

Riikka Sirenius

# Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyslukukausi 2020

Riikka Sirenius

PERINNÖLLINEN FRUKTOOSI-INTOLERANSSI

Biolääketieteen laitos, fysiologian oppiaine

Syyslukukausi 2020

Vastuhenkilö: Professori Harri Niinikoski

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Tämä fysiologian oppiaineen syventävien opintojen työ on osa opetuksen kehittämisprojektia, jossa 18 opiskelijan ryhmä laati monivalintakysymyksiä mallivastauksineen käytössä olevan fysiologian oppikirjan sisällöstä opettajien johdolla ja ohjeistamana. Projektin tavoitteena on aloittaa laajan kysymyspankin kehittäminen sekä opetuksessa että tenttikysymyksinä käytettäväksi. Oppimateriaalin tuottamisen lisäksi jokainen projektiin osallistunut opiskelija laati kirjallisuuskatsauksen jostain fysiologian keskeisestä aiheesta.

Oma syventävien opintojen työni koostui edellä mainituista monivalintakysymyksistä ja kirjallisuuskatsauksesta, jonka aiheeksi valikoitui perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi on harvinainen periytyvä sairaus. Mutaatio aldolaasi B:tä koodittavassa geenissä aiheuttaa fruktoosin metabolian häiriön. Aldolaasi-B on tärkein fruktoosia pilkkova geeni. Sen puute aiheuttaa fruktoosi-1-fosfaatin, joka on fruktoosin metabolian 1. välituote, kertymisen maksaan, munuaisiin ja ohutsuoleen. Metaboliareitin katkeaminen saa aikaiseksi glukoneogeneesiin ja glykolyysin pysähtymisen.

Diagnosi tehdään nykyään geenitestillä.

Sairaus ilmenee yleensä ensimmäisen kerran, kun imeväistä aletaan totuttaa kiinteisiin ruokiin ja näin ollen saa ravinnon mukana fruktoosia. Lapsi kärsii mahakivuista, oksentelee ja saattaa saada hypoglykemian oireita.

Pitkittynyt fruktoosin saanti aiheuttaa lopulta maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminnan, mikä voi johtaa kuolemaan ellei fruktoosin käyttöä lopeteta. Oireet ja elinvauriot ovat kuitenkin vältettävissä eliminoimalla fruktoosi ruokavalioista. Kiellettyjä sokereita ovat fruktoosin lisäksi sakkaroosi, joka hajoaa ohutsuolessa fruktoosiksi ja glukoosiksi. Lisäksi sorbitolia on syytä välttää, sillä se voi muuttua elimistössä fruktoosiksi. HFI:n hoito on täydellinen haitallisten sokereiden välttäminen. Tästä johtuen ruokavalio on erittäin rajoitettua ja ruokavalioneuvonta on syytä järjestää ravitsemusterapeutin kautta.

HFI potilaalle kehittyy luontainen vastenmielisyyden makeaa kohtaan hänen koettuaan toistuvia haitallisesta ruokavalioista johtuvia mahakipuja, ruokahaluttomuutta ja pahoinvointia. Tämä makean hyljintä suojaa potilasta, joten hoidossa pyritään siihen ettei tätä makean hyljintää tuhota keinotekoisilla makeutusaineilla, mitkä sinällään olisivat potilaalle turvallisia.

# SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 FRUKTOOSIN NORMAALI METABOLIA	2
3 DIAGNOOSI	3
4 PERIYTYMINEN	4
5 KLIINISET PIIRTEET	5
6 METABOLISET HÄIRIÖT	6
7 HOITO	8
8 POHDINTA	11
LÄHTEET	13

# 1 JOHDANTO

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (Hereditary fructose intolerance= HFI) on harvinainen autosomeissa resessiivisesti periytyvä aineenvaihdunnan häiriö, jossa fruktoosin metabolia on häiriintynyt. Se johtuu mutaatiosta aldolaasi B:tä koodittavassa geenissä. Aldolaasi B eli fruktoosi-1,6-bifosfaattialdolaasi on tärkein fruktoosia pilkkova entsyymi. Sitä esiintyy maksassa ja pienemmissä määrin myös munuaisissa ja ohutsuolistossa. Sen puuttuessa fruktoosi-1-fosfaatti (fruktoosin metabolian 1. välituote) kertyy maksaan, munuasiin ja ohutsuoleen. Tästä seuraa glukoneogeenin ja glukolyysin pysähtyminen.

HFI ilmaantuvuus on Euroopassa 1/30 000-1/20 000 luokkaa. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Lapsi, joka on perinyt kummaltakin vanhemmaltaan perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia aiheuttavan mutaation, on oireeton, kunnes saa ravinnon mukana fruktoosia. Tämä tapahtuu useimmiten siirryttäessä täysimetyksestä kiinteisiin ruokiin. Tässä yhteydessä ilmaantuu mahakipuja, oksentelua ja hypoglykemiaa.

Pitkittyneessä fruktoosin saannissa lopputuloksena on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta, fruktoosi-1-fosfaatin kerääntyessä kyseisiin elimiin. Tämä voi pahimmillaan johtaa kuolemaan.

Puhtaan fruktoosin lisäksi sakkaroosi eli tavallinen sokeri aiheuttaa HFI-potilaalle oireet, sillä

sakkaroosi on disakkaridi, joka hajoaa ohutsuolessa glukoosiksi ja fruktoosiksi. (Baker ym. 2015.)

Lisäksi sorbitolia (syntetisoitu glukoosista) on syytä välttää, sillä se voi muuttua elimistössä fruktoosiksi. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Taudin hoitona on siis fruktoosin, sakkaroosin ja sorbitolin mahdollisimman täydellinen välttäminen. Ravitsemuksellinen erityisohjaus on tarpeen järjestää aina.

Potilaille kehittyy pysyvä vastenmielisyyys makeaa kohtaan, joka kehittyy ensimmäisten elinvuosien aikana. (Niinikoski ja Simell 2015.)

Perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei saa sekoittaa fruktoosin malabsorptioon, jossa fruktoosi transportterit ohutsuolessa eivät toimi normaalisti. Tällöin oireena on ripuli, turvotus ja ilmavaivat fruktoosin nauttimisen jälkeen. Vakavissa tapauksissa myös

oksentelu ja vatsakivut ovat tyypillisiä, jolloin malabrorptio voidaan herkemmin sekoittaa HFI:n. Nämä kaksi tilaa ovat erotettavissa toisistaan siitä esiintyykö fruktoosia virtsassa vai ulosteessa. HFI:ssä fruktoosia ajautuu virtsaan, kun taas fruktoosin imeytymishäiriössä fruktoosia on ulosteessa. (Baker ym. 2015.)

Aikaisemmin perinnöllisestä fruktoosi-intoleranssista on käytetty myös termiä fruktosemia, liittyen normaalia suurempaan fruktoosin pitoisuuteen plasmassa, mutta tätä nimitystä pidetään nykyään vanhentuneena. Plasman normaalia korkeampi fruktoosipitoisuus ei ole spesifi HFI:lle (Baker ym. 2015).

## 2 FRUKTOOSIN NORMAALI METABOLIA

Fruktoosin metabolia poikkeaa merkittävästi muiden heksoosi sokereiden, kuten glukoosin tai galaktoosin metaboliasta. Fruktoosin metabolia on nopeaa, eikä sitä säätele hormonit. Se on täysin riippumaton insuliinin vaikutuksesta, eikä siis myöskään stimuloi insuliinin eritystä haimasta. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Fruktoosi tarjoaa nopean energialähteen aerobisille ja anaerobisille soluille (Baynes 2018).

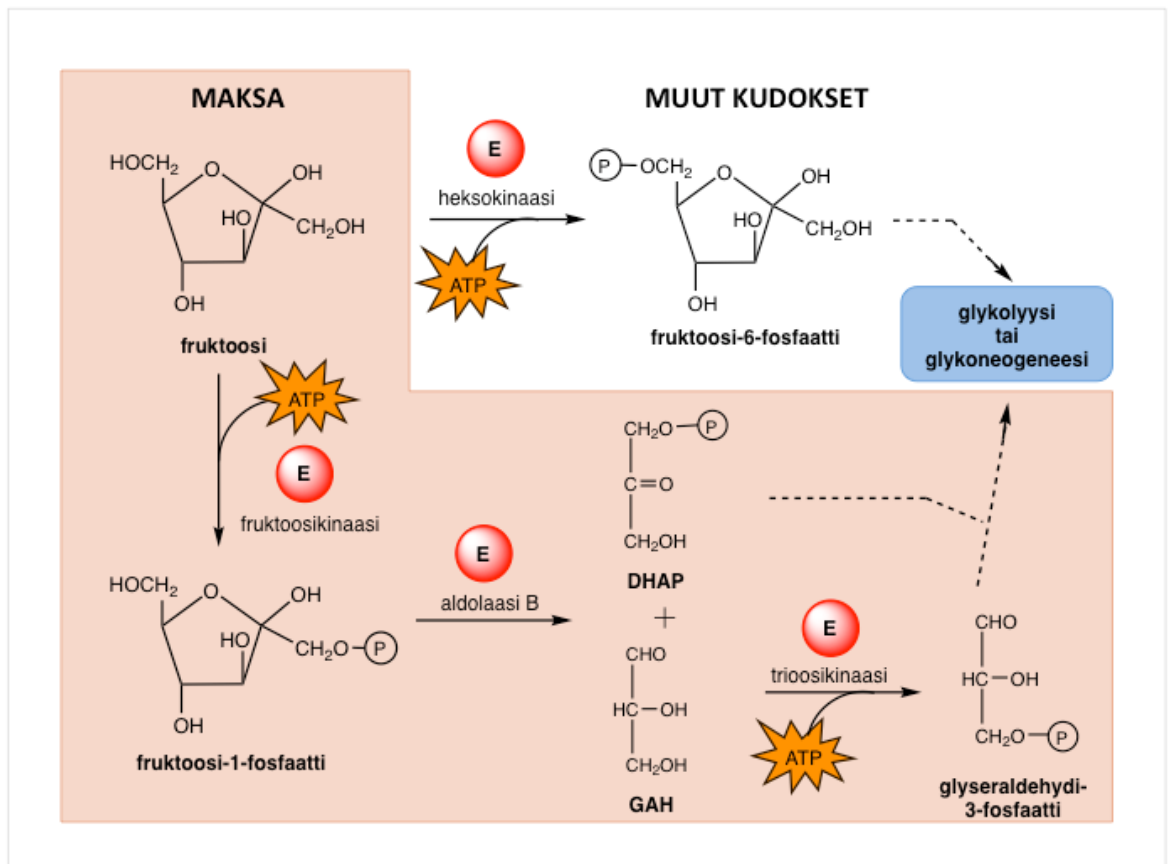
Fruktoosilla on soluissa kaksi metaboliareittiä, fruktokinaasi- ja heksokinaasireitti. Fruktokinaasi entsyymi, joka on spesifi fruktoosille ja se fosforyloi fruktoosista fruktoosi-1-fosfaattia maksassa. Heksokinaasi entsyymi esiintyy kaikissa soluissa. Se fosforyloi fruktoosista fruktoosi-6-fosfaattia. Heksokinaasi ei ole spesifi fruktoosille, sillä glukoosi toimii voimakkaampana substraattina heksokinaasille kuin fruktoosi. Näin ollen glukoosi inhiboi fruktoosin fosforylaatiota heksokinaasireitillä. (Baynes 2018.)

Ensisijainen metaboliareitti fruktoosille, erityisesti ruokailun jälkeen, on fruktokinaasireitti maksassa. Fruktokinaasi fosforyloi fruktoosin 1-hiilen, jolloin syntyy fruktoosi-1-fosfaattia.

Maksan aldolaasi, eli aldolaasi B, pilkkoo fruktoosi-1-fosfaatin glyseraldehydiksi (=GAH) ja dihydroksiasetonifosfaatiksi (=DHAP).

Trioosikinaasi entsyymi katalysoi vielä GAH:n fosforylaation glyseraldehydi-3-fosfaatiksi.

Glyseraldehydi-3-fosfaatti ja DHAP käytetään hyödyksi joko glykolyysissä tai glukoneogenesisissä. (Baynes 2018.)



Kuvio 1. Fruktoosin metabolia (Baynes 2018, Medical biochemistry 5th edition).

### 3 DIAGNOOSI

Aikaisemmin diagnostisena tutkimuksena käytettiin fruktoosirasitustestiä, jossa potilaalle annettiin i.v. fruktoosia 0,25 g/painokilo 10%:na vesiliuoksena 4 minuutin kuluessa. Veren glukoosi määritettiin ennen fruktoosin antoa sekä 30, 45 ja 60 minuutin kohdalla. Testi on positiivinen, mikäli fruktoosin antamisesta seuraa hypoglykemia. Testi on mahdollista tehdä vain hyväkuntoisille potilaille.

Myös oraalista fruktoosirasitusta on käytetty diagnostiikassa. Oraalinen fruktoosirasitus vaatii suuremman annoksen fruktoosia 0,5g/painokilo eikä ole yhtä varma, kuin i.v. rasitus. (Perheentupa 1972.)

Nykyään fruktoosirasitusta ei suositella enää tehtäväksi HFI:n diagnosoimiseksi, sillä siihen liittyy hengenvaarallisia sivuvaikutuksia (Baker ym. 2015).

Nykyään diagnoosi perustuu tyypillisten metabolisten häiriöiden ja oireiden perusteella tehtävään geenitestiin. Geenitestit ovat syrjäyttäneet lähes täysin maksabiopsian, sillä niiden sensitiivisyys on jo suhteellisen hyvä. Maksabiopsiaa saatetaan käyttää diagnostiikassa, mikäli diagnoosia ei saada geenitestauksella varmistettua tyypillisistä oireista huolimatta.

Maksabiopsiassa näytteestä määritetään aldolaasi B-entsyymin aktiivisuus, jolloin pystytään osoittamaan mahdollinen aldolaasi B:n puute. (Baker ym. 2015.)

HFI:ssä tyypillisesti aldolaasi B:n aktiivisuus on alle 5 % normaalista (Cross ja Cox 1990).

Geenitestit tähtäävät mutaation osoittamiseen potilaan DNA:sta. HFI alleelien osoittamisen haasteena on niiden runsas määrä. Kuitenkin yleisimmät mutaatiot (A149P ja A174D) kattavat 80% HFI alleeleista Euroopassa. Vaikuttaisi siltä, että mutaatio A149P on yleisempi pohjoisessa Euroopassa kuin eteläisessä. (Cross ja Cox 1990.)

Mutaation löytämiseksi voidaan käyttää yksittäisen geenin testauksesta tai paneelitestauksta (multi-gene panel), jolloin paneeli sisältää ALDOB ja muita erotusdiagnostisia genejä. Mikäli edellisillä geenitesteillä ei löydetä mutaatiota, mutta potilaalla on tyypilliset oireet, voidaan käyttää laajempia tutkimuksia kuten koko genomin tai eksonin sekvensointia. (Baker ym. 2015.)

## 4 PERIITYMINEN

HFI on autosomeissa resessiivisesti periytyvä fruktoosin aineenvaihdunnan sairaus (Cox 1994).

Kyseessä on monogeeninen eli yhden geeniparin virheen aiheuttama sairaus. Autosomeissa resessiivisesti periytyvässä sairaudessa/tilassa muuttunut geeni on perittävä kummaltakin vanhemmalta. Toisinsanottuna kummankin vanhemman on oltava taudin kantaja, jolloin jokaisen lapsen riski periä sairaus on 25%. Sairauden esiintyvyys on sama miehillä ja naisilla. Lisäksi taudin vaikeusaste on sama sukupuolesta riippumatta. Taudinkantaja on sairauden suhteen oireeton. (Kääriäinen 2006.)

Jokaisella HFI:tä sairastavan sisaruksella on 50 % todennäköisyys olla mutaatiogeenin kantaja, 25% todennäköisyys sairastua itse ja 25% todennäköisyys siihen, ettei kannata virheellistä geeniä ollenkaan (Baker ym. 2015).

Genotyyppi – fenotyyppi korrelaatiota ei ole, vaan ainoastaan ravitseminen vaikuttaa oireiden vakavuuteen (Baker ym. 2015).

Itse geeni ALDOB (= fruktoosibifosfaatti aldolaasi B) sijaitsee kromosomi 9:n pitkässä käsivarressa, tarkemmin 9q31.1 (Baker ym. 2015).

Siitä tunnetaan noin 60 patogeenista varianttia, jotka aiheuttavat aldolaasi B:n kyvyttömyyden metaboloida fruktoosia, sakkaroosia ja sorbitolia oikein. Suurin osa on pistemutaatiota, jotka aiheuttavat yhden aminohapon muuttumisen toiseksi. Euroopassa vallitsevassa mutaatiossa on kyse transversiosista, jossaalaniini muuttuu proliiniksi. (Bouteldja ja Timson 2010.)

## 5 KLIINISET PIIRTEET

Perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin oireet ilmenevät yleensä ensimmäisen kerran, kun imeväisen vieroitus äidinmaidosta alkaa. Tällöin lapsi saa fruktoosia tai sakkaroosia sisältäviä hedelmiä, vihanneksia tai viljatuotteita. Lapsi on oireeton niin kauan, kun hän on täysimetyksellä, sillä vaikka äidinmaito on hyvin makeaa se ei sisällä fruktoosia eikä sakkaroosia. (Cox 1990.)

Haitallisia sokereita sisältävän ruuan nauttimisen jälkeen ilmaantuu lievimmillään huonovointisuutta, oksentelua ja vatsan turvotusta (Bouteldja ja Timson 2010).

Akuutteja oireita voi olla lisäksi kalpeus, sokki, akuutti maksan vajaatoiminta, hypoglykemia ja metabolinen asidoosi. Maksan vajaatoimintaan voi liittyä vuotoja ja keltaisuutta. (Wong 2005.)

Oireiden vakavuus riippuu, siitä kuinka paljon haitallisia sokereita on nautittu (Perheentupa 1972).

Hypoglykemian kliinisiä oireita ovat kalpeus, hikoilu, sydämen tykytys, nälän tunne, käsien värinä, ärtyisyys. Mikäli verensokeri laskee hyvin alas, ilmaantuu keskushermoston oireita; päänsärkyä, epätavallista jopa riitaisaa käytöstä, näköharhoja, sekavuutta ja pahimmillaan kouristuskohtauksia ja tajuttomuus. (Koivikko 2017.)

Lievä asidoosi ei aiheuta oireita. Mikäli asidoosi voimistuu ja pH laskee alle 7,2, potilaan yleistila heikkenee, potilas kärsii hyperventilaatiosta, sekä neste- ja suolatasapainonhäiriöistä. (Koivikko 2017.)

Imeväisen oireet voidaan sekoittaa sepsikseen, tyrosemiaan tai galaktosemiaan. HFI on muistettava erotusdiagnostisena vaihtoehtona vauvoilla selittämättömässä oksentelussa. Mikäli haitallisten sokereiden syöttämistä jatketaan voi pahimmillaan seurata henkeä uhkaava hypoglykemia tai maksan tai munuaisten toiminnan pettäminen. (Wong 2005.)

HFI potilaat kehittävät vastenmielisyyden makeaa kohtaan koettuaan toistuvia mahakipuja, ruokahaluttomuutta ja pahoinvointia syötyään haitallisia sokereita sisältäviä ruokia. Huolimatta tästä omaehtoisesta ruokavalion rajoittamisesta toiset voivat kehittää kroonisen fruktoosi-intoksikaation, josta seuraa hepatomegalia ja lapsilla kasvun hidastuminen. (Wong 2005.)

Fruktoosi-infuusio voi aiheuttaa HFI potilaalle henkeä uhkaavan tilan tai pahimmillaan iatrogeenisen kuoleman, mikäli potilaalle annetaan fruktoosia tai sakkaroosia (Wong 2005).

Tyypillisesti, noudatettaessa täydellistä fruktoositonta, sakkaroositonta ja sorbitolitonta ruokavaliota, joka on aloitettu riittävän nuorena, on HFI potilaan ennuste erittäin hyvä. Tällöin saavutetaan normaali neurokognitiivinen kehitys, terveys ja elinaika. Toisaalta jos dieettiä ei noudateta, seuraa todennäköisesti krooninen munuaisten ja/tai maksan sairaus. (Baker ym. 2015.)

Hammasterveyden osalta on ristiriitaista näyttöä. On ajateltu, että koska HFI potilaan ruokavalio on sokeriton, hammaskariesta ei esiinny. (Cox 2002.)

Kuitenkin on myös spekuloitu, että fruktoositon ruokavalio voisi aiheuttaa hammaskiven muodostumista ja periodontaalisten sairauksien riskin suurentumista suun mikrobiston muutosten myötä (Saxen ym. 1989).

## 6 METABOLISET HÄIRIÖT

Fruktoosi imeytyy nopeasti maksaan, jossa siitä muodostuu fruktokinaasin katalysoimana fruktoosi-1-fosfaattia. F-1-P:n kertyminen on keskeisin tekijä HFI:n patologiassa. HFI:ssa tämä metaboliitti kertyy maksaan, sillä aldolaasi B:n puuttuessa fruktoosi-1-fosfaatin fosforylaatiota fosfotriooseiksi dihydroksiasetonifosfaatiksi ja glyseraldehydiksi ei tapahdu. Tästä seuraa se, että fosfaatti ei palaa takaisin solujen

fosfaatti pooliin. Pooli tyhjenee, mikä johtaa ATP:n (=adenosiinitrifosfaatin) tuotannon loppumiseen. Tämä vaikuttaa kaikkiin solun toimintoihin, joissa ATP on energian lähteenä. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Inorgaanisen fosfaatin puutteesta maksasoluissa seuraa hypofosfatemia.

Välitön seuraus inorgaanisen fosfaatin loppumiselle on glykogenolyysin heikentyminen. Lisäksi glukoneogeenin toiminta heikkenee, sillä F-1-P inhiboi täydellisesti Aldolaasi A:n, joka normaalitilanteessa muokkaa DHAP:n ja glyseraldehydi-3-fosfaatin glukoneogeeniä varten. Sekä glykolyysi, että glukoneogeeni loppuvat yllättäen. Tästä seuraa akuutti hypoglykemia. (Bouteldja ja Timson 2010, Froesch 1976.)

Fosfaatin ehtymisestä seuraa AMP:n (=adenosiinimonofosfaatin) lisääntyminen, joka saa sekä adenosiinideaminaasin entsyymien, että ksantiinioksidaasi entsyymien aktiivisuuden lisääntymään. Tästä seuraa puriininukleotidien lisääntynyt hajoaminen. Puriinien aineenvaihdunnan lopputuotteena syntyy uraattia eli virtsahappoa. Virtsahapon määrä veressä kasvaa (=hyperurisemia) ja altistaa potilaan kiehille. (Manir ym. 1998.)

ATP:n vähyys, joka seuraa vapaan fosfaatin puutteesta, vaikuttaa lisäävän Mg-ionin vapautumista hajottamalla Mg-ATP komplekseja. Tästä seuraa hypermagnesemia. (Manir ym. 1998.)

Fruktoosi-1-fosfaatin kerääntyminen soluun aiheuttaa fruktokinaasin inhibition, jonka takia fruktoosin fosforylaatio fruktoosi-1-fosfaatiksi vähenee. Fruktoosin määrä verenkierron suurenee (fruktosemia), ja noin 10-20 % annetusta fruktoosista erittyy virtsaan (fruktosuria). (Froesch 1976.)

Häiriö glukoneogeenissä fruktoosin nauttimisen jälkeen yhdistettynä F-1-P:n kertymiseen, aiheuttaa pyruvaattikinaasin (entsyymi joka katalysoi glykolyysin viimeistä vaihetta) aktivoitumisen. Tästä seuraa krebsin syklin esiasteiden alaniinin, pyruvaatin ja laktaatin kertymistä, mikä puolestaan johtaa aminoasidemiaan ja laktaattiasidoosiin. Mikäli fruktoosin käyttö on ollut pidempiaikaista, munuaisten proksimaalisen tubuluksen toiminta häiriintyy noin 30 minuutin sisällä fruktoosin nauttimisesta. Syntyy proksimaalinen renaalinen tubulaarinen asidoosi, joka aiheuttaa bikarbonaattireabsorption häiriön. Toisaalta se saattaa olla osa laajempaa häiriötä, jolloin kyseessä on Fanconin oireyhtymä. Tämä voimistaa asidoosia. Asidoosin johtuu siis useammasta mekanismista. (Kranhold ym. 1969, Manir ym. 1998, Pasternack 2012.)

Fanconin oireyhtymä on proksimaalisen tubuluksen yleinen kuljetushäiriö, häiriö koskee kaikkia proksimaalisen tubuluksen kuljetustoimintoja. Tästä seuraa monien orgaanisten ja epäorgaanisten aineiden, kuten glukoosin, aminohappojen, fosfaatin, uraatin, ja bikarbonaatin, erittyminen virtsaan. Liiallinen erityys saa aikaiseksi hypofosfatemian, asidoosin, hypokalemian, hypokalsemian, dehydraation, riisitautia tai osteomalasiaa sekä lapsilla kasvun hidastumista.

HFI:ssä kyse on sekundaarisesta Fanconin oireyhtymästä, joka on tyypillinen myös monessa muussa periytyvässä aineenvaihduntasairaudessa kuten galaktosemiassa tai tyrosinemiassa. On mahdollista, että kaikki Fanconin oireyhtymän oireet ja löydökset manifestoituvat. Oireyhtymä voi olla myös epätäydellinen, jolloin joku pääpiirteistä – glukosuria, aminoasiduria, hyperfosfaturia – puuttuu. Tämä johtuu yleensä siitä, että oireyhtymä on vasta kehittymässä tai ulkoinen aiheuttaja (HFI:ssä fruktoosin määrä) ei ole tarpeeksi toksinen. (Pasternack 2012.)

Fanconin oireyhtymästä johtuu myös se, ettei virtsan pH happamoidu asidoosista huolimatta (Richardson ym. 1990).

## 7 HOITO

Perinnöllisen fruktoosi-intoleranssin hoidon kulmakivi on täydellinen haitallisten sokereiden, eli sakkaroosin, fruktoosin ja sorbitolin, eliminaatio ruokavaliosta. Eliminaatio on aloitettava heti HFI:tä epäiltäessä, jo ennen diagnostisia kokeita. (Baker ym. 2015.)

Koska ruokavalio on erittäin rajoittunut, on oleellista, että HFI potilaan perhe saa ruokavalioneuvontaa ravitsemusterapeutilta (Niinikoski ja Simell 2015).

Myös lääkevalmisteiden kohdalla on muistettava tarkastaa, etteivät ne sisällä haitallisia sokereita. Erityisesti nestemäisissä lääkkeissä, esimerkiksi lasten lääkkeet sekä yskänlääkkeet, sisältävät usein sorbitolia/sakkaroosia/fruktoosia. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Akuutit oireet hoidetaan oireiden mukaisesti sairaalassa. Oleellista on muistaa, että hypoglykemia on hoidettava puhtaalla glukoosilla, joka tarvittaessa annetaan i.v. Tarvittaessa maksan vajaatoiminnassa supportiivinen hoito sisältäen jääplasman tai verensiirrot.

Glukagonin anto ei myöskään auta HFI potilaan hypoglykemian korjaamisessa, sillä glukagonin tehtävänä on edistää glukogenolyysiä, joka HFI:ssä fruktoosin nauttimisen yhteydessä on toimimaton. (Bouteldja ja Timson 2010.)

Hepatomegalia, johon liittyy rasvamaksa, sekä krooninen munuaisten vajaatoiminta saattavat jäädä pysyviksi, vaikka oikeanlainen ruokavalio aloitettaisiin. Muut oireet kuten kaikki metaboliset häiriöt poistuvat nopeasti oikeanlaiseen ruokavalioon siirryttäessä. (Baker ym. 2015.)

Tarkoituksenmukainen vitamiinivalmiste on välttämätön, koska ruokavalio ei sisällä ollenkaan hedelmiä ja vähäisesti vihanneksia. Erityisesti vesiliukoisista vitamiineista on siis pulaa. Vitamiinivalmisteen on oltava sokeriton. (Baker ym. 2015.)

HFI:n seurannan suhteen ei ole olemassa tarkkoja ohjeita. Kuitenkin on suositeltavaa, että kun diagnoosi on tehty, potilas kävisi säännöllisissä tarkastuksissa, jolloin arvioidaan maksan ja munuaisten toiminta, lisäksi lapsilla kasvun kehittymistä seurataan. Tämä on erityisen tärkeää, jos on epäily, ettei tarvittavaa ruokavaliota noudateta. (Baker ym. 2015.) Käytännössä kontrollikäynti on yleensä vuosittain, jolloin tarkastetaan ainakin maksa-arvot erityisesti ALAT, veren uraatti ja vitamiinipitoisuuksista folaatti sekä biologisesti aktiivinen d-vitamiini.

Toistaiseksi ei ole löytynyt seurantaan sopivaa testiä HFI:n kontrolliin. Transferrinin isoelektristä fokusointia ja aspartyyli-glukosaminidaasin mittaamista on ehdotettu, mutta kumpaankaan ei ole todettu hyödylliseksi. (Baker ym. 2015.)

Suosittelavaa potilaan hoidon kannalta on sisällyttää hoitoon usean eri alan spesialisteja, kuten pediatri, jolla on kiinnostusta metabolisiin sairauksiin, ravitsemusterapeutti, kliininen geneetikko/perinnöllisyys neuvonta ja muita erikoisaloja mahdollisten komplikaatioiden yhteydessä/ilmaantuessa. (Baker ym. 2015.)

Taulukko 1. Ruokavalio fruktoosi-intoleranssissa (Niinikoski ja Simell 2015).

<b>Ruokavalio fruktoosi-intoleranssissa.</b>	
<b>Sallitut ruoka-aineet</b>	<b>Kielletyt ruoka-aineet</b>
<b>Hedelmät ja marjat</b>	
Sitruuna, sitruunamehu	Kaikki muut
<b>Peruna, kasvikset</b>	
Peruna (säilytä huoneenlämmössä n. 10 vrk, keitä kuorittuna), pinaatti, avokado, sienet, retiisi, lehtisalaatti, persilja, tilli, purjo, ruohosipuli, sipuli, hapankaali, kurkku, kesäkurpitsa, kiinankaali, valkokaali, raparperi	Kaikki muut
<b>Viljavalmisteet</b>	
Vehnä, ohra, kaura, ruis, maissi, hirssi, tattari leipänä, puurona ja ruoissa.	Maissihutaleet, Riisimurot
Leipä, johon ei ole lisätty sokeria tai siirappia	Kaikki leivät ja leivonnaiset, joissa on fruktoosia tai siirappia
Spagetti, makaroni ym. pastaruoat	
<b>Maitovalmisteet</b>	
Maito, piimä, viili, kerma, maustamaton jogurtti, rahka, juustot	Sokeroidut jogurtit
	Kerma-, maito-, dieetti- ja mehujäätelö
	Maitovanukkaat
<b>Lihavalmisteet</b>	
Nauta, sika, kana, kala, äyriäiset, sisäelimet, veri, riista, poro, makkarat, vasikanhyytelö, kananmuna	Maksapasteija, jossa on sokeria, tomaattisamakara, sokeria sisältävät säilykeruoat, pussikeitot

<b>Ruokavalio fruktoosi-intoleranssissa.</b>	
<b>Sallitut ruoka-aineet</b>	<b>Kielletyt ruoka-aineet</b>
<b>Rasvat</b>	
Margariini, öljy, voi	Monet valmiit salaattinkastikkeet
<b>Muut</b>	
Kahvi, tee, kaakaojauhe, suola, mausteet, yrttimausteet, etikka, esanssit, kivennäisvedet, liha-, kala- ja kanaliemikuutiot, perunajauho, maissi- ja ohratärkkelys, vaniljatanko, popcorn, perunalastut	Soijakastike, sinappi, ketsuppi, sokeroidut virvoitusjuomat, mehut, useimmat urheilujuomat, sokeri, fariinisokeri, hunaja, hedelmäsokeri, siirappi, sorbitoli, ksylitoli, maltitoli, mannitoli, laktitoli, isomaltitoli, hillot, marmeladit, kaikki makeiset, purukumit, soijapavut ym. pavut, linssit, soijajauho, pähkinät, mantelit, kasvisliemikuutiot, valko- ja punaviini, väkevät viinit, olut, alkoholi-juomat, joihin on lisätty sokeria

## 8 POHDINTA

Perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi on harvinainen perinnöllinen sairaus. Uusia tapauksia diagnosoidaan Euroopassa vain muutamia 20-30 0000 ihmistä kohden. On kuitenkin mahdollista, että määrä on suurempi ja osa sairastaa HFI:tä tietämättään. Oireiden kuten pahoinvoinnin, mahakipujen ja ruokahaluttomuuden seurauksena kehittyvä luontainen vastenmielisyys makeaa kohtaan suojaa potilasta eikä hän välttämättä hakeudu hoitoon diagnoosia varten. Aikuisella HFI voi siis olla syynä epäselvän maksasairauden taustalla. On kuitenkin muistettava, että HFI on erittäin harvinainen.

HFI:n diagnoosi tehdään nykyään pääsääntöisesti geenitestillä. Maksabiopsiaan turvaututaan lähinnä tilanteissa, joissa oireet ovat tyypilliset, mutta geenitestillä ei löydetä HFI:n sopivaa geenivirhettä.

Perinnölliseen fruktoosi-intoleranssiin ei ole lääkehoitoa, vaan hoito perustuu täysin välttämisenruokavalioon. Sakkaroosi eli tavallinen sokeri, fruktoosi ja sorbitoli pyritään eliminoimaan ruokavaliosta täysin. Käytännössä ruokavalioidon fruktoosin saannin ylärajana pidetään 2g/vrk. Suomalaisessa ruokavaliossa täysjyväleipä on merkittävin fruktoosin lähde. Potilaille kehittyvä makean hyljintä suojaa potilasta, joten keinotekoisia makeutusaineita on syytä välttää, etteivät ne tuhoa tätä suojamekanismia. Keinotekoiset makeutusaineet eivät pääasiallisesti itsessään ole vaarallisia vaan niiden ongelmallisuus perustuu siihen, että potilas tottuu makean makuun jolloin makean hyljinnän suoja poistuu.

# LÄHTEET

Baker, P., Lachlan, A., GAughan, S., Weisfeld-Adams, J. Hereditary Fructose Intolerance. NCBI Bookshelf 2015.

Baynes, J.W., Dominiczak, M.H. 2018: Complex carbohydrates. Teoksessa Medical biochemistry. Elsevier, Englanti.

Bouteldja, N., Timson, J. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. Journal Inheritory Metab Dis. 2010; 33:105-112.

Cox, T., Hereditary fructose intolerance. Bailliere's clinical gastroenterology 1990; 4(1): 61-65.

Cox, T., Aldolase B and fructose intolerance. The FASEB journal. 1994; 8(1): 62-71.

Cox, T., The genetic consequences of our sweet tooth. Nature reviews 2002; 3: 7-9.

Cross, N., Cox, T. Hereditary Fructose intolerance. Int. J. Biochem. 1990; 22(7):685-689.

Froesch, E., Disorders of fructose metabolism. Clinics in endocrinology and metabolism 1976; 5(3): 599-610.

Koivikko, M. 2017: Diabeetikon hypoglykemia. Teoksessa Jousimaa, J. ym (toim.) Lääkärin käsikirja. S. 934-935. Duodecim, Helsinki.

Kranhold, J., Loh, D., Morris, Renal fructose-metabolizing enzymes: Significance hereditary fructose intolerance C. Science. 1969; 165(3891): 402-403.

Kääriäinen, H. 2006: Monogeeninen periytyminen. Teoksessa Aula, P., Kääriäinen, H., Palotie, A. (toim.) Perinnöllisyyslääketiede. S. 91-94. Duodecim, Helsinki.

Manir, A., Rellos P., Cox T. Hereditary fructose intolerance. Journal Med Genet. 1998; 35: 353-365.

Niinikoski, H., Simell, O. 2015: Lasten sairauksien ravitsemushoito. Teoksessa Aro, A., Mutanen, M., Uusitupa, M. (toim.) Ravitsemustiede. S. 512-513. Duodecim, Helsinki.

Pasternack, A. 2012: Proksimaalisen tubuluksen toimintahäiriöt. Teoksessa Pasternack, A. (toim.) Nefrologia. S. 405-406. Duodecim, Helsinki.

Perheentupa, J. Fruktososi-intoleranssi ja eräät sen sukulaissairaudet. 1972; 88:97-101.

Richardson, R., Little, J., Patten, M. ym. Pathogenesis of acidosis in hereditary fructose. *Metabolism* 1979; 28(11): 1133-1138.

Saxen, L., Jousimies-Somer, H., Kaisla, A., Kanervo, A., Summanen, P., Sipilä, I., Subgingival microflora, dental and periodontal conditions in patients with hereditary fructose intolerance. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1989; 97(2): 150-158.

Wong, D. IEM digest. *Molecular Genetics and metabolism*. 2005; 85:165-167.