

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Využití potravin pro zvláštní lékařské účely při vybraných
poruchách metabolismu aminokyselin**

Bakalářská práce

Autor: Jaroslava Křížanovská

Výživa a potraviny

Vedoucí práce: Bc. Ing. Mgr. Diana Chrpová, Ph.D.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Využití potravin pro zvláštní lékařské účely při vybraných poruchách metabolismu aminokyselin" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 26.04.2024

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Bc. Ing. Mgr. Dianě Chrpové Ph.D. za profesionální přístup a věnovaný čas při zpracování mé bakalářské práce a za propůjčení všech znalostí a materiálů, které jsem potřebovala. Dále děkuji své rodině za to, že při mně stáli po celou dobu mých studií. A mému kamarádovi za to, že mi byl nápomocen při zpracování jeho jídelníčku pro fenylketonuriky.

Využití potravin pro zvláštní lékařské účely při vybraných poruchách metabolismu aminokyselin

Souhrn

Bakalářská práce se zabývala tématem Využití potravin pro zvláštní lékařské účely při vybraných poruchách metabolismu aminokyselin. V práci byl popsán problém tří dědičných metabolických onemocnění s největším důrazem na fenylketonurii.

Jedná se o vzácnou poruchu, kdy se v těle člověka správně nevytváří jaterní enzym fenylalaninhydroxyláza, která normálně hydroxyluje na fenylalanin. Osoba s fenylketonurií nemůže přijímat běžnou stravu, z důvodu neschopnosti zpracování fenylalaninu, který je obsažen v proteinech. To poté může mít negativní vliv nejen na nervový systém, ale i způsobovat ekzémy, epilepsie, poruchy soustředění či dokonce ohrozit na životě. Aby k těmto problémům nedošlo, je třeba již od narození dítěte hlídat a mít nastavenou speciální dietu. Ostatní aminokyseliny obsažené v proteinech jsou dodávány speciálními synteticky upravenými preparáty, podávanými každý den v několika porcích.

V bakalářské práci jsem se věnovala i dalším dědičným metabolickým onemocněním tyrosinemii a cystinurii. Tyrosinemie typu I. je autosomálně recesivní onemocnění, kdy dochází k defektu fumarylacetoacetázy, enzymu, který katalyzuje metabolismus tyrosinu. Může se objevit již u novorozenců nebo v průběhu dospělosti. Nejčastějšími příznaky je zvětšení jater, porucha krevní srážlivosti či křivice a jaterní cirhóza, z těchto důvodů často dochází u nemocných k transplantaci jater. Cystinurie je onemocnění, které narušuje funkci ledvin a díky tomu dochází k problémům se zpětnou absorpcí aminokyseliny cystinu, což způsobuje velké ztráty v moči. Nedostatek odvádění této aminokyseliny poté může způsobovat řadu problémů, jako jsou například močové kameny či ledvinové koliky.

Do práce jsem zahrnula i speciální dietu osob s využitím proteinových preparátů a vzorové jídelníčky pacientů s fenylketonurií za využití normálně dostupných potravin i speciálně upravených s nízkým obsahem fenylalaninu. Jídelníčky byly rozdělené do dvou verzí podle využitelnosti jednotlivých potravin, společně s uvedením jednotlivých propočtů makroživin a obsahu fenylalaninu.

Klíčová slova: Fenylketonurie, Tyrosinemie, Cystinurie, Potraviny, Výživa

Use of foodstuffs for special medical purposes in selected disorders of metabolism of amino acids

Summary

The bachelor's thesis was dealing with the topic Use of foodstuffs for special medical purposes in selected disorders of metabolism of amino acids. The thesis described the problem of three hereditary metabolic diseases with the greatest emphasis on phenylketonuria.

It is a rare disorder in which the liver enzyme phenylalanine hydroxylase, which normally hydroxylates to phenylalanine, is not produced properly in the human body. A person with phenylketonuria cannot eat a normal diet, due to inability to process phenylalanine, which is contained in proteins. This can have a negative effect not only on the nervous system, but also cause eczema and epilepsy, concentration disorders or even endanger life. In order to avoid these problems, it is necessary to look after the child from birth and have a special diet. Other amino acids contained in proteins are supplied by special synthetically modified mixtures, administered in several portions every day.

In my bachelor's thesis, I also focused on other hereditary metabolic diseases, tyrosinemia and cystinuria. Tyrosinemia type I. is an autosomal recessive disease in which there is a defect in fumarylacetoacetase, the enzyme that catalyzes the metabolism of tyrosine. It can appear already in newborn or during adulthood. The most common symptoms are liver enlargement, blood clotting disorder or rickets and liver cirrhosis, for these reasons patients often undergo liver transplantation. Cystinuria is a disease that impairs kidney function and causes problems with the reabsorption of the amino acid cystine, causing large losses in the urine. The lack of removal of this amino acid can then cause a number of problems, such as urinary stones or kidney colic.

In my work, I also included a special diet for people using protein mixtures and a sample diet for patients with phenylketonuria using normally available foodstuffs as well as specially prepared ones with a low phenylalanine content. The menus were divided into two versions according to the usability of individual foods, together with the indication of individual calculations of macronutrients and phenylalanine content.

Keywords: Phenylketonuria, Tyrosinemia, Cystinuria, Foodstuffs, Nutrition

Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíl práce.....	8
3 Literární rešerše.....	9
3.1 Bílkoviny.....	9
3.1.1 Charakteristika proteinů	9
3.1.2 Trávení proteinů	10
3.2 Metabolismus aminokyselin	11
3.2.1 Charakteristika aminokyselin.....	11
3.2.2 Vlastnosti aminokyselin	13
3.3 Dědičné metabolické onemocnění	14
3.3.1 Fenyلكetonurie	14
3.3.1.1 Principy léčby.....	16
3.4 Typy fenyلكetonurie.....	16
3.4.1 Hyperfenylalaninemie	16
3.4.2 Klasická fenyلكetonurie	18
3.4.3 Mírná fenyلكetonurie	18
3.5 Historie fenyلكetonurie.....	19
3.6 Dědičnost fenyلكetonurie	22
3.6.1 Mateřská fenyلكetonurie.....	22
3.7 Strava fenyلكetonuriků	28
3.8 Tyrosinemie	29
3.9 Cystinurie	31
3.10 Vzorové jídelníčky.....	33
3.11 Nové studie o možnosti dietoterapie	36
3.11.1 Nová aplikace na zapisování nízko proteinové stravy	36
4 Závěr	40
5 Seznam použité literatury	41
Webové zdroje.....	42
Obrázkové zdroje.....	42
6 Přílohy	I

1 Úvod

Snem každého rodiče je, aby jeho dítě bylo zdravé a šťastné. Po porodu se ale z novorozeneckého screeningu někteří mohou dozvědět nešťastnou zprávu, že jejich dítě se narodilo s fenylketonurií. Metabolické onemocnění, které ovlivní život jak dítěte, tak samotné rodiny, jelikož se nedá vyléčit. Mnozí neví, o co se jedná a jak s touto informací naložit. Jak je vůbec možné, že my jako rodiče jsme zdraví, ale naše dítě je odkázáno na celoživotní restriktce a přísnou dietu? Jak tato diagnóza ovlivní jeho život a co pro něj můžeme udělat a jak se stravovat? Tyto otázky běží hlavou každému členu rodiny, který se s tímto setkává úplně poprvé. Fenylketonurie, společně tak ostatní metabolická onemocnění jako cystinurie nebo tyrosinemie, jsou neodmyslitelně spjaty s dodržováním přísné diety, které předepisuje a kontroluje lékař. Díky tomu mohou vést jedinci relativně bezproblémový život a mít normální fyzický i psychický vývoj organismu. Dieta pro tyto pacienty může být již v dnešní moderní době obohacena o vysoké množství potravin pro zvláštní lékařské účely, které se dají sehnat v lékárnách nebo specializovaných obchodech na lékařský předpis. Po kontrole u lékaře jsou na lékařský předpis každému jedinci vydávány speciálně upravené preparáty, ve kterých pacienti doplní denní příjem aminokyselin v bílkovinách, které jsou ochuzeny o aminokyselinu fenylalaninu. Vývoj jde neustále dopředu a přicházejí nové výzkumy a obohacení, které usnadňují život nemocným jedincům. Zároveň se lékaři snaží přijít na jakýkoliv způsob, který by mohl onemocnění kompletně vyléčit, či alespoň potlačit, aby si pacienti mohli užívat život na plno a bez řešení striktních dietních plánů.

2 Cíl práce

Cílem bakalářské práce bylo zjistit, jaká množství a jaké druhy a formy potravin pro zvláštní lékařské účely použili jedinci při dietoterapii u vybraných poruch metabolismu aminokyselin, jako je fenylketonurie, tyrosinemie a cystinurie.

Dílčím cílem bylo zjistit závislost kompenzace pacientů s poruchami metabolismu aminokyselin na dodržení dietoterapeutického režimu.

Společně s tím bylo cílem vytvořit vzorové typy jídelníčků s propočty nutričních hodnot.

3 Literární rešerše

3.1 Bílkoviny

3.1.1 Charakteristika proteinů

Proteiny nebo bílkoviny jsou tvořeny z více než 50 % buněčnou sušinou organismů a vykonává v nich nejrozmanitější funkce. Z chemického hlediska se jedná o biopolymery, které jsou složené z jednoho nebo více polypeptidových řetězců, obsahujících sto až několik tisíc aminokyselinových zbytků. U běžných bílkovin dochází ke střídání zbytku dvaceti proteinogenních aminokyselin v peptidovém řetězci. (Kodíček et al. 2022)

Dodávají organismu aminokyseliny pro biosyntézu vlastních proteinů. Aminokyseliny, které jsou přebytkové jsou dále štěpeny na energii. Bílkovin jsou životně důležitou součástí potravy, protože obsahují esenciální aminokyseliny, z níž většina je glukogenní (schopných přeměny na glukózu), které člověk neumí syntetizovat. Některé z těchto aminokyselin mohou být v potravě ale i nahrazeny, jako například, že lidský organismus je schopný vytvářet esenciální tyrosin hydroxylací fenylalaninu nebo cystein z methioninu. (Koolman & Röhm 2012)

Bílkoviny mají řadu obecných funkcí, jako je například schopnost udržovat pH roztoků v určitém rozmezí, přispívají k udržování stálého pH v cytosolu buněk i v tělních tekutinách. Mají zásadní vliv na vytváření a udržování osmotického tlaku, který je jedním ze základních fyzikálních parametrů biologického prostředí. Pro živočichy slouží jako zdroj energie, i když primárním zdrojem jsou sacharidy a lipidy, tak i proteiny se takto využívají hlavně v případech energetické „nouze“. (Kodíček et al. 2022)

Mají významnou ochrannou funkci. U savců je zprostředkována především protilátkami (imunoglobuliny) rozpuštěnými v tělních tekutinách, zejména v krevní plasmě. Interferony se podílejí na buněčné imunitě, která chrání organismy před patogeny, ale i na rozpoznávání nádorových buněk. Proteiny, které zajišťují krevní srážení (fibrinogen), plní ochrannou funkci například při porušení cév, kdy dojde ke sražení a dojde k vytvoření tzv. krevní zátky, která zabraňuje vykrvácení. (Kodíček et al. 2022)

Proteiny, které na sebe specificky vážou některé potřebné nízkomolekulární látky či ionty mají skladovací funkci. Mezi ně patří například ferritin, který je zásobárnou železitých iontů nebo protein krevní plasmy ceruloplasmin, který tvoří hlavní zásobárnu měďnatých

iontů v organismu. Myoglobin neboli svalový protein na sebe reverzibilně váže molekulový kyslík, který je pak k dispozici pro buněčné dýchání v případě velkého svalového zatížení. (Kodíček et al. 2022)

Velmi významnou úlohu mají i při transportu látek, jako je například hemoglobin, který v plicích váže kyslík a transportuje jej krevním řečištěm do tkání, nebo transferrin, který krví transportuje železité ionty. (Kodíček et al. 2022)

Kontraktilní bílkoviny zajišťují pohyb organismu (například myosin a aktin ve svalových vláknech). (Kodíček et al. 2022)

Denní minimální potřeba je pro muže přibližně 37 g a pro ženy 29 g, s tím, že doporučená dávka je alespoň dvojnásobná. Potřeba proteinů u těhotných a kojících žen je ale ještě daleko vyšší. Kromě doporučených dávek je nutné dbát i na kvalitu samotných přijímaných bílkovina jejich biologická hodnota. Proteiny, kterým chybí některé esenciální aminokyseliny nebo jich je málo jsou považovány za méně hodnotné a je potřeba se zaměřit na zvýšení příjmu těchto aminokyselin. Příkladem se může jednat o bílkoviny luštěnin, které obsahují málo methioninu nebo u pšenice a kukuřice je nedostatek lysinu. Obecně je bráno, že živočišné bílkoviny jsou považovány za více hodnotné než ty rostlinné s výjimkou například kolagenu a želatiny. (Koolman & Röhm 2012)

3.1.2 Trávení proteinů

Samotné trávení bílkovin začíná v žaludku působením endopeptidázy pepsinu. Ten je, obdobně jako řada dalších enzymů, které se účastní trávení bílkovin, secernován hlavními buňkami žaludku ve formě neaktivních proenzymů. Pepsinogen jako prekurzor je autokatalyticky konvertován na pepsin, který sám o sobě pak přeměnu pepsinogenu na aktivní pepsin dále potencuje. (Kittnar 2020)

Trávení uvolněné skupiny aminokyselin mají specializované transportní systémy, které jsou přenášeny až do krevního oběhu. Standardně jsou popisovány čtyři sekundárně aktivní transportní systémy, jež jsou závislé na kotransportu s Na^+ , a to pro aminokyseliny neutrální, iminokyseliny, fenylalanin a methionin nebo aminokyseliny tzv. kyselé, dikarboxylové, což je například kyselina glutamová a aspartová, které jsou zčásti odbourávány v enterocytech na alanin. Systémy facilitovaného transportu pro bazické aminokyseliny (arginin, lysin, ornitin) a

pro většinu neutrálních aminokyselin (s hydrofobními postranními řetězci) nejsou na Na^+ závislé. (Kittnar 2020)

3.2 Metabolismus aminokyselin

3.2.1 Charakteristika aminokyselin

Jedná se o substituční deriváty karboxylových kyselin, které obsahují v uhlíkovém řetězci jednu nebo více aminoskupin. Jsou to základní stavební jednotky pravděpodobně nejdůležitějších biopolymerů neboli bílkovin (proteinů). V proteinech se běžně vyskytuje dvacet aminokyselin, které jsou označeny jako proteinogenní, kódované nebo standardní. Do proteinů jsou zabudovávány v procesu translace. (Kodíček et al. 2022)

Aminokyseliny jsou stavební složky proteinů, jejichž struktura a biologické vlastnosti jsou dány druhem, pořadím a prostorovými vztahy aminokyselin. Jedná se o organické sloučeniny, kde všechny obsahují nejméně dvě slabě kyselé funkční skupiny (R-NH_3^+ a R-COOH), spolu s dalšími slabě kyselými funkčními skupinami (OH , SH , guanidinové) jsou určující pro celkový náboj aminokyseliny, ten se mění s pH. Aminokyseliny jsou amfolyty, celkový náboj při daném pH závisí na hodnotě pK. Jedinečnost biochemických reakcí aminokyselin je dána také R skupinami a jejich funkčností, dále můžeme zjistit náboj a druh chemické reakce, do které bude aminokyselina vstupovat. Díky funkčnosti těchto R skupin můžeme potom aminokyseliny rozdělovat na kyselé, zásadité, alifatické, aromatické nebo s obsahem síry. (Murray 2002)

Rostliny a mnohé mikroorganismy jsou schopné všechny proteinogenní aminokyseliny syntetizovat z anorganických látek. Ostatní mikroorganismy a všichni živočichové mohou syntetizovat jen některé z nich a ostatní mohou být přijímány potravou, tyto aminokyseliny jsou označovány jako esenciální pro daný biologický druh. Pro člověka jsou esenciálními aminokyselinami isoleucin, leucin, lysin, methionin, threonin, tyrosin, fenylalanin a valin, u novorozenců je kritický též arginin a histidin. Ostatní proteinogenní aminokyseliny nazýváme neesenciální. (Kodíček et al. 2022)

Většina esenciálních aminokyselin se vyskytuje ve stravě v dostatečném množství a aminokyselina, která je přítomna v nejmenším množství se označuje jako limitující a určuje nutriční hodnotu stravy, jelikož limituje rozsah proteosyntézy. Nejčastěji se jedná o lysin,

popřípadě methionin, threonin a tryptofan. Velký problém s příjmem esenciálních aminokyselin můžou mít jednotlivci, kteří dodržují určité alternativní typy výživy, jako je například veganství, vitariánství či makrobiotika, ale není to vyloučeno ani u různých typů jednostranných restriktivních diet. (Chrpová & Pánek 2021)

V podobě proteinů vykonávají aminokyseliny, konkrétně L-aminokyseliny, řadu funkcí, strukturní, katalytické a hormonální, které jsou pro život naprosto nezbytné. Tyto aminokyseliny se podílejí spolu se svými deriváty i na různých intercelulárních procesech, jedná se například o regulaci buněčného růstu, nervový přenos či biosyntéza pyrimidinů a purinů, močoviny nebo porfyrinů. Mohou se vyskytovat i v podobě nízkomolekulárních peptidů, kdy mají úlohu hormonů a jsou součástí polypeptidových antibiotik, produkovaných mikroorganismy. (Murray 2002)

Poloha dané aminoskupiny v uhlíkatém řetězci se vztahuje k uhlíku jednotlivé karboxylové skupiny a obvykle je označována v biochemii písmeny řecké abecedy. Pokud je tedy aminoskupina na druhém uhlíku vzhledem ke karboxylové skupině, je označována jako α (do této skupiny patří všechny proteinogenní aminokyseliny) a je-li na třetím uhlíku, tak je označována jako β . (Kodíček et al. 2022)

Vzácně se mohou vyskytovat případy poruchy metabolismu aminokyselin, kdy ve všech případech jde o geneticky podmíněnou metabolickou intoleranci, která je na základě absence či nízké aktivity určitého enzymu, který katalyzuje daný krok katabolismu příslušné aminokyseliny. Nejznámější a nejčastěji se vyskytující je fenylketonurie (rozeřpaná v kapitole 3.2.1), tyrosinemie, leucinosa a spousta dalších. Porucha se dá léčit pouze velmi přísnou restrikcí příjmu dané aminokyseliny, ale problém nastává v tom, že všechny tyto aminokyseliny jsou proteinogenní, které jsou v dietě všudypřítomné a z toho důvodu je nutno většinu příjmu bílkovin u pacientů řešit prostřednictvím speciálních potravin pro zvláštní lékařské účely. (Chrpová & Pánek 2021)

Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin jsou způsobeny defektem tvorby enzymu, který je potřebný pro jejich metabolismus, jednak také poruchou resorpce určitých aminokyselin v tubulech ledvin nebo jejich absorpce sliznicí tenkého střeva. V prvním případě se hromadí metabolit před přerušением metabolické dráhy a poškozuje tkáň vyvíjejícího se organismu, především CNS. V druhém případě pak nacházíme atypické složení aminokyselin

v moči, kdy stav může být komplikován navazujícími poruchami jako je například krystalizace méně rozpustné aminokyseliny a podobné. (Racek 2006)

V potravinách se vyskytují jako stavební složka proteinů a peptidů, současně se ale mohou vyskytovat i v dalších sloučeninách anebo volně. (Chrpová & Pánek 2021)

Volných aminokyselin je v potravinách obvykle velmi malé množství, což je většinou kolem desetin procenta, ale některé z nich mohou opravdu výrazně ovlivnit sensorickou jakost potravin. Větší množství v jednotkách procent bývá v potravinách, u kterých došlo k řízené proteolýze. U volných aminokyselin je nutriční význam omezený a jejich biologická aktivita a schopnost výrazně ovlivnit sensorickou jakost potravin z nich ale činí velmi významnou součást potravin. (Chrpová & Pánek 2021)

Z nutričního hlediska se nejvýznamnější aminokyseliny nacházejí v bílkovinách živočišného, ale i rostlinného původu. (Chrpová & Pánek 2021)

3.2.2 Vlastnosti aminokyselin

Ačkoliv se v přírodě vyskytuje více než 300 různých aminokyselin, proteiny obsahují pouze malé množství z nich, tedy zhruba jen 20. U veškerých forem života toto platí ve všech formách proteinu a tím se odráží univerzálnost genetického kódu. Existují i specifické proteiny, které mohou obsahovat formulované, karboxylované, methylované, prenylované, acetylované, fosforylované či jiné deriváty těchto aminokyselin. (Murray 2002)

Řada aminokyselin v potravinách je vázána v peptidech, jejichž obsah bývá, podobně jako u volných aminokyselin, v běžných potravinách velmi nízký a vyšší opět bývá u potravin, kde dochází k proteolýze. Řada peptidů ale vykazuje vysokou biologickou aktivitu a mnohé z nich tedy mohou být i sensoricky velmi aktivní. (Chrpová & Pánek 2021)

Aminokyseliny se mohou rozdělit do dvou základních skupin, a to na polární a nepolární. Dělí se podle povahy postranních řetězců, které určují vlastnosti aminokyselinových zbytků v peptidovém řetězci. (Kodíček et al. 2022)

Mezi nepolární (hydrofobní) jsou řazeny aminokyseliny s alifatickým postranním řetězcem jako je, alanin, izoleucin, leucin a valin, nebo aminokyseliny s aromatickým zbytkem, kam zařazujeme fenylalanin a tryptofan a dále sem patří methionin a prolin, jelikož v jejich

postranním řetězci nedominují výrazně polární skupiny, a hlavně takové skupiny, které by dobře interagovaly s vodou. (Kodíček et al. 2022)

Skupinu polárních aminokyselin můžeme dále rozdělit na dvě skupiny, a to na aminokyseliny, které mají v postranním řetězci polární, ale nedisociovanou skupinu (skupina nemůže za fyziologických podmínek odštěpit ani přijmout proton a nemůže se tedy nabít) a naopak na aminokyseliny s disociovanou skupinou. Polární nenabitě aminokyseliny mají v postranním řetězci skupiny, které jsou schopné tvořit vodíkové vazby s molekulami vody, což zahrnuje hydroxylovou skupinu serinu, threoninu nebo tyrosinu, thiolovou skupinu cysteinu a amidovou skupinu asparaginu a glutaminu. (Kodíček et al. 2022)

Chemickou reaktivitu určují u aminokyselin jejich funkční skupiny. Karboxylové a amino skupiny jsou nositeli všech reakcí, které je možné očekávat. Mezi ně může patřit například tvorba solí, acetylace nebo esterifikace. (Murray 2002)

Aminokyseliny mohou mít pozitivní, negativní nebo nulový celkový náboj v závislosti na pH. Mají přinejmenším dvě disociovatelné skupiny, $-NH_3$ a $-COOH$. V roztoku vždy jedna skupina nese náboj a ta druhá je bez náboje, díky tomu jsou v rovnováze. Pokud se vyskytují ve formě $R-NH_3^+$ a $R-COOH$ jsou protonované či kyselé dvojice v rovnovážném stavu, když jsou jako $R-NH_2$ a $R-COO^-$ jedná se konjugované zásady. (Murray 2002)

3.3 Dědičné metabolické onemocnění

3.3.1 Fenylketonurie

Jedná se o onemocnění, které je způsobeno defektem tvorby fenylalanin-4-monooxygenázy, jinak fenylalaninhydroxylázy (PAH), a tedy neschopností organismu přeměnit fenylalanin na tyrosin. (Racek 2006) Není-li fenylketonurie již od dětství léčena může vést až k vážným mentálním poruchám, či jiným různým problémům s prospíváním a celkovým stavem jedince. Biochemická podstata fenylketonurie nám je známa více než 30 let. (Murray 2002)

Diagnóza PKU (fenylketonurie) je založena na nálezů zvýšené sérové koncentrace Phe (fenylalaninu), kdy se referenční hodnota pohybuje kolem 35 až 76 $\mu\text{mol/l}$. U klasické fenylketonurie je historicky definována hladina fenylalaninu v krvi na $>1200 \mu\text{mol/l}$, kdy při

této hladině se fenylketony již objevují v moči. Při mírných až atypických hladinách Phe v krvi mezi 240 až 600 $\mu\text{mol/l}$ se jedná o takzvanou hyperfenylalaninémii. (Hoeks et al. 2009)

Klasická fenylketonurie se projeví toxickým účinkem fenylalaninu a jeho alternativních metabolitů. Projevy tohoto onemocnění nejsou jednotná, vyvíjejí se až po 6. měsíc života a patří k nim například křeče, porucha pigmentace kůže nebo porucha psychického vývoje, který se projevuje později oligofrenií. Kromě klasické fenylketonurie se může vyskytovat i atypická mírná forma s málo vyjádřenými klinickými příznaky. Od fenylketonurie je nutné odlišit i hyperfenylalaninémii jiného původu, ať již způsobenou nezralostí enzymového systému novorozence či jinými příčinami. (Racek 2006)

Fenylalanin se alternativním metabolismem přeměňuje na kyselinu fenylpyrohroznovou, fenylmléčnou a fenylloctovou, které u neléčených pacientů s PKU mohou způsobovat výše zmíněnou iritabilitu pokožky, chronickou dermatitidu (ekzémy) a zápach potu podobný myšince. Nedostatek tyrosinu, který je v CNS ještě umocněn jeho kompeticí s vysokými hladinami fenylalaninu o transport přes hematoencefalitickou bariéru, která způsobuje sníženou syntézu monoaminových neurotransmiterů v CNS se závažným dopadem na kognitivní funkce. Jejich nedostatek v CNS se může podílet na rozvoji parkinsonismu anebo poruchy zrakové kontrastní citlivosti. (Honzík & Zeman 2021)

Jedná se o poměrně časté a závažné onemocnění (s výskytem 1:10 000 narozených), které je pravidelně vyhledáváno u všech novorozenců pomocí novorozeneckého screeningu, ke kterému se užívá Guthrieho test založený na podpoře růstu bakteriálního kmene *Bacillus subtilis* v okolí terčíku s krví novorozence v případě, že obsahuje zvýšenou koncentraci fenylalaninu. Jedná se o kmen, který tuto aminokyselinu vyžaduje jako svoji esenciální složku. Léčba tohoto onemocnění spočívá v podávání speciální stravy, která je chudá na fenylalanin, a to nejméně do dospělosti, u žen pak po celé fertillní období. (Racek 2006)

Dieta s nízkým obsahem fenylalaninu má hlavní 4 zásady: 1) vyřazení potravin s vysokým obsahem proteinu / vysokým obsahem fenylalaninu ze svého jídelníčku jako je například maso, ryby, vejce, sýry, pečivo, mouka, těstoviny, ořechy, semena nebo třeba také sladidlo aspartam; 2) pečlivě odměřovat a sledovat hladiny fenylalaninu v jídle podle individuální tolerance z potravin jako jsou například brambory; 3) nahradit většinu přirozených proteinů v potravinách za syntetický, což je substituovaný protein nebo lékařská výživa

proteinových preparátů bez PHE pro fenylketonuriky, které jsou obohaceny o přidané vitamíny, minerálními látky a stopové prvky, a 4) užití velmi nízkoproteinových zdrojů potravin jako je například ovoce, některé typy zeleniny, máslo, oleje, cukr a speciálně vyrobené nízkoproteinové potraviny. Všechny proteinové preparáty jsou na lékařský předpis a jsou schválené poradním výborem. (Ford et al. 2018)

3.3.1.1 Principy léčby

Principem léčby deficitu fenylalaninhydroxylázy je samotné snížení koncentrace fenylalaninu v krvi na takovou úroveň, aby nedošlo k poškození mozku. Základním bodem léčby je správně nastavená a dodržovaná dieta s omezením bílkovin, která je ale doplněna o všechny zbylé aminokyseliny, kromě fenylalaninu. Je třeba, aby dieta byla dodržována od narození až po celou dospělost. V dřívějších letech kolem roku 1970 lékaři věřili, že léčba je potřeba pouze do konce dětství, kdy jejich zdůvodněním byl fakt, že mozek je zranitelný na toxické účinky zvýšeného fenylalaninu v období maximální myelinizace, která je pouze během dětství. Později ale byly vyjádřeny obavy ohledně samotné bezpečnosti přerušování diety v dospělosti a několik studií naznačilo, že u sledovaných došlo ke zvýšení Phe koncentrace a k nepříznivému ovlivnění kognitivních funkcí a zhoršení výsledků psychiatrických a neuropsychologických. Díky tomu došlo ke zjištění, že dieta je pro každého jedince potřeba po celou dobu života od narození. (Hoeks et al. 2009)

3.4 Typy fenylketonurie

Pacienti jsou vždy rozděleni do skupin na základě výsledků biochemických testů a měření hladin tyrosinu, tetrahydrobiopterinu a Phe v moči. Pokud má pacient hladiny tyrosinu a BH4 v normálu a hladiny Phe jsou nad 20 mg/dl, mezi 10 a 20 mg/dl a mezi 2 a 10 mg/dl, jsou samotní jedinci klasifikováni jako pacienti s těžkou nebo klasickou PKU, mírnou PKU nebo mírnou HPA. (Ghanei et al. 2023)

3.4.1 Hyperfenylalaninemie

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, které je způsobeno deficitem enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH) nebo poruchou genů zapojených do regenerace nebo biosyntézy jeho kofaktoru tetrahydrobiopterinu (BH4). Zatím nám není znám žádný přesný odhad prevalence hyperfenylalaninemie (HPA) ve světě, ale předpokládá se, že jde o jeden z 10 000 porodů, ale například v Íránu se to blíží jednomu z každých 5 000 porodů. (Ghanei et al. 2023)

Celkový výskyt HPA v naší populaci je 1 : 5650 a dědičnost je vždy autosomálně recesivní. (Honzík & Zeman 2021)

Mezi klinické projevy HPA patří mentální retardace a její včasná diagnostika s včasnou léčbou může samotnou prognózu postižených jedinců zlepšit. Vzhledem ke genetické složitosti a heterogenitě HPA se vysoce výkonné molekulární technologie, jako je sekvencování nové generace (NGS), stávají nepostradatelnými nástroji k úplné charakterizaci etiologie, které pomáhají lékařům rychle identifikovat přesný genotyp pacientů a určit vhodnou léčbu. (Tendi et al. 2022)

Vždy by měla být provedena diferenciální diagnóza, protože pacienti, kteří mají deficit BH4 vykazují závažnější a více progresivní neurologické postižení. HPA se detekuje za pomoci plazmatického fenylalaninového testu. Hladiny fenylalaninu (Phe) překračující hodnotu 120 $\mu\text{mol/L}$ (>2 mg/dl) se často používají jako mezní hodnota označení hyperfenylalaninémie. (Ghanei et al. 2023)

Navzdory léčbě dietami s omezením Phe se v důsledku poruchy syntézy katecholaminů a serotoninu rozvíjejí neurologické symptomy a je nutná včasná diferenciální diagnostika deficitu PAH. Provádí se pteridinovou analýzou a měřením aktivity dihydropteridinreduktázy (DHPR) v sušené krvi z filtračního papíru ve všech případech, kdy je zjištěna hladina Phe v krvi vyšší než 120 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl). Mezi další metody testování je podání jednorázové dávky BH4. Pacientovi je aplikováno BH4 10 mg/kg tělesné váhy jednou perorálně s měřením Phe v krvi před a 4, 8 a 24 hodin po přijetí. Byly vyzkoušeny obě metody a samotné rozdíly mezi těmito dvěma stanoveními, zda dochází u hladiny Phe v krvi k poklesu na normální rozmezí. Pokud ale dojde k diagnostikování nedostatku BH4 je nutná suplementace, která se provádí přírodním přípravkem BH4 sapropterin hydrochloridem a prekurzory neurotransmiterů L-DOPA a 5-hydroxytryptofan. Při nedostatku DHPR však BH4 nemusí kontrolovat hladiny Phe v krvi jedince. (Shintaku et al. 2021)

Nejčastější a nejúčinnější terapií je, stejně jako u všech ostatních druhů fenylketonurie, omezení příjmu fenylalaninu (Phe). Tato specifická dieta je, i u tohoto typu PKU, zahájena ihned po diagnostikování pacienta a je nutné v ní pokračovat po celý zbytek života. Je ale dobré zmínit, že někteří jedinci, kteří trpí deficitem BH4 nemají z této terapie žádný prospěch. (Ghanei et al. 2023)

Bez účinné léčby by se u většiny lidí s HPA rozvinuly neurologické problémy, mezi které patří i například mentální postižení, což je nejzávažnější forma. Aby se předešlo neurologickým projevům, je základem léčby deficitu PAH již zmiňovaná pečlivě kontrolovaná dieta s omezením Phe od prvních dnů či týdnů života. Pokud dietoterapie začíná již v raném dětství, pomáhá předcházet hlavním projevům této metabolické poruchy, i když nemusí tato léčba být nijak velice účinná, jelikož je nutné, aby pacient celý život držel složitou a nepříjemnou dietu. Dodržování diety u adolescentů a dospělých bývá náročnější, jelikož ne všichni tuto terapii striktně hlídají, a tak dochází k tomu, že až 85 – 90 % pacientů vykazuje koncentrace Phe v krvi nad cílovými hladinami. Díky tomu se snaží lékaři přijít na velké množství metod, které by pacientům pomáhaly se vypořádat s touto metabolickou poruchou. Jednou z nich je strategie genové korekce, která nahrazuje defektní geny zdravými a představuje atraktivní přístup k léčbě genetických onemocnění. (Tendi et al. 2022)

3.4.2 Klasická fenylketonurie

Celá tato podkapitola je pouze doplněk rozsáhlé kapitoly 3.3.1 Fenylketonurie.

Vzhledem k rozsáhlé implementaci programů novorozeneckého screeningu (NBS) je v průmyslových zemích zaznamenáno jen velmi málo případů klasické PKU. Samotné NBS je jeden z neúčinnějších populačních screeningových programů veřejného zdraví pro identifikaci a léčbu pacientů s PKU. Diagnostika se provádí na vysušené krevní skvrně metodami, jako jsou fluorometrické a kolorimetrické metody, enzymatické metody, vysokoúčinná kapalinová chromatografie a tandemová hmotnostní spektrometrie. Přestože tyto metody pomáhají při diagnostice pacientů, žádná z nich nám neidentifikuje varianty, které způsobují onemocnění, proto je nelze použít pro prenatální diagnostiku a detekci kauzativních variant v rodinách nebo populacích. (Ghanei et al. 2023)

3.4.3 Mírná fenylketonurie

Závažnost onemocnění závisí na genotypu, jehož variabilita určuje reziduální aktivitu PAH. V důsledku toho mohou mít někteří pacienti s mírnou hyperfenylalaninemií (mHPA) nebo mírou fenylketonurií (mPKU) spíše mírné klinické projevy a mají tak normální sociální i rodinný život. Pokud ovšem je ale mírná fenylketonurie nezjištěná a neléčená je u žen riziko hyperfenylalaninemické embryofetopatie. Rodičovské riziko mHPA a mPKU není zanedbatelné, pokud jsou jejich děti PKU pozitivní. Může být dokonce relativně vysoké v

zemích buď s vysokou frekvencí PKU nebo s vysokou mírou mírných mutací a v zemích, kde byl systematický neonatální screening PKU teprve zaveden. (Wiedemann et al. 2013)

3.5 Historie fenylketonurie

Zkoumání fenylketonurie se váže k roku 1934, kdy došlo k vyšetření dvou mentálně postižených sourozenců lékařem Asbjørnem Føllingem. Tyto dvě děti byly přezkoumány pouze na základě vytrvalosti jejich matky, která chtěla zjistit, proč jsou její obě dvě děti nemocné. (Woolf & Adams 2020)

Asbjørn Følling byl dětským lékařem v západním Norsku. Před studií medicíny byl vyučeným chemikem a vyšetřovat začal až v roce 1934 dva mentálně postižené sourozence. Aby matce dětí mohl dokázat, že sourozence důkladně prošetřil provedl i testy moči na přítomnost ketolátek pomocí chloridu železitého. Místo očekávaného fialového zbarvení však získal barvu zelenou, čím bylo zjištěno, že neznámý chromogen se identifikoval jako kyselina pyrohroznová. Tato látka do té doby v přírodě nebyla nalezena, Følling tím dospěl k závěru, že pochází z dietního fenylalaninu a tento stav nazval jako oligophrenia phenylpyruvica. Jeho objev byl velmi rychle následován Jervisem v USA a Penrosem a Quastelem ve Velké Británii, kteří objevený stav přejmenovali na fenylketonurii. Penrose, přední britský odborník na PKU (fenylketonurii) a genetiku mentálního postižení, zastával názor, že jeden jediný gen zapříčinil jak mentální retardaci, tak abnormální chemickou reakci, jako dva nezávislé jevy. (Woolf & Adams 2020)

V roce 1949 Dr. Woolf a David Vulliamy našli případ PKU v Nemocnici pro nemocné děti v Londýně (GOS), kde měl Dr. Woolf laboratoř, a zapsali ho pro Archives of Disease of Childhood. Jejich výzkumem došli k protiargumentu na Penrosův názor a navrhli, že mentální retardace je důsledkem intoxikace mozku fenylalaninem nebo jedním z jeho metabolitů, a že mentální postižení lze zmírnit snížením koncentrace fenylalaninu v krvi. Dr. Woolf i Dr. Vulliamy navrhli tři možné způsoby, jak tohoto dosáhnout, z čehož se ukázalo jako jediné proveditelné pouze dietní omezení. (Woolf & Adams 2020)

Dr. Woolf byl toho názoru, že nejúčinnější metodou je strava složená ze směsi aminokyselin bez fenylalaninu, která nahradí bílkoviny ve stravě spolu se sacharidy, tuky, vitamíny a minerálními látkami, ale vzhledem k vysokým cenám jednotlivých aminokyselin musel od této myšlenky upustit. Nová idea vznikla ve chvíli, kdy byl pozván na schůzi o

mikrobiologickém testu aminokyselin v proteinech pomocí proteinového hydrolyzátu, ze kterého byl filtrací přes dřevěné uhlí odstraněn fenylalanin. Než se vrátil do GOS, pracoval ve farmaceutické společnosti, která vyráběla proteinové hydrolyzáty pro orální nebo intravenózní výživu, aby věděl, zda jsou bezpečné, a že je lze jednoduše a levně vyrobit. Při spojení těchto událostí vznikla první myšlenka na dietní léčbu PKU. (Woolf & Adams 2020)

V roce 1952 se setkali Dr. Woolf s Dr. Bickelem, kdy mu Dr. Bickel přivedl svého pacienta s PKU, který měl velmi zhoršený stav a zeptal se, zda by pro něj byla nějaká léčba. Dr. Woolf mu předal veškeré podrobnosti o svém návrhu na dietní léčbu a zdůraznil, že je potřeba přidat dostatek fenylalaninu, aby se zajistil normální růst pacienta, stejně tak jako tryptofan, tyrosin, methionin, který byl zdrojem síry, minerální látky, všechny známé vitamíny, stopové prvky a esenciální mastné kyseliny. Dietu i většinu manuální práce připravil Dr. Bickel sám, krmil jím dětského pacienta a zaznamenal dramatické zlepšení v chování dítěte a sepsal o tom zprávu. Sám Dr. Bickel se o několik let později přiznal Dr. Woolfovi, že jeho nápad považoval za šílený, ale cítil, že při jeho pokusu nemůže být nic ztraceno. (Woolf & Adams 2020)

Když se zpráva Dr. Bickela dostala do rukou pracovníků GOS bylo rozhodnuto, že se lidé s fenylketonurií budou léčit právě dietou, ale s použitím výsledků kognitivních testů. V roce 1958 se k týmu připojila Ruth Griffithsová, která zjistila trvalé zlepšování I.Q. v průběhu času zejména u těch pacientů, kteří nemají příliš vážně poškozený mozek. Jakmile došlo k zahájení diety, bylo zjištěno, že došlo k náhlému ukončení výskytu epileptických záchvatů u léčených. Samotnou dietu sestavila dietoložka Frances Dillistoneová za použití kaseinového hydrolyzátu, který byl ošetřen dřevěným uhlím, zakoupené od společnosti Allen and Hansbury's (firma vyrábějící léčiva a dětskou výživu), l-tyrosin, syntetický tryptofan a methionin byl získán od chemického výrobce a bezlepková pšenice, arašídový olej, cukry, dihydrogenfosforečnan vápenatý, multivitaminová směs a stopové prvky nám už byly v té době známy. Poté pro tento tým začala společnost Allen a Hansbury's vyrábět směs a prodávat ji pod názvem „Cymogran“, přičemž tým přidal vitamíny, minerální látky a mléko nebo smetanu jako jediný zdroj fenylalaninu. V pozdější době začaly jiné společnosti (Trufood, Mead Johnson a Scientific Hospital Supplies) vyrábět konkurenční produkty (Minafen, Lofenolac, Albumaid) a zkoumaly více téma PKU. Směsi a celkové diety se začaly stávat prestižním zbožím, které si nemohl dovolit každý. I z toho důvodu začala vznikat mezi společnostmi vysoká rivalita

a docházelo i na předkládání nepravdivých informací o produktech konkurenčních společností. (Woolf & Adams 2020)

Mohlo docházet i k určitým chybám. Nejprve se tým Dr. Woolfa snažil udržet koncentraci fenylalaninu v krvi přesně na optimální úrovni, i přesto docházelo k velkému kolísání, což mělo za následek, že občas byla hladina příliš nízká a pacientův stav se začal zhoršovat. Zprvu bylo těžké vůbec zjistit, kolik fenylalaninu potřebuje šestiměsíční dítě s PKU ve stravě (tj. v mléce). Později se rozhodli spíše držet hladinu fenylalaninu v krvi na 1,5 až 4 mg/100 ml, což je 1,5 až 4krát více než normálně, ale stále dostatečně nízká, aby se zabránilo mentálnímu nebo neurologickému zhoršení pacienta. Methionin je velmi dobrým zdrojem cysteinu u starších dětí, bohužel ale bylo zjištěno, že novorozenci jej neumí efektivně přeměnit, proto musel být cystein přidán. (Woolf & Adams 2020)

O několik let později v roce 1955 zjistil Dr. Woolf, že Marvin Armstrong v Salt Lake City dospěl ke stejnému závěru o příčinách a léčbě a svého pacienta léčil pomocí směsi čistých jednotlivých aminokyselin. (Woolf & Adams 2020)

V těchto dobách bylo možné najít pacienty pro léčbu pouze testováním moči dětí, které vykazovaly známky mentální retardace ve věku od 1 do 12 let, a které tím pádem měly již menší, či závažnější poškození mozku, které bylo jen částečně reverzibilní. V roce 1958 si na oddělení všimli, že k jednomu z jejich hospitalizovaných pacientů dochází pouze otec a nikoliv matka. Bylo jim sděleno, že matka právě porodila v jiné nemocnici dceru, a tak testovali také moč tohoto dítěte již ve věku 17 dní, a tím byl objeven první novorozenec, který byl pozitivně testován na fenylketonurii, a u kterého byla zahájena ihned léčba. Výsledky této léčby byly vynikající, u děvčete došlo k vývinu normální inteligence (i když nižší než u nepostíženého jedince). V dospělosti se zařadila do normálního života, vdala se a měla vlastní děti. Toto tedy nasvědčilo tomu, že by všichni novorozenci měli procházet testováním na PKU, ale tento nápad se ze začátku setkával s velkým odporem ze strany pediatrů. Dr. Gibbs, vrchní lékař na oddělení veřejného zdraví v Cardiffu, však projevil velký zájem o výzkum a sám zahájil první rozsáhlé screeningové programy v Británii s použitím moči přibližně v roce 1961. Začala se používat metoda Phenistix na plenu, která testovala přítomnost fenylpyruvátu v moči na celulózovém papíru, který je napuštěný hořečnatými a železitými ionty, ale později se přešlo na metodu Helen Berry s použitím filtračního papíru napuštěným močí, vysušený a zaslaný do laboratoře. (Woolf & Adams 2020)

Testování kyseliny fenylpyrohroznové bylo nahrazeno chromatografickou metodou pro kyselinu o-hydroxyfenylactovou, která je stabilnější a poskytuje citlivější test. Ještě lépe se osvědčil Guthrieho test pomocí krevní skvrny, především proto, že zdravotní sestry nemusely čekat, než se dítě vymočí, a jednalo se také o daleko spolehlivější typ testu. Guthrieho krevní test, stejně tak jako test moči, byl použit pro několik dědičných metabolických onemocnění. (Woolf & Adams 2020)

3.6 Dědičnost fenylketonurie

3.6.1 Mateřská fenylketonurie

Těhotenství je pro ženy s PKU velkou změnou, jelikož dochází k dynamickým změnám v jejich stravě. Je potřeba, aby byly navýšeny všechny potřebné nutrienty, ale zároveň, aby se snížil příjem fenylalaninu na množství, které zajišťuje koncentraci této aminokyseliny v krvi na úroveň 120 – 360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl). Tyto poznatky vyplývají z 12letého pozorování 416 těhotných žen s PKU. Tímto sledováním byl zjištěn i vztah mezi nižší úrovní inteligence, mikrocefalií, mentálním postižením a vrozenými srdečními vadami u novorozenců matek, jejichž hladina fenylalaninu v krvi během těhotenství přesáhla 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl). (Żótkowska et al. 2018)

Ženy ve fertilním věku se všemi formami fenylketonurie, včetně variant, jako je například mírná hyperfenylalaninémie, by měly být optimálně před početím informovány o rizicích nežádoucích účinků na plod. Nejlepších výsledků je dosaženo pouze při přísných kontrolách koncentrace fenylalaninu u matky před početím a pokračujícím i po celou dobu těhotenství. (Saal et al. 2008)

Protein se těhotným ženám podává ve formě speciálně připravených preparátů bez obsahu fenylalaninu, ale se zvýšeným obsahem tyrosinu, jelikož se jedná o nedostatečnou kyselinu v PKU. Tyto preparáty jsou navíc obohaceny o vitamíny a minerální látky pro pokrytí veškeré denní potřeby ženy a vyvíjejícího se plodu. Jednotlivé podávané produkty se od sebe liší formou, složením i organoleptickými vlastnostmi a je tedy vybíráno na základě přijetí produktu pacientkou. Protein, který je podáván ve formě volných L-aminokyselin je rychle oxidován, což snižuje jeho plné využití. To je tedy důvod, proč je příjem tohoto proteinu 1,2-1,4krát vyšší u těhotných žen s PKU než u zdravých žen v těhotenství (produkt bez fenylalaninu

tvoří přibližně 80 % bílkovinného příjmu). Někteří vědci navrhovali, aby se příjem proteinů v této době navýšil na 1,1 g/kg tělesné hmotnosti denně v prvním trimestru a v druhém a třetím trimestru až na 1,3 – 1,5 g/kg tělesné hmotnosti, a to z důvodu, že nedostatečné množství bílkovin z produktů bez fenylalaninu a přirozené stravy vede k nedostatku prolinu, valinu, methioninu, isoleucinu, lysinu a argininu, což může způsobovat vrozené srdeční vady. (Żółkowska et al. 2018)

Kontrola stravy u dospělých s PKU je náročná, i přesto, že například mouka, těstoviny, sušenky nebo nutriční tyčinky s nízkým obsahem fenylalaninu mají pro pacienty větší možnost a různorodost stravování. Dieta PKU stále zůstává velmi nevýrazná s omezeným množstvím použitelných surovin, což vede k možnému problému s dodržováním diety a stává se to častým problémem nemocných, zejména těhotných žen. Kromě úvah o chutnosti samotné diety s PKU, tak mnohdy mohou k nedodržování diety přispívat i ekonomické problémy. U dospívajících dívek s PKU, které otěhotní, může vzhledem k jejich nízkému věku a vysokému riziku neplánovaného těhotenství hrozit, že nebudou mít dietní kontrolu až do pozdního těhotenství, právě kvůli samotnému složení diety ale i ekonomické stránce. (Saal et al. 2008)

Energetický příjem pro těhotné ženy s PKU je stejný jako pro zdravé ženy. Vhodný příjem energie zabraňuje využití bílkovin jako zdroje energie, díky čemuž se může zabránit nárůstu koncentrace fenylalaninu uvolněného z peptidů v krvi, což je důležité. Energetický příjem se zvyšuje v prvních týdnech těhotenství a poté ve 2. a 3. trimestru. Mezi hlavní zdroje energie patří produkty obsahující tuky a sacharidy. Cukr a sladkosti se nedají využít jako základní zdroj energie pro tělo. (Żółkowska et al. 2018)

Součástí stravy během těhotenství by měly být i tuky v různých formách. Jsou bohatým zdrojem energie, ale také obsahují nenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, které jsou nezbytné pro správný vývoj mozku plodu. Během těhotenství je zhruba 30 – 35 % energie dodáváno ve formě tuků. V případě žen s PKU je potřeba na toto dávat větší zřetel, jelikož je jejich strava založena na produktech bez fenylalaninu, který nemusí obsahovat tuky a je třeba zajistit příjem z jiných zdrojů. Doporučený příjem dokosaheptaenové kyseliny (DHA) pro těhotné ženy je 300 mg denně. (Żółkowska et al. 2018)

Dieta s nízkým obsahem fenylalaninu, která je bez vysoce kvalitních produktů bohatých nejen na bílkoviny, ale i vitamíny a minerální látky může způsobit vysoký nedostatek

minerálních látek a vitamínů během těhotenství, které jsou potřebné pro správný vývoj plodu. Zvláště důležitý je vitamín B¹² a kyselina listová, protože jejich nedostatek je spojen se zvýšeným rizikem srdečních vad u plodu. Navíc může vznikat nedostatek minerálních látek jako je zinek a železo, které jsou přítomné ve vysoce kvalitních přírodních produktech, ale bohužel tyto produkty nejsou vhodné pro těhotné ženy s PKU. Je vyžadováno zavedení suplementace daných vitamínů a minerálních látek, s tím, že je potřeba hlídat jednotlivé podané dávky, jelikož nadměrné množství dávek způsobuje hypervitaminózu, která může vést k vrozeným vadám lebky, očí, plic a srdce u plodu. Co se týče podávání vitamínu A, tak bezpečná horní hranice denního příjmu živočišného původu se pohybuje mezi 2800 až 3000 IU. Samotný vitamín A ve formě karotenoidů nevyvolává hypervitaminózu jako jejich přeměna na aktivní formu, ale přizpůsobí se potřebám organismu. (Żólkowska et al. 2018)

Prenatální péči o ženy s PKU nejlépe zvládá multidisciplinární tým zahrnující dietologa, porodníka se zájmem nebo zkušenostmi s mateřskou PKU, metabolického poradce a porodní asistentku. Do její péče by měli být zahrnuti i partneři, rodinní příslušníci nebo jiní členové podpůrné skupiny ženy, protože poskytují nezbytnou podporu s ohledem na dietní změny. Ženám by mělo být nabídnuto nepřetržité nutriční poradenství. Doporučuje se, aby i nadále podstupovaly třikrát týdně testování hladiny Phe v suché krvi, protože hladina fenylalaninu ve stravě a požadavky na bílkoviny se mohou během těhotenství značně změnit. (Munyame et al. 2018)

První trimestr těhotenství je často komplikován nevolností a zvracením, v horším případě hyperemézí. Během těchto dob je důležité dodržovat přiměřenou a vyváženou makronutriční stravu. Přijetí do nemocnice může být nezbytné, aby bylo zajištěno, že hladiny Phe jsou kontrolovány a odpovídajícím způsobem upravena dieta. V této fázi je nejdůležitější pomoc a podpora dietologa. Péče by se měla soustředit na příjem stravy a udržování hladin Phe v krvi. V ideálním případě by se hladiny Phe v krvi měly měřit dvakrát až třikrát týdně během těhotenství a profily aminokyselin, vitamínů, minerálních látek a stopových prvků a úplný krevní obraz by se měly měřit před datováním a ve 20.-22. týdnu těhotenství. Jako esenciální aminokyselina je tyrosin vyžadován v doplňkové formě po 16 týdnech těhotenství. Většina obohacených doplňků obsahuje různé vitamíny a minerální látky, tudíž je třeba dbát opatrnosti, aby se zajistilo, že nebude podáván nadbytek vitamínů, jako je vitamín A. Pokud se hladiny Phe v krvi nemohou dostat na normální hodnoty, zejména na začátku těhotenství

nebo neplánovaném těhotenství, může být zaveden další proteinový doplněk bez obsahu fenylalaninu (bez dalších minerálních látek a vitamínů), který sníží hladinu Phe v krvi. (Munyame et al. 2018)

Energetické nároky zůstávají v těhotenství nezměněny, takže nastávající maminky by neměly přibírat více, než je vhodné pro normální těhotenství. Bylo zjištěno, že nejvyšší výskyt mikrocefalie (58 %) byl zjištěn u žen, kterým se během těhotenství nepodařilo přibrat více než 70 % doporučené hmotnosti, což naznačuje souvislost mezi nárůstem hmotnosti v těhotenství a mikrocefalií. (Munyame et al. 2018)

Ultrasonografie je také klíčová pro adekvátní léčbu žen s PKU v těhotenství. Prvotrimestrální screening může odhalit neživotaschopnost plodu, což následně brání zbytečnému pokračování v restriktivní dietě a souvisejícímu nákladnému monitorování metabolického séra během těhotenství. (Munyame et al. 2018)

Výhodou ultrazvuku ve druhém trimestru je, že lze identifikovat vrozené abnormality (například vrozená srdeční vada, mikrocefalie, IUGR). Mezi 20. a 22. týdnem těhotenství se doporučuje fetální lékařský sken s fetálním echokardiogramem. Identifikace jakýchkoliv anomálií poskytuje možnost předčasného ukončení. Další výhodou ultrazvuku ve druhém trimestru je, že napomáhá úplnému předporodnímu poradenství a pomáhá naplánovat místo a načasování porodu a také poporodní péči, které se dítěti dostane. Riziko vrozených srdečních vad se uvádí na 7-10 %. Sériové skenování růstu je u těchto žen přínosné, protože jejich plody jsou vystaveny zvýšenému riziku IUGR a mikrocefalie. (Munyame et al. 2018)

Je obtížné detekovat mikrocefalii v prenatálním období, protože většina plodů má v časně gestaci normální obvod hlavy. Diagnóza je stanovena v průměru ve 28. týdnu těhotenství. Definice mikrocefalie je kontroverzní, protože neexistuje konsenzus ohledně definice abnormálně malého obvodu hlavy (HC). Mikrocefalie by měla být podezřelá, pokud HC klesne o 2 standardní odchylky pod střední hodnotu gestačního věku. Definitivní diagnózu lze stanovit, když je naměřená hodnota 5 nebo více směrodatných odchylek pod průměrem. Celková prognóza plodu s HC pod 3 směrodatné odchylky od průměru je chráněna. (Munyame et al. 2018)

Metabolický poradce obvykle kontroluje matky s PKU přibližně 3 měsíce po porodu. Neonatolog by měl provést neonatální vyšetření k posouzení klinických příznaků PKU.

Novorozencům narozeným matkám s PKU by měl být nabídnut screening PKU 5. den podle rutinního národního screeningového programu. Doporučuje se, aby klinický psycholog provedl hodnocení v 18 měsících a 4, 8 a 14 letech, aby identifikoval jakékoli vývojové nebo kognitivní problémy a v případě potřeby navrhl další vzdělávací podporu. (Munyame et al. 2018)

Edukace a psychologický vstup jsou zásadní pro léčbu těhotných žen s PKU. Přístup ke klinickému psychologovi poskytuje pacientovi podporu potřebnou k udržování diety s nízkým obsahem fenylalaninu v dospělosti, zajišťuje emocionální pohodu ženy a nabízí podporu i její rodině. Praktický lékař je důležitý, aby poskytl základní spojení mezi členy multidisciplinárního týmu a tolik potřebnou podporu a ujištění pro celou rodinu. (Munyame et al. 2018)

Neléčené nebo suboptimálně léčené ženy s PKU mají zvýšené hladiny fenylalaninu, které jsou teratogenní pro nenarozený plod. Fenylalanin je aktivně transportován přes placentu a dosahuje fetálních koncentrací, které jsou 1,25 – 2,5krát vyšší než koncentrace u matky. Běžnými klinickými projevy PKU jsou mikrocefalie, vrozená srdeční vada a obličejový dimorfismus, které jsou velmi podobné těm, které se vyskytují u fetálního alkoholového syndromu (FAS). (Munyame et al. 2018)

Při klinickém vyšetření je často obtížné rozlišit rozdíl mezi fetálním alkoholovým syndromem a PKU. Starší, neléčené děti s PKU mají následující: mikrocefalii, epilepsii, zatuchlý tělesný zápach, který je způsobený hromaděním kyseliny fenyllaktové v moči, sníženou pigmentací kůže a vlasů, ekzémy, těžké mentální postižení a problémy s chováním (hyperaktivita a problémy s jazykem, pamětí a pozorností). Skenování magnetickou rezonancí také odhaluje viditelné strukturální změny mozku. (Munyame et al. 2018)

U kojenců s PKU i FAS u matek existuje vztah mezi dávkou a odezvou, což znamená, že čím větší je expozice, tím horší je výsledek. U obou syndromů se však mikrocefalie, obličejové dysmorfismy a opoždění růstu v průběhu času obecně zlepšují. (Munyame et al. 2018)

U PKU lze vývojovou neurotoxicitu připsat in utero fetální expozici vysokým hladinám Phe. Mechanismus, kterým zvýšené hladiny Phe nebo jeho dalších metabolitů způsobují mentální postižení, zůstává do značné míry neznámý. Ačkoli se předpokládá, že fenylalanin narušuje růst mozku, myelinizaci a syntézu neurotransmiterů, existuje několik dalších hypotéz. Zatímco dítě narozené s PKU lze léčit včasnou dietní intervencí, poškození plodu způsobené vysokými hodnotami Phe matky je nevratné. Studie u dětí s mateřskou PKU odhalily úbytek

neuronů a studie na zvířatech naznačovaly zvýšení buněčné smrti ve vyvíjejícím se mozku. (Munyame et al. 2018)

Výsledek se podstatně zlepšil, když léčba vede k nízkým koncentracím Phe u matky, ideálně před početím, nebo méně optimálně před 10. týdnem těhotenství (omezená dieta). Nejčastěji je to proto, že mladá matka opustí rodinný dům, a tím je izolována od podpory a pomoci. Dieta s omezením fenylalaninu často vyžaduje dobré plánování a organizační schopnosti, což pro jednotlivce může být samotné plánování časově náročné. Z toho důvodu je důležité poradenství před početím, aby bylo možné naplánovat těhotenství a zahájit správnou dietu ještě před početím. (Munyame et al. 2018)

Poradenství při plánování rodičovství je zásadní. Volba antikoncepce je v zásadě neomezená a tato volba by měla odpovídat kritériím lékařské způsobilosti pro použití antikoncepce. Důrazně se doporučuje, aby ženy s nedostatkem PAH používaly spolehlivé metody antikoncepce k prevenci neplánovaného těhotenství a pokračovaly tak dlouho, dokud nebude jejich hladina Phe v séru pod kontrolou. (Munyame et al. 2018)

Ženy s PKU, které chtějí mít děti, jsou zařazeny do programu Mateřské PKU před početím, který zahrnuje snížený přirozený příjem bílkovin nebo výměnu bílkovin, a navíc proteinové doplňky bez obsahu fenylalaninu ke snížení hladiny Phe. To může být zvláště obtížné u klasické PKU. Tyto ženy musí také dvakrát týdně podstupovat monitorování krevních skvrn. Zaslé vzorky krevních skvrn se odebírají opatrným nanesením několika kapek krve, čerstvě odebrané lancetou z prstu od dospělých nebo lancetou z paty u kojenců, na speciálně vyrobený absorpční odběrový (filtrační) papír. Krev se nechá na papíře, aby se důkladně nasýtil a před analýzou se suší na vzduchu minimálně 3 hodiny. (Munyame et al. 2018)

Jakmile ženy s PKU dosáhnou tří až čtyř hodnot fenylalaninu v krvi pod 350 $\mu\text{mol/l}$, je pro ně považováno za bezpečné, aby měly nechráněný pohlavní styk a začaly se pokoušet otěhotnět. U některých pacientek může otěhotnění trvat déle než u jiných. Pokud se jim nepodaří otěhotnět po 12 měsících, některé mohou zvážit konzultaci s odborníky na plodnost, zejména proto, že čekat dalších 12 měsíců poté, co již 12 měsíců drží přísnou dietu Phe, se může zdát jako příliš velká výzva. (Munyame et al. 2018)

Načasování a způsob porodu by se mělo řídit porodnickými indikacemi a nejsou ovlivněny PKU. Kojení je bezpečné a doporučuje se. Mateřské mléko obsahuje nižší

koncentrace Phe než většina kojenecké výživy, což díky tomu mohou děti přijímat větší množství mateřského mléka, aniž by překročily doporučený limit fenylalaninu. Na přání je k dispozici „umělé“ mléko se sníženým obsahem fenylalaninu. (Munyame et al. 2018)

Neplánované těhotenství může znamenat, že plod je vystaven vyšším hladinám Phe, což může vést k teratogenitě. To u žen bezděčně vyvolává úzkosti. Hladiny fenylalaninu v séru by měly být dosaženy a dieta s nízkým obsahem fenylalaninu by měla být zahájena pod dohledem dietologa a lékaře. Těhotenství by mělo být potvrzeno podrobným ultrazvukovým vyšetřením. Je také indikováno skenování anomálií (nejlépe s jednotkou fetální medicíny). (Munyame et al. 2018)

3.7 Strava fenylketonuriků

U fenylketonurie je základní složkou léčby dieta s nízkým obsahem fenylalaninu (Phe) a u novorozenců se screeningem je obvykle zahájena během prvních dvou týdnů života. Dietní kontrola zahrnuje přísné omezení potravin s vysokým obsahem bílkovin, jako je maso, ryby, vejce, sýr, ořechy, semena a luštěniny. Kvůli tomuto přísnému omezení potravin má strava nutně vysoký obsah sacharidů, zejména obilných škrobů, aby byly splněny energetické požadavky. Kromě toho je velmi důležité se vyhnout umělému sladidlu aspartam, který obsahuje fenylalanin, čímž se omezí příjem některých výrobků bez cukru. Energetický trojpoměr živin zůstává stejný jako u zdravých jedinců, kdy sacharidy tvoří přibližně 50-55 % energie a obsah tuku, který je tvořen zhruba z 30-35 % přijaté energie. Stravovací návyky jedince se vyvíjejí v prvních letech vývoje a u PKU může strava s vysokým obsahem sacharidů ovlivnit chuťové preference a stravovací chování, což ale může potenciálně ovlivnit vývoj obezity v pozdějším věku. Rodiče pomáhají formovat rané zkušenosti dětí s jídlem a poskytují jim nejen geny, ale i prostředí, proto je velmi důležité pochopit vliv rodičů na potravinové preference u PKU. (Evans et al. 2018)

Dalo by se očekávat, že děti s PKU budou preferovat potraviny hořké chuti spojené s častým vystavením hořkým doplňkům L-aminokyselin bez Phe od raného dětství, nedávná studie u dětí s PKU ve věku 4–13 let nám ukázala, že potravinová neofobie (vyhýbání se neznámým potravinám) hrála významnou roli v odmítání jídla než samotná chuťová preference. Dětem s PKU a bez PKU bylo podáváno deset „slepých“ druhů pyré k ochutnání a

seřazení podle preferencí. Rodiče museli společně s tím i vyplnit dotazníky o neofobii svých dětí. Obě testované skupiny prokázaly velmi silnou preferenci sladkých potravin, i když děti s PKU vykazovaly silnější preference slaných potravin (tj. zeleniny) než kontrolní děti. Ovoce a zelenina byly konzumovány v podobném množství v obou skupinách dětí. (Evans et al. 2018)

Dle studií bylo zjištěno, že potravinová neofobie u dětí je spojena s méně zdravým výběrem potravin, sníženou rozmanitostí a menším počtem nových jídel podávaných v domácnosti, což ovlivňuje každodenní výběr potravin celé rodiny. Bylo prokázáno, že neofobie a výběr potravin, zejména u matek, ovlivňují rozvoj potravinové neofobie u dětí. Ve studiích bez PKU bylo pozorováno, že potravinová neofobie je familiární, tj. děti, jejichž pečovatelé nebo sourozenci jsou potravinově neofobní, častěji vykazují potravinovou neofobii. Vliv rodičovské volby jídla a obecné neofobie (strach z čehokoli nového nebo neznámého) není u PKU hlášen. (Evans et al. 2018)

3.8 Tyrosinemie

Tyrosinemie je autosomálně recesivní dědičné onemocnění, které je způsobeno chyběním 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy v játrech. Následkem je hromadění tyrosinu a jeho metabolitů, které vedou až k jaterní cirhóze doprovázené dále poruchou tubulární funkce ledvin a rachitidou rezistentní na vitamin D. (Racek 2006)

Hypertyrosinemie zahrnuje několik jednotek, z nichž tyrosinemie typu I (jinak hepatorenální tyrosinemie, HT1) má za následek nejrozsáhlejší klinické a patologické projevy zahrnující především játra, ledviny a periferní nervy. Klinické nálezy se pohybují od těžké hepatopatie v raném dětství až po chronické onemocnění jater a křivici u staršího dítěte. Postupné zdokonalování diagnostiky a lékařského managementu této poruchy značně změnilo její přirozený průběh. Hepatorenální tyrosinemie je vrozená chyba s nejvyšší incidencí progresu do hepatocelulárního karcinomu, pravděpodobně kvůli hlubokým mutagenním účinkům a vlivům na buněčný cyklus nahromaděnými metabolity. Relativně nedávná pozorování spontánní genetické reverze mutace v játrech HT1 zpochybňují konvenční koncepty v lidské genetice. (Russo et al. 2001)

Rozdělujeme dva typy tyrosinemie, tyrosinemie typu I. je zvaná tyrosinosa a tyrosinemie typu II. se nazývá Richner-Hanhartův syndrom. (Murray 2002)

Patofyziologie tyrosinémie typu I. je velmi složitá, protože akumulované metabolity ovlivňují aktivity různých enzymů a transportních systémů. Dochází k metabolickému defektu ve fumarylacetoacetát hydroláze a maleinylacetoacetát hydroláze. Hladina tyrosinu v plasmě se zvýší (6-12 mg/100ml = 60-120 mg/l), stejně tak methioninu. Při akutní tyrosinóze u kojenců dochází k silným průjmům, zvracení, zápachu, který se přirovnává k hlávkovému zelí a daný jedinec neprospívá. Pokud toto není léčeno kojenci umírají do 6 – 8 měsíců na úplné jaterní selhání. U chronické tyrosinózy jsou stejné symptomy, které jsou ale méně zřetelné a nemocní obvykle umírají ve věku kolem 10 let. Jejich léčba je založená na dietě s nízkým obsahem tyrosinu a fenylalaninu, v některých případech musí být tato dieta chudá i na methionin. (Murray 2002)

Výskyt se odhaduje na 1: 125 000 a dědičnost je opět autosomálně recesivní. Metabolický blok způsobí hromadění fumarylacetoacetátu, který se přeměňuje na toxické metabolity sukcinylaceton (SA) a fumarylacetoacetát (FAA). Postiženy tedy bývají zejména hepatocyty, tubulární buňky ledvin a periferní nervová tkáň. Klíčovým patofyziologickým mechanismem je oxidativní stres s poškozením DNA vysokou hladinou FAA a SA. Jakožto prekurzor dopaminu může vysoká koncentrace tyrosinu ovlivnit rovněž i vzájemnou rovnováhu mezi jednotlivými neurotransmitery. (Honzík & Zeman 2021)

Specifickou komplikací tyrosinémie typu I. je rozvoj hepatocelulárního karcinomu, který je velmi častý a může se objevit v jakémkoliv věku, a to dokonce i u léčených pacientů. Časté jsou i postižení ledvin s následným rozvojem Fanconioho syndromu, tubulární acidózy, eventuálně i glomerulosklerózy, nefrokalcinózy a křivice. Krize se projeví těžkou a silnou bolestí břicha slabostí a změnami tonu autonomního nervstva. U chronického onemocnění se může rozvinout ale i kardiomyopatie. (Honzík & Zeman 2021)

U tyrosinémie typu II. je pravděpodobným místem metabolické poruchy jaterní tyrosintransaminasa. Mezi klinické nálezy patří zvýšená hladina tyrosinu v plasmě (4-5 mg/100ml = 40-50 mg/l), ale také oční a kožní léze a mírná mentální retardace. Tyrosin je jediná aminokyselina, jejíž koncentrace v moči je zvýšená, kdežto na druhou stranu renální clearance a reabsorpce tyrosinu jsou v normálu. V moči jedince nacházíme metabolity tyrosiny jako je například p-hydroxyfenylpyruvát, p-hydroxyfenyllaktát, p-hydroxyfenylacetát, N-acetyltyrosin a tyramin. (Murray 2002)

Porucha, která je výsledkem relativního deficitu p-hydroxyfenylpyruváthydroxylázy je neonatální tyrosinémie. V tomto případě jsou hladiny tyrosinu a fenylalaninu v krvi a tyraminu v moči zvýšené a jedinou terapií je dieta s nízkým obsahem proteinů. (Murray 2002)

3.9 Cystinurie

Cystinurie je vrozená porucha, která je charakterizovaná poruchou metabolismu cystinu v lidském organismu, který má za následek tvorbu cystinových kamenů. Mezi heterogenní skupinou onemocnění ledvinových kamenů je cystinurie jediná porucha, která je způsobena výhradně mutacemi genů. Dosud byly identifikovány dva geny, které jsou za cystinurii zodpovědné, a to SLC3A1 a SLC7A9, kdy mutace SLC3A1 jsou obecně spojeny s autozomálně recesivním způsobem dědičnosti, zatímco SLC7A9 vede k široké klinické variabilitě i v rámci jedné rodiny. Detekce mutací v těchto genech je větší než 85 %, ale je to ovlivněno celkovým etnickým původem pacienta a samotným patofyziologickým významem mutací. U mnoha poruch spojených s ledvinovými kameny lze skutečně pozorovat genetickou predispozici, ale cystinurie je jedinou poruchou způsobenou genetickými mutacemi. (Eggermann et al. 2012)

Kromě izolované cystinurie byly hlášeny případy pacientů trpících syndromem hypotonie-cystinurie, kteří nesli delece zahrnující alespoň geny SLC3A1. Rozsáhlými molekulárními screeny u velké skupiny pacientů bylo možné identifikovat široké spektrum mutací, což umožnilo zjistit více o transportu cystinu a dvojsytných aminokyselin. (Eggermann et al. 2012)

Výskyt onemocnění ledvinových kamenů se v posledních desetiletích zvýšil k roku 2000 na téměř 1,5 %, bylo zjištěno, že přibližně 5 % všech žen a 12 % mužů se alespoň jednou za život vyvine ledvinový kámen. Samotný výskyt je v dětství nižší než v dospělosti a odhaduje se na přibližně 0,15 % s tím, že asi 40 % dětí, kterým byly diagnostikovány ledvinové kameny má pozitivní rodinnou anamnézu. U dospělých tvoří cystinové kameny 1-2 % všech pacientů s močovou nefrolitiázou, ale u dětí trpících na cystinové kameny je to kolem 6-8 % pacientů. (Eggermann et al. 2012)

V případě tvorby kamenů je jedním z nejdůležitějších diagnostických opatření správná kvalitativní analýza. Hlavními složkami kamenů jsou šťavelany a vápník, které byly detekované

u více než 75 % pacientů, zatímco fosfátové, cystinové, purinové a další kameny jsou vzácnější. Na samotné tvorbě kamenů se podílí mnoho faktorů, které jsou významně ovlivněny příjmem tekutin a dietními faktory. (Eggermann et al. 2012)

Cystinurie je charakterizována defektní reabsorpcí cystinu, lysinu, ornithinu a argininu v membráně kartáčového lemu proximálního renálního tubulu a v epitelálních buňkách gastrointestinálního traktu. Přestože všechny čtyři aminokyseliny dosahují vysokých koncentrací v moči, pouze výsledná hyperexkrece cystinu v moči vede k precipitaci v distálním tubulu a k tvorbě cystinových kamenů, kvůli jeho nízké rozpustnosti při nízkém pH. (Eggermann et al. 2012)

Prvotní diagnóza cystinurie je založena na nálezů cystinových kamenů, které typicky vykazují charakteristické cystinové krystaly. Krystaly jsou obvykle průsvitné a bílé, ale po jejich odstranění mohou získat barvu růžovou nebo žlutou, ale později vlivem působení vzduchu změni barvu na zelenou. Tyto krystaly jsou viditelné v 17 až 25 % vzorků moči pacientů s cystinurií, kdy kameny mohou být identifikovány pozitivním nitroprussidovým kyanidovým testem. Většina kamenů je výjimečně tvořena cystinem, ale lze pozorovat smíšené složení. Diagnózu lze potvrdit stanovením vylučování aminokyselin močí, kdy v případě cystinurie je vylučování cystinu močí zvýšeno na $>1000 \mu\text{mol/g}$ kreatininu. Vzhledem k neúplné expresi renálních přenašečů aminokyselin však lze u heterozygotů s cystinurií pozorovat tzv. přechodnou neonatální cystinurii, kterou je třeba diagnostikovat před 4 rokem života. (Eggermann et al. 2012)

Samotné onemocnění obvykle vyžaduje opakované odstranění kamenů. Porucha ve skutečnosti způsobuje vážné poškození ledvina okolních orgánů a ve vzácných případech způsobí smrt, není-li správně léčena. Moderní léčba je v současnosti zaměřena na samotnou prevenci tvorby kamenů se snížením exkrece a koncentrace cystinu a redukcí cystinu na rozpustnější cystein. Pro klinické účely je klasifikace cystinurie založena na močovém fenotypu obligátních heterozygotů (tj. rodičů pacientů s klasickým průběhem cystinurie) a byly rozlišeny tři typy. Heterozygoti typu I vylučují cystin v normálních hladinách, heterozygoti typu II i III vykazují středně až vysoce zvýšené vylučování. Po identifikaci genetických mutací predisponujících k cystinurii však nebylo možné stanovit jakoukoliv korelaci mezi rozsahem hyperaminoacidurie a mutací heterozygotů typu II i III, a proto oba typy byly pouze shrnuty jako netyp I. U heterozygotů netypu I, kteří vykazují proměnlivou hyperexkrece cystinu a

dibazických aminokyselin močí, byla popsána tvorba kamenů. V důsledku toho lze poruchu jiného typu než I. považovat za autozomálně dominantní poruchu s neúplnou penetrací pro cystinovou litiázu, zatímco typ I je převážně autozomálně recesivní. (Eggermann et al. 2012)

U většiny pacientů, u kterých dochází k tvorbě kamenů během prvních dvou dekád života, byly popsány široké intrafamiální variace onemocnění. Muži bývají častěji a vážněji postiženi než ženy a obvykle se u nich vyskytují kameny daleko častěji. Výskyt kamenů během prvních dvou desetiletí se objevuje u více než 80 % pacientů, kameny se ale mohou tvořit v jakémkoliv věku. U mužů lze pozorovat dřívější tvorbu kamenů ve srovnání s ženami a kolem 6 % pacientů se konkrementy ani netvoří. (Eggermann et al. 2012)

3.10 Vzorové jídelníčky

Jídelníčky jsou zpracovány ve dvou verzích. První verze je jídelníček, který obsahuje pouze potraviny dostupné běžně v každém supermarketu a je připravený pro všechny doma. Hodnoty energie, makroživin a Phe je možné vidět v Tabulce 1.

Druhá verze je důkladněji zpracovaný za použití i nízko bílkovinných potravin, které jsou nejčastěji dostupné ve specializovaných obchodech, či v lékárnách. Tabulka 2 obsahuje opět hodnoty energie, makroživin a Phe pro druhý jídelníček.

Propočty jídelníčků byly zpracovány s použitím programu Nutriservis profi.

Jídelníček 1:

Snídaně: Pečená jablka, Alpro kokosový dezert

Přesnídávka: Jahody, mléčná čokoláda

Oběd: Rizoto s mrkví a hráškem

Svačina: Lilek, veganský sýr a salám

Večeře: Kapustové karbanátky

Na první verzi jídelníčku v Tabulce 1 je vidět, že je postavený převážně ze zeleniny. Jako takový obsahuje nízkou energetickou hodnotu s převahou tuků nad sacharidy a s vyšším obsahem fenylalaninu. Obsahuje větší množství cukru v podobě čokolády a ovoce a není tvořen tak kvalitní stravou jako by se dalo. Tuto verzi jídelníčku bych brala jako nutné

minimum, pokud by se jednalo o situaci, kdy se pacient nemůže v krátké době dostat k PKU potravinám, aby si s jejich pomocí sestavil stravu z kvalitních potravin obohacenou o makroživiny a snížil i obsah fenylalaninu. I když jídelníček nelze brát za plnohodnotný, tak vždy je potřeba dodržovat lékařem stanovenou hodnotu fenylalaninu.

První jídelníček se skládá ze snídaně, kterou tvoří pečená jablka s vanilkovým a krystalovým cukrem a Alpro kokosový dezert. První svačinou jsou jahody, které jsou polité rozpuštěnou mléčnou čokoládou. Zeleninové rizoto k obědu je lehce obohaceno menším množstvím oleje, díky kterému si může pacient rýži se zeleninou lehce osmažit na pánvi. Odpolední svačina je složena ze zapečené cukety a lilku s veganským sýrem a salámem, které jsou běžně dostupné v každém obchodě v sekci vegan. A na závěr jako večeři si pacient připraví kapustové karbanátky, které jsou složeny z většího množství kapusty, doplněné o další druhy zeleniny a jako pojídlo je použita rýže a následně jsou zapečené v troubě.

	Kcal/kJ	Bílkoviny (g)	Tuky (g)	Sacharidy (g)	Phe (mg)
Snídaně	289,85/1221,15	3,53	3,45	60,62	9
Přesnídávka	104,6/436,2	1,57	5,22	14,3	67,29
Oběd	346,15/1449,8	4,34	20,39	39,68	145,4
Svačina	455,5/1904,9	14,1	30,82	33,19	72,1
Večeře	308,7/1282,55	4,01	25,57	17,22	118,45
	1504,8/6294,6	27,55	85,45	165,01	412,24

Tabulka 1

Jídelníček 2:

- Snídaně: Lívance se skořicí
- Oběd: Segedínský guláš s kysaným zelím
- Svačina: PKU chléb Glutenex světlý, sádlo, česnek, kečup
- Večeře: Bramborová polévka, brambory

Druhá verze jídelníčku je plná PKU potravin, které zlepšují celkovou plnohodnotnost jídelníčku a posouvají jí na vyšší úroveň s tím, že hodnoty můžete vidět v Tabulce 2. Tato verze se skládá z plnohodnotněji postavených hlavních chodů, lepšího zpracování svačin a je kladen větší důraz na sacharidy než tuky. Oproti prvnímu jídelníčku je snížen obsah fenylalaninu a tím

pádem i celkové množství bílkovin ve stravě. Tato verze je rozhodně adekvátnější a lepší pro pacienta než první jídelníček a určitě bych doporučovala každému pacientovi zařadit do svého jídelníčku potraviny pro zvláštní lékařské účely, které jsou uvedeny zde a mnohé další.

Druhý jídelníček obsahuje objemnější snídani ve formě lívanců, které jsou tvořené z nízko bílkovinné mouky, kterou můžeme vidět na Obrázku 3, cukru a kvásku z droždí, smažené na oleji a podávané s cukrem a skořicí. Lívance je možné doplnit i o čerstvé ovoce, či ovocný džem. K oběd jsou zde vypsány ingredience na segedínský guláš, který neobsahuje maso a je tvořený z kysaného zelí a jiných druhů zeleniny společně s kořením a zahuštěný PKU moukou. Může být podáván s bramborami, či PKU těstovinami nebo PKU knedlíkem. Jako odpolední svačinu jsem zde vypsala recept na topinky s česnekem a kečupem na styl velmi oblíbených langošů. Na sádle smažený nízko bílkovinný chléb je potřený česnekem a podáván s kečupem. A na závěr jako večeři je pro pacienta připravená bramborová polévka s houbami. Houby může pacient použít sušené nebo čerstvé, záleží na preferenci pacienta. Polévka může být dohuštěna menším množstvím PKU mouky rozmíchané ve vodě, společně s velkým množstvím zeleniny.

	Kcal/kJ	Bílkoviny (g)	Tuky (g)	Sacharidy (g)	Phe (mg)
Snídaneň	990,75/4151,3	3,69	20,23	199,15	31,4
Oběd	326,3/1372,1	5,11	17,27	39,88	164,7
Svačina	595,8/2507,1	1,34	34,43	70,59	49,2
Večeře	190,8/797,5	6,38	8,85	21,89	109,05
	2103,65/8828	16,52	80,78	331,51	354,35

Tabulka 2

V každém případě je potřeba, aby každý pacient doplňoval nedostatek bílkovin speciálně připravenými preparáty, které jeho denní příjem doplní o zbylé aminokyseliny v bílkovinách vyjma fenylalaninu. Pro každého pacienta jsou hodnoty příjmu jiné, proto příjem preparátu (Comida PKU, PKU Lophlex (Obrázek 1), Milupa PKU 3 – tempora) a velikost porce fenylalaninu v mg určuje vždy po důkladné prohlídce lékař a s věkem se mění.

Na podrobné propočty jídelníčku, gramáž jednotlivých potravin a množství Phe je možné se podívat v Přílohách této práce a vzorové obrázky často používaných náhražek a preparátů můžete vidět na obrázcích zde.



Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3

3.11 Nové studie o možnosti dietoterapie

3.11.1 Nová aplikace na zapisování nízko proteinové stravy

Vzhledem k tomu, že existuje značná poptávka pacientů, či jejich pečovatелů po rychlém a jednoduchém přístupu k informacím o vhodnosti jednotlivých potravin pro PKU. Na sociálních sítích typu Facebook nebo Instagram diskutují pečovatelé či pacienti o různých interpretacích bílkovin na etiketách potravin a o vhodnosti zařazení do nízko proteinové diety. I když se jedná o užitečná fóra s příspěvky od samotných zdravotnických odborníků, někdy může docházet i ke sdílení nepřesných informací a udržování špatných stravovacích návyků. Kromě toho mohou být odborné písemné nebo obrázkové informace v případě potřeby nesprávně umístěny či nedostupné, což může vést k telefonátům s dietologem, aby rychle poradili s jednotlivými potravinovými produkty a o samotné vhodnosti, na což nemají vždy lékaři čas. (Evans et al. 2022)

Mobilní telefony či jiná média se běžně používají k přístupu k informacím o stravě, ale současné aplikace pro PKU jsou velmi často komerčně vyvinuté, specifické pro danou zemi, nejsou dostatečně prozkoumány, nevěnují pozornost vhodnosti potravin nebo nejsou kompatibilní se všemi zařízeními. Žádné existující britské aplikace, které byly v této studii zkoumány, neposkytují informace o vhodnosti potravin pro PKU a žádná z nich nebyla ověřena zdravotnickou organizací nebo certifikována uznávaným orgánem. Studie o jiných zdravotních

stavech však ukázaly, že aplikace mohou zlepšit adherenci ve srovnání s tradičními zásahy, jako jsou písemné vzdělávací informace. (Evans et al. 2022)

Odborníci z článku *Efficacy of a New Low-Protein Multimedia Diet App for PKU* z roku 2022 Sharon Evans, Catherine Ashmore, Anne Daly, Perninder Dhadwar a další vyvinuli britskou mobilní aplikaci, speciálně napsanou pro PKU, dostupnou na Android, iOS i chytré telefony s webovým rozhraním a tablety. Aplikace jako taková obsahuje databanku více jak tisíce speciálních a běžných potravin nebo ingrediencí s nízkým obsahem bílkovin, které lze konzumovat při dietě s omezením fenylalaninu. Aplikace byla navržena tak, aby informovala pacienty či jejich pečovatele o výkladu označování potravin, poskytla informace o výměně potravin (proteinové za PKU), pomohla při výpočtu výměn potravinových bílkovina vymezila vhodnost každé potraviny. Principy dietních informací v aplikaci jsou založeny na profesionálním konsensu dietologů UK Inherited Metabolic Disorder (IMD), které využívají metodologii Delphi. (Evans et al. 2022)

Cílem této jejich studie bylo zjistit, zda použití mobilní aplikace u PKU dokázalo zvýšit vlastní účinnost při dietním řízení, zlepšit znalost a interpretaci etiket na potravinách a zlepšit přesnost denních výpočtů potravinových bílkovin pacienta, když výběr čerstvých, vyrobených a specializovaných dietních produktů v nízko proteinové dietě ve srovnání s používáním „tradičních“ písemných dietních zdrojů. (Evans et al. 2022)

Jednalo se o 12týdenní nahodilou, kontrolovanou, paralelní intervenční studii, jejíž cílem bylo zjistit, zda používání mobilní aplikace, která je dostupná prostřednictvím jakéhokoli chytrého telefonu nebo tabletu, pečovateltům a pacientům s PKU, kteří dodržují přísnou nízko proteinovou dietu předá lepší interpretaci v ohledu etiket na potravinách, znalosti vhodnosti potravin pro zařazení ve stravě, výpočtech bílkovin, dodržování diety a péči o sebe ve srovnání s kontrolními subjekty, které používaly pouze psané nebo obrázkové informace. Všechny subjekty z aplikace i kontrolní skupiny byly poté vyzvány, aby si aplikaci stáhly a používaly, a byly sledovány dalších šest měsíců. (Evans et al. 2022)

Multimediální aplikace, speciálně pro PKU, byla vyvinuta týmem 5 specializovaných IMD dietologů po konzultaci s vývojářskou společností Imobisoft. Obsah aplikace pro více než tisíce specializovaných a běžných potravin a ingrediencí s nízkým obsahem bílkovin byl vyvinut během dvou let. (Evans et al. 2022)

To zahrnuje pro každé jídlo:

Obecný popis potraviny, jako je vzhled a původ

Vhodnost pro zařazení do nízko proteinové diety (na základě britských dietetických konsenzuálních prohlášení British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG)), včetně barevného kódování (zelená: nízko proteinové potraviny bez výměny; oranžová: výměnné potraviny, které obsahují protein/Phe atd. by se měly počítat jako součást denní dávky; červená: potraviny s vysokým obsahem bílkovin, kterým je lepší se vyhnout). (Evans et al. 2022)

V aplikaci jsou obsaženy nápady na menu a návrhy na podávání jídel, případně různé typy receptur bez výměny, které jsou ale s nízkým obsahem bílkovin. Celkový rozpis jednotlivých příprav jídel i s doporučením pro skladování potravin. V neposlední řadě je celá aplikace doplněna o informace o dostupnosti potravin, včetně podrobností o společnostech dodávajících zboží na předpis s nízkým obsahem bílkovin (Evans et al. 2022)

Potraviny byly vybrány pro jejich vhodnost pro nízko proteinovou dietu, včetně specializovaných potravin s nízkým obsahem bílkovin, potravin s přirozeně nízkým obsahem bílkovin a potravin, které se počítají jako součást denního příjmu bílkovin. Některé potraviny s vysokým obsahem bílkovin byly zahrnuty s varováním, že je lepší se jim vyhnout. Všechna data aplikací byla zkontrolována individuálně třemi dietetiky IMD alespoň dvakrát a dvěma dietetiky alespoň pětkrát. Uživatelé mohou vyhledávat podle názvu jídla nebo kategorie jídla. (Evans et al. 2022)

Kategorie potravin zahrnují všechny speciální položky na předpis s nízkým obsahem bílkovin. Kromě toho i různé typy rostlinných potravin, jako je například ovoce a zelenina čerstvé, ale i mražené, konzervované nebo sušené. Zahrnuty jsou i alternativy mléčných produktů, ať už se jedná o nízko proteinové nebo například veganské sýry, jogurty, či smetana. Co se může týkat například slaných jídel a náhrady masa, patří sem nízko proteinové nebo rostlinné hamburgery, klobásy, polévky, luštěniny nebo jiné rostlinné alternativy masa. Mezi další kategorie potravin můžeme zmínit mouky, těstoviny a cereálie, jako je například chléb, chlebové výrobky a pečivo, včetně bezlepkových odrůd, nebo různé tuky, oleje, omáčky, dipy či koření, jako je máslo, margaríny, kečup, dresinky či marinády. Sladké potraviny jako jsou sušenky, dorty, dezerty, zmrzliny, pudinky a želé jsou doplněny o rostlinné varianty, přísady

na pečení, prášek do pečiva, cukr, ale i samotné ozdoby na dorty, barviva a příchutě, sladké pomazánky, sladkosti a sirupy. Zahrnout můžeme i žvýkačky, džemy, čokoládu nebo med, lupínky a kreky, s tím i veškeré přísady na etiketách potravin, kam můžeme zařadit například potravinářské přídatné látky. A nezbytnou součástí jsou i nápoje, kde můžeme najít i typy šumivých nápojů, džusy, alternativy mléka, smoothies, horkou čokoládu či mléčné koktejly v prášku. (Evans et al. 2022)

Aplikace také obsahuje kalkulačku výměny bílkovin pro výpočet obsahu bílkovin v potravině na 100 g nebo na porci pomocí informací z etiket. (Evans et al. 2022)

Jakékoli potraviny, skupiny potravin nebo přísady, které mohou obsahovat aspartam, byly označeny červeným výstražným trojúhelníkem s vykřičníkem a slovy „varování před aspartamem“. Kromě toho existovala funkce filtru, která umožnila vypsat všechny možné potraviny nebo produkty obsahující aspartam v aplikaci. (Evans et al. 2022)

Aplikace je v momentální době psána pouze v anglickém jazyce a s databází potravin, které jsou dostupné ve Velké Británii, tudíž se mohou lišit od potravin, které jsou dostupné v jiných zemích. (Evans et al. 2022)

4 Závěr

Celá práce byla zpracována formou literární rešerše a přiblížila každému čtenáři povědomí o dědičných metabolických onemocněních a o jednotlivých formách léčby těchto onemocnění.

Největší pozornost jsem soustředila na zkoumání onemocnění fenylketonurie, ale v práci jsem se zabývala i jinými metabolickými poruchami, jejichž zástupci jsou cystinurie a tyrosinemie.

Z mého pohledu by bylo pro jedince nejpřínosnější využití nízko bílkovinných potravin pro ně určené, které jim pomohou zvýšit variabilitu jídelníčku, jak bylo názorně ukázáno v uvedených jídelníčcích. V rámci vzorových jídelníčku jsem uvedla daná množství, formy a různé druhy potravin pro zvláštní lékařské účely, které mohou pacienti využívat.

Věřím, že prostřednictvím této práce se mi podařilo rozšířit povědomí o těchto onemocněních. Fenylketonurie a jiná, obdobná onemocnění jsou nevléčitelná a postiženým do velké míry znepříjemňují celý život, jelikož je nutné si hlídat vše, co jí a v jaké míře. Jedinci s metabolickými onemocněními jsou odkázáni na povětšinou monotónní stravování, čímž jsou ochuzeni o větší výběr potravin, jimiž by mohli obohatit svůj jídelníček, jelikož v dnešní době stále neexistuje dostatečně různorodé množství potravin, které jsou nízko bílkovinné pro fenylketonuriky.

Je třeba si uvědomit, že život s těmito dědičnými poruchami je náročný jak pro daného jedince, tak i pro celé jeho okolí, od kamarádů, s nimiž si nemůže spontánně vyrazit na jídlo, či výlet, až po rodinu, s níž si nemohou dopřát tradiční štědrovečerní hostinu.

5 Seznam použité literatury

1. Boutros M, Vicanek C, Rozen R, Goodyer P. 2005. Transient neonatal cystinuria. Science Direct DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67100.x
2. Chrpová D, Pánek J. 2021. Bílkoviny. Pages 225-232 in Kohout P, Havel E, Matějovič M, Šenkýř M editors. Klinická výživa. Galén, Praha.
3. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. 2012. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. Orphanet Journal of Rare Diseases DOI: 10.1186/1750-1172-7-19
4. Evans S, Ashmore C, Daly A, Dhadwar P, et al. 2022. Efficacy of a New Low-Protein Multimedia Diet App for PKU. MDPI DOI: 10.3390/nu14112182
5. Evans S, Daly A, Chahal S, Ashmore C, MacDonald J, MacDonald A. 2018. The influence of parental food preference and neophobia on children with phenylketonuria (PKU). Molecular Genetics and Metabolism Reports DOI: 10.1016/j.amgmr.2017.10.007
6. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A. 2018. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. Science Direct DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.10.002
7. Freese DK, Tuchman M, Schwarzenberg SJ, Shark HL, Rank JM, Bloomer JR, Ascher NL, Payne WD. 1991. Early Liver Transplantation Is Indicated for Tyrosinemia Type I. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition **13**:10-15.
8. Ghanei M, Fatemi SHS, Hamzehlouei T. 2023. A Comprehensive Study of Disease-Causing Variants in PAH, QDPR, PTS, and PCD Genes in Iranian Patients with Hyperphenylalaninemia: A Systematic Review. Human Heredity DOI: 10.1159/00529037
9. Hanley WB. 2004. Adult phenylketonuria. Science Direct DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.042
10. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. 2009. Adult issues in phenylketonuria. Netherlands Journal of Medicine **67**:2-7
11. Honzík T, Zeman J. 2021. Výživa u dědičných metabolických poruch. Pages 779-788 in Kohout P, Havel E, Matějovič M, Šenkýř M editors. Klinická výživa. Galén, Praha.
12. Kittnar O. 2020. Lékařská fyziologie. Grada Publishing, Praha.
13. Kodíček M, Valentová O, Hynek R. 2022. Biochemie. VŠCHT, Praha.
14. Kohout P, Havel E, Matějovič M, Šenkýř M. 2021. Klinická výživa. Galén, Praha.
15. Komárková J, Náglová H. 1996. Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky. Nadace docentky Blehové pro nemocné fenylketonurii, Praha.
16. Koolman J, Röhm Klaus-Heinrich. 2012. Barevný atlas biochemie. Grada Publishing, Praha.
17. Munyame CR, Vaithilingam N, Rahman Y, Vara R, Freeman A. 2018. Phenylketonuria in pregnancy. Obstetrician & Gynaecologist DOI: 10.1111/tog.12517
18. Murray RK. 2002. Harperova biochemie. H & H, Jinočany.
19. Racek J. 2006. Klinická biochemie. Galén, Praha.
20. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. 2001. Tyrosinemia: A Review. Pediatric and Developmental Pathology DOI: 10.1007/s100240010146

21. Saal HM, Braddock SR, Bull MJ, Enns G, Gruen JR, Mendelsohn NJ, Saul RA. 2008. Maternal Phenylketonuria. American Academy of Pediatrics DOI: 10.1542/peds.2008-1485
22. Sarodaya N, Suresh B, Kim KS, Ramakrishna S. 2020. Protein Degradation and the Pathologic Basis of Phenylketonuria and Hereditary Tyrosinemia. MDPI DOI: 10.3390/ijms21144996
23. Shintaku H, Ohura T, Takayanagi M, Kure S, et al. 2021. Guide for diagnosis and treatment of hyperphenylalaninemia. Pediatrics International DOI: 10.1111/ped.14399
24. Tendi EA, Guarnaccia M, Morello G, Cavallaro S. 2022. The Utility of Genomic Testing for Hyperphenylalaninemia. MDPI DOI: 10.3390/jcm11041061
25. Wiedemann A, Leheup B, Battaglia-Hsu SF, et al. 2013. Undiagnosed phenylketonuria in parents of phenylketonuric patients, is it worthwhile to be checked? Molecular Genetics and Metabolism DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.014
26. Woolf LI, Adams J. 2020. The Early History of PKU. MDPI DOI: 10.3390/ijns6030059
27. Żółkowska J, Hozyasz KK, Nowacka M. 2018. Prevention of maternal phenylketonuria. Dietary management in the preconception period and during pregnancy. Pediatría i Medycyna Rodzinna DOI: 10.15557/PiMR.2018.0004

Webové zdroje

1. www.nutriservis.cz

Obrázkové zdroje

1. https://www.euclekarna.cz/media/image/6a/0c/f4/PKU-Lophlex-LQ-20-avnat-pomer-por-sol-30x125ml_350x350.webp
2. https://www.pkushop.cz/fotky53911/fotos/vyr_311_20141013_pack_riso_A.png
3. <https://www.herbio.cz/media/catalog/product/cache/1/image/370x/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/8/5/8595617900116.jpg>

6 Přílohy

FENYLKETONURIE

PONDĚLÍ

Množství	Název	Energie [kcal]	Energie [kJ]	Bílkoviny [g]	Tuky [g]	Sacharidy [g]	Fenylalanin [mg]
Snídaně		289,85	1 221,15	3,53	3,45	60,62	9
100 g	Jablko	57	243	0,34	0,58	11,4	9
5 g	Skořice mletá	11,85	48,65	0,39	0,1	4,04	0
10 g	Cukr vanilkový	40	170,1	0	0,02	9,97	0
20 g	Cukr	81	339,4	0	0	19,96	0
125 g	Alpro Sójový dezert/kokos – 125 g	100	420	3	2,75	15,25	0
Přesnídávka		104,6	436,2	1,57	5,22	14,3	67,29
17 g	Milka mléčná	90,1	375,7	1,12	5,02	9,94	57,29
50 g	Jahody	14,5	60,5	0,45	0,2	4,35	10
Oběd		346,15	1 449,8	4,34	20,39	39,68	145,4
40 g	Rýže	139,6	584,4	2,76	0,28	31,68	141,2
15 g	Cibule	4,95	20,7	0,21	0,03	1,34	4,2
20 g	Slunečnicový olej	179,2	750,6	0,02	19,9	0,02	0
70 g	Mrkev	14,7	61,6	0,7	0,14	5,31	0
10 g	Hrášek	7,7	32,5	0,65	0,04	1,53	0
Svačina		455,5	1 904,9	14,1	30,82	33,39	72,1
100 g	Cuketa	16	66	1,5	0,3	2,9	42
70 g	Lilek	30,5	126,7	0,84	0,14	3,15	30,1
100 g	Veganský sýr Wolfe ORIGINÁL plátky	285	1190	0	23	20	0
60 g	Vegan paprikový salám	144	604,8	11,76	7,38	7,34	0
Večeře		308,7	1 282,55	4,01	25,57	17,22	118,45
40 g	Kapusta	17,6	73,6	1,72	0,36	1,02	56
25 g	Slunečnicový olej	224	938,25	0,02	24,88	0,02	0
20 g	Cibule	6,6	27,6	0,28	0,04	1,78	5,6
20 g	Mrkev	4,2	17,6	0,2	0,04	1,46	0
20 g	Celer	4,8	19,8	0,26	0,06	1,46	12,4
20 g	Petržel, kořen	10,6	44,4	0,52	0,1	2,3	0
5 g	Česnek	6	25,2	0,31	0,02	1,25	9,15
10 g	Rýže	34,9	146,1	0,69	0,07	7,92	35,3
Součet za daný den		1 504,8	6 294,6	27,55	85,45	165,01	412,24
Poměr získané energie		100 %	100 %	7 %	52 %	41 %	

Jídelníček byl vygenerován v aplikaci [Nutriservis.cz](https://nutriservis.cz)

FENYLKETONURIE

ÚTERÝ

Množství	Název	Energie [kcal]	Energie [kJ]	Bílkoviny [g]	Tuky [g]	Sacharidy [g]	Fenylalanin [mg]
Snídaně		990,75	4 151,3	3,69	20,23	199,15	31,4
150 g	Vitaprotam	528	2 208	0,69	0,2	129,1	0
50 g	Cukr moučkový	194,5	816,9	0	0	49,9	0
10 g	Droždí	15,8	66,5	2,78	0	1,18	24,1
5 g	Cukr	20,25	84,85	0	0	4,99	0
20 g	Slunečnicový olej	179,2	750,6	0,02	19,9	0,02	0
10 g	Cukr vanilkový	40	170,1	0	0,02	9,97	0
5 g	Skořice	13	54,35	0,2	0,11	3,98	7,3
Oběd		326,3	1 372,1	5,11	17,27	39,88	164,7
10 g	Slunečnicový olej	89,6	375,3	0,01	9,95	0,01	0
15 g	Cibule	4,95	20,7	0,21	0,03	1,34	4,2
100 g	Zelí kysané	15	63	1,1	0,3	3,7	23
5 g	Paprika mletá sladká	15,9	66,55	0,8	0,87	2,83	37,5
10 g	Vitaprotam	35,2	147,2	0,06	0,01	8,61	0
5 g	Cukr	20,25	84,85	0	0	4,99	0
30 ml	Rostlinná šlehačka Vitale	71,4	298,5	0,9	6	3,6	0
100 g	Brambory	74	316	2,04	0,11	14,8	100
Svačina		595,8	2 507,1	1,34	34,43	70,59	49,2
100 g	NB/PKU Chléb Glutenex světlý	303	1 281	0,4	6	61,9	22,2
30 g	Sádlo	255	1 068	0,09	28,29	0	0
5 g	Česnek	6	25,2	0,31	0,02	1,25	9,15
30 g	Kečup	31,8	132,9	0,54	0,12	7,44	17,85
Večeře		190,8	797,5	6,38	8,85	21,89	109,05
20 g	Mrkev	4,2	17,6	0,2	0,04	1,46	0
20 g	Květák	3,8	16,2	0,5	0,06	0,9	24,6
20 g	Kedlubna	5,4	23,2	0,39	0,03	0,74	9
10 g	Houby čerstvé - hřib	31,2	130,6	3,46	0,29	3,6	0
60 g	Brambory	44,4	189,6	1,22	0,07	8,88	60
10 g	Pórek	2,9	12	0,22	0,03	0,68	6,3
5 g	Vitaprotam	17,6	73,6	0,02	0,01	4,3	0
5 g	Česnek	6	25,2	0,31	0,02	1,25	9,15
10 g	Máslo	75,3	309,5	0,06	8,3	0,08	0
Součet za daný den		2 103,65	8 828	16,52	80,78	331,51	354,35
Poměr získané energie		100 %	100 %	3 %	35 %	62 %	