

**Α.Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΕΝΕΤΙΚΗ - NUTRIGENETICS**

**ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: κα. ΓΚΟΥΣΚΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ**

**ΦΟΙΤΗΤΕΣ: ΡΟΥΣΣΟΥ ΦΑΝΗ**  
**ΚΑΛΤΣΙΔΗΣ ΔΑΜΙΑΝΟΣ**

**Σητεία, 2011**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

### ABSTRACT:

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

## ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

### 1. Δυσανεξία στη λακτόζη (lactose intolerance) [5, 6]

Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη λακτόζη)

### 2. Δυσανεξία στη σακχαρόζη ή σουκρόζη (sucrose intolerance ή Congenital Sucrase - Isomaltase Deficiency) [14, 15]

Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη σακχαρόζη ή σουκρόζη)

### 3. Δυσανεξία στη φρουκτόζη (hereditary fructose intolerance) [19, 20]

Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη φρουκτόζη)

### 4. Κυαμισμός ή ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της Πηγής:

[http://july.fixedreference.org/en/20040724/wikipedia/Glucose-6-phosphate\\_dehydrogenase\\_deficiency](http://july.fixedreference.org/en/20040724/wikipedia/Glucose-6-phosphate_dehydrogenase_deficiency)

Διατροφικές συστάσεις (Κυαμισμός)

### 5. Γαλακτοζαιμία Δυσανεξία στη γλουτένη ή κοιλιοκάκη (gluten intolerance, celiac disease) [42, 43]

Διατροφικές συστάσεις (Γαλακτοζαιμία)

## ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

### 1. Ομοκυστεινουρία (homocystinuria)

Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη γλουτένη)

**2. Ομοκυστεινουρία (homocystinuria)**

Διατροφικές συστάσεις (Ομοκυστεινουρία)

**3. Αλκαπτονουρία (alkaptonuria) [59, 60]**

Διατροφικές συστάσεις (Αλκαπτονουρία)

**4. Φαινυλκετονουρία (phenylketonuria) [65, 66]**

Διατροφικές συστάσεις (Φαινυλκετονουρία)

**5. Σύνδρομο Lowe (lowe's syndrome) [73, 74]**

Διατροφικές συστάσεις (Σύνδρομο Lowe)

**6. Νόσος Lesch-Nyhan (lesch-nyhan syndrome) [78, 79]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Lesch-Nyhan)

**7. Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου (maple syrup urine disease) [86]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου)

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

**1. Αδρενολευκοδυστροφία (adrenoleukodystrophy) [91, 92]**

Διατροφικές συστάσεις (Αδρενολευκοδυστροφία) [106, 107, 108]

**2. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου (Long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency - LCHADD) [97]**

Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου)

**3. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου A μέσης αλύσου (Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency-MCADD) [102]**

Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου A μέσης αλύσου)

**4. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του ακετυλοσυνενζύμου A μικρής αλύσου (Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency - SCAD) [107]**

Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του ακετυλοσυνενζύμου A μικρής αλύσου)

**5. Ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης (Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency) [110]**

Διατροφικές συστάσεις (Ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης)

## **ΜΕΤΑΛΛΑ – ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**1. Νόσος Wilson (wilson's disease) [114, 115]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Wilson)

**2. Νόσος του Menkes (Menkes disease) [123]**

Διατροφικές συστάσεις (Menkes disease)

## **ΓΛΥΚΟΓΟΝΩΣΕΙΣ**

**1. Νόσος Von Gierke τύπος I (von gierke's disease) [134]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Von Gierke τύπος I)

**2. Νόσος Pompe τύπος II (pompe's disease) [143]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Pompe τύπος II)

**3. Νόσος Cori τύπος III (cori's disease) [150]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Cori τύπος III)

**4. Νόσος Andersen τύπος IV (Andersen's disease) [158]** Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.]

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Andersen τύπος IV)

**5. Νόσος McArdle τύπος V (mcardle's disease) [162]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος McArdle τύπος V)

**6. Νόσος Hers τύπος VI (hers's disease) [167]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Hers τύπος VI)

### **ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

**1. Νόσος Cohen (cohen's syndrome) [171]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Cohen)

**2. Νόσος Prader- Willi (prader-willi syndrome) [176]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Prader- Willi)

**3. Νόσος Simpson- Golabi- Behmel (simpson-golabi-behmel syndrome) [182]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Simpson- Golabi- Behmel)

**4. Νόσος Berdet- Biedl (berdet- biedl syndrome) [186]**

Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Berdet- Biedl)

### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:**

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ:**

Οι περισσότερες ασθένειες έχουν κάποια γενετική προδιάθεση. Αναλύσεις ευρέως φάσματος του γονιδιώματος ανακαλύπτουν γενετικές ποικιλομορφίες που συμβάλλουν σε πολύπλοκες ασθένειες. Ωστόσο, η διατροφική πληροφορία, η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των διατροφικών συμβουλών για την πρόληψη και τη διαχείριση της νόσου, λείπει. Η επιστήμη της Διατροφογενετικής/Διατροφογονιδιωματικής παρέχει στοιχεία σχετικά με τους μηχανισμούς των θρεπτικών συστατικών και των αλληλεπιδράσεων των γονιδίων, στην υγεία και την ασθένεια, που απαιτούνται για την εξατομικευμένη διατροφή.

Στη συγκεκριμένη μελέτη στόχος μας είναι να αναφερθούν γενετικές ασθένειες που εκφράζονται μόνο μετά την κατανάλωση συγκεκριμένων μακρο-και μικροθρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα μπορούμε να ομαδοποιήσουμε τις γενετικές διαταραχές που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία σε έξι διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με το θρεπτικό συστατικό και το μεταβολικό μονοπάτι που εμπλέκεται.

Η πρώτη κατηγορία περιγράφει γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολικά σφάλματα σχετικά με υδαάνθρακες. Η δεύτερη κατηγορία περιγράφει τις γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολικά σφάλματα σχετικά με πρωτεΐνες. Η τρίτη κατηγορία περιγράφει γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολικά σφάλματα που αφορούν τα λιπίδια. Η τέταρτη κατηγορία περιγράφει γενετικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταβολικά σφάλματα που αφορούν το γλυκογόνο και η τελική κατηγορία περιγράφει γενετικές διαταραχές

που οδηγούν σε μεταβολικά σφάλματα που αφορούν τα μέταλλα. Τέλος, περιγράφονται με συντομία τα γονίδια που εμπλέκονται στην παχυσαρκία. Στο τέλος της κάθε κατηγορίας παρέχονται διατροφικές συστάσεις με σκοπό την ελαχιστοποίηση ή την πλήρη κατάργηση των συμπτωμάτων της νόσου τα οποία περιγράφονται.

Πιστεύουμε ότι στο εγγύς μέλλον η επιστήμη της Διατροφογενετικής, θα παρέχει τα απαραίτητα δεδομένα, για την επίτευξη του φιλόδοξου στόχου της βελτιστοποίησης της υγείας ενός ατόμου μέσω της διατροφικής παρέμβασης.

#### **ABSTRACT:**

**Most diseases have a genetic predisposition. Genome-wide association studies are discovering genetic variants that contribute to complex diseases. However, nutrient information, which is essential for the development of dietary advice for prevention and management of disease, is missing. Nutrigenetics / nutrigenomics studies provide data on mechanisms of nutrient and gene interactions in health and disease needed for personalized nutrition.**

**In this particular study we aim to report genetic diseases that are expressed only after the consumption of particular macro and micronutrients. In particular we group genetic disorders found in bibliography in six different categories depending on the nutrient and the metabolic pathway that is involved.**

**The first category describes genetic disorders that lead to metabolic errors concerning carbohydrates. The second category describes genetic disorders that lead to metabolic errors concerning proteins. The third category describes genetic disorders that lead to metabolic errors concerning lipids. The fourth category describes genetic disorders that lead to metabolic errors concerning glycogen and the final category describes genetic disorders that lead to metabolic errors concerning metals. Finally we briefly describe genes that are implicated in obesity. At the end of each category diet plans are provided in order to minimize or completely abolish the symptoms of the disease described.**

**We believe that in the near future nutrigenetics, will provide the necessary stepping stones to achieve the ambitious goal of optimizing an individual's health via nutritional intervention.**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ:**

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος αναμένεται να προκαλέσει επανάσταση στην ιατρική φροντίδα, διατροφική θεραπεία, προληπτική ιατρική, δημόσια υγεία και διατροφική πολιτική. Νέες γονιδιακές τεχνολογίες μας δίνουν την δυνατότητα να εξακριβώσουμε περισσότερα για την σχέση δίαιτας και χρόνιων παθήσεων, μελετώντας τις αλληλεπιδράσεις των τροφών με τα γονίδια σε μοριακό επίπεδο και επιπλέον τους τρόπους που μερικά άτομα ανταποκρίνονται διαφορετικά σε διαφορετικές δίαιτες σύμφωνα με τον προσωπικό τους γονότυπο. Με την αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, οι ερευνητές έχουν εστιάσει στην μελέτη και εξερεύνηση των διαφοροποιήσεων στα γονίδια και στο πως αυτά συνδέονται με την ανθρώπινη υγεία, διατροφή και ασθένεια. Η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος (DNA) το 2001 (Human Genome Project) και η αλματώδης πρόοδος στη Μοριακή Βιολογία, σε συνδυασμό με την Επιστήμη της Διατροφής συντέλεσαν στη δημιουργία μίας νέας επιστήμης η οποία στις μέρες μας εξελίσσεται σε δυο εξίσου σημαντικούς κλάδους: τη Διατροφογενετική και τη Διατροφογονιδιωματική. [1]

Με τον όρο Διατροφογονιδιωματική εννοούμε την επιστήμη η οποία ερευνά τον ρόλο που διαδραματίζουν τα θρεπτικά συστατικά των τροφών που καταναλώνουμε και τον τρόπο με τον οποίο εκφράζονται τα γονίδιά μας, το κατά πόσο δηλαδή η λειτουργία και η έκφραση (μεταγραφή και μετάφραση) των γονιδίων μας επηρεάζεται από τα θρεπτικά συστατικά. Από την άλλη, με τον όρο Διατροφογενετική νοείται η επιστήμη που ερευνά τον τρόπο με τον οποίο



αντιδρά ο οργανισμός μας στα διάφορα θρεπτικά συστατικά ανάλογα με το γονιδιακό υπόβαθρο που διαθέτει. Για παράδειγμα αν σε μία δεδομένη εκδοχή γονιδίου που έχει κάποιος, καταναλώσει μεγάλες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών οξέων, θα αποκτήσει αυξημένες τιμές χοληστερίνης. Ο απώτατος και ουσιαστικός ρόλος της γονιδιακής διατροφής δεν είναι άλλος από την βελτίωση της υγείας του ατόμου και την πρόληψη ασθενειών που έχουν σχέση με την διατροφή. [2]

Σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, οι αρχές που διέπουν το νέο επιστημονικό πεδίο της γονιδιακής διατροφής είναι οι εξής:

- Σε ορισμένα άτομα και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες η διαίτα μπορεί να αποτελεί ένα σοβαρό παράγοντα κινδύνου για έναν αριθμό ασθενειών.
- Συνηθισμένες διαιτητικές ουσίες μπορεί να δράσουν στο ανθρώπινο γονιδίωμα, άμεσα ή έμμεσα με αποτέλεσμα την αλλαγή έκφρασης ή δομής των γονιδίων.
- Ο βαθμός που η διαίτα επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ υγείας και ασθένειας είναι δυνατόν να εξαρτάται από τον ατομικό γονότυπο.
- Μερικά γονίδια που ελέγχονται από την διαίτα είναι πιθανόν να παίζουν ρόλο στην έναρξη, εξέλιξη και σοβαρότητα χρόνιων παθήσεων.
- Η διαιτολογική παρέμβαση βασισμένη στη γνώση των διατροφικών αναγκών, της διατροφικής κατάστασης και του γονότυπου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη, μετριασμό και θεραπεία χρόνιων παθήσεων.

Η ανάπτυξη των επιστημονικών αυτών κλάδων έγινε με σκοπό όχι μόνο να διερευνηθεί η «αλληλεπίδραση» μεταξύ γονιδίων και διατροφής αλλά ταυτόχρονα να βελτιώσει την υγεία και τη ποιότητα της ζωής του ανθρώπου μέσω εξατομικευμένης διαίτας. Οι δίαιτες του κοντινού μέλλοντος θα βασίζονται στη σχέση μεταξύ θρεπτικών μορίων και γενετικών πολυμορφισμών. [3]

Αναμφίβολα υπάρχουν πολλά οφέλη από την γονιδιακή διατροφή για κάθε άτομο ξεχωριστά, για ομάδες ατόμων και για την κοινωνία γενικά. Τα οφέλη περιλαμβάνουν την βελτίωση της ατομικής υγείας, τον αυξημένο ρόλο της

πρόληψης στην διαχείριση της υγείας και εξοικονόμηση χρημάτων όσο αφορά την φροντίδα υγείας μέσω της πρόληψης και επιβράδυνσης των ασθενειών.

Οι τρέχουσες διαιτητικές συμβουλές βασίζονται σε παρατηρήσεις μεγάλων πληθυσμιακών ομάδων. Όμως συμβουλές που είναι ωφέλιμες για την πλειονότητα των ανθρώπων μπορεί να μην έχουν καμία αξία ή ακόμα να είναι και επιζήμιες για μια μειονότητα με διαφορετικό γονότυπο

Συμβουλές και διαιτητικές συστάσεις βασισμένες στον ατομικό γονότυπο θα δίνουν την δυνατότητα σε άτομα να προσαρμόζουν την διατροφή τους για την βελτίωση της υγείας τους και να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων νοσημάτων. Όμως η δίαιτα βασισμένη στα γονίδια δεν θα πρέπει να δοθεί σαν μια γρήγορη θεραπεία για μια ασθένεια. Είναι πιο πιθανόν ότι ειδικά "τροποποιημένες" και σχεδιασμένες δίαιτες για ένα μεγάλο διάστημα θα μειώνουν αποφασιστικά τον κίνδυνο εμφάνισης ενός αριθμού ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα οι ολοένα και αυξανόμενες γνώσεις της επιστήμης αυτής, θα μπορέσουν να αξιοποιηθούν από Διαιτολόγους βασιζόμενοι στο ατομικό γενετικό προφίλ, τις προσωπικές διατροφικές συνήθειες και τον προσωπικό τρόπο ζωής. Έτσι, θα είναι σε θέση να προσφέρουν εξατομικευμένες διατροφικές οδηγίες με σκοπό να μειωθεί αποτελεσματικά ο κίνδυνος για ασθένειες που οφείλονται στη διατροφή, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες διαιτητικές συστάσεις και συμβάλλοντας πλέον ουσιαστικά στην πρόληψη και επιβράδυνση εμφάνισης ασθενειών. [4]

Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιαστούν αναλυτικά οι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές ή ασθένειες που εκδηλώνονται έπειτα από την κατανάλωση κάποιων τροφών. Οι διαταραχές αυτές διαχωρίζονται βάση των μακροθρεπτικών και συγκεκριμένα βάση της έλλειψης ή μειωμένης δραστηριότητας των ενζύμων που οδηγούν στην εκάστοτε ασθένεια.

## **ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ**

Οι διαταραχές στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, αποτελούν ένα σύνολο κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών στις οποίες δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η διάσπαση των υδατανθράκων της εκάστοτε ασθένειας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση τοξικών ουσιών στον οργανισμό εξαιτί-

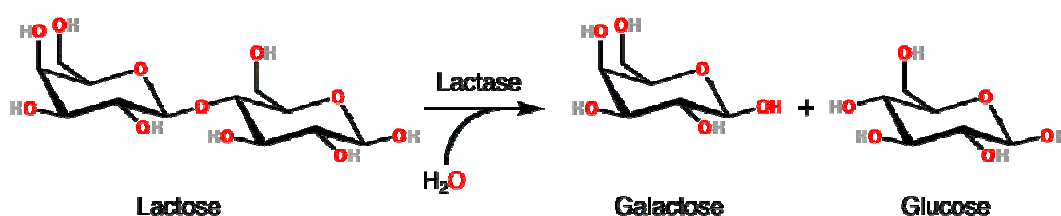
ας της έλλειψης των απαραίτητων ενζύμων που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διάσπασή τους.

## 1. Δυσανεξία στη λακτόζη (lactose intolerance) [5, 6]

Η δυσανεξία στη λακτόζη εμφανίζεται στο 25% του γενικού πληθυσμού στην Ευρώπη [7] και ορίζεται ως η αδυναμία διάσπασης της λακτόζης μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Προκαλείται αποκλειστικά από ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του ενζύμου λακτάση, το οποίο διασπά τη λακτόζη σε γλυκόζη και γαλακτόζη. Αυτή η ενζυμική ανεπάρκεια μπορεί να δημιουργηθεί είτε λόγω κάποιων γενετικών μεταβολικών διαταραχών, είτε λόγω της φυσιολογικής μείωσης της δραστηριότητάς της λακτάσης κατά 5-10% από τη στιγμή που το άτομο απογαλακτίζεται και το γάλα γίνεται λιγότερο σημαντικό στη διατροφή του. [8]

**ΛΑΚΤΟΖΗ:** Η λακτόζη είναι ο κύριος υδατάνθρακας του γάλακτος. Η λακτόζη, ως υδατάνθρακας, αποτελεί πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Επιδρά θετικά στη δραστηριότητα του πεπτικού συστήματος και συμβάλλει στην καλύτερη απορρόφηση πολλών άλλων θρεπτικών συστατικών.

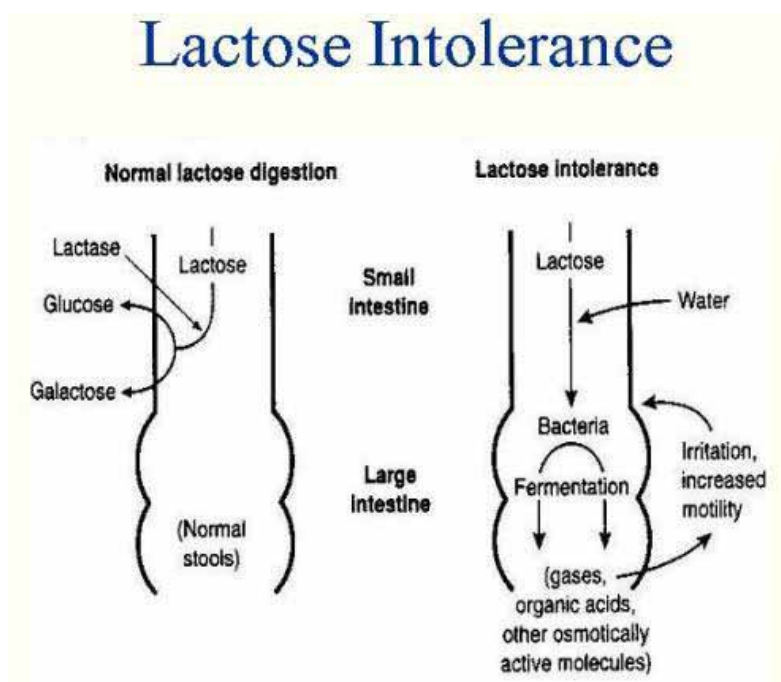
**ΛΑΚΤΑΣΗ:** Η λακτάση είναι μέλος της οικογένειας των β-γαλακτοσιδασών, είναι μια γλυκόσιδη υδρολάση (glycoside hydrolase) και ένας από τους ρόλους της είναι να βοηθάει στην υδρόλυση της λακτόζης στα παράγωγα της, την γλυκόζη και την γαλακτόζη. Στα υγιή άτομα αυτή η διάσπαση- υδρόλυση γίνεται φυσιολογικά σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 1: Υδρόλυση της λακτόζης στα παράγωγα της.

Στα άτομα με μειωμένη δραστικότητα ή ανεπάρκεια λακτάσης, η λακτόζη μη μπορώντας να διασπαστεί αρχίζει να επηρεάζει το έντερο. Η λακτόζη είναι καλή πηγή ενέργειας για τους μικροοργανισμούς στο κόλον, οι οποίοι τη ζυμώνουν σε γαλακτικό οξύ, ενώ παράγεται μεθάνιο (CH<sub>4</sub>) και αέριο υδρογόνο (H<sub>2</sub>). [8]

Τα παραγόμενα αέρια δημιουργούν το αίσθημα δυσφορίας λόγω διάτασης του εντέρου και το ενοχλητικό πρόβλημα του φουσκώματος. Το γαλακτικό οξύ που παράγεται από τους μικροοργανισμούς είναι ωσμωτικά ενεργό και προκαλεί την είσοδο νερού μέσα στο έντερο με αποτέλεσμα τη διάρροια. Εάν η κατάσταση είναι πολύ σοβαρή τα αέρια και η διάρροια εμποδίζουν την απορρόφηση άλλων θρεπτικών συστατικών όπως είναι οι πρωτεΐνες. Τα συμπτώματα λοιπόν της ανεπάρκειας της λακτάσης είναι ο μετεωρισμός, η διάρροια και κοιλιακό άλγος. [9]



Εικόνα 2: Η φυσιολογική και η μη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου κατά τη διάσπαση και απορρόφηση της λακτόζης.

Πηγή: <http://www.celebritydiagnosis.com/2010/06/micro-premie-iosie-duggar-finally-goes-home/>

### **Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη λακτόζη)**

Η σωστή αντιμετώπιση της δυσανεξίας στη λακτόζη, απαιτεί άμεσες διατροφικές αλλαγές που θα πρέπει να αποκτήσει το άτομο έπειτα από τη διάγνωσή της. Δεν είναι απαραίτητο να ακολουθείται μια δίαιτα ελεύθερης λακτό-

ζης, στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί η μειωμένη κατανάλωση τροφών πλούσια σε λακτόζη για να ελαττωθούν τα συμπτώματά της. Πολλά άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη μπορούν να καταναλώνουν 6-12 γρ. λακτόζης χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα, ειδικά όταν καταναλώνεται με τα κύρια γεύματα ή προσλαμβάνεται από γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί αρκετές ζυμώσεις, δηλαδή η λακτόζη έχει μετατραπεί σε γαλακτικό οξύ, το οποίο δεν προκαλεί συμπτώματα. [10, 11]

Λόγω του ότι η λακτόζη είναι ο κυρίως υδατάνθρακας του γάλακτος και τον προϊόντων του είναι απαραίτητο να δοθεί η απαιτούμενη προσοχή σε αυτά τα τρόφιμα. Για αποφυγή των συμπτωμάτων της δυσανεξίας στη γλυκόζη προτείνεται η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά (αν δεν υπάρχουν σοβαρά συμπτώματα), καθώς και η κατανάλωση προϊόντων μειωμένης λακτόζης (γάλατα που έχουν υποστεί επεξεργασία και περιέχουν 70% λιγότερη λακτόζη) ή χωρίς λακτόζη. Ακόμα συνιστάται η χρήση ταμπλέτων λακτάσης, πριν την κατανάλωση προϊόντων γάλακτος, καθώς και τυρί και γιαούρτι που όπως προαναφέρεται δεν περιέχουν λακτόζη. [12]

Άτομα που αποφεύγουν ολοκληρωτικά την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, γεγονός που συνιστάται να αποφεύγεται, θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου, καθώς τα συγκεκριμένα τρόφιμα είναι η κύρια πηγή ασβεστίου, κύριο συστατικό στην ανάπτυξη του ανθρώπινου σκελετού και παίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη της οστεοπόρωσης. Η λακτόζη είναι ένα συχνό πρόσθετο τροφίμων που προσδίδει γεύση και περιέχεται σε τρόφιμα που δεν ανήκουν στα γαλακτοκομικά προϊόντα και για αυτό το λόγο θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στις ετικέτες των τροφίμων. Τέτοια τρόφιμα είναι να βιομηχανοποιημένα κρέατα όπως τα λουκάνικα και τα αλλαντικά, η μαργαρίνη, τα δημητριακά, τα αποξηραμένα φρούτα και τα προπαρασκευασμένα γεύματα. [13]

<b>Γαλακτοκομικά προϊόντα</b>	<b>Περιεκτικότητα σε λακτόζη</b>
Γιαούρτι με χαμηλά λιπαρά, 240 ml	5 g
Γάλα με χαμηλά λιπαρά, 240 ml	11 g
Ελβετικό τυρί, 28 g	1 g

Παγωτό, 120 ml	6 g
Τυρί Cottage , 120 ml	2–3 g

Πίνακας 1

## 2. Δυσανεξία στη σακχαρόζη ή σουκρόζη (sucrose intolerance ή Congenital Sucrase - Isomaltase Deficiency) [14, 15]

Η δυσανεξία στη σακχαρόζη ή πιο κοινά η ανεπάρκεια σουκράσης – ισομαλτάσης κληρονομείται από αυτοσωμικό γονίδιο και είναι εντερική διαταραχή. Ορίζεται ως την αδυναμία διάσπασης της σακχαρόζης και της μαλτόζης, από την ανεπάρκεια ή την μειωμένη δραστικότητα των ενζύμων σουκράσης ή ισομαλτάσης, βασικών συστατικών μιας γλυκοπρωτεΐνης που καλείται σουκράση-ισομαλτάση (SI) , σε φρουκτόζη και γλυκόζη.

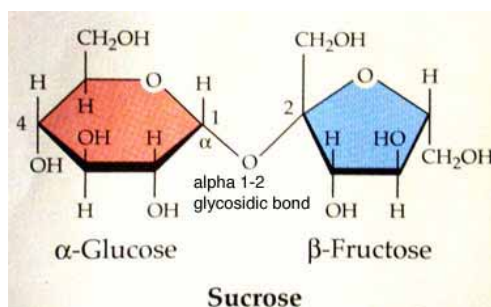
Η μετάλλαξη του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της γλυκοπρωτεΐνης σουκράσης-ισομαλτάσης είναι η αιτία αυτής της διαταραχής. Το γονίδιο SI δίνει εντολές για την παραγωγή του ενζύμου σουκράση-ισομαλτάση. Αυτό είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στο λεπτό έντερο και είναι υπεύθυνο για την διάσπαση της σουκρόζης και της μαλτόζης σε απλά σάκχαρα τα οποία απορροφούνται από το λεπτό έντερο. Η μετάλλαξη αυτή μεταβάλλει τη δομή, διαταράσσει την παραγωγή και εξασθενεί την λειτουργία της σουκράσης-ισομαλτάσης. [16]

Η συγκεκριμένη διαταραχή συνήθως γίνεται εμφανής από τη στιγμή που ένα βρέφος απογαλακτίζεται και αρχίζει να καταναλώνει φρούτα, χυμούς και δημητριακά. Τα κλινικά συμπτώματα είναι κοιλιακό άλγος, φούσκωμα, διάρροια και παραγωγή αερίων. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οδηγήσουν στον υποσιτισμό με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους ή ακόμα και καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη του βρέφους.

**ΣΟΥΚΡΑΣΗ:** Η σουκράση είναι ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της σουκρόζης σε φρουκτόζη και γλυκόζη.

**ΙΣΟΜΑΛΤΑΣΗ:** Η ισομαλτάση είναι ένα ένζυμο που σπάει τους δεσμούς των σακχαριτών, οι οποίοι δεν μπορούν να διασπαστούν από την αμυλάση ή την μαλτάση.

**ΣΟΥΚΡΑΣΗ-ΙΣΟΜΑΛΤΑΣΗ (SI):** Πρόκειται για πρωτεΐνη του εντερικού βλεννογόνου, υπεύθυνη για το μεταβολισμό της διαιτητικής σακχαρόζης και των τελικών προϊόντων πέψης αμύλου. Θεωρείται ότι μερικοί άνθρωποι με αυτήν την διαταραχή μπορούν να καταναλώσουν το άμυλο χωρίς να γίνουν συμπτωματικοί κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι η ενζυμική δραστηριότητα της ισομαλτάσης ποικίλλει ανάλογα με το είδος της μεταλλαγής του γονιδίου της ισομαλτάσης που φέρει ο κάθε ασθενής. [17]



**Εικόνα 3: Αναπαράσταση της σουκρόζης.**

Πηγή: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/glucose/glucosec.htm>

### **Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη σακχαρόζη ή σουκρόζη)**

Οι διατροφικές συνέπειες της νόσου είναι η δυσαπορρόφηση των υδατανθράκων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τελικά ανεπιθύμητη απώλεια βάρους μέχρι και υποσιτισμός. Οι διατροφικές συστάσεις που δίνονται σε αυτή τη νόσο, είναι η αποφυγή κατανάλωσης τροφίμων που περιέχουν σακχαρόζη. Γενικά δεν συνίσταται η κατανάλωση αμυλούχων τροφών κατά το πρώτο έτος της ζωής. Επίσης η χορήγηση σακροσιδάσης [Sacrosidase (Sucraid)] αυξάνει σημαντικά την ανοχή του οργανισμού στη σουκρόζη. Η σακροσιδάση είναι ένα υγρό που παράγεται από *Saccharomyces cerevisiae* και φαίνεται να περιορίζει τα συμπτώματα της διάρροιας, το κοιλιακό άλγος και όλα τα συμπτώματα της διαταραχής αυτής με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η λογική κατανάλωση υδατανθράκων [18].

### **3. Δυσανεξία στη φρουκτόζη (hereditary fructose intolerance) [19, 20]**

Η δυσανεξία στη φρουκτόζη είναι μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Τα συμπτώματα της παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 1956 και η συχνότητα εμφάνισης της είναι 1 στις 20000 γεννήσεις. [21, 22]

Αυτή η διαταραχή οφείλεται στην αδυναμία παραγωγής ενός ενζύμου, της φωσφορικής-1-φρουκτόζης αλδολάσης, (fructose 1-phosphate aldolase) στο έντερο, στο ήπαρ και στους νεφρούς, που διασπά τη φρουκτόζη. Ο μεταβολισμός της φρουκτόζης γίνεται στο ήπαρ σε γλυκόζη ή πιο συχνά σε κάποιο προϊόν του μεταβολισμού της γλυκόζης και συντελεί στο σχηματισμό του γλυκογόνου. Στο ήπαρ με την παρουσία του ενζύμου φρουκτοκινάση μετατρέπεται σε φωσφορική-1-φρουκτόζη η οποία στη συνέχεια διασπάται σε γλυκεραλδεΐδη και διυδροξυ-ακετόνη, αυτές είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν από τους ιστούς σαν πηγή ενέργειας. [23]

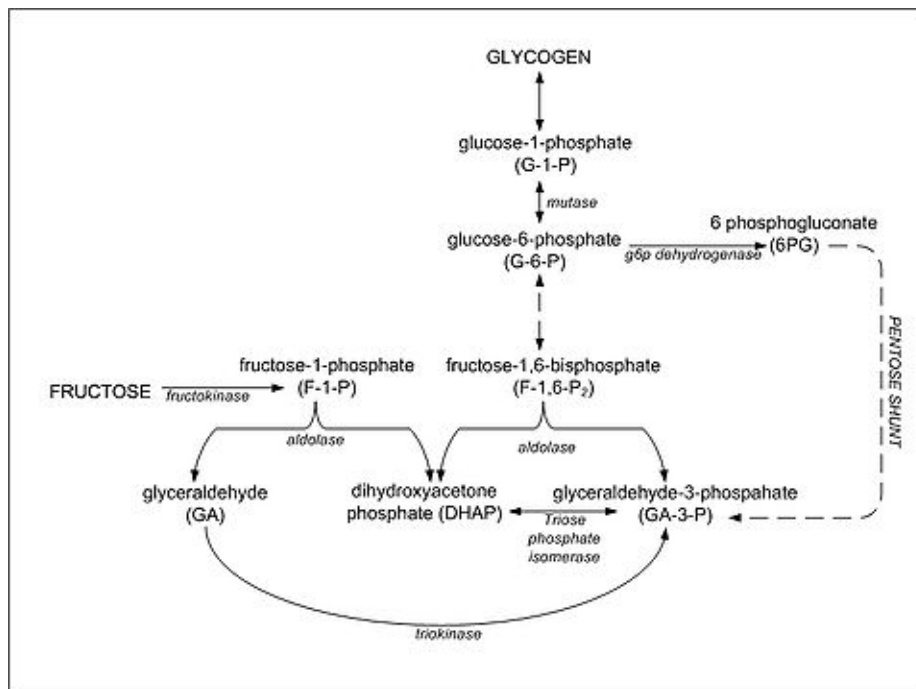
Σε αυτή τη διαταραχή η φωσφορική-1-φρουκτόζη εμποδίζεται από την αλδολάση Β με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διασπαστεί η φρουκτόζη στα παραπάνω παράγωγά της. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της φρουκτόζης στο αίμα και την ελάχιστη παραγωγή γλυκογόνου μέσω αυτού του μεταβολικού μονοπατιού. **[24Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.]**

Τα παραπάνω οδηγούν σε υπογλυκαιμία, ηπατομεγαλία και υπερουρικήμια με τελικό στάδιο την νεφρική ανεπάρκεια. [25]

Στο συγκεκριμένο μεταβολικό μονοπάτι η 1-φωσφορική φρουκτόζη παρουσία της αλδολάσης Β μετατρέπεται σε D-γλυκεριναλδεΐδη και φωσφολυλιωμένη διυδροξυκετόνη. Οι δυο αυτές τριόζες μπορούν είτε να εισέλθουν απευθείας στο γλυκολυτικό είτε στο γλυκονεογεννητικό μονοπάτι είτε στο μονοπάτι σύνθεσης γλυκογόνου.

**ΦΡΟΥΚΤΟΖΗ:** Η φρουκτόζη είναι ένας υδατοδιαλυτός μονοσακχαρίτης που βρίσκεται σε πολλά τρόφιμα. Η φρουκτόζη θεωρείται ο γλυκύτερος μονοσακχαρίτης που βρίσκεται ελεύθερος στη φύση. Μεταφέρεται από τους γλυκομεταφορείς 2 (GLUT 2) στο ήπαρ όπου εκεί γίνεται ο μεταβολισμός της. Ο μεταβολισμός της φρουκτόζης δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα που είναι ευαίσθητα στη γλυκόζη. [26, 27]





Εικόνα 4: Μεταβολισμός γλυκογόνου στην πορεία της γλυκόζης.

Πηγή: <http://en.wikipedia.org/wiki/Fructolysis>

Είναι αρκετά σημαντικό να αναφερθεί μια ακόμη μεταβολική διαταραχή στον μεταβολισμό της φρουκτόζης. Σε αυτή την διαταραχή που ονομάζεται δυσσπορρόφηση της φρουκτόζης (Fructose malabsorption) δεν υπάρχει πρόβλημα με κάποιο ένζυμο αλλά με την ανεπαρκή ικανότητα μεταφοράς της φρουκτόζης. Στα φυσιολογικά άτομα η φρουκτόζη μεταφέρεται από κάποιους ειδικούς μεταφορείς (GLUT-5) που βρίσκονται στα βλεννογόνα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Πρόβλημα παρουσιάζεται όταν η λειτουργία του μεταφορέα αυτού είναι ανεπαρκής με αποτέλεσμα την αύξηση της φρουκτόζης κατά μήκος ολόκληρου του εντέρου που οδηγεί σε προβλήματα του γαστρικού σωλήνα. [28]

### **Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη φρουκτόζη)**

Η πρόληψη και η θεραπεία της παραπάνω ασθένειας απαιτεί μια διατροφή ελλιπή σε τρόφιμα που περιέχουν φρουκτόζη, σορβιτόλη και σουκρόζη. Η σορβιτόλη είναι φυσικό σάκχαρο που βρίσκεται σε διάφορα φρούτα. Χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητικό, γλυκαντική ουσία και συστατικό διόγκωσης σε πολλά προϊόντα αρτοποιίας και ζαχαροπλαστικής. Η σορβιτόλη απορροφάται

μερικώς και μεταβολίζεται ως φρουκτόζη από το ανθρώπινο οργανισμό γι' αυτό θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή. [29, 30]

Η σουκρόζη μεταβολίζεται σε φρουκτόζη και γλυκόζη. Τα νεογέννητα δεν εμφανίζουν συμπτώματα ως τη στιγμή που θα εισέλθουν τρόφιμα πλούσια σε φρουκτόζη, στη διατροφή τους. Πρέπει να περιοριστούν κυρίως οι υδατάνθρακες καθώς και τα τρόφιμα που περιέχουν επιπρόσθετα φρουκτόζη. Τρόφιμα που πρέπει να αποφεύγονται γιατί περιέχουν υψηλά ποσοστά φρουκτόζης είναι τα φρούτα, τα φυσικά γλυκά προϊόντα, τα όσπρια καθώς και το μέλι. Ακόμα, προϊόντα που περιέχουν υψηλά ποσά σερβιτόλης είναι τα μήλα, τα σταφύλια, τα αχλάδια, οι φράουλες, τα βερίκοκα, τα ροδάκινα καθώς και όλοι οι χυμοί που προέρχονται από τα παραπάνω φρούτα. Ιδιαίτερη, όμως, προσοχή πρέπει να δίνεται στις ετικέτες τροφίμων καθώς η φρουκτόζη όπως και η σορβιτόλη έχουν διάφορες χρήσεις στα προϊόντα αρτοποιίας και ζαχαροπλαστικής. [31]

Παρακάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας με τα τρόφιμα που μπορούν να καταναλωθούν ή που δεν επιτρέπεται η κατανάλωση τους:

<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΤΡΟΦΙΜΟΥ</b>	<b>ΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΟΝΤΑΙ</b>	<b>ΤΡΟΦΕΣ ΠΑΠΑΓΟΡΕΥΟΝΤΑΙ</b>
Κρέας	Κόκκινο κρέας, χοιρινό, κοτόπουλο, γαλοπούλα	Όλα τα τρόφιμα που περιέχουν σάκχαρα
Δημητριακά	Όλα όσα δεν περιέχουν ζάχαρη ή φρουκτόζη	Δημητριακά με προσθήκη ζάχαρης, φρουκτόζης ή σορβιτόλης
Φρούτα	Κανένα	Όλα τα φρούτα, οι χυμοί φρούτων και τα προϊόντα που περιέχουν φρούτα
Λίπος	Βούτυρο. Μαργαρίνη, λάδι, σπιτική μαγιονέζα, ντρέσινγκ σαλάτας χωρίς ζάχαρη	Μαγιονέζα, μουστάρδα και ντρέσινγκ με προσθήκη ζάχαρης
Αυγά	Όλα τα είδη	Κανένα
Γάλα	Όλα τα είδη	Γάλατα και γαλακτοκομικά προϊόντα με προσθήκη ζάχαρης
Ξηροί καρποί	Όλα τα είδη	Καραμελωμένοι ξηροί καρποί ή ξηροί καρποί που παρασκευάζονται με ζάχαρη φρουκτόζη ή σορβιτόλη
Ψωμί	Όλα τα είδη ψωμιού που δεν περιέχουν ζάχαρη, φρουκτόζη ή σορβιτόλη ως συστατικό	Όλα τα είδη γλυκών ψωμιών ή τα είδη που παρασκευάζονται με ζάχαρη, φρουκτόζη ή σορβιτόλη
Πατάτες	Λευκές πατάτες	Γλυκοπατάτες
Ζυμαρικά και σούπες	Μακαρόνια, σπαγγέτι, ρύζι και σούπες με ζυμαρικά	Ζυμαρικά που περιέχουν λαχανικά που απαγορεύονται
Ψαριά	Όλα τα φρέσκα ψάρια	Ψάρια επεξεργασμένα με ζάχαρη
Επιδόρπια	Γιαούρτι, κέικ και παγωτά χωρίς ζάχαρη	Όλα τα επιδόρπια που περιέχουν ζάχαρη, φρουκτόζη ή σορβιτόλη
Τυριά	Όλα τα είδη	Κανένα
Λαχανικά	Σπαράγγι, αγκινάρα, πιπεριά, μαρούλι, σπανάκι, σέλινο, ρίζες, βολβοί με εξαίρεση το καρότο	Καρότο, ντομάτα, καλαμπόκι, επεξεργασμένα λαχανικά με προσθήκη ζάχαρης
Άλλα είδη	Καφές, τσάι και σούπες από λαχανικά που επιτρέπονται, αναψυκτικά διαίτης που περιέχουν τεχνητές γλυκαντικές ουσίες, κακάο, αλάτι, πιπέρι και άλλα μπαχαρικά	Κέτσαπ, σάλτσες που περιέχουν ζάχαρη, αναψυκτικά, μέλι, ζελατίνη, μαρμελάδα, σιρόπια, κονσερβοποιημένα

Πίνακας 2

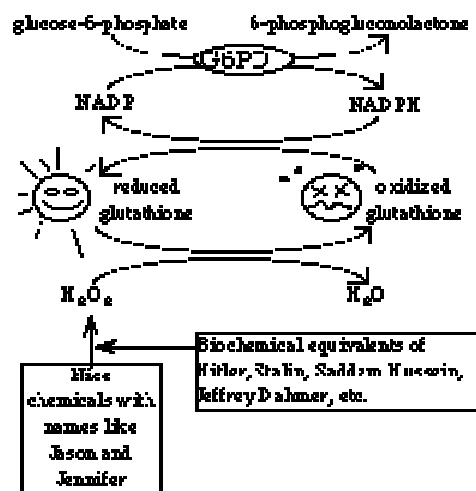
Συστατικά τροφών	Σύνολο Υδατανθράκων	Σύνολο σακχάρων	Ελεύθερο φρουκτόζης	Ελεύθερο γλυκόζης	Σουκρόζη	Φρουκτόζη / Γλυκόζη Ποσοστό	%Φρουκτόζη του συνόλου των σακχάρων
<b>ΦΡΟΥΤΑ</b>							
Μήλο	13,8	10,4	5,9	2,4	2,1	2,5	19,9
Βερίκοκο	11,1	9,2	0,9	2,5	5,9	0,7	63,5
Μπανάνα	22,8	12,2	4,9	5,0	2,4	1,0	20,0
Σταφύλι	18,1	15,5	8,1	7,2	0,2	1,1	1,0
Ροδάκινο	9,5	8,4	1,5	2,0	4,8	0,9	56,7
Ανανάς	13,1	9,9	2,1	1,7	6,0	1,2	60,8
Αχλάδι	15,5	9,8	6,2	2,8	0,8	2,1	8,0
<b>ΛΑΧΑΝΙΚΑ</b>							
Παντζάρια	9,6	6,8	0,1	0,1	6,5	1,0	96,2
Καρότο	9,6	4,7	0,6	0,6	3,6	1,0	70,0
Καλαμπόκι	19,0	3,2	0,5	0,5	2,1	1,0	64,0
Κόκκινο	6,0	4,2	2,3	1,9	0,0	1,2	0,0
Πιπεριά γλυκιά		5,0					
Κρεμμύδι	7,6	5,0	2,0	2,3	0,7	0,9	14,3
Πατάτα	20,1	4,2	0,7	1,0	2,5	0,9	60,3
	27,9	0,5	Tr	Tr	tr	Na	Tr
Σακχαροκάλαμο		13-18	0,2-1,0	0,2-1,0	11-16	1,0	100
Ζάχαρη τεύτλων		17-18	0,1-0,5	0,1-0,5	16-17	1,0	100

Πίνακας 3

#### 4. Κυαμισμός ή ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (favism or glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)

Ο κυαμισμός είναι μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή από την οποία φαίνεται να πάσχουν πάνω από 400 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως. Εμφανίζεται κυρίως στους άντρες, ενώ οι γυναίκες αποτελούν συνήθως υγιείς φορείς [32].

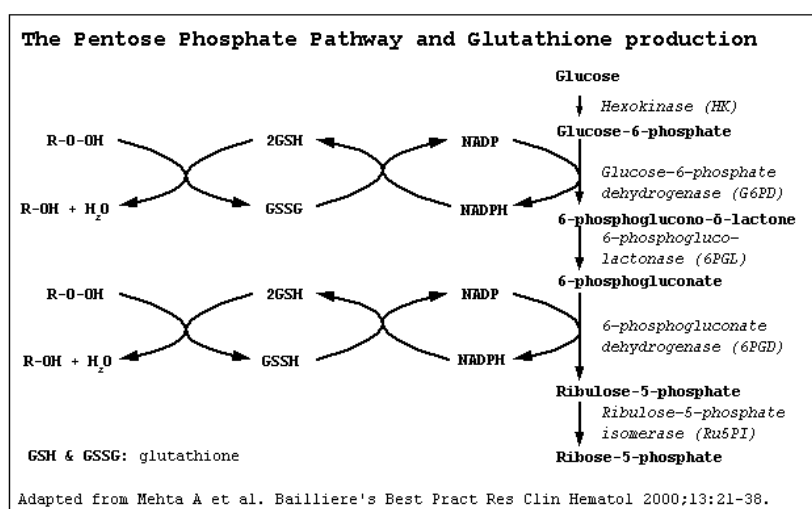
Κληρονομείται με το χρωμόσωμα X και κυρίως χαρακτηρίζεται από οξείες αιμολυτικές κρίσεις έπειτα από την λήψη κάποιων φαρμάκων ή κατανάλωσης συγκεκριμένων οσπρίων. Ο κυαμισμός είναι μια μορφή μακροκυτταρικής αναιμίας, που οφείλεται στην καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση). Αυτό προκαλείται από ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD). Το G6PD είναι ένα ένζυμο που καταλύει το πρώτο βήμα στον οξειδωτικό κλάδο της πορείας των φωσφορικών πεντοζών, ώστε να παραχθεί NADPH, μετατρέποντας την 6-φωσφορική γλυκόζη σε 6-φωσφογλυκόνο-δ-λακτόνη. Η παραγωγή του NADPH είναι σημαντική γιατί εξαιτίας του η γλουταθειόνη διατηρείται στη ανοιγμένη της μορφή (μορφή στην οποία πρέπει να βρίσκεται για να μην παρατηρείται αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) και έτσι εξουδετερώνονται ελεύθερες ρίζες οι οποίες σε διαφορετική περίπτωση (αν δηλαδή η γλουταθειόνη ήταν στην οξειδωμένη της μορφή) θα προκαλούσαν σημαντικές κυτταρικές βλάβες (βλέπε πιο κάτω είκ.). [33, Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.]



Εικόνα 5: μεταβολικό μονοπάτι της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD).

Πηγή: [http://web2.airmail.net/uthman/hemolytic\\_anemia/hemolytic\\_anemia.html](http://web2.airmail.net/uthman/hemolytic_anemia/hemolytic_anemia.html)

Όταν απουσιάζει από τον οργανισμό η G6PD μπορεί να παρουσιαστεί ίκτερος, μαυρισμένα ούρα, μείωση των ποσοτήτων των αιμοσφαιρίων στο αίμα καθώς και οξείες αιμολυτικές κρίσεις που μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και σε θάνατο. Βέβαια αυτό γίνεται μετά από έκθεση στη γύρη ορισμένων φυτών ή την κατανάλωση συγκεκριμένων οσπρίων ή την λήψη ορισμένων φαρμάκων, όπως αντιελονοσιακά και σουλφαμίδες. [34]



Εικόνα 6: Το μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών και η παραγωγή γλουταθειόνης

Πηγή: [http://iulv.fixedreference.org/en/20040724/wikipedia/Glucose-6-phosphate\\_dehydrogenase\\_deficiency](http://iulv.fixedreference.org/en/20040724/wikipedia/Glucose-6-phosphate_dehydrogenase_deficiency)

### Διατροφικές συστάσεις (Κυαμισμός)

Ο κυαμισμός επιτρέπει μια φυσιολογική ζωή, αρκεί να αποφεύγονται οι ένοχες ουσίες. Το πιο σημαντικό μέτρο είναι η αποφυγή φαρμάκων και τροφών που προκαλούν αιμόλυση. Τέτοια τρόφιμα είναι τα κουκιά. Η παρουσία της βικίνης (μη ενζυμικός οξειδωτικός παράγοντας) που είναι ένας γλυκοζίτης πυριμιδίνης των κουκιών, οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίων, αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου, που μπορούν να καταστρέψουν μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων καθώς και άλλα βιομόρια [35].

Επίσης επιβάλλεται η μεγάλη κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε φολικό οξύ γιατί βοηθάει στην παραγωγή ερυθροκυττάρων. [36]

## 5. Γαλακτοζαιμία

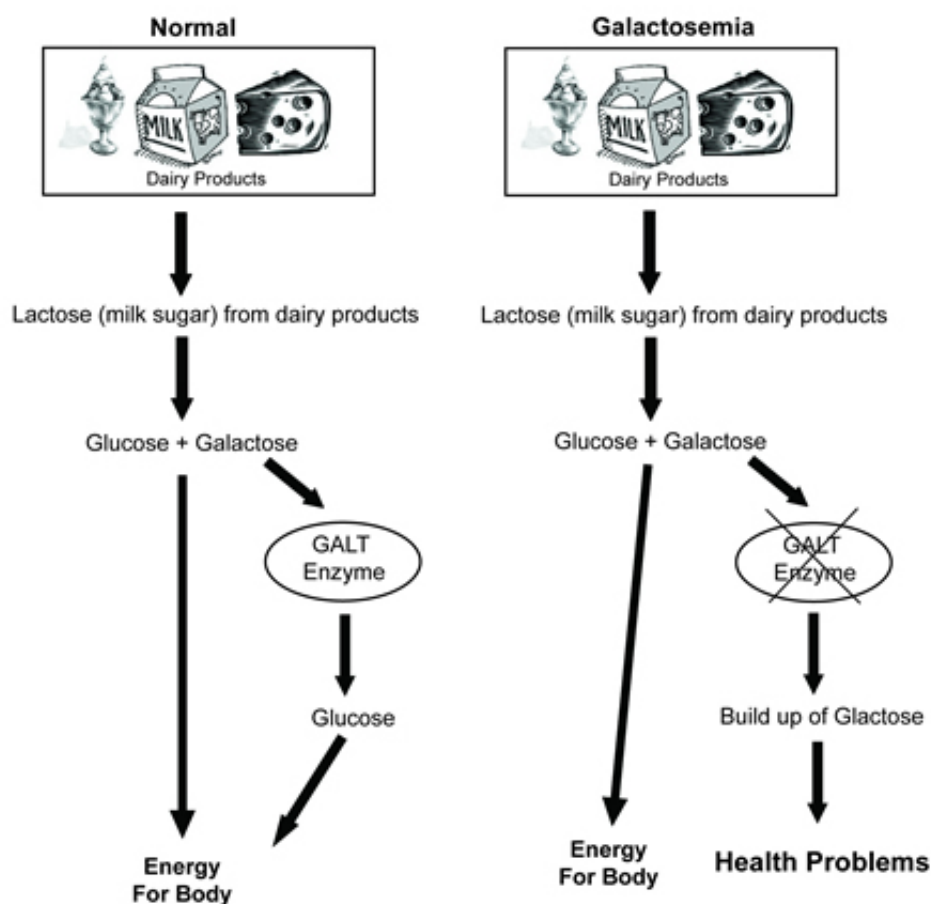
Η γαλακτοζαιμία είναι ένα σχετικά σπάνιο κληρονομικό μεταβολικό νόσημα κληρονομούμενο με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Συναντάται σε πολύ μικρό ποσοστό αφού εμφανίζεται κατά 1 στις 30 - 60.000 γεννήσεις. [37]

Είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας ενός από τρία πιθανά ένζυμα που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γαλακτόζης και για αυτό δεν πρέπει να συγχέεται με την δυσανεξία στην λακτόζη. Τα πιθανά αυτά ένζυμα είναι η γαλακτόζη-1-φωσφατο-ουριδιλ-τρανσφεράση galactose-1-phosphate uridylyl transferase (classic galactosemia), η γαλακτοκινάση (galactokinase deficiency) και η UDP galactose epimerase (galactose epimerase deficiency). [38]

Η κλασική γαλακτοζαιμία οφείλεται σε μια ανωμαλία στον μεταβολισμό της γαλακτόζης σε γλυκόζη εξαιτίας της έλλειψης ενός, από τα απαραίτητα για αυτές τις ενέργειες, ένζυμο, την ουριδυλοτρανσφεράση της 1- φωσφορικής γαλακτόζης. Η ενζυμική ανεπάρκεια έχει ως συνέπεια την συσσώρευση της γαλακτόζης ή της 1 φωσφορικής γαλακτόζης galactose-1-phosphatase στους ιστούς. Η συσσώρευση της galactose-1-phosphatase στο ενδοκυτταρικό υγρό θεωρείται υπαίτια για την κλασική γαλακτοζαιμία. Τα συμπτώματα της είναι η υπογλυκαιμία, εμέτους, διάρροια, ηπατοσπληνομεγαλία, καταρράκτης, λήθαργος. Όσοι καταφέρουν να επιβιώσουν χωρίς δίαιτα εμφανίζουν διανοητική καθυστέρηση, υπογλυκαιμία, ηπατική κίρρωση, υπέρταση και ασκίτη. [39]

**ΓΑΛΑΚΤΟΖΗ:** Με το όνομα γαλακτόζη, (galactose), καλείται ένας υδατάνθρακας, μονοσακχαρίτης που σπάνια απαντάται ελεύθερος στη φύση, και που ενώνεται με τη γλυκόζη προκειμένου να σχηματίσει τη λακτόζη. Η γαλακτόζη παράγεται από τη διάσπαση της λακτόζης από πεπτικά ένζυμα. [40]

## GALACTOSEMIA



Εικόνα 7: Εξέλιξη της γαλακτόζης σε άτομα φυσιολογικά ή που πάσχουν από γαλακτοζαιμία

Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/Parents/otherdisorders/Galactosemia.html>

### Διατροφικές συστάσεις (Γαλακτοζαιμία)

Για την αντιμετώπιση της γαλακτοζαιμίας απαιτείται αλλαγή διατροφικής συμπεριφοράς. Ισχύουν οι ίδιες διατροφικές οδηγίες όπως και στην δυσανεξία στη λακτόζη αφού όταν αυτή μεταβολίζεται δίνει μόρια γλυκόζης και γαλακτόζης. Απαιτείται και σε αυτή την περίπτωση η αποφυγή κατανάλωσης γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων καθώς και τροφών που περιέχουν λακτόζη ή εναλλακτικά κατανάλωση προϊόντων μειωμένης ή ελεύθερης λακτόζης. [38]

Στα συμπτωματικά βρέφη δίνονται υποκατάστατα γάλακτος με βάση τη σόγια επειδή περιέχουν άλλους απλούς υδατάνθρακες όπως μαλτόζη. Προσοχή πρέπει να δίνεται στα φρούτα και στα λαχανικά, τα οποία περιέχουν αξιόλογα ποσά γαλακτόζης και πρέπει να λαμβάνονται σε περιορισμένες ποσότητες. Πιο συγκεκριμένα πρέπει να αποφεύγονται τα καρπούζια, οι ντομάτες, οι



χουρμάδες και οι καυτερές πιπεριές γιατί περιέχουν πολύ υψηλή συγκέντρωσης γαλακτόζης. [41]

Γενικά τα άτομα με αυτού του είδους τις μεταβολικές διαταραχές θα πρέπει να δίνουν προσοχή πάντα στις ετικέτες των τροφίμων.

<b>Τρόφιμα που περιέχουν ποσότητες γαλακτόζης και δεν επιτρέπονται</b>	
Βούτυρο	Βουτυρόγαλα
Ασβέστιο καζεϊνικού	Καζεΐνη
Άπαχο γάλα	Κρέμα
Σκόνη γάλακτος/ πρωτεΐνη γάλακτος	Garbanzo φασόλια
<b>Υδρολυμένη πρωτεΐνη από καζεΐνη ή ορό γάλακτος</b>	
Γαλακταλβουμίνη	Λακτόζη
Γάλα και γαλακτικά στερεά	Σοκολατούχο γάλα
Άπαχη σκόνη γάλακτος & στερεά	Τυρί
Εντόσθια κρέατος	Σερμπέτι
Καζεϊνικό νάτριο	Sour cream
Ξινόγαλα	Γιαούρτι
	Παγωτό
<b>Η περιεκτικότητα σε γαλακτόζη ορισμένων από αυτά τα τρόφιμα παρέχεται ως αναφοράς για εσάς</b>	
<b>Item</b>	<b>Mg Γαλακτόζη/100 ml</b>
Αγελαδινό γάλα	227
Μητρικό γάλα	350
<b>Infant formula:</b>	
Απομονωμένη πρωτεΐνη σόγιας	1.5
Υδρόλυμα καζεΐνης	6-7.5
Ολοκληρωμένη καζεΐνη	184
Τυρί cheddar	38-48
Φρούτα και λαχανικά	<0.5-35
<b>Legumes, cooked:</b>	
Garbanzo	444

Baby lima	175
Νεφρό	153
Φακές	116
Σόγια	44
Φασόλια Pinto	43

Πίνακας 4

## ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

Οι διαταραχές στον μεταβολισμό των αμινοξέων, των βασικών συστατικών των πρωτεϊνών, αποτελούν ένα σύνολο κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών στις οποίες κάποιο από τα βασικά αμινοξέα της εκάστοτε ασθένειας, δεν μπορεί να διασπαστεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση τοξικών μορίων στον οργανισμό εξαιτίας της έλλειψης των απαραίτητων ενζύμων που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διάσπασή τους.

### 1. Δυσανεξία στη γλουτένη ή κοιλιοκάκη (gluten intolerance, celiac disease) [42, 43]

Η κοιλιοκάκη (επίσης γνωστή ως εντεροπάθεια ευαίσθητη στη γλουτένη ή δυσανεξία γλουτένης) είναι μια παθολογική κατάσταση του λεπτού εντέρου, προερχόμενη από μια σύνθετη ανοσολογική απάντηση που προκαλείται από τη γλουτένη. Συγκεκριμένα η κοιλιοκάκη είναι ένα σύνδρομο δυσαπορρόφησης, που προκαλείται από την γλιαδίνη, η οποία αποτελεί ένα πρωτεϊνικό τμήμα της γλουτένης. [44**Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**]

Οι αρχικές εκτιμήσεις για την συχνότητα εμφάνισης της νόσου ήταν περίπου 1 στα 5000 άτομα, όμως νέες μελέτες αποδεικνύουν ότι περίπου 1 στους 2 ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχει από την ασθένεια δίχως να έχει διαγνωστεί. [45]

Τα συμπτώματα είναι ποικίλα και μπορεί να σχετίζονται με γαστρεντερικά ευρήματα, όπως διάρροια, ευερεθιστότητα και ενοχλήσεις του εντέρου, ανορεξία, δυσανεξία στη λακτόζη ή λιγότερο πιθανό είναι να σχετίζονται με μη γα-

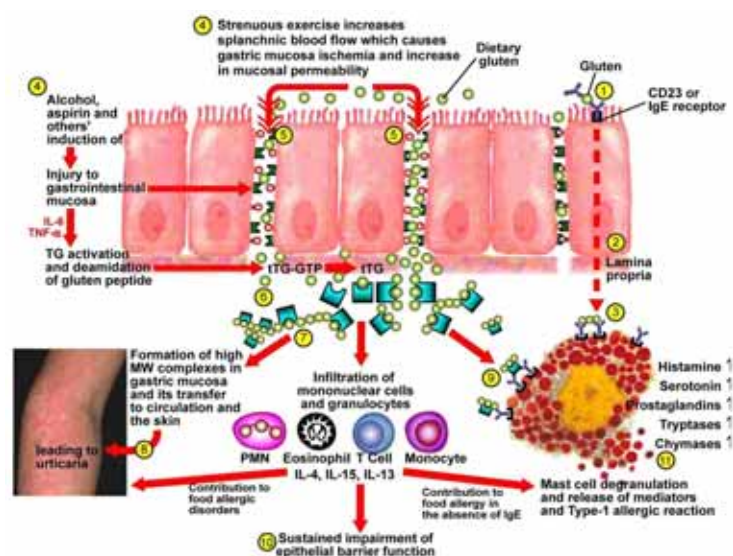
στρεντερικά ευρήματα όπως ημικρανίες, αναιμία, κατάθλιψη, οστεοπόρωση κ.α., κάνοντας δύσκολη την διάγνωση της ασθένειας. [46]

**ΓΛΟΥΤΕΝΗ:** Η γλουτένη είναι μια αποθηκευτική πρωτεΐνη και ειδικότερα μίγμα πρωτεϊνών που βρίσκεται στο σιτάρι και σε άλλα δημητριακά, όπως η σίκαλη, το κριθάρι και η βρώμη. [14]

Στην κοιλιόκακη, η γλουτένη στα τρόφιμα οδηγεί σε καταστροφή του βλενογόνου του εντέρου, η οποία με τη σειρά της εμποδίζει τη σωστή πέψη και απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών στον οργανισμό. Το αποτέλεσμα είναι ουσιαστικά χρόνιος υποσιτισμός με ανεπάρκεια θερμίδων και απαραίτητων θρεπτικών ουσιών, όπως πρωτεΐνες, βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία. [47]

**ΓΛΙΑΔΙΝΗ:** Η γλιαδίνη αποτελεί ένα πρωτεϊνικό τμήμα της γλουτένης. Αυτή απαντάται σχεδόν σε όλα τα δημητριακά, εκτός από το ρύζι και το καλαμπόκι.

Η κοιλιόκακη δεν αποτελεί αλλεργία. Μια αλλεργική αντίδραση εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος παράγει αντισώματα απέναντι σε μια φυσιολογικά αβλαβή ουσία από τα τρόφιμα ή το περιβάλλον, την οποία αντιμετωπίζει σαν να ήταν παθογόνος. Τα κλασικά συμπτώματα της κοιλιόκακης, η οποία δεν έχει ακόμα αντιμετωπισθεί, σχετίζονται με τη δυσαπορρόφηση της τροφής, που οδηγεί σε διάρροια, κράμπες του εντέρου και φούσκωμα, και με υποσιτισμό ο οποίος προκαλεί, μεταξύ άλλων, απώλεια βάρους στους ενήλικες, προβλήματα ανάπτυξης στα παιδιά, αναιμία και ασθένειες των οστών. [48, 49]



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογίας των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (τύπου 1 αλλεργία) στο έντερο

### **Διατροφικές συστάσεις (Δυσανεξία στη γλουτένη)**

Όταν οι άνθρωποι με κοιλιοκάκη ακολουθούν μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ο βλεννογόνος του εντέρου βαθμιαία επιδιορθώνεται και επανέρχεται η φυσιολογική λειτουργία. [47]

Τα αποτελέσματα μπορούν να αλλάξουν τη ζωή πολλών ανθρώπων, δεδομένου ότι ο οργανισμός θεραπεύεται και τα συμπτώματα εξαφανίζονται. Η γλουτένη βρίσκεται στο σιτάρι, στη σίκαλη, στο κριθάρι και στη βρώμη, συστατικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή πολλών καθημερινών τροφίμων, όπως το ψωμί, τα δημητριακά πρωινού, τα ζυμαρικά, η πίτσα, οι διάφορες ζύμες, το κέικ και τα μπισκότα. Δεν πρόκειται, όμως, για τόσο απλό θέμα, καθώς τα σιτηρά που περιέχουν γλουτένη χρησιμοποιούνται επίσης ως συστατικά στα αλεύρια και τις σάλτσες και βρίσκονται σε μερικά προϊόντα κρέατος, όπως τα λουκάνικα και τα μπιφτέκια. Το ρύζι, οι πατάτες και το καλαμπόκι δεν περιέχουν γλουτένη και υπάρχουν πολλά ειδικά ελεύθερα γλουτένης προϊόντα που είναι τώρα διαθέσιμα για τους ανθρώπους με κοιλιοκάκη. Το να ακολουθήσεις μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης μπορεί να είναι χρονοβόρο και ενοχλητικό, αλλά υπάρχουν πολλοί διαθέσιμοι τρόποι αντιμετώπισης για τους ανθρώπους που έχει διαγνωστεί ότι έχουν κοιλιοκάκη. Ένας επιστήμονας διαιτολόγος θα βοηθήσει να προσδιοριστούν τα κατάλληλα τρόφιμα και να δημιουργηθεί μια εύγευστη, ισορροπημένη δίαιτα, η οποία να συνάδει με τον τρόπο ζωής του ατόμου. Υπάρχουν, επίσης, κατάλογοι που περιέχουν ενημερωμένες πληροφορίες για τα προϊόντα του εμπορίου που είναι ελεύθερα γλουτένης και μπορούν να περιληφθούν ακίνδυνα στο διαιτολόγιο ενός πάσχοντα. Δεν είναι ακόμα γνωστό για ποιο λόγο ορισμένοι άνθρωποι αναπτύσσουν κοιλιοκάκη, αλλά φαίνεται ότι υπάρχει κάποιο οικογενειακό υπόβαθρο. Αυτή τη στιγμή, η μόνη συνιστώμενη προληπτική δράση είναι να αποφεύγεται η εισαγωγή τροφίμων που περιέχουν σιτάρι στη δίαιτα ενός μωρού τουλάχιστον για τους έξι πρώτους μήνες ζωής. [50, 51]

Συμπερασματικά η δίαιτα που ακολουθείται για την θεραπεία της νόσου, αποκλείει όλα τα δημητριακά που περιέχουν γλουτένη (σιτάρι, βρώμη, κριθάρι, σίκαλη). Αντιθέτως μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλεύρι από καλαμπόκι, ρύζι, πατάτες, σόγια ή σιτάλευρο των οποίων έχει αφαιρεθεί η γλουτένη. Συνεπώς

κύριος στόχος της δίαιτας και μοναδική θεραπεία του προβλήματος είναι η μόνιμη απομάκρυνση της γλουτένης. [51]

Στην περίπτωση αυτή, η ζωή και ο τρόπος διατροφής πρέπει να αλλάξει ριζικά. Το ψωμί, τα μακαρόνια, τα μπισκότα ή τα κορν-φλέικς που ένας μέσος άνθρωπος τα καταναλώνει άφοβα απομακρύνονται από το διαιτολόγιο ή τουλάχιστον αντικαθίστανται με άλλα επιτρεπόμενα. [45]

Οι πάσχοντες θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να διαβάζουν τις ετικέτες τροφίμων, καθώς τα προϊόντα των απαγορευμένων δημητριακών είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα, αλλά και η προσθήκη τους σε προπαρασκευασμένα τρόφιμα, πολύ συχνή. [52]

Τέλος οι πάσχοντες αλλά και οι οικογένειές τους χρειάζονται συνεχή ενθάρρυνση και ψυχική ενδυνάμωση. Θα πρέπει όλη στην οικογένεια να είναι πολύ προσεκτικοί και σχολαστικοί κατά την αγορά των τροφίμων, καθώς και στην επιλογή των κατάλληλων γευμάτων σε εξωτερικούς χώρους, όπως εστιατόρια κ.α.



**Εικόνα 9: Έντερο ατόμου σε κοιλιοκάκη**

Πηγή: <http://pumachaussures.net/wfs/symptoms%20of%20celiac%20disease%20in%20babies.html>

### ΕΠΙΤΡΕΠΟΜΕΝΕΣ ΤΡΟΦΕΣ:

Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα χωρίς προσμίξεις, φρέσκο, εβαπορέ, σε σκόνη, συμπυκνωμένο, πλήρες ή αποβουτυρωμένο, κρέμες από γάλα, καλαμποκάλευρο ή ριζάλευρο, γιαούρτι, άσπρα τυριά, κρεμμώδη cottage cheese. Όλων των ειδών φρέσκα ή κατεψυγμένα κρέατα, πουλερικά, ψάρια, και σε κονσέρβα, αυγά. Ψωμί, φρυγανιές, κράκερς κτλ. παρασκευασμένα από ελεύθερα γλουτένης αλεύρα (καλαμποκάλευρο, ρυζάλευρο, πατατάλευρο, αλεύρι από σόγια). Πατάτες, γλυκοπατάτες, ρύζι, καλαμπόκι, χυλός από καλαμπόκι. [45]

Όλα τα φρέσκα, κατεψυγμένα ή σε κονσέρβα λαχανικά (χωρίς σάλτσα), καθώς και όλα τα όσπρια. Όλα τα φρέσκα φρούτα, κατεψυγμένα ή σε κονσέρβα και οι χυμοί τους. Λάδι, βούτυρο, μαργαρίνη, φυστικοβούτυρο, μπέικον, ελιές. Καφές, τσάι, αναψυκτικά, κακάο, αφού αναγνωριστεί η ετικέτα τους. Ζελέ, μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη, σοκολάτα, παγωτά (προσοχή στην ετικέτα των τροφίμων για την σύνθεση τους) Πουτίγκα ρυζιού, πουτίγκα καλαμποκιού ή κέικ παρασκευασμένα από τα επιτρεπόμενα αλεύρια. Σάλτσες παρασκευασμένες από κρέμα γάλακτος, αλεύρι καλαμποκιού ή άλλα επιτρεπόμενα ειδικά αλεύρια χωρίς γλουτένη. Αποσταγμένα αλκοολούχα ποτά και κρασί. Γνήσια μπαχαρικά και αρώματα, αλάτι, μουστάρδα από σκόνη, ξύδι, πιπέρι, πιπεριές. [49, 52]

### ΑΠΑΓΟΡΕΥΜΕΝΕΣ ΤΡΟΦΕΣ

Κρέμες που περιέχουν αλεύρι, κορνφλάουρ, ροφήματα σοκολάτας. Ορισμένα τυριά που περιέχουν μαστίχα βρώμης ως συστατικό τους. Κατεργασμένα κρέατα που περιέχουν σιτάρι, κριθάρι, βρώμη ή σίκαλη. Αλλαντικά άγνωστης σύστασης. Κανονικό ψωμί από σιτάρι ή σίκαλη, καθώς και οτιδήποτε περιέχει αλεύρο



από τα απαγορευμένα πχ κουλουράκια, φρυγανιές, κέικ, σάντουιτς, τοστ. Μακαρόνια, σπαγγέτι, φιδές, χυλοπίτες, κριθαράκι και άλλες πάστες ζυμαρικών. Δημητριακά εμπορίου που περιέχουν γλουτένη. Λαχανικά σε κονσέρβα με σάλτσα, φασόλια σε κονσέρβα, έτοιμες σαλάτες. Κατεργασμένα φρούτα με προϊόντα που περιέχουν γλουτένη. Όλα τα είδη εμπορίου τύπου snack (γαρι-

δάκια κ.τ.λ.). Μπύρα, τζίν, ουίσκι, βότκα, λευκό ξύδι (πάντα πρέπει να ελέγχετε την ετικέτα). Σούπες εμπορίου, επιδόρπια και γλυκά εμπορίου (καραμέλες) που συνήθως περιέχουν σαν συστατικό τους γλουτένη. Ορισμένα μπαχαρικά και καρυκεύματα κατεργασμένα, έτοιμες σάλτσες, οι σάλτσες των κονσερβών. [49, 52]

## 2. Ομοκυστεινουρία (homocystinuria)

Η ομοκυστεινουρία είναι μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή στον μεταβολισμό της μεθειονίνης που μεταφέρεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Ο επιπολασμός της νόσου στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται περίπου σε 1:200000 με 1:335000 άτομα. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρουσιάζεται σε κάποιες χώρες της Β. Ευρώπης με επιπολασμό 1:30000 κατά μέσο όρο. [53]

Η κύρια αιτία εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου είναι η ανεπάρκεια του ενζύμου συνθάση β της κυσταθειονίνης [cystathionine β-synthase (CBS)]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ολοκλήρωσης του μεταβολικού μονοπατιού της μεθειονίνης σε κυστεΐνη με αποτέλεσμα την αύξηση της ομοκυστεΐνης και μεθειονίνης στον ορό του αίματος και στα ούρα. [54]

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι η πρῶιμη αθηροσκλήρωση καθώς και η στεφανιαία νόσος, οι διαταραχές στο ΚΝΣ, στο συνδετικό ιστό και η πνευματική καθυστέρηση. Η διάγνωση της γίνεται από την αύξηση των τιμών της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα ή στα ούρα. Ο κύριος στόχος για την αντιμετώπιση της είναι η μείωση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στο σώμα. [55]

**ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ:** Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, σχηματιζόμενο κατά τον μεταβολισμό της μεθειονίνης της προσλαμβανόμενης με τις πρωτεΐνες της τροφής. [56]

Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης, ακολουθεί δύο οδούς: αυτή της επαναμεθυλίωσης, στην οποία δρουν τα ένζυμα συνθετάση της μεθειονίνης (MS) και MTHFR και συμμετέχουν το φολικό οξύ και η βιταμίνη B12, και εκείνη της διαθείωσης, με την δράση των ενζύμων CBS και τη συμμετοχή της βιταμίνης B6.

### Διατροφικές συστάσεις (Ομοκυστεϊνουρία)

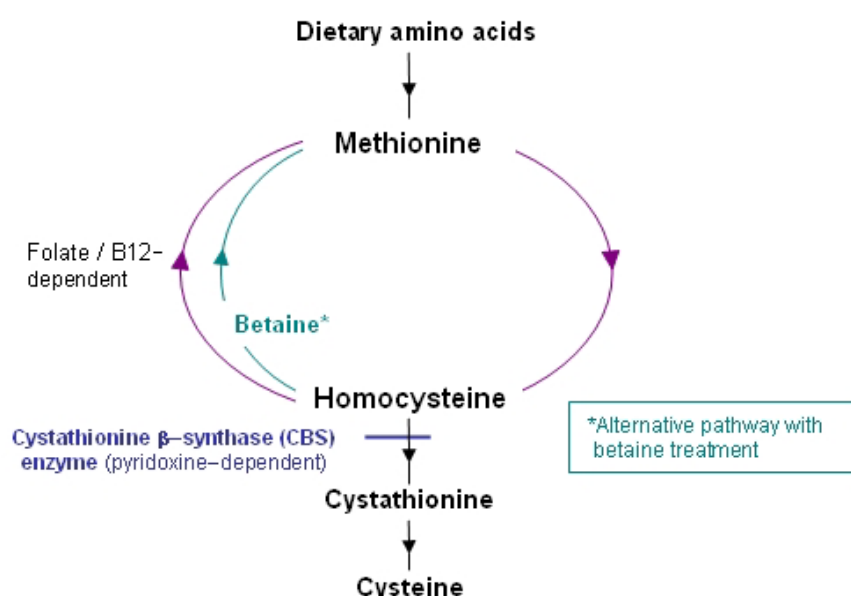
Η αντιμετώπιση της ομοκυστεϊνουρίας στοχεύει στην μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης. Αρχικά προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος, καθιερώθηκε μια δίαιτα φτωχή σε μεθειονίνη, γεγονός εξαιρετικά δύσκολο να υλοποιηθεί. Με επιπλέον έρευνες επικράτησε ένας αποτελεσματικότερος και πιο εφικτός τρόπος για την αντιμετώπιση της ασθένειας, ενισχύοντας per os τους ασθενείς με τα απαιτούμενα μικροθρεπτικά συστατικά. [54, 57, 58]

Αυτός ο τρόπος αντιμετώπισης διαβαθμίζεται ανάλογα με την βαρύτητα της ασθένειας και την ανταπόκριση του πάσχοντος ατόμου σε τρία βασικά στάδια: την αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε φολικό οξύ, τον εμπλουτισμό των τροφών με βιταμίνες καθώς και με την επιπλέον εξωτερική χορήγηση φολικού οξέος, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> μεμονωμένα ή συνδυαστικά. [58, 59]

*Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη B12:* αυτή η βιταμίνη απαντάται κυρίως στα ζωικής προέλευσης προϊόντα όπως στο γάλα, συκώτι, αυγά, μοσχάρι, κοτόπουλο, ψάρια.

*Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη B6:* μοσχάρι, συκώτι, αυγά, δημητριακά και όσπρια.

*Τροφές πλούσιες σε φολικό οξύ:* μοσχάρι, συκώτι, αυγά, δημητριακά και όσπρια.



Εικόνα 10: Μεταβολικό μονοπάτι της μεθειονίνης



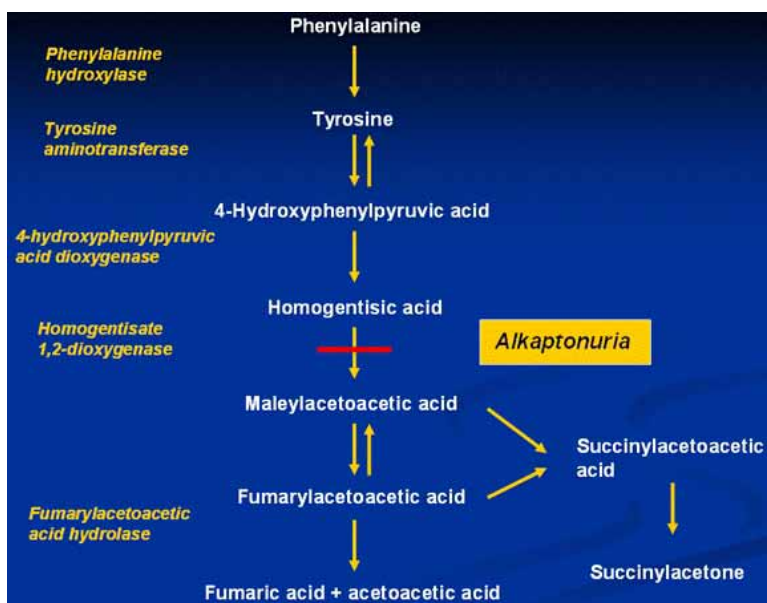
### 3. Αλκαπτονουρία (alkaptonuria) [59, 60]

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1:100000 και 1:250000 άτομα. Συχνότερη εμφάνιση της νόσου παρουσιάζεται στην Σλοβακία που έχει επίπτωση 1:19000 άτομα. [61]

Η αλκαπτονουρία είναι μια κληρονομική ανωμαλία του μεταβολισμού των αμινοξέων και μεταβιβάζεται ως ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό. Η ανωμαλία αυτή προκαλείται από την έλλειψη της οξειδάσης του ομογεντισικού, ένα ένζυμο το οποίο βοηθάει στην μετατροπή του ομογεντισικού οξέος (homogentisic acid (HGA)) κατά την αποικοδόμηση της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης. [62]

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση και απέκκριση του ομογεντισικού οξέος στα ούρα σε μία ένωση η οποία μοιάζει με την μελανίνη (τα ούρα μαυρίζουν λόγω της οξειδωσής του). Κάποια ακόμα χαρακτηριστικά της αλκαπτονουρίας είναι η ωχρόνωση, ένας μαύρο-μπλε χρωματισμός του συνδετικού ιστού που προκαλείται από την συσσώρευση του HGA και των προϊόντων οξειδωσής του, καθώς και η αρθρίτιδα. [63]

Τα συμπτώματα σε άτομα που πάσχουν από την συγκεκριμένη νόσο είναι μαύρος χρωματισμός των ούρων, δερματικοί και σκελετικοί χρωματισμοί καθώς και πόνοι στις αρθρώσεις. [64]



Εικόνα 11: Μεταβολικό μονοπάτι της φαινυλαλανίνης

Παρατηρώντας το παραπάνω σχήμα φαίνονται όλα τα ένζυμα και οι διοξυγονάσες που λαμβάνουν χώρα στην αποικοδόμηση της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης και πως η έλλειψη του ενζύμου που καταλύει τη διάσπαση του ομογεσιντικού οξέος επηρεάζει αυτές τις αντιδράσεις.

#### **Διατροφικές συστάσεις (Αλκαπτονουρία)**

Δεν υπάρχει θεραπεία που να έχει αποδειχθεί για την πρόληψη ή αντιμετώπιση της αλκαπτονουρίας. Οι γενικές συστάσεις που δίνονται βάσει της παθοφυσιολογίας της ασθένειας για μείωση της παραγωγής HGA, είναι δίαιτα φτωχή σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη αλλά χωρίς αυστηρό περιορισμό τους διότι μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητα αποτελέσματα πολλές φορές κρίσιμα για τον οργανισμό. [62]

Επιπλέον, οι υψηλές δόσης βιταμίνης C μειώνουν το σκούρο χρώμα στα ούρα χωρίς όμως να λαμβάνει μέρος στον μεταβολικό μονοπάτι της τυροσίνης-φαινυλαλανίνης. [62]

#### **4. Φαινυλκετονουρία (phenylketonuria) [65, 66]**

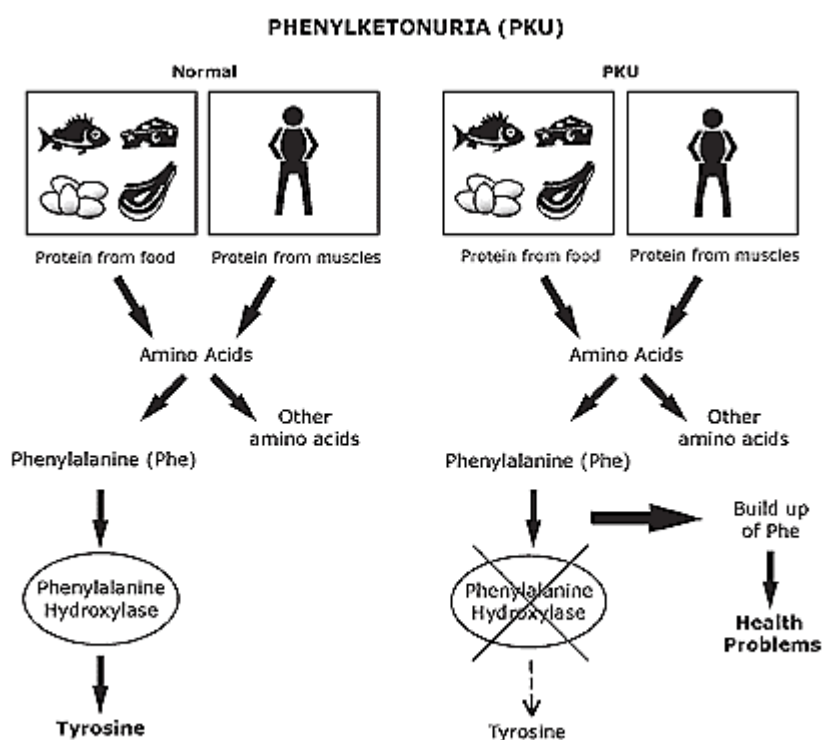
Η επίπτωση της φαινυλοκετονουρίας είναι 1 περίπου στα 20000 νεογνά. [67]

Η φαινυλκετονουρία (PKU) μπορεί να ορισθεί ως μια μεταβολική διαταραχή που κληρονομείται από αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο. Οφείλεται στην ανικανότητα του ήπατος να παράγει ένα ένζυμο, την υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, που μεταβολίζει τη φαινυλαλανίνη σε τυροσίνη. Στα φυσιολογικά άτομα τα τρία τέταρτα της φαινυλαλανίνης μετατρέπονται σε τυροσίνη και το ένα τέταρτο ενσωματώνεται στις πρωτεΐνες. Στα άτομα που πάσχουν από την συγκεκριμένη ασθένεια η έλλειψη του ενζύμου υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης, έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στον εγκέφαλο διότι η κύρια πορεία εκροής της παρεμποδίζεται. [68, 69]

Όταν τα επίπεδα της φαινυλαλανίνης αυξηθούν πάνω από τα φυσιολογικά, τότε αυτή γίνεται τοξική για τον οργανισμό αφού μετατρέπεται από το συκώτι σε μια σειρά (τοξικών) ενώσεων που είναι γνωστές ως φαινυλοκετόνες και οι

οποίες εκκρίνονται στα ούρα. Ένα από τα κυριότερα συμπτώματα είναι η παρεμπόδιση της φυσιολογικής ανάπτυξης και λειτουργίας των κυττάρων του εγκεφάλου, με συνέπεια τη διανοητική καθυστέρηση. Η φαινυλκετονουρία μπορεί να ανιχνευθεί με τεστ αίματος κατά τη γέννηση του νεογνού, το οποίο είναι τεστ ρουτίνας. [70]

**ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗ:** Η φαινυλαλανίνη είναι ένα από τα 20 αμινοξέα του ανθρώπινου οργανισμού, που χρησιμοποιείται βιοχημικά από τις πρωτεΐνες για την σύνθεση του DNA. Οι άνθρωποι δεν μπορούν να συνθέσουν τη φαινυλαλανίνη, και έτσι είναι απαραίτητο συστατικό της καθημερινής διατροφής μας, χωρίς την οποία το σώμα δεν μπορεί να λειτουργήσει. [71]



Εικόνα 12: Εξέλιξη του μεταβολισμού της φαινυλαλανίνης σε υγιή ή μη υγιή άτομα

Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/Parents/aminoacid disorders/PKU.html>

### **Διατροφικές συστάσεις (Φαινυλκετονουρία)**

Η πιο κοινή μορφή θεραπείας για τα άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία είναι η σωστή διατροφή. Τα άτομα αυτά από τη βρεφική ηλικία δεν πρέπει να προσλαμβάνουν με την τροφή τους μεγάλες ποσότητες φαινυλαλανίνης. Οι τυπικές δίαιτες των ατόμων που πάσχουν από φαινυλκετονουρία

πρέπει να περιλαμβάνουν πολύ μικρές ποσότητες φαινυλαλανίνης και υψηλές ποσότητες των άλλων αμινοξέων και κυρίως της τυροσίνης. Οι ποσότητες της επιτρεπόμενης φαινυλαλανίνης σε αυτά τα άτομα μπορούν να αυξάνονται σταδιακά, καθώς το παιδί μεγαλώνει. Το παιδί στην πρώτη δεκαετία της ζωής του πρέπει να λαμβάνει 200-500 mgr/day φαινυλαλανίνης και 25-85 mgr/kg/day τυροσίνης. [72]

Επομένως, στη δίαιτα αυτών των ατόμων επιτρέπονται θρεπτικά συστατικά όπως υδατάνθρακες, λίπη, βιταμίνες και ανόργανα συστατικά. Επίσης τρόφιμα με μέτριες ποσότητες πρωτεϊνών, όπως οι πατάτες, καθώς και τρόφιμα με χαμηλές ποσότητες πρωτεϊνών, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά ή κατηγορίες ψωμιών με χαμηλή ποσότητα πρωτεϊνών. Αντίθετα απαιτείται περιορισμός ή αποχή από τρόφιμα με υψηλά ποσοστά πρωτεϊνών, όπως είναι το κρέας, το ψάρι, το κοτόπουλο, τα αυγά, τα καρύδια, τα κουκιά, τα φασόλια, το γάλα και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επίσης τρόφιμα που περιέχουν ως πρόσθετο την φαινυλαλανίνη είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω ασπαρτάμης. Πολλά προϊόντα χωρίς ζάχαρη ή light προϊόντα περιέχουν την ασπαρτάμη ως γλυκαντική ουσία. Η ασπαρτάμη είναι διπεπτίδιο, αποτελείται από τα αμινοξέα ασπαρτικό οξύ και φαινυλαλανίνη σε ποσοστό περίπου 40%. Τα προϊόντα με ασπαρτάμη θέτουν έτσι σε κίνδυνο τους ασθενείς με PKU . Όλα στα προϊόντα που περιέχουν ασπαρτάμη πρέπει να αναγράφεται ότι "περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης". Δεδομένου ότι οι ασθενείς με PKU ξέρουν γενικά ποια προϊόντα περιέχουν τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη, η σήμανση δεν είναι απαραίτητο για αυτά τα προϊόντα. Μόνο στα προϊόντα όπως η τσίχλες, που κανονικά δεν περιέχουν καμία πρωτεΐνη αλλά περιέχουν ασπαρτάμη πρέπει να αναγράφεται στη συσκευασία. [68, 72]

## **5. Σύνδρομο Lowe (lowe's syndrome) [73, 74]**

Το σύνδρομο Lowe είναι μια σπάνια, φυλοσύνδετα κληρονομούμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από συγγενή καταρράκτη, νεφρική δυσλειτουργία και βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εμφανίζεται στον γενικό πληθυσμό σε συχνότητα ίση με 1:500000 άτομα. [75**Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**]

Η ασθένεια οφείλεται σε έλλειψη μιας φωσφατάσης και κατά συνέπεια στη μη απόφωσφορυλίωση της φωσφατιδυλοσιτόλης. Επομένως το μοριο συσσωρεύεται και συσώρευση αυτού οδηγεί σε καταστροφή του κυτταροσκελετού των κυττάρων. Πιθανόν αυτό να εξηγεί την κλινική εικόνα των ατόμων που γεννιούνται με αυτή την ασθένεια. [75,76]

Τα συμπτώματα της νόσου είναι ποικίλες διαταραχές στο φακό του οφθαλμού και στην λειτουργία των νεφρών και του εγκεφάλου. Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είναι έκδηλη από την γέννηση. Επιπλέον η κινητική, σωματική και νοητική ανάπτυξη καθυστερεί. Η υποτονία που δημιουργείται εξαιτίας της μειωμένης λειτουργίας του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στη σίτιση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και κατά συνέπεια σε φτωχή σωματική ανάπτυξη. [77]

### ***Διατροφικές συστάσεις (Σύνδρομο Lowe)***

Ειδική θεραπεία για το σύνδρομο Lowe δεν υπάρχει. Η αντιμετώπιση των ασθενών είναι υποστηρικτική και εξατομικευμένη, συνήθως από ένα σύνολο εξειδικευμένων ιατρών για τις επί μέρους ασθένειες. Το κατάλληλο υπερθερμιδικό διαιτολόγιο βάση των αναγκών του ασθενή θα συνεισφέρει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής.

## **6. Νόσος Lesch-Nyhan (lesch-nyhan syndrome) [78, 79]**

Το σύνδρομο Lesch-Nyhan είναι γενετικό μεταβολικό νόσημα στον μεταβολισμό των πουρινών οφειλόμενο σε μεταλλάξεις του γονιδίου της υποξανθινογουανινο-φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης (Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT)) στο χρωμόσωμα X. [80, 81]

Η επίπτωση του συνδρόμου Lesch-Nyhan ανέρχεται σε 1/380.000. Παρατηρείται σε ίση περίπου συχνότητα στις περισσότερες εθνικές ομάδες και απαντάται σχεδόν αποκλειστικά στους άνδρες και σπάνια στις γυναίκες. [81]

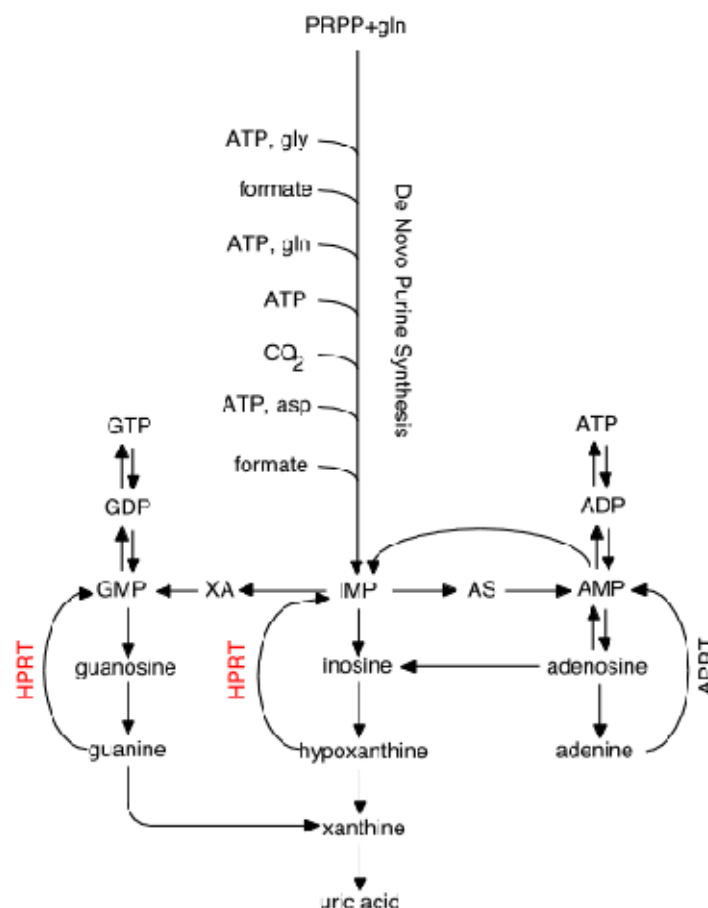
Οφείλεται σε ανεπάρκεια της HPRT, η οποία καταλύει την μετατροπή της υποξανθίνης σε μονοφωσφορική ινοσίνη (ινοσινικό οξύ, IMP) και της γουανίνης, σε μονοφωσφορική γουανίνη (γουανιλικό οξύ, GMP). [80, 82]

Η HPRT παίζει σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση των βάσεων των πουρινών, της υποξανθίνης και της γουανίνης, στις δεξαμενές των νουκλεοτιδίων

της πουρίνης. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της HPRT, οι πουρινικές αυτές βάσεις δεν ανακυκλώνονται, αλλά αντίθετα αποδομούνται και απεκκρίνονται τελικά σαν ουρικό οξύ. Η απώλεια των πουρινών αντισταθμίζεται με αύξηση του ρυθμού της σύνθεσης των πουρινών. [81]

Η αδυναμία ανακύκλωσης των πουρινών σε συνδυασμό με την αυξημένη σύνθεσή τους οδηγεί σε υπερπαραγωγή ουρικού οξέος. Η αυξημένη παραγωγή του ουρικού οξέος οδηγεί σε επίμονη υπερουριχαιμία, προκαλώντας οξεία ουρική αρθρίτιδα και νεφρολιθίαση [82, 83].

Οι νεφροί απαντούν στην υπερουριχαιμία αυξάνοντας την απέκκριση του ουρικού οξέος από τα ούρα η οποία συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού ουρολίθων, οι οποίοι παρεμποδίζουν την αποβολή των ούρων και αυξάνουν τον κίνδυνο αιματοουρίας και ουρολοιμώξεων. [83, 84]



**Εικόνα 13: Μεταβολικό μονοπάτι της PRPP**

Πηγή: <http://connect.in.com/lesch-nyhan-syndrome/photos-1134815-1181356-653-947a68eb2e422142.html>

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Lesch-Nyhan)**

Πρέπει να αποφεύγονται τα τρόφιμα που περιέχουν πουρίνες.

*Αυτά μπορεί να είναι:*

Αυγοτάραχο ρέγγας, ταραμοσαλάτα, κρέας μικρών ζώων (κατσικάκι, αρνάκι, μοσχαράκι), εντόσθια ζώων (πάγκρεας, νεφρά, συκώτι), μπύρα (μαγιά), εκχύλισμα (σάλτσα) κρέατος, σαρδέλες, μαρίδες, καρδιά προβάτου, ρέγγες, μύδια, καπνιστά κρέατα, θαλασσινά μαλάκια (σουπιές, χταπόδια, καλαμαράκια, κλπ), μπακαλιάρος, κολιός, σολομός, σκουμπρί, πέστροφα, τα προϊόντα κυνηγίου (χήνα, πέρδικα, φασιανός, περιστέρι, γαλοπούλα). [85]

Επίσης βλάπτουν τα εξής τρόφιμα και ενέργειες:

- Η παχυσαρκία και η πολυφαγία. Χρειάζεται δίαιτα αδυνατίσματος σε παχύσαρκους. Η παχυσαρκία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για υποτροπές κρίσης ουρικής αρθρίτιδας.
- Η αφυδάτωση. Χρειάζονται πολλά νερά. Περίπου 4-5 λίτρα νερού την ημέρα.
- Η καταπόνηση. Χρειάζεται αποφυγή βαδίσματος όταν υπάρχουν κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.
- Η κατανάλωση αλκοολικών ποτών και μπαχαρικών.
- Το απότομο αδυνάτισμα χωρίς λήψη επαρκούς ποσότητας υγρών.

Επιτρέπονται τα εξής τρόφιμα:

Ο καφές, τα αναψυκτικά, το τσάι, το χαμομήλι, κακάο, φρούτα, χυμοί φρούτων, λαχανικά, ντομάτα, όσπρια, μανιτάρια, μεγάλα ψάρια, κοτόπουλο, πάπια, αποβουτυρωμένα γαλακτερά, ξηροί καρποί, αυγά, τα πολλά νερά. [85]

## **7. Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου (maple syrup urine disease) [86]**

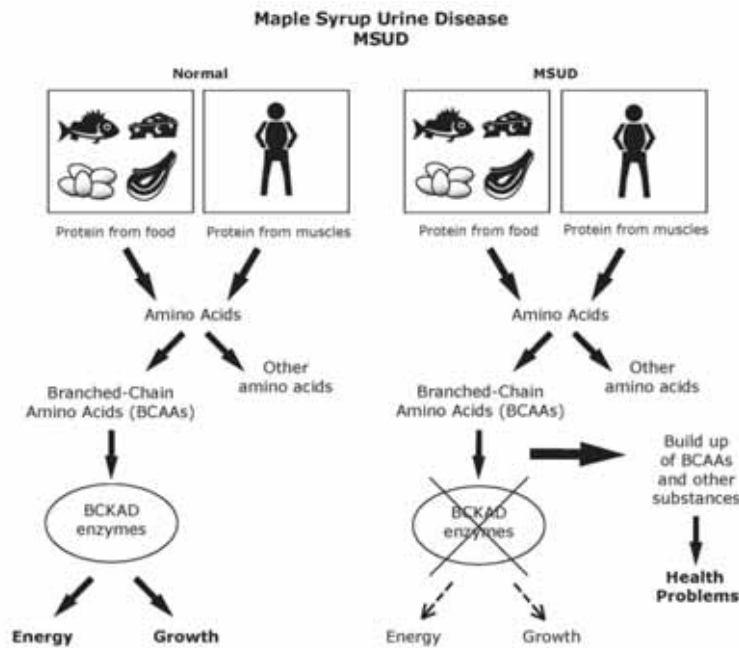
Η νόσος αυτή για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1957 και η συχνότητα που εμφανίζεται διεθνώς είναι 1:185.000 γεννήσεις. [87]

Είναι μια αρκετά σπάνια μεταβολική διαταραχή και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου είναι μια από τις διαταραχές του μεταβολισμού των διακλαδισμένων αμινοξέων λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη και οφείλεται στην μειωμένη λειτουργικότητα του ενζυμικού συστήματος της α-κετοοξικής αφυδρογονάσης (branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex (BCKDH), οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσης των τριών διακλαδισμένων αμινοξέων και των κετοξέων τους στον οργανισμό. [88]

Το πρώτο βήμα του μεταβολισμού τους, η τρανσαμίνωση γίνονται κανονικά. Το πρόβλημα παρουσιάζεται στο δεύτερο βήμα, στην οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση που δεν πραγματοποιείται επαρκώς. Βρέφη που γεννιούνται με την συγκεκριμένη ασθένεια δείχνουν υγιή για αυτό τον λόγο αν δεν γίνει έγκαιρα η διάγνωση της, χωρίς θεραπεία το άτομο θα υποστεί σοβαρές εγκεφαλικές βλάβες και πιθανόν να καταλήξει μέσα στις πρώτες 20 μέρες της γέννησης του. Οι εγκεφαλικές βλάβες πιθανόν να προκαλούνται από τη συγκέντρωση των τριών αμινοξέων και των κετοξέων τους σε τοξικά επίπεδα στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. [89]

Κύριο χαρακτηριστικό για την αναγνώριση της νόσου στα βρέφη είναι η ιδιαίτερη γλυκιά οσμή των ούρων και τα συμπτώματα της είναι έμετος, λήθαργος, υποτονία, παγκρεατίτιδα και νευρολογικά προβλήματα.





**Εικόνα 14: Λειτουργικότητα του ενζυμικού συστήματος της α- κετοοξικής αφυδρογονάσης σε υγιή ή μη υγιή άτομα**

Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/tools/GraphicsLib.html>

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου)**

Επειδή η νόσος με οσμή ούρων σαν σιρόπι σφενδάμου οδηγεί συνήθως σε νοητική και φυσική καθυστέρηση πρέπει ο ασθενής να τεθεί σε ένα σωστό διαιτολόγιο χαμηλό σε βαλίνη, ισολευκίνη και λευκίνη. [90]

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ**

Οι διαταραχές στην οξείδωση των λιπαρών οξέων [fatty acid oxidation disorders (FAOD)] αποτελούν ένα σύνολο διαταραχών στις οποίες δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η διάσπαση των λιπαρών οξέων έτσι ώστε να παρέχουν στον οργανισμό ενέργεια. Τα λιπαρά οξέα αποτελούνται από αλυσίδες ανθράκων σε διάφορα μήκη. Τυπικά, διακρίνονται σε μακρής αλύσου 12-18 άτομα άνθρακα, μέτριας αλύσου 6-10 άτομα άνθρακα και μικράς αλύσου λιπαρά οξέα 2-4 άτομα άνθρακα. Η διάσπαση των λιπαρών οξέων πραγματοποιείται στο μιτοχόνδριο (μιτοχονδριακή οξείδωση). Τα λιπαρά οξέα είναι η βασική

πηγή ενέργειας της καρδιάς και των μυών κατά την διάρκεια νηστείας ή μεταβολικού στρες, καθώς και κατά τη διάρκεια κάποιας ασθένειας.

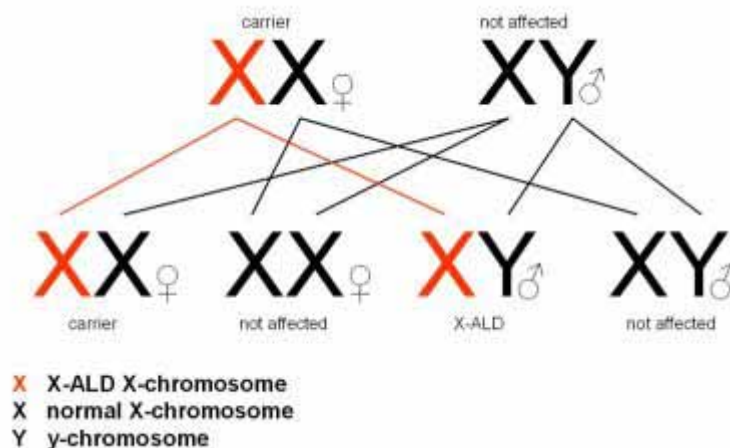
### **1. Αδρενολευκοδυστροφία (adrenoleukodystrophy) [91, 92]**

Η φυλοσύνδετη αδρενολευκοδυστροφία (X-linked ALD) είναι μια σπάνια κληρονομική ασθένεια και ανήκει στην ευρύτερη ομάδα γενετικών διαταραχών που ονομάζονται λευκοδυστροφίες. Κληρονομείται με το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα και η συχνότητά της ανέρχεται σε 1/20.000-1/50.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό. [93]

Η αδρενολευκοδυστροφία κληρονομείται από τους γονείς μέσω ενός X γονίδιο, γι αυτόν το λόγο επηρεάζονται κυρίως αγόρια.

Από βιοχημική άποψη, η νόσος χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα των λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο που εμπλέκεται στην διάσπαση των λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου (Very Long-Chain Fatty Acids - VLCFAs), τα οποία, λόγω διαταραχής στη β-οξειδωσή τους εντός των υπεροξειδοσωμάτων, συγκεντρώνονται σε διάφορους ιστούς (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός, φλοιός επινεφριδίων, όρχεις, ήπαρ). [94]

Τα μόρια λίπους συσσωρεύονται, φράσσουν κύτταρα και βλάπτουν κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Σιγά σιγά καταστρέφει τη μυελίνη, ένα πολύπλοκο ιστό από νευρωνικά λιπαρά που μονώνει πολλά νεύρα στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Χωρίς λειτουργική μυελίνη, ο ασθενής οδηγείται σταδιακά σε παράλυση με αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικών εκδηλώσεων, όπως, προοδευτική καταστροφή της λευκής εγκεφαλικής ουσίας και του φλοιού των επινεφριδίων οδηγώντας τον ασθενή σε θάνατο. [95]



Εικόνα 15: Τρόπος κληρονόμησης της ALD

Πηγή: <http://www.x-ald.nl/francais/faits-francais/>

### Διατροφικές συστάσεις (Αδρενολευκοδυστροφία) [106, 107, 108]

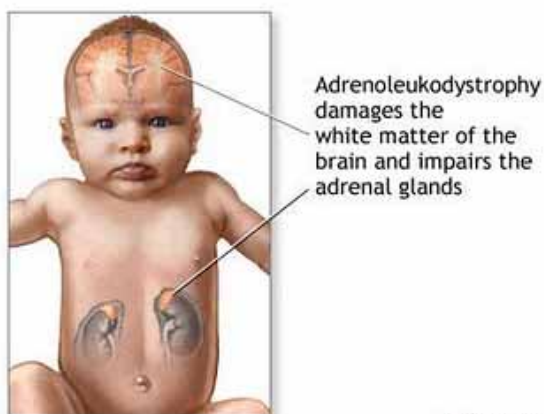
Δυστυχώς ακόμα δεν υπάρχει ολοκληρωμένη θεραπεία. Στις μέρες μας δοκιμάζονται μερικές μέθοδοι που φαίνεται να καθυστερούν την επιδείνωση της ασθένειας. Μία μέθοδος είναι η χρήση του «Λαδιού του Λορέντζο» φτιαγμένο από ελαιόλαδο και κραμβέλαιο, σε συνδυασμό με δίαιτα με χαμηλά λιπαρά. [93]

Αν το λάδι χρησιμοποιηθεί νωρίς από αγόρια που πάσχουν από ALD αλλά δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, υπάρχει όφελος για την πρόληψη της ALD. Οι ερευνητές ακόμη προσπαθούν να καταλάβουν την περιπλοκότητα των σχέσεων ανάμεσα στα λίπη του σώματος και πώς το λάδι του Λορέντζο μπορεί να χρησιμοποιηθεί περεταίρω [94, 96].

Εικόνα 16: Η ALD καταστρέφει εγκεφαλικά και νεφρικά κύτταρα

Πηγή: <http://findmeacure.com/2011/02/03/adrenoleukodystrophy/>

Μια δεύτερη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η ιδέα είναι να αντικατασταθούν τα κύτταρα που έχουν ένα ελαττωματικό γονίδιο ALD με τα κύτταρα που έχουν ένα φυσιολογικό γονίδιο ALD και θα διασπάσουν τα λίπη. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί και με τη χρήση βλαστοκυττάρων.



ADAM.

## ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ...



Ο Λορέντζο ήταν ένα παιδί που σε ηλικία 6 ετών διαγνώσθηκε να πάσχει από ALD. Οι γιατροί είχαν προβλέψει το θάνατό του μέσα στα επόμενα 2 χρόνια. Όμως οι γονείς του, αρνούμενοι να δεχθούν ότι δεν υπάρχει θεραπεία, μελέτησαν την ασθένεια και προσπάθησαν να ανακαλύψουν οι ίδιοι κάποιο φάρμακο, χωρίς να έχουν ιδιαίτερες ιατρικές γνώσεις. Το ζευγάρι ανακάλυψε ένα λάδι που προέρχεται από ελιά και κράμβη και παρ' ότι δεν ανέστρεψε την κατάσταση της υγείας του γιου του, βοήθησε στο να περιοριστούν τα συμπτώματα. Ο Λορέντζο τελικά πέθανε μια μέρα πριν κλείσει τα 30 του χρόνια, από μια μορφή πνευμονίας αφότου κόλλησε τροφή στους πνεύμονές του.

Το λάδι είναι ένας συνδυασμός από ένα μείγμα 4 - 1 σε ερουκικό οξύ και ελαιϊκό οξύ, που προέρχονται από το κραμβέλαιο και ελαιόλαδο, αντίστοιχα.

## 2. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου (Long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency - LCHADD) [97]

Η LCHADD είναι μια σπάνια μεταβολική διαταραχή στην οξειδωση των λιπαρών οξέων που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. [97]

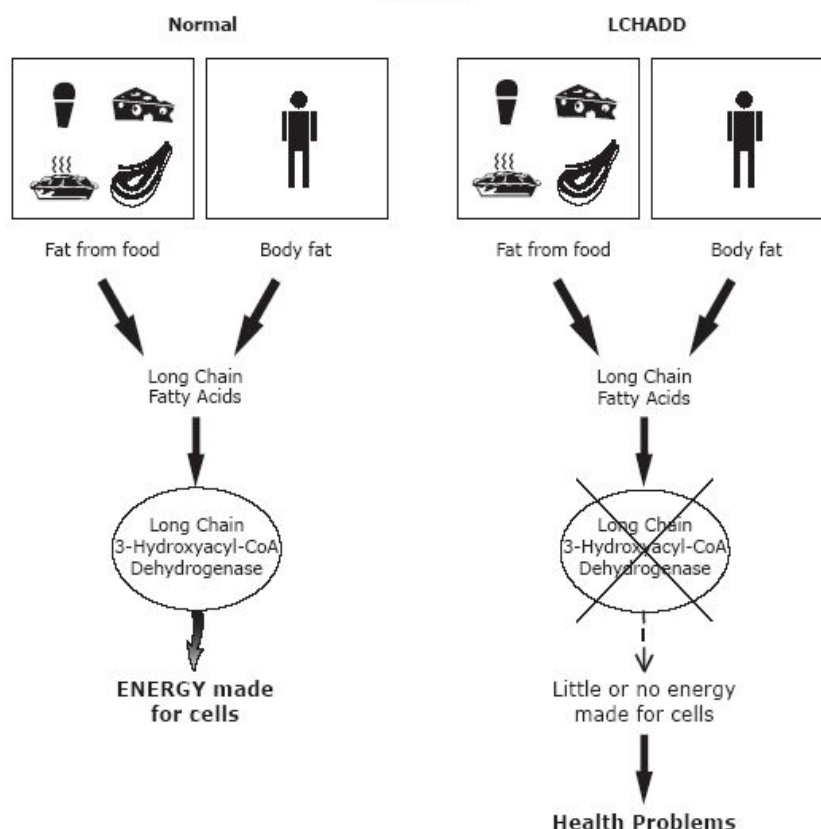
Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 1:240 στην Φιλανδία σε αντίθεση με τις Ηνωμένες Πολιτείες που είναι μια άγνωστη νόσος. [98]

Η αφυδρογονάση του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου (LCHAD) είναι ένα από τα τρία μιτοχονδριακά ένζυμα που συνθέτουν την trifunctional πρωτεΐνη της μιτοχονδριακής μεμβράνης και καταλύει το τρίτο στάδιο της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου για την παραγωγή ενέργειας. Η TFP είναι μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη αποτελούμενη από 3 δια-

φορετικά ένζυμα, απαραίτητα για την διάσπαση λιπαρών οξέων για την παραγωγή ενέργειας με διάφορες μεταβολικές λειτουργίες. Τα ένζυμα αυτά είναι Long-chain 3-hydroxy acyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD), 2-enoyl coenzyme A (CoA) hydratase (LCEH) and long-chain 3-ketoacyl CoA thiolase (LCKT). [99]

Η LCHAD διασπά λιπαρά οξέα μήκους 12-18 ατόμων άνθρακα. Η ανεπάρκεια της LCHAD (LCHADD) οφείλεται στην μετάλλαξη ενός μέρους του γονιδίου της tri-functional protein (TFP) με αποτέλεσμα την έλλειψη ή την μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου. Αυτή η μετάλλαξη οδηγεί σε ανεπαρκή επίπεδα του ενζύμου LCHAD με αποτέλεσμα τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσού που εισάγονται στον οργανισμό από τις τροφές, αλλά και το σωματικό λίπος να μην μπορούν να μεταβολιστούν. Ως εκ τούτου αυτά τα λιπαρά οξέα δεν μετατρέπονται σε ενέργεια οδηγώντας σε χαρακτηριστικά συμπτώματα αυτής της διαταραχής όπως ο λήθαργος και η υπογλυκαιμία. Επιπλέον εξαιτίας της ανεπαρκή λειτουργίας του ενζύμου LCHAD πιθανή είναι η συσσώρευση των λιπαρών οξέων στους ιστούς προκαλώντας σοβαρές βλάβες και επιπλοκές στο ήπαρ, την καρδιά, και τους μύες. [99]

### Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency LCHADD



Εικόνα 17: Η πορεία της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου σε φυσιολογικά ή μη άτομα

Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/tools/GraphicsLib.html>

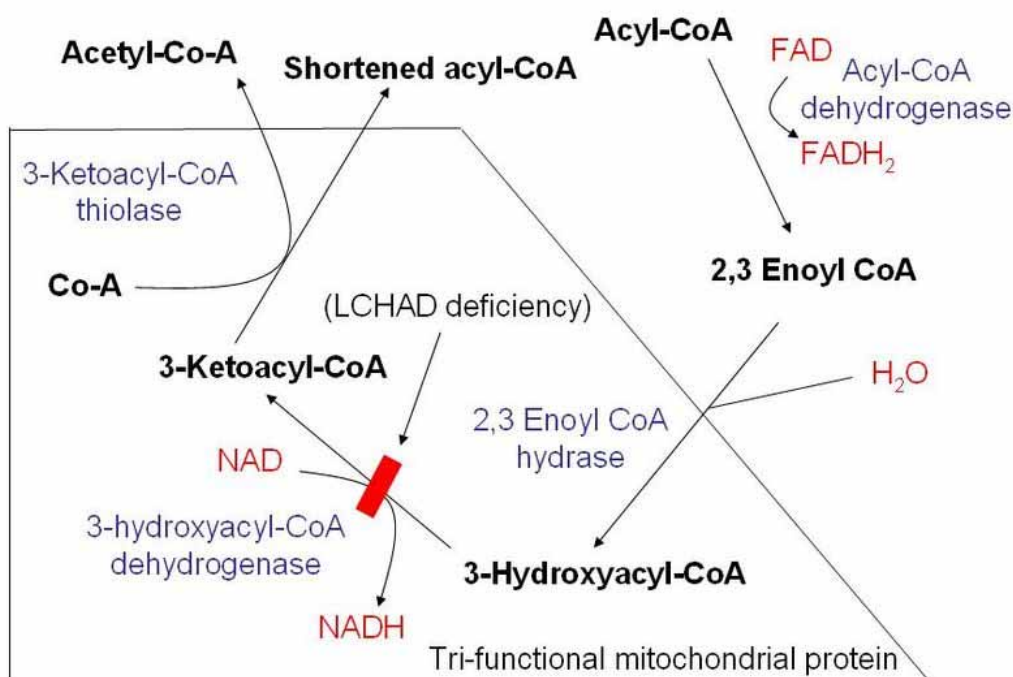
#### **Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μακράς αλύσου)**

Η βασική διατροφική οδηγία περιλαμβάνει διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, πλούσια σε υδατάνθρακες και περιορισμένη πρόσληψη λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (10% της συνολικής ενέργειας). [98]

Επιπρόσθετα η χρήση φυτικών ελαίων ως μέρος του 10% συνολική πρόσληψη λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, παρέχει στον οργανισμό τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (π.χ., το λινελαϊκό οξύ, λινολενικό οξύ) και προλαμβάνει ασθένειες του αμφιβληστροειδούς, περιφερική νευροπάθεια, τον περιορισμό της ανάπτυξης, και δερματίτιδα. Επίσης είναι απαραίτητη η συμπλήρωση της διατροφής με πολυβιταμίνες και ανόργανα άλατα που να περιλαμβάνουν όλες τις λιποδιαλυτές βιταμίνες. [98, 100]

Συνίσταται η κατανάλωση άψητων καλαμποκιών και καλαμποκάλευρου κατά την κατάκλιση για την αποφυγή πρωινής υπογλυκαιμίας έπειτα από ολονύ-

κτια νηστεία. Τέλος επειδή η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας και του υπερβολικού βάρους αυξάνεται στα παιδιά αυτή την διαταραχή, μια διαίτα υψηλότερης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και χαμηλότερη σε υδατάνθρακες μπορεί να βοηθήσει στην μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και της διατήρησης της καλής σωματικής υγείας. [100, 101]



Εικόνα 18: Βιοχημικό μονοπάτι της LCHAD

Πηγή: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:LCHAD\\_deficiency.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:LCHAD_deficiency.jpg)

### 3. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μέσης αλύσου (Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency-MCADD) [102]

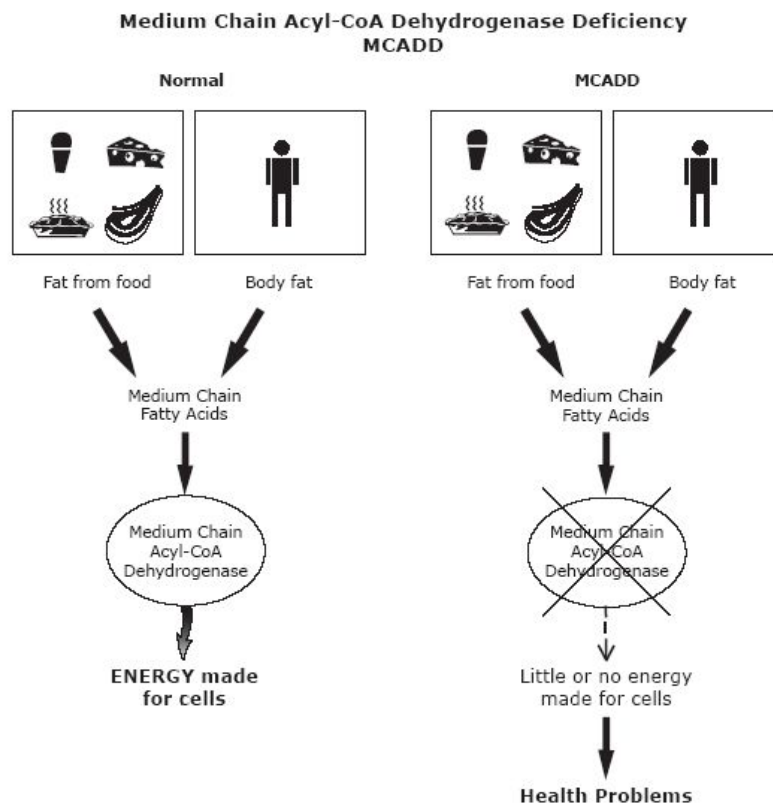
Η MCADD είναι η πιο συχνά διαγιγνωσκόμενη κληρονομική διαταραχή στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, με επιπολασμό 1:15000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες. [103]

Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και μία έγκαιρη διάγνωση πιθανόν να προλάβει τον αιφνίδιο θάνατο δεδομένου ότι εμφανίζεται συνήθως κατά το πρώτο έτος της ζωής. [104]

Στην MCADD ο οργανισμός αδυνατεί να μετατρέψει τα λιπαρά οξέα σε ενέργεια, ιδίως σε περιόδους νηστείας με αποτέλεσμα εμφάνιση ποικίλων συ-

μπτωμάτων όπως λήθαργος, υπογλυκαιμία και σοβαρές επιπλοκές στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στον εγκέφαλο. [105]

Η αφυδρογονάση του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μέσης αλύσου (MCAD) είναι ένα από τα ένζυμα που λαμβάνουν χώρα κατά το μονοπάτι της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Το μονοπάτι αυτό αποτελείται από τέσσερις διαδοχικές αντιδράσεις καταλύοντας ποικίλα ένζυμα, παράγοντας στο τέλος κάθε κύκλου ένα μόριο acetyl-CoA και ένα μόριο acyl-CoA με δύο λιγότερους άνθρακες. Η μετάλλαξη στο γονίδιο της MCAD οδηγεί σε έλλειψη του ενζύμου στο κύτταρο με αποτέλεσμα την μη ολοκληρωμένη διάσπαση των λιπαρών οξέων. Η συσσώρευση του ενζύμου προκαλεί τα προαναφερόμενα συμπτώματα. [104, 105]



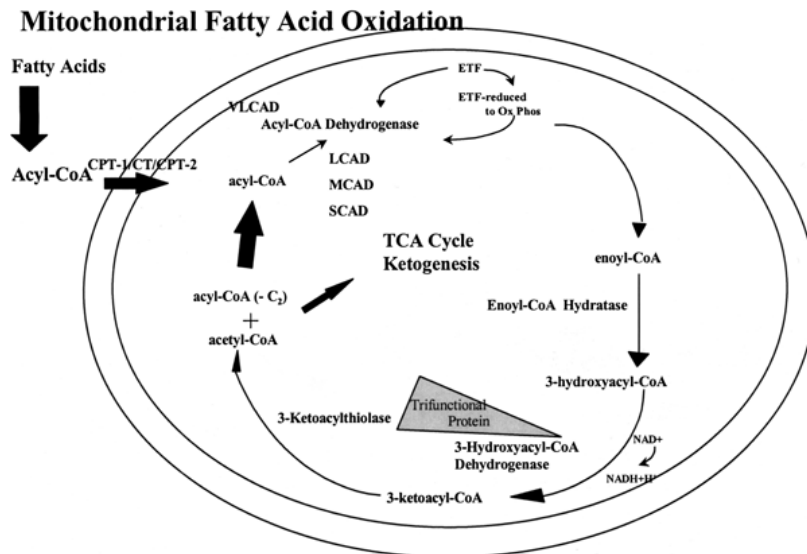
**Εικόνα 19: Η πορεία της αφυδρογονάση του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μέσης αλύσου σε φυσιολογικά ή μη άτομα**

Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/tools/GraphicsLib.html>



### Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του 3-υδροξυακετυλοσυνενζύμου Α μέσης αλύσου)

Η θεραπεία βασίζεται στην διατροφή αποτρέποντας τον ασθενή να παραμένει σε παρατεταμένη νηστεία. Είναι απαραίτητα μικρά και συχνά γεύματα χαμηλά σε λιπαρά. Η χορήγηση καρνιτίνης βοηθάει στην πλήρη ή μερική εξάλειψη των επεισοδίων της νόσου. [106]



Εικόνα 20: Μιτοχονδριακή οξείδωση

Πηγή: [http://dels-old.nas.edu/ilar\\_n/ilarjournal/43\\_2/Fatty.shtml](http://dels-old.nas.edu/ilar_n/ilarjournal/43_2/Fatty.shtml)

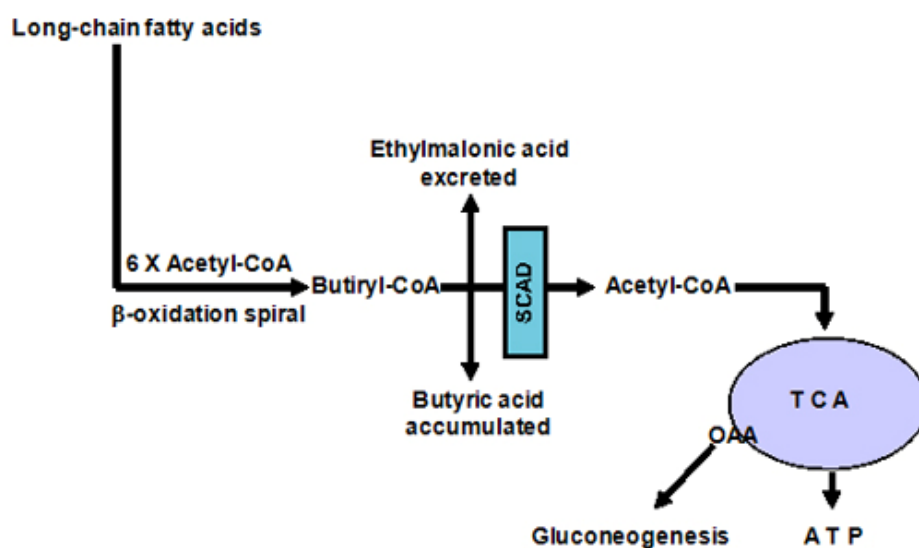
#### 4. Έλλειψη της αφυδρογονάσης του ακετυλοσυνενζύμου Α μικρής αλύσου (Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency - SCAD) [107]

Η Έλλειψη της αφυδρογονάσης του ακετυλοσυνενζύμου Α μικρής αλύσου είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο επιπολασμός της νόσου είναι 1:40000 άτομα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι υποτονία, αναπτυξιακή καθυστέρηση, σπασμοί, μικροκεφαλία, λήθαργος, σκολίωση, και, τέλος, ένας συνδυασμός υπογλυκαιμίας, έμετο, μειωμένη σίτιση, όπου δημιουργούν αναπτυξιακά προβλήματα. Η SCADD οφείλεται στην μετάλλαξη ενός γονιδίου που οδηγεί σε ανεπαρκή επίπεδα του ενζύμου αφυδρογονάση του ακετυλοσυνενζύμου Α μικρής αλύσου. Τα μειωμένα επίπεδα του ενζύμου εμποδίζουν την περαιτέρω διάσπαση και επεξεργασία των λιπαρών οξέων

στο μιτοχόνδριο με αποτέλεσμα τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την κλινική εικόνα της νόσου. [108]

Το SCAD είναι ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την οξείδωση(διάσπαση) των λιπαρών οξέων μικράς αλύσου και καταλύει το πρώτο βήμα στον κύκλο των β- οξειδώσεων διασπώντας λιπαρά οξέα μήκους αλυσίδας από 4-8 άνθρακες. [108, 109]

Εξαιτίας της έλλειψης του ενζύμου στην συγκεκριμένη ασθένεια, επομένως και της αδυναμίας οξείδωσης των λιπαρών οξέων παρατηρείται συσσώρευση αυτών στους ιστούς του ήπατος και των μυών.



Εικόνα 21: Μιτοχονδριακή β-οξείδωση των λιπαρών οξέων

Πηγή: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol41No3/html/v41n3a5.html>

### **Διατροφικές συστάσεις (Έλλειψη της αφυδρογονάσης του ακετυλοσυνενζύμου Α μικρής αλύσου)**

Η θεραπεία βασίζεται στην διατροφή αποτρέποντας τον ασθενή να παραμένει σε παρατεταμένη νηστεία. Είναι απαραίτητα τα μικρά και συχνά γεύματα χαμηλά σε λιπαρά και αυξημένα σε υδατάνθρακες. Μια προσεκτική διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση των συμπτωμάτων και παγιοποίηση της κατάστασης αλλά έρευνες έχουν δείξει ότι είναι ανεξάρτητα από την διατροφή υπάρχει πιθανότητα να μην υπάρχει βελτίωση. [109]

## **5. Ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης (Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency) [110]**

Η ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης παρουσιάζεται σαν μια από τις σπανιότερες διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων μιας και οι αναφορές που υπάρχουν είναι ελάχιστες, περίπου 30 περιστατικά. [111]

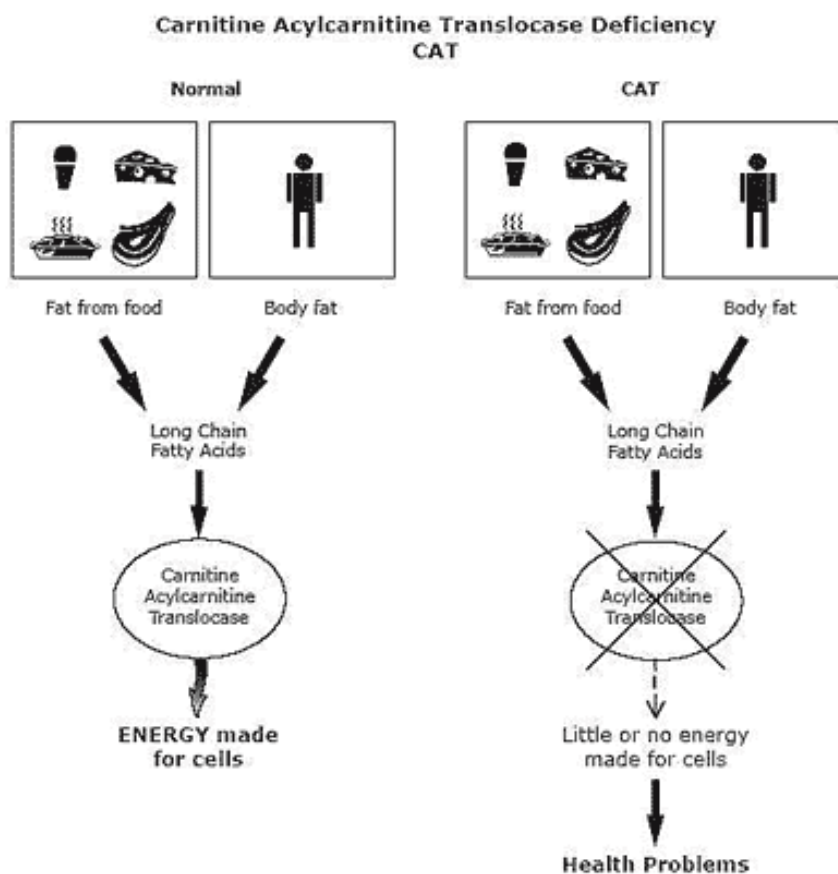
Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα ανεξάρτητα από το φύλο.

Η πλειοψηφία των ατόμων με CACT παρουσιάζουν κατά την γέννηση περιόδους υπογλυκαιμίας, υψηλά επίπεδα αμμωνίας, μυϊκή ατονία καθώς, ηπατικά και καρδιακά προβλήματα. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να εξελιχθούν με τέτοιο τρόπο, ώστε να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια, κώμα, εγκεφαλικές βλάβες, μέχρι και θάνατο.

Η τρανσλοκάση της καρνιτίνης αποτελεί μέρος του συστήματος μεταφοράς λιπαρών οξέων που βρίσκονται στην μιτοχονδριακή μεμβράνη. Είναι απαραίτητη για την μεταφορά του ακετλοσυνενζιμο με την καρνιτίνι στην μητρα του μιτοχονδριου ετσι ώστε να οξειδωθεί και να δώσει ενεργεια.

Η καρνιτίνη είναι ένα φυσικό συστατικό του κυττάρου το οποίο έχει έναν κυρίαρχο ρόλο σε ό,τι αφορά τη χρησιμοποίηση του υποστρώματος των λιπιδίων. Θεωρείται πολύ αποτελεσματική για την κινητοποίηση του λίπους (παίζει τον πρωταρχικό ρόλο στη μεταφορά του από τις λιποαποθήκες στα μιτοχόνδρια, στη μεταφορά των διακλαδωμένης αλυσίδας αμινοξέων στα μυϊκά κύτταρα και στις διαδικασίες μυϊκής αποκατάστασης. [113]

Η ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης οφείλεται στην μετάλλαξη ενός γονιδίου. Αυτό το γονίδιο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της πρωτεΐνης τρανσλοκάσης της καρνιτίνης, που είναι απαραίτητη για την οξείδωση των λιπαρών οξέων, που πραγματοποιείται στο μιτοχόνδριο του κυττάρου. Αυτή η πρωτεΐνη μεταφέρει τα λιπαρά οξέα μέσα στα μιτοχόνδρια, αφού πρώτα αυτά, ενωθούν με την καρνιτίνη. Έπειτα από τις απαιτούμενες οξειδώσεις που λαμβάνουν χώρα μέσα στο κύτταρο, παράγεται ενέργεια. Έλλειψη ή ανεπάρκεια της συγκεκριμένης πρωτεΐνης οδηγεί σε έλλειψη του μεταφορέα, άρα σε μειωμένη παραγωγή ενέργειας, προκαλώντας στον οργανισμό τα συμπτώματα που προαναφέρονται. [111]



**Εικόνα 22: Η πορεία της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης σε υγιή και μη υγιή άτομα**

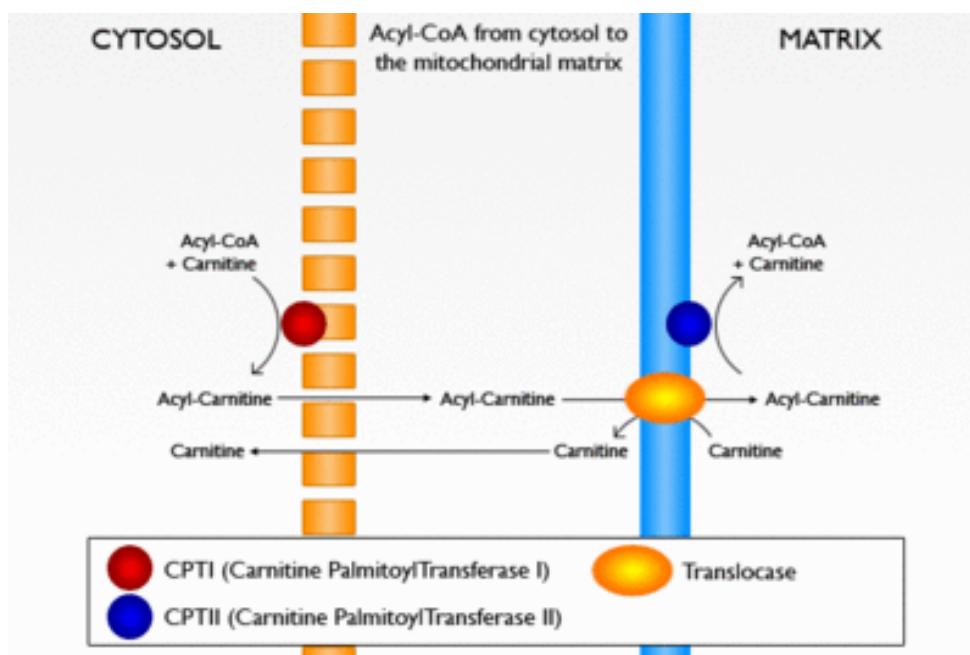
Πηγή: <http://www.newbornscreening.info/Parents/fattyacidisorders/Carnitine.html>

### **Διατροφικές συστάσεις (Ανεπάρκεια της τρανσλοκάσης της καρνιτίνης)**

Στόχος της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας και η πρόληψη της λιπώλυσης. Η θεραπεία αποτελείται από μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες, χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (τα περισσότερα από τα οποία θα πρέπει να είναι λιπαρά μέσης αλύσου), και καρνιτίνης. Αυτή η θεραπεία βελτιώνει το προφίλ της ασθένειας και προλαμβάνεται η εκδήλωση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και της αρρυθμίας. [112]

Η υψηλότερη συγκέντρωση καρνιτίνης βρίσκεται στο κόκκινο κρέας και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Άλλες φυσικές πηγές καρνιτίνης είναι οι ξηροί καρποί και οι σπόροι (π.χ. κολοκυθόσπορος, ηλιόσπορος, σουσάμι), τα όσπρια (φασόλια, μπιζέλια, φακές, φιστίκια), τα λαχανικά (αγκινάρες, σπαράγγια, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελλών, πράσινα λάχανων, το σκόρδο, χόρτα, μπάμιες, μαϊντανός, κατσαρό λάχανο), τα φρούτα (βερίκοκα, μπανάνες), δημητριακά (καλαμπόκι, αλεύρι βρώμης, το πίτουρο ρυζιού, σίκαλης, ολικής α-

λέσεως, πίτουρο σιταριού, φυτό σιταριού) και άλλα εναλλακτικά και πολύ υγιεινά τρόφιμα όπως η γύρη μελισσών και μαγιά μπύρας. [113]



Εικόνα 23: Πορεία του ακετυλοσυνενζύμου Α

Πηγή: <http://www.thefullwiki.org/Carnitine>

Προϊόν	Ποσότητα	Καρνιτίνη
Μπιφτέκι	100 g	95 mg
Βοδινό κρέας	100 g	94 mg
Χοιρινό	100 g	27.7 mg
Μπέικον	100 g	23.3 mg
Τεμπεh	100 g	19.5 mg
Μπακαλιάρος	100 g	5.6 mg
Στήθος κοτόπουλο	100 g	3.9 mg
Αμερικάνικο τυρί	100 g	3.7 mg
Παγωτό	100 ml	3.7 mg
Πλήρες γάλα	100 ml	3.3 mg
Αβοκάντο	1 μέτριο	2 mg
Τυρί cottage	100 g	1.1 mg
Ψωμί ολικής	100 g	0.36 mg
Σπαράγγι	100 g	0.195 mg

Λευκό ψωμί	100 g	0.147 mg
Ζυμαρικά	100 g	0.126 mg
Φυστικοβούτυρο	100 g	0.083 mg
Ρύζι (μαγειρεμένο)	100 g	0.0449 mg
Αυγά	100 g	0.0121 mg
Χυμός πορτοκάλι	100 ml	0.0019 mg

Πίνακας 5

## ΜΕΤΑΛΛΑ – ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 1. Νόσος Wilson (wilson's disease) [114, 115]

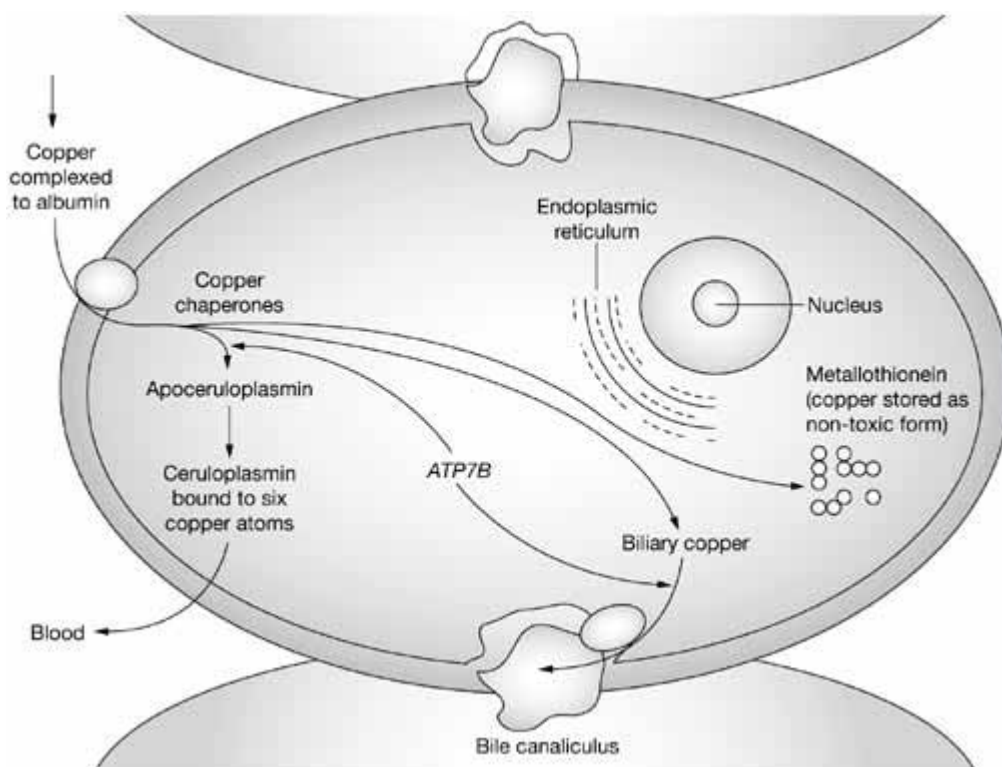
Η νόσος Wilson είναι μια σπάνια κληρονομική νόσος, με αυτοσωματικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομικότητας και επιπολασμό παγκοσμίως 1 ασθενείς/30.000 πληθυσμού. Παρουσιάζει ηπατικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και υψηλή θνητότητα. [116]

Πρωτοπεριγράφηκε το 1912 από τον Kinnear Wilson, το όνομα και του οποίου έλαβε, ως οικογενής θανατηφόρος νευρολογική νόσος, συνοδευόμενη από χρόνια ηπατοπάθεια που εξελίσσεται σε κίρρωση. Αργότερα βρέθηκε ο ρόλος της συσσώρευσης χαλκού στην παθογένεια της νόσου. [117]

**ΧΑΛΚΟΣ:** Ο χαλκός είναι ένα σημαντικό ιχνοστοιχείο, που περιέχεται σε πλήθος τροφών και συμμετέχει στη σύνθεση πολλών σημαντικών ενζύμων και είναι απαραίτητο για τη δομή και τη λειτουργία των οστών, του δέρματος, της τρίχας, του αίματος και του νευρικού συστήματος. Με τη συνήθη διατροφή, λαμβάνουμε 2 - 5 mg την ημέρα, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα είναι 0,9 mg.

Το ισοζύγιο του οργανισμού για το χαλκό είναι θετικό, απορροφάται από τα εντεροκύτταρα στο δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς λεπτό έντερο, μέσω της πυλαίας φθάνει στο ήπαρ, το οποίο χρησιμοποιεί χαλκό για μεταβολικές ανάγκες και συντίθεται και εκκρίνεται σερουλοπλασμίνη, μια πρωτεΐνη που περιέχει χαλκό, και η περίσσεια χαλκού αποβάλλεται με τη χολή. Στη νόσο του Wilson, ο πλεονάζων χαλκός δεν αποβάλλεται, αλλά συσσωρεύεται στο ήπαρ, αρχικά, και στη συνέχεια και σε άλλους ιστούς (κεντρικό νευρικό σύστημα, νεφροί, κερατοειδής). [117, 118]

Οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της κωδικοποιημένης διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς χαλκού στα ηπατοκύτταρα . Η διαταραχή αυτή προκαλεί απορρύθμιση της μεταφοράς και απόδοσης χαλκού, με αποτέλεσμα ελαττωμένη απέκκριση χαλκού στη χοληφόρο οδό. Η τοξικότητα του χαλκού στα κύτταρα οφείλεται: στη γένεση ελεύθερων ριζών-οξειδωτικό stress μιτοχονδρίων, υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών και του DNA και σε αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι συνέπειες της συσσώρευσης χαλκού στο ήπαρ, στα βασικά γάγγλια, στους νεφρούς και τον κερατοειδή χιτώνα. [119, 120]



Εικόνα 24: Η πορεία του χαλκού

Πηγή: [http://www.nature.com/nrneuro/journal/v2/n9/fig\\_tab/ncpneuro0291\\_F1.html](http://www.nature.com/nrneuro/journal/v2/n9/fig_tab/ncpneuro0291_F1.html)

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Wilson)**

Η θεραπεία της νόσου δεν έχει ακόμα συγκεκριμενοποιηθεί. Θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, για πρόληψη και αντιμετώπιση των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, καθώς και ιδιαίτερη προσοχή στην κατανάλωση χαλκού. [121]

Η περιεκτικότητα σε χαλκό στα τρόφιμα μπορεί να ποικίλει ανάλογα εξαρτώμενα από διάφορους παράγοντες. Η περιεκτικότητα σε χαλκό και η θέση, του χώματος στο οποίο τα τρόφιμα μεγάλωσαν ή η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των τροφίμων, π.χ μπορούν να έχουν επιπτώσεις στο πόσο χαλκός θα υπάρχει στα τρόφιμα όταν τρώγονται. Γενικά, η χαμηλή διατροφή χαλκού προορίζεται να περιορίσει τα τρόφιμα που είναι συνήθως υψηλά στο χαλκό, ειδικά κρέατα οργάνων, οστρακόδερμα, ξηρά φασόλια, μπιζέλια, ολόκληρος σίτος και σοκολάτα.

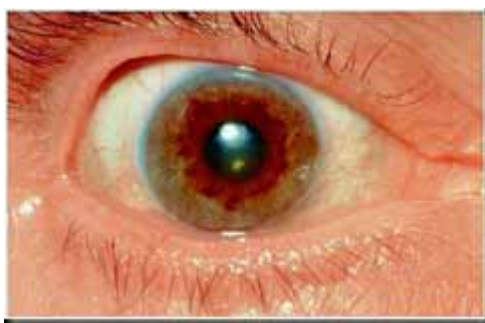
Το πόσιμο νερό πρέπει να αναλυθεί, επειδή μπορεί να περιέχει πάρα πολύ χαλκό. Εάν το νερό περιέχει περισσότερα από 100 µg/L, τότε καλύτερα να χρησιμοποιηθεί εμφιαλωμένο χωρίς μεταλλικά άλατα.

Το οινόπνευμα μπορεί να είναι επιβλαβές στο συκώτι όπου μπορεί ήδη να έχει βλάβες από την ασθένεια Wilson.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται να δίνουν οι ασθενείς στις ετικέτες των τροφίμων, μερικές έτοιμες τροφές αναγράφουν την περιεκτικότητα σε χαλκό. [122]

Για τον καλύτερο έλεγχο της εισαγωγής χαλκού, συνίσταται η επιλογή μεσαίων μερίδων ή μεγεθών σερβιρίσματος των τροφίμων.

Επιπλέον για την αντιμετώπιση της νόσου συνηθίζεται η χορήγηση dimercaprol, penicillamine, potassium sulfide, and zinc. [121]



**Εικόνα 25: Εκδήλωση ασθένειας στους οφθαλμούς**

Πηγή: [http://www.healthline.com/galeimage?contentId=gend\\_02\\_00381&id=gend\\_02\\_img0110](http://www.healthline.com/galeimage?contentId=gend_02_00381&id=gend_02_img0110)



## 2. Νόσος του Menkes (Menkes disease) [123]

Το σύνδρομο Menkes είναι ένα σπάνιο κληρονομικό μεταβολικό νόσημα κληρονομούμενο με φυλοσύνδετο χαρακτήρα που εμφανίζεται στους άντρες. Πρώτη φορά περιγράφηκε το 1962 από τον Menkes και ο επιπολασμός την νόσου σήμερα είναι 1:100.000 γεννήσεις. [124, 125]

Η νόσος Menkes (MD) είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που οφείλεται στην ανεπάρκεια μιας ΑΤΡάσης υπεύθυνη για την μεταφορά του χαλκού και οδηγεί σε συσώρευση χαλκού στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Εξαιτίας της αδυναμίας μεταφοράς του χαλκού η νόσος χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια χαλκού στον εγκέφαλο και σε ολόκληρο το σώμα. [125, 126, 130]

Αυτό κατά κύριο λόγο μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές δυσλειτουργίες και ανωμαλίες του συνδετικού ιστού, λόγω της ανεπαρκούς λειτουργίας των ενζυμικών συστημάτων όπου ο χαλκός αποτελεί κύριο συστατικό λειτουργίας όπως η ντοπαμίνη. [127, 131]

**ΧΑΛΚΟΣ:** Ο χαλκός είναι ένα σημαντικό ιχνοστοιχείο, που περιέχεται σε πλήθος τροφών και συμμετέχει στη σύνθεση πολλών σημαντικών ενζύμων και είναι απαραίτητο για τη δομή και τη λειτουργία των οστών, του δέρματος, της τρίχας, του αίματος και του νευρικού συστήματος. Με τη συνήθη διατροφή, λαμβάνουμε 2 - 5 mg την ημέρα, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα είναι 0,9 mg.

Κλασικά κλινικά χαρακτηριστικά της ασθένειας Menkes είναι η διανοητική και σωματική καθυστέρηση (έλλειψη κυτοχρωμικής οξειδάσης) και διάφορες εγκεφαλικές ανωμαλίες. [128]

Ασθενείς με MD είναι υπομελαγχρωστικοί, υποθερμικοί, έχουν διάφορες ανωμαλίες των οστών, ασθενή αγγειακά τοιχώματα (παραμορφωμένες αρτηρίες), ατέλειες στους συνδετικούς ιστούς και πεθαίνουν συνήθως από εγκεφαλικές ανωμαλίες. Η νοσηρότητα της νόσου Menkes είναι 1 περίπτωση σε περίπου 50-250 χιλιάδες γεννήσεις. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ανάπτυξη του εγκεφάλου είναι πολύ γρήγορη στο πρώτο έτος της ζωής και χρειάζεται περισσότερο χαλκό από τα διαθέσιμα ποσοστά στη νόσο Menkes. [129, 130]

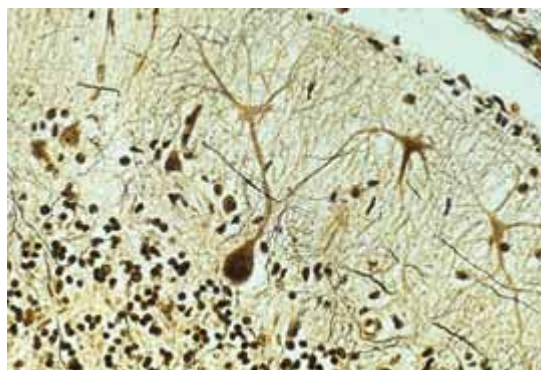
### **Διατροφικές συστάσεις (Menkes disease)**

Η θεραπεία που συνίσταται σε αυτή την νόσο είναι η προσπάθεια για αύξηση των επιπέδων χαλκού στο σώμα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με χορήγη-

ση χαλκού από γαστροστομία έτσι ώστε να αυξηθεί η θερμιδική πρόσληψη άρα και η προσλαμβανόμενη ποσότητα του χαλκού. Επιπλέον στόχος είναι να διατηρηθεί η συγκέντρωση χαλκού στον ορό εντός των φυσιολογικών ορίων (70-150  $\mu\text{g} / \text{dL}$ ), η προτεινόμενη δόση του χαλκού είναι:

- Για παιδιά κάτω από την ηλικία ενός έτους: 250  $\mu\text{g}$  (χορηγείται υποδορία- δύο φορές την ημέρα)
- Για παιδιά μεγαλύτερα από την ηλικία ενός έτους: 250  $\mu\text{g}$  χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα. [124]

Μία ακόμη θεραπεία που έχει περιγραφεί είναι η χρήση copper histidine ι-στιδίνη χαλκού που μπορεί να διορθώσει κάποια από τα νευρολογικά συμπτώματα. [129, 132]



**Εικόνα 26: Ανωμαλίες εγκεφαλικών κυττάρων σε άτομα με νόσο του Menkes**

Πηγή: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22216/>

## ΓΛΥΚΟΓΟΝΩΣΕΙΣ

Οι νόσοι αποθήκευσης του γλυκογόνου ή γλυκογονώσεις [Glycogen storage diseases (GSD)] είναι κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές στο μεταβολισμό του γλυκογόνου. Διαφορετικές ορμόνες συμπεριλαμβανομένου της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης και της κορτιζόλης, εμπλέκονται στη γλυκόλυση, στη γλυκονεογέννεση και στη σύνθεση του γλυκογόνου. Ο επιπολασμός για το σύνολο των νόσων εκτιμάται ότι είναι 1 άτομο κάθε 20.000-43.000 γεννήσεις. Υπάρχουν πάνω από 12 τύποι και διακρίνονται βάση της έλλειψης ενζύμου και του επηρεαζόμενου ιστού. Οι διαταραχές του γλυκογόνου μπορεί να οδηγήσουν σε εκφυλισμό του ήπατος ή των μυών. Ο τύπος I επηρεάζει το

ήπαρ, τα νεφρά και προκαλεί εντερικές διαταραχές. Ο τύπος II επηρεάζει κυρίως τους μύες, ο τύπος III το ήπαρ και τους μύες και οι τύποι IV,V το ήπαρ και τους μύες αντίστοιχα. [133]

### **1. Νόσος Von Gierke τύπος I (von gierke's disease) [134]**

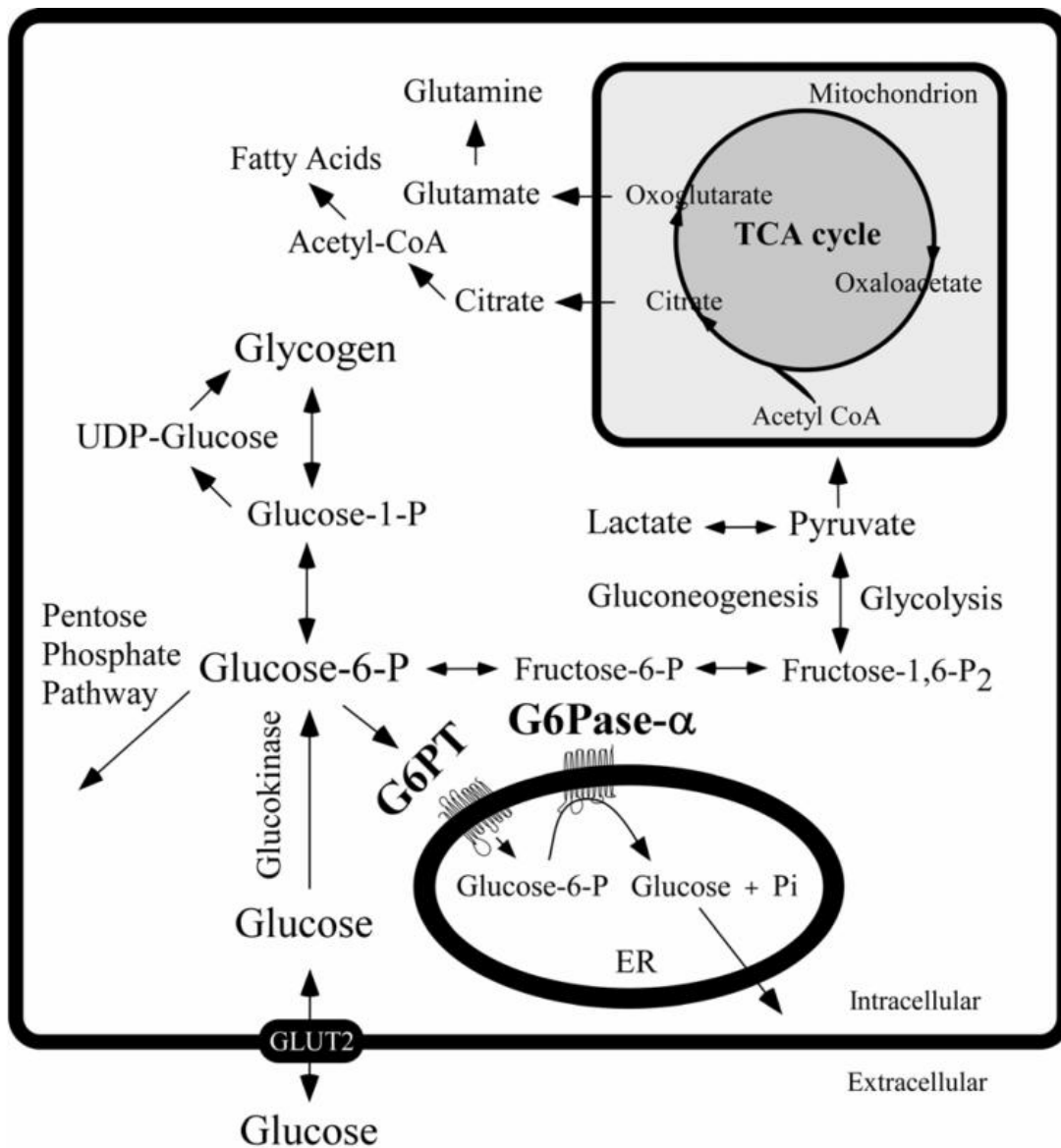
Η πρώτη νόσος αποθήκευσης του γλυκογόνου ή Νόσος Von Gierke τύπος I (von gierke's disease) (GSD I) περιγράφηκε το 1929 από τον Edgar von Gierke. [135]

Η (GSD I) είναι ένα εκ γενετής μεταβολικό σφάλμα στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ η επίπτωση εκτιμάται 1 στις 100.000 γεννήσεις. [136]

Οφείλεται στην έλλειψη ή ανεπάρκεια της φωσφατάσης της 6- φωσφορικής γλυκόζης (G6Pase) από το ήπαρ εξαιτίας μετάλλαξης του γονιδίου που την κωδικοποιεί. Η ασθένεια αυτή, μπορεί επίσης να προκληθεί με μία μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της 6- φωσφορικής γλυκόζης. [137, 138]

*Φωσφατάσης της 6- φωσφορικής γλυκόζης:* Η φωσφατάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης είναι ένα ένζυμο κλειδί, στην ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα που καταλύει την υδρόλυση της 6- φωσφορικής γλυκόζης σε γλυκόζη στο τελικό στάδιο της γλυκονεογέννεσης και της γλυκογενόλυσης. [139, 140]

Η απουσία της φωσφατάσης της 6- φωσφορικής γλυκόζης προκαλεί σοβαρά κλινικά συμπτώματα όπως υπογλυκαιμία, ηπατομεγαλία, νεφρομεγαλία, υπερλιπιδαιμία, υπερουρικαιμία και υπερλακτασιδαιμία. Η κλινική εικόνα ασθενών που δεν έχουν λάβει την κατάλληλη αγωγή παρουσιάζει διογκωμένη κοιλιακή χώρα εξαιτίας της ηπατομεγαλίας, στρογγυλό πρόσωπο, κοντό ανάστημα και πιθανή αιμορραγία οφειλόμενη στη διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. [141]



Εικόνα 27: Η πορεία της φωσφατάση της 6- φωσφορικής γλυκόζης

### Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Von Gierke τύπος I)

Η θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ασθένειας είναι εντατική διαιτητική αγωγή, με στόχο τη διατήρηση της γλυκαιμίας και την καταστολή των άλλων συμπτωμάτων. [141]

Η διατροφή για την διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα συνίσταται να περιλαμβάνει συχνά και μικρά γεύματα, καθώς και σνακ, πλούσια σε υδατάνθρακες κατά τη διάρκεια της ημέρας και επιπλέον σίτιση προ ύπνου. Κατά τη διάρκεια της νύχτας συνίσταται συνεχή ενδογαστρική έγχυση γλυκόζης μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα ή γαστροστομίας. Η προσλαμβα-

νόμενη γλυκόζη θα πρέπει να είναι 8-10 mg / kg / min γλυκόζης σε ένα νήπιο και 6-8 mg / kg / min γλυκόζης σε ένα μεγαλύτερο παιδί. Αναλυτικότερα τα άτομα που πάσχουν από αυτή την ασθένεια η ημερήσια πρόσληψη τους σε μάκρο και μικροθρεπτικά θα πρέπει να είναι: 60-70% υδατάνθρακες, 10-15% πρωτεΐνες βιολογικής αξίας και 10-15% λίπος. Επίσης θα πρέπει η διατροφή τους να εμπλουτιστεί με ασβέστιο, βιταμίνη D και σίδηρο για την καλύτερη ανάπτυξη του οργανισμού. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με GSD έχει βελτιωθεί σημαντικά, αν και μπορεί να συμβούν διάφορες επιπλοκές με την αύξηση της ηλικίας. [142]

## **2. Νόσος Pompe τύπος II (pompe's disease) [143]**

Η δεύτερη νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου ή Νόσος Pompe τύπος II (pompe's disease) (GSDII) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1932 από τον γερμανό Johannes Cassianus Pompe. Είναι μια σπάνια μεταβολική διαταραχή και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. [144]

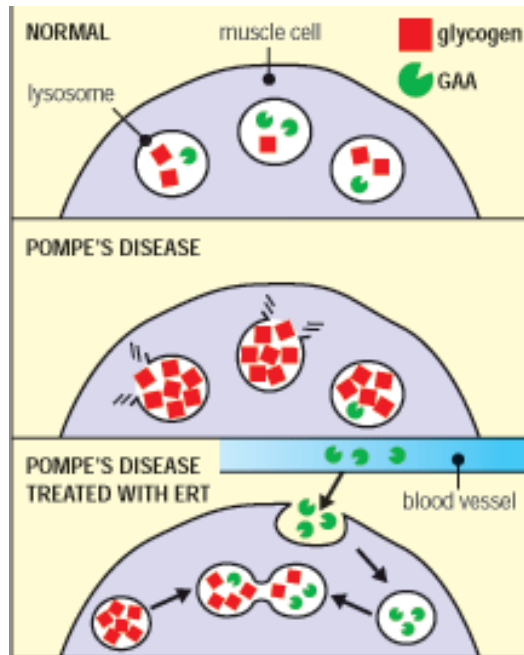
Ο επιπολασμός της νόσου ξεκινάει από 1:14.000 άτομα στην Αφρική και την Αμερική έως 1:100.000 άτομα στην Ευρώπη. [143]

Η (GSDII) οφείλεται στην έλλειψη ενός λυσοσωμικού υδρολυτικού ενζύμου που ονομάζεται γλυκοζιτάση α-1,4. Η έλλειψη αυτού του ενζύμου οδηγεί σε συσσώρευση του γλυκογόνου στα λυσοσώματα, προκαλώντας λυσοσωμική διόγκωση σε πολλά όργανα και ιστούς, παρόλο που η πλειοψηφία των κλινικών χαρακτηριστικών παρουσιάζεται στους καρδιακούς και σκελετικούς μύες. [145, 146]

*Η γλυκοζιτάση α-1,4 [acid alpha-glucosidase (GAA)]:* είναι το λυσοσωμικό υδρολυτικό ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή γλυκόζης από γλυκογόνο στο όξινο εσωτερικό περιβάλλον του λυσοσώματος. [145, 147]

Κλινικά η έναρξη της νόσου, στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, γίνεται σε εμβρυακό στάδιο και η καρδιακή και αναπνευστική ανεπάρκεια οδηγεί σε θάνατο μέσα στα δυο πρώτα έτη ζωής του. Στην ηπιότερη μορφή η προσβολή του καρδιακού μυ, βεβαίως και μυϊκή αδυναμία είναι το κύριο σύμπτωμα. [145]

Τέλος η νόσος Pompe εντάσσεται και στις λυσοσωμικές διαταραχές εξαιτίας των αλλοιώσεων που προκαλούνται στα λυσοσώματα. [146]



Εικόνα 28: Αναπαράσταση κυττάρων στη νόσο Pompe

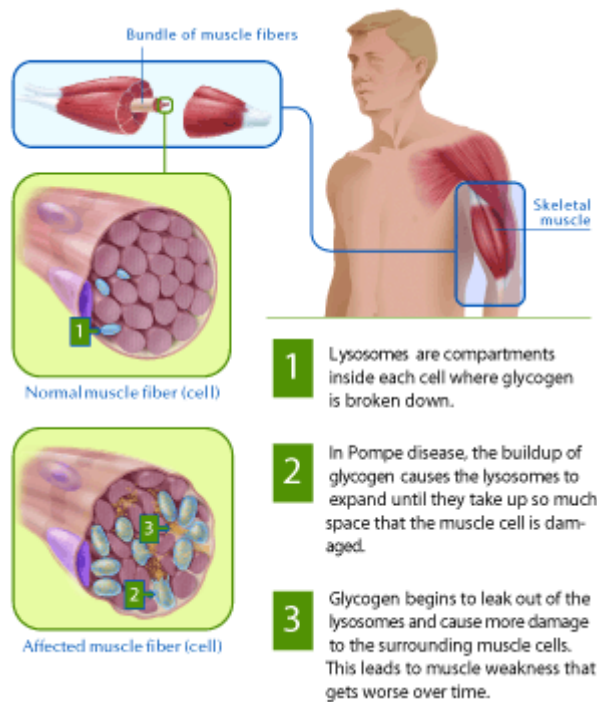
Πηγή: <http://quest.mda.org/article/pompe-disease-killer-yields-modern-medicine>

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Pompe τύπος II)**

Γενικά η θεραπεία της νόσου είναι η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της για ένα καλύτερο βιοτικό επίπεδο. Μέχρι πρόσφατα δεν έχει υπάρξει κάποια συγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο, εκτός από υποστηρικτική περίθαλψη. [148]

Πιο συγκεκριμένα, η αγωγή που συνίσταται είναι ειδική διατροφή και άθληση [Nutrition and exercise therapy (NET)]. Η NET είναι ένας συνδυασμός δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και καθημερινή αερόβια άσκηση. Αυτή η θεραπεία στοχεύει στην μείωση της συσσώρευσης του γλυκογόνου στους ιστούς, στην αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και την αύξηση των μυϊκών ινών. Έρευνες έχουν δείξει ότι ασθενείς που εφάρμοσαν πλήρως τη συγκεκριμένη θεραπεία, παρουσίασαν βελτίωση και βραδύτερο ρυθμό εκφύλισης των μυών. [145, 149]

Επιπλέον μία ακόμα θεραπεία που πλέον συνηθίζεται είναι η θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης [Enzyme replacement therapy (ERT)] με α-αγλυκοσιδάση που βοηθάει στην λειτουργία του καρδιακού μυ και παρατείνει το προσδόκιμο ζωής.



**Εικόνα 29: λυσοσωμικές διαταραχές**

Πηγή: <http://cornellbiochem.wikispaces.com/Pompe+Disease>

### 3. Νόσος Cori τύπος III (cori's disease) [150]

Η Τρίτη νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου (Νόσος Cori τύπος III (cori's disease)) είναι μια ακόμη διαταραχή στον μεταβολισμό του γλυκογόνου. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται να είναι 1:100.000 άτομα. [151]

Η νόσος Cori οφείλεται στην μετάλλαξη κάποιου γονιδίου, που προκαλεί την έλλειψη ενζύμου, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ολοκλήρωση της διάσπασης του γλυκογόνου. [138]

Αυτό το ένζυμο καλείται άμυλο-1,6-γλυκοζιτάση. Στη νόσο Cori κύριο χαρακτηριστικό είναι η αυξημένη ποσότητα γλυκογόνου που αποθηκεύεται στους καρδιακούς και σκελετικούς μύες, όπως και στο ήπαρ. Επιπλέον χαρακτηριστικό της νόσου, είναι η δομή του γλυκογόνου που παρουσιάζει μια ανωμαλία. [152,153]

*Άμυλο-1,6-γλυκοζιτάση:* είναι ένα ένζυμο που έχει ως κύρια λειτουργία την κατάργηση των διακλαδώσεων του γλυκογόνου. [153**Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**]

Τα σημαντικότερα κλινικά συμπτώματα της νόσου που μπορεί να εκδηλωθούν κατά την παιδική ηλικία περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμία ( που ενδεχο-

μένως να βελτιωθεί με την πάροδο των ετών), ηπατομεγαλία με αυξημένες τρανσαμινάσες, την ηπατική δυσλειτουργία, υπερλιπιδαιμία, υπερριχαιμία καθώς και σκελετική και καρδιακή μυοπάθεια. [152, 154]

#### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Cori τύπος III)**

Δεν έχει αναφερθεί κάποια συγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο αυτή. Κατά κύριο λόγο η θεραπεία είναι η αντιμετώπιση των επί μέρους διαταραχών. Συνίσταται διαμόρφωση των διατροφικών συνηθειών με σκοπό να ρυθμιστεί η γλυκαιμία και να περιοριστεί η ηπατομεγαλία. Αυτό επιτυγχάνεται με συχνά γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες (65-70%) κατά τη διάρκεια της ημέρας και σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα τις νυχτερινές ώρες, καθώς και με συμπληρώματα cornstrach. [157]

Επιπλέον, για τους ασθενείς με μυοπάθεια, εκτός από την διαχείριση της υπογλυκαιμίας, μια δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης συστήνεται. [155, 156]

#### **4. Νόσος Andersen τύπος IV (Andersen's disease) [158Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.]**

Η νόσος Andersen τύπος IV (Andersen's disease) (GSD-IV) είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή κατά την αποθήκευση του γλυκογόνου. Είναι μια ασθένεια που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Προκαλείται από την ανεπάρκεια του ενζύμου σχηματισμού διακλαδώσεων του γλυκογόνου, που έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση πολυσακχαριτών, όπως η αμυλοπηκτίνη, οδηγώντας σε οσμωτικό οίδημα και κυτταρικό θάνατο. [159Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.]

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν συνήθως οι ασθενείς της νόσου κατά τους πρώτους μήνες ζωής, είναι ηπατοσπληνομεγαλία καθώς και προβλήματα ανάπτυξης. Επιπρόσθετα, προοδευτική κίρρωση του ήπατος οδηγεί στον θάνατο συνήθως πριν την ηλικία των πέντε χρόνων. [160]

#### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Andersen τύπος IV)**

Δεν έχει αναφερθεί κάποια συγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο αυτή. Κατά κύριο λόγο η θεραπεία είναι η αντιμετώπιση των επί μέρους διαταραχών. Συ-



νίσταται διαμόρφωση των διατροφικών συνηθειών με σκοπό να παρεμποδιστεί ο εκφυλισμός του ήπατος. [161]

Γενικά άτομα που έχουν την προδιάθεση ή έχουν υποστεί ηπατική βλάβη θα πρέπει να καταναλώνουν πάντα εύπεπτα τρόφιμα.

Αλκοόλ και τρόφιμα πλούσια σε λιπαρά, πρέπει να αποφεύγονται αυστηρά. Επίσης, τρόφιμα αλμυρά και πλούσια σε νάτριο πρέπει να αποφεύγεται πλήρως. Συνήθως το συκώτι διασπά τα λιπαρά οξέα και τα τρόφιμα με χολή. Δεδομένου ότι το ήπαρ δεν είναι σε θέση να παράγει χολή είναι καλύτερο να αποφεύγονται αυτά τα είδη τροφίμων. Επιπλέον, θα πρέπει να ακολουθούν τα πρότυπα μιας χορτοφαγικής δίαιτας, αλλά και η κατανάλωση κρέατος είναι απαραίτητη. Συνίσταται η κατανάλωση ψαριών που έχουν περισσότερα οφέλη για το συκώτι. Γενικώς η διατροφή θα πρέπει να είναι πλούσια σε φυτικές ίνες και χαμηλή σε λίπος. Πλήρη αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων που τείνουν να είναι υψηλά σε νάτριο. Επίσης κατανάλωση φρούτων όπως καρπούζι, πορτοκάλια, σταφύλια για να διαχειριστούν καλύτερα την κατάσταση. Ακόμα ως μέρος της διατροφής, συνίσταται η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας νερού. [157]

## **5. Νόσος McArdle τύπος V (mcardle's disease) [162]**

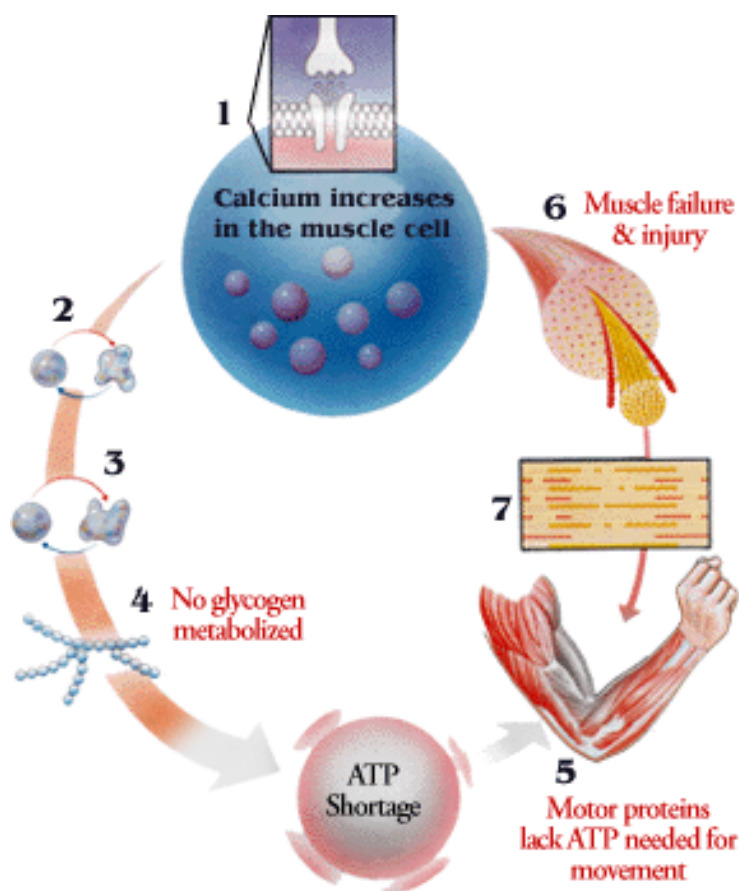
Η νόσος McArdle τύπος V (mcardle's disease) (GSD V) είναι η πέμπτη κατά σειρά νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου και πρώτη φορά περιγράφηκε το 1951 από τον Dr. Brian McArdle. Κληρονομείται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου εκτιμάται περίπου 1:100000 άτομα. [163, 164]

Η νόσος οφείλεται σε μια βλάβη στον μεταβολισμό του γλυκογόνου σχετικά με τους μύες. Η αιτία που προκαλεί τη βλάβη αυτή είναι η ανεπαρκής δραστηριότητα της φωσφορυλάσης των μυών (μυοφωσφορυλάση - myophosphorylase). [138, **Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**]

Η μυοφωσφορυλάση είναι ο τύπος της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου που βρίσκεται στους μύες. Συμμετέχει στη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη για χρήση των μυών. [165]

Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν την ανικανότητα του ασθενούς να εκτελεί δύσκολες, μυαλγία, πρόωρη κούραση, επώδυνες κράμπες, αδυναμία άσκησης μυών και μυοσφαιρινουρία. [163]

Η μυοσφαιρινουρία (Myoglobinuria) είναι η κατάσταση όπου η μυοσφαιρίνη είναι παρούσα στα ούρα και μπορεί να είναι αποτέλεσμα σοβαρής βλάβης των μυών, ή ραβδομύλυσης (rhabdomyolysis), όπου τα κύτταρα των μυών διασπώνται, στέλνοντας το περιεχόμενό τους στην κυκλοφορία του αίματος. [166]



Εικόνα 30 Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου σχετικά με τους μύες

Πηγή: <http://mcardlesdisease.org/mcardles-disease-overview-facts/how-mcardles-disease-works-a-model/>

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος McArdle τύπος V)**

Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για σημαντικό όφελος αν γίνουν διατροφικές αλλαγές σε ένα άτομο που πάσχει από τη συγκεκριμένη νόσο. Γενικώς συνίσταται να αποφεύγεται η έντονη ισομετρική άσκηση και η μέγιστη αερόβια άσκηση, η οποία προκαλεί κράμπες και, ενδεχομένως, μυοσφαιρινουρία. Επίσης να αποφεύγεται και μια καθιστική ζωή. Συνίσταται, λοιπόν, μέτρια

αεροβική άσκηση για την βελτίωση του κυκλοφορικού συστήματος. Διατροφικά η βιταμίνη B<sub>6</sub> φαίνεται να προσδίδει μεγαλύτερη αντοχή στην κόπωση, όπως και η κατανάλωση σακχαρόζης πριν από την άσκηση μειώνει τους καρδιακούς παλμούς και βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση. [163]

## **6. Νόσος Hers τύπος VI (hers's disease) [167]**

Το σύνδρομο Hers τύπος VI (hers's disease) (GSD VI) είναι η έκτη κατά σειρά νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου και πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Hers. Κληρονομείται σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου εκτιμάται περίπου 1:100000 άτομα. [168]

Η νόσος οφείλεται σε μια βλάβη στον μεταβολισμό του γλυκογόνου σχετικά με το ήπαρ. Η αιτία που προκαλεί τη βλάβη αυτή είναι η ανεπαρκής δραστηριότητα της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. [169]

Φωσφορυλάσης του γλυκογόνου καταλύει τη διάσπαση του γλυκογόνου σε 1-φωσφορική γλυκόζη. Η φωσφορυλάση είναι ζωτικής σημασίας για την αξιοποίηση του γλυκογόνου ως αποθηκευτική μορφή της γλυκόζης στο σύνολο σχεδόν των ζωικών κυττάρων. [170]

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι ηπατομεγαλία, καθυστέρηση σωματικής και νοητικής ανάπτυξης, υπογλυκαιμία μετά από ολονύκτια νηστεία, και ήπια υπογλυκαιμία μετά από παρατεταμένη νηστεία κατά τη διάρκεια της ημέρας. [168]

### ***Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Hers τύπος VI)***

Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για σημαντικό όφελος αν γίνουν διατροφικές αλλαγές σε ένα άτομο που πάσχει από τη συγκεκριμένη νόσο. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των επιμέρους ασθενειών που προκαλούνται από αυτήν, με σκοπό την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών. Προσοχή πρέπει να δοθεί στα υπογλυκαιμικά επεισόδια καταναλώνοντας μικρά και συχνά γεύματα και ωμό καλαμπόκι μία έως τρεις φορές την ημέρα. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ρυθμιστεί η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και να αποφευχθεί η κέτωση. Για εκείνους που δεν αντιμετωπίζουν υπογλυκαιμικά επεισόδια, μια δόση καλαμποκιού πριν από τον ύπνο μπορεί να βελτιώσει την ενέργεια και ευεξία. [168]

## ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΠΟΥ ΕΥΘΥΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

### 1. Νόσος Cohen (cohen's syndrome) [171]

Η νόσος Cohen (cohen's syndrome) για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1973 από τον Cohen και είναι μία από τις σπάνιες μεταβολικές διαταραχές που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Συνολικά έχουν γίνει πάνω από 100 αναφορές της νόσου κυρίως στις Σκανδιναβικές χώρες και ιδιαίτερα στη Φιλανδία. [172]

Η εμφάνιση της νόσου προκύπτει από την μετάλλαξη ενός γονιδίου που επηρεάζει την νοητική και σωματική ανάπτυξη.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζει η νόσος είναι παχυσαρκία, υποτονία, ψυχοκινητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία και δυσμορφίες στο πρόσωπο, σοβαρή μυωπία σε αρκετά πρώιμο ηλικιακό στάδιο. [173, 174]



Εικόνα 31

### **Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Cohen)**

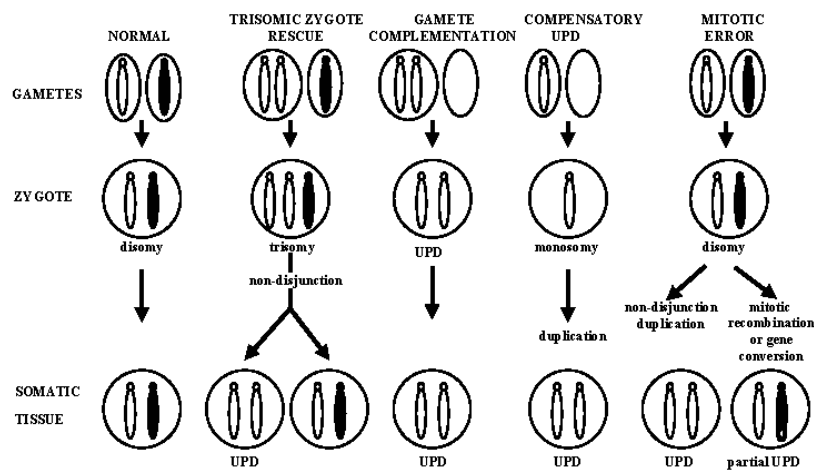
Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των επιμέρους ασθενειών που προκαλούνται από αυτήν, με σκοπό την επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών. Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη διατροφική αγωγή που να θεραπεύει τη νόσο. Εξαιτίας, όμως, της παχυσαρκίας συστήνε-

ται μια ολιγοθερμιδική διαίτα στοχεύοντας στη διατήρηση του βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα. Επίσης συνίσταται ψυχοκοινωνική υποστήριξη. [175]

## 2. Νόσος Prader- Willi (prader-willi syndrome) [176]

Το σύνδρομο Prader Willi (PWS) αποτελεί τη συχνότερη γενετική αιτία παχυσαρκίας. Η πρώτη αναφορά έγινε το 1956 από τον Prader και είναι μια κληρονομική διαταραχή που οφείλεται στην μετάλλαξη ενός γονιδίου. [177]

Το PWS εμφανίζεται με συχνότητα 1:10-15000 γεννήσεις, χαρακτηρίζεται από νεογνική υποτονία που προκαλεί διαταραχές στη σίτιση και την πρόσληψη βάρους ενώ μετά το 3ο-5ο έτος, εμφανίζεται βουλιμία, υπερφαγία και παχυσαρκία. Παράλληλα σε ασθενείς με PWS παρατηρούνται υπογοναδισμός, μικρά άκρα, χαρακτηριστικό προσώπείο με μεγάλα αμυγδαλωτά μάτια μεγάλο φίλτρο και μικρό στόμα και ψυχοκινητική καθυστέρηση με συχνά προβλήματα λεκτικά αλλά και συμπεριφοράς. [178, 179]



Εικόνα 32: Τρόπος κληρονόμησης της νόσου

Πηγή: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514270274/html/x838.html>

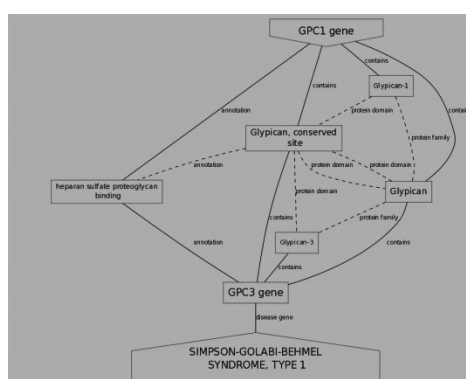
### Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Prader- Willi)

Η περισσότερη επιτυχημένη αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο Prader-Willi είναι βασισμένη στα πρότυπα της αλλαγής της διατροφικής συμπεριφοράς και αντιμετώπιση των επί μέρους ασθενειών. Σε γενικές γραμμές, η φαρμακευτική αγωγή δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επιτυχημένη θεραπεία με τα άτομα αυτά.

Ορισμένες μελέτες θεωρούν ότι η χορήγηση αυξητικής ορμόνης βελτιώνει τη μορφολογία του σώματος και του προσώπου στην παιδική αλλά και την ενήλικη ζωή, όπως επίσης και την κινητική ανάπτυξη στα βρέφη. Η υπερφαγία και η βουλιμία φαίνεται ότι οφείλεται σε έλλειψη της αίσθησης κορεσμού. Παρ' όλα αυτά, με την κατάλληλη διαιτητική αντιμετώπιση, δηλαδή μια δίαιτα χαμηλής θερμιδικής πρόσληψης, η παχυσαρκία μπορεί να ελεγχθεί. [180, 181]

### 3. Νόσος Simpson- Golabi- Behmel (simpson-golabi-behmel syndrome) [182]

Το σύνδρομο Simpson- Golabi- Behmel (simpson-golabi-behmel syndrome) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1975. Είναι ένα σπάνιο κληρονομικό μεταβολικό νόσημα που κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Οφείλεται στην μετάλλαξη ενός γονιδίου που είναι υπεύθυνο, έμμεσα, για τον έλεγχο της ανάπτυξης του κυττάρου και την κυτταρική διαίρεση. Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από προ-και μεταγεννητική υπερανάπτυξη (γιγαντισμός), χονδροειδή εμφάνιση του προσώπου, μεγάλο στόμα, προδιάθεση νεοπλασίας σε έμβρυα και μια ποικιλία από σπλαχνικές και σκελετικές ανωμαλίες. Επίσης η ψυχοκινητική ανάπτυξη στο σύνδρομο είναι εξαιρετικά μεταβλητή, που κυμαίνεται από την κανονική νοημοσύνη, τη μέτρια δυσλειτουργία, έως τη σοβαρή νοητική δυσλειτουργία που εμφανίζεται από τη γέννηση. [183, 184]



Εικόνα 33: Μεταβολικό μονοπάτι της νόσου Simpson- Golabi- Behmel

Πηγή: <http://biograph.be/concept/graph/C1415193/C0796154>

#### Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Simpson- Golabi- Behmel)

Η περισσότερο επιτυχημένη αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο Simpson- Golabi- Behmel είναι βασισμένη στα πρότυπα

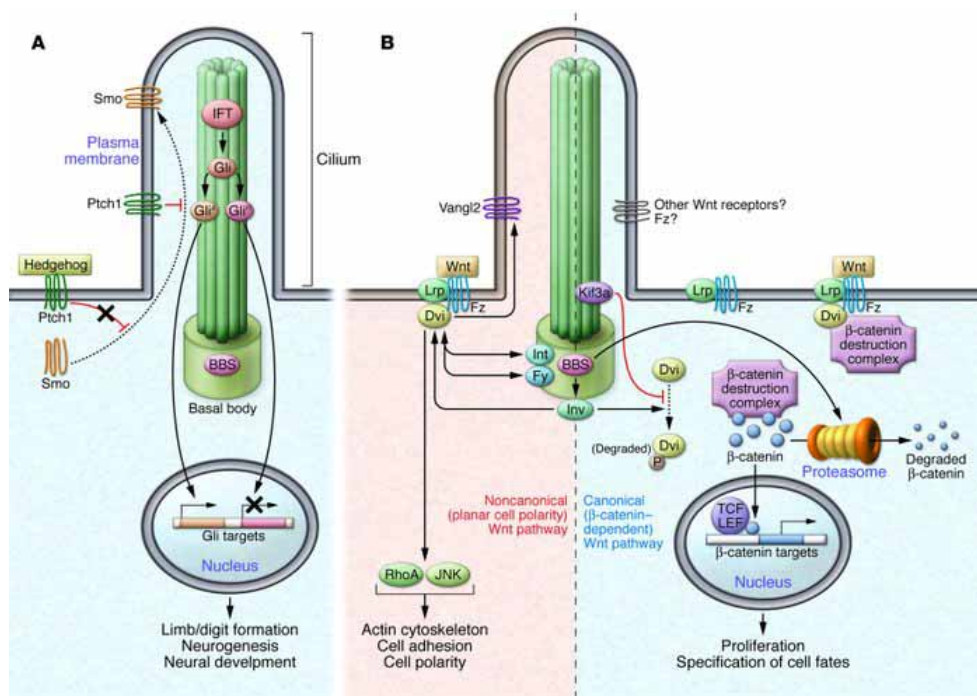
της αλλαγής της διατροφικής συμπεριφοράς για αντιμετώπιση των επί μέρους ασθενειών με ειδικά διατροφικά πρότυπα. [185]

#### 4. Νόσος Berdet- Biedl (berdet- biedl syndrome) [186]

Η νόσος Berdet- Biedl (berdet- biedl syndrome) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1920 από τους Bardet και Biedl. Είναι μία κληρονομική μεταβολική διαταραχή που μεταφέρεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται στη μετάλλαξη ενός γονιδίου. [187]

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από 1:14.000 έως 1:16.000 γεννήσεις στην Ευρώπη. [188]

Η νόσος κλινικά χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πολυδακτυλία, διανοητική δυσλειτουργία, υπογοναδισμό και νεφρική δυσλειτουργία, που είναι μία σημαντική αιτία θνησιμότητας. Τα δευτερεύοντα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν διαταραχή της ομιλίας και της όρασης, Σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακές διαταραχές καθώς και ηπατικά προβλήματα. [189]



Εικόνα 34: Αναπαράσταση μεταβολικού μονοπατιού της νόσου Berdet- Biedl

Πηγή: <http://www.ici.org/articles/view/37041/figure/2>

#### Διατροφικές συστάσεις (Νόσος Berdet- Biedl)

Η περισσότερο επιτυχημένη αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο Berdet- Biedl είναι βασισμένη στα πρότυπα της αλλαγής της διατροφικής συμπεριφοράς για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και αντιμετώπιση των επί μέρους ασθενειών με ειδικά διατροφικά πρότυπα. [189]



**Εικόνα 35: Κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου**

Πηγή: [http://dermatology.cdlib.org/141/case\\_presentations/bardet/karaman.html](http://dermatology.cdlib.org/141/case_presentations/bardet/karaman.html)



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:

*Γονίδιο:* Το γονίδιο είναι η βασική φυσική μονάδα κληρονομικότητας στους ζωντανούς οργανισμούς η οποία και μεταβιβάζει πληροφορίες από το ένα κύτταρο σε άλλο και κατ' επέκταση από τη μια γενιά στην άλλη. Τα γονίδια συνθέτουν το γονιδίωμα ενός οργανισμού, που αποτελείται από το DNA και το RNA, και κατευθύνουν τη φυσική ανάπτυξη και συμπεριφορά του οργανισμού.

*Γονιδίωμα:* χαρακτηρίζεται το σύνολο του γενετικού υλικού (γονιδίων) που βρίσκεται σε ένα κύτταρο ή φέρεται σε ένα άτομο. Αποτελείται από το DNA και το RNA.

*Γονότυπος:* καλείται το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού, δηλαδή το σύνολο των αλληλομόρφων που απαρτίζουν το DNA του.

*Φαινότυπος:* είναι όλα τα μορφολογικά, παραγωγικά, ηθολογικά κλπ. χαρακτηριστικά που εκδηλώνει ένας οργανισμός σε μία δεδομένη στιγμή, δηλαδή το μέρος του γονοτύπου του οργανισμού το οποίο μπορούμε (άμεσα ή έμμεσα) να παρατηρήσουμε.

*Μοριακή βιολογία:* είναι ο κλάδος της βιολογίας που μελετά την δομή και την έκφραση της γενετικής πληροφορίας σε μοριακό επίπεδο (τη λειτουργία δηλαδή των βιολογικών μακρομορίων των κυττάρων και την έκφραση τους), τη γενετική μηχανική και τη μοριακή διαγνωστική.

*Γονιδιακή έκφραση:* χαρακτηρίζεται η διαδικασία εκείνη που προκαλεί τη μεταφορά κωδικοποιημένων πληροφοριών (του γονιδίου) στο λειτουργικό προϊόν του γονιδίου (πρωτεΐνη ή RNA). Γενικά η έκφραση γονιδίων εξισώνεται με τη διαδικασία της μεταγραφής και της μετάφρασης.

*Μεταγραφή:* ονομάζεται το πρώτο στάδιο της γονιδιακής έκφρασης και περιγράφει τη διαδικασία κατά την οποία δημιουργείται ένα μόριο RNA, με χρήση μιας αλυσίδας του DNA ως πρότυπο, της οποίας είναι συμπληρωματικό.

*Μετάφραση:* ονομάζονται το στάδιο της έκφρασης της γεννητικής πληροφορίας κατά το οποίο δημιουργείται η πολυπεπτιδική αλυσίδα με βάση το mRNA. Η μετάφραση έπεται της μεταγραφής και προηγείται της αναδίπλωσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Όπως και το προηγούμενο στάδιο, η μετάφραση στηρίζεται στη συμπληρωματικότητα των νουκλεϊκών οξέων και στη δημιουργία και διάσπαση των δεσμών υδρογόνου και τη δημιουργία των πεπτιδικών δεσμών.

*Νουκλεοτίδια*: είναι οργανικές ενώσεις, σύνθετα οργανικά μόρια, που σχηματίζουν τη βασική μονάδα των νουκλεϊκών οξέων (DNA και RNA).

*Κληρονομικότητα*: είναι η ιδιότητα των ζωντανών οργανισμών να μεταβιβάζουν όλα τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους γνωρίσματα (φυσιολογικά, βιοχημικά, μορφολογικά, δομικά, συμπεριφοράς κ.ά.) στους απογόνους τους.

*Η φυλοσύνδετη κληρονομικότητα (ή αλλιώς Χ-συνδεδεμένη κληρονομικότητα)*: αναφέρεται σε γνωρίσματα που κληρονομούνται μόνο από τον ένα γονέα και συγκεκριμένα στα θηλαστικά από την μητέρα. Τα γονίδια που ελέγχουν τα συγκεκριμένα γνωρίσματα λέγονται φυλοσύνδετα και βρίσκονται στο φυλετικό χρωμόσωμα "X". Η αιτία της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας είναι ότι δεν υπάρχει αντίστοιχη ομόλογη περιοχή του "X" χρωμοσώματος στο "Y" χρωμόσωμα (Το Y χρωμόσωμα είναι μικρότερο), με συνέπεια το "X" χρωμόσωμα να καθορίζει αποκλειστικά την κληρονομικότητα αυτών των επιπλέον γονιδίων. Δηλαδή τα γονίδια αυτά δεν βρίσκονται σε ζεύγη σε έναν οργανισμό (όπως όλα τα υπόλοιπα γονίδια που ονομάζονται αυτοσωμικά) αλλά απαντούν μόνα τους. Υπάρχει και η αντίθετη περίπτωση, όπου κάποια γονίδια του "Y" χρωμοσώματος δεν υπάρχουν στο "X". Αυτά λέγονται ολανδρικά γονίδια και κληρονομούνται μόνο από τον πατέρα. Για τα γονίδια που κληρονομούνται αποκλειστικά από τον ένα γονέα (τα φυλοσύνδετα ή τα ολανδρικά) λέμε ότι βρίσκονται σε ημιζυγωτία, ενώ τα γονίδια που κληρονομούνται και από τους δύο γονείς (τα αυτοσωμικά) λέμε ότι βρίσκονται σε ομοζυγωτία (αν έχουν μεταξύ τους τον ίδιο αλληλόμορφο) και σε ετεροζυγωτία (αν έχουν μεταξύ τους διαφορετικό αλληλόμορφο). Γνώστες περιπτώσεις φυλοσύνδετων γνωρισμάτων στον άνθρωπο είναι η αχρωματοψία, η αιμοφιλία και άλλα.

Πηγή:

Καψαλάκης, Αθανάσιος; Ιωάννης-Ευάγγελος Μπουρμπουχάκης, Βασιλική Περάκη, Στέργιος Σαλαμαστράκης (17-7-2007). "Μοριακή Γενετική". *Βιολογία Γενικής Παιδείας Τάξης Γενικού Λυκείου* (2007 έκδοση). Αθήνα: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων, Παιδαγωγικό Ινστιτούτο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Francis C Lau, Manashi Bagchi, Chandan Sen, Sashwati Roy, and Debasis Bagchi., 2008 June. Nutrigenomic Analysis of Diet-Gene Interactions on Functional Supplements for Weight Management. *Curr Genomics.* ; 9(4): 239–251
2. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. *FASEB J.* 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. Oct;19(12):1602-16.
3. Lee WN, Go VL., 2005 Dec. Nutrient-gene interaction: tracer-based metabolomics. *J Nutr.*;135(12 Suppl):3027S-3032S.
4. Szopa M, Wybrańska I, Malczewska-Malec M, Dembińska-Kieć A., 2005. Nutrigenomics--about genetics and nutrition *Przegl Lek.*;62(4):245-52.
5. Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., and Valle, D., 1995. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (7th ed. ) McGraw-Hill.
6. Hutryra T, Iwańczak B., 2009 Feb. Lactose intolerance: pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski.* 26(152):148-52.
7. Bhatnagar S, Aggarwal R. Lactose intolerance. *BMJ.* 2007 Jun 30;334(7608):1331-2.
8. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II
9. Sinnott, M. L. "Catalytic mechanisms of enzymatic glycosyl transfer". *Chem. Rev.* 1990, 90, 1171-1202.
10. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, Gasbarrini A, Gasbarrini G. 2006 Jan Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol.* 14;12(2):187-91.
11. Laaksonen MM, Mikkilä V, Räsänen L, Rontu R, Lehtimäki TJ, Viikari JS, Raitakari OT; Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. Genetic lactase non-persistence, consumption of milk products and intakes of milk nutrients in Finns from childhood to young adulthood. *Br J Nutr.* 2009 Jul;102(1):8-17. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19138442
12. Vesa TH, Marteau P, Korpela R (2000). "Lactose intolerance". *J Am Coll Nutr* 19 (2 Suppl): 165S–175S. PMID 10759141.

13. Riggs, Lloyd K; Beaty, Annabel; Johnson, Arnold H (December). "Influence of Nonfat Dry Milk Solids on the Nutritive Value of Bread". *Journal of Dairy Science* 29 (12): 821–9.
14. Jacob R, Zimmer KP, Schmitz J, Naim HY., 2000 Jul. Congenital sucrase-isomaltase deficiency arising from cleavage and secretion of a mutant form of the enzyme. *J Clin Invest.*;106(2):281-7.
15. Keiser M, Alfalah M, Pröpsting MJ, Castelletti D, Naim HY., 2006 May 19. Altered folding, turnover, and polarized sorting act in concert to define a novel pathomechanism of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Biol Chem.*;281(20):14393-9.
16. Belmont JW, Reid B, Taylor W, Baker SS, Moore WH, Morriss MC, Podrebarac SM, Glass N, Schwartz ID., 2002 Apr Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. *BMC Pediatr.* 25;2:4.PMID: 12014995
17. Pröpsting MJ, Kanapin H, Jacob R, Naim HY. 2005 Jun A phenylalanine-based folding determinant in intestinal sucrase-isomaltase that functions in the context of a quality control mechanism beyond the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.*15;118(Pt 12):2775-84.PMID: 15944403
18. Treem WR, McAdams L, Stanford L, Kastoff G, Justinich C, Hyams J. 1999 Feb Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*;28(2):137-42.
19. Tolan DR., 1995 Molecular basis of hereditary fructose intolerance: mutations and polymorphisms in the human aldolase B gene. *Hum Mutat.* ;6(3):210-8
20. Steinmann B, Santer R, van den Berghe G., 2006. Disorders of Fructose Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. 4th ed. New York.
21. Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samper B, García-Ripoll I, Felú JE. 2002 Sep Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J Med Genet.* ;39(9):e56. No abstract available. PMID: 12205126

22. Rellos P, Sygusch J, Cox TM. 2000 Jan Expression, purification, and characterization of natural mutants of human aldolase B. Role of quaternary structure in catalysis. *J Biol Chem.*;14;275(2):1145-51. PMID: 10625657
23. Hillebrand G, Schneppenheim R, Oldigs HD, Santer R. 2000 Jul Hereditary fructose intolerance and alpha(1) antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child.* ;83(1):72-3. PMID: 10869005
24. Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. 2009 May Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol.* 21;15(19):2412-3. PMID: 19452588
25. Ali M, Rellos P, Cox TM. 1998 May Hereditary fructose intolerance *J Med Genet.* ;35(5):353-65. Review. PMID: 9610797
26. Basciano H, Federico L, Adeli K (2005). "Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia". *Nutrition & Metabolism* 2 (5): 5. doi:10.1186/1743-7075-2-5
27. Hughes TA, Atchison J, Hazelrig JB, Boshell BR (1989). "Glycemic responses in insulin-dependent diabetic patients: effect of food composition". *Am. J. Clin. Nutr.* 49 (4): 658–66.
28. Wales JK, Primhak RA, Rattenbury J, Taylor CJ. 1990 Feb Isolated fructose malabsorption. *Arch Dis Child.* ;65(2):227-9. PMID: 2317071
29. Skoog SM, Bharucha AE, Zinsmeister AR., 2008 May Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil.* ;20(5):505-11. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18221251
30. Friesen N, Hansen RD, Abraham SF, Kellow JE. 2009 Nov Fructose-sorbitol ingestion provokes gastrointestinal symptoms in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol.* 14;15(42):5295-9.
31. Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5:365–372.
32. Elyassi AR, Rowshan HH. 2009 Autumn Perioperative management of the glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient: a review of literature. *Anesth Prog.* 2009 Autumn;56(3):86-91. Review. PMID: 19769422

33. Mehta AB., 1994 Dec Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Postgrad Med J.*;70(830):871-7. Review. No abstract available. PMID: 7870632
34. Galiano S, Gaetani GF, Barabino A, Cottafava F, Zeitlin H, Town M, Luzzatto L. Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-). *BMJ.* 1990 Jan 27;300(6719):236. No abstract available. PMID: 2106932
35. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II
36. Monga A, Makkar RP, Arora A, Mukhopadhyay S, Gupta AK (July 2003). "Case report: Acute hepatitis E infection with coexistent glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency". *Can J Infect Dis* 14 (4): 230–1.
37. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Aug;29(4):516-25. Epub 2006 Jul 11. Review.
38. Elsas LJ II. Galactosemia. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Feb 4 [updated 2010 Oct 26].
39. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvét P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Hum Reprod Update.* 2006 Sep-Oct;12(5):573-84. Epub 2006 Jul 11. Review. PMID: 16835432
40. Thoden JB, Timson DJ, Reece RJ, Holden HM. 2004 Dec Molecular structure of human galactokinase: implications for type II galactosemia. *J Biol Chem.* 2005 Mar 11;280(10):9662-70. Epub 7. PMID: 15590630
41. Choudhury A, Das S, Kiran U. 2009 Apr Anaesthetic management of a newborn with galactosaemia for congenital heart surgery. *Indian J Anaesth.*;53(2):219-22. PMID: 20640127
42. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA., 2007 Dec. Celiac disease. *Am Fam Physician.*;76(12):1795-802.
43. Dube C Rostom A Sy R et al (2005) The prevalence of coeliac disease in average-risk and high-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 128(4 Suppl 1): S57-67
44. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349-65. Review. PMID: 19048738

45. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M.,2010 Sep Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med.*;48(9):1205-16.PMID: 20578966
46. Snyder CL, Young DO, Green PHR, Taylor AK. 1993-2008 Jul Celiac Disease. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle;.PMID: 20301720
47. Caputo I, Lepretti M, Martucciello S, Esposito C. 2010 Oct Enzymatic strategies to detoxify gluten: implications for celiac disease. *Enzyme Res.* 7;2010:174354.PMID: 21048862
48. Faulkner-Hogg K, Hodge L, Swain A. Coeliac disease. *Aust Fam Physician.* 2009 Oct;38(10):785-6.PMID: 19893817
49. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA., 2007 Dec. Celiac disease. *Am Fam Physician.*;76(12):1795-802.
50. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Mar;26(2):116-22. Review.PMID: 20040864
51. Geboes K, Geboes Diagnosis and treatment of coeliac disease. *KP.F1000 Med Rep.* 2009 Apr 29;1. pii: 32.PMID: 20948748
52. ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ- ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΡ. ΞΕΝΟΦΩΝ Π. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ Τ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΘΗΝΩΝ
53. Picker JD, Levy HL Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-.2004 Jan 15 [updated 2006 Mar 29].PMID: 20301697
54. Rao TN, Radhakrishna K, Mohana Rao TS, Guruprasad P, Ahmed K. Homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jul-Aug;74(4):375-8.PMID: 18797062
55. Isherwood DM. Homocystinuria. *BMJ.* 1996 Oct 26;313(7064):1025-6. No abstract available. PMID: 8898576
56. Appel LJ, Miller ER 3rd, Jee SH, Stolzenberg-Solomon R, Lin PH, Erlinger T, Nadeau MR, Selhub J.Effect of dietary patterns on serum homocysteine: results of a randomized, controlled feeding study.*Circulation.* 2000 Aug 22;102(8):852-7.

57. Appel LJ, Miller ER 3rd, Jee SH, Stolzenberg-Solomon R, Lin PH, Erlinger T, Nadeau MR, Selhub J. Effect of dietary patterns on serum homocysteine: results of a randomized, controlled feeding study. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):852-7.
58. V.Christopoulou-Cokkinou. Homocysteine as a risk of factor for thrombosis. Laboratory of Hematology, "Evangelismos" Hospital, Athens, Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 2001, 18(5):526-536
59. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. (2002). "Natural history of alkaptonuria". *New England Journal Medicine* 347 (26): 2111–21.
60. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE (01 Jan 1958). "The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria". *Journal of Biological Chemistry* 230 (1): 251–60.
61. Zatková A, de Bernabé DB, Poláková H, et al. (2000). "High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots". *American Journal of Human Genetics* 67 (5): 1333–9. doi:10.1016/S0002-9297(07)62964-4. PMID 11017803.
62. Introne WJ, Kayser MA, Gahl WA Alkaptonuria. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-.2003 May 9 [updated 2009 Jul 2].
63. Grosicka A, Kucharz EJ. Alkaptonuria. *Wiad Lek*. 2009;62(3):197-203. Review.PMID: 20229718
64. Dogra A, Bajwa GS, Bajwa N, Khurana S. Alkaptonuria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001 Sep-Oct;67(5):271-2.PMID: 17664775
65. Oh, H. J., Park, E. S., Kang, S., Jo, I., Jung, S. C. (2004). "Long-Term Enzymatic and Phenotypic Correction in the Phenylketonuria Mouse Model by Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer". *Pediatric Research* 56: 278–284.
66. Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., Bremer, H. J. (1999). "Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria". *Journal of Clinical Investigation* 103: 1169–1178



67. J Med Genet. 1995 Dec;32(12):976-8. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. Guldborg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. Danish Centre for Human Genome Research, John F Kennedy Institute, Glostrup, Denmark.
68. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. Clin Biochem Rev. 2008 Feb;29(1):31-41.PMID: 18566668
69. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II
70. Didycz B, Domagała L, Pietrzyk JJ. [The maternal phenylketonuria syndrom--still current problem] Przegl Lek. 2009;66(1-2):4-10. Polish. PMID: 19485248
71. Paprocka J, Jamroz E, Wiktor M, Marszał E.2009 Maternal phenylketonuria. Wiad Lek.;62(1):11-7.PMID: 19817251
72. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA et al. (2007). "The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study". Journal of Inherited Metabolic Disorders 30: 700–707. doi:10.1007/s10545-007-0605-z. PMID 17846916.
73. Richards W, Donnel GN, Wilson WA, Stowens D, Perry T., 1965. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Am J Dis Child.;109:185–203.
74. McSpadden K, Dolinsky Z, Schroerlucke K., 1991. Report on the Lowe's syndrome comprehensive survey. West Lafayette: Lowe Syndrome Association.
75. Loi M. Lowe syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006 May 18;1:16. Review.PMID: 16722554
76. Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. (1993-2001 Jul 24)Lowe Syndrome . In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;[updated 2008 Mar 12].PMID: 20301653
77. Δ.Ι. Ζαφειρίου, Ε. Τεφλιούδη, Ε. Φρυσίρα, Ν. Γομπάκης, Ε. Βαργιάμη, Φ. Παπαχρήστου. Σύνδρομο Lowe: περιγραφή δυο περιπτώσεων. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος, 17:177-181, 2005

78. Lesch M, Nyhan WL (1964). "A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function". *Am. J. Med.* 36: 561–70.
79. Visser J, Smith D, Moy S, Breese G, Friedmann T, Rothstein J, Jinnah H (2002). "Oxidative stress and dopamine deficiency in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease". *Brain Res Dev Brain Res* 133 (2): 127–39.
80. Jinnah HA. 2009 Mar-Apr Lesch-Nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Dis Model Mech.*;2(3-4):116-21.PMID: 19259384
81. Nyhan WL. 2000 Jun Dopamine function in Lesch-Nyhan disease. *Environ Health Perspect.*;108 Suppl 3:409-11. Review.PMID: 10852837
82. Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, Dauphinot L, Shirley TL, Torero-Ibad R, Fuchs J, Jinnah HA. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet.* 2009 Jul 1;18(13):2317-27. Epub 2009 Apr 2.PMID: 19342420
83. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, Daudon M, Liutkus A. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):415-24. Epub 2009 Jan 21. Review.PMID: 19156444
84. Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. 1993-. 2000 Sep 25 Lesch-Nyhan Syndrome.In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [updated 2010 Jun 10].
85. De Antonio I, Torres-Jiménez R, Verdú-Pérez A, Prior de Castro C, García-Puig J.Treatment of Lesch-Nyhan syndrome. *Rev Neurol.* 2002 Nov 1-15;35(9):877-83. Review. PMID: 12436387
86. Podebrad F, Heil M, Reichert S, Mosandl A, Sewell AC, Böhles H (April 1999). "4,5-dimethyl-3-hydroxy-25H-furanone (sotolone)--the odour of maple syrup urine disease". *Journal of inherited metabolic disease* 22 (2): 107–114.
87. Westall RG, Dancis J, Miller S. Maple syrup urine disease- a new molecular disease. *AJDC* 1957;494:571-95

88. Mackenzie DY, Woolf LI. Maple syrup urine disease- an inborn error in the metabolism of valine, leucine and isoleucine associated with gross mental deficiency. *Br. Med J* 1959;1:30-41.
89. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. (2002 Jun )Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients.*Pediatrics.*;109(6):999-1008.PMID: 12042535
90. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II
91. Moser HW, Moser AB, Frayer KK, et al (Oct 1981). "Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids". *Neurology* 31 (10): 1241–9.
92. Moser HW, Raymond GV, Dubey P (Dec 2005). "Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease". *JAMA* 294 (24): 3131–4.
93. Moser AB, Steinberg SJ, Raymond GV. X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 1999 Mar 26 [updated 2009 Jun 2].PMID: 20301491
94. Moser, HW; Raymond GV, Lu S-E, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A (2005-07). "Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's Oil.". *Archives of Neurology* 62 (7): p. 1073–80.PMID 16009761.
95. Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical, and MR imaging characteristics. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Dec;173(6):1575-81. Review. No abstract available. PMID: 10584804
96. Moser HW. (1999 Sep) Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil.*J Neurol Neurosurg Psychiatry.*;67(3):279-80. No abstract available. PMID: 10449544
97. Den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, IJlst L, Heymans HS, Wijburg FA., 2002 Jan. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics.*;109(1):99-104

98. Author: Fernando Scaglia, MD, FACMG, Associate Professor of Genetics, Long-Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital  
Contributor Information and Disclosures Updated: Jul 22, 2009
99. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, Gibson B, Shapiro S, Strauss AW. (1995 Jan) The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31;92(3):841-5.PMID: 7846063
100. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, Harding CO. (2003 Jun)Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency.*Mol Genet Metab.*;79(2):114-23.PMID: 12809642
101. Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Apr;22(2):123-31.
102. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, Smit GP., 2006 May. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome.*J Pediatr.*;148(5):665-670.
103. Rice G, Brazelton T 3rd, Maginot K, Srinivasan S, Hollman G, Wolff JA. (2007 Oct) Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in a neonate. *N Engl J Med.* 25;357(17):1781. No abstract available. PMID: 17960024
104. Carroll JC, Gibbons CA, Blaine SM, Cremin C, Dorman H, Honeywell C, Meschino WS, Permaul J, Allanson J. (2009 May) Genetics: newborn screening for MCAD deficiency. *Can Fam Physician.*;55(5):487. Review.
105. Tolwani RJ, Hamm DA, Tian L, Sharer JD, Vockley J, Rinaldo P, Matern D, Schoeb TR, Wood PA. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in gene-targeted mice. *PLoS Genet.* 2005 Aug;1(2):e23. Epub 2005 Aug 19.

106. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, Udvari S, Bross P, Knudsen I, Banas R, Chace DH, Engel P, Naylor EW, Gregersen N. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1408-18. Epub 2001 May 8.
107. Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW (May 2005). "Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management". *Pediatr. Res.* 57 (5 Pt 2): 78R–86R.
108. Bok LA, Vreken P, Wijburg FA, Wanders RJ, Gregersen N, Corydon MJ, Waterham HR, Duran M. Short-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: studies in a large family adding to the complexity of the disorder. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1152-5.PMID: 14595061
109. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008 Dec;95(4):195-200. Epub 2008 Nov 5. Review.PMID: 18977676
110. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M., 2006 May 15. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*;142C(2):77-85.
111. Lee RS, Lam CW, Lai CK, Yuen YP, Chan KY, Shek CC, Chan AY, Chow CB. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency in three neonates presenting with rapid deterioration and cardiac arrest. *Hong Kong Med J.* 2007 Feb;13(1):66-8.PMID: 17277394
112. Wilcken B.(2008 Dec)Disorders of the carnitine cycle and detection by newborn screening. *Ann Acad Med Singapore.*;37(12 Suppl):71-3.PMID: 19904456
113. Steiber A, Kerner J, Hoppel C (2004). "Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective". *Mol. Aspects Med.* 25 (5-6): 455–73. PMID 15363636
114. Robertson WM (February 2000). "Wilson's disease". *Arch. Neurol.* 57 (2): 276–7.

115. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. (1993). "The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene". *Nat. Genet.* 5 (4): 344–50.
116. Roberts EA and Schilsky ML . AASLD PRACTICE GUIDELINES Diagnosis and Treatment of Wilson Disease:An Update . *Hepatology* 2008; 47(6):2089-2111
117. Walshe JM. The conquest of Wilson's disease. *Brain.* 2009 Aug;132(Pt 8):2289-95. Epub 2009 Jul 13. No abstract available. PMID: 19596747
118. Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, Kim K, Mescoli C, Ruge M, Medici V. (2010) Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol.* Mar 28;16(12):1487-94.PMID: 20333789
119. Harada M. Wilson disease and its current problems. *Intern Med.* 2010;49(9):807-8. Epub 2010 Apr 30. No abstract available. PMID: 20453398
120. Kuciskas L, Jeroch J, Vitkauskiene A, Sakalauskas R, Petrenkiene V, Kuciskas V, Naginiene R, Schmidt H, Kupciskas L. (2008) High frequency of the c.3207C>A (p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol.* Oct 14;14(38):5876-9.PMID: 18855987
121. Taly AB, Prashanth LK, Sinha S.Wilson's disease: An Indian perspective. *Neurol India.* 2009 Sep-Oct;57(5):528-40.PMID: 19934550
122. Barbosa ER, Machado AA, Cançado EL, Deguti MM, Scaff M. (2009) Wilson's disease: a case report and a historical review. *Arq Neuropsiquiatr.* Jun;67(2B):539-43. Review. No abstract available. PMID: 19623464
123. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW., 2007 Nov. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.*;44(11):673-88. Epub 2007 Aug 23.
124. Kaler SG. (1993-2000) ATP7A-Related Copper Transport Disorders.In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 9 [updated 2010 Oct 14].PMID: 20301586

125. Arita JH, Faria EC, Peruchi MM, Lin J, Rodrigues Masruha M, Vilanova LC. (2009) Menkes disease as a differential diagnosis of child abuse. *Arq Neuropsiquiatr.* Jun;67(2B):507-9. No abstract available. PMID: 19623454
126. Kodama H, Sato E, Gu YH, Shiga K, Fujisawa C, Kozuma T. Effect of copper and diethyldithiocarbamate combination therapy on the macular mouse, an animal model of Menkes disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):971-8. PMID: 16435190
127. Fister P, Rakus J, Primec ZR, Strazisar BG. (2006) Menkes kinky hair disease (Menkes syndrome). A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* Sep;15(3):126-30. PMID: 17053847
128. Kim BE, Smith K, Meagher CK, Petris MJ. (2002) A conditional mutation affecting localization of the Menkes disease copper ATPase. Suppression by copper supplementation. *J Biol Chem.* Nov 15;277(46):44079-84. Epub 2002 Sep 6. PMID: 12221109
129. Santos LM, Teixeira Cd, Vilanova LC, Micheletti C, Mendes CS, Borri ML, Martins AM. (2001) Menkes disease: case report of an uncommon presentation with white matter lesions. *Arq Neuropsiquiatr.* Mar;59(1):125-7. PMID: 11299447
130. Zhang LP, Lü JL, Wang XH, Zou LP. (2008) A novel deletion mutation of ATP7A gene in a Chinese family with Menkes disease. *Chin Med J (Engl).* Jan 20;121(2):175-7. No abstract available. PMID: 18272047
131. Houwen RH. Copper: two sides of the same coin. *Neth J Med.* 2008 Sep;66(8):325-6. No abstract available. PMID: 18809978
132. Tümer Z, Møller LB. (2010) Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* May;18(5):511-8. Epub 2009 Nov 4. Review. PMID: 19888294
133. Shin YS. (2006) Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* Jun;13(2):115-20. Review. PMID: 17027861
134. Cornblath M, Schwartz R. Disorders of glycogen metabolism. In: Cornblath M, Schwartz R. *Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy.* 3rd edition. Cambridge: Blackwell, 1991
135. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II

136. Simões A, Domingos F, Fortes A, Prata MM. (2001) Type 1 glycogen storage disease and recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* Jun;16(6):1277-9. No abstract available. PMID: 11390734
137. Chou JY, Mansfield BC. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease. *Hum Mutat.* 2008 Jul;29(7):921-30. Review. PMID: 18449899
138. Ozen H. (2007) Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007 May 14;13(18):2541-53. Review. PMID: 17552001
139. Chou JY, Mansfield BC. Gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Curr Gene Ther.* 2007 Apr;7(2):79-88. Review. PMID: 17430128
140. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. (2002) Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002 Mar;2(2):121-43. Review. PMID: 11949931
141. Martens DH, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael CM, Smit GP. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renoprotective effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1741-6. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19808227
142. Bali DS, Chen YT, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2006 Apr 19 [updated 2010 Dec 23]. PMID: 20301489
143. Tinkle BT, Leslie N. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease). In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2007 Aug 31 [updated 2010 Aug 12]. PMID: 20301438
144. Grzesiuk AK, Shinjo SM, da Silva R, Machado M, Galera MF, Marie SK. (2010) Homozygotic intronic GAA mutation in three siblings with late-onset Pompe's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* Apr;68(2):194-7.
145. Schoser B, Hill V, Raben N. (2008) Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. *Neurotherapeutics.* 2008 Oct;5(4):569-78. Review. PMID: 19019308



146. Rucker M, Fraites TJ Jr, Porvasnik SL, Lewis MA, Zolotukhin I, Cloutier DA, Byrne BJ. (2004) Rescue of enzyme deficiency in embryonic diaphragm in a mouse model of metabolic myopathy: Pompe disease. *Development*. Jun;131(12):3007-19. PMID: 15169761
147. Toda G, Yoshimuta T, Kawano H, Yano K. Glycogen storage disease associated with left ventricular aneurysm in an elderly patient. *Jpn Circ J*. 2001 May;65(5):462-4. PMID: 11348054
148. But WM, Lee SH, Chan AO, Lau GT. (2009) Enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease during the critical period and identification of a novel mutation. *Hong Kong Med J*. Dec;15(6):474-7. PMID: 19966354
149. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Huang AC, Wu MH, Huang PH, Tsai FJ, Chen YT, Hwu WL. (2009) Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics*. Dec;124(6):e1116-25. PMID: 19948615
150. Lucchiari S, Fogh I, Prella A, et al. (2002). "Clinical and genetic variability of glycogen storage disease type IIIa: seven novel AGL gene mutations in the Mediterranean area". *Am. J. Med. Genet*. 109 (3): 183–90
151. Sujatha J, Amithkumar IV, Lathaa B. (2010) Prenatal diagnosis of glycogen storage disorder type III. *Indian Pediatr*. Apr;47(4):354-5. PMID: 20431168
152. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2010 Mar 9 [updated 2010 Oct 21]. PMID: 20301788
153. Βιοχημεία των BERG M.J., TYMOCZKO L.J., STRYER L. τόμος I και II
154. Ismail H. Glycogen storage disease type III presenting with secondary diabetes and managed with insulin: a case report. *Cases J*. 2009 Jun 17;2:6891. PMID: 19829878
155. Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, Chen YT, Kishnani PS. (2007) Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol*. Mar;46(3):492-8. Epub 2006 Nov 9. Review. PMID: 17196294

156. Zimakas PJ, Rodd CJ. Glycogen storage disease type III in Inuit children. *CMAJ*. 2005 Feb 1;172(3):355-8.PMID: 15684118
157. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc*. 1993 Dec;93(12):1423-30. Review.PMID: 8245377
158. D. H. Andersen., 1956. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. *Laboratory Investigation*, Baltimore, 5: 11-20.
159. Lee YC, Chang CJ, Bali D, Chen YT, Yan YT. Glycogen-branching enzyme deficiency leads to abnormal cardiac development: novel insights into glycogen storage disease IV. *Hum Mol Genet*. 2011 Feb 1;20(3):455-65. Epub 2010 Nov 12.PMID: 21075835
160. De Moor RA, Schweizer JJ, van Hoek B, Wasser M, Vink R, Maaswinkel-Mooy PD. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Dis Child*. 2000 Jun;82(6):479-80.PMID: 10833181
161. Lee KY, Seo KH, Lee HK, Kim JW. Glycogen storage disease type IV: a case report. *J Korean Med Sci*. 1998 Apr;13(2):211-4.PMID: 9610625
162. Martín MA, Rubio JC, Wevers RA, et al. (2004). "Molecular analysis of myophosphorylase deficiency in Dutch patients with McArdle's disease". *Ann. Hum. Genet*. 68 (Pt 1): 17–22.
163. Arenas J, Martín MA, Andreu AL. Glycogen Storage Disease Type V. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2006 Apr 19 [updated 2009 May 12].
164. Tüzün A, Erdil A, Bağcı S, Bolu E, Ongürü O, Kurt I, Yeşilova Z, Dağalp K. McArdle's disease: case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol*. 2002 Mar;13(1):56-9.PMID: 16378276
165. Voduc N, Webb KA, D'Arsigny C, McBride I, O'Donnell DE. (2004) McArdle's disease presenting as unexplained dyspnea in a young woman. *Can Respir J*. Mar;11(2):163-7.PMID: 15045049
166. Pérez M, Moran M, Cardona C, Maté-Muñoz JL, Rubio JC, Andreu AL, Martín MA, Arenas J, Lucia A. Can patients with McArdle's disease run? *Br J Sports Med*. 2007 Jan;41(1):53-4. Epub 2006 Sep 25.PMID: 17000713

167. Newgard CB, Fletterick RJ, Anderson LA, Lebo RV (April 1987). "The polymorphic locus for glycogen storage disease VI (liver glycogen phosphorylase) maps to chromosome 14". *Am. J. Hum. Genet.* 40 (4): 351–64.
168. Dagli AI, Weinstein DA.(1993-2006) Glycogen Storage Disease Type VI. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; Apr 23.PMID: 20301760
169. Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol.* 2006 Jun;13(2):115-20. Review.PMID: 17027861
170. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998 Apr;62(4):785-91.PMID: 9529348
171. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, et al. (2003). "Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport". *Am. J. Hum. Genet.* 72 (6): 1359–69.
172. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2002 Dec;86(12):1395-8.PMID: 12446373
173. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, Lacombe D, Verloes A, Chrzanowska KH, Maegawa GH, Chitayat D, Kotzot D, Huhle D, Meinecke P, Albrecht B, Mathijssen I, Leheup B, Raile K, Hennies HC, Horn D. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2006 May;43(5):e22.PMID: 16648375

174. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1359-69. Epub 2003 May 2.PMID: 12730828
175. Falk MJ, Wang H, Traboulsi EI. (1993-2006) Cohen Syndrome .In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;Aug 29 [updated 2006 Oct 24].PMID: 20301655
176. Cavallé J, Buiting K, Kieffmann M, et al. (December 2000). "Identification of brain-specific and imprinted small nucleolar RNA genes exhibiting an unusual genomic organization". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (26): 14311–6.
177. Chen CM, Chen CL, Hou JW, Hsu HC, Chung CY, Chou SW, Lin CH, Chen KH. Developmental profiles and mentality in preschool children with Prader-Willi syndrome: a preliminary study. *Chang Gung Med J.* 2010 Jul-Aug;33(4):436-42.PMID: 20804673
178. Wentzel C, Lynch SA, Stattin EL, Sharkey FH, Annerén G, Thuresson AC. Interstitial Deletions at 6q14.1-q15 Associated with Obesity, Developmental Delay and a Distinct Clinical Phenotype. *Mol Syndromol.* 2010;1(2):75-81. Epub 2010 Jun 9.PMID: 21045960
179. Cassidy SB, Schwartz S.(1993-1998) Prader-Willi Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; Oct 6 [updated 2009 Sep 3].PMID: 20301505
180. Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010 May 6;6:107-18.PMID: 20505842 [PubMed - in process
181. Lindmark M, Trygg K, Giltvedt K, Kolset SO. (2010) Nutrient intake of young children with Prader-Willi syndrome. *Food Nutr Res.*Mar 17;54. doi: 10.3402/fnr.v54i0.2112.PMID: 20305754

182. Garganta CL, Bodurtha JN (1992). "Report of another family with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and a review of the literature". *Am J Med Genet* 44 (2): 129–135.
183. Veugelers M, Cat BD, Muyldermans SY, Reekmans G, Delande N, Frints S, Legius E, Fryns JP, Schrandt-Stumpel C, Weidle B, Magdalena N, David G. Mutational analysis of the GPC3/GPC4 glypican gene cluster on Xq26 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome: identification of loss-of-function mutations in the GPC3 gene. *Hum Mol Genet.* 2000 May 22;9(9):1321-8.PMID: 10814714
184. Savarirayan R, Bankier A. Simpson-Golabi-Behmel syndrome and attention deficit hyperactivity disorder in two brothers. *J Med Genet.* 1999 Jul;36(7):574-6. No abstract available. PMID: 10424824
185. James A, Culver K, Golabi M. (1993-2006) Simpson-Golabi-Behmel Syndrome .In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;Dec 19.PMID: 20301398
186. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, Kim JC, Ross AJ, Eichers ER, Teslovich TM, Mah AK, Johnsen RC, Cawender JC, Lewis RA, Leroux MR, Beales PL, Katsanis N (October 2003). "Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome". *Nature* 425 (6958): 628–33.
187. Chittoodan S, Crowe S. Day care general anaesthesia for a child with bardet-biedl syndrome. *Case Report Med.* 2010;2010. pii: 239239. Epub 2010 Aug 1.PMID: 20811609
188. Middela S, Polizois K, Bradley AJ, Rao PN. (2009) Bardet-Biedl syndrome, renal transplant and percutaneous nephrolithotomy: a case report and review of the literature. *Cases J.* Jul 7;2:6771.PMID: 19829857
189. Waters AM, Beales PL. (1993-2003) Bardet-Biedl Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;Jul 14 [updated 2010 Nov 18].PMID: 20301537