej podaży galaktozy. Z diety, niezależnie od wieku, należy całkowicie wyeliminować suszone owoce, daktyle i słodzone płatki śniadaniowe. Zapotrzebowanie na tłuszcz powinno być pokryte przez podaż olejów roślinnych i margaryn bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

Leczenie dietetyczne tego typu glikogenozy wspomaga się również dwiema dodatkowymi strategiami żywieniowymi. Zauważalne korzyści przynosi nocne żywienie niemowląt przez sondę (ang. overnight gastric feeding, OGF), mieszanekami pozbawionymi laktozy i sacharozy. Ułatwia to utrzymanie normoglikemii, niezależnie od rozkładu posiłków w ciągu doby. Wspomaganie dietoterapii powinno rozpocząć się w szpitalu, pod ścisłą kontrolą lekarza, od 7 mg glukozy/kg m.c./minutę. Po wyznaczonym okresie należy tą ilość zredukować do 4-6 mg/kg m.c./minutę (GOLDBERG i SLONIM 1993).

Kolejną formą terapii jest suplementacja skrobią kukurydzianą (ang. uncooked cornstarch supplementation, UCS). Skrobia metabolizowana jest znacznie wolniej niż glukoza, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie odpowiedniej glikemii. UCS jest dodatkiem do zwyczajowego żywienia oraz uzupełnieniem OGF, do momentu normalizacji stężeń glukozy. Metoda ta nie jest jednak rekomendowana dzieciom poniżej 2 roku życia, ze względu na niedostatecznie rozwiniętą aktywność ich amylazy trzustkowej (GOLDBERG i SLONIM 1993).

Dietoterapia w typie III glikogenozy budzi najwięcej kontrowersji wśród dietetyków i lekarzy. Większość zaleca dietę analogiczną do typu I, jednak bez eliminacji mleka i owo-

ców. Pozostali zalecają dietę wysokowęglowodanową, ze względu na większą efektywność w osiąganiu normoglikemii. Przy stosowaniu takiej diety nie zauważa się jednak znaczącej poprawy wyników, biorąc pod uwagę hepatomegalię, osłabienie siły mięśniowej i zaburzenia rozwoju, co można zaobserwować przy stosowaniu diety wysokobiałkowej (KISHNANI i współaut. 2010). Dietę dzieci chorych na GSD III należy dodatkowo suplementować żółtkiem jaja, mięsem drobiowym i nabiałem (DAGLI i współaut. 2009b). Po skończeniu 1. roku życia codzienną podaż specjalnej odżywki należy zamienić na niskotłuszczowe mleko. Należy również ograniczyć ilość tłuszczu zwierzęcego, na korzyść tłuszczów roślinnych, ze szczególnym uwzględnieniem produktów takich jak: ryby, orzechy i oleje roślinne, obfitujące w wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

W przypadku glikogenozy typu VI zalecana jest również dieta wysokobiałkowa i zwiększona częstotliwość karmienia dziecka. Po nocnej przerwie możliwe jest pojawienie się wymiotów rano. Wynika to z faktu, iż wskutek kilkugodzinnego ograniczenia przyjmowania pokarmów, znacząco spada stężenie glukozy we krwi i dochodzi do stanu hipoglikemii o charakterze ketotycznym. Jej typowym objawem są właśnie nudności i wymioty. By tego uniknąć należy budzić dziecko w nocy lub wcześniej rano i podać mu wysokobiałkową przekąskę.

W glikogenozie typu IX zarówno dieta wysokobiałkowa, jak i dieta wysokowęglowodanowa przynoszą porównywalne korzyści. Parametrem umożliwiającym ocenę efektywności stosowanej diety jest pomiar wielkości wątroby w obrazie ultrasonograficznym. Przy prawidłowej dietoterapii, powiększona wcześniej wątroba zmniejsza się do prawidłowego rozmiaru (KARANDE i współaut. 2016).

Typ IV glikogenozy nie jest podatny na leczenie dietetyczne. W tym wypadku zalecana jest jak najwcześniejsza transplantacja wątroby. Jednak pojawiały się badania sugerujące, iż dieta bogata w białko i jednocześnie uboga w węglowodany, może wspomóc proces leczenia również tego typu glikogenozy (GOLDBERG i SLONIM 1993). Ta odmiana choroby uważana jest za najrzadszą (0,3% wszystkich zachorowań na choroby spichrzeniowe glikogenu), a chorzy nie dożywają zwykle 5. roku życia.

PODSUMOWANIE

Leczenie dietetyczne fenyloketonurii, galaktozemii i chorób spichrzeniowych glikogenu jest skomplikowane i wymaga wysokiego stopnia indywidualizacji, lecz przynosi pacjentom zauważalne korzyści. Postępy w

zakresie dietetyki i medycyny pozwalają na coraz szybsze diagnozowanie i skuteczniejsze leczenie chorych z wrodzonymi genetycznie uwarunkowanymi chorobami metabolicznymi. Należy pamiętać, że są to choroby nieuleczalne, a cały proces leczenia ukierunkowany jest głównie na łagodzenie objawów choroby i, przede wszystkim, podnoszenie jakości życia chorego oraz jego rodziny.

Streszczenie

Wrodzone zaburzenie metabolizmu to grupa chorób genetycznych, których podłożem jest upośledzenie określonego szlaku metabolicznego. Fenyloketonuria to enzymopatia polegająca na defekcie genu kodującego hydroksylazę fenyloalaninową, czego konsekwencją są przede wszystkim zaburzenia neurologiczne. Dzięki wczesnemu wdrożeniu odpowiedniej dietoterapii można prawie całkowicie ograniczyć te dysfunkcje. Klasyczna galaktozemia spowodowana jest deficytem aktywności enzymu urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanowej GALT, w wyniku czego dochodzi do zaburzenia szlaku przemian galaktozy. Leczenie dietetyczne opiera się głównie na spożywaniu produktów o niskiej zawartości galaktozy i eliminacji laktozy, bez konieczności wykluczania z diety owoców i warzyw. Glikogenozy to grupa zaburzeń wynikających z defektu specyficznego dla odmiany choroby, enzymu niezbędnego do degradacji lub syntezy glikogenu. Istnieją strategie dietetyczne ułatwiające leczenie, jak OGF (nocne karmienie) lub UCS (suplementacja skrobią kukurydzianą). Dietoterapia chorych z genetycznymi zaburzeniami metabolizmu jest wysoce zindywidualizowana. W większości przypadków przynosi spodziewane efekty i podnosi komfort życia chorych.

LITERATURA

- ARGMANN C., HOUTEN S., ZHU J., SCHADT E., 2016. *A next generation of multiscale view of inborn errors of metabolism*. Cell Metab. 23, 13-26.
- EL-HATTAB A., REID SUTTON V., 2012. *Inborn errors of metabolism*. [W:] *Manual of neonatal care*. CLOHERTY J. P., EICHENWALD E. C., HANSEN A. R., STARK A. R. (red.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 767-790.
- BHATTACHARYA K., PONTIN J., THOMPSON S., 2016. *Dietary management of the Ketogenic Glycogen Storage Diseases*. J. Inborn Errors Metab. Screen. 4, 1-6.
- BIK-MULTANOWSKI M., PIETRZYK J., 2009. *Genotypowanie a zmiana rodzaju leczenia u pacjentów z fenyloketonurią jako wstęp do farmakogenomiki*. Przegl. Lek. 66, 1-3.
- BOSCH A., 2011. *Classic galactosemia: Dietary dilemmas*. J. Inherit. Metab. Dis. 34, 257-260.
- BROOMFIELD A., BRAIN C., GRUNEWALD S., 2015. *Galactosaemia: diagnosis, management and long - treatment outcome*. Paediatr. Child Health 25, 113-118.
- CHEN M., WEINSTEIN D., 2016. *Glycogen storage diseases diagnosis, treatment and outcome*. Translat. Sci. Rare Dis. 1, 45-72.
- CONCOLINO D., MASCARO I., MORICCAI M., BONAPACE G., MATALON K., TRAPASSO J., RADHAKRISHNAN G., FERRARA C., MATALON R., STRISCIUGLIO P., 2017. *Long-term treatment of phenylketonuria with a new medical food containing large neutral amino acids*. Eur. J. Clin. Nutr. 71, 51-55.
- COSS K. P., DORAN P. P., OWOEYE C., CODD M. B., HAMID N., MAYNE P. D., CRUSHELL E., KNERR I., MONAVARI A. A., TREACY E. P., 2013. *Classical galactosemia in Ireland: incidence, complication and outcomes of treatment*. J. Inherit. Metab. Dis. 36, 21-27.
- DAGLI A., ZORI R., HEESE B., 2009a. *Postępowanie diagnostyczne we wrodzonych wadach metabolicznych u noworodków*. Pediatra po Dyplomie 13, 62-76.
- DAGLI A., ZORI RT., MCCUNE H., IVSIC T., MAISENBACHER M. K., WEINSTEIN D. A., 2009b. *Reversal of glycogen storage disease type IIIa - related cardiomyopathy with modification of diet*. J. Inherit. Metab. Dis. 32, 103-106.
- EMCZYŃSKA-SELIGA E., 2016. *Leczenie dietetyczne w chorobach spichrzania glikogenu*. Współczesna Dietetyka 4.
- FUJIMOTO A., OKANO Y., MIYAGI T., ISSHIKI G., OURA T., 2000. *Quantitative Beutler Test for newborn mass screening of galactosemia using a fluorometric microplate reader*. Clin. Chem. 46, 806-810.
- GARROD A. E., OXON M. D., LOND F. R. C. P., 1902. *The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality*. Lancet 160, 1616-1620.
- GEIGER K., KOELLER D., HARDING C., HUNTINGTON K., GILLIGHAM M., 2016. *Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food - based diets*. Nutrit. Res. 36, 101-108.
- GOLDBERG T., SLONIM A., 1993. *Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases*. J. Am. Dietet. Assoc. 93, 1423-1430.
- HENDRIKSZ C., GISSEN P., 2010. *Glycogen storage disease*. Paediatr. Child Health 21, 84-89.
- JAROCHOWICZ S., MAZUR A., 2007. *Fenyloketonuria - choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie*. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego 1, 76-90.
- JEANMONOD R., ASUKA E., JEANMONOD D., 2020. *Inborn errors of metabolism*. StatPearls Publishing.
- KARANDE I., BOULTER E., QUEIT L., BALASUBRAMANIAM S., 2016. *Structured dietary management dramatically improves marked transaminitis, metabolic and clinical profiles in glycogen storage disease type IXa*. J. Inborn Errors Metab. Screen. 4, 1-4.
- KERCKHOVE K., DIELS M., VANHAESEBROUCK S., LUYTEN K., PYCK N., DE MEYER A., VAN DRIESCHE M., ROBERT M., CORTHOUTS K., CARIS A., DUCHATEAU E., DASSY M., BIHET G., 2015. *Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia*. Clin. Nutr. ESPEN 10, 1-4.
- KISHNANI P., AUSTIN S., ARN P., BALI D., BONEY A., CASE L., CHUNG W., DESAI D., EL-GHARBAWY A., HALLER R., SMIT P., SMITH A., HOBSON-WEB L., WECHSLER S., WEINSTEIN D., WATSON M., 2010. *Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines*. Genet. Med. 12, 446-463.
- MAZURCZAK T., ŻEKANOWSKI C., NOWACKA M., BAL J., 2000. *Zasady diagnostyki molekularnej dziedzicznej hiperfenyloalaninemii*. Ekspertyza naukowa wykonana dla Ministerstwa Zdrowia.
- OLTARZEWSKI M., 2018. *Badania przesiewowe noworodków w Polsce 2018 rok*. Post. Neonatol. 24, 111-122.
- PENA M., ALMEIDA M., VAN DAM E., AHRING K., BÉLANGER-QUINTANA A., DOKOUPIL K., GOKMEN-OZEL H., LAMMARDO A., MACDONALD A.,

- ROCHA M., ROBERT M., ROCHA J., 2015. *Special low protein food for phenylketonuria: availability in Europe and examination of their nutritional profile*. Orphanet J. Rare Dis. 10, doi: 10.1186/s13023-015-0378-7.
- RADOMYSKA B., 2013. *Diagnostyka i opieka nad chorymi z klasyczną galaktozemią*. www.standardy.pl/pediatrica.
- ROCHA J., MACDONALD A., 2016. *Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives*. Pediatr. Health Med. Therapeut. 7, 155-163.
- SINGH R., ROHR F., FRAZIER D., CUNNINGHAM A., MOFIDI S., OGATA B., SPLETT P., MOSELEY K., HUNTINGTON K., ACOSTA P., VOCKLEY J., VAN CALCAR S., 2014. *Recommendation for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency*. Genet. Med. 16, 121-131.
- RAKE J., VISSER G., LABRUNE P., LEONARD J., ULRICH K., SMIT P., 2002. *Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I)*. Eur. J. Pediatr. 161, 112-119.
- VAN CALCAR S., BERNSTEIN L., ROHR F., YANNICELLI S., BERRY G., SCAMAN C., 2014a. *Galactose content of legumes, caseinates and some hard cheeses: implications for diet treatment of classic galactosemia*. J. Agric. Food Chem. 62, 1397-1402.
- VAN CALCAR S., BERNSTEIN L., ROHR F., YANNICELLI S., BERRY G., SCAMAN C., 2014b. *A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia*. Mol. Genet. Metab. 112, 191-197.
- VAN VLIET D., VAN DER GOOT E., VAN GINKEL W., VAN FAASSEN M., DE BLAAUW P., KEMA I., MARTINEZ A., HEINER-FOKKEMA R., VAN DER ZEE E., VAN SPRONSEN F., 2019. *The benefit of large neutral amino acid supplementation to a liberalized phenylalanine-restricted diet in adult phenylketonuria patients: evidence from adult Pah-Enu2 mice*. Nutrients 11, doi: 10.3390/nu11092252.
- YILDIZ Y., SIVRI H. S., 2019. *Maternal phenylketonuria in Turkey: outcomes of 71 pregnancies and issues in management*. Eur. J. Pediatr. 178, 1005-1011.
- ŻÓŁKOWSKA J., HOZYASZ K. K., NOWACKA M., 2018. *Zapobieganie zespołowi fenylketonurii matczynej, czyli leczenie dietetyczne fenylketonurii w okresie prekonceptyjnym i w czasie ciąży*. Pediatria i Medycyna Rodzinna 14, 47-53.

KOSMOS Vol. 69, 2, 323–331, 2020

JOANNA PIECZYŃSKA, KAROLINA ŁAGOWSKA

Institute of Human Nutrition and Dietetics, Poznań University of Life Sciences, 31 Wojska Polskiego Str., 60-624 Poznań, E-mail: joanna.pieczynska@onet.eu, karolina.lagowska@up.poznan.pl

RARE METABOLIC DISEASES – CHARACTERISTIC AND DIETARY TREATMENT

Summary

Congenital metabolism disorder is a group of genetic diseases that are caused by impairment of a specific metabolic pathway. Phenylketonuria is an enzymopathy involving a defect in the gene coding for phenylalanine hydroxylase, the consequence of which are primarily neurological disorders. Thanks to the early implementation of appropriate dietotherapy, these dysfunctions can be almost completely reduced. Classical galactosemia is caused by a deficit in the activity of the galactose-1-phosphate galactose uridine transferase enzyme GALT, resulting in a disruption of the galactose pathway. Dietary treatment is mainly based on eating low-galactose products and eliminating lactose, without having to exclude fruits and vegetables from the diet. Glycogenosis is a group of disorders resulting from a disease-specific defect, an enzyme necessary for glycogen degradation or synthesis. There are dietary strategies to facilitate treatment, such as OGF (overnight gastric feeding) or UCS (uncooked corn starch supplementation). Diet therapy for patients with genetic metabolism disorders is highly individualized. In most cases, it brings the expected results and increases the quality of life of patients.

Key words: galactosemia, glycogenosis, inborn errors of metabolism, phenylketonuria