

# Diätetische Behandlung von Leber-Glykogenosen

SANDRA BOLLHALDER\*, MICHEL HOCHULI\*



Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen) sind angeborene Störungen im Abbau oder in der Synthese von Glykogen. Kardinalsymptome von Glykogenosen, welche die Leber betreffen, sind Hypoglykämien und eine Hepatomegalie. Eine Myopathie kann je nach Art des Enzymdefekts zusätzlich auftreten. Häufig entwickeln sich Langzeitkomplikationen. Die primäre Therapie des metabolischen Defekts ist eine strukturierte Diät, welche je nach vorliegendem Enzymdefekt unterschiedlich ausgestaltet wird. Für eine stabile Blutzuckerkontrolle und eine Vermeidung von Hypoglykämien ist eine regelmässige Zufuhr von Kohlenhydraten notwendig, wobei über Nacht langsam verdauliche Kohlenhydrate wie ungekochte Maisstärke oder – besonders bei Kindern – eine kontinuierliche Sondierung mit Maltodextrin zum Einsatz kommen. Speziell bei Glykogenose Typ III hat sich gezeigt, dass eine proteinreiche (oder protein- und fettreiche) Diät mit reduziertem Kohlenhydratanteil eine (Kardio-)Myopathie günstig beeinflussen kann.



## Grundlagen

Glykogen ist die Speicherform von Glukose in tierischen Zellen und kommt in grösster Menge in der Leber und in den Muskeln vor. Die Leber (und zu einem weit geringeren Anteil auch die Niere) gibt zwischen den Mahlzeiten Glukose in den Kreislauf ab, um den Blutzucker stabil zu halten. Glukose kann in der Leber entweder aus dem Abbau von Glykogen (Glykogenolyse) oder über Glukoneogenese hergestellt werden. Die Muskelzellen brauchen das Glykogen als Energielieferanten für die Muskelkontraktion und können keine Glukose in den Kreislauf abgeben. Glykogenosen (GSD) sind angeborene Stoffwechselstörungen mit gestörtem Glykogenabbau oder abnormaler Glykogenspeicherung aufgrund von einzelnen genetischen Defekten der Enzyme, welche für den Abbau (oder auch die Synthese) von Glykogen verantwort-

lich sind (1). Auch Mutationen in Proteinen, welche den Glykogenmetabolismus regulieren, können zu Glykogenosen führen (z.B. Defekt der Glykogen-Phosphorylase-Kinase). Die Glykogenosen werden in einzelne Typen eingeteilt (jeweils bezeichnet mit einer römischen Zahl), je nachdem, welches Enzym und welche Organe/Gewebe betroffen sind. Die typische klinische Präsentation von hepatischen Glykogenosen sind Hypoglykämien und eine Hepatomegalie. Symptom von Muskelglykogenosen ist eine Myopathie. Einige Glykogenosetypen präsentieren sich als Mischform mit sowohl hepatischen als auch muskulären Symptomen (z.B. GSD IIIa).

Bei vielen Glykogenosen entwickeln sich im Verlauf Langzeitkomplikationen, welche später den Hauptteil der Morbidität ausmachen können. Es gibt mittlerweile gute Evidenz, dass eine schlechte Stoffwechseleinstellung einen Risikofaktor für die Entwicklung von Langzeitkomplikationen darstellt. Komplikationen können

aber auch bei guter Stoffwechseleinstellung auftreten. Mechanismus und Pathophysiologie der Entstehung dieser Komplikationen sind noch wenig erforscht. Die Therapie der Glykogenosen und die Stoffwechseleinstellung beruhen primär auf einer strukturierten Diät. Medikamente kommen zur Therapie oder Prävention assoziierter Probleme und Komplikationen zum Einsatz. Die folgenden Abschnitte erläutern die diätetischen Prinzipien zur Therapie von Leberglykogenosen. Wir fokussieren uns primär auf zwei Typen von hepatischen Glykogenosen (Typ I und III), welche als Prototypen für die Therapieprinzipien gelten können.

## Glykogenose Typ I (Von-Gierke-Krankheit)

Die Glykogenose Typ I (GSD I) ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit und kommt mit einer Inzidenz von zirka 1:100 000 vor. Bei dieser Krankheit ist der letzte Schritt der Glukoseproduktion via Glykogenolyse oder Glukoneogenese ge-

\*Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich.

stört, nämlich die Dephosphorylierung von Glukose-6-Phosphat zu Glukose (Enzym: Glukose-6-Phosphatase). Der häufigere Subtyp GSD Ia (ca. 80% der Fälle) beruht auf einem Defekt der Glukose-6-Phosphatase selbst, während beim Subtyp GSD Ib ein Defekt des Glukose-6-Phosphat Transporters vorliegt (2). Die Patienten sind auf eine regelmässige Zufuhr von Kohlenhydraten angewiesen, damit keine schweren Hypoglykämien auftreten. Assoziierte metabolische Störungen sind unter anderem eine Hypertriglyzeridämie, eine Hyperlaktatämie und eine Hyperurikämie, abhängig von der Qualität der Stoffwechseleinstellung. Eine zusätzliche Manifestation spezifisch für GSD Ib ist eine Neutropenie mit einer gestörten Funktion der Neutrophilen. Typische Langzeitkomplikationen bei GSD I sind Leberadenome (mit dem Risiko einer malignen Transformation in ein

hepatozelluläres Karzinom und bei grösseren Adenomen Ruptur und Blutung), Nephropathie mit (Mikro-)Albuminurie und chronischer Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis, tiefe Knochendichte mit Osteopenie/Osteoporose und Anämie (3). Typisch sind auch ein retardiertes Wachstum mit Kleinwuchs sowie ein verzögertes Einsetzen der Pubertät. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind eine spezifische Komplikation von GSD Ib, obwohl selten auch Fälle bei GSD Ia berichtet wurden. Obwohl die Häufigkeit einiger dieser Langzeitkomplikationen mit einer schlechten Stoffwechseleinstellung korreliert, treten Probleme und Komplikationen auch bei guter Stoffwechseleinstellung auf. Die diätetische Therapie ist der Hauptpfeiler in der Behandlung von Patienten mit GSD I (4).

**Ernährungstherapie**

*Regelmässige Kohlenhydratzufuhr*

Die Hauptmassnahme ist die regelmässige Zufuhr berechneter Mengen Kohlenhydrate sowohl tagsüber als auch in der Nacht (4). Die erforderliche Kohlenhydratmenge sowie die Länge der Mahlzeitenabstände sind individuell und hängen in erster Linie vom Grad des Enzymdefekts und vom Alter ab (der Bedarf pro kg Körpergewicht nimmt mit dem Alter ab und die Nüchterntoleranz zu). Tagsüber ist bei Kindern in der Regel alle 2 bis 3 Stunden, bei Erwachsenen zirka alle 3 bis 4 Stunden eine Kohlenhydratgabe erforderlich.

Die Versorgung mit Kohlenhydraten in der Nacht erfolgt entweder oral mit ungekochter Maisstärke (Maizena®) oder einem amylopektinreichen Maisstärkeprodukt (Glycosade®) oder aber – vor allem bei Kindern – über eine kontinuierliche Sondierung (nasogastrale oder PEG-Sonde) mit Maltodextrin (5). Ein Risiko bei nächtlicher Dauersondierung ist das Auftreten von schweren Hypoglykämien bei Applikationsunterbruch.

Maisstärke wird aufgrund der in den ersten Lebensmonaten noch nicht ausreichenden Pankreasamylase frühestens ab dem Alter von 6 bis 12 Monaten eingesetzt, Glycosade® ist gemäss Herstellerangaben erst ab 2 Jahren geeignet.

*Kohlenhydratbedarf*

Da nicht nur ein Mangel, sondern auch ein Zuviel an Kohlenhydraten ungünstig ist (z.B. Entstehung von Übergewicht), muss der Kohlenhydratbedarf (d.h. die Kohlenhydratmenge, die zur Aufrechterhaltung einer Normoglykämie erforderlich ist) genau ermittelt werden (6). Die theoretische Berechnung basiert auf der altersentsprechenden hepatischen Glukoseproduktion Stoffwechselgesunder (7). Die empfohlenen Richt- beziehungsweise Erfahrungswerte variieren jedoch je nach Quelle (Tabelle 1), und für die Dosierung von Maisstärke gibt es kaum Evidenz. Der effektive Bedarf muss auf jeden Fall individuell ausgetestet werden. Ist dieser bekannt, kann in Abhängigkeit der Nüchterntoleranz der Kohlenhydratbedarf pro Mahlzeit beziehungsweise über Nacht er-

**Tabelle 1: Erfahrungswerte für den Kohlenhydratbedarf**

Alter	Kohlenhydratbedarf tagsüber (mg/kg KG/min)	Dauersondierung nachts (mg/kg KG/min)	Maisstärke nachts (g/kg KG) <sup>2</sup>
0–12 Monate	9,0–12,0	6,0–10,0	
1–6 Jahre	8,0–10,0	4,0–8,0	1,0–2,5
6–14 Jahre	6,0–8,0	3,0–8,0	
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene <sup>1</sup>	5,0–7,0	3,0–4,0	

<sup>1</sup>Bedarf bei Erwachsenen erfahrungsgemäss oft auch tiefer  
<sup>2</sup>Bei kleinen Kindern Gabe alle 3 bis 4 Stunden, bei älteren Kindern und Jugendlichen alle 4 bis 5 Stunden, bei Erwachsenen ca. alle 6 Stunden, je nach Toleranz bis > 8 Stunden (oft 1 Gabe vor dem Schlafengehen ausreichend).

(nach [4, 5, 13])

**Tabelle 2: Kohlenhydratbedarf: Berechnungsbeispiel**

<b>25-jähriger Patient, Gewicht:</b>	<b>59 kg</b>
Kohlenhydratbedarf tagsüber:	4,0 mg/kg KG/min
Nüchterntoleranz tagsüber:	3 Std.
→ 4,0 x 59	= 236 mg/min.
→ 236 x 60 = 14 160 : 1000	= 14,2 g KH/Std.
→ für 3 Stunden: 3 x 14,2 g	= 42,6 g (= z.B. 110 g Vollkornbrot)
Kohlenhydratbedarf nachts:	3,5 mg/kg KG/min
Nüchterntoleranz nachts:	7 Std.
→ 3,5 x 59	= 206,5 mg/min.
→ 206,5 x 60 = 12 390:1000	= 12,4 g KH/Std.
→ für 7 Stunden: 7 x 12,4 g	= 86,8 g (= 100 g Maizena)

rechnet werden (*Tabelle 2*). Bei starker körperlicher Anstrengung (Sport) müssen vermehrt Kohlenhydrate zugeführt werden. Die Ermittlung beziehungsweise die Überprüfung der erforderlichen Kohlenhydratmengen erfolgt mit engmaschigen Blutzuckerkontrollen (immer häufiger auch mit kontinuierlichem Glukosemonitoring) entweder durch den Patienten zu Hause oder anlässlich einer Hospitalisation.

#### *Einschränkung der Fruktose- und der Galaktosezufuhr*

Da Fruktose und Galaktose einen ungünstigen Effekt auf die assoziierten Metabolitstörungen (Laktat, Triglyzeride, Harnsäure) haben, ohne jedoch den Blutzuckerspiegel anzuheben, wird die Zufuhr dieser beiden Monosaccharide sowie der daraus bestehenden Disaccharide Saccharose und Laktose eingeschränkt

(bezüglich der Strenge der Restriktion besteht zurzeit kein Konsens). Das bedeutet, dass saccharosehaltige Nahrungsmittel, Obst, Fruchtsäfte sowie zahlreiche Milchprodukte ungeeignet sind.

Glukose als rasch resorbierbares Kohlenhydrat sollte lediglich zur Behebung und gegebenenfalls Vorbeugung einer Hypoglykämie eingesetzt werden.

Die Hauptkohlenhydratquelle sind demnach Polysaccharide, idealerweise in langsam verdaulicher Form (Vollkornprodukte, Stärkeprodukte in Kombination mit Protein und Fett).

Im Säuglingsalter basiert die Ernährung tagsüber auf einer laktose- und saccharosefreien Säuglingsnahrung (bei Durchfall werden auch Hydrolysate eingesetzt), welche mit Getreideflocken und gegebenenfalls Maltodextrin auf die erforderliche Kohlenhydratmenge angereichert

wird; nachts erfolgt die Kohlenhydratzufuhr über eine Maltodextrinsondierung. Bezüglich der Frage, inwiefern gewisse Mengen Muttermilch tolerierbar sind, herrscht kein Konsens.

#### *Fettzufuhr und -qualität*

Um der Entstehung von Übergewicht und einer Exazerbation der typischerweise vorliegenden Hypertriglyzeridämie vorzubeugen, sollte angesichts des hohen Kohlenhydratanteils in der Ernährung (ca. 60–70 Energieprozent) die Fettzufuhr eingeschränkt werden. Besonderes Augenmerk ist dabei auf eine bedarfsdeckende Versorgung mit essenziellen Fettsäuren zu richten.

Neuere Berichte weisen darauf hin, dass mit dem Einsatz von mittelkettigen Fettsäuren (MCT) der Kohlenhydratbedarf und die total zugeführte Kalorienmenge

unter Umständen gesenkt werden können. MCT könnten auch einen günstigen Effekt auf die Triglyzerid- und Laktatkonzentrationen sowie die Hyperurikämie haben (8, 9). Bis heute gibt es allerdings noch nicht genügend Daten, welche den Einsatz von MCT allgemein rechtfertigen.

#### *Mikronährstoffsupplementation*

Durch das weitgehende Meiden fruktose- und laktosehaltiger Nahrungsmittel besteht das Risiko einer Unterversorgung mit gewissen Mikronährstoffen (v.a. Kalzium, B-Vitamine, Vitamin C) (6). Aus diesem Grund sollten alle Patienten mit GSD I täglich ein geeignetes (d.h. frei von den ungeeigneten Zuckerarten) Multivitamin-Mineralstoffsupplement und gegebenenfalls zusätzlich ein Kalzium-Vitamin-D-Präparat einnehmen.

#### **Vorgehen in besonderen Situationen**

##### *Stoffwechsellentgleisung*

Können Kohlenhydrate nicht bedarfsgerecht zugeführt werden, droht neben der Hypoglykämie eine schwere Laktatazidose. Typische Situationen, welche eine solche Stoffwechsellentgleisung auslösen können, sind zum Beispiel Infektionen wie eine Gastroenteritis oder längere Fastenperioden bei Operationen oder Unfällen, wenn nicht korrekt Glukose verabreicht wird. Es ist zu beachten, dass bei Infekten/Fieber der Bedarf an Kohlenhydraten erhöht sein kann.

Bei Appetitmangel, Übelkeit und/oder einmaligem Erbrechen muss die erforderliche Kohlenhydratmenge in Form von Maltodextrin entweder über die Sonde oder als Getränk zugeführt werden.

Ist eine Zufuhr von Kohlenhydraten über die Sonde oder peroral nicht mehr möglich, ist Glukose i.v. kontinuierlich als Infusion zu verabreichen (z.B. bei anhaltendem Erbrechen im Rahmen einer Gastroenteritis, bei Untersuchungen, welche Nüchternheit bedingen, oder bei Operationen). Eine Stoffwechsellentgleisung mit Laktatazidose wird primär durch kontinuierliche Zufuhr von Glukose behandelt (initial immer Glukose i.v. als Infusion, im weiteren Verlauf je nach Befinden des Patienten und Verlauf der Azidose ggf.

auch Sondierung von Maltodextrin oder peroral). Zudem muss die Ursache der Stoffwechsellentgleisung gesucht und gegebenenfalls behandelt werden. Unter genügend langer kontinuierlicher Glukosegabe sinken die Laktatkonzentrationen, und die Azidose erholt sich.

Alle Patienten mit GSD I sollten über einen Notfallausweis mit Angaben zum Vorgehen bei Hypoglykämie und im Krankheitsfall verfügen, den sie stets auf sich tragen und im Falle einer Hospitalisation vorweisen sollten.

#### **Glykogenose Typ III (Cori- oder Forbes-Krankheit)**

Die Glykogenose Typ III (GSD III) ist bedingt durch den Mangel der Amylo-1,6-Glukosidase (debranching enzyme). Dieses Enzym ist notwendig für den Abbau der Kettenverzweigungen des Glykogens. Der Enzymdefekt führt zur Speicherung von Glykogen mit einer abnorm kompakten Struktur (limit-dextrin). Es werden hauptsächlich zwei Subtypen von GSD III unterschieden: Bei GSD IIIa ist sowohl die Leber als auch der Muskel betroffen (ungefähr 80% der Fälle), während Patienten mit GSD IIIb nur Lebersymptome haben. Allgemein gibt es grosse Unterschiede im Schweregrad und im klinischen Verlauf. Typischerweise stehen in der Kindheit die Lebersymptome im Vordergrund mit Hypoglykämie und Hepatomegalie, erhöhten Transaminasen und Hyperlipidämie. Mit zunehmendem Alter werden diese Symptome oft milder, im Verlauf können aber Leberkomplikationen auftreten wie eine Leberfibrose/-zirrhose, mit den dafür typischen Problemen und dem Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine Myopathie mit progredienter Muskelschwäche und allenfalls auch Kardiomyopathie entwickeln sich typischerweise erst später und stehen im Erwachsenenalter im Vordergrund (1).

#### **Ernährungstherapie**

Die diätetische Therapie zielt nicht nur auf die Verhinderung von Hypoglykämien und ein normales Wachstum, sondern idealerweise auch auf die Besserung oder sogar die Prävention einer Kardio-

myopathie und einer Leberfibrose/-zirrhose ab (10). Da bei GSD III die Glukoneogenese funktioniert, kann auch Protein als Quelle für die Produktion von Glukose eingesetzt werden. Verschiedene Fallberichte haben gezeigt, dass eine (Kardio-)Myopathie durch eine proteinreiche (oder auch protein- und fettreiche) Diät mit reduziertem Anteil von Kohlenhydraten verbessert werden kann. Eine Verminderung der Akkumulation von «abnormem» Glykogen durch den Ersatz von Kohlenhydraten mit Protein ist ein diskutierter Mechanismus dieses Diätkonzeptes. Ob dieses Therapieprinzip schliesslich im Langzeitverlauf Krankheitsmanifestationen und Komplikationen an Muskel, Herz und Leber günstig beeinflusst und sogar als Prävention dieser Probleme dienen kann, werden prospektive Studien zeigen müssen.

Die Ernährungsmassnahmen hängen im Wesentlichen vom Typ (IIIa oder IIIb), vom Alter bei Diagnose und von den individuellen Symptomen ab. So benötigen zum Beispiel Erwachsene mit GSD IIIb oft keine besondere Diät, ausser vielleicht in Situationen mit erhöhtem Kohlenhydratbedarf (z.B. Krankheit, Schwangerschaft) (11).

#### *Kohlenhydratzufuhr und -qualität*

Wie auch bei GSD I ist eine regelmässige, individuell angepasste Kohlenhydratzufuhr wichtig.

Im Gegensatz zur Ernährung bei GSD I ist bei GSD III keine Einschränkung bestimmter Zuckerarten erforderlich, allerdings sollten rasch resorbierbare Kohlenhydrate möglichst gemieden werden, um einer übermässigen Glykogenakkumulation und einem Laktatanstieg vorzubeugen.

Zur Verlängerung der Nüchternzeiten tagsüber und nachts kann ungekochte Maisstärke beziehungsweise Glycosade® eingesetzt werden, teilweise (v.a. bei Kleinkindern) ist auch eine nächtliche Dauersondierung erforderlich. Dabei kann eine normale (d.h. saccharose-, fruktose- und/oder laktosehaltige) Sondernahrung verwendet werden. Kinder älter als ein Jahr, welche weiterhin eine nächtliche Dauersondierung benötigen, profitieren möglicherweise von einem Produkt mit höherem Proteinanteil.

Der Kohlenhydratbedarf ist bei GSD III in der Regel geringer als bei GSD I (1 g/kg KG Maisstärke für 4 Std.) (11). In Fällen mit stärkerer Hypoglykämie neigung sind ähnliche Mengen wie bei GSD I erforderlich. Die Maisstärke sollte idealerweise zusammen mit Protein und Fett (z.B. in Milch oder Joghurt) verabreicht werden.

#### *Proteinzufuhr*

Durch eine Steigerung der Proteinzufuhr kann die für die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie erforderliche Kohlenhydratmenge reduziert werden, was in mehrerer Hinsicht von Vorteil sein kann (geringere Speicherung von «abnormem» Glykogen, ein reduzierter Skelettmuskelabbau beziehungsweise Steigerung der Muskelproteinsynthese und dadurch verbesserte Muskelfunktion, ein verringerter Laktatanstieg).

Die Empfehlungen zur optimalen Proteinmenge bewegen sich zwischen 2 g/kg KG/Tag (Erwachsene) und 3 g/kg KG/Tag (Kinder) (12) beziehungsweise 20 bis 30 Energieprozent (11).

#### *Fettzufuhr und -qualität*

Generell gelten die gleichen altersbezogenen Empfehlungen wie für Stoffwechselgesunde. Ob eine Steigerung der Fettzufuhr oder auch der Einsatz mittelkettiger Fettsäuren (MCT) als alternative Energiequelle für die Muskelzellen einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar und bedarf weiterer Untersuchungen (10).

#### *Mikronährstoffsupplementation*

Da keine Einschränkungen hinsichtlich einzelner Nahrungsmittelgruppen beste-

hen, ist grundsätzlich keine Mikronährstoffsupplementation erforderlich. Allerdings wurde bei Patienten mit GSD III eine verringerte Knochendichte beobachtet, sodass die Kalzium- und die Vitamin-D-Zufuhr regelmässig überprüft werden sollte (11).

#### **Fazit**

Die Ernährungstherapie ist der Grundpfeiler der Behandlung bei GSD. Bei der diätetischen Therapie geht es nicht nur um die Aufrechterhaltung normaler Blutzuckerwerte, sondern auch um eine möglichst gute Einstellung der assoziierten metabolischen Störungen und eine Senkung des Risikos von Langzeitkomplikationen. Durch die Gewöhnung an ein repetitives Essmuster mit oft regelmässiger Einnahme der gleichen Art von Kohlenhydraten muss in besonderem Masse auf eine ausgewo-

gene Ernährung mit adäquater Zufuhr von Makro- und Mikronährstoffen geachtet werden. Das Erreichen dieser vielschichtigen Ziele ist deutlich komplexer, als es auf den ersten Blick erscheinen mag. Es bestehen noch viele offene Fragen, wie eine Therapie im Langzeitverlauf optimal ausgestaltet werden soll (z.B. Verabreichungsform der Kohlenhydrate, optimale Kohlenhydrat-, Protein- und Fettmenge bzw. -qualität, Einfluss weiterer Nährstoffe). Die Therapie muss an die individuellen Bedürfnisse und Besonderheiten des einzelnen Patienten und dem Alter entsprechend angepasst werden, um trotz chronischer Erkrankung eine möglichst hohe Lebensqualität und Freude am Essen unter Berücksichtigung einer bedarfsdeckenden Zufuhr zu gewährleisten. Voraussetzung dafür sind eine gute Vertrauensbasis zwischen Patient und betreuenden Fachpersonen sowie regelmässige Kontrollen in einem Stoffwechselforschungszentrum.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. sc. nat. Michel Hochuli  
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und  
Klinische Ernährung  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
E-Mail: michel.hochuli@usz.ch

#### Referenzen

1. Chen YT, Kishnani PS, Koeberl D. Glycogen Storage Diseases. In: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Edited by: Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW et al. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2013.
2. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase-beta deficiency: etiology and therapy. *Nature reviews. Endocrinology* 2010; 6: 676–688.
3. Rake JP, Visser G, Labrune P et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *European journal of pediatrics* 2002; 161 Suppl 1: S20–34.
4. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2014; 16: e1.
5. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-

analysis. *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association* 2013; 26: 329–339.

6. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *Journal of inherited metabolic disease* 2011; 34: 621–629.
7. Bier DM, Leake RD, Haymond MW et al. Measurement of «true» glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977; 26: 1016–1023.
8. Das AM, Lucke T, Meyer U et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Annals of nutrition & metabolism* 2010; 56: 225–232.
9. Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactacidemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *European journal of pediatrics* 2007; 166: 1009–1016.
10. Derks TG, Smit GP. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *Journal of inherited metabolic disease* 2014.
11. Kishnani PS, Austin SL, Arn P et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2010; 12: 446–463.
12. Laforêt P, Weinstein DA, Smit PA. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Edited by: Saudubray JM. Berlin: Springer; 2012.
13. Diagnostik und Behandlung der Glykogenose I (GSDI). In: *Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie*. APS Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselforschung; 2008.