

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



Fenylketonurie a léčebná výživa

Bakalářská práce

Autor práce: Linda Tůmová

Vedoucí práce: doc. Ing. Boris Hučko. CSc.

© 2014 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Fenylketonurie a léčebná výživa" 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 8. 4. 2014

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala doc. Ing. Borisi Hučkovi CSc. za pomoc a věnovaný čas při vytváření bakalářské práce. Mé poděkování patří též MUDr. Renatě Pazdírkové za půjčení literatury, cenné rady a odborný dohled. Největší poděkování patří rodině, která mi byla při studiu a zpracování bakalářské práce oporou. Zvláště sestře, která je pro mě velkou inspirací v tématu fenylketonurie.

Fenylketonurie a léčebná výživa

Souhrn

Bakalářská práce se zabývá tématem Fenylketonurie a léčebná výživa. Výskyt fenylketonurie je poměrně vzácný, ale zároveň je to jedna z nejčastějších dědičných metabolických poruch s výskytem 1:10000 novorozenců v Evropě. Z hlediska genetiky se jedná o autozomálně recesivní onemocnění. Člověk trpící fenylketonurií nevytváří správně fungující jaterní enzym fenylalaninhydroxylázu, která u normálního člověka hydroxyluje fenylalanin na tyrozin. Existuje několik set různých mutací genu pro tento enzym. Pokud by člověk s fenylketonurií přijímal normální stravu, hromadilo by se velké množství nezpracovaného fenylalaninu v krvi a tělních tekutinách, to by pak negativně ovlivnilo fungování všech buněk v těle, zvláště pak mozku. Tato situace vede k těžké mentální retardaci, mikrocefalii, epilepsii, ekzému, v krajních případech i k ohrožení života. Abychom tomu zabránili, musí dítě s PKU od narození dodržovat dietu s nízkým obsahem fenylalaninu.

V bakalářské práci se věnuji metabolismu fenylalaninu u zdravého člověka a člověka s fenylketonurií. Dále historii vývoje fenylketonurie, od objevení fenylketonurie v roce 1934 Asbjørnem Føllingem, kdy byla poprvé rozpoznána jako příčina mentální retardace, po první úspěšné dietní opatření z roku 1950 a zavedení povinného novorozeneckého screeningu v ČR v roce 1975. Díky tomu je dnes několik set lidí s PKU dietou v dospělém věku a vedou normální život jako ostatní lidé. A jelikož jsou mezi nimi i ženy, které chtějí potomka, zmiňuji i téma maternální fenylketonurie, kdy ženy s fenylketonurií musí před a během těhotenství dodržovat přísnou dietu, jelikož zvýšená hladina fenylalaninu by negativně působila na jejich nenarozeného potomka. Dále se zabývám dědičností tohoto onemocnění, popisem výživy ve všech věkových kategoriích, důležitostí dietních léčebných přípravků a postavením potravin v nízkobílkovinné dietě. Nakonec se věnuji i možné alternativní léčbě, ta by pacientům s fenylketonurií pomohla od dietní léčby, která je psychicky i finančně velice náročná.

Klíčová slova: fenylketonurie, fenylalanin, výživa, léčba, vhodné potraviny, PKU dieta.

Phenylketonuria and therapeutic nutrition

Summary

The Bachelor's thesis deals with Phenylketonuria and therapeutic nutrition. The incidence of the phenylketonuria is relatively rare, but it is one of the most common inherited metabolic diseases, with the incidence of 1:10 000 newborns in Europe. It is an autosomal recessive disease. A person with phenylketonuria does not create properly functioning liver enzyme phenylalanine hydroxylase, which in case of a normal person hydroxylases phenylalanine into tyrosine. There are several hundreds different mutations in the gene for this enzyme. If a person with phenylketonuria received a normal diet then a large amount of unprocessed phenylalanine would accumulate in the blood and other body fluids and it would negatively affect the functioning of every cell in the body, especially the brain. This situation leads to severe mental retardation, microcephaly, epilepsy, eczema, and in certain extreme cases even life-threatening consequences. In order to prevent this, a child with the PKU has to follow a strict low-phenylalanine diet since birth.

In my work, I deal with a phenylalanine metabolism in healthy humans and humans with phenylketonuria. Further history of the phenylketonuria development, the PKU since the discovery in 1934 by Asbjørn Følling, when it was first recognized as the cause of mental retardation after the first successful dietary intervention in 1950 and the introduction of mandatory newborn screening in the Czech Republic in 1975, now there are a few hundred people with the PKU diet in adulthood and who live a normal life like other people. And since there are also women who want a child, I mention the topic of maternal phenylketonuria, when women with phenylketonuria should, before and during pregnancy, follow a strict diet, because elevated levels of phenylalanine would have a negative effect on their unborn child. I also deal with the inheritance of the disease, description of the nutrition in all age categories. I also discuss the importance of medicines and dietary status of food in low-protein diet and, ultimately, possible alternative treatments that would help the patients with phenylketonuria from the dietary treatment that is both psychologically and financially very demanding.

Keywords: phenylketonuria, phenylalanine, nutrition, treatment, suitable food, PKU diet.

Obsah

1 Úvod.....	8
2 Cíl práce.....	9
3 Literární rešerše.....	10
3.1 Dědičné metabolické poruchy.....	10
3.1.1 Fenyktonurie.....	10
3.1.2 Fenyalanin.....	11
3.1.3 Metabolismus fenyalaninu.....	11
3.1.4 Poruchy metabolismu fenyalaninu.....	11
3.2 Hyperfenyalaninémie.....	12
3.3 Dědičnost PKU.....	13
3.3.1 Základní genetická terminologie.....	13
3.3.2 Genotyp a fenotyp.....	13
3.3.3 Autozomální a gonozomální dědičnost.....	14
3.3.4 Dědičnost PKU.....	14
3.3.5 Rodiče jsou přenašeči.....	14
3.3.6 Oba rodiče mají PKU.....	15
3.3.7 Jeden z rodičů má PKU, druhý je zdravý.....	16
3.3.8 Jeden z rodičů má PKU, druhý je přenašeč.....	16
3.3.9 Monogenní dědičnost.....	17
3.4 Historie objevu fenyktonurie.....	18
3.4.1 Historie začíná v Norsku.....	18
3.4.2 Zahájení léčby PKU.....	19
3.4.3 Nasazení diety vyžaduje screening.....	20
3.4.4 Historie PKU u nás.....	21
3.5 Současnost PKU.....	21
3.6 Screening.....	21
3.6.1 Historie novorozeneckého screeningu.....	22
3.7 Léčba PKU.....	23
3.7.1 Principy diety.....	24
3.7.2 Dietní léčebné přípravky.....	25
3.7.3 Pitný režim.....	27
3.7.4 Cíl léčby.....	27
3.7.5 Léčba po narození.....	29
3.7.6 Léčba v dětství.....	30
3.7.7 Léčba v dospívání.....	30
3.7.8 Léčba v dospělosti.....	31
3.7.9 Problémy při nedodržování diety v dospělosti.....	32
3.8 Mateřská fenyktonurie.....	33

3.8.1	Pravděpodobnost zdravého potomka	33
3.8.2	Syndrom maternální fenylketonurie	34
3.8.3	Plánování těhotenství u žen s PKU.....	35
3.8.4	Příprava na těhotenství.....	36
3.8.5	Vedení léčby v těhotenství.....	36
3.8.6	Léčba PKU po porodu	37
3.9	PKU dieta.....	37
3.9.1	Jak na PKU dietu	38
3.9.2	Výběr potravin při PKU dietě.....	39
3.10	Alternativní možnost léčby PKU	44
3.10.1	Genová terapie	44
3.10.2	Transplantace jater	45
3.10.3	Transplantace jaterních buněk	45
3.10.4	Fenylalaninamoniumlyáza	45
3.10.5	Perorální léčba BH ₄	45
4	Závěr.....	47
5	Seznam použité literatury.....	48
5.1	Internetové zdroje	51
	Seznam použitých symbolů a zkratek.....	52

1 Úvod

Teprve pár dnů po porodu se rodina dozvídá, že právě jejich miminko trpí dědičnou metabolickou poruchou – fenylketonurií. I když většinu zachvátí pocit paniky a strachu, díky pomoci lékaře a dietní sestry z přiděleného metabolického centra, se vše dá zvládnout. Díky speciální dietetické léčbě, která je zárukou normálního vývoje, i když vždy tomu tak v minulosti nebylo. Historie fenylketonurie zahrnuje postupné pochopení mechanismů nedostatku enzymu a postupnou cestu k lepší léčbě. Letos je to přesně 80 let, co byla fenylketonurie poprvé rozpoznána jako příčina mentální retardace. Po intenzivním zkoumání této poruchy, přišly první úspěchy v podobě pokusu o dietní léčbu a vyrobením prvního aminokyselinového preparátu bez fenylalaninu. Tehdy svitla fenylketonurikům první naděje na normální život. Dalším důležitým krokem hlavně pro ženy fenylketonuričky byla diagnostika maternálního syndromu, což znamená, že vysoký obsah fenylalaninu v těhotenství způsobuje mentální retardaci a množství dalších vad a problémů u narozených dětí těchto matek. Od roku 1975, kdy byl zaveden povinný novorozenecký PKU screening v ČR, se díky němu začala fenylketonurie u dětí rozpoznávat již pár dnů po narození. Díky včasnému zahájení dietní léčby se eliminuje vysoká hladina fenylalaninu v krvi a dalších tkáních, což by vedlo k těžké mentální retardaci. Začátkem 90. let byl zbořen mýtus, že dietní léčba by měla být ukončena v 15 – 19. roku, jelikož ukončením diety mohou vzniknout různé neurologické, psychologické či psychiatrické problémy i v dospělém věku a je zdůrazňována důležitost dodržování celoživotní diety. Výhodou dnešní doby je i velký výběr ze speciálních nízkobílkovinných potravin, tyto potraviny jsou sice drahé, ale sortiment se stále zvětšuje. Velkou nadějí je do budoucna možnost i alternativní léčby.

Téma pro bakalářskou práci jsem si vybrala, jelikož fenylketonurií trpí moje mladší sestra. Celý život pozoruji, jak je pro ni psychicky těžké toto onemocnění zvládnout, ať už se jedná o stravování ve škole, na výletech, dovolené či různých oslavách. I když se u ní často projevují velké výkyvy ve školních známkách, je dnes ve třetím ročníku gymnázia a chystá se v budoucnu na vysokou školu. Pro mou matku bylo těžké naučit se správné principy diety či pracovat v kuchyni s novými potravinami. Navíc špatná dostupnost a finanční nákladnost těchto potravin také situaci neulehčuje. Výhodou je, že jsou dnes dispozici speciální kuchařky, brožury či časopis, kde jsou pacienti informováni nejen o základních informacích, ale i o novinkách týkajících se tématu fenylketonurie.

2 Cíl práce

Hlavním cílem bakalářské práce je charakterizovat ucelené téma fenyktonurie s pomocí odborné literatury. Po studiu vědecké a odborné literatury bude sepsána literární rešerše, která se bude věnovat historii fenyktonurie, její diagnostice, léčbě, dědičnosti, maternální fenyktonurii, dietním léčebným přípravkům, postavením potravin v nízkobílkovinné dietě a možné alternativní léčbě.

3 Literární rešerše

3.1 Dědičné metabolické poruchy

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou onemocnění způsobené deficitem či nízkou aktivitou určité klíčové součásti jako enzymů, receptorů, transportních či regulačních proteinů vybrané metabolické dráhy. Nejčastěji se jedná o aktivitu enzymu, čímž brání normální funkci metabolismu bílkovin, tuků nebo sacharidů. V těle se hromadí substrát, který se za normálních okolností přemění na produkt a je pro tělo toxický, naopak produktu je v těle nedostatek. Pokud nejsou tyto poruchy léčené, mohou vést k celé řadě zdravotních problémů a vývojových vad od mentálního postižení až po těžkou kognitivní poruchu a dokonce i smrt. Díky včasnému zjištění a zahájení léčby, můžeme zmírnit nepříznivé projevy DMP nebo jim zcela bránit. Při mnoha DPM, jsou důležité speciální potraviny a potravinové léčebné doplňky. Ve většině států je zaveden celoplošný novorozenecký screening, který odhaluje děti postižené DMP. Ne všechny poruchy zjištěné pomocí novorozeneckého screeningu však lze léčit speciálními potravinami, potravinovými léčenými doplňky, nebo obojím (Camp et al., 2012). Některé DMP jsou léčeny pomocí enzymoterapie, při které je deficitní enzym nahrazen.

3.1.1 Fenyلكetonurie

Fenyلكetonurie (PKU) je jedna z nejčastějších DMP. Je to autozomálně recesivní onemocnění, způsobené deficitem nebo nízkou aktivitou enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH, EC 1.14.16.1) v játrech. PAH katalyzuje hydroxylaci fenylalaninu (Phe) na tyrosin (Tyr), za pomoci tetrahydrobiopterinu (BH₄) jako kofaktoru. Výsledkem je nahromadění substrátu (Phe) a nedostatečná tvorba produktu (Tyr) a jeho metabolitů, vedoucí k těžké mentální retardaci. Nejvíce jsou ohroženy děti, platí zde, čím jsou mladší, tím více je jejich mozek ohrožen. Existuje však více než 600 různých mutací PAH genu, které byly doposud identifikovány. Díky odlišným kombinacím mutací PAH rozlišujeme různé stupně hyperfenylalaninémie (HPA) a to od mírné HPA, kde léčba není často nutná, až po klasickou PKU, která pokud není léčená, vede k těžké mentální retardaci (Tansek et al., 2012, Lhotáková a kol., 2012).

3.1.2 Fenylalanin

S normální stravou člověk pravidelně přijímá i bílkoviny. Bílkoviny jsou důležitou součástí výživy člověka. Jsou to složité sloučeniny, jejichž základními jednotkami jsou aminokyseliny navzájem spojeny chemickými vazbami. Z celkového počtu aminokyselin obsažených v molekulách bílkovin tvoří Phe asi 5 % (Pazdírková a Komárková, 2010).

Phe patří mezi esenciální aminokyseliny, což znamená, že tuto aminokyselinu si tělo nedokáže samo vytvořit a musí jí získávat pouze ze stravy. Je tedy pro člověka nepostradatelný a v těle přeměnou na Tyr je využíván pro tvorbu dalších pro tělo velmi podstatných látek ze skupiny neurotransmiterů, nezbytných pro běžnou funkci nervové soustavy (Lhotáková a kol., 2012).

Spolu s Tyr je Phe prekurzorem pro biosyntézu hormonů štítné žlázy (tyroxin), dřene nadledvin (adrenalin) nebo biosyntézu kožních pigmentů (melaninu). Průmyslově se Phe vyrábí chemickou syntézou v možném spojení s biotechnologickými postupy (Karlson et al., 1987).

3.1.3 Metabolismus fenylalaninu

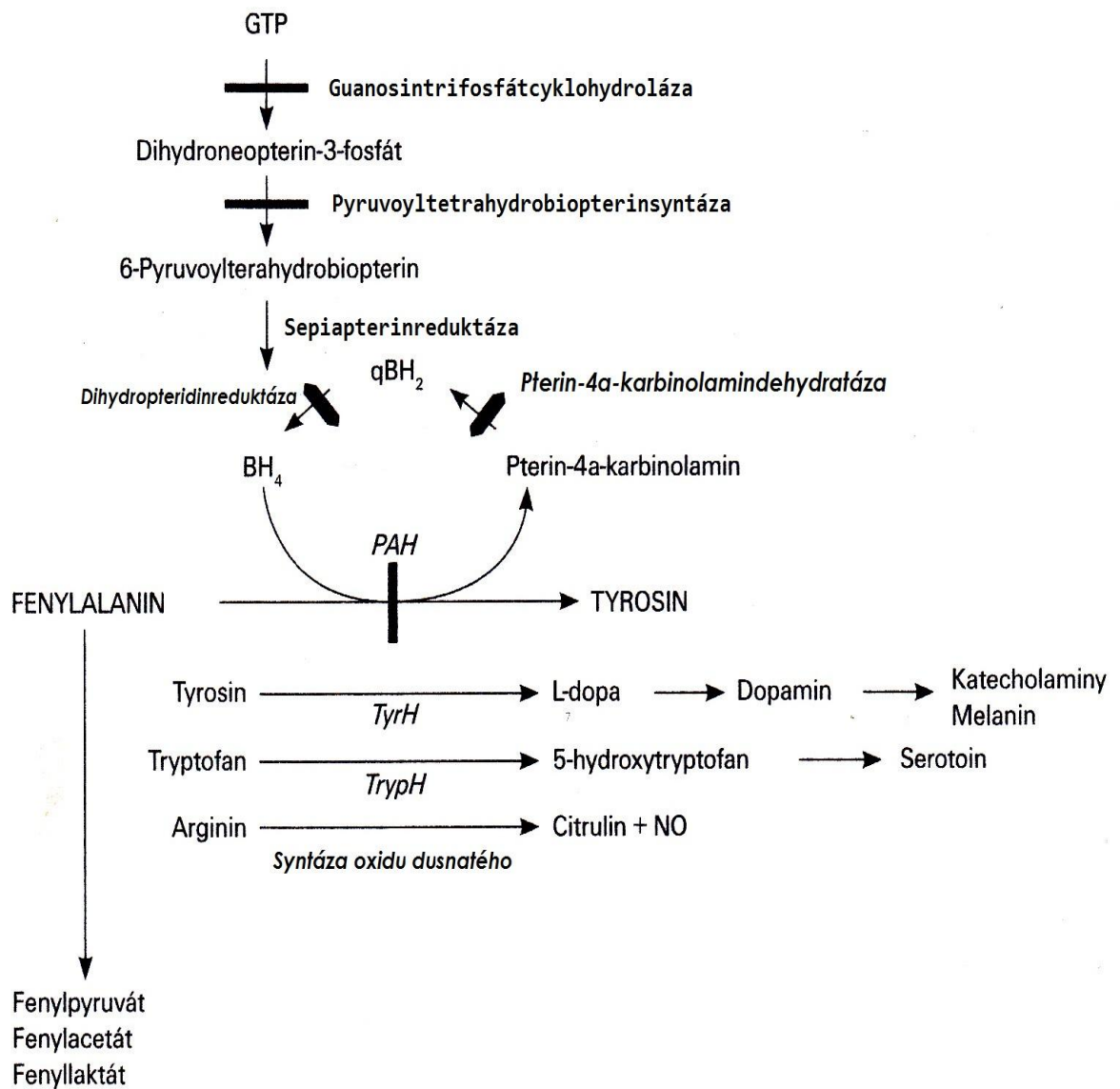
Jako první proběhne v ireverzibilním katabolismu hydroxylace Phe na Tyr, kterou katalyzuje PAH. Tento enzym potřebuje aktivní pterin BH_4 , tvořen ve třech procesech z guanosintrifosfátu (GTP). V průběhu hydroxylace je BH_4 přetvořen na neaktivní pterin - 4a - karbinolamin. Regenerace BH_4 probíhá za účasti dvou enzymů přes q – dihydrobiopterinu (qBH_2). BH_4 je také důležitým kofaktorem pro tyrosinhydroxylázu (TyrH) a tryptofanhydroxylázu (TrypH), tudíž je nezbytný pro tvorbu dopaminu, katecholaminů, melaninu, serotoninu a pro syntézu oxidu dusnatého (NO) (Fernandes, 2008).

3.1.4 Poruchy metabolismu fenylalaninu

Člověk s PKU má játra zcela zdravá, má však pozměněnou genetickou informaci, kdy jaterní buňka dostává chybnou informaci k tvorbě PAH. Vzácně je porucha v metabolismu kofaktoru BH_4 (Pazdírková a Komárková, 2010).

Poškození PAH nebo produkce či recyklace BH_4 může vést k HPA a také k deficitu Tyr, L - dopa, dopaminu, melaninu, katecholaminů a 5 - hydroxytryptofanu. Je-li omezená hydroxylace na Tyr, objeví se zvýšené množství vylučovaných ketonů v moči, vzniklých

transaminací Phe. Jedná se o fenylpyruvát, fenylacetát a fenyllaktát, které mohou za typický zatuchlý zápach moči (Fernandes, 2008).



Obr. 1: Systém hydroxylace Phe včetně syntézy a regenerace pterinů a pterin vyžadujících enzymů (Fernandes, 2008).

3.2 Hyperfenylalaninémie

Pojem HPA znamená zvýšenou hladinu Phe v krvi. Název PKU vychází z přítomnosti daných látek v moči vznikajících z Phe při jeho nesprávné přeměně v lidském organismu (Pazdírková a Komárková, 2010).

Novorozeneckou HPA může způsobit více faktorů. Primární genetická porucha je již zmíněný deficit PAH, který je místem defektu u 98 % PKU. Problém ve 2 % může také nastat v syntéze nebo metabolismu kofaktoru tohoto enzymu BH₄. Sekundární příčiny vysoké hladiny Phe v krvi zahrnují nezralost, onemocnění jater či ledvin a užívání různých léků (např. trimetoprim, chemoterapeutika). HPA, při které dosahuje hladina Phe nad 360 μmol / l, vyvolává závažné progresivní poškození vyvíjejícího se mozku, vedoucí k mentální retardaci, epilepsii, spasticitě a psychiatrickým problémům. Tomu může zabránit brzký screening, diagnóza a dietní omezení příjmu Phe co nejdříve po narození. HPA u většiny novorozenců způsobuje deficit PAH (Hoffmann, 2006).

HPA z deficitu PAH můžeme z praktického hlediska klasifikovat podle hladiny Phe v krvi před zahájením terapie do 3 skupin:

1. klasická PKU, při které je hladina Phe v krvi > 1200 μmol / l, tj. více než 20 mg / dl
2. mírná PKU, při které se hladina Phe v krvi pohybuje mezi 1200 - 600 μmol / l, tj. 20 - 10 mg / dl
3. mírná HPA při které se hladina Phe v krvi pohybuje mezi 600 - 120 μmol / l, tj. 10 - 2 mg / dl a většinou ani nevyžaduje speciální léčbu (Procházková, 2010)

3.3 Dědičnost PKU

3.3.1 Základní genetická terminologie

Genom neboli lidská genetická výbava, je uložena v 46 chromozomech, tvořících 1 pár heterochromozomů, jedná se o pohlavní chromozomy X a Y a 22 párů autozomů. Geny jsou lineárně rozmístěny na chromozomech. Pokud jsou alely daného genu získané od obou rodičů totožné, je jedinec homozygotem pro daný gen, jsou-li rozdílné, hovoříme o heterozygotu. Pokud k projevení znaku stačí jediná alela určitého páru (A), hovoříme o dominanci. Jestliže je potřeba, aby alela byla přítomna ve dvou dávkách, označujeme znak za recesivní (a) (Hyánek, 1980).

3.3.2 Genotyp a fenotyp

Genotypem označujeme soubor všech alel v buňkách určitého jedince. Fenotyp neboli vnější projev znaku, je soubor všech znaků organismu, které můžeme pozorovat pouhým okem (Kočárek, 2004).

3.3.3 Autozomální a gonozomální dědičnost

Při autozomální dědičnosti je alelický pár odpovědný za projev defektu lokalizován na některém z 22 párů autozomů a defekt se proto projevuje bez závislosti na pohlaví jedince (Hyánek, 1990). Gonozomální dědičnost se týká pohlavních chromozomů X a Y, jsou tedy pohlavně vázané a u obou pohlaví se vyskytuje v různé frekvenci.

3.3.4 Dědičnost PKU

PKU se řadí mezi autozomálně recesivně dědičná onemocnění. Pravděpodobnost, se kterou se v zemích střední Evropy narodí dítě s PKU, je přibližně jedno z 10 000 dětí. Pokud nastane tato situace, můžeme s jistotou říct, že dítě zdědilo metabolickou poruchu rovným dílem od obou rodičů, otec i matka jsou přenašeči mutace (vlohy) zodpovědné za PKU. Pro přenašeče dané mutace používáme v genetické terminologii termín heterozygot (Komárková a Hejcmanová, 2004a).

Mutace v genetické informaci předává jaterním buňkám chybnou informaci. Pokud se tato chyba objeví na obou polovinách genového páru, dochází k defektu tvorby nebo funkce enzymu, a tím ke vzestupu koncentrace Phe v těle. Je známo několik těchto mutací vedoucích ke vzniku PKU / HPA a jejich kombinace v genovém páru ovlivňuje závažnost poruchy (Pazdírková a Komárková, 2010).

Heterozygot neboli přenašeč si vystačí s druhou zdravou polovinou genového páru. Podle ní je schopen vyrobit si dostatek fungujícího enzymu k tomu, aby mohl přijímat normální stravu a přitom si udržel normální hladinu Phe v krvi. Heterozygotem je přibližně každý 40. člověk bez PKU a většinou o tom pochopitelně neví. Pro určení tohoto stavu se používají speciální testy, které doporučuje specializovaný lékař (Komárková a Hejcmanová, 2004a).

3.3.5 Rodiče jsou přenašeči

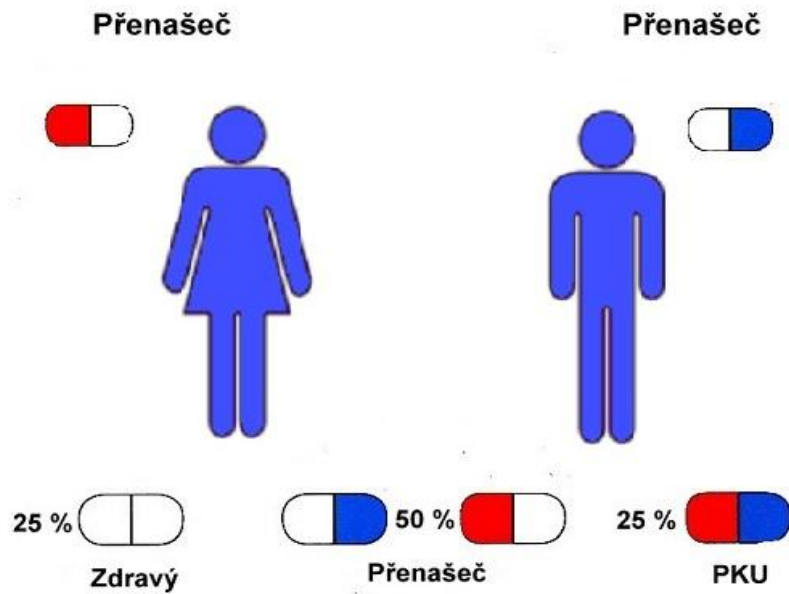
Rodičům, kterým se narodilo dítě s PKU a oni tak zjistili, že jsou přenašeči této nemoci, mohou u dalších potomků očekávat následující možnosti:

25 % narození potomka s PKU

50 % narození zdravého potomka, který je přenašeč mutovaného genu pro PKU

25 % narození zdravého potomka, který není přenašečem mutovaného genu pro PKU

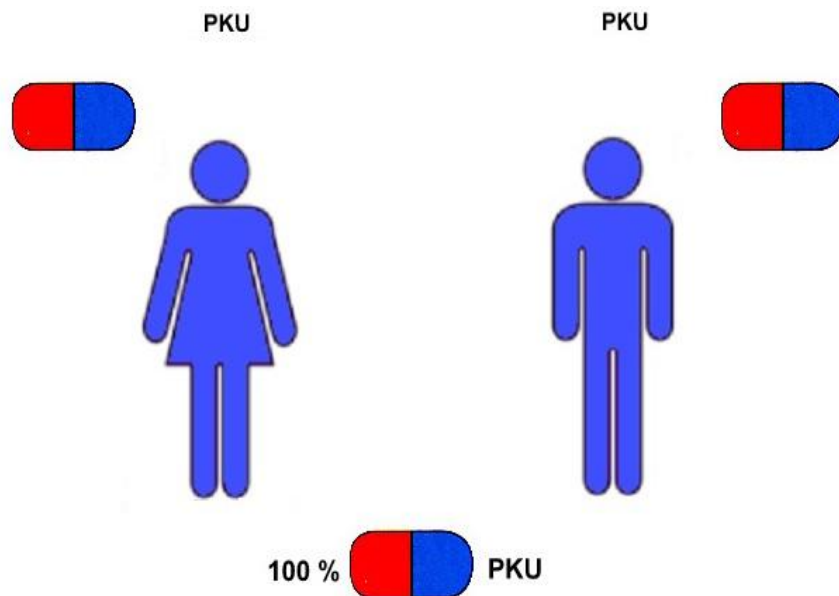
(Pazdírková a Komárková, 2010)



Obr. 2: Oba rodiče jsou přenašeči (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.3.6 Oba rodiče mají PKU

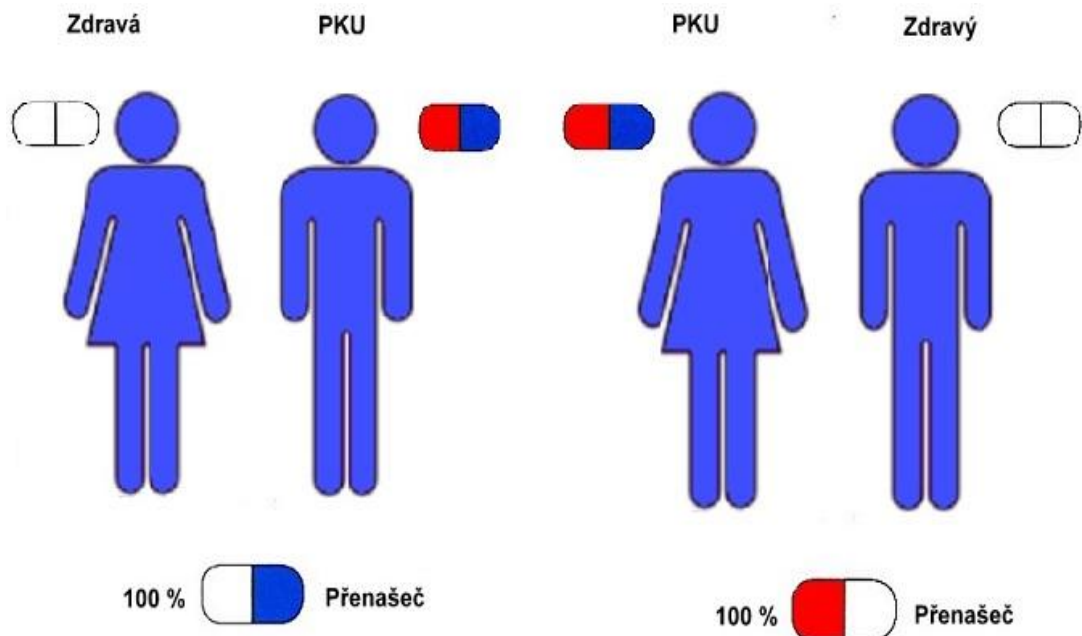
Pokud mají oba rodiče PKU, je 100 % šance, že jejich děti získají mutovaný gen od otce i matky, budou mít tedy PKU a budou potřebovat léčbu (Pazdírková a Komárková, 2010).



Obr. 3: Oba rodiče mají PKU (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.3.7 Jeden z rodičů má PKU, druhý je zdravý

Rodič s PKU předává mutovaný gen každému svému potomkovi. Zdravý rodič předává svým dětem vždy jen zdravý gen. Proto potomci tohoto páru nebudou mít PKU, ale budou přenašeči této nemoci (Pazdírková a Komárková, 2010).



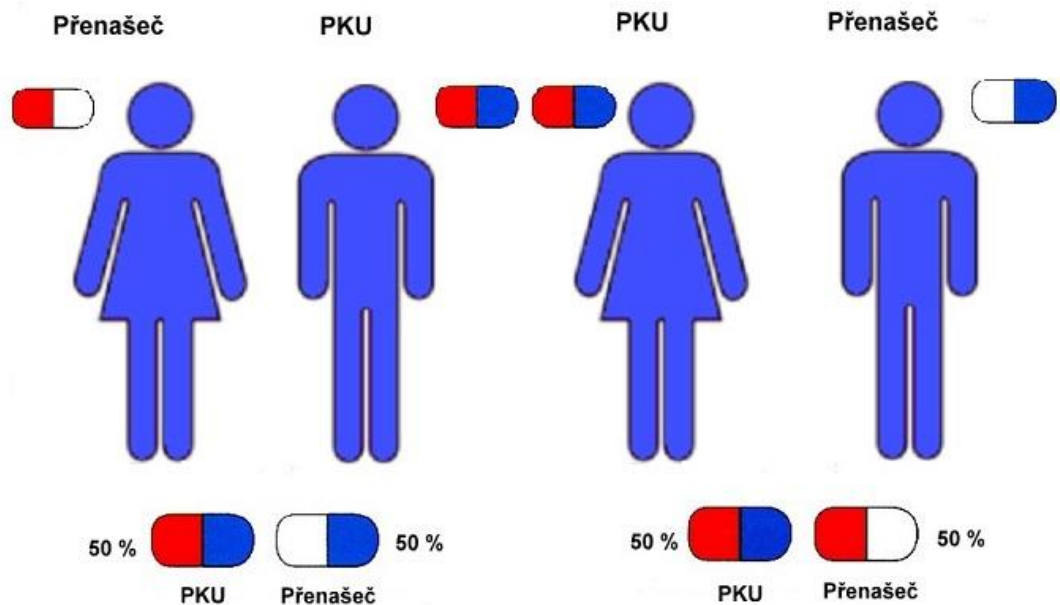
Obr. 4: Jeden z rodičů má PKU, druhý je zdravý (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.3.8 Jeden z rodičů má PKU, druhý je přenašeč

Pokud je jeden z rodičů přenašeč, předává svým dětem buď zdravý, nebo mutovaný gen. Rodič s PKU předává svým dětem vždy mutovaný gen. Očekáváme tyto možnosti:

50 % narození potomka s PKU

50 % narození zdravého potomka, který je přenašeč mutovaného genu pro PKU (Pazdírková a Komárková, 2010).



Obr. 5: Jeden z rodičů má PKU, druhý je přenašeč (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.3.9 Monogenní dědičnost

PKU se řadí do skupiny monogenních chorob. Podstatou této skupiny je mutace DNA na úrovni genu (bodová mutace), která způsobuje změnu v příslušném genovém produktu – strukturní nebo kvantitativní odchylku v syntéze příslušného polypeptidového řetězce. Podle funkce postihnuté bílkoviny jde potom o defekt různého charakteru. Nejnovější výsledky potvrzují, že i PKU podmiňují početné mutace genu pro PHA (fenylalanin - 4 - monooxygenázu, PHA lokus 12q24.1.). Normální gen pro tento enzym se již izoloval. Na základě současných poznatků se skládá z 90 kb a obsahuje 13 kódujících oblastí (exonů), které jsou přerušované relativně dlouhými nekódujícími sekvencemi (introny) s délkou 1 - 23 kb. Většina pacientů má v PAH - lokusu odlišné alely, a proto jsou složenými heterozygoty. Klasickou PKU zapříčiňuje bodová mutace nejčastější v 7. nebo 12. exonu. Významným úspěchem je zmapování a analýza struktury genu pro dehydropteridinreduktázu (DHPR) – již zmíněný enzym, který katalyzuje redukci qBH₂ na BH₄. Chybící BH₄, který je kofaktorem enzymu PHA, způsobuje tzv. maligní PKU. Analýzou DNA se neodhalily velké delace ani přestavby v genu enzymu dihydropteridinreduktázy a určení charakteru mutací je úlohou dalšího výzkumu (Sršeň a Sršňová, 2005).

3.4 Historie objevu fenylketonurie

PKU byla poprvé rozpoznána jako příčina mentální retardace, první známá metabolická porucha a první genetická porucha, u nichž by léčba mohla zabránit jejím nejvíce devastujícím účinkům. Její historie zahrnuje postupné pochopení mechanismů nedostatku enzymu a postupnou cestu k lepší léčbě (Blau et al., 2010).

3.4.1 Historie začíná v Norsku

Historie PKU je navždy spojena s osobou profesora Asbjørna Føllinga, norského lékaře se zaměřením na biochemii. V roce 1934 hledala u profesora Føllinga pomoc mladá matka se svými dvěma dětmi. Nikdo z lékařů jí nedokázal objasnit, proč jsou její děti duševně opožděné, proto vyhledala profesora Føllinga. Ten během vyšetření obou dětí neobjevil nic nápadného kromě faktu, že děti jsou výrazně opožděné ve vývoji. Spolu se svým spolupracovníkem Kaare Closssem, provedl u dětí rozbor moči. Obvyklé zkoušky se zdály v pořádku, až po přidání chloridu železitého namísto očekávaného červenohnědého zbarvení moč zezelenala. S ničím podobným se dosud nikdy nesešli. Jelikož profesor Følling předpokládal, že právě tato neznámá látka by mohla být příčinou duševního postižení u obou dětí, rozhodl se ji izolovat a blíže určit. Po pár týdnech byla substance z moči izolována a určena jako kyselina fenylpyrohroznová, podle ní byla nově objevená porucha pojmenována *Imbecilitas phenylpyruvica*. Jednoduché vyšetření moči pak Følling aplikoval při vyšetření dalších 430 dětí z ústavů pro duševně opožděné, odhalil zde dalších osm dětí se stejným nálezem v moči. Během pěti měsíců vydal známou publikaci, zabývající se nově objevenou poruchou látkové přeměny (Hejcmanová 2000).

Název "fenylketonurie" je přisuzován Lionel Penrose, který v roce 1930 pracoval ve Velké Británii. Ačkoli ve skutečnosti může pocházet od Penrosova kolegy Juda H. Quastel. Penrose navštěvoval instituci pro mentálně postižené a díky charakteristickému zatuchlému zápachu moči zde identifikoval jedince s PKU. Penrose se pokusil o dietní léčbu PKU, bohužel tato dieta založená na bázi ovoce, cukru a vitamínů, vedla k podvýživě a musela být brzy opuštěna. Penrose díky svému pečlivému studiu institucionální populace, identifikoval PKU jako autozomálně recesivní dědičné onemocnění. Až v roce 1937, průkopník ve výzkumu PKU v USA doktor George Jervis, identifikoval příčinu PKU jako závadu ve funkci PAH enzymu (Blau et al., 2010).

3.4.2 Zahájení léčby PKU

Dalších sedmnáct let od svého objevu zůstávala PKU nedosažitelný cíl pro lékaře - vědce. Porucha byla sice již známá, ale stále nebylo jasné, jak jí léčit a tím postiženým dětem pomoci (Hejčmanová, 2001a).

První úspěšná dietní opatření v oblasti PKU přišlo v roce 1950. Matka žijící ve Velké Británii vodila svou 17-ti měsíční dcerku opakovaně k lékaři, Dr. Horstu Bickelovi. Dítě prokazovalo to, co dnes považujeme za klasické příznaky neléčené PKU, tedy mentální retardace bez rozvoje řeči a zájmu o své okolí, poruchy chůze, spastické reflexy, ekzém a aberantní chování (např. neustálý křik a házení hlavou ze strany na stranu). V návaznosti na práci Føllinga a ostatních, Brickel a jeho kolega, Louis Woolf, vytvořili dietní plán (Blau et al., 2010).

Zpočátku byla dieta bez obvyklých zdrojů bílkovin, tedy i bez Phe. Bílkovinná část stravy, tedy aminokyseliny nezbytné pro růst a obnovu tělesných tkání byla opatřena ve formě hydrolyzátu mléčné bílkoviny, kaseinu. Kasein, musel být nejprve rozštěpen na jednotlivé aminokyseliny a následně byl odstraněn Phe (Hejčmanová, 2001a).

Dítě prokázalo výrazné zlepšení v chování, náladách a motorickém vývoji, naučilo se lézt a stát v průběhu 2 týdnů. Mezi 3. a 5. týdnem léčby se však začaly objevovat komplikace, holčička ubývala na váze, nevypadala dobře a často zvracela, v její moči se objevila nezvykle vysoká koncentrace aminokyselin. Lékaři usoudili, že se jedná o projev nedostatku Phe a zařadily ho do stravy. Jako zdroj Phe posloužilo malé množství mléka, tedy 100 mililitrů denně, které jak se zdálo, obsahovalo právě tolik Phe, kolik bylo nutné pro růst a obnovu tkání dítěte a současně se nezvyšovala hladina Phe v krvi. Zbytek jídelníčku obsahoval především ovoce, zeleninu a pečivo z bezlepkové mouky. Poslední komplikace, která se následně projevila, byl nedostatek Tyr, který u dětí s PKU nemůže vznikat z Phe. Když se vše zdálo v pořádku, byla holčička propuštěna domů s tím, že musí dodržovat dietu a pravidelně konzumovat s přesně kaseinový hydrolyzát. Dalších 6 měsíců se stav holčičky výrazně zlepšil (Hejčmanová, 2001a, Blau et al., 2010).

Lékaři však museli dokázat, že za zlepšení stavu stojí dietní léčba, proto do další dávky léčebného přípravku přidal Dr. Bickel bez vědomí matky i Phe a dítě se během 2 dnů vrátilo do svého původního zdravotního stavu. Potvrdilo se tedy to, že omezení Phe ve stravě je klíčem ke správné léčbě PKU a že za poškozením mozku u dětí je právě Phe (Blau et al., 2010).

Při pozorování výsledků prvního léčebného pokusu autoři ukončili svá pozorování tím, že jejich objevy potvrzují původní teorii: „ *vysoká hladina fenylalaninu nebo produkty jeho abnormálního zpracování jsou příčinou poškození vývoje mozku u dětí s fenylketonurií (pozdější práce ukázaly, že příčinou poškození je sám fenylalanin)*. “ (Hejčmanová, 2001a).



Obr. 5: Horst Brickel (Hejčmanová, 2001a).

Brickel a Woolf zkusili léčit další děti různého věku. Bohužel i tehdy se léčba pro starší děti ukazovala jako nepříliš prospěšná, jelikož už se u nich rozvinulo těžké duševní postižení. Vyplývalo z toho tedy, že nejlepších výsledků je možné dosáhnout, zahájením léčbou ve velmi raném věku, nejlépe již v novorozeneckém období (Hejčmanová, 2001a).

3.4.3 Nasazení diety vyžaduje skreening

Zatímco v padesátých létech byl prioritou hledání dietního postupu pro pacienty s PKU, v šedesátých letech bylo nejdůležitější vyřešit, jak včas rozpoznat tuto poruchu a zabránit tak vzniku mentální retardace u dětí. Jak včas rozpoznat PKU u dětí, když jsou po narození stejní jako zdravé děti a také když se vysoký obsah Phe v moči objeví až určitou dobu poté, co u dítěte započne příjem bílkovinné stravy z mateřského mléka (White et al., 2010).

3.4.4 Historie PKU u nás

Historie fenylketonurie u nás je už navždy spojena s jednou ze zakladatelek Kliniky dětí a dorostu při současné 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, docentkou Bohunkou Blehovou. Díky inspiraci z Follingova článku začala paní docentka v roce 1958 pátrat po dětech s PKU v České republice. Své pátrání započala v dětských ústavech. V roce 1959 prošlo testem na PKU více než 700 pacientů psychiatrické léčebny v Opařanech, přičemž u tří pacientů diagnostikovala PKU, v Dobřanech našla další dva. Postupně vyšetřila moč 2 444 osob z různých ústavů, z toho se u 10 potvrdila PKU. Odhalila, že u 0,4 % osob žijících v ústavech sociální péče z důvodu závažného duševního postižení je na vině právě fenylketonurie. Další nemocní s PKU byli objeveni v jejich rodinách. Díky těmto poznatkům bylo v roce 1960 doporučováno dětským lékařům, aby ve věku 6 týdnů vyšetřovali dětskou moč chloridem železitým. V roce 1975 bylo zavedeno povinné vyšetření hladiny Phe v krvi novorozenců v 5. - 7. dni po narození. Tomuto dokonalejšímu vyšetření krve na Phe se od roku 1975 podrobily více než 4 miliony novorozenců, přičemž mezi nimi bylo objeveno více než 400 s PKU (Hejmanová, 2000).

3.5 Současnost PKU

Dnes jsou novorozenecký screening a PKU dieta uplatňovány ve většině zemí světa. Biochemická a molekulární podstata této poruchy se stala jasnější. Protože lékaři věřili, že vývoj mozku je kompletní ve věku 5 nebo 6 let a nemohl už být narušen působením nadměrné hladiny Phe, ukončovali tuto dietu ve středním dětství. Bohužel i v tomto věku po ukončení diety docházelo ke ztrátám IQ, jemným motorickým a emocionálním poruchám, poruchám v učení a pozornosti. Navíc těhotné ženy s PKU riskovaly narození potomka s vrozenou srdeční vadou, mikrocefaliemi, nízkou porodní hmotností nebo duševním postižením v důsledku toxických účinků zvýšené hladiny Phe v děloze matky. V roce 2000, na konferenci PKU svolané National Institutes of Health, byla dieta doporučena jako dieta pro celý život (Blau et al., 2010).

3.6 Screening

Pokud má být léčba PKU zcela úspěšná, musí být zavedena co nejdříve po narození. V té době se sice dítě vůbec neliší od zdravého, ale jeho hladina Phe v krvi už překročila

normální hodnotu a stále stoupá. Trvalo by další týdny nebo měsíce, než by byly možné zjistit první příznaky poškození mozku. Je proto nutné PKU rozeznat a léčit ještě dřív než nenávratně poškodí mozek dítěte, tedy již v prvních dnech života (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

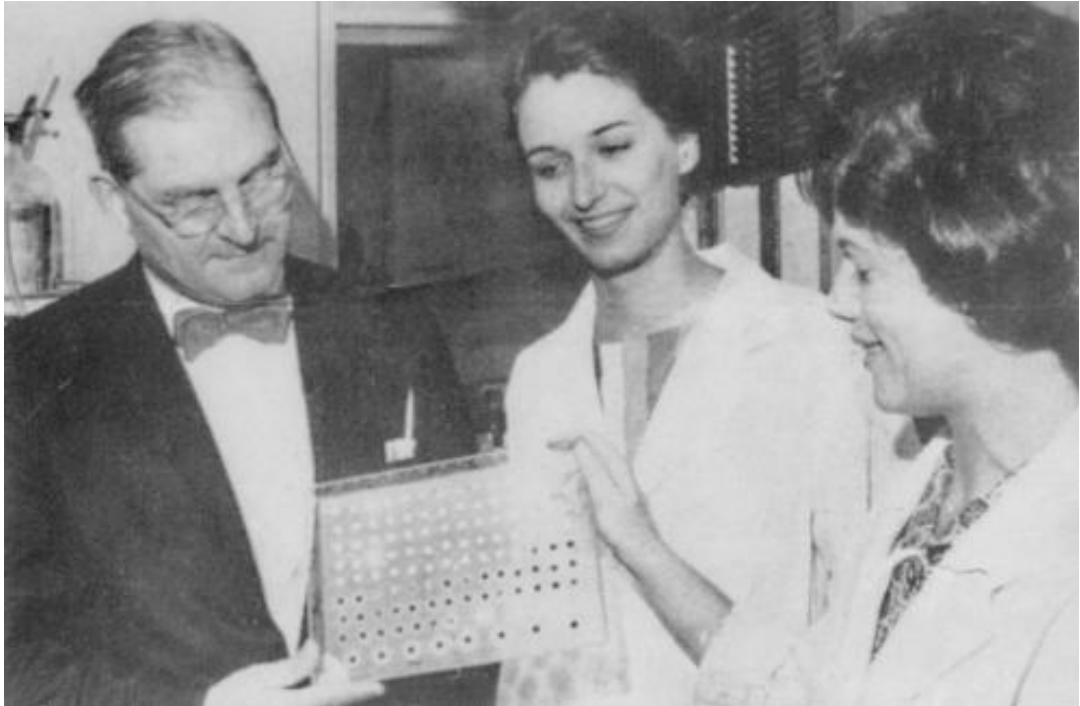
PKU je ve většině západních zemí detekována pomocí novorozeneckého populačního screeningu. Ten se ale mezi různými zeměmi a centry liší ve věku, kdy se screening provádí (2. - 10. den), v použité metodologii (Guthrieho mikrobiální inhibiční test, enzymatické techniky nebo tandemová hmotnostní spektrometrie) a v hladině Phe v krvi hodnocené jako pozitivní nález, vyžadující další vyšetření ($120 - 240 \mu\text{mol} / \text{l}$), v některých laboratořích se stanovuje také poměr $\text{Phe} / \text{Tyr} > 3$ (Fernandes, 2008).

Na počátku screening byl nejspolehlivější Guthrieho krevní test, v České Republice celoplošně zaveden roku 1975. V současnosti se provádí tandemová hmotnostní spektrometrie. Odběr krve se provádí vpichem do patičky, několik kapek kapilární krve se nanesou na filtrační papír a následně odešlou na screeningové vyšetření do laboratoře. Nejvhodnější doba na odběr je od 48 do 72 hodin po narození po pozření prvních bílkovin, aby se předešlo falešně negativním výsledkům (Leifer, 2004).

3.6.1 Historie novorozeneckého screeningu

Zakladatel novorozeneckého screeningu je profesor, který působil na univerzitě v Buffalu ve státě New York, Robert Guthrie (1916 – 1995). V roce 1963 vynalezl a následně zavedl úspornou, jednoduchou a spolehlivou metodu, fungující na inhibici růstu bakterií, pro novorozenecký screening PKU (Votava a Strnadová, 2008).

V roce 1967 byl prosazen zákon požadující screening fenylketonurie u novorozenců již v 37 státech. V bývalé ČSR byl zaveden celorepublikový screening PKU u novorozenců v roce 1975. Testovací soupravu, která by splňovala všechny kvality, jako originál Guthrieho testu se podařilo vyvinout Imuně v Šarišských Michalanech. Už ve zkušebním období 1970 - 1975 bylo objeveno prvních 78 dětí, u nichž se včas stanovila diagnóza a zahájila léčba. Tihle mladí dospělí dnes díky screeningu vedou zcela normální život. Celkem bylo od roku 1970 v České republice diagnostikováno 450 dětí s PKU (Hejčmanová, 2001b).



Obr. 6: Robert Guthrie. (Hejčmanová, 2001b)

3.7 Léčba PKU

V současnosti není možné PKU vyléčit, jelikož porucha je způsobena odchylkou v genetické informaci a tu není možno opravit. Genetická informace člověka je celoživotní, proto je PKU metabolickou poruchou na celý život. Můžeme ji ale úspěšně léčit. Pro úspěšnou léčbu je důležité splnit tři hlavní požadavky: co nejdříve nemoc odhalit, co nejpřísněji a co nejdéle dodržovat léčbu (Pazdírková a Komárková, 2010).

Léčba probíhá pomocí nízkobílkovinné diety, ale bohužel i ona skrývá své negativní stránky. Tato dieta je nefyziologická a výrazně omezující spoustu pro tělo důležitých látek. Pokud tyto látky při příjmu omezíme až pod určitou hranici, může to být velice nebezpečné. Příkladem jsou známé deficity různých stopových a minerálních prvků (anémie z nedostatku železa, ovlivnění funkce štítné žlázy z nedostatku jódu, osteoporóza z nedostatku vápníku), existuje i další řada látek, u kterých vznikají deficity jako například karnitin. Z tohoto důvodu má dietní léčba PKU dvě složky, které se mezi sebou doplňují. První složkou jsou potraviny s nízkým obsahem Phe. Druhou složkou je směs aminokyselin bez Phe obohacená o další složky živin jako minerály, stopové prvky, vitamíny apod. (Šťastná, 2001).

3.7.1 Principy diety

Hladina Phe v krvi musí být snížena omezením příjmu Phe v dietě, přičemž doporučené hladiny Phe v krvi jsou vztaženy k věku pacienta. K požadovanému omezení bílkovin je nezbytná semisyntetická dieta, jejíž složení je následující:

- Neomezená konzumace přirozených **potravin s velice nízkým obsahem Phe** (< 30 mg / 100 mg), jako například sacharidy, většina druhů ovoce a některé druhy zeleniny, med, sirupy, margaríny, rostlinné tuky a oleje, sádlo, cukr a cukrovinky.
- Speciální nízkobílkovinné potraviny, jako například speciální pečivo, mouka, těstoviny, rýže, mléko, vaječná náhražka, sušenky, corn flakes, čokoláda, strouhanka, majonéza, jogurt, nově i sýry a párečky. Bohužel speciální výrobky pro PKU dietu jsou velice drahé a špatně dostupné.
- Určité množství zvolených přirozených a vyrobených **jidel se středním obsahem Phe** (> 30 mg / 100 mg), jako například špenát, brokolice, některé druhy ovoce, brambory, houby, vybrané druhy speciálního chleba a těstovin.
- Určité množství směsi **aminokyselin bez Phe**, která je obohacená o minerály, vitamíny a stopové prvky. Směs aminokyselin bez Phe obohacenou o tyto tři složky, by měli být konzumovány co nejrovnoměrněji během dne.
- Naopak z jídelníčku by měla být vyřazena **jídla s vysokou koncentrací Phe** jako je maso, sýry, mléko, ryby, vejčička, jogurty, zmrzlina, rýže, obilí.
- Zcela nevhodné pro pacienty s PKU je **sladidlo aspartát** (L – aspartyl – L - fenylalaninmetyléster), který z 50 % obsahuje Phe, je například v light nápojích nebo žvýkačkách.
- **Lidské mléko** má poměrně malé množství obsahu Phe, k dispozici jsou také **kojenecké formule s aminokyselinami bez Phe**, obsahující odpovídající množství esenciálních mastných kyselin, minerálů a vitamínů. U kojenců se podává určité množství kojeneckých formulí bez Phe s následujícím kojením dle chuti.
- Pokud pacient s PKU při interkurentním onemocnění není schopen přijmout doporučenou stravu, je v průběhu tohoto období vyživován vysokoenergetickými tekutinami, které slouží k zastavení katabolismu tělesných bílkovin (Fernandes, 2008, Lhotáková a kol., 2012).






3.7.2 Dietní léčebné přípravky

Jak již bylo zmíněno základní složkou dietetické léčby při PKU, je bílkovinný (aminokyselinový) léčebný přípravek. Jelikož v přírodě neexistuje bílkovina bez Phe, je potřeba bílkoviny zařadit do jídelníčku v jiné formě. Všichni pacienti s PKU by měli tento léčebný přípravek pravidelně konzumovat, protože plní několik důležitých funkcí. Tělu dodává všechny aminokyseliny kromě Phe, dále dodává Tyr (který v těle za normálních podmínek vzniká z Phe), podporuje růst a obnovu tkání, dodává tělu energii, napomáhá snižovat hladinu Phe v krvi, některé bílkovinné náhražky zajišťují přísun vitamínů a minerálů. Jsou rozděleny do skupin podle složení, které odpovídá požadavkům jednotlivých věkových skupin. Dietní léčebné přípravky pro léčbu PKU nejsou samy o sobě plnohodnotnou potravinou a nemůže je užívat každý, proto jsou v zemích Evropské Unie řazeny mezi Potraviny pro zvláštní lékařské účely (MacDonald et al., 2004, Komárková a Hejčmanová, 2004a).

V běžných potravinách jako je maso, se nacházejí přirozené bílkoviny, jsou zde přítomny všechny aminokyseliny navzájem spojené chemickými vazbami. Oproti tomu v dietních léčebných přípravcích se nachází jednotlivé aminokyseliny bez Phe samostatně, takže je přeskočen proces štěpení chemických vazeb a do střeva přicházejí již přímo jednotlivé aminokyseliny, ty se rychleji vstřebají do krve. Aby tuto zvláštní formu bílkoviny mohl organismus dokonale využít, je důležité používat správný způsob podávání a ředění dietních léčebných přípravků (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

Způsob podávání a přípravy dietních léčebných přípravků

Aby byl dietní přípravek dobře stravitelný a snášenlivý je potřeba správně ho naředit, obvykle s vodou o pokojové teplotě. Návod na ředění dietního léčebného přípravku je uveden na obalu pouze u přípravků pro nejmenší, u ostatních se doporučuje alespoň 120 - 150 ml ředící tekutiny na každých 10 gramů přípravku. Pokud by byl roztok příliš koncentrovaný, nadměrně by zatěžoval žaludek a způsoboval nevolnosti či různé dyspeptické potíže (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

VĚK	DIETNÍ LÉČEBNÝ PŘÍPRAVEK
Od narození do 1 roku (ANALOG LCP, PKU 1 mix)	
Od 1. roku do 9. let (PKU2 mix, PKU2, P-AM2)	
Od 9 let do 15 let (P-AM3, PKU2)	
Od 15 let do dospělosti (P-AM 3, PKU3)	
Pro těhotné (PKU3, P-AM maternal)	
Pro doplňkové použití pro různé věkové skupiny > 9 let (PKU2 shake, PKU3 shake, Sinfenal)	

Obr. 7: Příklady dietních léčebných přípravků rozdělených podle věkových kategorií (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

Bylo dokázáno, že pokud vzroste celkový příjem bílkovin z léčebného přípravku, dochází ke zlepšení tolerance Phe ve stravě. Ve studii, která se tímto problémem zabývala, vedlo nižší množství bílkovinného (aminokyselinového) přípravku u dětí s PKU ke zvýšení hladin Phe v krvi. U některých dětí to vedlo k velmi špatným hladinám Phe v krvi. Proto se

zdá, že vyšší množství bílkovinného (aminokyselinového) přípravku hraje důležitou roli pro zachování dobrých hladin Phe v krvi. Také nerovnoměrné dávkování léčebného přípravku způsobuje odchylky od normálních hodnot Phe v krvi v průběhu 24 hodin (MacDonald et al., 2004). Není vhodné užívat léčebný přípravek jako samostatný chod stravy, nejvýhodnější je podávání po každé porci stravy, tím se každé původně nízkobílkovinné jídlo obohatí o bílkoviny a přiblíží se tak normální stravě. Dále je nutné denní dávku rozdělit nejlépe do 5 dílů, pokud by se léčebný přípravek konzumoval ve dvou či dokonce jedné denní dávce, byl by nesprávně využit a došlo by k nadměrnému zatěžování organismu (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

Druh a množství tohoto přípravku je proto stanoveno individuálně podle rad lékaře vždy s ohledem na potřeby dítěte. Konzumovat by se měl vždy po jídle ve třech až pěti denních dávkách a to vždy v náležité koncentraci ředění (Komárková, 2003).

Přípravky existují ve dvojitým provedení, první klasická sypká směs aminokyselin v prášku, obohacené o cukry, tuky, vitamíny, stopové prvky a minerální látky bez příchutě. A druhé moderní provedení, již hotová dávkovaná směs vyráběna pro určité věkové kategorie, přípravky jsou v práškové nebo tekuté formě a jsou ochucené (Lhotáková, 2009).

3.7.3 Pitný režim

Při PKU dietě je až 1 / 3 tekutin přijímaná v léčebných aminokyselinových přípravcích. Lépe je při dietě upřednostňovat mírně slazené nápoje (limonády, džusy, šťávy, čaje) pro splnění požadovaného množství energie (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.7.4 Cíl léčby

Cílem léčby PKU je udržovat hladinu Phe v krvi co nejblíže obvyklým hodnotám, pomocí diety se sníženým obsahem Phe. Důležitá je tato dieta v dětství, kdy se vyvíjí mozek a v těhotenství, hranice se tehdy pohybuje v rozmezí 2 - 6 mg / dl (120 - 360 μ mol / l) (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

Tab. 1: **Optimální koncentrace Phe v krvi mg / dl ($\mu\text{mol} / \text{l}$) pro všechny věkové kategorie**, předány z jednotlivých metabolických ambulancí (FNKV - Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, VFN - Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, FN Brno - Fakultní nemocnice Brno)

	FNKV	VFN	FN Brno
0 - 1 rok	2 – 4 (120 – 240)	1,7 – 4 (100 – 240)	2 – 4 max. 6 (120 – 240 max. 360)
1 - 3 roky	2 – 6 (120 – 360)	1,7 – 4 (100 – 240)	2 – 4 max. 6 (120 – 240 max. 360)
4 - 6 let	2 – 6 (120 – 360)	1,7 – 6 (100 – 360)	2 – 4 max. 6 (120 – 240 max. 360)
6 - 10 let	2 – 6 (120 – 360)	2 – 8 (120 – 480)	2 – 4 max. 6 (120 – 240 max. 360)
10 - 15 let	2 – 10 (120 – 600)	2 – 10 (120 – 600)	2 – 10 (120 – 600)
15 - 18 let	2 – 10 (120 – 600)	2 – 15 (120 – 900)	2 – 10 (120 – 600)
Starší 18 let	2 – 15 (120 – 900)	2 – 15 (120 – 900)	2 – 15 (120 – 900)
Příprava gravidita	2 – 4 (120 – 240)	2 – 4 (120 – 240)	2 – 4 max. 6 (120 – 240 max. 360)

(Puda, 2012)

Problémy s dietní léčbou

Mohou nastat 4 různé situace, týkající se přirozené stravy a dietních léčebných přípravků. První situace, kdy má člověk s PKU dostatečný příjem dietního preparátu, optimální množství a skladbu přirozené dietní stravy, je označována za ideální a v současnosti jedinou správnou variantu dietní léčby PKU. Phe se pohybuje v doporučeném rozmezí a tělo netrpí deficitem esenciálních aminokyselin, vitamínů a stopových prvků. Druhá situace, kdy má člověk s PKU dostatečný příjem dietního preparátu, ale zvýšený příjem Phe z přirozené stravy, způsobuje zvýšenou hladinu Phe v krvi a je možné že člověk přijímá zbytečně velké množství bílkovin, vitamínů a stopových prvků. Je nutné omezit příjem Phe z přirozené stravy, ne dietního preparátu, protože tato varianta může být nebezpečná. Další možnosti, která není ideální a může být nebezpečná, nastává tehdy, pokud člověk s PKU přijímá optimální množství a skladbu přirozené stravy, ale nedostatek denního preparátu. I když by se na první pohled mohlo zdát, že je vše v pořádku, jelikož se hladina Phe v krvi

pohybuje v doporučeném rozmezí, organismus nemá dostatečný příjem esenciálních aminokyselin, vitamínů či stopových prvků, deficit se ovšem neprojeví ihned. Poslední situace nastane tehdy, pokud člověk s PKU přijímá velké množství Phe v přirozené stravě a současně přijímá nedostatek dietního preparátu. V těle je vysoká hladina Phe a nedostatek esenciálních aminokyselin, vitamínů a stopových prvků, to může vést k poškození mozku. Nebezpečí je hlavně ve vysoké hladině Phe, jelikož pacient jen málo omezil příjem přirozené stravy a s ní přijímá včetně Phe i ostatní esenciální aminokyseliny, vitamíny a stopové prvky (Šťastná, 2001).

3.7.5 Léčba po narození

Věk dítěte, které přichází do nemocnice s podezřením na PKU, je obvykle 1 – 2 týdny. Dítě je buď kojené, nebo je na mléčné kojenecké výživě. V tuto chvíli je hladina Phe v krvi až desetinásobná oproti normě. Jakmile se potvrdí diagnóza PKU, léčba může začít (Komárková a Hejcmanová, 2004a).

Po příjmu dítěte k hospitalizaci na specializované lůžkové oddělení klinického pracoviště pro léčbu DMP je zpravidla jeho hladina Phe v krvi příliš vysoká, většinou nad 1200 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (20 mg / dl), je tedy nutné co nejdříve ji snížit na optimální hodnotu. Omezuje, případně se zastavuje kojení a namísto něj se zavádí léčebný dietní přípravek bez Phe určen přímo pro kojence. Pokles hladiny Phe v krvi po zastavení kojení je kolem 400 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (6,7 mg / dl) za den. Až se hladina Phe dostane do léčebného rozmezí, může se do stravy dítěte opět zavést mateřské mléko nebo umělá počáteční výživa. Množství mateřského mléka, které podáváme, se určuje podle tolerance na Phe, která je individuální a kolísá v závislosti na mnoha faktorech. Dietní léčbu určuje lékař a nutriční terapeut. Je důležité dodržet doporučené množství přirozené stravy (mateřské či počáteční mléko), jelikož se dítěti vyvíjí celý organismus a při překračování nebo snižování dávky riskujeme poškození mozkové tkáně dítěte. Hladina Phe v krvi se proto monitoruje každý týden (Lhotáková, 2012, Fernandes, 2008).

Kojeneckou výživu můžeme rozdělit na 2 hlavní období. První období je od 0 – 4 až 6 měsíců, výživa dítěte je výhradně mléčná, postupně přechází do druhého období, kde zařazujeme stravu pevnou (Komárková a Hejcmanová, 2004a).

3.7.6 Léčba v dětství

Při zabezpečování dietní stravy PKU od 1 do 3 roků dítěte je podle psychologů třeba dodržet čtyři hlavní zásady, při úspěšnosti je možné se vyhnout problémům, které by se mohly objevit v pozdějším věku. Za prvé je potřeba dětem připravovat pestrá jídla, zabránit tím vybíravosti v jídle a jednotvárnosti, která může vést k nevyváženému poměru některých živin. Jako další je důležitý vzhled, jídlo musí dítě zaujmout, dále se děti do jídla nesmí v žádném případě nutit, vyvolalo by to u nich nechutenství k jídlu. Jako poslední a velmi důležité je, aby rodina jedla u jednoho stolu. Potraviny, které jsou u dítěte s PKU nevhodná, se před ním zásadně nikdy neskrývají. Co se týče stravy, děti by měly jíst minimálně v pěti denních porcích. Základní součástí stravy je samozřejmě i speciální léčebný přípravek (Komárková, 2003).

Pravidelné monitorování hladiny Phe v krvi je základním prvkem léčby. Přičemž v prvních dvou letech života by mělo být jednou týdně, ve školním věku pak každý měsíc. Velký důraz je třeba brát na vzestup hladiny Phe v krvi jako reakce na interkurentní onemocnění, pokles příjmu energie, zpomalení růstu nebo snížení množství bílkovinné náhrady a zvýšení příjmu Phe. Velká Británie doporučuje udržovat hladinu Phe v rozmezí 120 - 360 $\mu\text{mol} / \text{l}$ až do školního věku, s nutností vyhnout se jak nedostatku, tak i přebytku Phe v krvi (Fernandes, 2008).

3.7.7 Léčba v dospívání

Jak již bylo zmíněno v období dětství, ale také dospívání je nejzákladnější pravidelný stravovací režim. Dorostenec musí přijímat dostatek energie, aby dokázal ideálním způsobem využívat přijímané aminokyseliny z dietních léčebných přípravků a současně si udržet stabilní nízkou hladinu Phe v krvi. Je důležité pravidelně konzultovat s dietní sestrou energický příjem, popřípadě upravovat jídelníček tak, aby byl energicky a chuťově vyhovující. Dostatečný příjem energie a s tím související pocit sytosti má i důležitý psychologický význam a to menší pokušení vzít si potravinu nevhodnou pro PKU dietu (Komárková a Hejčmanová, 2004a).

Dospívání je velice citlivý věk, spojený s odmítáním uznaných hodnot. Dospívající by měli mít možnost získávat různé informace o své dietě a šanci zasahovat do svého jídelníčku. V dospívajícím věku čekají různá pokušení k nedodržení diety, jako je třeba cestování, stravování mimo domov a různá grilování s přáteli, je tedy potřeba si předem připravovat jídlo a nezapomínat na aminokyselinové směsi. Dospívající si také musí dávat pozor na alkohol,

některé alkoholické nápoje obsahují vyšší množství Phe. Nejnebezpečnější je nechtěné těhotenství, dívka s PKU nesmí otěhotnět, pokud nedrží přísnou dietu (Komárková a Hejčmanová, 2004a, Procházková a kol., 2005).

Problémy v léčbě PKU

Dlouhodobým problémem u dětí i dospělých s PKU je snížená kostní denzita. Přestože základní příčina nebyla stále objasněna, předpokládá se, že na vině může být nevyhovující příjem živin a následný deficit základních minerálů a vitamínů (kalcia, fosforu, vitamínu D) či vysoká hladina Phe zabraňující normální mineralizaci kostní. Za normální průběh vývoje kostí může několik odlišných faktorů včetně genetických (80 %), výživy, hormonálních vlivů či tělesné aktivity. Mineralizace kostí probíhá z části v dětství a vrcholí v období adolescence, kde člověk získává 40 - 50 % kostní denzity. V současnosti se všeobecně doporučuje dospívajícím a dětem s PKU zajistit dostatečný příjem minerálů a vitamínů pomocí předepsaných přípravků a dodržování tělesné aktivity (Marsden, 2007).

Také se uvádí, že i přes včasnou diagnostiku PKU a okamžité zahájení dietního postupu, je u některých pacientů zjišťován deficit v oblasti inteligence, jemné motoriky, výkonnosti a pozornosti ve srovnání s kontrolní populací. Dále bylo zjištěno, že tyto funkce jsou častěji narušeny zvláště u pacientů se zvýšenými hladinami Phe v krvi a jejich častým kolísáním. Výsledky této studie poukazují na důležitost kvalitní diety PKU a častých kontrol Phe v krvi ve všech věkových kategoriích, tedy nejen v prvních 6 letech života, ale také ve školním a dospívajícím věku (Cappelletti et al., 2013).

Za zmínku stojí i vyšší výskyt obezity ve skupině nemocných PKU, který je dokonce významně vyšší ve srovnání se zdravou populací. Obezita se projevuje již v mladším školním věku a postupně s věkem se procento obézních zvyšuje. Nejvyšší procento obézních bylo zaznamenáno ve skupině dospělých, kteří ukončili PKU dietu a přešli na normální stravu. Za rizikové faktory pro vznik obezity u nemocných PKU je považován vysoký příjem sacharidů či tuků. Při přechodu na normální stravu je to především velký nárůst zejména energetické hodnoty stravy (Komárková a Hejčmanová, 2004b).

3.7.8 Léčba v dospělosti

Dospělí lidé s PKU na celém světě, si nejčastěji kladou otázku, zda má smysl pokračovat v poměrně náročné PKU dietě také v dospělosti, kdy jsou mozkové buňky zcela

vyvinuté. Lékaři a další odborníci se shodují na tom, že nejlepší je v dietě pokračovat po celý život, bohužel ne každý dovede tento svůj názor podepřít přesvědčivými argumenty (Hoedt et al., 2011).

Dodržování této diety je sice omezující, avšak pro získání vyšší úrovně vzdělání a lepšího sociálního zařazení pacientů s PKU, tedy dobrého zaměstnání či vyššího platu, je zcela nezbytné. Tato dieta není tak přísná jako v prvních letech života, ale nelze však hovořit ani o volné dietě. Důležité je dosáhnout u každého dospělého pacienta s PKU hodnot Phe v terapeutickém rozmezí (600 – 1000 $\mu\text{mol} / \text{l}$). Dietní omezení je u každého pacienta individuální, závisí jednak na toleranci organismu k Phe i na typu mutace v genu pro PAH a její zbytkové aktivitě. Tuto dietu je klasicky nutné doplnit potřebným množstvím dietního léčebného preparátu (Paterová, 2004).

3.7.9 Problémy při nedodržování diety v dospělosti

Důležité je podotknout, že při jednorázovém porušení PKU diety v tomto věku nevede ke změnám, které by člověk ihned pocítil. Účinek zvýšených hladin Phe má chronický charakter. Bylo popsáno mnoho případů, kdy se u dospělých s PKU po ukončení diety rozvinuly různé neurologické, psychologické či psychiatrické problémy. U těchto případů bohužel většinou chybí podrobné informace nutné k podrobnější analýze. Tyto případy zajisté nelze podceňovat, nicméně není možné je automaticky aplikovat na situaci každého dospělého s PKU. Je nesporné, že hlavní příčinou je příliš vysoké množství Phe v krvi, čímž vzniká pro buňky nepřírozené prostředí, které může negativně ovlivnit jejich fungování. Člověk s dietou i bez diety, by neměl myslet na své zdraví jen v přítomnosti, ale také do budoucna, proto je obecně doporučováno dodržovat tuto léčebnou dietu co nejdéle, nejlépe celoživotně (Hejčmanová, 2004).

Podle různých studií se u dospělých s PKU, kteří přešli na normální stravu, se začaly objevovat symptomy zahrnující změny nálady, neschopnost koncentrace, zhoršení krátkodobé paměti, špatný prospěch ve škole, neschopnost vydržet ve výkonu zaměstnání, svalovou slabost, třes, špatné osobní vztahy, silné migrény, schizofrenie či krvácivý ekzém. Ačkoliv ne všechny problémy mohou být zapříčiněny vysokými hladinami Phe v krvi, pokud však vycházíme ze znalostí o Phe a lidském těle, je vysoce pravděpodobné, že všechny tyto problémy s ní souvisí. Různé studie ukázaly, že někteří jedinci s PKU při dlouhodobém zvýšení Phe v krvi jsou zranitelnější a někteří naopak odolnější proti těmto postižením. Bohužel zatím neexistuje žádný způsob, jak tyto osoby rozpoznat. Pravděpodobná je mimo

jiné i souvislost se specifickými genovými mutacemi, zatím ale není jisté, které mutace nebo kombinace mutací vedou k největší zranitelnosti (Schuett, 2002).

Odpověď na otázku, jak vlastně může vysoká hladina Phe v krvi zhoršovat kvalitu života dospělého člověka, můžeme najít ve studii, která se uskutečnila v Nizozemsku v roce 2011. Tato studie potvrdila, že nedodržování PKU diety a tím zvýšená koncentrace Phe v krvi má negativní vliv na náladu a také na schopnost soustředění u pacientů s PKU. Pacienti, kteří dodržovali PKU dietu a měli tedy hladinu Phe v krvi nižší, udávali v průměru významně lepší náladu oproti pacientům, kteří PKU dietu nedodržovali a měli tedy hladinu Phe v krvi vyšší. Tento účinek pozorovali i jejich rodinní příslušníci. Navíc účastníci s nižšími hladinami Phe pozorovali také větší schopnost soustředění. Díky tomu můžeme říct, že PKU dieta v dospělém věku velmi pozitivně ovlivňuje kvalitu života a psychickou výkonnost pacientů s PKU (Hoedt et al., 2011).

Za zmínku stojí také další studie, kde bylo zjištěno, že vysoká hladina Phe v krvi negativně ovlivňuje funkci mozku u lidí s PKU a vede k neurologickým problémům. Případ se týká 19-ti letého muže s PKU, který byl po opuštění PKU diety přijat se splasticitou (vysoké napětí ve svalech a svalových skupinách) v kolenu, hodnocenou stupněm 4 (napětí tak vysoké, že pohyb nelze provést aktivně ani pasivně) podle Aschworthovi stupnice. Pohyb v kolenu byl omezen v důsledku zkrácení a ochromení svalu. Hladina koncentrace Phe v krvi byla zvýšená a plazmatická hladina vitamínu B₁₂ byla nízká. Po zahájení PKU diety a rehabilitačním programem byla plasticita snížena na stupeň 1 (lehce zvýšené napětí, když je končetina pokrčená nebo natažená) a pacient mohl znovu chodit bez pomoci (Soyupek et al., 2009).

3.8 Mateřská fenylketonurie

Díky včasné diagnóze a léčbě, má dnešní generace dospívajících a mladých dospělých s PKU to štěstí, že mohou růst, studovat, pracovat a zcela normálně se zapojovat do společnosti stejně jako jejich zdraví vrstevníci. Se svými partnery plánují založení rodiny a zajímají se o to, s jakou pravděpodobností mohou očekávat zdravého potomka, který nebude trpět PKU a co pro to mohou udělat (Hejmanová, 2001c).

3.8.1 Pravděpodobnost zdravého potomka

Nejčastěji pokládaná otázka je, zda může mít člověk s PKU děti, které by samy PKU neměly. Odpověď zní ano, člověk, který trpí PKU, může mít zdravé dítě, které by PKU netrpělo, avšak je potřeba splnit určitou podmínku. Tato podmínka je zdravý partner, který

netrpí PKU, ale není ani jejím přenašečem. Ze statistiky vyplývá, že každý čtyřicátý zdravý člověk je přenašečem vloh pro PKU. Zda je člověk přenašečem této vloh nebo je zcela zdravý, je dnes možné odhalit díky moderním genetickým metodám, využívá se zde přímo genová analýza. Vyšetření je možné si vyžádat buď v příslušném metabolickém centru nebo v nejbližší genetické poradně. Pokud vyšetření prokáže, že zdravý partner není přenašečem vloh pro PKU, potomci tohoto páru nebudou mít PKU, ale budou přenašeči této vloh. Pokud by partner byl přenašečem, je pravděpodobnost, se kterou by se páru narodilo dítě s PKU vysoká. V tom případě je partnerům k dispozici diagnostika PKU, z odebraných choriových klků nebo plodové vody, ještě před narozením dítěte. Pokud pár odmítne genetické vyšetření a nebude vědět, zda je zdravý partner přenašečem PKU nebo ne, měl by počítat s 1 - 2 % možností narození dítěte s PKU, oproti tomu u zdravého páru v běžné populaci je pravděpodobnost 0,01 %. Zmíněné riziko vychází z výpočtů, ale i z praktických závěrů z mezinárodní studie zabývající se mateřskou PKU (Hejzmanová, 2001c).

3.8.2 Syndrom maternální fenylketonurie

Někteří lékaři pozorovali, že u žen s PKU, které v těhotenství nedodržovaly PKU dietu a jedly normální stravu nebo dodržovaly jen volnou PKU dietu, se častěji objevovaly spontánní potraty (ve 24 %). Pokud k potratu nedošlo, objevovaly se u takto narozených dětí různé problémy. K nejčastějším patří mikrocefalie, tj. malý obvod hlavy, u dalších se objevovaly vrozené vývojové vady, nejčastěji srdeční vady. Problémy se také vyskytovaly již při těhotenství, jako například zpomalení růstu plodu v děloze a tím způsobená nízká porodní hmotnost. Časté bylo i opoždění ve vývoji jak mentálním, tak pohybovém (Pazdírková a Komárková, 2010).

Byly také pozorovány stejné vývojové vady v obličeji jako u fetálního alkoholového syndromu s malými očními štěrbinami, epikanty (kožní řasa překrývající vnitřní koutek oka) a tenkým horním rtem. Ve vyšší frekvenci se také mohou vyskytnout další malformace, jako například rozštěp rtu a patra, atrézie jícnu, malrotace střeva, exstrofie močového měchýře a oční defekty (Fernandes, 2008).

Bylo dokázáno, že původ těchto problémů je ve vysoké hladině Phe v krvi těhotné ženy. Funkci placenty lze přirovnat k houbě, která nasává co nejvíce živin od matky, které pak putují krví až k plodu. Za normálních okolností slouží tento proces k ochraně nenarozené dítě. V případě matky s PKU vzniká problém, jelikož v krevním oběhu plodu je přítomno až dvojnásobné množství Phe, než v krvi matky. Poškození plodu nastává bez ohledu na to, zda

se v děloze vyvíjí dítě bez či s PKU. Jako syndrom maternální neboli mateřské PKU (MPKUs) označujeme poškození plodu v době jeho vývoje v děloze vlivem vysoké hladiny Phe v krvi matky (Pazdírková a Komárková, 2010).

I když teratogenní vliv Phe na nenarozené dítě matky s PKU byl zjištěn již před více než 40 lety, MPKUs bylo veřejností uznáno až po zveřejnění diplomové práce autorů Lenkeho a Levyho v roce 1980 (Fernandes, 2008). Studie v roce 1984 pokračovala pod vedením Richarda Kocha z USA a o rok později se do ní zapojily centra z USA, Kanady, Rakouska a Švýcarska. Záměr této studie bylo zjistit, zda dieta s nízkým obsahem Phe snižuje riziko poškození plodu u žen s PKU. Výsledky byly publikované v odborném tisku v roce 2000. Bylo pozorováno 574 těhotných žen s PKU, z toho 412 těhotenství skončilo narozením živého novorozence. Výsledky studie potvrzují domněnku o tom, že nejlepší podmínkou jak ochránit nenarozené dítě před nepříznivým vlivem vysokých hladin Phe, je včasné zahájení diety a snížení hladiny Phe do co nejvýhodnějšího rozmezí a to nejenom v průběhu těhotenství, ale ještě před jeho začátkem (Hejčmanová, 2001c, Procházková et al., 2005). Porovnání Lenkeho a Levyho studie se studií Kocha z roku 2003 je uvedeno v tab. 1 (Fernandes, 2008).

Tab. 2: **Výsledky těhotných žen s klasickou PKU** (bez PKU diety, hladina Phe v krvi > 1200 $\mu\text{mol} / \text{l}$). V porovnání s daty Lenkeho a Levyho (1980), zde bylo léčeno 0,5 % těhotných a Kocha (2003), zde bylo 26 % těhotných léčeno nekoncepčně, 46 % od 1. trimestru a 9 % od 2. trimestru.

	Neléčené (34)	Léčené (35)
Mentální retardace	92 %	28 %
Mikrocefalie	73 %	23 %
Vrozená srdeční vada	12 %	11 %
Porodní hmotnost < 2,5 kg	40 %	21 %
Spontánní potrat	24 %	17 %

(Fernandes, 2008)

3.8.3 Plánování těhotenství u žen s PKU

Každé dítě by mělo být chtěné, avšak význam plánování potomka je u žen s PKU dvojnásobně důležitý než u žen bez PKU. A to nejen, aby jejich dítě bylo chtěné, ale hlavně mělo ty nejlepší podmínky pro správný růst, vývoj a bylo zdravé (Pazdírková a Komárková, 2010). Rodiče dětí s PKU by měli být co nejdříve informováni o maternální PKU. Mladým

dívčkám by se tento problém měl jednoduše vysvětlovat již v raném věku a po dosažení jejich reprodukčního období by jim mělo být poskytnuto genetické poradenství. Cílem je poskytnout potřebné informace o genetice PKU. Dále zdůraznit nutnost udržování blízkého kontaktu s metabolickým centrem až do dospělého věku, hlavně proto, aby se mladé ženy měly kam obrátit s jakýmkoliv problémy. Důležité je také s dívkami hovořit o antikoncepci, aby se zamezilo nechtěnému těhotenství. Pokud by dívka otěhotněla při normální stravě, měla by co nejdříve kontaktovat kliniku a nečekat do pokročilého těhotenství. Jak víme ze zkušeností, nejúspěšnější jsou plánovaná těhotenství, u kterých měly ženy v procesu poradenství a dietní léčby podporu u svého partnera (Fernandes, 2008).

3.8.4 Příprava na těhotenství

Jak víme jídelníček, který musí dodržovat ženy s PKU v období těhotenství, je o moc přísnější, než ten v období dospívání a dospělosti. Nejdříve je proto u žen plánujících těhotenství nutné výrazně snížit hladinu Phe pomocí přísné diety. Příprava na těhotenství, tzv. prekoncepční příprava, trvá zpravidla 3 až 6 měsíců. Budoucí matka se zde učí sestavovat si jídelníček s odpovídajícím množstvím Phe a energie, seznamuje se znovu se surovinami ze kterých může uvařit dietní stravu. Současně si také zvyká na nový jídelníček a na dietní léčebné přípravky určené pro těhotné ženy. Příprava by měla proběhnout pod dohledem odborníků z metabolického centra, žena může využít buď krátké hospitalizace, během níž proběhne podrobné dietní poradenství či opakovaně docházet na edukační ambulantní návštěvu. Součástí přípravy jsou pravidelné kontroly hladiny Phe v krvi, prováděny obvykle jedenkrát za jeden až dva týdny. Podle výsledků se dále upravuje množství Phe v jídelníčku. V tomto období je třeba dosáhnout ustálení hladin Phe do žadoucích rozmezí 2 – 4 mg / dl (120 – 240 μmol / l). Toto rozmezí představuje ideální stav pro plod, který se začne vyvíjet v děloze. Má zde ty nejlepší podmínky k růstu a vývoji, tudíž již nic nebrání začátku těhotenství (Pazdírková a Komárková, 2010, Hejcmanová, 2001c).

3.8.5 Vedení léčby v těhotenství

V těhotenství je důležité dále udržovat hladinu Phe v krvi v žadoucím rozmezí a to hlavně v prvních třech měsících těhotenství, kdy je nejvyšší riziko poškození plodu. Četnost měření hladiny Phe v krvi se proto zvyšuje na třikrát týdně. Dále je důležité kontrolovat hmotnostní přírůstek těhotné. V metabolickém centru se proto v šesti až osmi týdenních

intervalech kontroluje přírůstek hmotnosti, nutriční stav některých stopových prvků a celková kontrola hladiny Phe. Hodnocení hmotnosti je důležité, protože úbytek hmotnosti je spojen se ztrátou kontroly Phe (Maillot et al., 2007).

V druhé polovině gravidity nastává období, kdy se do látkové přeměny budoucí matky zapojuje i rostoucí plod. Po 20. – 22. týdnu těhotenství tedy můžeme pozorovat zvyšující se toleranci Phe, je tedy možné postupně zvyšovat příjem Phe. Ke konci těhotenství se příjem Phe pohybuje až okolo 800 mg Phe denně (Komárková a Hejcmanová, 2004).

V těhotenství se u ženy s PKU / HPA provádí obvyklé kontroly u gynekologa, který by měl úzce spolupracovat s metabolickým centrem a zároveň být důkladně seznámen s problematikou PKU. Kromě těchto kontrol je vzhledem k riziku MPKU doporučeno provádět i podrobné ultrazvukové vyšetření plodu zaměřené na vrozené vývojové vady ve 12., dále pak ve 20. – 22. a nakonec ve 30. – 32. týdnu gravidity. Toto vyšetření provádí specialista (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.8.6 Léčba PKU po porodu

Po porodu mohou ženy s PKU své dítě normálně kojit. Jejich výživa musí být plnohodnotná, stejně jako výživa kojících matek bez PKU. Většina žen se vrací k takové formě diety, kterou dodržovaly před těhotenstvím a užívají léčebné přípravky, na které jsou zvyklé. Phe do mateřského mléka ženy s PKU proniká jen v malém množství a nemá na dítě žádný vliv, pokud samo PKU netrpí. 2. – 3. den po narození se stanovuje hladina Phe a Tyr v krvi dítěte, dále se posílá suchá krevní kapka na povinný screening. Jde o dvojitou kontrolu, pokud se potvrdí, že dítě PKU netrpí, pokračuje se v kojení a později v normální stravě. Jestliže se u dítěte potvrdí PKU, začínáme s PKU dietou co nejdříve (Pazdírková a Komárková, 2010).

3.9 PKU dieta

V dnešní době a i blízké budoucnosti existuje jen jediný způsob léčby PKU a tou je eliminační dieta, která přísně omezuje příjem Phe. I přes to, že se objevují nové možnosti léčby PKU, tato varianta je stále nejdokonalejší a nejspolehlivější. Jak již bylo uvedeno, cílem diety je udržovat hladinu Phe v krvi v hodnotách, které jsou v souladu s doporučenými optimálními koncentracemi vztažené k věku pacienta uvedenými v tabulkách. Abychom těchto cílů dosáhli, musíme ve stravě podávat jen takové množství Phe, které je daný pacient

schopen v látkové přeměně zpracovat. V praxi to znamená ve stravě snížit množství přirozených bílkovin u dítěte asi na 15 % a zbytek doplnit v podobě léčebných přípravků (Komárková a kol., 2013; Lhotáková, 2012).

Tolerance Phe se mezi jednotlivými pacienty s PKU liší. Většina z nich může bez následků přijmout asi 250 až 450 mg Phe denně. Po přepočtení je to asi 5 - 9 g proteinu denně, toto množství je obsaženo například již v 1,5 až 3 plátcích chleba (Camp at al., 2012).

Základem pro přípravu stravy nemocných s PKU (dětí, dospívajících a dospělých) jsou potraviny s nulovým či velmi nízkým obsahem Phe, dále v omezeném množství potraviny se středním obsahem Phe. Z jídelníčku jsou vyloučeny všechny potraviny bohaté na bílkoviny. Tuky a cukry je sice možné zařazovat bez omezení, je ale důležité přihlídnout k racionálnímu složení stravy (Komárková a kol., 2013).

3.9.1 Jak na PKU dietu

Jen výjimečně je na potravinářských výrobcích uveden údaj o obsahu Phe. Tuto potřebnou informaci lze orientačně získat za pomoci jednoduchého výpočtu. Postupuje se ve dvou krocích, kdy první krok je zjistit, kolik bílkoviny (v gramech) výrobek obsahuje. Ve většině případů uvádí výrobce obsah bílkoviny ve 100 gramech výrobku. Pro zjištění celkového množství bílkoviny ve výrobku, je tento údaj výchozí. Například výrobce uvádí, že 100 gramů jogurtu obsahuje 3,8 g bílkovin, přičemž celé balení jogurtu váží 150 g. K výpočtu kolik bílkovin bude obsahovat celé balení jogurtu, jestliže výrobek váží více nebo méně než 100 g, použijeme výpočet:

$$\begin{array}{l} 100 \text{ g} \dots\dots\dots 3,8 \text{ g bílkovin} \\ \underline{150 \text{ g} \dots\dots\dots x \text{ g bílkovin}} \\ \text{Výpočet : } x = 150 / 100 \times 3,8 = 5,7 \text{ g} \end{array}$$

Z tohoto výpočtu vyplývá, že jedno balení jogurtu o obsahu 150 gramů obsahuje asi 5,7 g bílkovin.

Dalším krokem je, že vypočítaný počet gramů se vynásobí obsahem Phe. Tento obsah Phe je různý pro každý druh bílkovin v potravinách, jelikož každá bílkovina obsahuje odlišné množství Phe. Tato hodnota se zjistí ve speciálních potravinových tabulkách pro nízkobílkovinnou dietu. Například 150 g jogurtu obsahuje 5,7 g bílkoviny. Jogurt obsahuje mléčnou bílkovinu, která má zastoupení Phe 5,1 %, v jednom gramu mléčné bílkoviny je tak

obsaženo 51 mg Phe. Tedy 5,7 g bílkoviny je $5,7 \times 51 = 290$ mg Phe. Výsledkem je, že jedno 150 gramové balení tohoto jogurtu obsahuje přibližně 290 mg Phe (Komárková, 2001).

Existuje ještě druhá možnost, jak vypočítat Phe z potravin, ta se používá v krajních případech, pokud není k dispozici tabulka s orientační informací o obsahu Phe. Používají se při něm univerzální čísla, tedy že 1 gram bílkoviny obsahuje 50 mg Phe. Postup je stejný jako při prvním způsobu výpočtu, vypočítá se, kolik gramů bílkovin výrobek obsahuje. Obsah Phe ve výrobku se pak zjistí tak, že se počet gramů násobí padesáti. Ať už pacient použije první či druhý způsob výpočtu Phe v potravině, nezíská tak úplně přesnou informaci, ale pouze orientační (Komárková a Hejčmanová, 2004).

3.9.2 Výběr potravin při PKU dietě

Potraviny při PKU dietě dělíme na vhodné, omezené a nevhodné.

Potraviny vhodné

Tyto potraviny nazýváme také jako potraviny s nulovým nebo velmi nízkým obsahem Phe. Obsahují méně než 30 mg Phe v 100 gramech potraviny. Pokud jsou užívány v malém množství, mohou být ve výpočtu denního příjmu Phe ignorovány, pokud se množství porce zvýší, je nezbytné je do tohoto výpočtu zahrnout. Zahrnujeme do nich sacharidy, některé druhy ovoce a zeleniny, speciální produkty pro PKU (Fernandes et al., 2008).

Řadíme mezi ně potraviny jako:

- Cukr a cukrovinky: med, ovocné želé, fondán, tvrdé kyselé bonbóny, ovocné lipo, ovocná lízátká, žvýkačky slazené cukrem.
- Nápoje: šťávy, džusy slazené cukrem, sirup a ostatní druhy slazených nápojů.
- Ovoce: blumy, brusinky, broskev, granátová jablka, jablka, hrušky, nektarinky, papája, višně, meloun, ananas, hroznové víno, citrón, švestky.
- Ovocné výrobky: přesnídávky, kompoty, džemy, marmelády, povidla, ovocné nemléčné zmrzliny, dřeně.
- Zelenina: salátová okurka, hlávkový salát, řapíkatý celer, rebarbora.
- Tuky: máslo, sádlo, Perla, Rama, Flora, Hera, rostlinné oleje.
- Speciální nízkobílkovinné potraviny: mouky, pečivo, těstoviny, rýže, mléko, vaječné náhražky, piškoty, sušenky, wafle, porn flakes, čokoláda, strouhanka,

krupice, majonéza, dresingy a řada dalších dostupných potravin (Komárková a kol., 2013).

Tab. 3: Průměrný obsah Phe a bílkovin ve vybraných potravinách s nulovým nebo nízkým obsahem Phe.

Druh potravin (100 g)	Phe (mg)	Bílkoviny (g)
Ananas	13	0,5
Jablko	15	0,3
Meloun vodní	16	0,6
Džem (dle ovoce)	6 – 18	0,3 – 0,6
Okurka salátová	14	0,6
Rebarbora	18	0,6
Mouka pro PKU, Bezgluten	3,3	0,36
Mouka pro PKU, Apromix PLUS	6	0,3
Náhražka vajec pro PKU, Bezgluten	7,3	0,3
Krakovské těstoviny pro PKU, Bezgluten	10,6	0,3
Chléb bílý SHS Loprofin	12	0,3
Houska SHS bez sypání	12	0,3
Houska SHS kořeněná křupavá	17	0,6
Těstoviny SHS Loprofin	10	0,4
Cukr	0	0
Rostlinné oleje	0	0
Margarín v průměru	7	0,1

(Komárková a Hejčmanová, 2004)

Potraviny omezené

Přirozené a vyrobené potraviny se středním obsahem Phe, u kterých je obsah Phe větší než 30 mg na 100 gramů potravin. Ve Velké Británii je užíván systém „výměny bílkovin“, kde v 1 g přirozené bílkoviny obsahuje přibližně 50 mg Phe (Fernandes et al., 2008).

Řadíme mezi ně potraviny jako:

- Brambory a bramborové výrobky: důležitá součást PKU diety, jídelníčku dodává pestrost a u PKU pacientů jsou velice oblíbené, v různých odrůdách se ale obsah Phe liší, pro výpočet se používá průměrná hodnota.
- Rýže, houby.
- Ovoce: banány, avokádo, pomeranče, mandarinky, grep, meruňka, kiwi, maliny, ostružiny.
- Zelenina: brokolice, rajčata, špenát, kedlubna, karotka, cibule, kapusta, zelí, růžičková kapusta, květák, sterilovaný hrášek, kukuřice, zelené fazolky, červená řepa.
- Ostatní: kečup, hořčice, majonéza, tatarská omáčka.
- Cukrovinky: banánek v čokoládě, marschmalow, cukrová rýže, nízkobílkovinná čokoláda, rumové pralinky, Deli s rozinkami (Komárková a kol., 2013).

Tab. 4: Průměrný obsah Phe a bílkovin ve vybraných potravinách se středním obsahem Phe.

Druh potravin (100 g)	Phe (mg)	Bílkoviny (g)
Brambory	100	2
Topinambury	84	2,4
Rýže loupaná vařená	115	2
Banán	65	1,3
Mandarinka	49	0,9
Pomeranč	42	0,9
Brokolice	119	3,3
Květák	90	2,4
Kukuřice	157	3,5
Rajčata	47	1,1
Hřib Kozák	63	2,5
Žampion	110	3,3
Kečup	53	2,5
Majonéza	51	1,3
Hořčice polotučná	183	4,2
Tatarská omáčka	183	3

(Komárková a Hejčmanová, 2004a)

Potraviny nevhodné

Řadíme sem potraviny s vysokým obsahem Phe. Tyto potraviny jsou buď zcela vyloučeny, nebo jsou do jídelníčku zařazeny jen v malých dávkách, u nichž obsah Phe nepřesahuje 300 mg (6 g bílkovin) na 100 g potravin (Fernandes et al., 2000).

Řadíme mezi ně potraviny jako:

- Maso: drůbeží, králík, vepřové, hovězí, telecí, skopové, zvěřina, ryby, vnitřnosti, sójové maso – u masa jsou různé hodnoty Phe podle obsahu tuku, se zvyšujícím se obsahem tuku je hodnota Phe v mase nižší.
- Masné výrobky: celý sortiment uzenin (měkké i trvanlivé salámy, klobásy, párky, šunka, tlačěnka, jitrnice, jelita, paštika), masové konzervy.
- Vejte: celá vejce, bílek, žloutek, sušené vejce.
- Luštěniny: čočka, fazole, hrách, cizrna, sója a produkty z nich.
- Mléko a mléčné výrobky: sýry, tvaroh, jogurty, sušená mléka, zmrzliny, fermentované mléčné výrobky – čím větší obsah tuku, tím menší množství Phe.
- Pečivo: rohlíky, housky, dalaňky, bagety, chléb, veka, toustový chléb tmavý i světlý, sladké pečivo – koblihy, croissanty, šátečky, koláče, bábovky, buchty, zákusky, strouhanka, trvanlivé pečivo (piškoty, křehké chleby, křupky, slané tyčinky a jiné slané pochutiny).
- Cukrovinky: mléčná i hořká čokoláda a čokoládové bonbóny, želatinové bonbóny, sušenky, oplatky, lékořicové bonbóny, keksy, čokoládové pomazánky (nutela).
- Ořechy: patří sem všechny druhy ořechů.
- Sušené ovoce: meruňky, švestky, rozinky, banán, ananas, kokos
- Obiloviny: mouka a krupice - pšeničná, žitná, sójová, ovesná, kukuřičná, rýžová, ovesné vločky, těstoviny (vaječné i bezvaječné), corn flakes a jiné cereální výrobky, knedlíky z prášku (houskové i bramborové).
- Nápoje a potraviny s označením light: slazené umělým sladidlem aspartamem.

Tab. 5: Průměrný obsah Phe a bílkovin ve vybraných potravinách s vysokým obsahem Phe.

Druh potravin (100 g)	Phe (mg)	Bílkoviny (g)
Maso hovězí do 10 % tuku	778	29
Maso hovězí 15 – 24 % tuku	670	16,3
Maso vepřové – kýta	722	16,4
Maso kuřecí	948	20,4
Salám Poličan	1210	26,9
Salám šunkový	756	16,8
Párky drůbeží	846	18,8
Vejce – celé	709	14
Vejce – bílek	760	11,3
Vejce – žloutek	790	16,1
Čočka vařená	440	7,4
Jogurt bílý	348	6,2
Tvaroh nízkotučný	1308	18,8
Tvaroh plnotučný	580	10,0
Sýr ementál 45 % tuku	1560	28,7
Čokoláda mléčná	400	9,1
Rohlík obyčejný	253	9,5
Chléb bílý	420	7,6
Těstoviny vaječné	489	12,1
Ovesné vločky	780	12,5
Sója	1033	43,8
Ořech vlašský	660	14,4
Ořech burský	1540	25,3

(Komárková a Hejčmanová, 2004a)

PKU a light potraviny

Aspartam byl poprvé schválen jako sladidlo a látka zvýrazňující chuť v roce 1983. Dnes je to nejznámější a nejrozšířenější umělé sladidlo. Během trávení se aspartam rozkládá na 2 aminokyseliny a metanol, tedy asi 50 % Phe, 40 % kyseliny asparagové a 10 % metanolu. Z toho vyplývá, že aspartam je nevhodné sladidlo pro pacienty PKU. Výrobci by měli tyto

potraviny označit jako nevhodné pro fenylketonuriky nebo obsahuje Phe, ale bohužel ne vždy je toto pravidlo dodržováno. Proto by pacienti s PKU měli být obezřetní u výrobků označovaných jako light (Lhotáková a kol., 2012).

3.10 Alternativní možnost léčby PKU

I když je dietní léčba PKU vysoce úspěšná a nabídka PKU potravin se stále zvyšuje, u některých jedinců nejčastěji adolescentů se setkáváme s neochotou spolupracovat. Dieta je navíc obtížná a potraviny pro PKU drahé. Je tedy snaha o to vyvinout přijatelnější formu léčby (Fernandes, 2008).

3.10.1 Genová terapie

I když tento pojem pro většinu lékařů i pacientů s PKU zní stále nerealisticky, je možné že za pár let jim genová terapie dokáže vrátit do těla funkční enzym PHA a zprostit je tak PKU diety. Princip genové terapie pracuje na opravě chybného genu v lidských buňkách, které způsobují DMP. Po vložení zdravého genu do buňky s nefunkčním genem, vznikne sice buňka s dvěma geny, funkční gen však přebírá funkci nemocného genu. Výsledkem je normálně fungující buňka. V současné době se jako ideální cílové tkáně pro genovou terapii při PKU jeví játra a kosterní svalstvo (Thöny, 2010).

Genová terapie se zatím provádí na organismu malé laboratorní myši, ale i tak důležitou otázkou v dnešní době zůstává, jak zdravý gen pro enzym PHA dopravit do nemocného organismu. Při použití virového vektoru AAV (adeno - associated virus), kdy byl do myších jater vnesen gen pro PHA, umožnila fenotypovou korekci po dobu jednoho roku. V případě účinné exprese genu pro PHA v kosterním svalu je zároveň nutná také přítomnost kofaktoru BH₄. Je možné ho dodat také pomocí genové terapie nebo jej doplňovat například intraperitoneálně (Thöny, 2010).

V obou případech se u transgenní myšky po aplikaci zdravého genu dokázaly po dobu asi jednoho roku udržovat hladinu Phe na normální úrovni. Nevýhodou genové terapie totiž je, že účinkuje pouze dočasně. Možnost provádění klinické studie u lidí je zatím v daleké budoucnosti, a proto i přes zmiňované úspěchy se nedá očekávat, že bychom pomocí genové terapie mohli PKU v blízké budoucnosti efektivně léčit (Thöny, 2010).

3.10.2 Transplantace jater

Jako další možností alternativní léčby je transplantace jater, při které by deficit PHA zcela zmizel. Avšak vzhledem k vysokým rizikům transplantace a posttransplantační imunosupresivní léčby není tato možnost realistickou alternativou k dietní léčbě (Fernandes, 2008).

3.10.3 Transplantace jaterních buněk

Pokusy o transplantaci jaterních buněk se zatím provádí na laboratorních myších. Vědci se pokusili transplantovat do jater myši s PKU jaterní buňky zdravých myší, které dokážou produkovat funkční enzym PHA. Tento enzym byl i u myši s PKU zcela funkční a dokázal účinně zpracovávat Phe, čímž snížil jeho vysoké hladiny v krvi na normální úroveň. Zatím největší problém se objevil v tom, že jaterní buňky s mutovaným genem špatně akceptují cizí jaterní buňky se správně fungujícím enzymem PHA. Zdravé jaterní buňky transplantované do myších jater se velmi špatně množí a jejich produkce PHA je proto nedostatečná. Je tedy potřeba nové transplantované buňky v jejich růstu nějakým způsobem zvýhodnit před původními buňkami jaterní tkáně. Z výsledků laboratorních pokusů zatím vyplývá, že stačí jen 10 – 20 % zdravých jaterních buněk pro plné navrácení funkce enzymu PHA a normalizaci koncentrace Phe v krvi (Hamman et al., 2011)

3.10.4 Fenylalaninamoniumlyáza

Fenylalaninamoniumlyáza (PAL) je enzym nesavčího původu, který katalyzuje přeměnu Phe na méně škodlivou sloučeninu, kyselinu transcinamovou. Při experimentu na transgenní myši, vedlo enterální podání a intraperitoneální injekce rekombinantních buněk *E. coli* exprimitujících PAL k významnému poklesu hladiny Phe v krvi (Fernandes, 2008). Dnes již probíhají klinické studie na dospělých pacientech.

3.10.5 Perorální léčba BH₄

Další nadějí pro pacienty s PKU je léčivý přípravek, známý pod firemním názvem Kuvan. Obsahuje léčivou látku sapropterin dihydrochlorid, což je syntetická forma kofaktoru BH₄. Někteří pacienti s PKU reagují na farmakologickou léčbu BH₄ redukcí Phe v krvi. Výsledkem je zvýšená tolerance Phe ve stravě a tím uvolnění terapeutické omezující diety při

PKU. Kuvan je vyráběn ve formě rozpustných tablet a jeho dávkování se odvíjí od hmotnosti pacienta (Procházková, 2010).

Bohužel v praxi se ukázalo, že na léčbu sapropterinem reagují pouze pacienti s mírnou až středně těžkou formou PKU. Přípravek tedy nenaplnuje očekávání, které do něj bylo vkládáno. V některých studiích byly v souvislosti s užíváním sapropterinu zaznamenány nežádoucí vedlejší účinky, jako je bolest hlavy, výtok z nosu, průjem, zvracení a další. Protože je sapropterin poměrně nový lék, nebyly zatím zaznamenány pozitivní nebo negativní účinky při dlouhodobé léčbě (MacDonald et. al., 2011).

4 Závěr

Fenylketonurie je autozomálně recesivní metabolická porucha. Z 98 % člověk trpící fenylketonurií nevytváří správně fungující jaterní enzym fenylalaninhydroxylázu, která u normálního člověka hydroxyluje fenylalanin na tyrozin. U zbylých 2 % pacientů nastává problém v syntéze nebo metabolismu kofaktoru tohoto enzymu BH_4 . Existuje několik set různých mutací genu pro tento enzym určující přísnost dietní léčby. Pokud by člověk s fenylketonurií přijímal normální stravu, hromadilo by se velké množství nezpracovaného fenylalaninu v krvi a tělních tekutinách, to by pak negativně ovlivnilo fungování všech buněk v těle, zvláště pak mozku, což by vedlo k těžké mentální retardaci a jiným příznakům. Abychom této situaci zabránili, musí pacient s fenylketonurií od narození dodržovat dietu s nízkým obsahem fenylalaninu.

Fenylketonurie byla poprvé objevena jako příčina mentální retardace v roce 1934 Asbjørnem Føllingem, další úspěchy přišly až v roce 1950 v podobě vytvoření první dietní léčby a v roce 1975 zavedením povinného novorozeneckého screeningu v ČR. Dříve lidé s fenylketonurií neměli šanci na normální život, jelikož bez povinného screeningu a bez dietní léčby vysoká hladina fenylalaninu nevratně narušila jejich mozek. Léčba v pozdějším věku sice může stav pacienta zlepšit, ale bohužel ne vyléčit. V dietě jsou velice důležité léčebné přípravky, bez kterých by vznikal deficit aminokyselin a jiných vitaminů a minerálů. Nejprísnější léčba musí být během mladého věku, kdy se vyvíjí centrální nervová soustava, dále je důležité pokračovat v dietní léčbě i v dospělosti, kdy by se při nedodržování diety mohly objevit různé neurologické, psychologické či psychiatrické problémy. Dalším důležitým pojmem je maternální fenylketonurie, kdy ženy fenylketonuričky nesmějí nechtěně otěhotnět, neboť musí před a v průběhu těhotenství dodržovat přísnou formu dietní léčby. Zvýšená hladina fenylalaninu by totiž mohla ohrozit normální průběh vývoje plodu. Alternativní léčba, která by pacientům s fenylketonurií pomohla od drahé a náročné dietní léčby, je bohužel zatím otázkou budoucnosti. Někteří pacienti s mírnou až středně těžkou formou fenylketonurie, reagují na léčbu sapropterinem redukcí fenylalaninu v krvi, zatím ale nebyly zaznamenány pozitivní nebo negativní účinky při dlouhodobé léčbě.

5 Seznam použité literatury

Blau, N., Burton, B. K., Thöny, B. 2010. Phenylketonuria and BH₄ deficiencies. Uni-med. Bremen. 79 s. ISBN 978-3-8374-1238-3.

Camp, K. M., Lloyd-Puryear, M. A., Huntington, K. L. 2012. Nutritional treatment for inborn errors of metabolism: Indications, regulations and availability of medical foods and dietary supplements using phenylketonuria as an example. *Molecular Genetics and Metabolism*. 107 (1 - 2). 3–9.

Cappelletti, S., et al. 2013. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 34 (6). 392–398.

Fernandes, J., Saudubray, J., van der Berghe, G. 2000. Inborn metabolic diseases- diagnosis and treatment. Springer – Verlag. New York. 442 p. ISBN 35-405-8546-X.

Fernandes, J. 2008. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Triton. Praha. 607 s. ISBN 978-807-3870-966.

Hamman, K. J., et al. 2011. Hepatocytes from wild - type or heterozygous donors are equally effective in achieving successful therapeutic liver repopulation in murine phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 104 (3). 235 – 240.

Hejcmanová, L. 2000. Fenylyketonurie – historie a osobnosti: 1. část historie objevu fenylyketonurie. *Metabolík*. 0 (0). 2.

Hejcmanová, L., 2001a. Fenylyketonurie – historie a osobnosti: 1. část historie objevu fenylyketonurie. *Metabolík*. 1 (1). 2 – 4.

Hejcmanová, L., 2001b. Fenylyketonurie – historie a osobnosti: 3. část - novorozenecký screening fenylyketonurie, Robert Guthrie. *Metabolík*. 1 (2). 1 – 2.

Hejcmanová, L. 2001c. Fenylyketonurie a rodičovství, mateřská fenylyketonurie. *Metabolík*. 1 (2). 4.

Hejčmanová, L. 2004. Zásady správné výživy při DPM - PKU dieta - jak dále v dospělosti?. *Metabolík*. 4 (2). 4.

Hoedt, A. E., Sonnevile, L. M. J., Francois, B. 2011. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Jurnal of Inherited Metabolic Disease*. 34 (1): 165–171.

Hoffmann, G. F. 2006. Dědičné metabolické poruchy. Grada. Praha. 416 s. ISBN 80-247-0831-0.

Hyánek, J. 1980. Klinické a biochemické aspekty vrozených metabolických poruch. Avicenum. Praha. 280 s.

Hyánek, J. 1990. Dědičné metabolické poruchy: základní biochemické, klinické a genetické aspekty. Avicenum. Praha. 342 s. ISBN 80-201-0064-4.

Karlson, P., Gerok, W., Gross, W. 1987. Pathobiochemie. Academia. Praha. 480 s. ISBN 21-041-87.

Kočárek, E. 2004. Genetika: obecná genetika a cytogenetika, molekulární biologie, biotechnologie, genomika. Scientia. Praha. 211 s. ISBN 80-718-3326-6.

Komárková, J. 2001. Jak (Je to) s dietou - Jak vypočítat obsah fenylalaninu v potravinářských výrobcích. *Metabolík*. 1 (1). 7

Komárková, J. 2003. Zásady správné výživy při DPM, Část II - Výživa dítěte s PKU dietou od 1 do 3 roků. *Metabolík*. 3 (3). 4 – 5.

Komárková, J., Hejčmanová, L. 2004a. Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky II. Nadační fond docentky Blehové pro nemocné fenylketonurii. Praha. 281 s. ISBN 80-239-2877-5.

Komárková, J., Hejčmanová, L. 2004b. Poznali jsme historii, věnujme se současnosti- Fenyktonurie a obezita. *Metabolík*. 4 (2). 2.

Lhotáková, M., Puda, R., Samková, M. 2012. Můj průvodce fenyktonurií: informační brožura pro pacienty s fenyktonurií (PKU). Praha: Národní sdružení PKU a jiných DMP. 44 s. ISBN 978-80-260-3622-7.

Leifer, G. 2004. Úvod do porodnického a pediatrického ošetřovatelství. Grada. Praha. 951 s. ISBN 80-247-0668-7.

MacDonald, A., Ahring, K. et al. 2011. Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered? *British Journal of Nutrition*. 106. 175 – 182.

MacDonald, A., Daly, A., Hall, K. 2004. Birmingham Children's Hospital, National PKU New. 16 (1).

Maillot, F., Cook, P., Lilburn, M., Lee, P. J. 2007. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *Jurnal of Inherited Metabolic Disease*. 30 (2). 198–201.

Marsden, D. 2007. Kostní denzita a genetické poruchy metabolismu. *Metabolík*. 7 (1). 1 – 3.

Paterová, T. 2004. Reakce na příspěvek PKU dieta v dospělosti v minulém čísle. *Metabolík*. 4 (3). 5.

Pazdírková, R., Komárková, J., 2010. Fenyktonurie a mateřství. *Klinika dětí a dorostu* 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Praha. 53 s. ISBN 978-80-254-7368-9.

Procházková, D., 2010. Současné možnosti léčby hyperfenylalaninémie. *Česko-slovenská pediatrie*. 65 (7-8): 452-458.

Procházková, D., Konečná, P., Kozák, L., Hrabincová, E. 2005. Maternální fenyktonurie (PKU) v regionu Moravy. *Česko-slovenská pediatrie*. 60 (5). 251-256.

Puda, R., 2012. Optimální hladiny fenylalaninu v krvi v ČR. *Metabolík*. 12 (2). 14.

Schuett V. 2002. Poznali jsme historii - věnujme se současnosti, Dospělí s PKU bez diety: Ohrožení života - 3. část. *Metabolík*. 2 (4). 3.

Soyupek, F., Koyuncuoglu, H., Cindas, A., Ilgun, E. 2009. Department of Physical Medicine and Rehabilitation. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabil.* 22(1). 49-53.

Sršeň, Š., Sršňová, K. 2005. *Základy klinické genetiky a její molekulární podstata*. 4. vydání. Osveta. 445 s. ISBN 80-8063-185-9.

Šťastná, S., 2001. Trocha historie i současnosti- Rozumíme dietě? *Metabolík*. 1 (3). 2 - 3.

Tansek, M. Z., Grosej, U., Murko, S. 2012. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH₄) - responsiveness and spontaneous phenylalanine reduction in a phenylalanine hydroxylase deficiency population. *Molecular Genetics and Metabolism*. 107 (1 - 2). 37 - 42.

Thöny, B. 2010. Long-term correction of murine phenylketonuria by viral gene transfer: liver versus muscle. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 33 (6). 677 – 80.

Votava F., Strnadová K. 2008. Novorozenecký screening v České Republice a v Evropě. *Česko-slovenská Pediatrie*. 63 (2): 96-105.

White, D. A., Waisbren, S., Spronsen, F. J. 2010. The psychology and neuropathology of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99 (1). 1 - 2.

5.1 Internetové zdroje

Komárková, J., Kothánková, H., Pazdírková, R. Výživa hospitalizovaného pacienta [online]. Praha. Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy. 28. února 2013 [cit. 2014 - 02 - 21]. Dostupné z <<http://www.espku.cz/vyziva-hospitalizovaneho-pacienta-s-fenylketonurií>>

Pulda, R., Lhotáková, M., Samková, M. Národní sdružení PKU a jiných dědičných metabolických poruch [online]. Praha. Národní sdružení PKU a jiných DMP. 2009. [cit. 2013 - 18 - 09]. Dostupné z <<http://www.nspku.cz/potravinylcecbne-preparaty.html>>

Seznam použitých symbolů a zkratek

BH₄ - Tetrahydrobiopterin

DHPR - Dehydropteridinreduktáza

DMP - Dědičné metabolické poruchy

GTP - Guanosintrifosfát

HPA - Hyperfenylalaninemie

Kb - Kilobáze, jednotka o 1000 bází v DNA nebo RNA sekvenci

PAH - Fenylalaninhydroxyláza

PAL - Fenylalaninamoniumlyáza

Phe - Fenylalanin

PKU - Fenylketonurie

qBH₂ - q - dihydrobiopterin

MPKUs - Syndrom materiální fenylketonurie

Tyr - Tyrosin

TyrH - Tyrosinhydroxyláza

TrypH - Tryptofanhydroxyláza