

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta



# Poruchy metabolismu sacharidů – glykogenózy

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce:

Doc. MUDr. Dagmar Procházková, PhD.

Autorka:

Šárka Odložilová

Obor: Nutriční terapeut

Brno 2013

**Jméno a příjmení autora:** Šárka Odložilová

**Název bakalářské práce:** Poruchy metabolismu sacharidů – glykogenózy

**Pracoviště:** Ústav preventivního lékařství - Teoretické pracoviště -  
Lékařská fakulta - Masarykova univerzita

**Vedoucí bakalářské práce:** doc. MUDr. Dagmar Procházková, PhD

**Rok obhajoby bakalářské práce:** 2013

**Počet stran:** 74

## **Anotace**

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou vzácných dědičných chorob postihující metabolismus sacharidů, tzv. glykogenóz. V teoretické části se nachází základní informace týkající se metabolismu sacharidů, zejména podstaty glykogenu. Další část této práce se věnuje vlastní problematice glykogenóz a jejich rozdělení. K jednotlivým typům jsou uvedeny základní informace – jejich charakteristika, klinické projevy, možné komplikace, diagnostika, genetická manifestace a léčba, včetně dietních opatření.

Praktická část obsahuje dvě kazuistiky, které popisují pacienty s glykogenózou typu Ib. Jejich součástí jsou návrhy jídelníčku na tři dny, individuálně vypracované pro oba pacienty trpící touto dědičnou poruchou metabolismu sacharidů.

**Klíčová slova:** Glykogenózy, glykogen, charakteristika, klinické příznaky, diagnostika, terapie, dietní opatření.

## **Annotation**

This thesis deals with the rare hereditary diseases affecting carbohydrate metabolism, called glycogen storage diseases. In the theoretical part there is basic information regarding the metabolism of carbohydrates, especially the nature of glycogen. Another part of this work deals with issues of glycogen storage diseases and their division. Basic information is given surrounding each individual type – their characteristics, clinical manifestations, potential complications, diagnosis, genetic background and treatment, including dietary measures.

The practical part contains two case reports that describe patients with glycogen storage disease type Ib. It also comprises diet for three days, both made individually for each patient suffering from this hereditary disorder of carbohydrate metabolism.

**Key words:** Glycogenoses, glycogen, characteristic, clinical manifestations, diagnosis, treatment, dietary measures.

**Čestné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci na téma „Poruchy metabolismu sacharidů – glykogenózy“ vypracovala samostatně pod vedením doc. MUDr. Dagmar Procházkové, PhD. Za tímto účelem jsem použila odbornou literaturu a prameny uvedené v seznamu použité literatury v závěru této práce.

Souhlasím, aby práce byla půjčována ke studijním účelům a byla citována dle platných norem.

V Brně dne .....

.....

Šárka Odložilová

**Poděkování:**

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. MUDr. Dagmar Procházkové, PhD. za poskytnuté materiály, pomoc, trpělivost a čas věnovaný odbornému vedení mé bakalářské práce. Dále MVDr. Halině Matějové za cenné rady. Můj dík patří také mým blízkým, kteří mě po celou dobu studia podporovali.

## OBSAH

I.	ÚVOD .....	12
II.	TEORETICKÁ ČÁST.....	13
1	Glykogen .....	13
1.1	Úloha.....	13
1.2	Metabolismus .....	13
1.2.1	Glykogeneze.....	13
1.2.1.1	Aktivace glukózy.....	14
1.2.1.2	Přenos aktivovaných molekul UDP-glukózy k primeru.....	14
1.2.1.3	Vznik $\alpha$ -(1,4)-glykosidových vazeb.....	15
1.2.1.4	Větvení .....	15
1.2.2	Glykogenolýza .....	15
1.2.2.1	Lysozomální odbourávání glykogenu .....	17
1.2.3	Regulace metabolismu glykogenu.....	17
1.2.3.1	Allosterická regulace.....	17
1.2.3.1.1	Allosterická regulace glykogenolýzy .....	17
1.2.3.1.2	Allosterická regulace glykogeneze.....	18
1.2.3.2	Hormonální regulace .....	18
1.2.3.2.1	Hormonální regulace glykogenolýzy .....	18
1.2.3.2.2	Hormonální regulace glykogeneze .....	19
2	Glykogenózy .....	20
2.1	Charakteristika .....	20
2.2	Historie .....	20
2.3	Rozdělení.....	21
2.3.1	Jaterní glykogenózy.....	21
2.3.2	Svalové glykogenózy .....	22
2.3.3	Generalizované a ostatní typy glykogenóz.....	22
3	Klasifikace.....	23

3.1	Glykogenóza typu I .....	24
3.1.1	Charakteristika .....	24
3.1.2	Klinické projevy a komplikace.....	25
3.1.3	Genetika .....	26
3.1.4	Diagnostika.....	26
3.1.5	Léčba.....	27
3.1.5.1	Dietní léčba .....	27
3.1.5.2	Farmakologická léčba .....	30
3.1.6	Prognóza.....	31
3.2	Glykogenóza typu II.....	31
3.2.1	Charakteristika .....	31
3.2.2	Klinické projevy a komplikace.....	32
3.2.3	Genetika .....	34
3.2.4	Diagnostika.....	34
3.2.5	Léčba.....	35
3.2.6	Prognóza.....	36
3.3	Glykogenóza typu III .....	36
3.3.1	Charakteristika .....	36
3.3.2	Klinické projevy a komplikace.....	36
3.3.3	Genetika .....	37
3.3.4	Diagnostika.....	37
3.3.5	Léčba.....	37
3.3.6	Prognóza.....	38
3.4	Glykogenóza typu IV .....	38
3.4.1	Charakteristika .....	38
3.4.2	Klinické projevy a komplikace.....	38
3.4.3	Genetika .....	39
3.4.4	Diagnostika.....	39
3.4.5	Léčba.....	40

3.4.6	Prognóza.....	40
3.5	Glykogenóza typu V.....	40
3.5.1	Klinické projevy a komplikace.....	41
3.5.2	Genetika .....	41
3.5.3	Diagnostika.....	42
3.5.4	Léčba.....	43
3.5.5	Prognóza.....	43
3.6	Glykogenóza typu VI.....	44
3.6.1	Charakteristika .....	44
3.6.2	Klinické projevy a komplikace.....	44
3.6.3	Genetika .....	44
3.6.4	Diagnostika.....	44
3.6.5	Léčba.....	45
3.6.6	Prognóza.....	45
3.7	Glykogenóza typu VII.....	45
3.7.1	Charakteristika .....	45
3.7.2	Klinické projevy a komplikace.....	45
3.7.3	Genetika a diagnostika .....	46
3.7.4	Léčba a prognóza .....	47
3.8	Glykogenóza typu IX.....	47
3.8.1	Charakteristika .....	47
3.8.1.1	Jaterní podtyp.....	47
3.8.1.2	Svalový podtyp.....	48
3.9	Glykogenóza typu XI.....	48
3.9.1	Charakteristika .....	48
3.9.2	Klinické příznaky a komplikace.....	48
3.9.3	Genetika a diagnostika .....	49
3.9.4	Léčba a prognóza .....	49
3.10	Glykogenóza typu 0 .....	49



3.10.1	Charakteristika .....	49
3.10.2	Klinické projevy a komplikace.....	49
3.10.3	Genetika a diagnostika .....	50
3.10.4	Léčba a prognóza .....	50
3.11	Onemocnění spojená se svalovými glykogenózami.....	50
3.11.1	Rozdělení.....	50
3.11.2	Charakteristika .....	51
III.	PRAKTICKÁ ČÁST .....	53
1	Kazuistika č. 1 .....	53
1.1	Anamnéza.....	53
1.2	Průběh a diagnostika onemocnění.....	53
1.3	Nutriční anamnéza.....	55
1.4	Nutriční péče .....	55
1.5	Hodnocení kazuistiky č. 1 .....	56
1.6	Vzorový jídelníček .....	57
2	Kazuistika č. 2 .....	61
2.1	Anamnéza.....	61
2.2	Průběh a diagnostika onemocnění.....	62
2.3	Nutriční anamnéza.....	63
2.4	Nutriční péče .....	64
2.5	Hodnocení kazuistiky č. 2 .....	64
2.6	Vzorový jídelníček .....	65
IV.	DISKUZE.....	69
V.	ZÁVĚR.....	70
VI.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	71

## SEZNAM ZKRATEK

ACE	angiotensin-converting enzyme
AFP	alfa-fetoprotein
ALT	alaninaminotransferáza
AMP	adenosinmonofosfát
APBD	adult polyglucosan body disease
AST	aspartátaminotransferáza
ATB	antibiotika
ATP	adenosistrifosfát
BMI	body mass index, index tělesné hmotnosti (kg/m <sup>2</sup> )
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
Ca <sup>2+</sup>	vápenatý kation
CEA	karcinoembryonální antigen
DACH	mezinárodní zkratka pro německy mluvící země (D – Německo, A – Rakousko, CH – Švýcarsko)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EKG	elektrokardiografie
EMA	European Medicines Agency, orgán Evropské unie pro hodnocení léčivých přípravků
EMG	elektromyografie
ER	endoplazmatické retikulum
FDA	Food and Drug Administration, americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FN	fakultní nemocnice
G6P	glukózo-6-fosfát
G6Páza	glukózo-6-fosfatáza
G6PT	transportér pro glukóza-6-fosfát
GAA	kyselá alfa-glukosidáza
GCSF	granulocyte colony-stimulating factor
Glu-6-P	glukóza-6-fosfát
GMT	gama-glutamyltransferáza
GS	glykogensyntáza
GSD	glykogenóza
GSDs	glykogenózy
GYS2	glykogen 2 syntáza

HDL	vysoko-denzní lipoprotein
IPA	International Pompe Association, mezinárodní asociace pro Pompeho chorobu
PFK	fosfofruktokináza
pH	vodíkový ion
PHK	fosforyláza-kináza
PP <sub>i</sub>	difosfát
PYGL	phosphorylase, glycogen, liver, jaterní forma glykogen fosforylázy
PYGM	phosphorylase, glycogen, muscle, svalová forma glykogen fosforylázy
rhGAA	lidská rekombinantní kyselá alfa-glukosidáza
RS	respirační syncytiální viry
TAG	triacylglycerol
TBC	tuberkulóza
UDP	uridindifosfát
UTP	uridintrifosfát
UZ	ultrazvuk
VFN	všeobecná fakultní nemocnice
v.s.	<i>veri simile</i> (velmi suspektně, velmi pravděpodobně)
β-oxidace	beta oxidace

## I. ÚVOD

Glykogenózy patří mezi dědičné poruchy metabolismu sacharidů. Toto vzácné onemocnění představuje různorodou skupinu více než 12 typů, které jsou příčinou buď porušeného odbourávání glykogenu nebo jeho tvorby. Většinou jsou způsobeny deficitem některého z enzymů účastnícího se procesu glykogeneze nebo glykogenolýzy. Dle typu postiženého enzymu se dělí do skupin, z nichž ty nejznámější a nejčastěji se vyskytující jsou pojmenovány podle svých objevitelů. Pokud je narušeno odbourávání glykogenu, následkem je abnormální hromadění glykogenu v buňkách. Mezi nejčastěji postižené orgány patří játra a svaly, proto se také glykogenózy primárně rozdělují na jaterní a svalové. Postiženy však mohou být všechny buňky v těle.

Jaterní GSD jsou nejčastěji diagnostikovány v dětství. Projevují se jako časté hypoglykemie, kdy nízká hladina krevní glukózy není schopná zajistit potřebnou energii pro rozvíjející se organismus a dítě tak neprospívá. V průběhu života často dochází k rozvoji komplikací, jakými jsou hepatomegalie, hyperlaktacidemie nebo hyperlipoproteinemie. Svalové formy bývají charakterizovány svalovou slabostí, případně bolestí a rychlou únavou. Nejdůležitějším opatřením je prevence hypoglykemie. Ta je realizována zejména prostřednictvím úpravy jídelníčku (frekventní stravování založené na rozdělení stravy do menších porcí konzumovaných vícekrát za den než je obvyklé), případně za pomoci speciálních výživových doplňků na bázi pomalu se vstřebávajících polysacharidů. Nejvýhodnější složení má pro tuto funkci kukuřičný škrob.

Glykogenózy patří mezi autozomálně recesivní genetické onemocnění. U potomka rodičů s heterozygotně mutovanými alelami je tedy 25 % riziko, že se u něj onemocnění rozvine. Prevalence tohoto onemocnění se pohybuje mezi 1 : 20 000 až 1 : 25 000, kdy nejčastěji se vyskytujícím typem a zároveň jedním z nejzávažnějších je GSD I.

## II. TEORETICKÁ ČÁST

### 1 Glykogen

#### 1.1 Úloha

Glykogen je zásobní polysacharid živočišných buněk. Jedná se o vysoce větvený polymer tvořený podjednotkami monomerů – glukózou, jde tedy o tzv. glukan. Tato forma ukládání glukózy má své výhody, jelikož vysoké koncentrace samotné glukózy by způsobily silnou hypertonicitu v buňkách. Molekula glykogenu má daleko menší osmotickou aktivitu. Molekuly glukózy jsou vzájemně spojené  $\alpha$ -(1,4)-glykosidovými vazbami. Vždy po 8-12 glukózových jednotkách se nachází větvení pomocí  $\alpha$ -(1,6)-glykosidové vazby. Výsledkem je bohaté větvení molekul glykogenu, díky němuž je glykogen velmi snadným zdrojem glukózy v případě jejího nedostatku a tedy zdrojem energie (1–4).

V lidském těle se nachází ve formě buněčných granul. Jejich velikost je 10-40 nm, mají vysokou  $M_r$  (až  $10^8$ ) a umožňují tak uchovávat v buňkách velké množství glukózy. Největší koncentrace glykogenu je v játrech a svalech. V játrech je jeho obsah velmi proměnlivý v závislosti na stavu nasycení. Po jídle tvoří až 10 % hmotnosti jater, po 12 – 24 hodinách hladovění však může klesnout až téměř na nulu. Jaterní glykogen je odbouráván při poklesu koncentrace glukózy v krvi. V kosterním svalu tvoří glykogen 0,5 – 1 % hmotnosti a slouží jako zdroj energie při práci svalu a ve stresu. Nepodílí se na udržování glykemie, jelikož svaly nemají glukóza-6-fosfatázu a tudíž nemohou uvolnit glukózu do krve (1, 3, 4).

#### 1.2 Metabolismus

Jednotlivé děje metabolismu glykogenu můžeme rozdělit na jeho syntézu (= tvorbu) a lýzu (= rozklad), které obecně nazýváme glykogeneze a glykogenolýza (3).

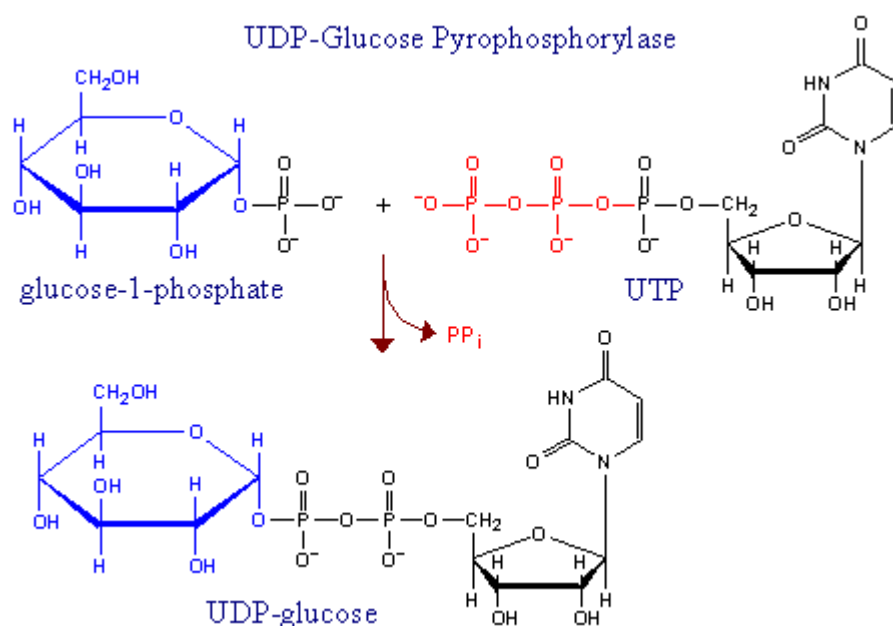
##### 1.2.1 Glykogeneze

Jedná se o proces syntézy glykogenu. Nejčastěji probíhá po jídle, kdy má organismus dostatek glukózy a ta tak může být uchována ve své zásobní formě jako glykogen pro pozdější potřebu. Vzniklý glykogen je následně uložen v buňkách ve formě granul (1).

U syntézy glykogenu můžeme rozlišit 4 základní části.

### 1.2.1.1 Aktivace glukózy

Aby se mohla glukóza zúčastnit glykogeneze, je jí nejprve třeba aktivovat, jelikož je v příliš nízkém energetickém stavu. Jestliže syntéza glykogenu začne od volné glukózy, musí nejprve vzniknout glukóza-6-fosfát za katalytické účasti enzymu glukokinázy nebo hexokinázy. Následuje katalyzovaná izomerace za účasti fosfoglukomutázy, která vede ke vzniku glukóza-1-fosfátu. Ten dále reaguje s vysokoenergetickým UTP. Enzym, který katalyzuje reakci glukóza-1-fosfátu s UTP, je UDP-glukózadifosforyláza. Při vzniku UDP-glukózy vzniká difosfát ( $PP_i$ ), který je po svém vzniku ihned hydrolyzován na dva fosfáty, což energeticky napomáhá chodu reakce s UTP (1).



Obr. 1. Aktivace glukózy (5).

### 1.2.1.2 Přenos aktivovaných molekul UDP-glukózy k primeru

V další fázi syntézy glykogenu je nutné přenést UDP-glukózu na primer. Jedná se o látku, na které syntéza začíná a může být dvojího typu. Pokud nebyl veškerý glykogen v buňce spotřebován, začíná syntéza na minimálně čtyřčlenném fragmentu glykogenu. Druhou možností je vazba na protein glykogenin, kdy dojde k autokatalytické glykosylaci hydroxylové skupiny určité aminokyseliny (tyrozin nebo serin). Na takto navázanou glukózu se mohou připojovat další (1, 4).

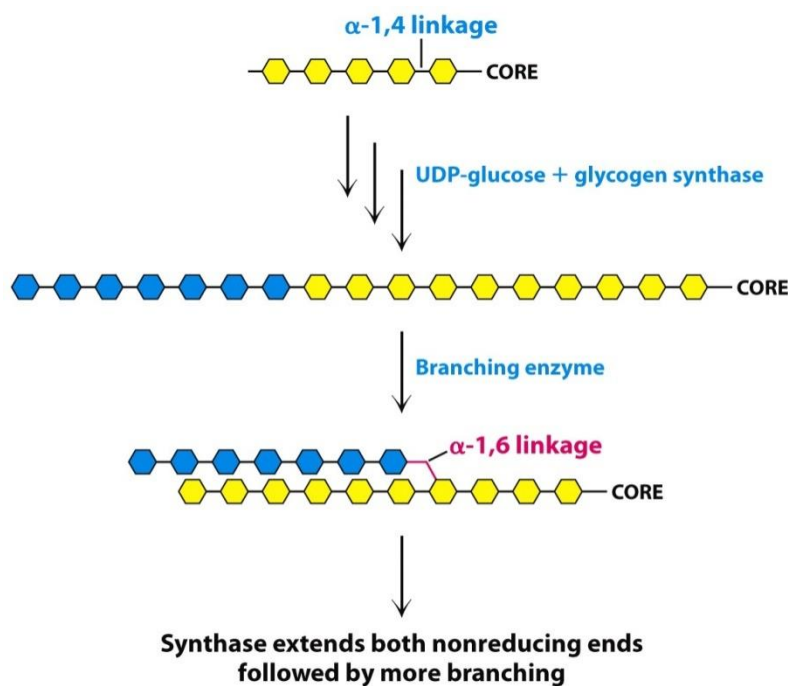
### 1.2.1.3 Vznik $\alpha$ -(1,4)-glykosidových vazeb

Enzym, který tuto fázi syntézy umožňuje, je glykogensyntáza. Ta postupně připojuje molekuly UDP-glukózy na neredukující konec již existujícího přímého řetězce. Při každém připojení se uvolní molekula UDP, která musí být regenerována na UTP specifickou kinázou (1).



### 1.2.1.4 Větvení

Jakmile je původní přímý řetězec, obsahující pouze  $\alpha$ -(1,4)-vazby, dost dlouhý, nasedá na něj větvicí enzym amylo-(1,4 $\rightarrow$ 1,6)-transglykosyláza. Od neredukujícího konce odštěpí 5-8 glukózových jednotek a tento fragment napojí na původní řetězec  $\alpha$ -(1,6)-glykosidovou vazbou. Nová větev je pak prodlužována působením glykogensyntázy (1, 4).

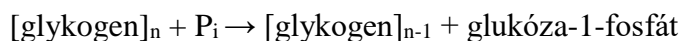


Obr. 2. Větvení glykogenu (6).

## 1.2.2 Glykogenolýza

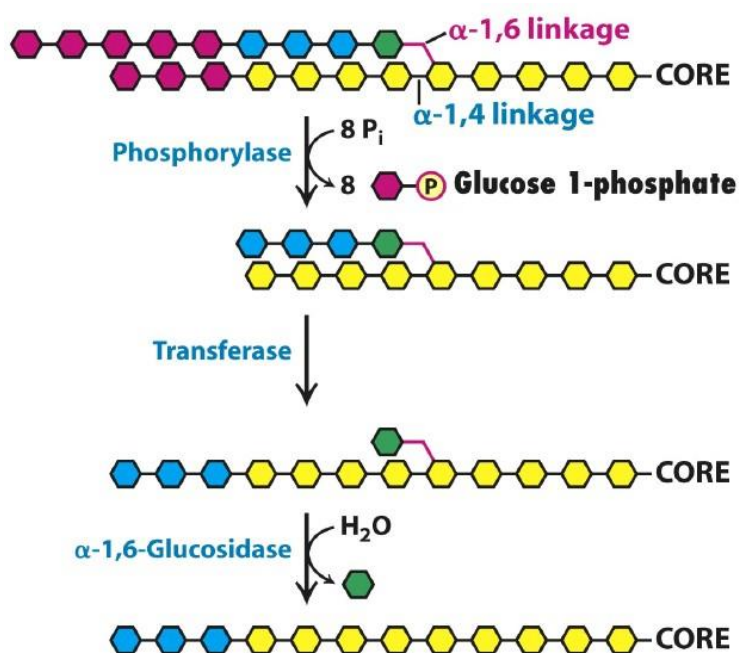
Glykogenolýza je proces, při kterém je odbouráván glykogen a uvolňována glukóza. Enzymy glykogenolýzy se váží na povrch zásobních granul a postupně z nich oddělují jednotlivé molekuly (4).

Nejprve dochází ke štěpení  $\alpha$ -(1,4)-glykosidových vazeb. Podstatou reakce je fosforolýza. Štěpení probíhá od neredukujících konců za účasti enzymu glykogenfosforylázy, kdy je pokaždé uvolněna jedna molekula nikoliv volné glukózy, ale glukózy ve formě glukóza-1-fosfátu (1, 4).



Tento enzym je aktivní tak dlouho, dokud se větvení nezkrátí na 4 poslední glukózové jednotky před  $\alpha$ -(1,6)-glykosidovým větvením, na tzv. limitní dextrin. V této fázi se dostává na řadu odvětvující enzym, jehož aktivita je dvojitá. Transferázová (transglykosylázová) aktivita přenesou 3 ze 4 glukózových jednotek z postranního řetězce na neredukující konec. Zbylá jedna molekula glukózy je glukosidázovou aktivitou odštěpena jako volná glukóza. Zbylý nerozvětvený řetězec je dále odbouráván fosforylázou (1, 4).

Výsledkem glykogenolýzy je tedy velké množství molekul glukóza-1-fosfátu a několik molekul samotné glukózy, jejíž počet je shodný s počtem větvení (1).



Obr. 3. Odvětvování glykogenu (6).

Vzniklý glukóza-1-fosfát není intermediátorem glykolýzy. Aby do ní mohl vstoupit, musí být přeměněn na glukóza-6-fosfát pomocí enzymu fosfoglukomutázy. Vzniklý glukóza-6-fosfát může být pouze v jaterních a ledvinných buňkách štěpen přímo na volnou glukózu a fosfát. Ostatní buňky, jako například svalové nebo mozkové, si ponechávají glukózu ve



fosforylované formě jako zásobní zdroj energie pro svou činnost. Z toho také vyplývá, že pouze štěpením jaterního (ledvinného) glykogenu je ovlivněna hladina glykemie, jelikož volná glukóza může projít přes buněčnou membránu do krve, na rozdíl od glukóza-6-fosfátu. Ten je v extrahepatálních tkáních zapojen do glykolýzy (1, 4).

### 1.2.2.1 Lysozomální odbourávání glykogenu

Zhruba 1-3% buněčného glykogenu je štěpeno v lysozomech pomocí kyselého enzymu lysozomální glukosidázy, pro jejíž funkci je optimální pH 4. Tento enzym je schopen od neredukujícího konce řetězce odbourávat  $\alpha$ -(1,4)-glykosidové vazby a uvolňovat tak samostatnou glukózu (7).

### 1.2.3 Regulace metabolismu glykogenu

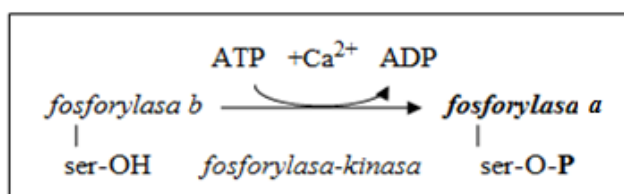
K regulaci jak glykogeneze tak glykogenolýzy slouží dva systémy – allosterická regulace a hormonální kontrola. Uvedený mechanismus je platný zejména pro játra, v ostatních tkáních může probíhat jinak a tudíž být neúčinný (1, 4).

#### 1.2.3.1 Allosterická regulace

Allosterická regulace probíhá prostřednictvím allosterických enzymů. Ty mají ve své struktuře dvě vazebná místa – jedno pro substrát a druhé pro efektor neboli modulátor. Efektor navázáním na enzym způsobí strukturální změny v jeho bílkovinné molekule a může tak způsobit inhibici nebo naopak aktivaci reakce, kterou daný enzym katalyzuje (1).

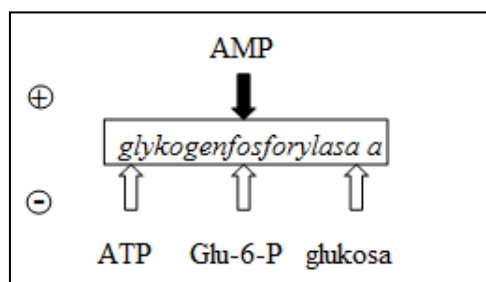
##### 1.2.3.1.1 Allosterická regulace glykogenolýzy

Klíčovým enzymem je zde glykogenfosforyláza, která se vyskytuje ve dvou formách. Glykogenfosforyláza *a* je aktivní formou, která je fosforylovaná pomocí ATP, glykogenfosforyláza *b* je defosforylovaná, tudíž neaktivní (1).



Obr. 4. Fosforylace glykogenfosforylázy *b* (1).

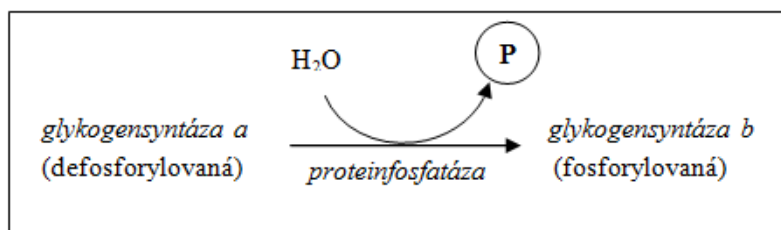
Obecně fosforylaci zajišťují kinázy, defosforylaci fosfatázy. Fosforylaci glykogenfosforylázy zajišťuje enzym fosforyláza-kináza, jejíž aktivita závisí na cAMP (který ji jako druhý posel fosforyluje) a za spoluúčasti  $\text{Ca}^{2+}$  převede glykogenfosforylázu *b* na aktivní formu glykogenfosforylázu *a*. Ta však může být inhibována ATP, glukóza-6-fosfátem a glukózou. Při nedostatku energie a tedy nutnosti spustit glykogenolýzu je naopak aktivována AMP (1, 4).



Obr. 5. Inhibice a aktivace glykogenfosforylázy *a* (1).

#### 1.2.3.1.2 Allosterická regulace glykogeneze

Při syntéze je efekt fosforylace opačný. Glykogensyntáza, která je aktivní jako defosforylovaná glykogensyntáza *a*, je pomocí enzymu proteinkinázy fosforylována do své neaktivní formy glykogensyntázy *b*. Opačnou reakci – aktivaci spojenou s defosforylací – zajišťuje enzym proteinfosfatáza. Proteinkináza je allostericky inhibována pomocí cAMP, zatímco jaterní glukóza, stejně jako glukóza-6-fosfát, stimulují aktivitu proteinfosfatázy, a tím tvorbu glykogenu (1).



Obr. 6. Aktivace glykogensyntázy *a* (1).

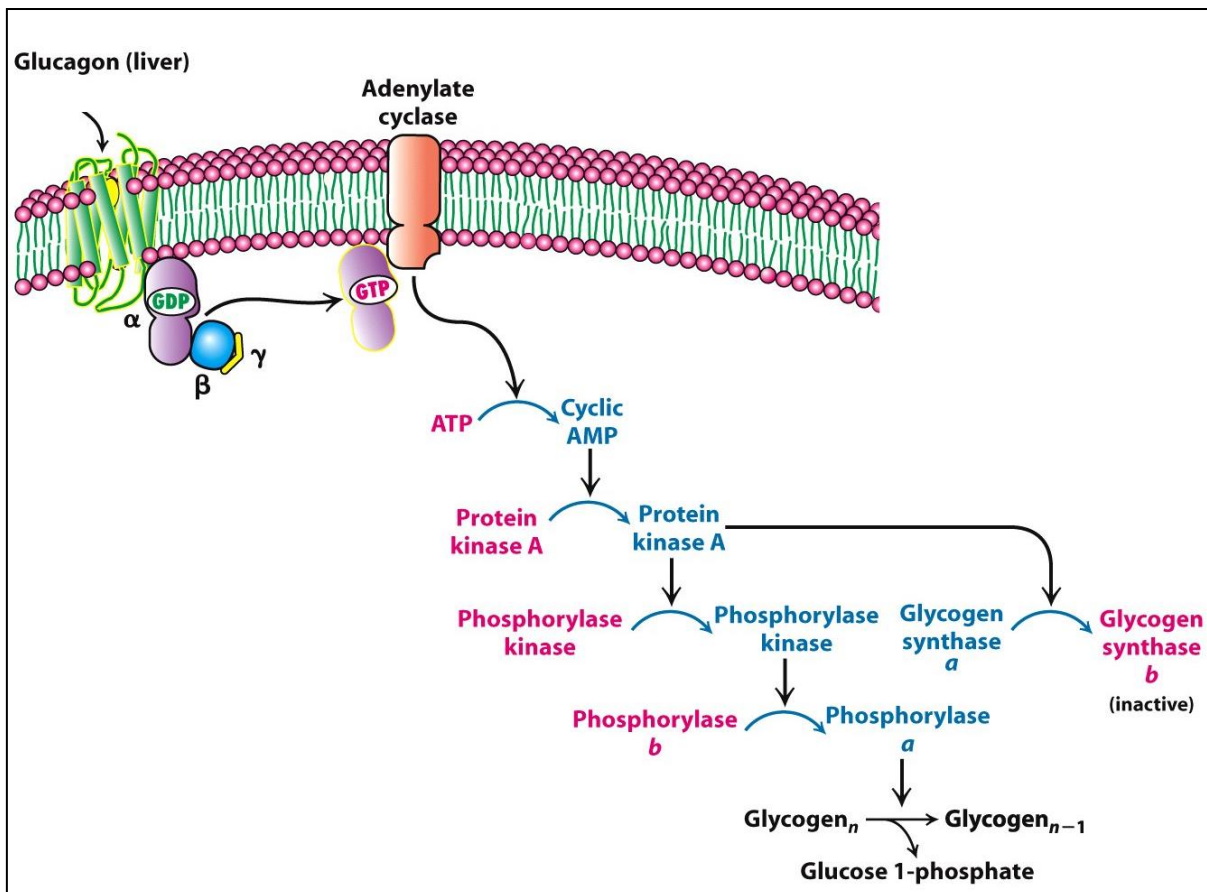
### 1.2.3.2 Hormonální regulace

#### 1.2.3.2.1 Hormonální regulace glykogenolýzy

Účinným hormonem v aktivaci glykogenolýzy je zejména glukagon. Po jeho navázání k buňce obsahující glykogen je aktivována adenylátcykláza, která je schopna z ATP vytvořit cAMP (1).

### 1.2.3.2.2 Hormonální regulace glykogeneze

Na aktivaci glykogensyntázy se podílí inzulin, který je uvolňován v postresorpční fázi (4).



Obr. 7. Schéma regulace metabolismu glykogenu (6).

Tab. 1. Protichůdné ovlivňování metabolismu glykogenu (1).

	Faktory	Štěpení	Syntéza
Allosterické vlivy	AMP	↑	-
	ATP	↓	-
	Glu-6-P	↓	↑
	Glukóza	↓	↑
Hormonální vlivy	Glukagon	↑	↓
	Inzulin	↓	↑

## 2 Glykogenózy

### 2.1 Charakteristika

Termínem glykogenózy se označují všechny vrozené poruchy metabolismu glykogenu. Často jsou označovány pod zkratkou GSD, která pochází z anglického „glycogen storage diseases“ a v překladu znamená „nemoci skladování glykogenu“. Jedná se však o heterogenní skupinu onemocnění, které je způsobeno buď poruchami odbourávání glykogenu nebo jeho syntézy. Dle typu postižené tkáně a defektních enzymů se dělí do různých skupin, nejčastěji se jedná o postižení orgánů s rychlým metabolismem glykogenu, tedy játra, svaly nebo obojí (4, 8).

V dnešní době je známo více než 12 typů GSD a jim podobné 2 typy příbuzných chorob. Většina GSD patří mezi autozomálně recesivní genetické onemocnění (8, 9).

Prevalence těchto onemocnění je přibližně 1 : 20 000, tj. 1 případ na 20 000 lidí. Toto rozmezí se však různí dle národnosti, např. v Německu se pohybuje mezi 1 : 10 000 až 1 : 20 000, evropský průměr se potom nachází v rozmezí 1 : 20 000 až 1 : 25 000. Na území České republiky jsou nejčastější typy I, II a VI, ostatní jsou mnohem vzácnější (4, 10).

### 2.2 Historie

Většina GSDs nese v názvu jméno svého objevitele.

Tab. 2. Přehled názvů GSDs (11, 12).

Typ	Synonymum
<b>Ia</b>	von Gierkeho choroba
<b>Ib (non-a)</b>	-
<b>II</b>	Pompeho choroba
<b>III</b>	Coriho, Forbesova choroba
<b>IV</b>	Andersenova choroba
<b>V</b>	McArdleho choroba
<b>VI</b>	Hersova choroba
<b>VII</b>	Taruiho choroba
<b>IX</b>	-
<b>X</b>	-
<b>XI</b>	Fanconi-Bickel syndrom
<b>XII</b>	-
<b>XIII</b>	-
<b>0</b>	-

GSD I byla pojmenována podle německého lékaře Edgara Otto Conrada von Gierkeho, který se zabýval syntézou glykogenu a jako první popsal v roce 1929 souvislost mezi hepatomegalií a narušeným metabolismem glykogenu.

GSD II poprvé popsal v roce 1932 holandský patolog (v té době ještě jako student medicíny) Johannes Cassianus Pompe u 7 měsíční dívky, která trpěla kardiomyopatií a zemřela z důvodu hypertrofie srdce. V srdečním svalu, a později i ve všech dalších zkoumaných tkání, u ní bylo pozorováno obrovské hromadění glykogenu ve vakuolách. Po identifikaci lysozomu (de Duva, rok 1963), se Pompeho nemoc stala první uznávanou lysozomální střídavou poruchou (LSD = lysosome storage diseases). Bylo zjištěno, že nemoc byla způsobena deficitem aktivity lysozomálního enzymu, který rozkládá glykogen, tzv. kyselý  $\alpha$ -glukosidázy. Pompeho choroba je tedy formálně pojmenovaná jako GSD II, i přesto, že většina ostatních GSD je způsobena vadami v cytosolu, kdy primárně dochází k narušení štěpení nebo syntézy glykogenu (11, 13, 14).

Pro GSD bylo typické, že takto postižené děti se nedoživaly vysokého věku, maximálně 10 let, a většinou zemřely velice brzy po svém narození. Lékařský pokrok během posledních 20 let však umožnil zřetelné snížení mortality. Došlo k výraznému zlepšení léčby a zkvalitnění životní úrovně u chorobou postižených jedinců. Děti, které v důsledku nedostatečné léčby v minulosti umíraly, se dnes dožívají dospělosti (15, 16).

## 2.3 Rozdělení

Na základě typu postižené tkáně můžeme GSD primárně rozdělit na jaterní, svalové a generalizované glykogenózy.

### 2.3.1 Jaterní glykogenózy

Jaterní GSDs zahrnují GSD I, GSD IV, GSD VI, jaterní formu GSD III, GSD IX a GSD 0. Postižení jater má za následek narušení metabolických drah zde probíhajících.

GSD I, GSD III, GSD VI a GSD IX se v kojeneckém věku projevují podobně, jsou typické hypoglykemií, výraznou hepatomegalií a neprospíváním. GSD I je nejzávažnější, jelikož ovlivňuje glykogenolýzu i glukoneogenezi. U GSD Ib je navíc porušená funkce neutrofilů, důležitých pro správnou funkci imunitního systému. GSD III jsou typické hepatopatií, ale i myopatií, často spolu s kardiomyopatií. GSD IV se nejčastěji projevuje až jako jaterní selhání s cirhózou, které vedou k nenávratným poškozením jater. Znaky pro manifestaci GSD 0 jsou hypoglykemie a ketóza nalačno spolu s postprandiální hyperglykemií

a hyperlaktacidemií. Nejméně závažnou formou jaterních GSDs jsou GSD VI a GSD IX. Komplikace spojené s těmito dvěma formami se často upravují s věkem (hepatomegalie) a jsou charakterizovány pouze mírným sklonem k hypoglykemiím nalačno.

Léčba je primárně dietní. Vyžaduje časté krmení, kterým se snaží zabránit hypoglykemiím a zároveň se vyhnout sekundárním metabolickým komplikacím (9, 11).

### **2.3.2 Svalové glykogenózy**

Mezi svalové GSDs patří GSD V, GSD VII, myopatická forma GSD III a GSD IX. Enzymatické deficity ve svalovém metabolismu způsobují svalové bolesti a křeče spojené se cvičením, které mohou vyústit ve svalovou rhabdomyolýzu a myoglobinurii. Symptomy jsou většinou reverzibilní v klidu. Pro myopatickou formu GSD III jsou typické myopatie, charakterizované svalovou slabostí dýchacích svalů, svalů trupu a končetin (4, 8).

V současné době jsou známy i jiné formy myotických poruch, které jsou způsobeny deficitem enzymů důležitých pro svalový metabolismus. Tato onemocnění bývají označována jako příbuzná se svalovými GSDs. Některé zdroje je však zařazují přímo mezi GSDs, a proto je v literatuře můžeme vidět označené římskou číslicí, i když se jedná o příbuznou chorobu svalovým GSDs (8, 17).

### **2.3.3 Generalizované a ostatní typy glykogenóz**

Jako generalizovaná GSD se označuje Pompeho choroba, způsobena deficitem aktivity enzymu kyselá maltázy neboli lysozomální  $\alpha$ -glukosidázy, která postihuje komplexně celý organismus. Postižené tkáně nedokážou odbourávat glykogen a ten je tak strádán v buňkách lysozomů (7, 11, 13).

K tomuto typu GSD jsou často přiřazovány také Danovova a Lafortova choroba. Danovova choroba je charakterizována deficitem lysozomálního membránového přenašeče a pro Lafortovu chorobu je typická abnormální syntéza glykogenu. Tyto dvě choroby nepatří mezi GSDs, ale jsou označovány jako jim příbuzné choroby (11).

Další atypickou formou GSDs je GSD XI, která je způsobena nefunkčním glukózovým přenašečem GLUT2. To je důvod, kvůli kterému dochází ke hromadění glykogenu (12, 18).

### 3 Klasifikace

Tab. 3. Přehled glykogenóz a hlavních příznaků (11, 17, 18).

Typ	Deficitní enzym nebo transportní protein	Hlavní postižené tkáně	Hlavní klinické symptomy
<b>JATERNÍ GSDs</b>			
<b>Ia Gierkeho choroba</b>	Glukóza-6-fosfatáza	Játra, ledviny	Hepatomegalie, menší vzrůst, hypoglykemie, laktátová acidóza, hyperlipidemie.
<b>Ib (non-a)</b>	Přenašeč glukóza-6- fosfatázy	Játra, ledviny, leukocyty	Stejně jako u Ia, neutropenie, infekce.
<b>III Coriho, Forbesova choroba</b>	Odvětvující enzym amylo-1,6- glukosidáza	Játra, svaly	Hepatomegalie, (kardio)myopatie, menší vzrůst, hypoglykemie.
<b>IV Andersenova choroba</b>	Větvící enzym amylo-1,4→1,6- transglukosyláza	Játra	Hepato(spleno)megalie, jaterní cirhóza, vzácné neuromuskulární formy.
<b>VI Hersova choroba</b>	Jaterní fosforyláza	Játra	Hepatomegalie, menší vzrůst, hypoglykemie.
<b>IX</b>	Fosforyláza-kináza a její podtypy	Játra nebo svaly nebo obojí	Hepatomegalie, menší vzrůst, (myopatie), hypoglykemie.
<b>0</b>	Glykogensyntáza 2	Játra	Hypoglykemie.
<b>SVALOVÉ GSDs</b>			
<b>V McArdleho choroba</b>	Svalová fosforyláza	Svaly	Myalgie, intolerance cvičení, svalová slabost.
<b>VII Taruiho choroba</b>	Svalová fosfofruktokináza	Svaly, erytrocyty	Myopatie, hemolytická anemie, multisystémové postižení (křeče, kardiopatie).
-	Fosfoglukomutáza 1	Svaly	Intolerance cvičení, svalové křeče.
-	Fosfoglycerátmutáza 2	Svaly	Intolerance cvičení, svalové křeče.
<b>GENERALIZOVANÁ GSD</b>			

<b>II Pompeho choroba</b>	Lysozomální $\alpha$ -glukosidáza	Lysozomy	Hypotonie, kardiomyopatie. Infantilní, juvenilní a adultní formy.
<b>DALŠÍ TYP GSD</b>			
<b>XI Fanconi-Bickelova choroba</b>	Glukózový transportér GLUT2	Hepatocyty, $\beta$ -buňky pankreatu, enterocyty, renální buňky	Renální Fanconiho syndrom, malabsorpce, menší vzrůst.
<b>ONEMOCNĚNÍ SPOJENÁ SE SVALOVÝMI GSDs</b>			
-	Aldoláza A	Svaly, erytrocyty	Hemolytická anemie, intolerance cvičení, svalové křeče.
-	Enoláza 3	Svaly	Intolerance cvičení, svalové křeče.
-	Svalová laktátdehydrogenáza	Svaly	Intolerance cvičení, svalové křeče, kožní léze.
-	Svalová glykogensyntáza	Svaly	Kardiomyopatie.
-	Glykogenin	Svaly	Srdeční arytmie.
-	Proteinkináza aktivovaná AMP	Svaly	Hypertrofická kardiomyopatie, Wolff-Parkinson-White syndrom.
-	Fosfoglycerátkináza	Svaly, erytrocyty	Hemolytická anemie, myopatie.
<b>PŘÍBUZNÉ CHOROBY GSDs</b>			
<b>IIIb pseudo-Pompeho choroba, Danonova choroba</b>	Lysozomální membránový protein	Srdce, svaly	Kardiomyopatie.
<b>Laforova choroba</b>	Deficitní enzym není znám	Polyglukosanová tělíska ve všech orgánech	Myoklonická epilepsie, demence, křeče.

### 3.1 Glykogenóza typu I

#### 3.1.1 Charakteristika

GSDs typu I jsou skupinou onemocnění způsobených poruchou aktivity komplexu glukóza-6-fosfatázy. Pokud jde o poruchu katalytické funkce G6Pázy, jedná se o GSD Ia, zvanou též von Gierkeho choroba. Tento enzym je důležitý jak v procesu syntézy, tak



odbourávání glykogenu. Jeho deficit tedy výrazně narušuje homeostázu glukózy. GSD Ib je způsobena deficitem přenašeče pro glukóza-6-fosfát (G6PT), který je lokalizovaný v endoplazmatickém retikulu. Pod typ Ib bývají zařazovány i další dvě formy způsobené deficitem přenašečů v ER. Konkrétně se jedná o GSD Ic, které jsou způsobeny deficitem přenašeče fosfátu a GSD Id vzniklé defektem přenašeče glukózy. Proto bývá typ Ib označován souhrnně pod názvem jako typ I non-a a zahrnuje všechny formy – Ib, Ic, Id (8, 11, 16).

Frekvence výskytu tohoto typu GSD v populaci je uváděna 1 : 100 000, kdy typ Ia je častější a na typ Ib tak připadá zhruba jeden z pěti případů (11, 16).

### **3.1.2 Klinické projevy a komplikace**

Klinické příznaky typické pro oba typy GSD I se začínají objevovat již v kojeneckém věku, často jako ataky hypoglykemických křečí. Výrazná hypoglykemie je spolu s laktátovou acidózou jedním z typických příznaků. Jsou přítomné buď při vážnějších problémech (např. akutní horečnaté stavy spojené s průjmy nebo nechutenstvím) nebo běžných událostech, jakými může být opožděné podání stravy. Hypoglykemie nastává během hladovění, kdy již byly spotřebovány exogenní zdroje glukózy, jelikož je blokován poslední krok v glukoneogenezi i v glykogenolýze. Hyperlaktacidemie je způsobena nadbytkem G6P, který vstupuje do glykolýzy, jejímiž produkty jsou laktát a pyruvát (11, 19).

Dětsí pacienti mívají zpomalený růst s opožděnou pubertou. U starších jedinců ve druhé až třetí dekádě často dochází k rozvoji adenomů, které mají za následek nerovný povrch a tuhost jater. Dospělí pacienti, kteří nejsou dostatečně kompenzováni, mohou trpět mnoha komplikacemi. U pacientů se závažnou hyperlipidemií se objevují kožní xantomy, pacienti s hyperurikemií mohou být postiženi dnovou artritidou, dále se může vyskytovat renální postižení spolu s hypertenzí nebo porucha funkce trombocytů spojená s krvácením (zvláště z nosu) a tvorbou hematomů. Nejzávažnější komplikací je maligní přeměna jaterních adenomů. Hyperlipidemie je způsobena špatnou clearance sérových lipidů, kdy je narušeno vychytávání a následná lipolýza cirkulujících lipoproteinů. Důvodem je také zvýšená hladina malonyl-koenzymu A, který vzniká během hladovění a podílí se na inhibici mitochondriálního procesu  $\beta$ -oxidace. Příčinou hyperurikemie je laktát, který kompetitivně inhibuje renální exkreci kyseliny močové (8, 11, 19, 20).

Mezi klinické symptomy jedinců postižených GSD I patří nápadně zvětšené břicho spojené s hepatomegalií, centrální obezita, kulatý obličej, hypotrofické svaly a opožděný růst (11, 20).

GSD Ib je navíc pro většinu pacientů typická výskytem neutropenie, která se často rozvine již před dosažením jednoho roku věku. Tato dysfunkce neutrofilů způsobuje, že pacienti trpí závažnými infekcemi, které postihují nejčastěji dýchací a močové cesty, kůži a epitel střevní sliznice, jako tzv. nespecifický střevní zánět. Dále se u pacientů mohou vyskytnout perorální nebo perianální abscesy (8, 11, 16).

### **3.1.3 Genetika**

Dědičnost všech typů GSD I je autozomálně recesivní. Gen kódující G6Pázu pro GSD Ia je umístěn na dlouhém raménku 17. chromozomu a dosud na něm bylo popsáno více než 75 mutací. U GSD Ib dochází k mutaci genu pro translokázu neboli G6PT na chromozomu 11. U tohoto genu bylo identifikováno více než 65 různých mutací. Předpokládá se, že i podtypy Ic a Id sdílejí stejné mutace v genu G6PT (8, 11, 19).

### **3.1.4 Diagnostika**

Dříve byla diagnóza prováděna pouze na základě biopsie z jaterní tkáně a založena na průkazu snížené aktivity daných enzymů. V současnosti má však přednost molekulární vyšetření vzorku DNA odebraného z krve, konkrétně z leukocytů, v kombinaci s klinickými a biochemickými nálezy. Byla-li u pacienta prokázána neutropenie, opakované infekce, popřípadě nespecifický střevní zánět, může být nejprve provedena analýza v genu G6PT. Jestliže není nalezena žádná mutace v genu G6Pázy ani G6PT, měl by být proveden glukózový toleranční test, který odhalí změny koncentrace laktátu v krvi. Pokud dojde k výraznému poklesu koncentrace laktátu v krvi z původně vysoké hladiny, poukazuje to na poruchu glukoneogeneze včetně GSD I. Vzestup hladiny laktátu v krvi naopak naznačuje jiný typ jaterní GSD. Definitivní potvrzení GSD I by mělo být podpořeno analýzou čerstvé jaterní tkáně s enzymatickým vyšetřením. Výsledky molekulárního vyšetření mohou být použity pro genetické poradenství v rodině, eventuálně i pro prenatální DNA diagnostiku (8, 11).

### 3.1.5 Léčba

Cílem léčby je v první řadě prevence hypoglykemie, jejímž účelem je vyhnout se dlouhodobým komplikacím, zejména jaterním a renálním, a také snaha zajistit normální vývoj. Hodnota glykemie nalačno by měla být vyšší než 3,5 – 4,0 mmol/l (11, 16).

#### 3.1.5.1 Dietní léčba

Dieta je pro léčbu GSD I esenciální. Je založena na denním podávání častých dávek jídla, s přísadkami sacharidů, případně i nočním krmením prostřednictvím nasogastrické sondy. K prodloužení doby hladovění mezi dvěma jídly jsou vhodné větvené polysacharidy, ze kterých se pomalu uvolňuje glukóza. V dnešní době se nejčastěji využívá nevařený kukuřičný škrob, a tak dochází ke zlepšování metabolické kompenzace. Příjem jednoduchých sacharidů, jako je fruktóza a galaktóza, musí být omezen, jelikož jsou metabolizovány prostřednictvím G6Pázy. To vede k tvorbě laktátu, což zhoršuje hyperlaktacidemii. Navíc jejich podáním dochází k pouze malému vzestupu hladiny glukózy v krvi. Nutná je také omezená konzumace živočišných tuků (8, 11, 16).

Důležité je sledovat denní energetický příjem. Strava by měla obsahovat 65 – 75 % sacharidů, 15 – 20 % proteinů a 15 – 20 % lipidů a být úměrná dané populační skupině a věkové kategorii. Potřeba glukózy klesá s věkem a pohybuje se v rozmezí mezi 6 – 9 mg glukózy/kg /min. u novorozenců a mezi 2 – 3 mg/kg/min. u dospělých. U některých vitaminů a minerálních látek je nutná suplementace. Zvláštní pozornost je nutno věnovat vápníku, s ohledem na omezený příjem mléčných výrobků, dále pak vitaminu D a vitaminu B1, jenž musí být adekvátní ke zvýšenému metabolismu sacharidů. Pokud je energetický příjem nedostatečný, úprava metabolických odchylek (hypoglykemie, hyperlaktacidemie a hyperurikemie) není možná. Nadměrný energetický příjem pak přispívá k hepatomegalii, hyperlipidemii a způsobuje obezitu (11, 16).

U dětí do 1 roku je nutné podávat jídlo každé 2 – 3 hodiny, vhodné je kontinuální noční krmení nasogastrickou sondou s dávkováním 6 – 8 mg glukózy/kg/min. Doporučovat u takto malých dětí k léčbě nevařený kukuřičný, případně obilný, škrob může být zavádějící, jelikož aktivita jejich pankreatické amylázy nemusí být dostatečná. Může tak docházet k přechodným nežádoucím vedlejším účinkům, jakými jsou distenze střeva, flatulence a průjemy. Přesto i u takto malých dětí může být tento způsob léčby efektivní. Od 1. roku věku pak může být noční krmení sondou nahrazeno podáváním nevařeného škrobu. Počáteční dávka 0,25 g/kg hmotnosti by měla být pomalu zvyšována na 1 g/kg s frekvencí podávání

každé 4 hodiny. Důvodem k opatrnosti týkající se rychlosti podávání je snaha vyhnout se nežádoucím komplikacím. S přibývajícím věkem se podávané množství navyšuje a časové odstupy se prodlužují. U pacientů s diagnózou GSD Ib je nutná opatrnost, jelikož podávání nevařeného škrobu může zhoršovat postižení střeva (11, 16).

Tab. 3. Dávkování kukuřičného škrobu v závislosti na věku (16).

<i>Věk</i>	<i>Dávka [g/kg]</i>	<i>Časový interval [hodiny]</i>
<b>&lt; 1</b>	-	-
<b>9 – 12 měsíců</b>	0,25 – 0,50	4
<b>Starší děti</b>	1,50 – 2,00	6
<b>Adolescenti</b>	1,70 – 2,50	6
<b>Dospělí</b>	1,60	4
<b>Dospělí</b>	1,70 – 2,50	před spaním

Novinkou na trhu využívající se k léčbě je přípravek Glycosade od britské firmy Vitaflo. Jedná se o amylopektin kukuřičného škrobu, který byl hydrotermicky zpracován. Jeho výhodou je neutrální chuť a rozpustnost ve vodě, díky níž může být přidáván do jídel, nápojů nebo může být aplikován do sondy. Při přípravě ke konzumaci však nesmí projít tepelnou úpravou, jelikož by byly zničeny výhodné vlastnosti tohoto produktu. Glycosade se prodává po větších baleních, ve kterém se nachází 30 sáčků přípravku, každý po 60 g, dále každé balení obsahuje naběračku, šejkr a svorku k uzavření již otevřených sáčků. Ke smíchání 60 g Glycosade je nutno použít 100 – 150 ml tekutiny. Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je vhodný pro děti od 2 let, v USA až od 5 let. Doporučované množství se odvíjí od věku, hmotnosti a zdravotního stavu pacienta. V současné době není v České republice registrován a je dostupný na mimořádnou úhradu zdravotní pojišťovnou (21, 22).

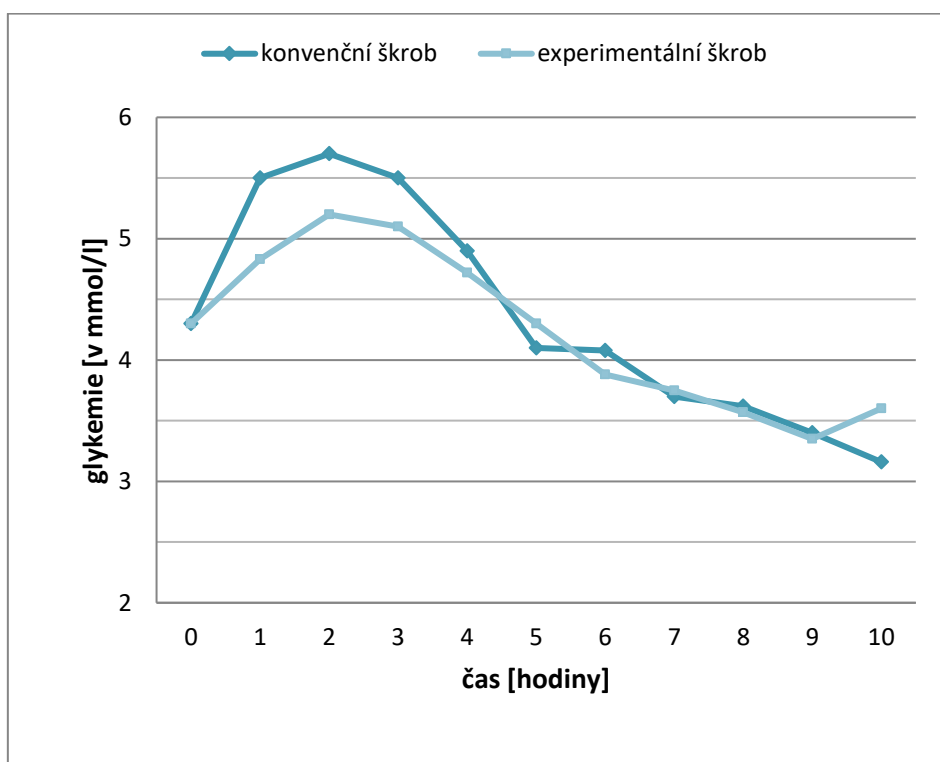
Tab. 4. Výživové hodnoty přípravku Glycosade (21).

	<b>jednotky</b>	<b>na 100g</b>	<b>na 60g (1 sáček)</b>
<b>Energie</b>	kJ	1490	894
<b>Proteiny</b>	g	0,5	0,3
<b>Sacharidy</b>	g	88	53
<b>- z toho monosacharidy</b>	g	0	0
<b>Lipidy</b>	g	0,14	0,08
<b>- z toho nasycené</b>	g	0,09	0,05
<b>Vláknina</b>	g	0	0
<b>Sodík</b>	mg	182	109
	mmol	7,8	4,7

Na základě studie, která prováděla klinické testování přípravku Glycosade, u něj byly prokázány určité výhody oproti doposud používanému nevařenému škrobu. Glycosade je schopný udržet hladinu normoglykemie po delší dobu s pomalejším nárůstem a pádem glykemické křivky ve srovnání s konvenčním škrobem. To umožňuje zkvalitnění spánku díky prodloužení period nutných k probouzení kvůli terapii. Nebylo dostatečně prokázáno, že by přípravek měl vliv na hladinu laktátu v krvi. K určení, zda přípravek a jaké jeho množství je dostatečně vyhovující, aby pokrylo denní potřeby a udrželo normální hladinu glykemie, bude potřeba provést další studie (23).

*Graf 1. Srovnání změn hladin glykemie v čase po podání 100 g konvenčního a 100 g experimentálního škrobu. 12 dětem (6 s GSD Ia a 6 s GSD Ib) starších 13 let byla každou hodinu měřena koncentrace glukózy v krvi po tom, co jim byl podán konvenční škrob, až do té doby, než koncentrace glukózy neklesla na 60 mg/dl (=3,3 mmol/l) nebo neuplynulo 10 hodin. Stejný průběh měření následoval i po podání experimentálního škrobu.*

*Pozn. Jako konvenční škrob byl použit Argo (ACH Food Companies) a jako experimentální Glycosade (Vitaflo) (23).*



Tab. 5. Studie: Srovnání konvenčního a experimentálního škrobu dle jejich složení (23).

	<b>Konvenční škrob</b>	<b>Experimentální škrob</b>
Celkový obsah sacharidů [%]	87,5	82,5
Obsah amylopektinu [%]	72,8	99,5
Vlhkost [%]	10,9	11,9
Rezistentní škrob [%]	60,5	67,7
Glykemický index	70	30

### 3.1.5.2 Farmakologická léčba

Pro léčbu metabolických komplikací se využívá terapie farmaky. Ke snížení hyperlaktacidemie se dříve používal bikarbonát sodný. Jeho výhodou je schopnost alkalizace moči, čímž se snižuje riziko vzniku močových kamenů a výskyt nefrokalcinózy. Nevýhodou však je jeho působení na vylučování citrátu moči, kdy způsobuje hypocitraturii. Vhodnějším přípravkem ke snížení hladiny laktátu v krvi je alkalizace citrátem, který má také preventivní účinky proti urolitiáze i nefrokalcinóze. Vysoká hladina kyseliny močové v krvi se řeší podáním allopurinolu. K tomuto kroku se však přistupuje až při koncentraci kyseliny močové nad horní hranici normy, jelikož kyselina močová má antioxidační vlastnosti a je ochranným faktorem proti rozvoji aterosklerózy. V případě přítomnosti trvalé mikroalbuminurie je zahájena léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), který zmírňuje renální komplikace. Léky snižující hladinu triacylglycerolů (kyselina nikotinová, fibráty) jsou indikovány při chronicky závažné hyperlipidemii. Účelem je snížení rizik spojených s možným výskytem cholelithiázy a pankreatitidy. Léky snižující cholesterol se v současné době při běžné léčbě prakticky nepředepisují, jelikož není prokázána jejich účinnost. Avšak mohou být indikovány u komplikovaných případů, jakým může být např. progresivní renální insuficience, která zhoršuje hyperlipidemii. Nejsou však vhodné pro děti, jelikož mohou působit proateroskleroticky. Užívání perorální antikoncepce je u dívek možné se souběžným podáváním progestagenů (11, 16).

U pacientů s GSD Ib se k léčbě neutropenie využívá faktor stimulující tvorbu granulocytů (GCSF). Je používán již od roku 1989 a od té doby došlo k výraznému zlepšení klinického stavu, ať už se jedná o snížení závažnosti infekcí nebo regresi zánětlivého střevního onemocnění. Bohužel dlouhodobé užívání může mít za následek vznik přidružených komplikací. Mezi nejčastější patří splenomegalie, ale existují i informace o souvislosti mezi užíváním GCSF a propuknutím akutní myeloidní leukemie nebo karcinomu ledvin. Proto jsou nezbytné pravidelné kontroly a vyšetření monitorující vliv GCSF na organismus. Mezi

nejčastější indikaci podávání GCSF patří přítomnost jednoho nebo více následujících příznaků:

- počet neutrofilů trvale pod  $200 \times 10^6/l$ ,
- život ohrožující infekce vyžadující intravenózní antibiotika,
- závažná forma nescifického střevního zánětu prokázána kolonoskopií nebo biopsií,
- závažné průjmové onemocnění vyžadující hospitalizaci nebo významně zasahující do běžného života (11).

### **3.1.6 Prognóza**

V současné době můžeme tvrdit, že intenzivní dietní léčba, která je dodržována po celý život, zlepšuje metabolické kompenzace a vede tak ke snížení morbidity, mortality a k celkovému zlepšení kvality života (11, 15).

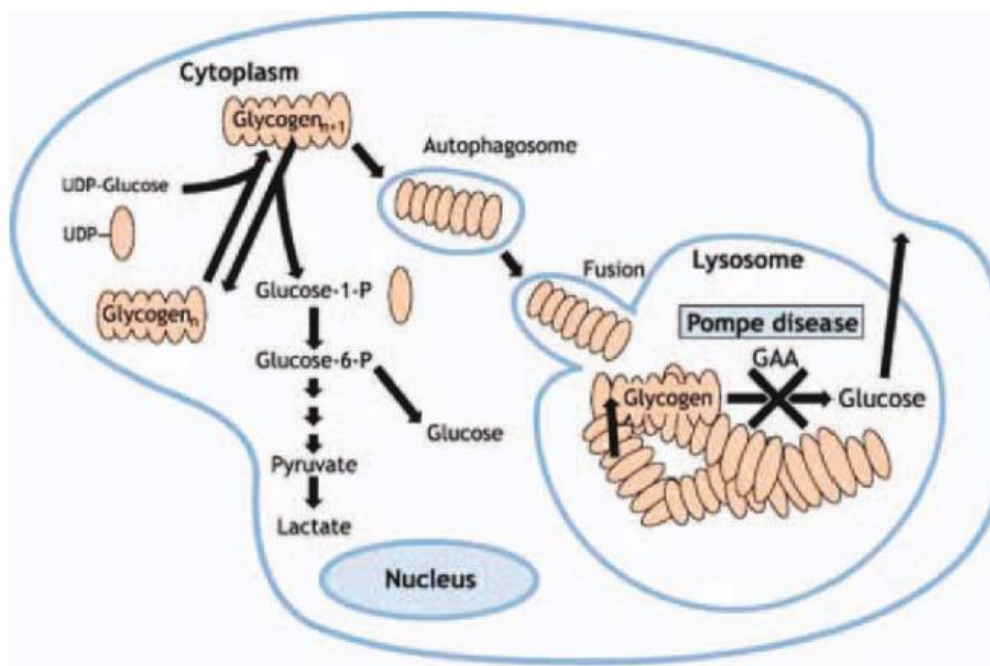
S věkem se však často rozvíjí sekundární komplikace i přes dodržování dietních opatření. Mikroalbuminurie, proteinurie a hypertenze jsou důsledkem poruch ledvin. Chronické postižení ledvin je řešeno dialýzou, v terminální fázi nedostatečnosti pak následuje transplantace ledvin. Přítomnost jaterních adenomů je problematická v tom, že se mohou přeměnit v maligní nádorová ložiska. Proto je při zmnožení adenomů důležité jejich chirurgické odstranění, případně při podezření na maligní transformaci je nutná transplantace jater. Zdárné transplantace jak ledvin, tak jater, vedou k úpravě hypoglykemie, laktátové acidózy, hyperurikemie a hyperlipidemie. Kardiovaskulární morbidita je dnes vzácná a je-li přítomna, často se jedná o důsledek renální insuficience. Starší pacienti často trpí depresi, jelikož celoživotní striktní dodržování dietních opatření působí jako velká zátěž na psychiku pacientů, případně jejich rodičů. Na druhou stranu je však nutno dodat, že již byly popsány případy úspěšných těhotenství a pacienti jsou v podstatě schopni vést normální život se stále se zvyšující úrovní (11, 16, 24).

## **3.2 Glykogenóza typu II**

### **3.2.1 Charakteristika**

GSD II, zvaná též Pompeho choroba, je způsobena nedostatečností enzymu kyselý  $\alpha$ -glukosidázy (GAA). To má za následek hromadění glykogenu v lysozomech, jelikož deficitní enzym nedokáže plnit svou funkci, kterou je odbourávání  $\alpha$ -(1,4) a  $\alpha$ -(1,6) vazeb

lysozomálního glykogenu. Postiženy jsou všechny tkáně, nejvíc však srdce a svaly, což vede ke svalové slabosti (7, 11, 13).



Obr. 8. Patofyziologie Pompeho choroby (25).

Prevalence Pompeho choroby se různí v závislosti na etnicitě. Data vycházející z nizozemského institutu IPA odhadují četnost pro infantilní formu 1 : 138 000 a pro pozdní formy nástupu 1 : 57 000. Celková prevalence je pak v nizozemské populaci vyčíslena jako 1 případ na 40 000 narozených. Podobné výsledky vykazuje i srovnatelná studie, která proběhla v New Yorku, proto můžeme odhadnout hodnoty pro běžnou bělošskou populaci jako v průměru podobné. U asijské populace, konkrétně se jedná o data vycházející z Číny, se tento typ GSD vyskytuje přibližně 1 : 50 000, u afroameričanů pak 1 : 31 000 (8, 13).

### 3.2.2 Klinické projevy a komplikace

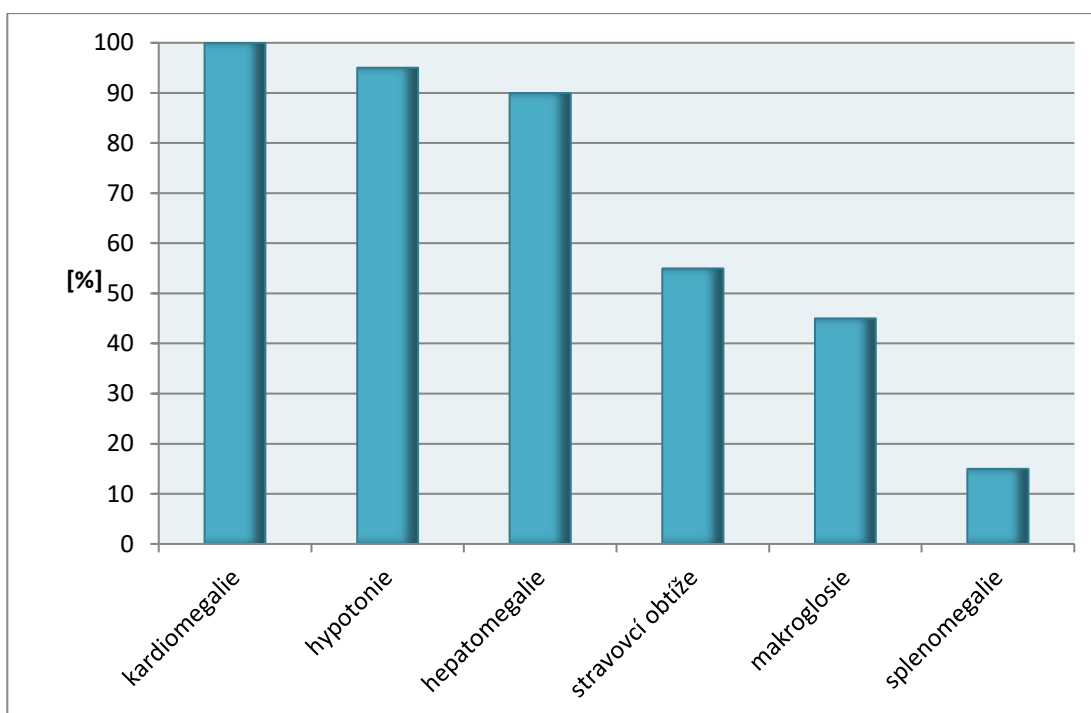
Problematika této nemoci je její extrémní heterogenita. Ta je dána závislostí jednak na věku, kdy se poprvé projeví, ale také rychlostí rozvoje příznaků a celkovém rozsahu orgánového postižení. První příznaky se totiž mohou objevit již v prvních měsících života nebo až ve stáří. Dle klasického rozdělení se můžeme setkat se třemi klinickými typy: infantilním, juvenilním a adultním. Jelikož se však zejména juvenilní a adultní formy vzájemně prolínají a liší se svými projevy od klasických klinických typů, v současné době je



spíše využíváno rozdělení na 2 hlavní skupiny: klasická infantilní Pompeho choroba a forma pozdního nástupu (z anglického late-onset) (11, 13, 26).

Infantilní forma klasického typu se projevuje krátce po narození, průměrně mezi 1. a 2. měsícem života. GAA u postižených novorozenců nevykazuje v podstatě žádnou aktivitu. Jedinci tak trpí generalizovanou svalovou slabostí, hypotonií, jejich srdce je extrémně hypertrofické s kardiomyopatií a celkově neprospívají. Navzdory krmení sondou je jejich růstová křivka výrazně pod normou a mají zvětšené orgány (játra jako důsledek srdeční dekompenzace, charakteristická je pro ně makroglosie a splenomegalie). Stav takto postižených dětí se bez léčby velmi rychle zhoršuje a obvykle končí fatálně do jednoho roku věku, jelikož dojde ke kardiopulmonálnímu selhání nebo aspirační pneumonii (11, 13, 26).

*Graf 2. Nizozemská studie prováděná na 20 pacientech trpících infantilní formou Pompeho choroby uvádí nejčastější symptomy spojené s touto formou GSD II v následujícím procentuálním zastoupení (13).*



Pozdní forma nástupu Pompeho choroby primárně postihuje svalovou soustavu. Nejprve se projevuje jako svalová slabost dolních končetin a trupu. Obvykle následují muskuloskeletární komplikace, jakými jsou zkrácené svaly nebo svalové deformace, lordóza, kyfóza, osteoporóza, a pacienti jsou postupem času odkázáni na invalidní vozík. Postiženy bývají také orální svaly, což je spojeno se zhoršením artikulace a fonace. Ochabnutí svalů

působí i na dýchací systém a vede k respiračnímu selhání. Dále se mohou objevovat symptomy, mezi které patří časté respirační infekce, dýchací obtíže, spánková apnoe, ortopnoe, případně somnolence. Pokud respirační obtíže progredují i nadále, je nutná podpora umělou ventilací. Pro tento typ Pompeho choroby nejsou srdeční komplikace tak výrazné jako u infantilní formy. Buď se nevyskytnou vůbec, nebo mají charakter mírné kardiální hypertrofie spojené s lehkou dysfunkcí. U dospělých pacientů většinou nenajdeme žádné klinické symptomy týkající se srdce. Mezi méně časté komplikace patří postižení mozkových cév, kdy nahromaděný glykogen v hladké svalovině cév může vést k vytvoření aneurysma s následnou rupturou. Na základě studie, mapující celkem 226 případů, byl zjištěn průměrný věk nástupu této formy GSD II 24 let, s maximem v 68 letech. Zjištěný věkový průměr týkající se započetí podpory ventilace byl 24 let a pro užívání invalidního vozíku 16 let (11, 13).

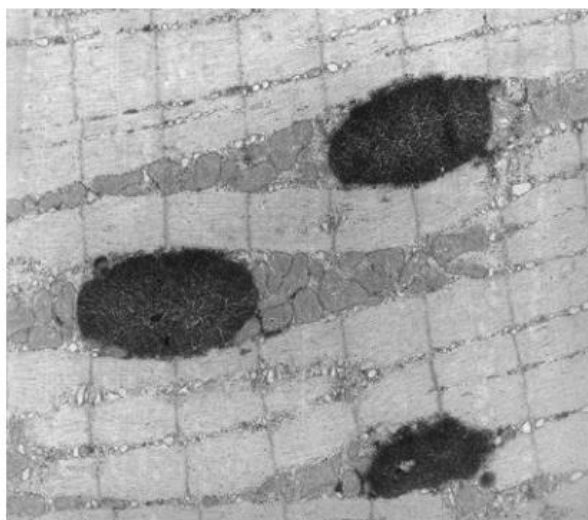
### **3.2.3 Genetika**

Pompeho choroba je autozomálně recesivní dědičné onemocnění lokalizované v genu GAA na 17. chromozomu. V dnešní době známe více než 80 patogenních mutací, kdy závažné mutace jsou spojeny zejména s infantilní formou. Prenatální diagnostika je možná na základě biopsie z choriových klků, kdy je vzorek podroben enzymatickému vyšetření nebo DNA analýze (8, 11).

### **3.2.4 Diagnostika**

Předběžnou diagnostikou infantilní formy může být záznam z EKG, kde jsou viditelné odchylky, typický je široký QRS komplex a zkrácené PR intervaly. EMG vyšetření dokáže odhalit myopatické změny, ale také fibrilační potenciál nebo poruchy svalového tonu. Vhodné je histochemické barvení na kyselou fosfatázu, což je enzym, který v normálním svalu prakticky nevykazuje žádnou aktivitu, ale výraznou ve svalech u pacientů s Pompeho chorobou (11).

Nejdůležitější je stanovení GAA aktivity v tkáních, které obsahují lysozomy, nejčastěji ze svalů nebo fibroblastů. Vyšetření z leukocytů není tak spolehlivé, jelikož v 10 % případů mohou být výsledky falešně negativní. V leukocytech jsou totiž přítomné izoenzymy, které interferují s GAA, a pokud se při diagnostice nepoužijí jejich inhibitory, může dojít ke zkreslení výsledků. Jedná-li se o infantilní formu, aktivita GAA zcela chybí, u formy pozdního nástupu je nalezena pouze zbytková enzymatická aktivita (8, 11, 13).



*Obr. 9. Lysozomální strádání glykogenu ve svalových buňkách. Na snímku z elektronového mikroskopu můžeme vidět černé skvrny, které představují postižené lysozomy s nahromaděným glykogenem (26).*

### **3.2.5 Léčba**

Poměrně dlouhou dobu nebyla známá žádná léčba, která by byla v terapii Pompeho choroby účinná. Podpurná kúra zahrnovala pomocnou plicní ventilaci, aerobní cvičení, případně stravu bohatou na bílkoviny.

Zlomovým se stal rok 1973, kdy byla vyzkoušena enzymatická substituční léčba. První pokusy s touto terapií byly spíše experimentální a nesly s sebou některé nežádoucí účinky a neúspěch. Postupem času, kdy byla zjištěna i přesná lokace GAA, se léčba vyvíjela a rozvoj rekombinantních technologií v 90. letech umožnil produkci dostatečného množství rekombinantní lidské GAA (rhGAA). Už pilotní studie s sebou nesla výrazné úspěchy. Byla prováděna na 4 kojencích, z nichž před zahájením léčby byli 3 upoutáni na invalidní vozík a 2 závislí na respirátoru. Jeden z nich bohužel zemřel ve věku 4 let na přidruženou infekci, ale u zbylých 3 došlo k výraznému zlepšení motorických i srdečních funkcí. U všech tří pacientů byly po 3 letech léčby viditelné výsledky – jejich plicní funkce byly stabilizovány, zlepšila se tolerance ke cvičení a nejmladší pacient byl schopen nezávislé chůze.

V roce 2006 byl uměle vyrobený analog rhGAA, tzv. alglukosidáza alfa, známý též pod názvem Myozyme. Na základě pozitivních výsledků ze studie, nazvané LOTS (Late-Onset Treatment Study), byl tento analog v roce 2010 schválen jak americkou FDA tak evropskou EMA k použití jako první specifický lék určený k terapii Pompeho choroby. Studie zaměřené na lepší porozumění účinkům alglukosidázy stále probíhají, ale už dnes je zřejmé,

že tato enzymatická substituční léčba s sebou nese povzbudivé výsledky. Ty můžeme pozorovat jak u infantilní, tak u formy pozdního nástupu nemoci, a je tak důležité u nově identifikovaných pacientů zahájit časnou léčbu (11, 25).

### **3.2.6 Prognóza**

Příchod enzymatické substituční terapie výrazně zlepšil mortalitu u jedinců postižených GSD II. Bohužel, tento druh léčby s sebou nese i některá negativa. U pacientů může dojít k imunitní rejekci nebo svalové rezistenci na léčbu a důležité je také zmínit její poměrně vysoké finanční náklady. Neustále však dochází k jejímu zdokonalování a další alternativní léčebné cesty jsou ve vývoji (13, 27).

## **3.3 Glykogenóza typu III**

### **3.3.1 Charakteristika**

GSD III, známá také jako Coriho nebo Forbesova choroba, je způsobena deficitem odvětvujícího enzymu amylo-1,6-glukosidázy. Tento enzym je nutný k uvolnění glukózy z glykogenu. Pokud není aktivní, dochází ke strádání glykogenu, který má abnormální kompaktní strukturu a nazývá se limitní dextrin (8, 11).

U této nemoci můžeme rozlišit 2 základní podtypy. Většina pacientů, okolo 85 %, trpí podtypem IIIa, kdy k ukládání glykogenu dochází zejména v játrech a svalech a často je spojena se srdeční myopatií. Asi 15 % postižených jedinců má pouze symptomy postižení jater a je označována jako GSD IIIb (10, 11, 28).

Toto onemocnění je vzácné s prevalencí 1 : 100 000. Častější výskyt můžeme pozorovat u izraelských Židů, přibližně 1 : 5 400. V této populaci se totiž v minulosti vyskytovala mutace pro odvětvující enzym ve vysoké frekvenci (28).

### **3.3.2 Klinické projevy a komplikace**

Klinické projevy jsou závislé na tom, zda-li se jedná o jaterní nebo svalovou formu onemocnění.

Mezi jaterní projevy patří hepatomegalie, menší vzrůst, hypoglykemie a hyperurikemie, které se objevují brzy po narození. Tyto symptomy bývají jen stěží odlišitelné od GSD I. Pozitivní však je, že se postupem času u většiny pacientů s věkem zlepšují a může dojít i k jejich úplnému vymizení. Mezi komplikace se řadí výskyt jaterních adenomů, které

se mohou objevit až u 25 % pacientů. V rámci vážných komplikací může být přítomna cirhóza jater nebo transformace adenomů v hepatocelulární karcinom. Jejich řešením bývá transplantace jater.

Svalové projevy se mohou vyskytovat již od dětství. Postižené děti trpí hypotonií a jejich motorický vývoj může být opožděn. Myopatie se častěji objevují až v dospělosti a pokud se jedná o podtyp IIIa, obvykle až dlouho poté, co odezněly jaterní symptomy. U pacientů se rozvíjí atrofie svalů, nejčastěji dolních končetin a drobných svalů paže, která se pozvolna zhoršuje, ale jen zřídka upoutá pacienty na invalidní vozík. Větším problémem je generalizovaná myopatie, která postihuje i dýchací svaly a srdce. To je idiopaticky hypertrofické.

Mezi typické metabolické odchylky, které se objevují již v kojeneckém věku, patří častá hypoglykemie nalačno, ketóza a hyperlipidemie. Na rozdíl od GSD I není přítomna hyperlaktacidemie, ani hyperurikemie. Svalovému postižení napovídají zvýšené hodnoty transamináz, kreatinkinázy a aldolázy (11, 28).

### **3.3.3 Genetika**

GSD III je onemocnění autozomálně recesivní s genovou lokací pro odvětvující enzym na krátkém raménku 1. chromozomu. V současnosti je popsáno nejméně 48 mutací tohoto genu. Pokud bychom ale chtěli určit prognózu dle typu mutace, bylo by to velice obtížné, jelikož prozatím není známa žádná korelace mezi genotypem a fenotypem (11, 28).

### **3.3.4 Diagnostika**

Biochemická diagnostika prokáže zvýšenou koncentraci limitního dextrinu. Dalším možným vyšetřením je svalová biopsie, která odhalí typickou vakuolární myopatii s nahromaděným glykogenem. Nejúčinnější je enzymatické vyšetření v játrech, svalech, lymfocytech nebo fibroblastech, v kombinaci s DNA vyšetřením v leukocytech. Prenatální diagnostika z choriových klků nebo amniocytů je obtížná, jelikož nelze vždy rozlišit mezi postiženým jedincem a případným heterozygotem (8, 11).

### **3.3.5 Léčba**

Hlavní snahou je zajistit normální hladinu glukózy v krvi. Od toho se odvíjí dietní opatření, která jsou s určitými rozdíly obdobná jako u GSD I. Dietní režim není tak přísný,

jelikož rizikovost hypoglykemií je u pacientů s GSD III nižší. Pouze u malého procenta mladých pacientů je nutné noční krmení sondou, většinou je prevencí nočních hypoglykemií dostatečná pozdní večeře a podání nevařeného škrobu. Dále pacienti nemusí dodržovat omezení konzumace fruktózy a galaktózy. Jejich strava by měla být bohatá na proteiny, jelikož zvýšený příjem má pozitivní vliv na homeostázu bílkovin, udržení svalové hmoty a pro atrofické svaly. Dieta by měla obsahovat až 3 g bílkovin na kg tělesné hmotnosti (11, 28).

### **3.3.6 Prognóza**

Pokud je udržována hladina glykemie v normě, dochází ke zlepšení ostatních komplikací. Velikost jater se může navrátit k normálu spolu s poklesem laboratorních hodnot (normální hladina transamináz, snížení hyperlipidemie), takže obecně je prognóza jaterní formy GSD III příznivá. Méně příznivá je pro svalový podtyp, jelikož v současné době není léčba kardiomyopatie, ani myopatie uspokojivá. Komplikace způsobují i formy myopatie, které jsou dlouhou dobu latentní (11, 28).

## **3.4 Glykogenóza typu IV**

### **3.4.1 Charakteristika**

GSD IV neboli Andersenova choroba je způsobena deficitem větvícího enzymu. Důsledkem je tvorba kompaktních řetězců glykogenu, které buď úplně postrádají větvení, nebo jsou větveny jen minimálně. Taková struktura glykogenu může připomínat molekulu amylopektinu, proto bývá GSD IV nazývána také jako amylopektinóza. Klasická forma GSD IV postihuje játra, ale existují i vzácné neuromuskulární formy.

GSD IV je velmi zřídka se vyskytující onemocnění, které ze všech typů glykogenóz zastupuje pouze 3 %. Prevalence se pohybuje přibližně mezi 1 : 600 000 – 1 : 800 000 (11, 29).

### **3.4.2 Klinické projevy a komplikace**

GSD IV můžeme na základě závažnosti, věku týkajícího se počátku nemoci a klinických příznaků rozdělit do několika podtypů.

Klasické jaterní postižení je progresivního charakteru. Pacienti jsou po narození bez potíží a příznaky se objevují v časném dětství. Mezi hlavní symptomy patří neprospívání, hepatomegalie a selhávání jaterních funkcí s postupně se rozvíjející jaterní cirhózou. Ta je

problematická zejména v tom, že způsobuje portální hypertenzi, ascites a jícnové varixy. Dále se mohou objevit známky hypotonie a kardiomyopatie. Jediným řešením v léčbě tohoto podtypu je transplantace jater. Bez ní pacienti obvykle umírají ve věku 4 – 5 let z důvodu jaterního selhání (11, 29, 30).

Pacienti s neprogresivní jaterní formou mívají hepatomegalii a někdy zvýšenou aktivitu transamináz, ale jinak mají normální parametry růstu. U některých se může objevit jaterní fibróza, ta však není progresivního charakteru. U pacientů nebylo pozorováno žádné postižení myokardu ani kosterních svalů (11, 29).

Vzácné neuromuskulární postižení můžeme rozdělit do několika skupin. Perinatální podtyp se objeví již v období těhotenství. Žena má zmnoženou plodovou vodu, plod je postižen různými deformitami, akinezí a je tak neschopný pohybu. Smrt většinou nastává brzy po narození. Vrozený podtyp se projevuje vážnou hypotonií, respiračními obtížemi a kardiomyopatií. Symptomy jsou přítomny téměř ihned po narození a smrt nastává brzy v kojeneckém věku. Posledním podtypem neuromuskulární formy je dětský nebo také adultní typ. Jeho průběh bývá odlišný. Projevuje se jako myopatie nebo multisystémové onemocnění, zvané APBD. Polyglukosanová tělíska se vyskytují ve výběžcích neuronů a brání tak nervové soustavě vykonávat její funkci. Příznaky jsou různé, pohybují se od mírných, s nástupem okolo 20. roku, k těm závažnějším, které se postupně rozvíjí a mohou být příčinou smrti (11, 29).

U jaterních forem bývá pozorována hypoglykemie. Při pokročilé jaterní cirhóze jsou přítomny příznaky pro ni typické – zvýšená aktivita jaterních transamináz a patologické hodnoty koagulačních faktorů (11).

### **3.4.3 Genetika**

Gen pro větvicí enzym je umístěn na krátkém raménku 3. chromozomu. Jednotlivé mutace patří do skupiny autozomálně recesivních onemocnění. Klasická progresivní jaterní forma s cirhózou prokazuje 3 typy mutací. U neprogresivního podtypu je přítomna pouze jedna mutace, která zachovává určitou aktivitu pro větvicí enzym. To může vysvětlovat mírnější průběh choroby, stejně jako u APBD. Zde se nalezená mutace zdá být také relativně mírná, což může být příčinou pozdního nástupu onemocnění (11).

### **3.4.4 Diagnostika**

K potvrzení diagnózy je zapotřebí pozitivní průkaz deficitu odvětujícího enzymu z provedené jaterní nebo svalové biopsie. Ten se provádí enzymatickým vyšetřením z jater

nebo svalů z provedené biopsie. Následné vyšetření vzorku pod mikroskopem ukáže akumulované fibrilární shluky, které jsou podobné amylopektinu. Prenatální diagnostika se provádí na základě rodinného podezření, ale bývá obtížná z důvodu vysoké reziduální aktivity enzymu (11, 29).

### **3.4.5 Léčba**

Pro GSD IV neexistuje žádná specifická léčba. Dietní postupy jsou zaměřeny pouze na udržování normoglykemie. U pacientů s progresivní jaterní formou je v současné době jediným efektivním léčebným řešením transplantace jater. Prozatím transplantaci podstoupilo třináct pacientů s GSD IV. Všichni, až na jednoho, měli neuromuskulární nebo srdeční komplikace po dobu nejméně 13 let. Po provedené operaci čtyři z nich zemřeli v časovém období od prvního týdne do 5 let po operaci. Úspěch operace může být způsoben mikrochimérizmem mezi buňkami dárce a pacienta. Tento typ migrace buněk z jednoho těla do druhého může být příčinou důležitého přenosu enzymatické aktivity z normálních do deficitních pacientových buněk. Proto je důležité při jaterní transplantaci zvažovat jak genotyp, tak fenotyp obou jejich účastníků (11, 30).

### **3.4.6 Prognóza**

Prognóza závisí na jednotlivých podtypech GSD IV. Neuromuskulární formy nejsou z hlediska budoucnosti příznivé. Pro pacienty s progresivním jaterním onemocněním jsou stěžejní výsledky transplantace jater. Pokud jsou pozitivní, dojde u nich k výraznému zlepšení kvality života. Vývoj choroby u jedinců s neprogresivní formou závisí na komplikacích. Pokud se vzrůstajícím věkem dojde k úpravám jaterní hepatomegalie a hodnoty transamináz se vrátí k normálu, můžou se jedinci dožít až poloviny čtvrté dekády věku (11).

## **3.5 Glykogenóza typu V**

GSD V patří mezi typické svalové glykogenózy. Je způsobena deficitem aktivity glykogenfosforylázy, konkrétně její svalové izoformy myofosforylázy. Poprvé byla popsána v roce 1951 londýnským doktorem Brianem McArdlem a dle svého objevitele se nazývá také McArdleho choroba. Prevalence tohoto onemocnění je odhadnuta přibližně na 1: 100 000 (11, 31).



### 3.5.1 Klinické projevy a komplikace

GSD V je metabolická myopatie charakterizovaná intolerancí ke cvičení, která se projevuje rychlou únavou, bolestmi a křečemi ve cvičících svalech. Symptomy bývají způsobeny dvěma typy cvičení – krátkým intenzivním (např. tlačení zabrzděného auta) nebo souvislým aerobním (např. chůze ve sněhu). Mírné cvičení, vynaložené při běžných aktivitách (např. chůze po rovném terénu), je obvykle dobře tolerováno. Problémem bývá vytrvalostní trénink, při kterém dochází k rhabdomyolýze, případně myoglobinurii. S tou má zkušenost přibližně 50 % pacientů a problémem je, že se může rozvinout v akutní renální selhání. Někteří jedinci využívají tzv. fenomén „druhé dechu“ (z anglického second wind phenomenon), kdy jim krátký odpočinek při vykonávání určité činnosti napomůže od únavy a bolestí. Metabolicky dochází k tomu, že pokud organismus nemůže čerpat energii ze zásob glykogenu, přejde na alternativní získávání energie z lipidů nebo proteinů (8, 11, 31, 32).

Klinické obtíže u většiny pacientů začínají během druhé až třetí dekády věku a obvykle po odpočinku rychle ustupují. Existují však i případy, kdy se vážné a rychle se zhoršující příznaky objeví již krátce po narození a mají fatální důsledky. Další variantou onemocnění je trvalá svalová slabost, která postihuje starší pacienty mezi šestou až sedmou dekádou věku (11, 31).

### 3.5.2 Genetika

GSD V je autozomálně recesivní porucha. Gen pro svalovou izoformu, tzv. PYGM, je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 11. Počet nalezených patogenních mutací rychle vzrostl a dnes je známo na 95 typů. Nejčastější mutací u evropské a americké populace je záměna nukleotidu typu nonsense, která tvoří až 70 % mutací. Druhou nejčastější formou je delece, typická pro Japonsko, která zastupuje přibližně 15 %. Zbylé mutace jsou vzácnější (11, 31, 33).

Tab. 6. Druhy genetických mutací objevených u PYGM (31).

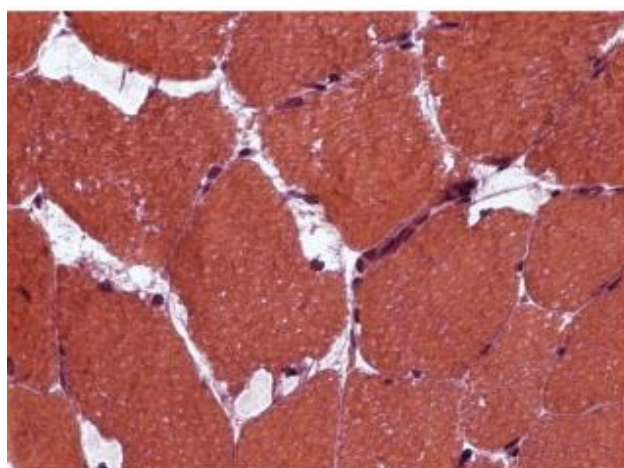
Mechanismus mutace	Počet mutací
Nukleotidová substituce (nonsense)	67
Delece	15
Nukleotidová substituce (splicing)	7
Inzerce (zahrnující duplikace)	3
„Indel“ mutace	3
Celkem	95

Pozn.: *Indel mutace = současně probíhající inzerce a delece.*

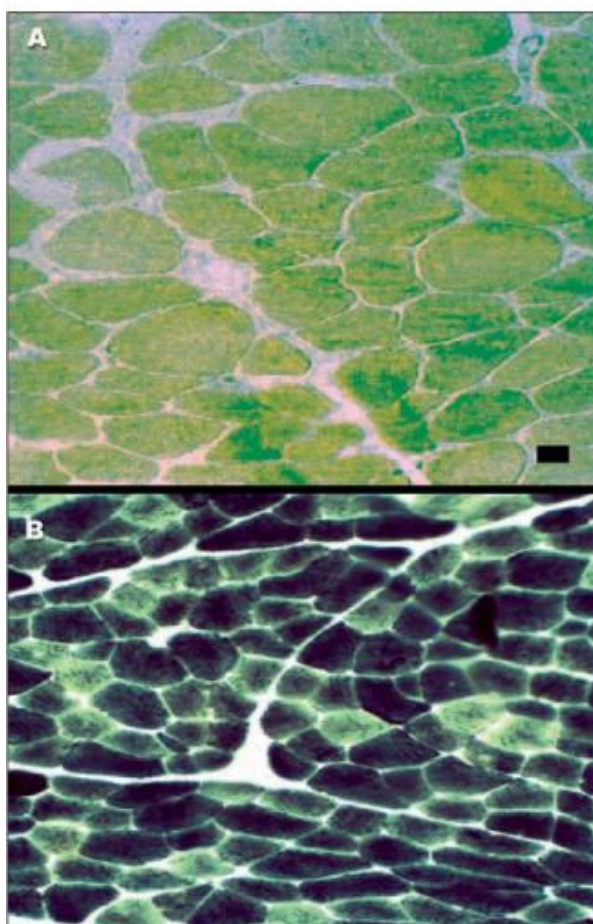
### 3.5.3 Diagnostika

Funkční testy svalů jsou různé. Dříve se využíval informativní ischemický test na končetině, nejčastěji na předloktí. V končetině, která je zaškrcená nafouknutou manžetou tonometru, nedojde při fyzické zátěži k vzestupu hladiny laktátu v krvi. Od tohoto testu se však upouští, jelikož není spolehlivý, reprodukovatelný, specifický a je bolestivý. Proto se dnes využívá spíše jeho neischemická obdoba nebo test na ergometrickém rotopedu. Ten je založený na průkazu fenoménu „druhého dechu“, kdy mezi 7 a 15 minutou mírného cvičení dojde k poklesu srdeční akce (8, 11, 32).

Laboratorní testování se provádí histochemickým vyšetřením svalu, které prokáže hromadění glykogenu pod sarkolemami a ve vakuolách. Možné je také histochemické barvení na fosforylázu. Vyšetření aktivity myofosforylázy po provedené biopsii ve svalu poskytne definitivní diagnostickou odpověď (8, 11).



Obr. 10. Subsarkolemální depozita glykogenu (tmavě fialové tečky) viditelné po provedené biopsii (34).



*Obr. 11. Histochemická analýza myofosforylázy po provedené biopsii. Tmavé zbarvení na snímku B ukazuje přítomnost enzymu, snímek A patří pacientovi s GSD V (35).*

### 3.5.4 Léčba

Pro GSD V neexistuje žádná specifická léčba. Doporučován je aerobní trénink, který zlepšuje krevní cirkulaci a s tím spojené okysličování krve. Před cvičením je doporučováno orální podání sacharózy, která zlepšuje jeho toleranci. Její výhodou je totiž rychlý rozklad na glukózu a fruktózu, které napomáhají glykolýze. Může působit i jako ochranný faktor před rhabdomyolýzou indukovanou cvičením. Pozitivní efekt má také podání nízkých dávek kreatinu, což zlepšuje symptomy a zvyšuje kapacitu pro izometrické cvičení. Bylo také prokázáno, že strava bohatá na sacharidy má lepší účinky než strava bohatá na bílkoviny. (11, 31, 36).

### 3.5.5 Prognóza

Prognóza je u pacientů s klasickou McArdleho chorobou příznivá. Jedinou vážnou komplikací může způsobit častá rhabdomyolýza, která vede k renálnímu selhání (8, 31).

## **3.6 Glykogenóza typu VI**

### **3.6.1 Charakteristika**

GSD VI, známá také pod názvem Hersova choroba, je způsobena deficitem jaterní glykogenfosforylázy. Jelikož je k její aktivaci potřeba fosforylázykináza, je často GSD VI spojována s GSD IX. Oba typy tvoří asi 25 – 30 % všech GSDs s prevalencí přibližně 1 : 100 000. Většina z tohoto množství je však zastoupena GSD IX. GSD VI bývá často podhodnocována kvůli svým mírným příznakům (11, 37).

### **3.6.2 Klinické projevy a komplikace**

Pokud GSD VI není léčena, jsou pro ni charakteristické příznaky způsobené narušením procesu glykogenolýzy. Projevuje se hepatomegalií, růstovou retardací, lehkou hypoglykemií objevující se po delším hladovění nebo hypoglykemickou ketózou obvykle po nočním hladovění. Koncentrace laktátu a kyseliny močové jsou v normě. Myokard, ani kosterní svaly nejsou postiženy. Toto onemocnění je zpravidla mírné a přítomné pouze v dětství. S věkem se hepatomegalie i zpomalený růst zlepšují, až většinou úplně mizí kolem puberty. Klinicky jsou pacienti prakticky neodlišitelní od jedinců s GSD IX (11, 37).

### **3.6.3 Genetika**

Stejně jako všechny ostatní GSDs je i Hersova choroba onemocněním autozomálně recesivním. Gen kódující jaterní izoformu se nazývá PYGL a je lokalizován na chromozomu 14, dlouhém raménku. Na základě molekulárně genetického testování byly popsány a identifikovány všechny PYGL mutace, které způsobují GSD VI (37).

Toto onemocnění je charakteristické pro příslušníky hnutí mennonitů. Tento náboženský směr dnes vyznává zhruba jeden milion osob po celém světě a GSD VI se u nich vyskytuje s frekvencí přibližně 1 : 1 000, kdy každý třetí je heterozygotem přenášejícím mutaci (11, 37).

### **3.6.4 Diagnostika**

Jaterní biopsie prokáže deficitní fosforylázu a zvýšenou koncentraci nahromaděného glykogenu. U některých jedinců si může fosforyláza zachovat zbytkovou aktivitu. To může být primárně způsobeno GSD IX z deficitu fosforylázykinázy (11, 37).

### **3.6.5 Léčba**

Někteří jedinci s GSD VI nevyžadují žádnou léčbu. Je však prokázáno, že preventivními opatřeními (podávání nevařeného kukuřičného škrobu v dávkách 1,5 – 2,0 g/kg jednou až třikrát denně) dochází ke zlepšení příznaků, zejména růstu. Léčba je tedy symptomatická a soustředí se na prevenci hypoglykemie. Důležité jsou časté dávky jídla v menších porcích se zvýšeným obsahem pomalu vstřebatelných sacharidů, respektive podání nevařeného kukuřičného škrobu (11, 37).

### **3.6.6 Prognóza**

I přesto, že byly popsány případy, kdy se objevila vážná a opakující se hypoglykemie, těžká hepatomegalie a postprandiální laktátová acidóza, Hersova choroba patří k mírným typům GSDs s příznivou prognózou. Většina dospělých pacientů, s výjimkou žen v období těhotenství, kdy se u nich může znovuobjevit hypoglykemie, je bezpříznakových (11, 37).

## **3.7 Glykogenóza typu VII**

### **3.7.1 Charakteristika**

Příčinou GSD VII, zvané také Taruiho choroba, je deficit enzymu fosfofruktokinázy. Jedná se o vzácné onemocnění. Bylo objeveno v roce 1965 a šlo o vůbec první popsanou nemoc, která přímo ovlivňovala glykolýzu. Od té doby proběhla řada biochemických, fyziologických a molekulárních studií týkajících se tohoto onemocnění, které napomohly porozumět nejen problematice GSD VII, ale i obecně funkci svalů a metabolismu glykogenu (38).

PFK je komplexní izoenzym, který může vytvářet tři podtypy a dle toho můžeme GSD VII rozdělit na svalovou formu (PFK-M), jaterní formu (PFK-L) a formu postihující trombocyty (PFK-P) (11, 39, 40).

### **3.7.2 Klinické projevy a komplikace**

Na základě klinických příznaků se pacienti dělí do čtyř skupin – klasická forma, forma pozdního nástupu, infantilní forma a hemolytická.

Klasická svalová forma je nejčastějším typem GSD VII. Projevuje se jako svalová myopatie a klinicky je neodlišitelná od McArdleho choroby, s výjimkou fenoménu „druhého

dechu“. Typická je svalová slabost, spasmy, intolerance ke cvičení, případně rhabdomyolýza s mírnou myoglobinurií. Občas je přítomna dnová artritida.

Forma pozdního nástupu se může projevovat již v dětství sníženou tolerancí ke cvičení. V dospělosti jsou přítomny spasmy, svalové bolesti a slabost, což může vyústit do imobility v páté dekádě věku.

Pacienti s infantilní formou mohou být charakterizováni jako „floppy babies“. Tento syndrom se vyznačuje tím, že pacienti jsou hypotoničtí. Pokud kojeneček leží na zádech a vyšetřujeme přitahování do sedu, dítě není schopno udržet hlavičku a ta padá dozadu. Kojence, kterého položíme na břicho a po té ho za něj držíme ve vzduchu nad podložkou, padá hlavička a končetiny dolů. Často je přítomna také artrogrypóza a mentální retardace. Takto postižené děti většinou umírají do jednoho roku života.



*Obr. 12. Floppy baby syndrom (41).*

Hemolytická forma onemocnění se projevuje dědičnou hemolytickou anémií s deficitní PFK-P a obvykle neproказuje známky svalového postižení.

U některých jedinců může být GSD VII zcela asymptomatická (11, 39).

### **3.7.3 Genetika a diagnostika**

Gen pro svalovou fosfofruktokinázu je lokalizován na chromozomu 12 a bylo u něj popsáno asi 20 mutací. Gen pro PFK-L je lokalizován na 21. a pro PFK-P na 10. chromozomu (11, 39).

Diagnostika je prováděna na základě svalové biopsie. Histochemické barvení prokáže depozita glykogenu zejména v subsarkolemálních a intermyofibrilárních oblastech. Pro definitivní potvrzení diagnózy je nutné biochemické vyšetření PFK, jejíž enzymatická aktivita je prakticky nulová. Diagnostiku je také možné provést genetickým vyšetřením DNA z krve, neexistuje však žádná prevalencí mutace (11).

### **3.7.4 Léčba a prognóza**

Pro typickou svalovou formu onemocnění neexistuje v dnešní době žádná specifická léčba. Vhodné je aerobní cvičení, ale na rozdíl od McArdleho choroby se nedoporučuje dieta s vyšším obsahem sacharidů, ani příjem sacharózy (11).

Prognóza je závislá na formě GSD VII. U klasické svalové formy je příznivá, jelikož symptomy většinou odeznívají v klidu (11, 17).

## **3.8 Glykogenóza typu IX**

### **3.8.1 Charakteristika**

GSD IX je způsobena deficitem enzymu fosforylázykinázy a kvůli svým rozmanitým klinickým projevům je rozdělována do mnoha podskupin. Primárně rozlišujeme typ postihující játra a typ postihující svaly.

#### **3.8.1.1 Jaterní podtyp**

Jaterní GSD IX se dělí na další 3 podskupiny.

Nejčastěji se vyskytujícím podtypem je GSD IXa. Gen kódující tento typ, tzv. PHKA2, je lokalizován na chromozomu X, podjednotce  $\alpha$ . GSD IXb a IXc jsou méně časté. Jsou kódovány geny PHKB (podjednotka  $\beta$ ) na dlouhém raménku 16. chromozomu a PHKG2 (podjednotka  $\gamma$ ) na krátkém raménku chromozomu 16 (11, 17).

Klinické příznaky jsou podobné jako u GSD VI. Hlavními symptomy jsou hepatomegalie, růstová retardace, zvýšená aktivita jaterních transamináz a mírná hypoglykemie po dlouhém hladovění. Nemoc může být často asymptomatická. Příznaky se vyskytují obvykle pouze v dětství a se vzrůstajícím věkem mizí, po pubertě je většina pacientů bez příznaků (10, 11, 17).

Diagnostika je prováděna enzymatickým vyšetřením z postižené tkáně. Vzhledem k variabilitě PHK musí být finální diagnóza podložena genetickým vyšetřením, které prokáže danou mutaci (11).

Léčba je symptomatická, zaměřená na udržování normoglykemie (11, 17).

Prognóza je dobrá u pacientů s GSD IXa. Podtyp b a c může být provázen vážnějšími hypoglykemickými stavy spojenými s rozvojem jaterní fibrózy až cirhózy (17).

### **3.8.1.2 Svalový podtyp**

Gen pro myogenní podtyp je kódovaný X-vázanou svalovou izoformou podjednotky  $\alpha$ , tzv. PHKA1. Klinické projevy jsou obdobné jako u mírné formy McArdleho choroby, tj. intolerance cvičení a svalové křeče s možnou myoglobinurií. Tyto symptomy se začnou projevovat v období adolescence nebo až v dospělosti. Mezi atypické příznaky patří infantilní nástup onemocnění nebo respirační selhání. Pro terapii je důležité vyhýbat se nadměrnému cvičení, případně je možné zahájit suplementaci kreatinem (11, 17).

## **3.9 Glykogenóza typu XI**

### **3.9.1 Charakteristika**

GSD XI, označována také jako Fanconi-Bickel syndrom nebo hepatorenální GSD, je způsobena nefunkčním glukózovým membránovým přenašečem GLUT2. Jde o velmi vzácné onemocnění, které bylo diagnostikováno u 112 pacientů (17, 18, 42).

### **3.9.2 Klinické příznaky a komplikace**

U většiny pacientů je přítomna kombinace charakteristických klinických symptomů – hepatomegalie, jejíž příčinou je hromadění glykogenu v játrech, renální postižení způsobující rachitidu z důvodu hypofosfatemie a viditelný opožděný růst i mentální vývoj. Počátek onemocnění je v raném dětství od dvou měsíců do jednoho roku. Časté jsou hypoglykemie, malabsorpce, intolerance glukózy a galaktózy. Tubulární nefropatie je příčinou aminoacidurie, fosfaturie a glykosurie, což souvisí s metabolickou acidózou (18, 42).



### 3.9.3 Genetika a diagnostika

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Gen pro přenašeč GLUT2 leží na dlouhém raménku chromozomu 3 a nazývá se SLC2A2. Bylo analyzováno na 34 mutací v hepatocytech, enterocytech,  $\beta$ -buňkách pankreatu a ledvinných kanálcích (12, 18, 42).

Ke zjištění správné diagnostiky napovídají klinické příznaky a výsledky laboratorních testů, sonografie břicha odhalí hepatomegalii. K potvrzení definitivní diagnózy se využívá biopsie z postižených tkání, nejčastěji jater, s následnou molekulární DNA analýzou (42).

### 3.9.4 Léčba a prognóza

Léčba je symptomatická. Pro udržení normoglykemie je důležitá dietní léčba, která zahrnuje častější krmení po menších dávkách s využitím pomalu vstřebatelných sacharidů, případné podání kukuřičného škrobu. Dále je nutné doplňovat renální ztráty vitaminů a minerálních látek, zejména vitamin D a fosforu. K léčbě metabolické acidózy se využívá citrát. Důležité je vyloučit z jídelníčku pokrmy s obsahem galaktózy. Naopak příjem fruktózy je vhodným alternativním zdrojem sacharidů, jelikož její vstřebávání je zprostředkováno přenašečem GLUT5 (12, 17, 42).

Prognóza je v dnešní době příznivá a pacienti dodržující léčbu se dožívají dospělosti (42).

## 3.10 Glykogenóza typu 0

### 3.10.1 Charakteristika

Tato vzácná choroba je způsobena deficitem glykogensyntázy 2. Jedná se o enzym, který katalyzuje vznik  $\alpha$ -(1,4)-glykosidových vazeb v průběhu glykogeneze. Jeho nedostatečná aktivita vede ke sníženému množství glykogenu v játrech (11, 43).

### 3.10.2 Klinické projevy a komplikace

Symptomatologie je obvykle mírná a objevuje se v kojeneckém věku nebo v časném dětství. Příznaky jsou podobné jako u střeďacích jaterních GSDs. Neschopnost ukládání glykogenu do zásob vede k opakovaným ketotickým hypoglykemiím a nízké hladině laktátu v krvi při dlouhotrvajícím hladovění. Naopak postprandiálně je přítomna hyperglykemie, hyperlaktacidemie spolu s hyperlipidemií. Důvodem je neschopnost syntetizovat glykogen v játrech. Proto je glukóza dodávaná potravou ihned využita ke glykolýze, i přesto, že by měla

vstoupit do procesu glykogeneze, jako tomu je u zdravých jedinců. Organomegalie nejsou přítomny (11, 17, 43).

### **3.10.3 Genetika a diagnostika**

GS je kódovaná genem GYS2, který je umístěn na krátkém raménku chromozomu 12. V současnosti je známo asi 16 mutací (11, 43).

Diagnostika pouze na základě klinických příznaků může být zavádějící. Pacientům s GSD 0 totiž může být špatně diagnostikován diabetes mellitus, zejména je-li přítomná také glykosurie a ketonurie. V současné době se dává přednost průkazu postiženého genu na základě molekulární DNA analýzy před jaterní biopsií (11, 43).

### **3.10.4 Léčba a prognóza**

Léčba je symptomatická, soustředí se na prevenci hypoglykemie stravou. Snášlivost hladovění se zlepšuje se stoupajícím věkem. Možnosti výskytu opakovaných hypoglykemií v období těhotenství pacientek je nutno věnovat zvláštní pozornost (11).

## **3.11 Onemocnění spojená se svalovými glykogenózami**

### **3.11.1 Rozdělení**

Označování ostatních svalových GSDs se různí, někteří autoři je zařazují přímo mezi GSDs, jiní pouze jako jejich příbuzná onemocnění. Obecně se jedná o deficity těchto enzymů: fosfoglycerátmutáza 2, fosfoglycerátkináza, aldoláza A, enoláza 3, laktátdehydrogenáza, svalová glykogensyntáza, fosfoglukomutáza 1, proteinkináza aktivovaná AMP a glykosyltransferáza, zvaná také glykogenin (11, 17).

Autoři Toscano a Musumeci (2007) označují některé z výše uvedených typů jako distální, jelikož postihují distální úsek metabolismu glykogenu a glykolýzy. Pod tímto pojmem jsou označovány deficity fosfoglycerátkinázy, fosfoglycerátmutázy, laktátdehydrogenázy,  $\beta$ -enolázy a aldolázy A. Patří mezi vzácné typy a některé mají společné příznaky, což jsou spasmusy, intolerance cvičení a rhabdomyolýza (39).

Fernandes a kol. (2008) charakterizuje GSD VIII jako deficit fosfoglycerátkinázy, GSD X fosfoglycerátmutázy, GSD XI laktátdehydrogenázy, GSD XII aldolázy A a GSD XIII jako deficit  $\beta$ -enolázy (11).

Hofmann a Zschocke (2011) upustili od označování ostatních svalových GSDs římskými číslicemi a všechny řadí společně jako onemocnění spojená se svalovými GSDs (17).

### 3.11.2 Charakteristika

Fosfoglycerátkináza je kódovaná genem PGK1 na chromozomu X a je přítomna ve všech tkáních, s výjimkou spermatogenních buněk. Deficit způsobuje myopatii a hemolytickou anemii.

Svalová podjednotka fosfoglycerátmutázy je lokalizovaná na 7. chromozomu a kódovaná genem PGAM2. Klinické příznaky jsou obdobné jako u ostatních svalových GSDs – intolerance cvičení a spasmy po intenzivně prováděné práci, často následované myoglobinurií.

Gen LDHM pro svalovou laktátdehydrogenázu je umístěn na chromozomu 11. Deficit tohoto enzymu se projevuje mírnými symptomy typickými pro svalové GSDs.

Aldoláza A je přítomna ve svalech a erytrocytech. Je kódována genem ALDOA na chromozomu 16 a její deficit má za následek svalovou slabost, přítomnou již od dětství, a hemolytickou anemii.

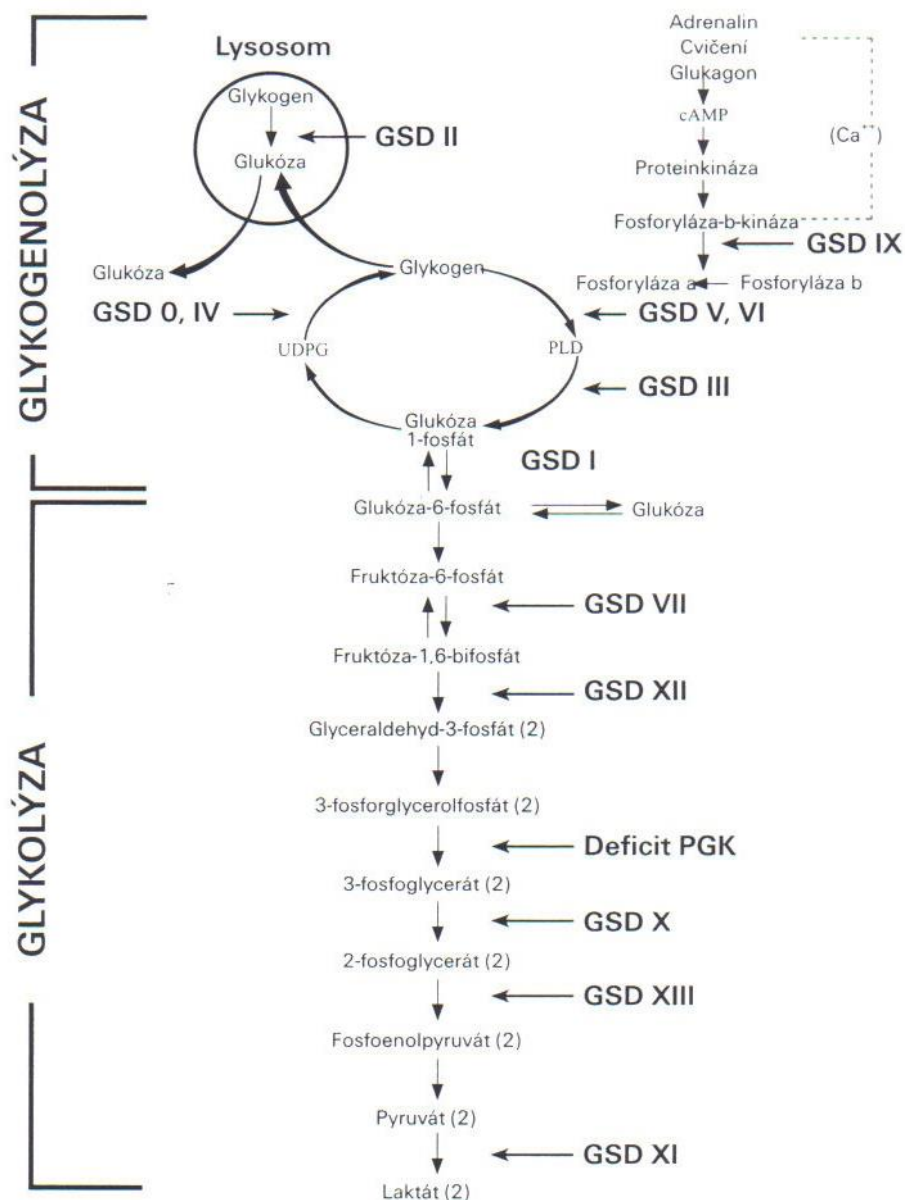
Deficit  $\beta$ -enolázy byl popsán pouze u jediného pacienta s adultní a rychle progredující formou svalového postižení. Gen ENO3 pro  $\beta$ -enolázu je umístěn na chromozomu 17.

Deficit svalové glykogensyntázy, kódované genem GYS1, se projevuje kardiomyopatií a celkovou svalovou slabostí, které jsou přítomny již od dětství (11, 17).

Gen PGM1 kódující fosfoglukomutázu 1 leží na chromozomu 1. Deficit tohoto enzymu bývá označován i jako GSD XIV a projevuje se stejnými příznaky, jaké můžeme pozorovat u svalových GSDs (44).

Deficit svalového glykogeninu se projevuje celkovou slabostí a srdeční arytmií způsobenou deplecí glykogenu. Gen GYG1 je umístěn na 3. chromozomu (glycogenin 1 def.) a online databáze genetických poruch OMIM definuje deficit glykogeninu 1 jako GSD XV (45).

Deficitní proteinkináza aktivovaná AMP je kódovaná genem PRKAG2 na dlouhém raménku chromozomu 7. Mutace v genu primárně postihuje gama 2 podjednotku AMP, aktivátor proteinkinázy. Projevuje se hypertrofickou kardiomyopatií, jež se může objevit ihned po narození nebo až v dospělosti. Dále je typická srdeční arytmie, tzv. Wolff-Parkinson-White syndrom (46, 47).



Obr. 13. Schéma metabolismu glykogenu a glykolýzy.

Pozn: GSD 0 deficit glykogensyntázy; GSD I deficit glukóza-6-fosfatázy; GSD II deficit kysel $\alpha$ -glukosidázy; GSD III deficit odvětvujícího enzymu; GSD IV deficit větvičního enzymu; GSD V deficit myofosforylázy; GSD VI deficit jaterní fosforylázy; GSD VII deficit fosfofruktokinázy; GSD IX deficit fosforylázy-b-kinázy; GSD X deficit fosfогlycerátmutázy; GSD XI deficit laktátdehydrogenázy; GSD XII deficit fruktóza-1,6-bifosfátaldolázy; GSD XIII deficit  $\beta$ -enolázy; PGK fosfогlycerátkináza; PLD limitní dextrinfosforyláza; UDPG uridinofosfátglukóza (11).

### III. PRAKTICKÁ ČÁST

#### 1 Kazuistika č. 1

##### 1.1 Anamnéza

- *Osobní data:* pohlaví – muž  
narozen – 2008
- *Diagnóza:* E888 Jiné určené poruchy metabolismu  
Glykogenóza Ib: genotyp c.1042-1043delCT/p.A367T
- *Osobní anamnéza:* dítě z 2. gravidity, porod proběhl v termínu, spontánně záhlavím a bez kříšení. Porodní hmotnost 3 700 g, délka 50 cm. Poporodní adaptace v normě, přítomen fyziologický ikterus. Očkován dle kalendáře. Alergie nezjištěny.
- *Prodělaná onemocnění:* tonsilitida, opakované bronchitidy, záněty horních cest dýchacích
- *Prodělané úrazy:* žádné
- *Prodělané operace/ hospitalizace:*
  - v 7. měsíci hospitalizován pro tonsilitis
  - ve věku 1,5 roku hospitalizován k došetření hepatopatie, hepatomegalie, hypoglykemie a zvýšených hodnot lipidového metabolismu
  - nyní (v 5 letech) hospitalizace k nasazení Glycosade.
- *Rodinná anamnéza:* Matka dítěte (narozena 1980) prodělala boreliózu, rodiče i bratr matky zdraví. Otec (narozen 1977) zdrav, stejně tak rodiče i sourozenci otce. Bratr dítěte (narozen 2004) zdrav.
- *Sociální anamnéza:* pacient žije v rodinném domě společně s rodiči a bratrem, matka je na mateřské dovolené. V domácnosti žije i pes.

##### 1.2 Průběh a diagnostika onemocnění

Chlapci byla praktickým lékařem v 1,5 letech doporučena hospitalizace k vyšetření příčiny neprospívání. Do té doby mu byla podávána batolecí strava bez omezení, kterou chlapec toleroval, projevoval chuť k jídlu, avšak trpěl řídkými průjmy s frekvencí až 3x denně. Po provedených odběrech krve s následnou biochemickou analýzou byly zjištěny zvýšené hodnoty u cholesterolu (8,17 mmol/l) a TAG (11,14 mmol/l), opakované hypoglykemie (v rozmezí 2,64 – 2,95 mmol/l) a lehká hepatopatie. Pozdější UZ břicha odhalil zvětšená játra o 4 cm přes jaterní oblouk se zvýšenou echogenitou.

Po přijetí do nemocnice bylo provedeno klinické vyšetření. Biochemické výsledky potvrdily hypoglykémii, zvýšené parametry lipidového metabolismu a odhalily hyperlaktacidemii a hyperurikémii. UZ vyšetření břicha potvrdilo hepatomegalii. Na základě těchto výsledků bylo vysloveno podezření na GSD Ia, s došetřením ve VFN Praha. Po ukončení hospitalizace byl pacient ošetřován v ambulanci pediatrie a dědičných poruch metabolismu Pediatrické kliniky FN Brno. Bylo doplněno echokardiografické vyšetření, které poukázalo na foramen ovale s nevýznamným zkratem, další nález v normě.

Během hospitalizace byl odebrán vzorek krve pro DNA analýzu glykogenóz. Výsledky molekulárně genetického vyšetření prokázaly diagnosu GSD Ib: genotyp c.1042-1043delCT/p.A367T. Dále bylo provedeno genetické došetření v rodině, které bylo negativní. Rodiče pacienta byli seznámeni s podstatou antihypoglykemického režimu, který musel pacient začít dodržovat. V rámci tohoto opatření mu byl předepsán přírůstek stravy – enzymaticky štěpený kukuřičný maltodextrin Fantomalt. Omezoval tuky ve stravě.

Pacient často trpěl nachlazením a infekty dýchacích cest (zejména bronchitidami). Při těchto potížích došlo vždy ke zhoršení stavu (např. přítomny časté průjmy, neschopnost přijímat stravu – krmení stříkačkou). Navzdory těmto problémům se však dařilo udržovat denní glykémii v referenčních mezích a pacient přibíral na váze. V noci se však stále objevovaly hypoglykemie (okolo 3,5 mmol/l), proto bylo doporučeno noční podávání Fantomaltu, dle chlapcových potřeb i 2x za noc. S přibývajícím hmotností byly dávky Fantomaltu postupně zvyšovány a spolu s frekventní stravou se dařilo udržovat denní i noční normoglykemie. Průjmy se objevovaly zhruba 1x za 14 dní. Stále však byla přítomna výrazná hyperlaktacidemie. V červnu 2012 kontrolní UZ vyšetření břicha zachytilo hyperechogenního ložisko, v.s. benigního charakteru na játrech. Proto je potřeba sledovat tumorové markery AFP a CEA, jelikož může dojít k rozvoji adenomu jater.

Dietní léčba byla podporována také farmakologickou. Pacient začal užívat blokátor tvorby kyseliny močové (Milurit), přípravek podporující jaterní funkce (Essentiale forte, později nahrazeno Flavobionem), farmaka na snížení hladin cholesterolu (Questran) a přípravek k prevenci nedostatku železa (Aktiferrin). Mezi vitaminové doplňky, které pacient užívá, patří vitamin B9 – kyselina listová (nezbytná pro činnost různých enzymů v lidském těle, zvláště pro krvetvorbu), vitamin B6 – pyridoxin (hraje důležitou roli v energetickém metabolismu a mimo jiné také v tvorbě protilátek), vitamin E a C (důležité antioxidanty). Pro podporu kostního metabolismu byly předepsány tablety vitaminu D a vápníku.

Nyní, v dubnu 2013, byl chlapec hospitalizován k nasazení přípravku Glycosade. Ten má nahradit doposud užívaný Fantomalt.

### 1.3 Nutriční anamnéza

- *Nutriční spotřeba:* Pacient byl kojen do 6 měsíců, poté mu byla podávána umělá kojenecká výživa Sunar. V této době prospíval bez problémů. Dále strava batolecí, bez omezení. Od 1. roku věku přibral pouze 200 g. Po té, co výsledky biochemické analýzy odhalily zvýšené lipidové markery, hypercholesterolemii, hypoglykemii, hyperlaktacidemii a hyperurikemii, byl pacientovi naordinován antihypoglykemický režim s omezením tuků ve stravě. Ten zahrnoval časté dávky jídla, včetně nočního krmení, se zvýšenou konzumací škrobů obsažených např. v banánu, bramborách nebo pudinku, s přidavkem Fantomaltu. Tento enzymaticky štěpený kukuřičný škrob byl dávkován dle potřeb pacienta, s přibývajícím věkem se množství zvyšovalo. Aby nedocházelo ke zvyšování množství laktátu v krvi, byly ze stravy vyloučeny mléko a mléčné výrobky (nutnost suplementace vápníkem a vitamínem D) a ovoce (suplementace vitamínem C). Množství přijaté stravy, přidavků a suplementů bylo stanovováno na základě nutričních potřeb, věku a tělesné hmotnosti chlapce.

V současné době byl Fantomalt nahrazen amylopektinem Glycosade.

- *Výživový stav:*
  - Antropometrické vyšetření: váha: 17,8 kg  
výška: 108 cm  
BMI: 15,3 (percentil: 41)
  - Klinické vyšetření: Pacient spolupracuje, turgor, tonus v normě, kůže čistá, hrdlo klidné, dýchání volné, srdeční ozvy pravidelné a ohraničené, břicho měkké, játra zvětšená k pupku, slezina nelze přesně nahmatat, genitál bez patologického nálezu, otoky nejsou.
  - Biochemické vyšetření: Následující hodnoty pocházejí z vyšetření při poslední hospitalizaci: hladina glykemie je v normě (5,6 mmol/l), celkový cholesterol mírně zvýšený (5,1 mmol/l), přičemž při posledním ambulantním vyšetření ještě vyšší (6,6 mmol/l), HDL frakce cholesterolu je snižená (0,4 mmol/l), hladina TAG (6,84 mmol/l) je výrazně zvýšená (ambulantně 14,58 mmol/l) a hodnota laktátu je stále zvýšená (3,6 mmol/l), i když oproti ambulantnímu měření (6,9 mmol/l) došlo k výraznému snížení.

### 1.4 Nutriční péče

- *Nutriční diagnosa:* Dle percentilu vycházejícího z růstového grafu, který porovnává BMI vzhledem k věku, je současný výživový stav pacienta dobrý. Časté dávky stravy s přidavkem kukuřičného škrobu jsou dobrým preventivním opatřením proti

hypoglykémii, problémem je zvýšená hladina laktátu v krvi, která je důsledkem hepatopatie. Hypercholesterolemie a celkově zvýšené lipidové metabolity jsou rizikovým faktorem aterosklerózy a mohou přispívat k rozvoji jaterních komplikací, proto je důležité vyvarovat se zvýšené konzumaci zejména živočišných tuků.

- *Nutriční cíl:* Edukace pacienta, v tomto případě rodičů, o důležitosti dodržování zavedeného dietního režimu.
- *Nutriční intervence:* I přes veškerá dietní omezení zajistit vhodnou kombinací stravy, přísad a suplementů takový energetický příjem, který pokryje potřebu všech biologicky významných živin důležitých pro rozvíjející se dětský organismus.

### 1.5 Hodnocení kazuistiky č. 1

U pacienta bylo v říjnu 2009 v 1,5 letech vysloveno podezření na GSD Ia. Podkladem byly příznaky, které jsou pro toto onemocnění typické. Časté hypoglykemie, neprospívání, zvýšené hodnoty lipidových metabolitů, hyperlaktacidemie, hyperurikemie a hepatomegalie. Primárním opatřením se stala změna stravování. Pacient musel začít dodržovat antihypoglykemický režim a zároveň omezit příjem tuků.

Pozdější výsledky molekulárně genetického vyšetření určily GSD Ib. Tento podtyp je charakterizovaný stejnými příznaky jako Ia, ale navíc je přítomna snížená obranyschopnost. Z tohoto důvodu pacient často trpěl nachlazením a infekcemi, zejména dýchacích cest.

Dietní opatření vedla ke zlepšení hmotnostně-výškových parametrů a pacient začal prospívat. Svůj podíl na tom mělo zavedení Fantomaltu do jídelníčku, což je kukuřičný škrob, který napomáhá udržet hladinu normoglykemie. Aby nedocházelo k deficitům některých minerálních látek a vitaminů z důvodu omezené konzumace fruktózy a galaktózy, začal být pacient suplementován vápníkem, vitaminem D a C. Dále byly pacientovi předepsány vitaminové doplňky – vitamin E, B9 a B6. Podpůrná farmaceutická léčba byla zaměřena na snížení hladiny kyseliny močové v krvi, úpravu hypercholesterolemie a podporu jaterních funkcí.

Farmakologickým opatřením se podařilo normalizovat pouze koncentraci kyseliny močové v krvi. Hodnoty ostatních metabolitů (jednotlivých typů cholesterolu, TAG a laktátu) byly oproti úplně původním hodnotám sníženy, avšak nelze je zcela upravit do oblasti referenčních mezí/ Pokrokem v léčbě může být zavedení přípravku Glycosade, který má u pacienta pozitivní vliv i na hladinu laktátu v krvi.



Tato kazuistika je dobrým příkladem glykogenózy podtypu Ib. Můžeme u ní pozorovat jak projevy typické pro deficit enzymu G6PT, důležitého k udržení glukózové homeostázy, tak i imunitní nedostatečnost. Co se týká výživových opatření, můžeme konstatovat, že v současné době je 5 letý chlapec v dobrém výživovém stavu a stabilizován. Hodnocení vyplývá z percentilových údajů, jelikož index BMI v tomto věku nekoreluje s odpovídajícími indexy v dospělosti. Do budoucna je důležité monitorovat možný výskyt komplikací, zejména jaterních adenomů.

## 1.6 Vzorový jídelníček

Svačina (2008) uvádí pro děti předškolního věku od 4. do 6. roku života následující výživová doporučení: celková energetická hodnota 7 000 kJ, bílkoviny 60 g (optimální dávka bílkovin pro tento věk se pohybuje mezi 1 – 1,5 g/kg tělesné hmotnosti), tuky 55 g (neměly by přesahovat 30 % celkově přijaté energie), sacharidy 234 g. Procentuálně by měla snídaně pokrýt 18 %, přesnídávka 15 %, oběd 35 %, svačina 10 % a večeře 22 % z celkového denního energetického příjmu (48).

Pro srovnání referenční hodnoty týkající se příjmu živin pro chlapce 4 – 6 let (DACH) uvádí: energetická hodnota 6 400 kJ, bílkoviny 0,9 g/kg tělesné hmotnosti, tuky 30 – 35 % celkového energetického příjmu, kdy sacharidy pokryjí zbylou energetickou potřebu (49).

Tato doporučení jsou však u pacienta s GSD spíše orientační a postupuje se zcela individuálně. Burlina a Smit (2011) doporučují pro pacienty s GSD I stravu, která by měla obsahovat 65 – 75 % sacharidů, 15 – 20 % proteinů a 15 – 20 % lipidů denně (16).

Základem jídelníčku je antihypoglykemický režim, u kterého musí být strava rozdělována do menších porcí s minimálními časovými odstupy mezi jednotlivými jídly, s frekvencí např. i 8 x denně. Důležité je omezovat tučná jídla z důvodu zvýšených lipidových markerů a z jídelníčku zcela vyloučit ovoce, mléko a mléčné výrobky.

1. den		Proteiny [g]	Lipidy [g]	Sacharidy [g]	Energie [kJ]
Snídaně	pudinkový prášek jahodový 20 g nápoj rýžový 250 ml piškoty dětské 40 g cukr 20 g	8,4	3,5	75,8	1 763
Přesnídávka I.	banán 80 g	2,4	2,7	41	815
Přesnídávka II.	rohlík 20 g med 15 g Flora light 5 g				
Oběd	vývar slepičí s nudlemi a zeleninou 150 ml omáčka rajská 100 ml knedlík houskový 80 g maso hovězí 60 g	35,4	12,8	68	1 982
Svačina I.	corn flakes kukuřičné 30 g nápoj ovesný 100 ml	6,9	3,7	31,5	664
Svačina II.	okurka salátová 80 g šunka kuřecí 20 g				
Večeře	zapečené toasty (toastový chléb světlý 100 g, Flora light 10 g, kečup 15 g, ledový salát 30 g, šunka kuřecí 20 g) rajče 50 g	13,2	9,1	51,2	1 575
<b>Celkem</b>		<b>66,3 g</b>	<b>31,7 g</b>	<b>269,2 g</b>	<b>6 799 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>16 %</b>	<b>17 %</b>	<b>67 %</b>	<b>100 %</b>
Ve 21:00	Glycosade 30 g (rozpuštěný ve 100 ml vody, oslazený sirupem)				

<b>2. den</b>		<b>Proteiny</b>	<b>Lipidy</b>	<b>Sacharidy</b>	<b>Energie</b>
		<b>[g]</b>	<b>[g]</b>	<b>[g]</b>	<b>[kJ]</b>
Snídaně	pudinkový prášek vanilkový 20 g nápoj rýžový 250 ml bábovka 30 g cukr 20 g	5,6	7,6	75,5	1 580
Přesnídávka I.	mrkev strouhaná 150 g cukr 15 g	7,3	4,7	42,3	951
Přesnídávka II.	rohlík 20 g pomazánka sardinková 30 g (sardinky ve vlastní šťávě 25 g, Flora light 5 g, pepř, sůl)				
Oběd	polévka z vaječné jíšky 150 ml králík pečený 60 g brambory vařené 120 g	28,2	15,0	38,3	1 742
Svačina I.	kedlubna 150 g müsli tyčinka 30 g	5,3	3,8	33,5	664
Svačina II.	kedlubna 150 g				
Večeře	krůtí prsa 50 g zeleninová směs 80 g těstoviny bezvaječné 60 g	16,6	4,5	42,6	1 262
<b>Celkem</b>		<b>63,0 g</b>	<b>35,6 g</b>	<b>247,7 g</b>	<b>6 560 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>16 %</b>	<b>20 %</b>	<b>64 %</b>	<b>100 %</b>
Ve 21:00	Glycosade 30 g (rozpuštěný ve 100 ml vody, oslazený sirupem)				

<b>3. den</b>		<b>Proteiny</b> [g]	<b>Lipidy</b> [g]	<b>Sacharidy</b> [g]	<b>Energie</b> [kJ]
Snídaně	pudinkový prášek čokoládový 20 g nápoj rýžový 250 ml cukr 20 g piškoty dětské 20 g	8,4	3,5	75,8	1 763
Přesnídávka I. + II.	chléb pšenično-žitný 40 g pomazánka vaječná 30 g (vejce 25 g, Flora light 5 g, hořčice plnotučná 3 g, pepř, sůl) rajče 50 g	6,3	5,1	35,0	766
Oběd	polévka brokolicevá 150 ml kuřecí stehno pečené 60 g brambory vařené 120 g okurka salátová 30 g	34,3	6,1	41,0	1 358
Svačina I.	salát mrkvový s kukuřicí 100 g				
Svačina II.	loupák 40 g nápoj rýžový 100 ml cukr 5 g	3,9	8,2	60,2	1291
Večeře	vepřové ražničí 50 g těstoviny bezvaječné 60 g paprika červená 40 g	17,0	8,5	55,7	1 631
<b>Celkem</b>		<b>70,1 g</b>	<b>31,4 g</b>	<b>267,7 g</b>	<b>6 809 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>17 %</b>	<b>17 %</b>	<b>66 %</b>	<b>100 %</b>
Ve 21:00	Glycosade 30 g (rozpuštěný ve 100 ml vody, oslazený sirupem)				

## 2 Kazuistika č. 2

### 2.1 Anamnéza

- *Osobní data:* pohlaví – žena  
narozena – 1994
- *Diagnóza:* E740 Porucha ukládání glykogenu  
Glykogenóza Ib: genotyp c1042-1043delCT/p.H301P
- *Osobní anamnéza:* dítě ze 3. rizikové gravidity vzhledem ke krvácení matky v 1. trimestru. Porod proběhl v termínu, spontánně záhlavím s porodní hmotností 3 000 g a délkou 51 cm. Poporodní adaptace byla bez komplikací se slabou novorozeneckou žloutenkou. Očkování proběhla podle kalendáře. Pacientka je alergická na přípravek Ascorutin a peruánský balzám, občas má vyrážku po kožní náplasti.
- *Prodělaná onemocnění:* v 9. měsíci bronchopneumonie, poté opakované infekty RS viry, neštovice, infekční mononukleóza, časté záněty horních cest dýchacích, laryngitida, bronchitidy, pneumonie, konjunktivitidy a střevní infekty.
- *Prodělané úrazy:* žádné
- *Prodělané operace/ hospitalizace:*
  - během roku 1996 opakované hospitalizace ve Výzkumném ústavu zdraví dítěte v Brně pro hepatopatii, později hepatomegalii a k vyšetření ledvinných funkcí (poprvé jako 12,5 měsíční batole, naposledy jako 18. měsíční)
  - v 10 letech hospitalizace pro zhoršení hodnot jaterních transferáz po infekční mononukleóze
  - ve 14. letech pro biopsii jater a punkci kostní dřeně
  - v 15 letech krátká hospitalizace ke kontrolnímu vyšetření funkce ledvin.
- *Rodinná anamnéza:* Matka (narozena 1969) pracuje jako podnikatelka, je zdravá, její bratr trpí hypertenzí (neléčen). Její rodiče jsou zdraví. Otec pacientky (narozen 1968) pracuje jako elektromontér, na podzim 2008 prodělal boreliózu léčenou ATB, jeho sestra se léčí s anemií. Otec otce je diabetik a je alergický na včelí bodnutí, matka otce má dnu. U sestry pacientky (narozena 1991) bylo v roce 2006 zjištěno, že je nosičkou vloh pro GSD Ib.
- *Sociální anamnéza:* pacientka v současné době studuje střední školu a bydlí v rodinném domě, kde chovají papouška a psa.

- *Gynekologická anamnéza*: první menarche se u pacientky objevila ve 14 letech, od 18 let začala užívat hormonální antikoncepci.

## 2.2 Průběh a diagnostika onemocnění

Pacientka byla poprvé hospitalizována jako 12,5 měsíční batole (1996) pro hepatopatii. V témže roce, při opakovaných hospitalizacích, bylo vysloveno podezření na jaterní glykogenózu, konkrétně typ III. Důvodem byly časté hypoglykemie, hyperlipoproteinemie a výrazná hepatomegalie (játra + 9 cm pod žeberní oblouk). K úpravě jaterních funkcí a snížení hyperurikemie byla předepsána farmakologická léčba (blokátor tvorby kyseliny močové Milurit a hepatoprotektivum Flavobion), dietní léčba vyžadovala časté krmení po menších dávkách a slazení hroznovým cukrem Glukopurem.

Vzhledem k tomu, že pacientka často upadala do noční hypoglykemie, jí byl předepsán doplněk stravy. Konkrétně se jednalo o kukuřičný škrob Maizena podávaný rozpuštěný ve sklenici mléka, který měla pacientka pít během noci. Jelikož se zvýšené hodnoty lipidového metabolismu nezlepšovaly (stále přítomna hyperlipoproteinemie smíšeného typu, hypercholesterolemie a zvýšené jaterní transaminázy) byla jí doporučena omezená konzumace tuků. Ke snížení cholesterolu (celkový cholesterol 7,3 mmol/l) začala užívat statin Lipostat.

Smíšený imunodefekt, který byl u pacientky diagnostikován již při její první hospitalizaci, byl spojen s častým nachlazením, kašlem, záněty bronchů a hrtanu. Poměrně časté byly průjmy, případně záněty močových cest. V roce 2002 pacientka prodělala infekční mononukleózu. Trpěla také na popraskanou a olupující se kůži na distálních člácích prstů, afty a občasnou konjunktivitidou. Při těchto zánětlivých epizodách docházelo ke zhoršení stavu, nejčastěji ke zvýšení jaterních transamináz.

Až na podzim roku 2007 byla výsledky molekulárně genetického vyšetření potvrzena konečná diagnóza – GSD Ib, pacientka je složeným heterozygotem. Bylo provedeno došetření v rodině, které zjistilo, že sestra pacientky je nositelkou vlohy pro GSD Ib. Jaterní biopsie, kterou pacientka podstoupila v roce 2008, potvrdila GSD Ib a odhalila mírnou portální fibrózu.

Pacientčin stav je dále sledován na odborných pracovištích. Dochází na pravidelné kontroly na kardiologii (atrioventrikulární blok I. stupně), dermatologii (problémy se suchou a olupující se kůží u článků prstů), ortopedii (ploché nohy), neurologii (bolesti hlavy), optometrii (konjunktivitida) a gynekologii (nález cysty u pravého ovaria). Denzitometrické

vyšetření v roce 2007 odhalilo mírnou osteopenii na páteři. Jako opatření byla doporučena medikace vápníkem a vitamínem D.

U pacientky byla již při prvních hospitalizacích zjištěna lehká dysplazie v erytrocytární a myelocytární vývojové řadě a hypochromní anemie. Z tohoto důvodu užívá intermitentně suplement železa (Aktiferrin) a jako podporu krvetvorby vitamin B12 a B9. Mezi další užívané doplňky patří vitaminy skupiny B (B-komplex), vitamin E, C a intermitentně vitamin D.

V současné době pacientka stále trpí častými záněty horních cest dýchacích, spojivek, výskytem aftů v dutině ústní, nadále je přítomna hypochromní anemie, neutropenie, porucha lipidového metabolismu, hepatomegalie (játra +2-3 cm pod žeberní oblouk) a hyperurikemie. Zvýšené hodnoty jaterních transamináz byly pravděpodobně způsobeny hormonální antikoncepcí. Proto byla doporučena výměna za jiný typ. Obecně je volba hormonální antikoncepce u pacientek s dědičnou poruchou metabolismu velice obtížná. Jako doplněk stravy užívá 10 – 20 g Fantomaltu denně.

Psychologické vyšetření: ve 14 letech podstoupila vyšetření v pedagogicko-psychologické poradně, kde jí byla diagnostikována dyslexie.

### 2.3 Nutriční anamnéza

- *Nutriční spotřeba:* Pacientka byla kojena do 9 měsíců. Od 6. měsíce jí byla podávána umělá kojenecká výživa, na kterou byla po 9. měsíci plně převedena (Sunar netolerovala). V této době prospívala s normálním psychomotorickým vývojem. Od potvrzené hepatopatie s hyperlipoproteinemií a podezřením na jaterní GSD bylo pacientce jako prevence hypoglykemie doporučeno slazení hroznovým cukrem Glukopurem. Později i noční krmení kukuřičným škrobem Maizenou rozpuštěným ve sklenici mléka. Součástí antihypoglykemického režimu bylo frekventní stravování po menších dávkách. Z důvodu hyperlipoproteinemie bylo potřeba začít omezovat živočišné tuky a vzhledem k hyperurikemii i uzeniny a vnitřnosti. V roce 2009 se součástí jídelníčku stal maltodextrin Fantomalt (doporučeno dávkování 10 – 20 g denně). V průběhu roku 2010 přibylo ke stávajícím dietním omezením doporučení bezmléčné stravy s omezením ovoce.
- *Výživový stav:*
  - Antropometrické vyšetření: váha: 70,5 kg

výška: 167 cm

BMI: 25,3 (percentil: 91)

- **Klinické vyšetření:** Pacientka spolupracuje, dutina ústní je čistá, při epizodách infekcí horních cest dýchacích často zvětšené lymfatické uzliny. V současné době dýchání volné a hrdlo klidné. Štítná žláza nezvětšená, srdeční ozvy pevné a pravidelné, břicho měkké, nebolestivé, játra a slezina nezvětšené, otoky nejsou.
- **Biochemické vyšetření:** Následující hodnoty pocházejí z posledního vyšetření: normální glykemie (4,4 mmol/l), celkový cholesterol zvýšený (8 mmol/l), stejně jako LDL frakce (5,7 mmol/l) a hladina TAG (6,16 mmol/l). HDL cholesterol je v normě (1,4 mmol/l). V současné době jsou v normě i hladiny transferinu (3,4 g/l), železa (16,6  $\mu$ mol/l) a folátu (15,5 ng/ml). Hladina vitamínu B12 (124 pg/ml) je mírně snížena. Pozorovat můžeme zvýšené jaterní transaminázy: ALT (0,89  $\mu$ kat/l) a GMT (1,72  $\mu$ kat/l), hodnota AST (0,60  $\mu$ kat/l) je na horní hranici.

## 2.4 Nutriční péče

- **Nutriční diagnosa:** Pokud budeme výživový stav hodnotit dle BMI, mohli bychom konstatovat, že se nachází nad hranicí normy. Ale vzhledem ke stresovému faktoru, kterému je pacientka bezesporu kvůli svému onemocnění vystavena, je pro nás tato mírně zvýšená hodnota BMI spíše žádoucí. Důležité je, že frekventní stravou je zajištěna normální hladina glukózy v krvi. Omezení týkající se živočišných tuků a tučných jídel všeobecně, vnitřností, uzenin, mléčných výrobků a ovoce nepodporují již tak zvýšené hladiny cholesterolu, lipidových metabolitů a kyseliny močové v krvi a tedy nezhoršují stávající metabolický stav.
- **Nutriční cíl:** Edukovat pacientku o významnosti dodržování zavedených dietních opatření.
- **Nutriční intervence:** Dodržovat stávající dietní režim, který s podporou farmak, vitaminových suplementů a minerálních látek zajistí dostatečný příjem všech potřebných mikro- a makroživin.

## 2.5 Hodnocení kazuistiky č. 2

Pacientka již od 1. roku svého života, kdy se u ní objevila hepatopatie, musí čelit komplikacím, které jsou spojeny s GSD Ib. Onemocnění se začalo projevovat jako častá



hypoglykemie, hyperlipoproteinemie a výrazná hepatomegalie, na něž navázaly metabolické odchylky (mírná laktacidurie a zvýšená hladina kyseliny močové v krvi). I přesto, že nebyl identifikován přesný typ jaterní GSD, prvotním opatřením se stala úprava výživových zvyklostí. Antihypoglykemický režim zahrnoval časté dávky jídla v menších porcích se sníženou konzumací tuků. Tato nutriční intervence byla podpořena nezbytnou farmakologickou léčbou, zaměřenou na hyperurikemii a podporu jaterních funkcí. Dnes je pacientka v dobrém výživovém stavu a dodržuje veškerá dietní omezení (antihypoglykemický režim, restrikce tuků ve stravě, zejména živočišných, vnitřností, uzenin, mléčných výrobků a ovoce), které jsou vzhledem k jejímu onemocnění nezbytné. Jako doplněk stravy užívá maltodextrin Fantomalt.

U pacientky je dobře patrný imunitní deficit, kdy často trpěla nachlazeními a různými záněty, od horních cest dýchacích, přes střevní infekty až po záněty močových cest.

Dnes, díky stále se zvyšující kvalitě léčby, je její stav stabilizovaný a je tak schopna zapojení se do běžného života. Rizikovým faktorem se bezesporu stal cystoidní nález na vaječniku. Nezbytné je tedy neustálé monitorování pacientčina stavu, jelikož zejména časté záněty mohou představovat nevyzpytatelnou komplikaci.

## 2.6 Vzorový jídelníček

Pacientka se nachází v adolescentním věku. V tomto období pro ženské pohlaví Svačina (2008) doporučuje denní energetický příjem 9 600 kJ, příjem bílkovin 65 g a tuků 75 g (zbytek denního příjmu by měly tvořit sacharidy, tedy přibližně 290 g). Ve srovnání s doporučením pro středoevropské země (DACH) by měl být celkový denní energetický příjem pro dívky ve věku 15 – 18 let 10 500 kJ, příjem bílkovin 0,8 g/kg tělesné váhy a tuky by měly tvořit maximálně 30 % denního příjmu (48, 49).

Pacientčin jídelníček musí být však zcela individuální, postavený zejména na polysacharidových pokrmech, obohacený Fantomalem. Ten se podává rozpuštěný ve vodě nebo je přidáván do pokrmů a nápojů. Vhodná je jeho konzumace těsně před spaním, aby mohla být udržena noční normoglykemie. Bílkovinná jídla a zeleninu může pacientka konzumovat bez omezení, jídelníček musí mít snížený obsah tuků a potravinové skupiny jako mléčné výrobky, uzeniny, vnitřnosti či ovoce (výjimkou jsou banány) by měly být úplně vyloučeny. Důležité je jídlo rozdělovat do menších porcí s krátkými přestávkami (např. večeři sníst na 2x až 3x, dle potřeby). Burlina a Smit (2011) doporučují stravu, která obsahuje 65 – 75 % sacharidů, 15 – 20 % proteinů a 15 – 20 % lipidů denně (16).

1. den		Proteiny [g]	Lipidy [g]	Sacharidy [g]	Energie [kJ]
Snídaně	vločky ovesné 30 g nápoj ovesný 250 ml med 15 g banán 120 g Fantomalt 4 g	8,4	6,4	86,7	1 882
Přesnídávka I.	chléb kukuřičný křehký 30 g šunka kuřecí 20 g pažitka 15 g rajče 80 g	7,7	5,0	55,2	1 240
Přesnídávka II.	puddingový prášek vanilkový 20 g nápoj rýžový 150 ml Fantomalt 4 g				
Oběd	polévka krupicová s vejcem 250 ml kuřecí prsa 60 g bramborové noky 200 g špenát 150 g salát z hlávkového zelí 150 g Fantomalt 4 g	29,9	11,8	105,3	2 652
Svačina I.	koktejl banánový 300 ml (banán 120 g, ovesný nápoj 250 ml) Fantomalt 4 g	4,3	4,1	56,8	1 205
Svačina II.	paprika červená 200 g				
Večeře	vepřové nudličky 80 g pórek 20 g paprika zelená 150 g těstoviny bezvaječné 80 g Fantomalt 4 g	19,7	17,1	69,5	2 154
<b>Celkem</b>		<b>70,0 g</b>	<b>44,4 g</b>	<b>373,4 g</b>	<b>9 133 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>15 %</b>	<b>18 %</b>	<b>67 %</b>	<b>100 %</b>

<b>2. den</b>		<b>Proteiny</b>	<b>Lipidy</b>	<b>Sacharidy</b>	<b>Energie</b>
		<b>[g]</b>	<b>[g]</b>	<b>[g]</b>	<b>[kJ]</b>
Snídaně	vejce smažená na cibulce (vejce 80 g, cibule 20 g, olivový olej 5 g), chléb toustový tmavý 50 g šťáva rajčatová 250 ml cukr 5 g Fantomalt 4 g	16,9	12,6	69,4	1 929
Přesnídávka I.	rýžové chlebičky s hořkou čokoládou 30 g „kávový nápoj“ 250 ml (Melta 8 g, ovesný nápoj 250 ml, cukr 5 g) Fantomalt 4 g	4,5	6,5	59,3	1 380
Přesnídávka II.	mrkev 150 g				
Oběd	polévka hovězí s kapáním 250 ml pečeně znojemská 100 g rýže dušená 160 g salát okurkový 150 g Fantomalt 4 g	30,2	18,5	79,6	2 558
Svačina I.	pušinky pudinkový prášek jahodový 20 g nápoj rýžový 150 ml sušenky BeBe s cereáliemi 30 g Fantomalt 4 g	5,1	4,9	62,5	1 290
Svačina II.	kedlubna 200 g				
Večeře	květák zapečený 150 g brambory 200 g salát šopský 150 g (bez balkánského sýra) Fantomalt 4 g	18,9	3,9	67,3	1 671
<b>Celkem</b>		<b>75,6 g</b>	<b>46,4 g</b>	<b>338,1 g</b>	<b>8 828 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>14,5 %</b>	<b>20 %</b>	<b>65,5 %</b>	<b>100 %</b>

<b>3. den</b>		<b>Proteiny</b> [g]	<b>Lipidy</b> [g]	<b>Sacharidy</b> [g]	<b>Energie</b> [kJ]
Snídaně	rohlík celozrnný 120 g šunka kuřecí 20 g salát ledový 30 g Flora light 20 g Fantomalt 4 g	14,5	13,7	70,0	1 938
Přesnídávka I.	pušinky 20 g nápoj rýžový 150 ml piškoty dětské 40 g	8,3	4,3	86,7	1 744
Přesnídávka II.	chléb kukuřičný křehký 20 g ředkvičky 150 g Fantomalt 4 g				
Oběd	polévka mrkvová s koriandrem 250 ml, chlebové krutony 30 g filé z tresky 200 g brambory šťouchané s jarní cibulkou 200 g rajčatový salát 150 g Fantomalt 4 g	45,0	12,9	76,8	2 527
Svačina I.	zmrzlina Kolorka 30 g Fantomalt 4 g	6,5	2,6	48,5	770
Svačina II.	kuskus pšeničný s kuřecím masem a zeleninovou směsí 150 g				
Večeře	špagety boloňské 300 g okurky sterilované 80 g Fantomalt 4 g	24,3	8,4	73,8	2 279
<b>Celkem</b>		<b>98,5 g</b>	<b>41,9 g</b>	<b>355,8 g</b>	<b>9 258 kJ</b>
<b>Procentuální zastoupení</b>		<b>18 %</b>	<b>17 %</b>	<b>65 %</b>	<b>100 %</b>

## IV. DISKUZE

Z obou kazuistik je patrné, že GSD Ib, onemocnění charakterizované poruchou střádání glykogenu v těle a nedostačujícím imunitním systémem, je nemocí velice komplikovanou.

U obou pacientů bylo vysloveno podezření na toto onemocnění ve věku necelých 2 let. Součástí léčby se stala speciální dieta, jejíž podstatou je antihypoglykemický režim. Pro udržování stálé hladiny glykemie jsou používány maltodextrinové přídatky. Pacient z kazuistiky č. 1 již od počátku, kdy u něj byla diagnostikována jaterní GSD, začal užívat Fantomalt. Přípravek byl podáván i v noci (jako prevence noční hypoglykemie) a dávkování bylo upravováno spolu s věkem. Tento dietní režim vedl k postupnému ustálení hladin glykemie a udržování její hladiny v normě. V současné době byl pacient převeden na nový přípravek Glycosade, který nahradil Fantomalt. Jeho hlavním úkolem je prodloužit zejména noční normoglykemií a zkvalitnit tak spánek bez nutnosti nočního krmení. Užívání tohoto kukuřičného škrobu s vysokým obsahem amylopektinu má u pacienta pozitivní vliv i na zvýšenou hladinu laktátu v krvi, která se mírně snížila. Pacientka z kazuistiky č. 2 nejprve jako doplněk stravy užívala Glukopur, který má však vzhledem ke svému složení (hroznový cukr – glukóza) krátkodobý účinek. Výhodnější jsou větvené polysacharidy, které se v těle postupně uvolňují a zajistí tak normální hladinu glukózy v krvi po delší dobu. K tomuto účelu je využíván kukuřičný škrob. Jako doplněk stravy byla pacientce předepisována Maizena (zejména pro prevenci noční hypoglykemie) a ve svých 15 letech začala užívat enzymaticky štěpený maltodextrin Fantomalt.

U kazuistik můžeme pozorovat, jak dietní opatření zajistily normální růst obou pacientů. U kazuistiky č. 2 přispěly i ke zlepšení urikemie a hepatomegalie.

Komplikací GSD Ib je snížená imunitní schopnost. Ta je patrná u obou pacientů. Velice často se u nich objevovaly záněty, zejména dýchacích cest, pacientka z 2. kazuistiky navíc trpěla průjmami, záněty spojivek a močových cest. Potencionálním rizikem může být pro oba pacienty výskyt další komplikace – v kazuistice č. 1 přítomnost hyperechogenního ložiska, v.s. benigního charakteru na játrech, u kazuistiky č. 2 cysta na ovariu.

S ohledem na zvyšující se kvalitu léčby, mohou oba pacienti prožít normální a kvalitní život. K tomu je však zapotřebí soustavné dispenzarizace a celoživotní dodržování přísné diety.

## V. ZÁVĚR

Glykogenózy představují vzácné dědičné onemocnění metabolismu sacharidů. Podstatou této choroby je narušený proces odbourávání nebo skladování glykogenu. Vzhledem k tomu, že je glykogen součástí téměř všech buněk lidského těla, může být touto chorobou postiženo široké spektrum orgánů. Největší množství se však hromadí v játrech a svaloch, proto bývají nejčastěji postiženy tyto dva orgány. V závislosti na nefunkčním enzymu, který postihuje určitý úsek glykogeneze či glykogenolýzy, jsou GSD rozděleny do více než 12 typů.

Pro diagnózu je určující klinický obraz, biochemické odchylky a biopsie s následnou histologickou analýzou. Definitivní potvrzení GSD a identifikaci přesného typu poskytne genetické vyšetření.

V terapii je využívána jak farmakologická, tak dietní léčba. Nutriční intervence je u mnoha typů esenciální a tvoří podstatnou část léčby (jaterní glykogenózy). U některých typů je samotná úprava jídelníčku dostačujícím opatřením bez nutnosti medikamentózní podpory (mírné jaterní glykogenózy). Dieta je založena na prevenci hypoglykemie, která je realizována prostřednictvím častých dávek stravy se zvýšenou konzumací polysacharidových jídel. V případě potřeby jsou využívány doplňky stravy, které prodlouží časové odstupy mezi jednotlivými jídly a dobu hladovění. Kojencům je předepisována glukóza, dětem starším 1 roku je nejčastěji podáván nevařený kukuřičný maltodextrin. Svalové GSD jsou většinou založeny na léčbě symptomů.

Antihypoglykemický režim je nutné dodržovat po celý život, což může být pro některé jedince psychicky náročné. Důležité je zmínit také finanční náročnost, neboť např. léčba 5 letého chlapce přípravkem Glycosade vyjde ročně přibližně na 45 000 Kč. Tato suma bude ještě vyšší u staršího pacienta s vyšší hmotností, jelikož dávkování je upravováno s ohledem na tělesnou hmotnost.

V současné době můžeme tvrdit, že stále se zvyšující kvalita léčby a důkladný monitoring umožňuje pacientům s GSD vést kvalitní život, téměř bez omezení. Například pacienti s GSD I, kteří dříve umírali na následky komplikací, jsou dnes schopni normálního života, ženy dokonce reprodukce.

## VI. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. LEDVINA, M. *Biochemie pro studující medicíny I. díl*. Praha: Karolinum, 2004. ISBN 8024608499.
2. LEDVINA, M. *Biochemie pro studující medicíny II. díl*. Praha: Karolinum, 2009. ISBN 9788024614151.
3. DOSTÁL, J. *Lékařská chemie*. Brno: Masarykova universita v Brně, 2005. ISBN 802103789X.
4. KOOLMAN, J. *Barevný atlas biochemie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 9788024729770.
5. Glycogen Metabolism. [online]. 2007 [vid. 13. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/part2/glycogen.htm>
6. Kevin Ahern's Biochemistry (BB 450/550) at Oregon State University. [online]. 2002 [vid. 13. březen 2013]. Dostupné z: <http://oregonstate.edu/instruction/bb450/fall12/lecture/glycogenoutline.html>
7. RABEN, N., P. PLOTZ a B. J. BYRNE. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Current molecular medicine*. 2002, roč. 2, č. 2, s. 145–166. ISSN 1566-5240.
8. SVAČINA, Š. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén, 2010. ISBN 9788072626762.
9. OZEN, H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2007, roč. 13, č. 18, s. 2541–2553. ISSN 1007-9327.
10. HOFFMANN, G. F. *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. New York: Springer, 2010. ISBN 9783540747239.
11. FERNANDES, J. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vyd. Praha: Triton, 2008. ISBN 9788073870966.
12. Fanconi-Bickel Syndrome; FBS. *Online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2013 [vid. 27. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.omim.org/entry/227810>
13. DI ROCCO, M., D. BUZZI a M. TARO. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myologica*. 2007, roč. 26, č. 1, s. 42–44. ISSN 1128-2460.
14. CHIEN, Y.-H. a W.-L. HWU. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy*. 2007, roč. 1, č. 3, s. 195–201. ISSN 1177-5475.
15. LABRUNE, P., P. T. EBERSCHWEILER, A. M. BOUDJEMLINE, A. HUBERT-BURON, F. PETIT a V. GAJDOS. Natural history of hepatic glycogen storage diseases. *Presse médicale*. 2008, roč. 37, č. 7-8, s. 1172–1177. ISSN 0755-4982. doi 10.1016/j.lpm.2007.09.023.
16. BURLINA, A. a G. P. A. SMIT. Therapeutic measures in GSD IA and IB. In: *EMG Workshop Proceedings 2011*. Germany: Milupa Metabolics, 2011. s. 19–23. ISBN 978-3-9813106-2-7.

17. ZSCHOCKE, J. a G. F. HOFMANN. *Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. Friedrichsdorf, Germany: Schattauer Verlag, 2011. ISBN 9783794528165.
18. SANTER, R., B. STEINMANN a J. SCHAUB. Fanconi-Bickel Syndrome - A Congenital Defect of Facilitative Glucose Transport. *Current Molecular Medicine*. 2002, roč. 2, č. 2, s. 213–227. ISSN 1566-5240.
19. CHOU, J. Y., D. MATERN, B.C. MANSFIELD a Y-T. CHEN. Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase Complex. *Current Molecular Medicine*. 2002, roč. 2, č. 2, s. 121–143. doi 10.2174/1566524024605798.
20. MUNDY, Helen R., Peter C. HINDMARSH, David R. MATTHEWS, James V. LEONARD a Philip J. LEE. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. *Clinical Endocrinology*. 2003, roč. 58, č. 3, s. 332–339. ISSN 1365-2265. doi 10.1046/j.1365-2265.2003.01717.x.
21. Glycosade. *Vitaflor Innovation in Nutrition* [online]. 2013 [vid. 13. března 2013]. Dostupné z: <http://www.vitafloweb.com/products/metabolic-disorders/carbohydrate-metabolism/glycogen-storage-disease-gsd/glycosade/>
22. Glycosade. *Vitaflor Innovation in Nutrition* [online]. 2013 [vid. 13. března 2013]. Dostupné z: [http://www.vitaflousa.com/products/product.aspx?c=Glycogen\\_Storage\\_Disease\\_\(GSD\)&p=Glycosade](http://www.vitaflousa.com/products/product.aspx?c=Glycogen_Storage_Disease_(GSD)&p=Glycosade)
23. CORREIA, C. E., K. BHATTACHARYA, P. J. LEE, J. J. SHUSTER, D. W. THERIAQUE, M. N. SHANKAR, G. P. A. SMIT a D. A. WEINSTEIN. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008, roč. 88, č. 5, s. 1272–1276. ISSN 0002-9165, 1938-3207. doi 10.3945/ajcn.2008.26352.
24. RAKE, J. P., G. VISSER, P. LABRUNE, J. V. LEONARD, K. ULLRICH a G. P. A. SMIT. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European study on glycogen storage disease type I. *European journal of pediatrics*. 2002, roč. 161, s. S20–34. ISSN 0340-6199. doi 10.1007/s00431-002-0999-4.
25. CUPLER, E. J., K. I. BERGER, R. T. LESHNER, G. I. WOLFE, J. J. HAN, R. J. BAROHN a J. T. KISSEL. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle & nerve*. 2012, roč. 45, č. 3, s. 319–333. ISSN 1097-4598. doi 10.1002/mus.22329.
26. HAGEMANS, M. L. C. *Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life*. Enschede: PrintPartners Ipskamp, 2006. ISBN 90-9020644-2.
27. RICHARD, E., G. DOUILLARD-GUILLOUX a C. CAILLAUD. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB life*. 2011, roč. 63, č. 11, s. 979–986. ISSN 1521-6551. doi 10.1002/iub.529.



28. DAGLI, A., CH. P. SENTNER a D. A. WEINSTEIN. Glycogen Storage Disease Type III. [online]. 2010 [vid. 16. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>
29. MAGOULAS, P. L. a A. W. EL-HATTAB. Glycogen Storage Disease Type IV. [online]. 2013 [vid. 18. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>
30. MATERN, D., T. E. STARZL, W. ARNAOUT a Y.-T. CHEN. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *European journal of pediatrics*. 1999, roč. 158, č. 2, s. 43–48. ISSN 0340-6199.
31. ARENAS, J., M. A. MARTÍN a A. L. ANDREU. Glycogen Storage Disease Type V. [online]. 2006 [vid. 20. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/>
32. PEARSON, C. M., D. G. RIMER a W. F. MOMMAERTS. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase. *The American journal of medicine*. 1961, roč. 30, s. 502–517. ISSN 0002-9343.
33. MARTÍN, M. A., J. C. RUBIO, Y. CAMPOS, J. VÍLCHEZ, A. CABELLO a J. ARENAS. Two homozygous mutations (R193W and 794/795 delAA) in the myophosphorylase gene in a patient with McArdle's disease. *Human Mutation*. 2000, roč. 15, č. 3, s. 294–294. ISSN 1098-1004. doi 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3.
34. ANGELINI, C. a C. SEMPLICINI. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Current opinion in pharmacology*. 2010, roč. 10, č. 3, s. 338–345. ISSN 1471-4973. doi 10.1016/j.coph.2010.02.006.
35. LORENZONI, P. J., C. E. SILVADO, R. H. SCOLA, M. LUVIZOTTO a L. C. WERNECK. McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007, roč. 65, č. 3, s. 834–837. ISSN 0004-282X. doi 10.1590/S0004-282X2007000500020.
36. QUINLIVAN, R., A. MARTINUZZI a B. SCHOSER. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010, č. 12. ISSN 1469-493X. doi 10.1002/14651858.CD003458.pub4.
37. DAGLI, Aditi I. a David A. WEINSTEIN. Glycogen Storage Disease Type VI. [online]. 2009 [vid. 24. březen 2013]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5941/>
38. NAKAJIMA, H., N. RABEN, T. HAMAGUCHI a T. YAMASAKI. Phosphofructokinase deficiency; past, present and future. *Current molecular medicine*. 2002, roč. 2, č. 2, s. 197–212. ISSN 1566-5240.
39. TOSCANO, A. a O. MUSUMECI. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update. *Acta Myologica*. 2007, roč. 26, č. 2, s. 105–107. ISSN 1128-2460.
40. DIMAURO, S. a R. SPIEGEL. Progress and problems in muscle glycogenoses. *Acta Myologica*. 2011, roč. 30, č. 2, s. 96–102. ISSN 1128-2460.

41. Hypotonia. *AllRefer Health* [online]. 2012 [vid. 28. březen 2013]. Dostupné z: <http://health.allrefer.com/pictures-images/hypotonia.html>
42. ROY, M., K. BOSE, D. K. PAUL a P. ANAND. Hypophosphatemic Rickets: Presenting Features of Fanconi - Bickel Syndrome. *Case Reports in Pathology* [online]. 2011, roč. 2011. [vid. 1. duben 2013]. ISSN 2090-6781. doi 10.1155/2011/314696. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420661/>.
43. SOGGIA, A. P., M. L. CORREA-GIANNELLA, M. A. H. FORTES, A. M. C. LUNA a M. A. A. PEREIRA. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. *BMC Medical Genetics*. 2010, roč. 11, s. 3. ISSN 1471-2350. doi 10.1186/1471-2350-11-3.
44. STOJKOVIC, T., J. VISSING, F. PETIT, M. PIRAUD, M. C. ORNGREEN, G. ANDERSEN, K. G. CLAEYS, C. WARY, J.-Y. HOGREL a P. LAFORÊT. Muscle glycogenosis due to phosphoglucomutase 1 deficiency. *The New England journal of medicine*. 2009, roč. 361, č. 4, s. 425–427. ISSN 1533-4406. doi 10.1056/NEJMc0901158.
45. Glycogen Storage Disease XV; GSD15. *Online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2013 [vid. 2. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.omim.org/entry/613507?search=GYG1&highlight=gyg1>
46. BURWINKEL, B., J. W. SCOTT, CH. BÜHRER, F. K. H. VAN LANDEGHEM, G. F. COX, C. J. WILSON, D. GRAHAME HARDIE a M. W. KILIMANN. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *American journal of human genetics*. 2005, roč. 76, č. 6, s. 1034–1049. ISSN 0002-9297. doi 10.1086/430840.
47. Protein Kinase, AMP-Activated, Noncatalytic, Gamma 2; PRKAG2. *Online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2013 [vid. 2. duben 2013]. Dostupné z: <http://www.omim.org/entry/602743?search=PRKAG2&highlight=prkag2>
48. SVAČINA, Š. *Klinická dietologie*. Praha: Grada, 2008. ISBN 9788024722566.
49. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG. *Referenční hodnoty pro příjem živin*. Praha: Společnost pro výživu, 2011. ISBN 9788025469873.