

Výživa při poruchách metabolismu aminokyselin

Jana Dobiášová

Bakalářská práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav biochemie a analýzy potravin
akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jana DOBIÁŠOVÁ**
Osobní číslo: **T080152**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie a řízení v gastronomii**

Téma práce: **Výživa při poruchách metabolismu aminokyselin**

Zásady pro vypracování:

1. Zpracování literární rešerše na zadané téma.
2. Charakterizace poruch metabolismu aminokyselin – příznaky a formy výskytu.
3. Fenylketonurie, homocystinurie, glutenová enteropatie (celiakie).
4. Dietní omezení u jednotlivých poruch metabolismu aminokyselin.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] PÁNEK, J., POKORNÝ, J., DOSTÁLOVÁ, J., KOHOUT, P. Základy výživy. 1. vyd. Praha: Svoboda Servis, 2002, 205 s. ISBN 80-86320-23-5.

[2] HOLEČEK, M. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 288 s. ISBN 80-247-1562-7.

[3] MUSIL, J. Základy biochemie chorobných procesů. Praha: Avicenum. 1990.

[4] HOFFMANN, W. L. Dědičné metabolické poruchy. Praha: Grada, 2006.

[5] ČERVENKOVÁ, R. Celiakie. Praha: Galén. ISBN-10: 80-7262-425-3.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Helena Velichová, Ph.D.

Ústav biochemie a analýzy potravin

Datum zadání bakalářské práce:

25. února 2011

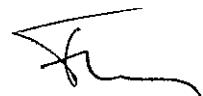
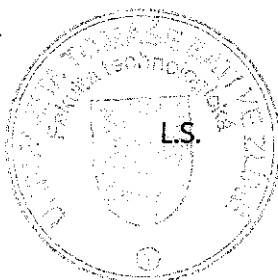
Termín odevzdání bakalářské práce:

30. května 2011

Ve Zlíně dne 21. března 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Miroslav Fišera, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: DOBIAŠOVA' JANA

Obor: CHTP

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 18.8.2011

.....
.....

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdaním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

²⁾ *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:*

(3) *Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).*

³⁾ *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:*

(1) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybného projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

(2) *Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.*

(3) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k větší výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá poruchami metabolismu aminokyselin. Popisuje tři nejčastěji se vyskytující onemocnění – fenylketonurii, homocystinurii a celiakii, se kterými se v této souvislosti lze setkat. Cílem práce bylo charakterizovat příčiny jednotlivých onemocnění. Popsat jejich klinické příznaky a formy výskytu, léčbu. Uvést dietní omezení vztahující se k jednotlivým poruchám metabolismu aminokyselin

Klíčová slova: metabolismus, aminokyseliny, fenylketonurie, fenylalanin, homocystinurie, homocystein, celiakie, gluten, bezlepková dieta

ABSTRACT

This thesis deals with the description of amino acid metabolism disorders. The work describes three most frequently occurring diseases - phenylketonuria, homocystinuria and celiac disease. The aim of this thesis was to clarify the causes and occurrence forms of the diseases, their clinical symptoms, treatment and to introduce dietary restriction referring to particular amino acid metabolism disorders.

Keywords: metabolism, amino acids, phenylketonuria, phenylalanine, homocystinuria, homocysteine, celiac disease, gluten, gluten-free diet

Tímto bych ráda poděkovala Ing. Heleně Velichové, Ph.D. za poskytnuté materiály, cenné rady, trpělivost, čas a obětavost při odborném vedení mé bakalářské práce.

„Štěstí se podobá zdraví. Dokud je máte, ani si ho nepovšimnete.“

Ivan Sergejevič Turgeněv

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 AMINOKYSELINY A PROTEINY	13
1.1 ZÁKLADNÍ POJMY	13
1.2 VÝZNAM BÍLKOVIN VE VÝŽIVĚ	13
1.3 TRÁVENÍ A METABOLISMUS AMINOKYSELIN A PROTEINŮ.....	14
1.4 REGULACE METABOLISMU AMINOKYSELIN	15
1.5 PORUCHY DUSÍKOVÉ BILANCE	16
2 PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN	17
2.1 SCREENING DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH.....	17
2.1.1 Selektivní metabolický screening.....	17
2.1.2 Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch.....	18
3 FENYLKETONURIE	19
3.1 HYPERFENYLALANINEMIE	19
3.2 KLASICKÁ FENYLKETONURIE.....	19
3.2.1 Fenylalanin	20
3.2.1.1 Metabolismus fenylalaninu	20
3.2.2 Tyrosin	21
3.2.2.1 Metabolismus tyrosinu.....	21
3.3 DĚDIČNOST	21
3.3.1 Oba rodiče mají PKU	22
3.3.2 Otec má PKU, ale matka ne	22
3.3.3 Matka má PKU, otec ne	22
3.4 VÝSKYT FENYLKETONURIE.....	23
3.5 DIAGNOSTIKA.....	23
3.5.1 Metody novorozeneckého screeningu při diagnostice fenylketonurie	23
3.5.1.1 Guthrieho metoda	23
3.5.1.2 Tandemová hmotnostní spektrometrie.....	24
3.6 KLINICKÉ PŘÍZNAKY	25
3.7 LÉČBA	26
3.7.1 Principy diety	26
3.7.2 Doporučené množství PHE v jídelníčku	26
3.8 PROGNOZA	28
3.9 DIETNÍ STRAVA	28
3.9.1 Dietní a léčebné přípravky	29
3.9.2 Ostatní potraviny	30

3.10	ALTERNATIVNÍ LÉČBA	32
3.11	MATERÁLNÍ FENYLKETONURIE	33
4	HOMOCYSTINURIE	34
4.1	METHIONIN A HOMOCYSTEIN	35
4.1.1	Hyperhomocysteinemie	35
4.2	DIAGNOSTIKA	35
4.2.1	Kvantitativní vyšetření aminokyselin v plazmě	36
4.2.2	Stanovení celkového homocysteinu v plazmě	36
4.2.3	Molekulární diagnostika	36
4.2.4	Prenatální diagnostika	36
4.3	KLINICKÉ PŘÍZNAKY	37
4.4	PROGNÓZA	38
4.5	LÉČBA	38
4.5.1	Principy diety	39
4.5.1.1	Nevhodné – „zakázané“ potraviny	39
4.5.1.2	Povolené potraviny s částečným omezením	40
4.5.1.3	Potraviny povolené bez omezení	40
4.6	MONITOROVÁNÍ LÉČBY	40
5	GLUTENOVÁ ENTEROPATIE – CELIAKIE	42
5.1	HISTORIE ONEMOCNĚNÍ	42
5.2	GLUTEN	43
5.3	PREVALENCE CELIAKÁLNÍ SPRUE	43
5.4	DĚDIČNOST	44
5.5	FORMY A KLINICKÉ PROJEVY CELIAKIE	44
5.5.1	Aktivní forma	45
5.5.2	Neaktivní, nediagnostikované formy	45
5.5.2.1	Němá (silentní) celiakie	45
5.5.2.2	Latentní celiakie	46
5.5.2.3	Potenciální celiakie	46
5.5.3	Oligosymptomatická forma	46
5.5.4	Dermatitis herpetiformis duhring (DH)	46
5.6	DIAGNOSTIKA	46
5.6.1	Diferenciální diagnostika	48
5.7	LÉČBA	48
5.8	PROGNÓZA	49
5.9	DIETNÍ LÉČBA	49
5.9.1	Povolené potraviny	50
5.9.2	Zakázané potraviny	51
5.9.3	Označování bezpečných výrobků	52
5.9.3.1	Legislativa v ČR	52
5.9.3.2	Označování potravin údaji o složení	53

5.9.3.3	Lepek a aditivní látky.....	53
5.9.3.4	Označování potravin údajem „BEZ LEPKU" nebo „BEZLEPKOVÉ" 54	
5.9.3.5	Označování potravin údajem „PŘIROZENĚ BEZLEPKOVÉ"	54
5.9.3.6	Legislativa v EU a ve světě.....	54
5.10	ALERGIE NA LEPEK	55
5.11	PŘIDRUŽENÉ CHOROBY.....	55
ZÁVĚR		56
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY		58
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK		61
SEZNAM OBRÁZKŮ		62
SEZNAM TABULEK		63
SEZNAM PŘÍLOH		64

ÚVOD

Aminokyseliny jsou základními stavebními jednotkami proteinů, které tvoří základní stavební jednotky živých organismů. Lidský organismus je schopen si některé aminokyseliny sám syntetizovat z meziproduktů citrátového cyklu a ostatní je potřeba dodávat potravou. Látky jsou následně dále metabolisovány.

Vzhledem ke složitosti těchto reakcí je pochopitelné, že existuje řada poruch těchto dějů. Poruchy metabolismu představují skupinu onemocnění, o kterých se obecně mezi lidmi moc nemluví. Lidé mnohdy ani netuší, že podobné nemoci existují.

Práce je zaměřena na dvě z uvedené skupiny nemocí – fenyلكetonurii a homocystinurii a dále se zabývá nesnášenlivostí (intolerancí) lepku – tzv. celiakií (glutenovou enteropatií).

Fenyلكetonurie a homocystinurie jsou onemocnění způsobená deficitem nebo malou aktivitou enzymu, který výchozí látky (substráty) mění na produkty. Hromadění výchozích látek a nedostatek produktů pak vede ke zdravotním komplikacím pacienta.

V případě fenyلكetonurie je výchozí látkou aminokyselina fenyलalanin, který je metabolisován fenyलalaninhydroxylasou na tyrosin. Homocystinurie je způsobena deficitem nebo nedostatečnou aktivitou cystation β -syntasy, enzymu podílejícího se na přeměně homocysteinu na cystein.

Glutenová enteropatie je autoimunitní onemocnění vyvolané nesnášenlivostí bílkovinného komplexu, obsaženého v povrchové části obilných zrn – lepku (glutenu). Imunitní reakce je příčinou poškození stěny tenkého střeva a tím zhoršení absorpce živin, minerálů, vitaminů a vody.

Při všech těchto onemocněních je nezbytné dodržovat speciální dietu, která tvoří základ léčby. Jde o onemocnění nevyléčitelná, dodržování speciálních diet však vede k vymizení příznaků a minimalizuje zdravotní komplikace, které jsou většinou trvalé a nevratné.

Cílem práce bylo charakterizovat příčiny jednotlivých onemocnění. Popsat jejich klinické příznaky a formy výskytu, léčbu. Uvést dietní omezení vztahující se k jednotlivým poruchám metabolismu aminokyselin.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 AMINOKYSELINY A PROTEINY

1.1 Základní pojmy

Aminokyseliny jsou aminoderiváty organických kyselin. Označují se třípísmenným názvem (první tři písmena jejich názvu) nebo jednopísmenným symbolem. Na jednom uhlíku (α) mají navázanu jak $-\text{NH}_2$ skupinu, tak $-\text{COOH}$ skupinu. V obecném vzorci R představuje postranní uhlíkový řetězec, který je připojen také k α -uhlíku a je charakteristický pro každou aminokyselinu. Nejdůležitější vlastností aminokyselin je jejich schopnost kondenzovat navzájem za vzniku peptidové vazby $-\text{CO}-\text{NH}-$. [1, 2]

Proteiny jsou polymery aminokyselin, které vznikly procesem proteosyntézy. Ve své molekule obsahují více než 100 aminokyselin vzájemně spojených peptidovou vazbou. Kromě peptidových vazeb se na utváření struktury proteinů podílejí ještě jiné vazby, zejména disulfidové ($-\text{S}-\text{S}-$), esterové a amidové (umožňuje spojení serinu, threoninu, argininu nebo lysinu prostřednictvím kyseliny fosforečné). Pořadí (sekvence) a počet jednotlivých aminokyselinových zbytků v řetězci jsou pro každý protein specifické, determinované genovou výstavbou buněk. Všechny proteiny v naší biosféře mají stejnou základní stavbu a liší se jen pořadím převážně 20 kódovaných aminokyselin jako stavebních jednotek. [2]

Nižší stupeň polymerace než bílkoviny mají peptidy. Oligopeptidy se skládají z 2-10 aminokyselin, polypeptidy z 11-100 aminokyselin. Mezi peptidy patří mnoho fyziologicky účinných látek, které působí v intermediárním metabolismu, např. insulin a hormony střevního traktu. Další fyziologicky účinné peptidy vznikají štěpením bílkovin potravy. [3]

1.2 Význam bílkovin ve výživě

Bílkoviny plní v organismu mnoho mimořádných funkcí (strukturní, katalytické, transportní, pohybové, obranné, zásobní, sensorické, regulační a výživové) a jsou důležitou složkou všech potravin rostlinného a živočišného původu. Společně s nukleovými kyselinami a polysacharidy se označují jako biopolymery. [2]

Biologická hodnota bílkovin z různých zdrojů není stejná. Biologická hodnota bílkovin živočišného původu je všeobecně vyšší než hodnota bílkovin původu rostlinného. Neplnohodnotné však mohou být i některé živočišné bílkoviny, např. kolagen. [3]

Bílkoviny jsou zdrojem esenciálních a neesenciálních aminokyselin. Bílkovina je plnohodnotná, má-li obsah esenciálních a neesenciálních aminokyselin vyvážený z hlediska fyziologických potřeb člověka. Pokud se nějaké esenciální aminokyseliny nedostává, pak bílkovina plnohodnotná není. Tato aminokyselina se pak nazývá limitující, neboť hodnotu bílkoviny omezuje. [3]

V organismu probíhá neustálá obnova a degradace bílkovin spojená s katabolismem a syntézou aminokyselin. Obrat představuje u 70 kg člověka cca 300 g proteinů za den (proteiny se svým poločasem značně liší). Dalších cca 30 g za den se spotřebuje na substráty pro syntézu nukleotidů, neurotransmiterů, glukosy, ketolátek aj. Cca 35 – 55 g za den je nenávratně vyloučeno (urea). Tyto ztráty musí být nahrazeny dietním přívodem bílkovin. [4]

1.3 Trávení a metabolismus aminokyselin a proteinů

Trávení bílkovin začíná v žaludku pomocí pepsinu produkovaného „hlavními buňkami“ žaludeční sliznice v neaktivní formě jako pepsinogen, který je přeměněn na pepsin působením kyseliny chlorovodíkové produkované „krycími buňkami.“ Pepsin je endopeptidasa štěpící přednostně vazby, na kterých se podílejí aromatické aminokyseliny. Kyselina chlorovodíková usnadňuje účinek pepsinu denaturací bílkovin a vytvořením optimálního pH (1,6 – 3,2). Působením pepsinu vzniká z denaturované bílkoviny směs polypeptidů. V žaludeční šťávě kojenců je přítomen místo pepsinu enzym rennin (chymosin), který sráží mléko a zabraňuje tak příliš rychlému průchodu žaludkem. Účinek pepsinu je ukončen vzestupem pH po promísení žaludečního chymu (řídká kašovitá trávenina) se střevním obsahem v duodenu (dvanáctníku). [3, 5]

Hlavním místem trávení bílkovin je tenké střevo. Vstup chymu do duodena aktivuje sekreci pankreatické šťávy bohaté na řadu enzymů, pro jejichž účinek je nezbytné neutrální či slabě alkalické pH. Z enzymů pankreatické šťávy se na hydrolýze bílkovin podílí trypsin, chymotrypsin, elastasa a karboxypeptidasa. Všechny jsou sekreovány v neaktivní formě a aktivními se stávají až ve střevním lumen (tak jsou chráněny buňky pankreatu před poškozením). Trypsinogen se aktivuje na trypsin enterokinasou (enteropeptidasou), chymotripsinogen a prokarboxypeptidasa se aktivují na chymotrypsin a karboxypeptidasu trypsinem. Elastasa v pankreatu vzniká v neaktivní formě pro-elastasy. Aktivována je trypsinem. [3, 5]

Trypsin štěpí bílkoviny na peptidy. Přednostně štěpí vazby tvořené zásaditými aminokyselinami (lysin, histidin, arginin). Účinek chymotrypsinu se podobá účinku trypsinu – z bílkovin produkuje směs peptidů. Elastasa štěpí peptidové vazby glycinu, alaninu a serinu, tj. aminokyselin s nejmenší molekulovou hmotností. [3]

Na působení enzymů štěpících bílkoviny navazuje účinek enzymů štěpících peptidy, tj. peptidas. Ve šlávě pankreatu se nachází karboxypeptidasa, což je enzym štěpící peptidy od jejich karboxylového konce. Účinkem karboxypeptidasy z polypeptidů vznikají nižší peptidy a volné aminokyseliny. Dipeptidy a tripeptidy představují velmi pestrou skupinu látek, které se liší odolností k hydrolyze. Odolnější jsou například vazby Gly-Gly, vazby s prolinem a hydroxyprolinem. [3, 5]

Střevní šláva obsahuje aminopeptidasu štěpící vyšší peptidy od jejich aminového konce. Dále střevní šláva obsahuje dipeptidasu (enzymy štěpící dipeptidy), které rozklad bílkovin dokončí. [3]

1.4 Regulace metabolismu aminokyselin

Metabolismus aminokyselin většinou zahrnuje transaminační a deaminační reakce, při kterých se odstraní aminoskupina a zbytek je dále metabolizován a využit buď pro syntetické reakce anebo jako zdroj energie. [6]

Všechny buňky těla, ale především játra, mají schopnost syntetizovat některé aminokyseliny z meziproductů citrátového cyklu, jsou označovány jako neesenciální. Živočišný organismus však není schopen syntetizovat aminokyseliny, které mají ve své molekule rozvětvený řetězec, aromatický kruh nebo jsou heterocyklické, a musí je přijímat potravou. Pro člověka jsou esenciální aminokyseliny např. valin, lucin, izoleucin, fenylalanin, tryptofan, threonin, methionin a lyzin. Dusík uvolněný z aminokyselin je ve formě amoniaku a amonných solí toxický, proto je v játrech zpracován v cyklu močoviny na netoxickou močovinu, která je vyloučena močí. [1, 4]

V regulaci metabolismu aminokyselin se nejvíce uplatňuje koncentrace aminokyselin, která ovlivňuje rychlost proteolýzy. Vzhledem k tomu, že neexistuje větší zásobní „pool“ aminokyselin (tj. přebytek uskladněný ve formě glykogenu a tuku), jsou hlavním regulačním faktorem energetické požadavky, zejména proces glukoneogeneze.

V jednotlivých reakcích se uplatňuje rovněž allosterická inhibice meziproduktů metabolismu. Role hormonů - insulinu a glukagonu – je sekundární. Insulin inhibuje proteolýzu a ovlivňuje transport některých aminokyselin, glukagon působí nepřímo aktivací procesů glukoneogeneze. Glukokortikoidy kromě stimulace glukoneogeneze přímo aktivují proteolýzu, růstový hormon stimuluje proteolýzu. [4]

1.5 Poruchy dusíkové bilance

Důležitým parametrem pro hodnocení metabolismu bílkovin je tzv. dusíková bilance. Hodnotí poměr přijatého dusíku (v aminokyselinách bílkovin) k dusíku vyloučenému (zejména ve formě močoviny). U zdravého člověka je dusík vylučován převážně močí, pouze malý objem se ztrácí v trávicím traktu a dusíková bilance je za normálních okolností vyrovnaná. K negativní dusíkové bilanci může dojít, pokud je nedostatečný příjem proteinů anebo jsou zvýšené ztráty (především u ranných ploch, například při popáleninách). [6]

2 PORUCHY METABOLISMU AMINOKYSELIN

Pojem metabolismus lze definovat jako látkovou výměnu. Metabolická onemocnění tedy znamenají poruchu látkové výměny a přeměny.

Vzhledem ke složitosti metabolismu aminokyselin existuje také celá řada poruch tohoto metabolismu. Dosti často se jedná o syndromy vrozené (monogenní choroby), způsobené defektem genů pro enzymy zapojené v metabolických drahách. Jejich frekvence v populaci je velmi nízká, nicméně pro svého nositele jsou obvykle velmi závažné. [6, 7]

Příkladem takového onemocnění je například fenylketonurie (metabolismus fenylalaninu), alkaptonurie (metabolismus fenylalaninu a tyrosinu, postižení chrupavek a srdečních chlopní), albinismus (porucha metabolismu tyrosinu), homocystinurie (porucha metabolismu cysteinu a methioninu, vede ke zvýšeným hladinám homocysteinu, který je rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolií). K mírnému zvýšení hladin homocysteinu (tzv. mírná homocystinémie) dochází i v důsledku genetického polymorfizmu v enzymu metylenetetrahydrofolát-reduktase (MTHFR), některé varianty jsou spojeny s vyšší hladinou homocysteinu a tím s rizikem aterosklerózy (homocystein zřejmě vede k endotelové disfunkci). [6]

2.1 Screening dědičných metabolických poruch

U dědičných metabolických poruch (DMP) způsobených deficitem enzymu se před místem metabolického bloku hromadí substrát a za místem bloku je nedostatek, nebo zcela chybí produkt reakce, což může být využito pro diagnostiku DMP. [8]

Screening je systematické cílené vyhledávání určité choroby před její klinickou manifestací se snahou předejít včas jejím možným následkům.

Podle zvolené populace, v níž je porucha vyhledávána, rozlišujeme screening celoplošný (např. novorozenecký screening) a selektivní (v rizikové populaci). [9]

2.1.1 Selektivní metabolický screening

Podezření na určitou metabolickou DMP lze vyslovit na základě stanovení zvýšené koncentrace nebo naopak snížené koncentrace (popř. úplné nepřítomnosti) specifických metabolitů.

Základní laboratorní diagnostika DMP se provádí pomocí rozsáhlé multikomponentní analýzy tělních tekutin u klinicky vybraných pacientů – tzv. selektivního metabolického screeningu. Rozsah selektivního screeningu je obvykle kompromisem mezi technickou proveditelností, léčebnou nezbytností a finanční nákladností. [8]

2.1.2 Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch

Rutinní novorozenecký screening DMP u novorozenců byl zahájen v 60. letech 20. století poté, co Horst Bickel zavedl úspěšnou dietní léčbu fenylketonurie a Robert Guthrie vyvinul bakteriální inhibiční test k detekci zvýšených koncentrací fenylalaninu v suchých krevních kapkách. Poté následovaly další bakteriální inhibiční testy k detekci dalších aminoacidopatií (choroby javorového sirupu, homocystinurie, poruch cyklu močoviny aj.), ale pouze screening fenylketonurie byl široce převzat. [10, 11]

Na území ČR se provádí novorozenecký laboratorní screening vrozených či dědičných onemocnění u všech novorozenců metodou odběru tzv. suché kapky krve na novorozenecké screeningové kartičce. [9]

Cílem novorozeneckého screeningu byla původně jak diagnostika novorozenců se závažnými, ale léčitelnými poruchami, tak zavedení opatření ke zlepšení klinických projevů choroby. V posledních letech se v souvislosti s nástupem tandemové hmotnostní spektrometrie (která může detekovat mnoho poruch současně, a tak umožní současnou detekci momentálně neléčitelných poruch) hovoří o tom, jak by měl být screening rozšířen, aby zahrnoval spíše přínos rodinám než jednotlivému dítěti. [11]

3 FENYLKETONURIE

Fenylketonurie je nejrozšířenější poruchou metabolismu aminokyselin. Spočívá v poruše jaterního multienzymového systému, který za normálních podmínek způsobuje hydroxylaci fenylalaninu (PHE) na tyrosin. Jde zejména o fenylalaninhydroxylázu a tetrahydrobiopterin, který se navíc podílí na tvorbě neurotransmiterů dopaminů a serotoninů.

Nemocné dítě nedokáže PHE v optimální míře degradovat. Podle typu závažnosti poruchy se rozlišuje klasická forma fenylketonurie s deficitem aktivity fenylalaninhydroxylázy a dále mírnější formy hyperfenylalanemie a mírná hyperfenylalanemie. [11,12]

3.1 Hyperfenylalaninemie

Hyperfenylalaninemie (HPA) je mírnější formou fenylketonurie, kde hladina fenylalaninu v krvi dosahuje hodnot mezi 600 $\mu\text{mol/l}$ a 1200 $\mu\text{mol/l}$. Pokud je hladina nižší (120 – 600 $\mu\text{mol/l}$), jedná se o mírnou HPA. [11]

Novorozenecká hyperfenylalanemie je výsledkem různých okolností. Primární genetický defekt je deficit PHA – enzymu, který katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrosin, který je místem deficitu u fenylketonurie. Jsou také detekovány odchylky v syntéze nebo metabolismu kofaktoru tohoto enzymu, tetrahydrobiopterinu (BH_4). Sekundární příčiny zvýšené koncentrace fenylalaninu zahrnují nezralost, onemocnění jater nebo ledvin a léky (např. trimetoprim, chemoterapeutika). [10]

3.2 Klasická fenylketonurie

Hyperfenylalanemie typ I (PKU, klasická fenylketonurie) je autosomálně recesivní onemocnění. Je způsobena poruchou aktivity fenylalaninhydroxylázy (PAH) v játrech. Fenylalanin se nemůže dobře odbourávat a hromadí se v těle, společně s fenylpyruvátém (keton vylučovaný ve zvýšeném množství v moči, odtud termín fenylketonurie, PKU) a fenyllaktátém. O klasickou fenylketonurii se jedná, dosáhnou-li hodnoty fenylalaninu v krvi hodnot vyšších než 1200 $\mu\text{mol/l}$. [11, 13, 14].

3.2.1 Fenylalanin

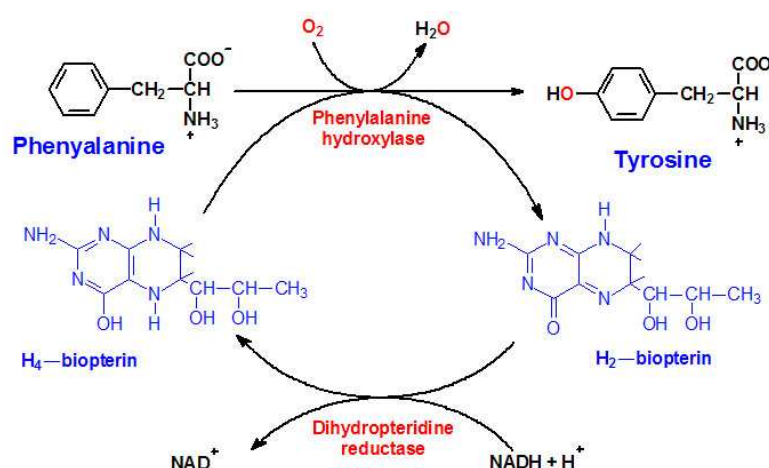
Fenylalanin (PHE, 2-amino-3-fenylpropanová kyselina) je esenciální aminokyselina, její aromatické jádro si živočišné nedokáží syntetizovat. Fenylalanin je aminokyselina, která je obsažena v molekulách bílkovin rostlinných i živočišných organismů. Jeho běžný obsah v proteinech přijímaných potravou je 4 až 5 %. Polovina přijatého PHE stravou se za normálních podmínek obvykle použije pro syntézu vlastního proteinu a druhá polovina se hydroxylací degraduje na tyrosin. [2, 9, 12]

3.2.1.1 Metabolismus fenylalaninu

Fenylalanin je esenciální aminokyselina, která je metabolizována hlavně v játrech za účasti fenylalaninhydroxylasy, viz. obrázek 1.

Prvním krokem v ireverzibilním katabolismu PHE je hydroxylace na tyrosin, kterou katalyzuje PAH. Tento enzym vyžaduje aktivní pterin, tetrahydrobiopterin (BH_4), který se tvoří ve třech krocích z guanosintrifosfátu (GTP). Během hydroxylace je BH_4 přeměněn na neaktivní pterin-4a-karbinolamin. Regenerace BH_4 probíhá cestou q-dihydrobiopterinu (qBH_2) a účastní se jí dva enzymy.

BH_4 je také obligátní kofaktor pro tyrosinhydroxylasu a tryptofanhydroxylasu, je nutný pro tvorbu dopaminu, katecholaminů, melaninu, serotoninu a pro syntézu oxidu dusnatého. [11]



Obrázek 1. : Schéma metabolismu fenylalaninu: [15]

3.2.2 Tyrosin

Tyrosin (2-amino-3-(4-hydroxyfenyl) propanová kyselina) je jedna z nejméně rozpustných aminokyselin. Vzniká hydroxylací fenylalaninu a pro organismus není esenciální. Ve většině proteinů doprovází fenylalanin. Tyrosin je výchozí látkou při syntéze hormonů štítné žlázy, katecholaminů (dopaminu, nonadrenalinu a adrenalinu) a melaninu (tmavého pigmentu kůže a vlasů). [2, 5]

3.2.2.1 *Metabolismus tyrosinu*

Tyrosin je glukogenní i ketogenní. Jeho metabolismus probíhá hlavně v cytosolu v játrech. Prvním krokem katabolismu tyrosinu je přeměna na 4-hydroxyfenylpyruvát, kterou katalyzuje cytosolová tyrosinaminotransferasa. Transaminace tyrosinu může probíhat také v játrech a dalších tkáních účinkem mitochondriální aspartátaminotransferasy, ale tento enzym hraje za normálních podmínek jen malou roli. [11]

3.3 Dědičnost

Existují dva typy chromosomů. Pohlavní neboli gonosomy a nepohlavní neboli autosomy. Jelikož mužské a ženské pohlaví má jinou kombinaci pohlavních chromosomů, nebude dědičnost genů uložených na těchto chromosomech pro obě pohlaví stejná. Naopak dědičnost genů z nepohlavních chromosomů je pro obě pohlaví stejná. Na základě toho dělíme dědičnost na autosomální a gonosomální. [16]

V případě diploidního organismu, jakým je třeba i člověk, se nachází v buňce vždy 2 alely příslušného genu. Pokud jsou stejné - je takovýto jedinec označený jako homozygot. Pokud jsou alely různé - označuje se tento jedinec jako heterozygot. [17]

Vztahy mezi geny, respektive alelami nejsou zcela rovnocenné, mluví se zde o dominanci a recesivitě a podle toho se také dělí dědičnost na dominantní a recesivní. [16]

Deficit fenylalaninhydroxylasy je autosomálně recesivní. Gen PAH je lokalizován na dlouhém raménku chromosomu 12. Existuje téměř 500 různých mutací. Většina osob s deficitem PAH jsou složeni heterozygoti (diploidní jedinci, jejichž dvě alely sledovaného genu jsou různé). [1, 11, 13]

Při přenosu fenylketonurie na děti existují tři varianty, které mohou nastat:

3.3.1 Oba rodiče mají PKU

Mutovaný gen získá dítě od otce i matky

- Všechny děti tohoto páru budou mít PKU a budou potřebovat dietní léčbu.
- Žena s PKU musí v těhotenství dodržovat přísnou dietu, aby mohl plod správně růst a vyvíjet se. Léčbu dietou je třeba začít ještě před otěhotněním a pokračovat v ní po celou dobu těhotenství.

3.3.2 Otec má PKU, ale matka ne

Otec předá mutovaný gen každému svému potomku, matka může předat svým potomkům mutovaný gen, jestliže je přenašečkou.

- a) Matka není přenašečkou mutace, předává svým dětem vždy jen zdravý gen. Potomci tohoto páru budou přenašeči mutace, kterou získali od otce, nebudou mít PKU.
- b) Matka je přenašečkou mutace, může svým dětem předat buď mutovaný nebo zdravý gen. Možnost je 50:50. Tento pár má tedy 50% možnost, že jeho děti budou mít PKU (jestliže získají mutovaný gen od obou rodičů) a 50% možnost, že budou přenašeči mutace, kterou získali od otce a PKU mít nebudou. V tomto případě má žena normální hladinu PHE v krvi a může se stravovat normálně.

3.3.3 Matka má PKU, otec ne

Matka předává mutaci každému svému potomku. Otec může předat svým potomkům mutovaný gen, jestliže je jeho přenašečem.

- a) Není-li otec přenašečem mutace, předává potomkům vždy jen zdravý gen. Potomci tohoto páru budou přenašeči mutace, kterou získali od matky, PKU mít nebudou.
- b) Otec je přenašečem mutace, může svým dětem předat buď mutovaný nebo zdravý gen. Možnost je, stejně jako u předchozího případu 50:50. Žena s PKU musí dodržovat přísnou dietu. [18]

3.4 Výskyt fenylketonurie

PKU patří mezi nejčastější poruchy metabolismu aminokyselin v naší populaci (výskyt 1:10 000). Prevalence deficitu PAH se však v různých populacích liší. Například 1:1 000 000 ve Finsku, 1:70 000 v Japonsku a 1:4 200 v Turecku. Celková Globální prevalence deficitu PAH ve vyšetřovaných populacích je přibližně 1:12 000, s předpokládanou frekvencí přenašečů 1:55. [11, 13]

3.5 Diagnostika

Ve většině západních zemí je PKU detekována novorozeneckým populačním screeningem. Mezi různými zeměmi a centry jsou rozdíly ve věku, kdy se screening provádí (1.-10.den), v použité metodologii (Guthrieho mikrobiální inhibiční test, HPLC, enzymatické techniky nebo tandemová hmotnostní spektrometrie). V ČR se novorozenecký screening PKU provádí od roku 1969 na regionální úrovni a od roku 1975 na úrovni celostátní. [11, 13]

3.5.1 Metody novorozeneckého screeningu při diagnostice fenylketonurie

Používá se kapilární krev z patičky novorozence 4.-5. den po narození. Po povrchovém vpichu do patičky jsou kapky krve, které vytékají z místa vpichu, nasávány do speciálního papírku. Na něm se nechávají zaschnout a papírek označený jménem dítěte je odeslán poštou do screeningové laboratoře. Laboratorní postupy používané při screeningu umožňují vyšetření i takto malého množství krve. V suchých kapkách je stanovován obsah PHE. U dítěte s PKU je ve věku 72-96 hodin již zřetelně zvýšený a při screeningu je dítě zachyceno jako podezřelý z PKU. Na záchyt bezprostředně navazuje podrobné vyšetření.

Jestliže je dítě propuštěno z porodnice již 2. nebo 3. den, screening je odebrán, ale po propuštění zajistí praktik odběr kapilární krve pro kontrolní vyšetření. [18, 19]

3.5.1.1 Guthrieho metoda

Tzv. Guthrieho test je bakteriální inhibiční test, který je stále široce používán. Spočívá v tom, že na agaru je *Bacillus subtilis* a jeho kompetitivní inhibitor, přidá se krev a v přítomnosti PHE začne růst.

Bakteriální inhibiční test je robustní test a pokud je používán a jsou-li vzorky odebrány ve věku 48 hodin a později, jsou všechny falešně negativní výsledky u osob s klasickou PKU téměř vždy způsobeny spíše chybou v postupu.

V USA se screening může uskutečnit po 24 hodinách. Jako u ostatních aminokyselin, v prvních dnech života hladiny fenylalaninu stále stoupají a je tedy teoretické riziko nezachycení PKU, je-li test stanoven příliš brzy. [11, 19]

3.5.1.2 Tandemová hmotnostní spektrometrie

Velkým pokrokem v minulých letech bylo zavedení rutinní analýzy acylkarnitinů a aminokyselin v Guthrieho kartách tandemovou hmotnostní spektrometrií (MS/MS).

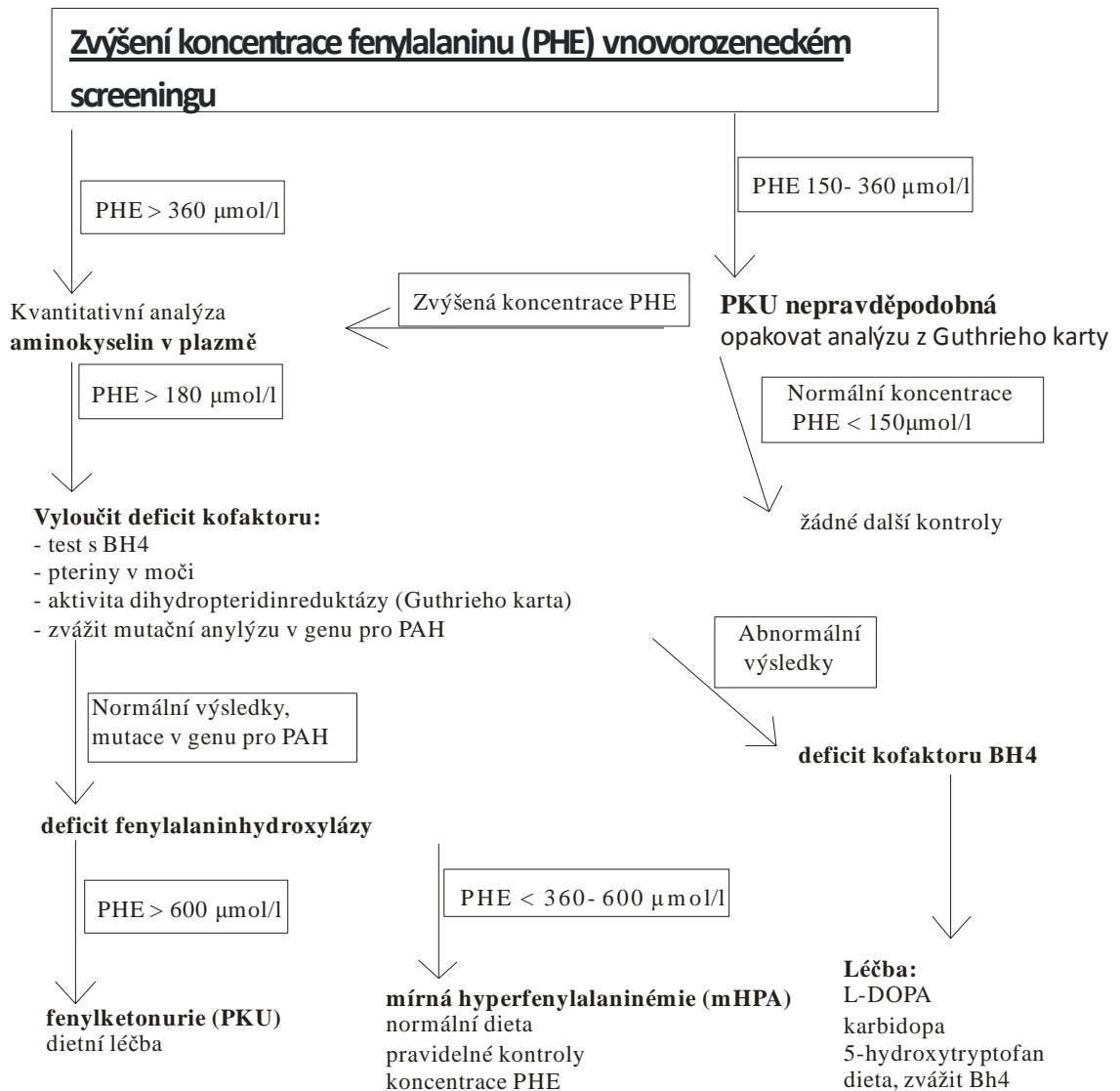
MS/MS se zavádí v některých částech USA, Austrálie, v Německu a jinde. V ČR se provádí celoplošný novorozenecký screening metodou tandemové hmotnostní spektrometrie od 1. 10. 2009. [8, 19]

Při tandemové hmotnostní spektrometrii jsou ionty podrobeny dvěma hmotnostním analýzám. MS/MS umožňuje rychlou analýzu bez použití separačních metod (plynové chromatografie – GC a HPLC – vysokoúčinné kapalinové chromatografie).

Pomocí MS/MS lze stanovit i nízké koncentrace látek, a to mnohem rychleji než jinými metodami. Jedna analýza pak bez použití separační techniky s využitím přímého nástřiku vzorku do tandemového spektrometru trvá jen několik minut a během jednoho dne lze vyšetřit několik set vzorků. Vysoká citlivost přístroje umožňuje stanovit množství analytu řádově v piktozimech a tedy i množství biologického materiálu potřebného k vyšetření se pohybuje v několika mikrolitrech krve, moči atd. Omezením využitelnosti této metody je molekulová hmotnost stanovované látky (cca 1000 kiloDaltonů). [8]

Obrázek 2 zobrazuje postup u novorozence s hyperfenylalanemií zachycenou novorozeneckým screeningem. Vysoké hodnoty PHE by se měly potvrdit kvantitativním vyšetřením aminokyselin v plazmě, aby byla známa koncentrace tyrosinu a fenylalaninu. Kojenci postižení PKU by měli být ihned přijati do nemocnice se zkušeností s léčbou metabolických poruch. K vyloučení deficitu kofaktoru BH₄ by se měl vždy provést test s BH₄, analýza močových pterinů a stanovení aktivity dihydropteridinreduktasy v krvi,

jsou-li hladiny PHE nad 360 $\mu\text{mol/l}$. Pozitivní odpověď při testu s BH_4 je důležitá z léčebných důvodů. [10]



Obrázek 2. : Algoritmický přístup ke zvýšeným koncentracím fenylalaninu: [10]

3.6 Klinické příznaky

U neléčených dětí s PKU se v kojeneckém a batolecím věku zpomaluje psychomotorický vývoj, onemocnění se komplikuje farmakorezistentní epilepsií a zpomaluje se růst obvodu lebky, které vyústí v mikrocefalii. Neurologickými příznaky, které se mohou objevit jsou hyperreflexie, parkinsonské symptomy, poruchy chůze a tiky. Dalšími příznaky jsou světlé

vlasý, modré oči a na bledé kůži změny charakteru seboroické dermatitidy (chronické neinfekční onemocnění – zvýšený mazotok, lupovitost, svědění, pálení, zarudlá a podrážděná pokožka) nebo ekzému. Pot výrazně zapáchá po myšíně. [11, 13, 19]

3.7 Léčba

PKU způsobuje odchylka v genetické informaci a tu nelze opravit, takže vyléčit PKU není možné. Genová výbava je celoživotní a s ní je i PKU celoživotním onemocněním. Je však možné ji úspěšně léčit a nedovolit, aby dítěti uškodila. Základem úspěšné léčby je včasné stanovení diagnózy. PKU se ve světě léčí již více než padesát let. Za tu dobu byl propracován systém léčby, kterým dětem s PKU umožňuje normálně vyrůst, dospět, rozvinout duševní schopnosti a úspěšně se zařadit do života. [18, 19]

Principem léčby deficitu PAH je dostatečně snížit koncentraci PHE v krvi tak, aby se zabránilo neuropatologickým účinkům. Hladina PHE v krvi je primárně funkcí reziduální aktivity PAH a příjmu PHE. U většiny pacientů s PKU nemůže být aktivita PAH změněna, takže hladina PHE musí být snížena omezením příjmu PHE v dietě. [11]

3.7.1 Principy diety

1. Stanovení potřeby celkových tělesných proteinů (kojenec 2,2-2,5 g/kg, batole 2-2,2 g/kg, předškolní věk 1,1-1,5 g/kg, školní věk 0,9-1 g/kg tělesné hmotnosti).
2. Určení tolerance PHE.
3. Definování množství přirozených proteinů obsahujících tolerované množství PHE.
4. Výpočet potřebných proteinů k pokrytí tělesných potřeb a z něj odvozené hrazení substituovanými proteiny bez PHE.
5. Stanovení energetických potřeb a jejich hrazení neproteinovými zdroji.
6. Stanovení doplňujícího množství vody. [12]

3.7.2 Doporučené množství PHE v jídelníčku

Doporučené množství PHE v jídelníčku se stanovuje podle individuální tolerance. Je to množství PHE, které člověk dokáže zpracovat, aniž by mu stoupla jeho hladina v krvi. Podle individuální tolerance (viz tabulka č. 1) je sestavován jídelní plán. V něm

spolupracuje rodina dítěte s dietní sestrou, starší děti a dospívající si po zaškolení mohou sestavovat dietní plán sami. [18]

Tabulka č. 1: Denní tolerance fenylalaninu a cílové hladiny PHE v krvi dle 3 různých doporučení: [11]

Věk	Tolerance PHE (mg/den)	Cílové hladiny PHE v krvi $\mu\text{mol/l}$		
		Německo	UK	USA
0-2 roky	~130-400	40-240	120-360	120-360
3-6 let	~200-400		120-480	
7-9 let	~200-400			
10-12 let	~350-800	40-900	120-700	120-600
13-15 let	~350-800			120-900
Adolescenti/dospělí	~450-1000	40-1200		

Výpočet obsahu PHE v běžných potravinách:

Obsah PHE v potravinách nepatří k údajům, které lze najít v běžných potravinářských tabulkách. Orientačně ho lze vypočítat, jestliže známe obsah bílkoviny ve zvolené potravíně.

Podle situace lze zvolit dvojí postup:

1. Výpočet obsahu PHE podle množství a druhu bílkoviny:

Je-li znám údaj o tom, kolik gramů bílkoviny je obsaženo ve 100 g výrobku, zjistí se podle celkové váhy výrobku kolik bílkoviny je v celém balení. Například: Obsahuje-li 100 g jogurtu 3,5 g bílkoviny, celý jogurt vážící 150 g obsahuje $1,5 \times 3,5 = 5,25$ gramů bílkoviny.

V tabulce se vyhledá informace o obsahu PHE v konkrétní bílkovině, která je ve výrobku obsažena. V případě jogurtu to bude mléčná bílkovina. Ta obsahuje v každém gramu 51 mg PHE. Zjištěný počet gramů bílkoviny se tedy vynásobí číslem 51. Výpočtem se zjistilo, že jogurt 5,25 g bílkoviny obsahuje $5,25 \times 51 = 268$ mg PHE.

2. Univerzální výpočet podle množství bílkoviny:

Není-li momentálně k dispozici tabulka, lze pro orientační informaci o obsahu PHE použít univerzálního čísla: 1 gram bílkoviny obsahuje 50 miligramů PHE. Stejně jako při prvním způsobu výpočtu se zjistí nejprve kolik bílkovin (v gramech) je obsaženo ve výrobku. Vynásobením zjištěného obsahu padesáti se získá informace o obsahu PHE ve zvoleném výrobku.

Ať už je pro výpočet použit první či druhý z popsaných způsobů, není tím zjištěna úplně přesná, ale pouze orientační informace o obsahu PHE v konkrétním výrobku. [18]

3.8 Prognóza

Prognóza dětí s PKU, která byla včas diagnostikována novorozeneckým screeningem, je dobrá, ale nezbytným předpokladem je dostupnost kvalitních dietetických přípravků a dostatečná compliance (ochota pacienta dodržovat způsob léčby navržený lékařem) při dietní léčbě. Prognóza pacientů, kteří nebyli zachyceni novorozeneckým screeningem a nebo nebyli léčeni dietou, je krajně nepříznivá, většina z nich má obvykle v dospělosti těžkou formu oligofrenie. Úspěšnost léčby PKU dietou s nízkým obsahem fenylalaninu nejlépe dokládá praktická zkušenost. Léčené děti se plně vyrovnají svým zdravým vrstevníkům a dospělí se po úspěšné léčbě v dětství dobře zařazují do společnosti a vedou plnohodnotný život. [13, 20]

3.9 Dietní strava

Dietní léčba je založena na výživě se sníženým příjmem přirozených bílkovin, která je suplementována speciálními přípravky a to vždy v závislosti na věku dítěte. Všechny mají společnou charakteristiku – dodají dítěti potřebnou dávku bílkovin ve formě, která neobsahuje fenylalanin. Ve většině z přípravků je obsažena i nezbytná dávka vitaminů, minerálů a stopových prvků. Léčba dietou je zahajována brzy po narození, bezprostředně po stanovení diagnózy, a pokračuje celé dětství až do skončení dospívání. [13, 19, 20]

Tlak diety, která je zaměřena na hranici vypočteného příjmu PHE, s sebou nese riziko nutričního deficientu. Proto musí být léčba monitorována pravidelnými kontrolami příjmu stravy a rozvoje neurologického, somatického, intelektového a behaviorálního. [11]

Při nesprávně vedené dietě a nedostatečném hrazení PHE jsou častým projevem deficitu PHE snižování hmotnostního přírůstku, problémy s krmením, kožní projevy. Pozdní projevy spočívají v hubnutí, zpomalení rychlosti růstu, dystrofických změnách kůže, vlasů, nehtů, letargii, gastrointestinálních potížích, častých infekcích a ekzémech. [12]

3.9.1 Dietní a léčebné přípravky

V dietních léčebných přípravcích, viz tabulka č. 2, jsou přítomny všechny aminokyseliny (v některých mimo PHE) samostatně, nejsou spojeny chemickými vazbami. Při trávení tím odpadá proces postupného oddělování aminokyselin z vazeb, do střeva přicházejí již přímo jednotlivé aminokyseliny a ty se velmi rychle vstřebávají do krve.

Aby organismus dokázal tuto zvláštní formu bílkoviny dokonale využít, je třeba používat správné ředění a správný způsob podávání dietních přípravků. Návod ke správnému ředění uvádějí výrobci pouze na přípravcích pro nejmenší děti. Při ředění koncentrovaných přípravků pro starší děti, dospívající a dospělé se doporučuje používat alespoň 120-150 ml ředící tekutiny na každých 10 gramů přípravku. [18]

Tabulka č. 2: Dietetické a léčebné přípravky včetně mléčné výživy a složení mateřského mléka: [12, 18]

Složení ve 100 g	Proteiny (g)	PHE (mg)	Energie (MJ)	Sacharidy (g)	Tuky (g)
Zralé MM (po 15 dnech)*	1,1	54	0,29	7,1	3,8
Lofenalac (Mead Johnson)**	15	80	1,93	59,6	18
Minafen	12,5	<20	2,1	47,9	31
PKU 1 (Mikula)**	50	-	1,13	17,6	-
PKU2 (Milupa)**	67	-	1,23	7,1	-
Milupa LPF - hruška	2,4	90	1,78	86,7	7,0
Analog PKU (SHS)	13	-	1,94	54	23
Sinfenal (IMUNA)	36	50	1,64	55	-
P-AM 2 (SHS)	78	-	1,30	-	-
P – AM 3 (SHS) ***	78	-	1,30	-	-
P – AM 4 (SHS)	78	-	1,30	-	-
Aptamil 1	12,7	469	2,1	60	23,5
Aptamil 2	18	720	1,98	55,3	20,0
Preaptamil	11,5	500	2,1	55,4	27,2
Pepti - Junior	15,3	520	2,2	51,5	14,1

* Kolostrum (prvních 5 dní) obsahuje 70 mg PHE, přechodové mateřské mléko (6.-10. den po porodu) 60-70 mg/100 ml.

** Pro kojence je vhodný Lofenalac a Minafen, pro starší kojence Milupa PKU, které se ale musí doplňovat o esenciální MK a další energii včetně některých minerálů a vitaminů

*** Pro děti od 15 let do dospělosti je vhodný P- AM 3 a také PKU 3

3.9.2 Ostatní potraviny

Při léčbě PKU se strava připravuje z přirozeně nebílkovinných potravin, především ze zeleniny, ovoce, brambor v přesně určeném množství, dále pak z rostlinných škrobů, tuků a některých nízkobílkovinných výrobků, těstovin a pečiva, viz. obrázek 3. U maligní formy PKU s deficitem BH_4 je navíc nutná orální suplementace BH_4 . [12, 19]

Povolené druhy ovoce a zeleniny, které v 1 porci neobsahují více než 50 mg PHE:

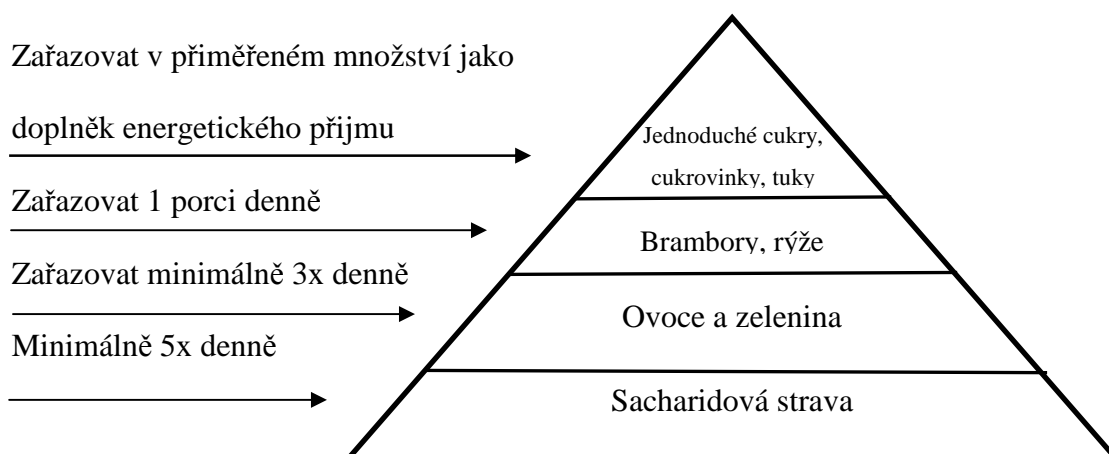
- *Ovoce:* jablka, meruňky, třešně, čerstvé fíky (nesušené), angrešt, grepy, hroznové víno, citrony, mandarinky, meloun, nektarinky, pomeranče, broskve, hrušky, ananas, švestky, rozinky, rebarbora.
 - *Zelenina:* artyčoky, baklažán, fazole, zelí, mrkev, květák, celer, čekanka, okurek, pórek, salát, houby, cibule, petržel, paprika, tykev, ředkvička, rajče.
- [12]

Při výběru vhodných potravin je nutno pamatovat na to, že u některých druhů ovoce nebo zeleniny, které obsahují zrníčka, jádérka nebo pecky, se fenylalanin v zrníčkách, jádérkách nebo peckách kumuluje v daleko větší koncentraci, než v samotné dužině. [9]

Sestavování jídelníčku a příprava stravy pro dítě s PKU vyžaduje, aby jídelníček byl plánován alespoň den předem, aby vyhovoval obsahem PHE. [18]

Dávku povoleného množství PHE na den v přirozené stravě určuje nutriční terapeut, řídí se věkem a tolerancí pacienta k PHE. Veškeré jídlo, které se během dne sní, je potřeba vážit a vypočítat podle tabulek obsah PHE v přirozené stravě, aby nebylo překročeno povolené množství PHE na den. Počítání obsahu PHE ve stravě musí být věnována velká pečlivost, aby nedocházelo k chybám a tím k vyššímu příjmu PHE na den. [21]

Příklady receptur pokrmů vhodných pro fenylketonuriky – viz. příloha č. II.



Obrázek 3.: Potravinová pyramida upravená pro potřeby PKU diety

Z jídelníčku je třeba vyloučit:

- *Maso, drůbež a ryby:* Vepřové, hovězí, telecí a skopové maso, králík, zvěřina, kuře, krůta, husa, kachna, ryby, vnitřnosti.
- *Uzeniny a masné výrobky:* Měkké i trvanlivé salámy, klobásy, párky, šunka, tlačěnka, paštika, masové konzervy.
- *Vejsce:* Celá vejce, bílek, žloutek, sušená vejce.
- *Mléko a mléčné výrobky:* Sýry, tvaroh, jogurty, smetana, šlehačka, sušená mléka, zmrzliny.
- *Chléb a pečivo:* Rohlíky, chléb, sladké pečivo - koblihy, koláče, bábovky, buchty, zákusky, strouhanka, trvanlivé pečivo (sušenky, oplatky, piškoty, křehké chleby, křupky, slané pečivo).
- *Cukrovinky:* Čokoláda a čokoládové bonbóny, želatinové bonbóny.
- *Ořechy a mák:* Vlašské a lískové ořechy, arašídy, kešu, para, mák.
- *Sušené ovoce:* Banán, ananas, kokos.
- *Obiloviny:* Ovesné vločky.
- *Mouky, těstoviny a výrobky z nich:* Mouka (pšeničná, ovesná, rýžová, sójová, žitná), krupice, vaječné těstoviny, špagety, corn flakes, knedlíky z prášku (houskové i bramborové).

- *Luštěniny*: Čočka, fazole, hrách, sója a sójové maso.
- *Nápoje a potraviny slazené umělým sladidlem aspartam*: Někdy označené jako light.

Všechny tyto potraviny obsahují příliš mnoho bílkoviny a tedy i příliš mnoho PHE. Tak velký příjem by dítě nedokázalo zpracovat. [9, 18]

Zastoupení fenylalaninu, celkových bílkovin, tuků, sacharidů a energie v potravinách viz. příloha č. I.

Dietní léčebné přípravky jsou především zdrojem bílkovin. Nejvhodnější je podávání po každé porci stravy. Tím se každý původně nízkobílkovinný chod obohatí o bílkovinu a poměr živin v každé porci se tak přiblíží normální stravě. Při doporučovaných pěti porcích stravy denně to znamená rozdělit doporučenou denní dávku léčebného přípravku na 5 dílů a každý podat po jídle. [18]

3.10 Alternativní léčba

Souhlas pacienta s léčebným režimem, který mu doporučil lékař a zároveň dodržování tohoto režimu je obvykle dostatečné v kojeneckém věku a dětství. Speciální dieta však zasahuje do normálních kulturních stravovacích zvyklostí, zvláště u starších dětí a adolescentů, a to často vede k problémům s dodržováním diety. Proto je třeba vyvinout přijatelnější metody léčby. [11]

Alternativami mohou být metody jako například:

- *Použití prekurzorů neurotransmitterů* – In vitro studie na zvířatech, stejně jako vyšetření vzorků (plazmy, moči a mozkomíšního moku) od pacientů s PKU prokázaly, že zvýšená hladina PHE souvisí se syntézou neurotransmitterů L-dopa. Narušená dopaminová syntéza by mohla být jedním z důvodů mozkových dysfunkcí. Klinická významnost nedostatečné syntézy neurotransmitterů (nízkomolekulární chemické látky, vznikající v nervové soustavě živočichů a sloužící k přenosu nervových vzruchů) však není zcela jasná. Ačkoli léčba tyroxinem a tryptofanem prokázala vliv na syntézu neurotransmitterů, klinický význam zlepšení mozkových funkcí nebyl potvrzen a tedy vysoké dávky tyrosinu, tryptofanu a L-dopa nemohou být k léčbě doporučeny. [22]

- *Perorální léčba BH₄* – může snížit hladinu PHE do klinického rozmezí, bez významných vedlejších účinků. Ještě ale nejsou dostupné klinické studie, které by prokázaly dlouhodobý účinek. Navíc BH₄ je drahý a není dostupný pro všechny pacienty. [11]
- *Transplantace jater* – zcela upravuje deficit PAH, ale rizika transplantace a posttransplantační imunosupresivní léčby jsou příliš vysoká na to, aby byla realistickou alternativou k dietní léčbě.
- *Genová léčba* – Než budou možné klinické studie u lidí, je nutný vývoj bezpečného a úspěšného přenosového faktoru pro gen. [11]

3.11 Materální fenylketonurie

I když již před 40 lety bylo zjištěno, že potomci narození matkám s PKU mají riziko postižení v důsledku teratogenního vlivu PHE, teprve po zveřejnění diplomové práce autorů Lenkeho a Levyho v roce 1980 byl uznán tzv. materální PKU syndrom. [11]

U žen s fenylketonurií / hyperfenylalaninemií by početí mělo být plánované. Pokud chce žena s PKU / HPA otěhotnět, bude převedena na dietu s velmi nízkým obsahem fenylalaninu, skoro tak přísnou, jako měla v dětství. Přejít na přísnou dietu by měl být pozvolný, aby nedošlo k rychlému úbytku tělesné hmotnosti a k nesnášenlivosti dietního preparátu, který nahrazuje poměrně velkou část chybějících bílkovin ve stravě. Jeho dávka je určována podle aktuální tělesné hmotnosti a povoleného množství PHE v přirozené stravě.

Minimálně 3 měsíce před otěhotněním by měla být hladina PHE 200-400 $\mu\text{mol/l}$. Takto nízké hladiny PHE se pak udržují v průběhu celého těhotenství až do porodu. [21]

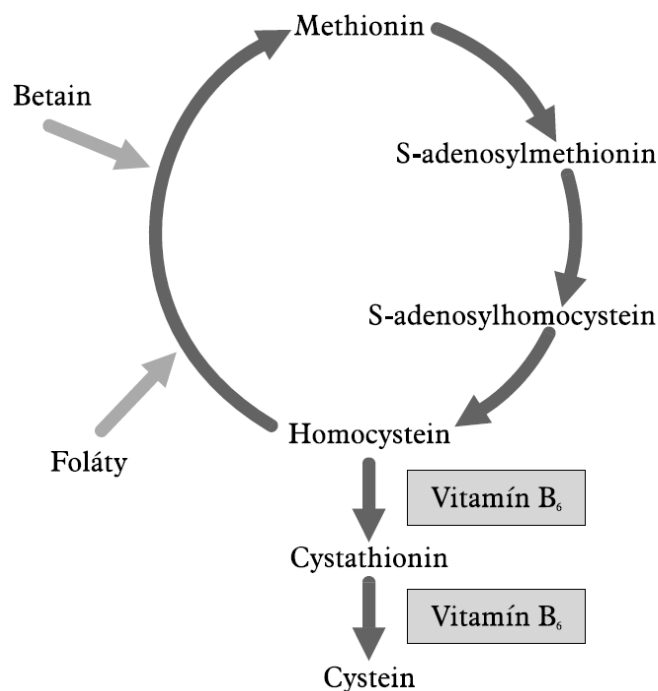
Cílem této léčby je nejen udržet hladinu PHE v krvi na doporučeném terapeutickém rozmezí, ale také zajistit takovou výživu, která umožní správný růst a vývoj plodu. Zvýšená hladina fenylalaninu totiž v krvi těhotné ženy s hyperfenylalaninemií nad 300 μmol výrazně zvyšuje riziko postižení plodu intrauterinní růstovou retardací, mikrocefalií a vývojovými vadami srdce. [13, 18, 21]

Množství povoleného PHE v dietě během těhotenství obvykle stoupá, ke konci těhotenství může být hodnota PHE dvojnásobná oproti hodnotě počáteční. Tolerance je vždy individuální. Kontroly PHE se provádějí každý týden. [21]

4 HOMOCYSTINURIE

Homocystinurie patří, stejně jako fenylketonurie a tyrosinémie, k poruchám metabolismu aminokyselin. Jedná se o dědičné metabolické onemocnění, které je způsobeno deficitem cystathion β -syntasy (CBS), enzymu podílejícího se v organismu na přeměně aminokyseliny methioninu na cystein. V organismu nemocného se hromadí kromě aminokyseliny methionin i velmi toxický homocystein, aminokyselina, která se tvoří v těle z methioninu (viz obrázek č. 4) – v tkáních a tělních tekutinách. Stejně jako fenylketonurie, je to onemocnění autosomálně recesivní. Gen pro CBS obsahuje 23 hexonů a je umístěn na chromozomu 23. [9, 13, 23]

V závislosti na typu mutace v genu pro CBS a vlivu terapie pyridoxinem (vitaminem B₆) se rozlišují dvě hlavní formy onemocnění: pyridoxin senzitivní (reagující) u níž je částečná zbytková aktivita enzymu. To znamená, že při podávání vitaminu B₆ se u pacientů daří společně s dietou snížit hladinu homocysteinu. Druhá forma onemocnění je: pyridoxin-rezistentní (nereagující) s prakticky nulovou aktivitou, kde pacienti na podávání vitaminu B₆ nereagují. Průběh onemocnění u pacientů s pyridoxin-senzitivní formou homocystinurie je mírnější. [13, 23]



Obrázek 4.: Cyklus methioninu a homocysteinu: [23]

4.1 Methionin a homocystein

Methionin

Methionin (2-amino-4-methylsulfanylbutanová kyselina) je esenciální aminokyselina. Methylová skupina je buňkami využívána k methylacím. Vzniká přitom homocystein, ze kterého může být opět regenerován methionin. [2]

Homocystein

Homocystein je aminokyselina tvořená při přeměně methioninu na cystein. Je buď dále metabolizován na cystein nebo remetylován zpět na methionin (ve folátovém cyklu). Pro oba způsoby je nutná přítomnost několika enzymů a jejich kofaktorů (vitaminů skupiny B, kyseliny listové). Důvodem poruchy metabolismu homocysteinu a následné hyperhomocysteinemie mohou být genetické a nutriční faktory (snížený příjem vitaminů B₆, B₁₂ a kyseliny listové). [4, 24]

4.1.1 Hyperhomocysteinemie

Je to častěji se vyskytující, mírnější forma homocystinurie. Hyperhomocysteinemie (HHcy) znamená patologické zvýšení plazmatické koncentrace homocysteinu. HHcy je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a trombembolizmu. Již mírné zvýšení koncentrace homocysteinu v plazmě (10 – 15 μmol/l) je spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Kromě toho je HHcy spojena s poruchami vývoje a některými vývojovými a neurologickými abnormalitami (rozštěpové vady páteře). [4, 24]

4.2 Diagnostika

Diagnóza homocystinurie je založena na průkazu výrazně zvýšené koncentrace homocysteinu a methioninu (u nejčastější formy homocystinurie) v krvi.

Homocystinurii je v současné době možné diagnostikovat na biochemické, enzymatické i molekulární úrovni jak u osob s podezřením na tuto chorobu, tak u dosud nenarozených plodů v rámci prenatální diagnostiky. Je nutné ji provádět na všech těchto úrovních, jelikož zvýšenou koncentraci homocysteinu může způsobit i řada dalších dědičných metabolických nebo získaných onemocnění. [9, 23]

4.2.1 Kvantitativní vyšetření aminokyselin v plazmě

Musí být provedeno ihned, aby se zabránilo ztrátám disulfidových aminokyselin vazbou na bílkoviny. Pro deficit CBS jsou typické zvýšené hladiny methioninu, homocysteinu, a disulfidu cystein-homocystein, nízké hladiny cystinu a není zvýšená koncentrace cystathioninu. [11]

4.2.2 Stanovení celkového homocysteinu v plazmě

Normální hodnoty celkového množství homocysteinu v plazmě jsou do 15 let věku 0-12 $\mu\text{mol/l}$ a nad 15 let 0-15 $\mu\text{mol/l}$ (v závislosti na věku, pohlaví a menopauze).

Podle zjištěných hodnot se rozlišuje:

1. Těžká hyperhomocysteinemie – klasická homocystinurie s hodnotami nad 100 $\mu\text{mol/l}$
 - Z deficitu CBS.
2. Střední hyperhomocysteinemie – s hodnotami nad 30 $\mu\text{mol/l}$
 - Z deficitu folátu, B₆, B₁₂, podávání malthotrexátu, fibrátu a jiné.
3. Mírná hyperhomocysteinemie – s hodnotami od referenční hodnoty do 30 $\mu\text{mol/l}$
 - Například z nedostatku vitaminů a látkové interference. [8]

4.2.3 Molekulární diagnostika

V mnoha zemích byly zavedeny masové screeningové programy, založené na detekci hypermethioninemie. Byla navržena snížená hodnota 67 $\mu\text{mol/l}$ ke snížení vysokého procenta falešně negativních výsledků dříve uváděných u pyridoxin-responzivních pacientů. [11]

4.2.4 Prenatální diagnostika

Provádí se při vysoce rizikových těhotenstvích stanovením aktivity CBS v kultivovaných amniocytech. Aktivita CBS je velmi nízká v nativních choriových klících (součást placenty). Kontrola může být měřena pouze po kultivaci. [11]

4.3 Klinické příznaky

Klinické příznaky homocystinurie odpovídají postižení čtyř orgánových systémů: oka, skeletu (kostí), cévního endotelu (cévní výstelky) a centrálního nervového systému. Při narození jsou děti zcela v pořádku, ale postupně, zejména v průběhu batolecího a předškolního věku, pokud není včas zahájena léčba, se rozvine plné spektrum příznaků. U pacientů s remethylační formou homocystinurie dominuje těžké neurologické postižení s projevy již v časném kojeneckém věku. [9]

Projevy homocystinurie jsou celkem rozmanité a v mírných případech mohou být poznány pouze při pozdních komplikacích, jako jsou tromboembolické příhody (vznik krevní sraženiny uvnitř cévního řečiště a vmetení sraženiny do cév na jiném místě těla).

Deficit CBS je spojen se závažnými odchylkami čtyř různých orgánů nebo orgánových systémů:

- Oči

Mezi typické příznaky patří dislokace (posunutí) oční čočky, výrazná krátkozrakost a glaukom (zelený zákal). Ale může se také objevit sítnicové odchlípení, atrofie optického nervu a katarakta (šedý zákal).

- Kostra

Osteoporóza je zjišťována nepravidelně, alespoň v dětství. Častými nálezy jsou skolióza a náchylnost k patologickým frakturám a zhroucení obratlů. Pacienti s homocystinurií bývají kolem puberty vysocí s tenkými a delšími dlouhými kostmi a mají dlouhé tzv. pavoučkové prsty. Může být přítomna i deformita hrudníku.

- Centrální nervový systém

Asi 60 % pacientů postihuje opoždění vývoje a mentální retardace s různým stupněm závažnosti. Asi u poloviny případů byly popisovány křeče, odchylky na EEG a psychiatrické poruchy.

- Vaskulární systém

Tromboembolické komplikace (hluboká žilní trombóza, plicní embolie, cévní mozková příhoda), ke kterým dochází v tepnách i žilách ve všech částech těla, jsou hlavními

příčinami nemocnosti a úmrtnosti. Prognóza je ovlivněna místem a rozsahem cévního uzávěru.

Nejčastějšími cévními příhodami jsou tromboflebitida (zánětlivé krevní sraženiny) a plicní embolie. Ischemická choroba srdeční je méně nápadným rysem homocystinurie. [9, 11, 19]

4.4 Prognóza

Při použití jakékoliv kombinace postupů je dosažení normální hladiny homocysteinu u většiny pacientů obtížné. Prevence závažných klinických symptomů, spojených s touto poruchou, však vyžaduje celoživotní léčbu. Je-li dieta s nízkým obsahem methioninu zahájena v novorozeneckém období, zabrání se mentální retardaci, je oddálen začátek a míra dislokace čočky a klesá počet a závažnost křečí. Avšak i při pozdním stanovení diagnózy po zavedení léčby a při dobré complianci rodiny a pacienta se výrazně snižuje riziko tromboembolické příhody a dalších komplikací. Prognóza pacientů s remethylační poruchou je mnohem závažnější. [9]

Prognóza těhotenství:

Ženy s pyridoxin-senzitivní formou homocystinurie mohou absolvovat těhotenství bez významného rizika malformací plodu. Zkušeností s pyridoxin-rezistentní formou je však mnohem více.

U žen s homocystinurií je nutno zachovat přísnou dietu a předepsanou léčbu před početím i během celého těhotenství. Není jasné, zda může nedostatečná kontrola hladin homocysteinu v krvi způsobit poškození vyvíjecího se plodu, ovšem vysoké hladiny homocysteinu v krvi znamenají pro samotnou těhotnou ženu zvýšené riziko výskytu komplikací spojených s homocystinurií, zvláště pak v době kolem porodu, například tvorby krevních sraženin v cévách a mozku nebo dolních končetin. Zvýšená hladina homocysteinu v krvi také pravděpodobně zvyšuje riziko potratu. [11, 23]

4.5 Léčba

Cílem léčby je snížit hladiny celkového homocysteinu v plazmě na hodnoty co nejbližší normálním hodnotám při zajištění normálního růstu. Asi polovina pacientů s deficitem CBS odpovídá snížením hladin homocysteinu a methioninu na velké dávky vitamínu B₆ (pyridoxinu), které však musí dosahovat až několika set miligramů za den. Pro zhodnocení

efektu podaného pyridoxinu je důležité zjištění, že asi u 10 % těchto pacientů, kteří zcela odpovídají na podávání pyridoxinu, se hladiny homocysteinu a methioninu upravují na normální hodnoty až během několika týdnů podávání pyridoxinu. Protože je odpověď na tento vitamin také ovlivněna hladinou kyseliny listové, je součástí léčby podávání folátu (5-10 mg/den).

U pacientů, kteří neodpovídají na pyridoxin, musí být zahájena a po celý život dodržována dieta s nízkým obsahem methioninu a vysokým obsahem cystinu. [9, 11]

4.5.1 Principy diety

Homocystein se tvoří z methioninu, který je obsažen ve stravě obsahující bílkoviny. Základem dietní léčby u pacientů s homocystinurií je tedy nízkobílkovinná dieta s limitovaným množstvím methioninu (je nutný každodenní propočet příjmu methioninu v přirozené stravě) suplementovaná (doplňená) preparátem (směsí AMK bez methioninu) a dosažení snížení hladiny methioninu a homocysteinu v krvi. Přísnost dietního omezení závisí na individuální toleranci pacienta k methioninu, tedy povolenému množství methioninu ve stravě. [23]

Obsah methioninu ve vybraných potravinách viz. příloha č. III.

4.5.1.1 Nevhodné – „zakázané“ potraviny

- Všechny druhy masa (kuřecí, drůbeží, vepřové, hovězí, zvěřina, ryby...) včetně vnitřností, dále také uzeniny, salámy, šunka, tlačanky, jitrnice, masové konzervy a jakékoli jiné masné a rybí výrobky.
- Tvrdé i tavené sýry, nízkotučný tvaroh i jiné nízkotučné mléčné výrobky.
- Vejce jako samostatný pokrm.
- Luštěniny – všechny druhy (fazole, čočka, hrách, sója...).
- Ořechy a mandle.

4.5.1.2 *Povolené potraviny s částečným omezením*

- Malé množství tučných mléčných výrobků (smetanové jogurty, polotučný nebo plnotučný tvaroh a pomazánky z něj, termixy), plnotučné i polotučné mléko, máslo, smetana, šlehačka pudinky.
- Smetanové zmrzliny.
- Vejce jako součást pokrmů (do těsta na knedlíky, na moučníky, na zapečené těstoviny apod.).
- Bílé pečivo (omezeně - např. 1 ks 2x do týdne), strouhanka.
- Mouky a krupice (všechny druhy), vločky, rýže, těstoviny.
- Brambory.

4.5.1.3 *Potraviny povolené bez omezení*

- Nízkobílkovinná mouka (Finax, Damin, Apromix, Vitaprotam), strouhanka, krupice, kukuřičné lupínky, nízkobílkovinné chleby, pečivo, těstoviny.
- Nízkobílkovinné mléko (Milupa LP drink, Loprofin).
- Ovoce, ovocné přesnídávky, ovocné zmrzliny, zelenina.
- Džemy a marmelády, med, cukr.
- Olej, margaríny. [9]

4.6 Monitorování léčby

Při každé návštěvě v metabolické ambulanci se kontrolují hladiny homocysteinu a methioninu. Pro tento účel je nejlépe provést odběr krevního vzorku nalačno. Pacient obvykle nesnídá, ale výsledky vyšetření nebudou výrazně ovlivněny, pokud se pacient lehce napije slazeného čaje.

U zdravých osob bez homocystinurie se hladiny celkového homocysteinu pohybují pod hranicí 15 $\mu\text{mol/l}$ krevní plazmy. U pacientů s homocystinurií v době záchytu onemocnění a při stanovení diagnózy dosahují hladiny homocysteinu obvykle hodnot 100–400 $\mu\text{mol/l}$.

Hladiny celkového homocysteinu u léčených pacientů s homocystinurií by měly být u formy vitamin B₆ – senzitivní nižší než 40 μmol/l a u formy vitamin B₆ – rezistentní nižší než 60 μmol/l. [23]

5 GLUTENOVÁ ENTEROPATIE – CELIAKIE

Celiakie neboli celiakální sprue (CS), glutenová enteropatie je společné označení pro celosvětově se vyskytující onemocnění dětí i dospělých. Jde o autoimunitní onemocnění vyvolané nesnášenlivostí lepku (glutenu).

Mechanismus poškození střevní sliznice lepkem (glutenem) nebyl dosud spolehlivě objasněn. Jde zřejmě o abnormální imunitní reakci geneticky predisponovaných jedinců na gluten, resp. jeho gliadinové štěpy. Imunitní reakce je příčinou charakteristické léze (poškození) sliznice tenkého střeva, která vede k melasorpci všech živin, minerálů, vitaminů i vody. Ve sliznici dochází ke vzniku antigliadinových protilátek, které pak na ni působí cytotoxicky či prostřednictvím mediátorů spouštějí zánětlivý proces. Nemoc nevzniká hned po narození, předpokládá se spoluúčast spouštěcího mechanismu, kterým může být například stres, těhotenství, trauma, operace, virová infekce. [25, 26, 27, 28, 29]

5.1 Historie onemocnění

Roku 1888 popsal anglický lékař nemoc dětského pacienta a nazval ji „Coeliac affection“ podle řeckého slova „koiliakos,“ což znamená břišní. Odtud se odvozuje český název „celiakie.“ [30]

Aniž by byla známa příčina nemoci, zkoušely se různé způsoby výživy jako například ovocno-zeleninová dieta. Je vhodné připomenout Sidney Hasse, který v roce 1924 léčil úspěšně skupinu nemocných banánovou dietou. V roce 1941 holandský pediatr Wilhelm Karel Dick poprvé publikoval své soustavné zkušenosti s léčbou celiakie u dětí. Tyto zkušenosti byly v jeho praxi potvrzeny prazvláštním nechtěným experimentem. Když byly děti v nemocnici, kterou K. W. Dicke vedl, ke konci 2. světové války v tzv. „hladové zimě“ roku 1944-1945, ohroženy hladem, používaly se velmi neobvyklé zdroje potravy, například hlízy z tulipánů. Tímto Dicke ukázal, jak celiakálním dětem dramaticky prospěje, když je pšeničná, žitná a ovesná mouka vyloučena z jejich jídelníčku. [30, 31]

Teprve po 2. světové válce spojením s biochemikem J. H. Van de Kamerem a H. A. Veyerssem prokázal Dicke, že gliadin – v alkoholu rozpustná složka ve vodě nerozpustné bílkoviny glutenu – je zodpovědná za patologické změny střevní sliznice i za většinu klinických projevů celiakie. Tento tým také objevil, že nemoc, vyskytující se u dospělých,

se jménem sprue má stejné příčiny. Tak se došlo ke dvěma jménům pro stejnou nemoc: celiakie u dětí a sprue u dospělých. [30]

Toto onemocnění bylo rozpoznáváno do nedávné minulosti zřídka a často pozdě. Platí to jak pro děti, tak zejména pro dospělé nemocné, a to nejen v ČR. Podle dotazníkové akce u dospělých nemocných, která byla publikována v roce 2001 v USA, byla průměrná doba trvání choroby do stanovení diagnózy 11 let. To ovšem vede k pozdní terapii a zvýšenému riziku přidružených chorob a komplikací. K zásadní změně v diagnostice CS došlo až v posledních 15 letech v důsledku postupného zavedení citlivých a specifických metod stanovení protilátek v krevním séru. [26]

5.2 Gluten

Obilí obsahuje až 15 % bílkovin. V případě pšenice, žita, ječmene a ova je tato bílkovina složena skoro výhradně z glutenu – lepku. Tato bílkovina udržuje těsto při zpracovávání pružné a lehké. Proto se mouky obsahující lepek hodí zvláště dobře na pečivo. Lepek se však nachází nejen v obilí a obilných produktech, skrývá se i v mnoha hotových potravinách. Protože váže vodu, emulguje a stabilizuje, je v potravinovém průmyslu hojně a mnohostranně využíván. [30]

Gluten, neboli lepek se nachází v pšenici (gliadin), v žitě (sekalin), v ječmeni (hordein) a v ovse (avenin). Toxicita uvedených bílkovin se liší, přičemž nejvyšší toxicitu má gliadin, pak sekalin, hordein a avenin. Toxicita závisí na složení aminokyselin v základní struktuře bílkoviny, které neovlivňují technologické procesy, jako je denaturace a částečná hydrolýza. [32]

5.3 Prevalence celiakální sprue

Poté, kdy vědci v 90. letech minulého století rozkryli dědičné souvislosti a popsali mechanismus vzniku onemocnění, mohli výrazně zkvalitnit i diagnostické metody. Výrazné zlepšení diagnostických možností v posledních letech umožňuje odhalení i neúplných či bezpříznakových forem. Tento pokrok zcela změnil náhled na výskyt celiakie. Incidence a prevalence je mnohem vyšší, než se do nedávné doby předpokládalo. V Evropě činí incidence na základě klinické diagnostiky asi 1:1000-1:1500. Ze screeningu ve vzorku běžné populace v 10 zemích Evropy, Afriky a USA však vyplývá, že výskyt je

mnohem vyšší a to 1:200-250. To znamená, že jeden celiak připadá na 200 až 250 lidí. Je to ale odhad skromný, neboť například vyšetření 17 000 italských středoškoláků objevilo nesnášenlivost lepku u jednoho ze 184 studentů. Léčení pacienti tedy tvoří jen malou část - pouhých 20 % skutečně nemocných. Počet postižených je u obou pohlaví shodný, manifestní celiakie se vyskytuje 2× častěji u žen, symptomatickou formou celiakie častěji trpí muži. [13, 33, 34]

Celiakie se objevuje v 1. roce života (mezi 3. a 6. měsícem po přidání obilných kaší do kojenecké potravy, v době, kdy přetrvává fyziologicky zvýšená propustnost střevní sliznice). Příznaky celiakie se mohou objevit mezi 1. a 13. rokem života, v pubertě velmi často dochází k uklidnění příznaků, a to i u pacientů, kteří se dosud s celiakií léčili. K manifestaci celiakie dochází též v dospělém věku, počet těchto pacientů v současné době stoupá. [35]

5.4 Dědičnost

Riziko, že onemocníme celiakií, závisí na genech. Zatím však přesný způsob dědičnosti není znám. Určitý typ nebo kombinace tzv. tkáňových (dříve transplantačních) antigenů znamená predispozici ke vzniku tohoto onemocnění. Jejich vyšetření je ale velmi komplikované a běžně nedostupné. Po celiakii by se mělo pátrat především v nejbližším příbuzenstvu (rodiče, sourozenci) pacienta, u něhož se nemoc zjistila. Tito příbuzní však mívají mnohdy jen minimální nebo necharakteristické příznaky zmiňované choroby a zjištění, že trpí celiakií, bývá pro ně velkým překvapením. Studie dokazují, že v 70 % u jednovaječných dvojčat platí – onemocní-li celiakií jedno, onemocní i druhé. Genetická náchylnost však bezpodmínečně neznamená, že nemoc skutečně propukne. Nástup celiakie mohou vyvolat faktory vnějšího prostředí a fyzikálně-chemické vlastnosti lepku. [30, 36, 37]

5.5 Formy a klinické projevy celiakie

Celiakie se neprojevuje pouze jediným typickým příznakem. Symptomy nemoci i klinický obraz jsou velmi pestré, závislé na rozsahu a stupni morfologického střevního poškození. Vzhledem k prodloužené době kojení bývá v současnosti celiakie v dětském věku diagnostikována obvykle až ve druhém roce života. [13, 38]

Onemocnění je charakterizováno snížením resorpční plochy, postižením enzymů kartáčového lemu enterocytů a z toho vyplývající zhoršenou resorpcí hlavních živin – sacharidů, tuků a bílkovin. Dochází též k malasorpci dalších látek a to především těch, které se vstřebávají v jejunu. Jedná se především o sníženou resorpci vápníku, který se váže na nevstřebaý tuk ve stravě, dále o sníženou resorpci železa a listové kyseliny, mnohem méně je porušená resorpce žlučových kyselin a vitamínu B₁₂. Na druhé straně však dochází ke zvýšené propustnosti střevní bariéry, což může vést ke zvýšenému průniku antigenů sliznicí tenkého střeva s možným vznikem komplikací. [31]

Příznaky můžeme rozdělit na abdominální (břišní) a extraabdominální (mimobřišní, celkové), způsobené malasorpcí živin, minerálů a vitamínů.

5.5.1 Aktivní forma

Klasická (plně rozvinutá) CS je diagnostikována u 30-40 % nemocných. Mezi typické symptomy patří páchnoucí průjemové stolice (se steatoreou a s nestrávenými zbytky potravy), celková slabost, neprospívání, malý vzrůst, nadmuté břicho, svalová atrofie, otoky v důsledku hypoproteinémie. K extraintestinálním příznakům se počítá anémie při deficitu hematopoetických faktorů (železa, filutů, pyridoxinu, vitamínu B₁₂), mohou to ale také být významné krvácivé projevy v důsledku snížení hladiny vitamínu K, dependentních koagulačních faktorů. U těžkých forem CS se mohou vyskytnout psychické poruchy (deprese) a neurologické příznaky. Metabolická osteopatie se manifestuje v důsledku komplexní poruchy absorpce vápníku, vitamínu D a aminokyselin. [13]

5.5.2 Neaktivní, nediodnostikované formy

5.5.2.1 Němá (silentní) celiakie

Jinak nazývaná také tichá, asymptomatická či bezpříznaková celiakie. Tato forma často uniká pozornosti, protože se nevyskytují žádné příznaky celiakie. Sliznice střeva je však typicky poškozena a v krvi se nachází typická protilátková odpověď. I u této formy může dojít postupně ke vzniku komplikací, proto je nutné pacienty s touto formou objevit - nejčastěji při screeningu rizikových skupin (např. u příbuzných pacientů s celiakií). [35]

5.5.2.2 *Latentní celiakie*

Pacienti s touto formou mají normální výsledky histologie tenkého střeva, sérologické výsledky jsou však pozitivní. Pacienti jsou asymptomatictí. Diagnóza bývá většinou stanovena pozdě, až když se objeví komplikace nemoci. [13]

5.5.2.3 *Potenciální celiakie*

U této formy neměli pacienti nikdy pozitivní biopsii, ale vykazují histologicky pozitivní některé imunologické abnormality onemocnění (zvýšená přítomnost intraepitelárních lymfocytů ve sliznici tenkého střeva). Nejsou přítomny žádné klinické projevy onemocnění. [13]

5.5.3 **Oligosymptomatická forma**

Tato forma se může projevovat pouze netypickými příznaky, které si lékař ani nemusí spojit s poškozením střeva, případně převládnu příznaky přidružených (asociovaných) chorob. K těmto příznakům mohou patřit například metabolická osteopenie (prořídnutí kostí), nejasná anemie, váhový úbytek, únavový syndrom a další. [35]

5.5.4 **Dermatitis herpetiformis duhring (DH)**

DH je kožní projev nesnášenlivosti lepku a je vzácnější než celiakie. Vznikají při něm svědivé puchýřky podobné oparům, které se nacházejí zejména na vnější straně loktů, na kolenou, objevují se i na dalších částech těla. Často bývá poškozeno tenké střevo, ale při biopsii se nemusí prokázat poškození, protože atrofie sliznice může být jen ložisková. Toto onemocnění se může objevit podobně jako celiakie, kdykoliv během života. I zde je bezlepková dieta základní terapií. Odezva organismu na dietu však může být daleko pomalejší než u celiakie. U některých lidí je nutné pro zabránění tvorby puchýřků nasadit léky. [25]

5.6 **Diagnostika**

Diagnostika při podezření na celiakii se skládá z několika kroků. Nejprve se anamnézou zjišťuje výskyt celiakie u příbuzných a pátrá se po typických příznacích od dětství. Poté se provádí laboratorní vyšetření. Jedná se o odběr hematologický (krevní obraz, počet leukocytů a krevních destiček) a biochemický (hladina močoviny a kreatininu, minerálů,

ukazatele poškození jaterní tkáně a výživové proteiny, cholesterol, hladina tuků a krevního cukru – glykémie), včetně odběru krve k vyšetření protilátek, typických pro celiakii. [35]

Kritéria, která v roce 1990 stanovila Evropská společnost pro dětskou gastroenterologii, hematologii a výživu, ukládají dvě povinná vyšetření. Pouze ten, kdo je absolvuje si může být stoprocentně jist, že je jeho diagnóza naprosto správná a že jediná účinná léčba je bezlepková dieta. [33]

- *Sérologické vyšetření krve*

Diagnostika celiakie se opírá o stanovení titru protilátek (protilátky proti gliadinu, retikulínu, endomysiu a tkáňové transglutaminase). Nejlevnější je stanovení protilátek proti gliadinu, toto vyšetření je velmi senzitivní, ale poměrně málo specifické. Znamená to, že zvýšenou hladinu protilátek lze nalézt i u jiných chorob. Nejzákladnějším důkazem celiakie je přítomnost autoantigenů k enzymu transglutaminase a k endomysiu. [33, 35]

- *Střevní biopsie*

Konečná diagnóza se stanovuje biopsií sliznice tenkého střeva. U dětí se malý vzorek sliznice odebírá zpravidla odsátím, u malých dětí případně pod útlumem. U dospělých se tento materiál získává běžně biopsií klků ze spodní části dvanáctníku. Zkušený lékař může pak stanovit jednoznačnou diagnózu celiakie z částečné nebo úplné atrofie klků s hyperplasií krypt (nárůstem dutin) a z typického zmnožení intraepiteliálních lymfocytů (tj. lymfocytů vnitřní výstelky). [25]

Obě vyšetření by se měla provádět během akutní fáze nemoci, aby bylo možné stanovit jistou diagnózu. Pokud se v době prvního objasnění celiakie už dodržuje bezlepková dieta, není výsledek vyšetření dostatečně průkazný. Pro jistotu mohou později následovat roční kontrolní odběry. [30]

Při správné diagnóze by mělo dojít k normalizaci hodnot střevní propustnosti, titru protilátek proti transglutamináze, případně i proti gliadinu a endomysiu, postupné normalizaci histologického nálezu sliznice tenkého střeva (u dospělých tato plná úprava nastat nikdy nemusí). [35]

Diagnóza dermatitis herpetiformis by měla být prokázána vyšetřením malého vzorku kůže, který se odebere z okraje kožní léze. [36]

5.6.1 Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je třeba uvažovat nejčastěji o chronické pankreatitidě s insuficiencí zevně sekretorické funkce pankreatu, intoleranci laktózy, potravinové alergii, stavu po operaci střev, po lékovém postižení střevní sliznice a proteinoenergetické malnutrici jiné příčiny. [35]

5.7 Léčba

Podstatou této nemoci je vrozená celoživotní nesnášenlivost lepku. To znamená, že se jedná o chorobu nevyléčitelnou. Jedinou kauzální léčbou je celoživotní a úplná bezlepková dieta. Je nutné vyloučit všechny potraviny obsahující i stopová množství mouky z pšenice, žita, ječmene i ovsa. Pouze pacienti s těžkou akutní formou choroby musí na několik týdnů, než se vzpamatuje sliznice jejich tenkého střeva, vynechat ve svém jídelníčku například mléko, tučnější jídla a obecně známé těžké i dráždivé potraviny.

Zahájení diety vede k rychlému ústupu subjektivních potíží, slizniční změny ustupují velmi pozvolna, až po řadě měsíců. Medikamentózní terapie má jen podpůrný a dočasný charakter. Substituce vitaminů a minerálů je nutná většinou jen v začátcích léčby, řídí se dle příznaků laboratorních hodnot. U těžších forem je na místě aplikace kortikosteroidů a enterální či parenterální výživy. [34, 36]

Léčba je odstupňována dle závažnosti onemocnění:

V nejtěžším stádiu (celiakální krizi), kdy je pacient vážně ohrožen na životě rozvratem vodního a minerálního hospodářství a vnitřního prostředí, je nutné pacienta léčit na jednotce intenzivní metabolické péče. Nejprve je nutné upravit rozvrat vnitřního prostředí, začít s výživou podávanou přímo do žilního řečiště s vynecháním střeva. Často je nutné podat kortikoidy. [35]

Po zklidnění stavu se začíná zažívací trakt postupně zatěžovat nejprve speciálními přípravky, které obsahují i rozštěpené živiny (enterální oligomerní výživa), postupně se přidávají potraviny, které jsou dobře snášeny poškozenou střevní sliznicí (škrábaná jablka, bramborová kaše, banány). Řepný cukr se nahrazuje jednoduchými cukry (glukosou), která je obsažena v medu či Glukopuru. Tímto způsobem se postupuje u pacientů ve stadiu floridní celiakie. Z diety je nutno vynechat mléko a mléčné výrobky, jelikož v poškozené střevní sliznici není obsažen enzym laktasa, která by mléčný cukr (laktosu) rozložila. To je

nutné během doby, než se vzpamatuje sliznice tenkého střeva. Po jejím zahojení je možné jíst všechny potraviny, které neobsahují lepek.

Dieta se postupně upravuje podle stavu pacienta, počtu stolic a mizení jednotlivých příznaků. [35, 39]

5.8 Prognóza

Nepoznaná a neléčená glutenová enteropatie je závažným a život ohrožujícím onemocněním. Jde o významnou prekancerózu, v dlouhodobém průběhu se maligní nádory, nejčastěji lymfomy, vyskytují až u 10 % nemocných. Prognóza je dána především včasností diagnózy, resp. rozsahem změn v okamžiku zahájení léčby a postojem nemocných k dietě. Při jejím trvalém dodržování je prognóza dobrá, komplikace jsou řídké a průměrná délka života se významně neliší od ostatní populace. [34]

5.9 Dietní léčba

Základem bezlepkové diety je naprosté vyloučení pšenice, žita, ječmene ovsu a výrobků z nich. Do obchodů jsou dodávány potraviny pro bezlepkovou dietu, které jsou značeny mezinárodním symbolem přeškrtnutého klasu. Existují směsi na přípravu bezlepkového chleba, různé druhy sójových, bramborových, rýžových či kukuřičných mouk, dále jsou to mouky směsné, bezlepkové těstoviny, různé druhy bezlepkového pečiva.

Bezlepková dieta je bohatá na bílkoviny, s nízkým obsahem tuků a polysacharidů. Pacienti by však měli být pravidelně pod lékařskou kontrolou a minerály a živiny, které nestačí z potravy vstřebat, je třeba dodat ve formě potravinových doplňků či medikamentů. Nejčastěji je nutné k dietě přidávat preparáty vápníku a železa. [25, 35]

Lidé nemocní celiakií musí sledovat složení výrobku. Výrobci jsou povinni na svých obalech uvádět výčet všech složek použitých ve výrobku. Pokud je složka určité potraviny vyrobená z dalších dílčích podsložek, musí výrobce uvádět i jednotlivé podsložky. Podle norem Codex Alimentarius (Codex Alimentarius je pomocný orgán dvou organizací OSN - FAO a WHO, který se podílí na tvorbě norem pro nezávadnost potravin a ochranu spotřebitelů) musí být obiloviny obsahující lepek a výrobky z nich uvedeny ve složení vždy, bez ohledu na jejich množství v potravině. V legislativě EU je tento požadavek

teprve od roku 2003 ve směrnici 2003/89/ES, která novelizovala směrnici 2000/13/ES. Tato směrnice je zapracována do české vyhlášky č. 113/2005 Sb. [40]

5.9.1 Povolené potraviny

- *Brambory*

Vařené, pečené, bramborová kaše, bramborový škrob – Solamyl, bramborová mouka, bramborová vláknina.

- *Rýže*

Rýžová mouka, rýžové burisony, rýžové těstoviny, instantní rýžová mouka, rýžový papír, rýžové vločky.

- *Kukuřice a výrobky z kukuřice*

Kukuřičná mouka, krupice, strouhanka, kukuřičný škrob Maizena, kukuřičná instantní kaše, kukuřičné těstoviny, lupínky, perníky, křehký kukuřičný chléb, kukuřice sterilovaná, mražená, popcorn.

- *Sója*

Sójové boby, Mungo (zelená sója), sójová mouka – hrubá, hladká, tučná, odtučněná, sójové vločky, sójová krupice, majonéza, sójové mléko, sójový jogurt, okara, sójové maso - kostky, plátky drť, pražené sójové boby, sójový sýr Tofu, sójové kuličky čerstvé, sterilované.

- *Pohanka*

Pohanka hnědá, zelená, pohanková drť, mouka, krupice, pohankové křupky, plátky, těstoviny, pohankový křehký chléb.

- *Proso*

Jáhly, prosná mouka, krupice, prosné vločky, prosná instantní kaše.

- *Amarant*

Amarantová mouka, amarantové křupky, sušenky, těstoviny.

- *Luštěniny*

Fazole suché, zelené, sterilované, čočka hnědá, červená, sterilovaná, hrách suchý, hrášek zelený čerstvý, zmrazený, sterilovaný, cizrna, luštěninové mouky.

- *Další povolené potraviny*

Maso, masné výrobky, vejce, mléko a mléčné výrobky, tuky, ovoce a zelenina, ořechy a semena, čokoláda, káva, čaj. [26]

- *Nápoje*

Přírodní ovocné šťávy a mošty, přírodní zeleninové šťávy, bylinné čaje, minerální vody, zrnková káva, mléko (kravské a kozí), sójové mléko.[35]

5.9.2 Zakázané potraviny

- *Obiloviny*

Pšenice, ječmen, oves, žito, špaldová pšenice, triticales a výrobky z nich, mouka, chléb, pečivo, knedlíky, lívance, palačinky, bramboráky, vložky, kroupy, krupky, těstoviny, kaše, koláče, dorty, zákusky, cukroví, piškoty, oplatky, sušenky, strouhanka, cereálie, müsli, corn flakes.

- *Konzervované, mražené a rafinované potraviny*

Paštiky, masové konzervy, hotové omáčky, hotová zeleninová jídla (bývají zahuštěné moukou), některé ovocné přesnídávkové, obalované mražené ryby a rybí prsty.

- *Masové výrobky a uzeniny*

Párky, klobásy, salámy, sójová masa, jelita, prejty a ostatní masové výrobky.

- *Nápoje*

Nápoje z ječmene (pivo, sladové mléčné výrobky), Melta, Malcao, Bikava, kávovinové náhražky.

- *Hotová instantní jídla*

Polévky, omáčky, zálivky v prášku, jíšky a jiná hotová jídla.

- *Koření a ochucovadla*

Směsi koření, některé kypřící prášky na pečení, sójové omáčky, worcesterské omáčky, kečupy, hořčice, drezinky, majonézy, většina tatarských omáček, obilný ocet, bujony v kostce.

- *Sladkosti*

Bonbony, karamelky, tyčinky, fondánové cukroví, některé pudinkové prášky, Nugeta, čokoládové krémy, zmrzliny.

Vyjmenovaný seznam potravin platí, nejsou-li dané potraviny označeny jako bezlepkové. [27]

Je nutné se vyhýbat i potravinám, které obsahují lepek ve skryté formě. Jedná se o výrobky a jídla, ve kterých byla mouka užita jako přídavek, nebo u kterých v průmyslovém provedení není jisté, zda obsahují lepek. U takových potravin je třeba sledovat složení. [39]

Lepek se však nemusí vyskytovat pouze v potravinách. Mohou ho obsahovat i jiné výrobky jako jsou léky, vitaminové preparáty, rtěnky, prostředky péče o rty, zubní pasta a prostředky ústní hygieny. [30]

5.9.3 Označování bezlepkových výrobků

5.9.3.1 Legislativa v ČR

V současné době je v ČR problematika bezlepkových potravin a označování potravin ve vztahu k lepku upravena následujícími právními předpisy:

- Nařízení Komise (ES) č. 41/2009 ze dne 20. ledna 2009 o složení a označování potravin vhodných pro osoby s nesnášenlivostí lepku, v platném znění;
- Zákon č.110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů;
- Vyhláška č. 54/2004 Sb., o potravinách určených pro zvláštní výživu a o způsobu jejich použití, ve znění pozdějších předpisů;
- Vyhláška č. 113/2005 Sb., o způsobu označování potravin a tabákových výrobků, ve znění pozdějších předpisů;

- Vyhláška č. 450/2004 Sb., o označování výživové hodnoty potravin;
- Vyhláška č. 211/2004 Sb., o metodách zkoušení a způsobu odběru a přípravy kontrolních vzorků, ve znění pozdějších předpisů. [40]

5.9.3.2 Označování potravin údaji o složení

Použije-li se při uvádění složek potravin slovo „škrob“, je třeba tento údaj doplnit o jeho specifický rostlinný původ, a to v případě, že nelze vyloučit přítomnost lepku (Směrnice 2003/89/ES).

V české legislativě bylo informování o obsahu lepku ošetřeno vyhláškou č. 293/1997 Sb. Pokud spotřebitel nemohl ve výrobku obsah lepku předpokládat (např. lepek ukryt v potravinovém aditivu, či podsložce musel výrobce na obal uvést „Nevhodné pro nemocné celiakii“. Dnem 1.8. 2004 byla tato vyhláška nahrazena vyhláškou č. 450/2004 Sb. a ta již tuto povinnost nevyžaduje. Od března 2005 začala platit vyhláška č. 113/2005 Sb., podle které se alergenní složka nebo jakákoli látka z ní pocházející, která byla použita při výrobě potravin a je v konečném výrobku stále obsažena, a to i ve změněné formě, zřetelně označí názvem alergenní složky ve složení potravin. Toto označení není povinné, pokud název, pod kterým je potrava prodávána, jednoznačně odkazuje na tuto alergenní složku. Seznam alergenních složek je uveden v příloze č. 1 vyhlášky č. 113/2005 Sb. [40]

5.9.3.3 Lepek a aditivní látky

Obecně lze riziko lepku u aditivních látek považovat za minimální, vezme-li se v úvahu množství aditiva v potravině a limit lepku.

Pokud jsou v potravině použity aditivní látky z řady 1400-1450 (tj. škroby) a nelze vyloučit přítomnost lepku, musí být uveden na obale i specifický rostlinný původ, tj. že byl škrob získán z obilovin jako je pšenice, žito, ječmen, oves, pšenice špalda, kamut apod. (viz příloha č. 2 vyhlášky č. 113/2005), aby spotřebitel o přítomnosti věděl a mohl se tak rizikové potravině vyhnout. Pokud byl škrob vyroben z rostlin, které neobsahují lepek, tj. např. brambor, kukuřice, rýže či jiných látek, může být na obale uvedeno pouze škrob. Tento škrob by neměl obsahovat lepek.

Podle § 19 vyhlášky č. 54/2004 Sb., lze potraviny bezlepkové na obalu označit slovy "bez lepku" nebo "bezlepkové" pouze v případě, že neobsahují více než 10 mg gliadinu nebo

0,05 g dusíku na 100 g sušiny, pocházejícího z obilovin obsahujících lepek, jako zejména pšenice, žito, triticales, ječmen a oves - viz § 19. [40]

5.9.3.4 Označování potravin údajem „BEZ LEPKU“ nebo „BEZLEPKOVÉ“

Takto lze označit potraviny které:

- Jsou složeny nebo vyrobeny pouze ze surovin, které neobsahují žádné složky z pšenice nebo ostatních druhů *Triticum* jako špalda (*Triticum spelta* L.), kamut (*Triticum polonicum* L.) nebo tvrdá pšenice, ječmen, žito, oves a z jejich křížených odrůd; a u kterých obsah lepku činí nejvýše 20 mg/kg potraviny ve stavu určeném ke spotřebě, nebo
- Obsahují složky z pšenice, nebo ostatních druhů z rodu *Tritium* jako špalda (*Triticum spelta* L.), kamut (*Tritium polonicum* L.) nebo tvrdá pšenice, ječmene, žita, ovsa a z jejich hybridních odrůd a u kterých obsah lepku činí nejvýše 100 mg/kg potraviny ve stavu určeném ke spotřebě, nebo
- Obsahují složky nebo směs složek uvedených výše a u kterých obsah lepku činí nejvýše 100 mg/kg potraviny ve stavu určeném ke spotřebě. [37]

5.9.3.5 Označování potravin údajem „PŘIROZENĚ BEZLEPKOVÉ“

Za přirozeně bezlepkové považujeme potraviny, které jsou složeny nebo vyrobeny pouze ze surovin, které neobsahují žádné složky z pšenice nebo ostatních druhů *Triticum* jako špalda (*Triticum spelta* L.), kamut (*Triticum polonicum* L.) nebo tvrdá pšenice, ječmen, žito, oves a z jejich křížených odrůd; a u kterých obsah lepku činí nejvýše 20 mg/kg potraviny ve stavu určeném ke spotřebě.

5.9.3.6 Legislativa v EU a ve světě

Na evropské úrovni zmíněnou oblast upravuje směrnice týkající se potravin určených pro zvláštní výživu (89/398/EHS ve znění Směrnice 1999/41/ES), která se zabývá bezlepkovými potravinami. Celoevropsky tuto problematiku upravuje nařízení komise č. 41/2009 ze dne 20. ledna 2009 s použitelností od roku 2012. Evropské limity pro obsah lepku v potravinách pro zvláštní výživu jsou upraveny v článku 3 výše citovaného nařízení:

Velmi nízký obsah lepku: při obsahu lepku v potravině 100 mg/kg potraviny.

Bez lepku: při obsahu lepku v potravine 20 mg/kg potraviny.

Oves jako složka bezlepkových potravin je povolen, avšak obsah lepku finální potraviny nesmí překročit hranici 20 mg/kg potraviny. [40]

5.10 Alergie na lepek

U některých lidí dochází k nepříznivým reakcím po požití lepku, aniž by bylo přítomno typické poškození sliznice tenkého střeva. Nejedná se tedy o diagnózu celiakie. Při této potravinové alergii vyvolává lepek v těle jiný typ biochemické reakce, v níž hraje roli prostředníka imunoglobulin E (IgE). Na rozdíl od klasické celiakie reaguje organismus na alergen okamžitě. Nejdéle do několika hodin se dostaví úporné zvracení nebo průjem, případně obojí, dále se může dostavit únava či bolest kloubů. Pro odstranění potíží je třeba vyloučit lepek ze stravy. V některých případech je malé množství lepku tolerováno. Zda se jedná o prostou nesnášenlivost lepku či celiakii, musí vždy rozhodnout lékař (ještě před nasazením diety). [25, 33]

5.11 Přidružené choroby

K přidruženým (asociovaným) chorobám, to znamená chorobám, které se sdružují ve větším procentu s celiakií, patří následná onemocnění:

- Diabetes mellitus I. typu,
- Thyreoditis,
- Sjögrenův syndrom,
- Downův syndrom,
- Williamsův syndrom,
- IgA deficiente,
- Autoimunitní hepatopatie (zvýšení aminotransferáz),
- Roztroušená skleróza. [37]

Symptomy celiakie mohou být maskovány přidruženou chorobou. Rozpoznání celiakie a zahájení její léčby jsou významné, neboť tento postup může zlepšit terapeutickou kontrolu přidružené nemoci. [37]

ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývá problematikou poruch metabolismu aminokyselin, jejich léčbou a výživou při těchto onemocněních. Podezření na určitou metabolickou poruchu mohou vyvolat výsledky laboratorního vyšetření, které prokáží nízkou nebo naopak příliš vysokou koncentraci specifických metabolitů. Tohoto využívá screening dědičných metabolických poruch, jehož cílem je systematické a cílené vyhledávání choroby ještě před tím, než se dostaví klinické příznaky. Je to prevence zavedená proto, aby se tato onemocnění začala léčit včas a předešlo se tím možným následkům. Typickou nemocí, u které byl zaveden povinný novorozenecký screening je fenylketonurie.

Současně jde o nejrozšířenější poruchou metabolismu aminokyselin. Fenylketonurie je autosomálně recesivní onemocnění, způsobené poruchou aktivity fenylalaninhydroxylasy v játrech. To vede k hromadění fenylalaninu a fenylpyruvátu v těle a vážným zdravotním následkům. Další poruchou metabolismu aminokyselin, kterou se práce zabývala je homocystinurie. Jedná se o onemocnění způsobené deficitem enzymu cystation β -syntasy, podílejícího se na přeměně aminokyseliny methioninu na cystein. Diagnostika tohoto onemocnění je založena na laboratorním vyšetření a jím zjištěné vysoké hladině homocysteinu a methioninu v krvi.

Základem léčby těchto onemocnění je speciální dieta. Omezení nepostihuje pouze samotného nemocného, ale týká se celé jeho rodiny – blízkého okolí. Ti sice dietu dodržovat nemusí, ale s takto nemocným členem rodiny je spjato i mnoho dalších problémů a komplikací, které zbytek rodiny ovlivňují.

V případě fenylketonurie a homocystinurie se jedná o nízkobílkovinou dietu, jejíž součástí jsou speciální dietní přípravky na základě aminokyselin. Přípravky jsou však poměrně drahé a ani ostatní speciální potraviny nejsou levné. V průměru jsou asi 3krát dražší než běžné potraviny. Zakoupit se dají pouze ve specializovaných prodejnách nebo přes internet. Takže kromě finanční náročnosti dieta omezuje ostatní členy rodiny také tím, že přináší komplikace například při cestování. Vždy je totiž nutné předem naplánovat stravu nemocného a všechny potraviny vést s sebou nebo zjistit, jestli se na daném místě dají koupit.

Dalším onemocněním, kterým se práce zabývá je glutenová enteropatie (celiakie). Je to autoimunitní onemocnění vyvolané nesnášenlivostí části bílkovinného komplexu - lepku

(glutenu), který se nachází v pšenici, žitě, ječmeni a ovse. Charakteristickou imunitní reakcí je léze (poškození) sliznice tenkého střeva.

V případě bezlepkové diety jsou omezení menší. S bezlepkovými potravinami se v obchodech lze setkat čím dál častěji, jejich sortiment je poměrně široký a jsou dobře značené. Ale ani těmto lidem se výše uvedené komplikace nevyhýbají.

Další a neméně důležitou komplikací může být i to, je-li v rodině více dětí a rodiče by díky nemoci jedno z nich upřednostňovali a ostatním se, i když neúmyslně, věnovali méně. Pomoc - poradit při těchto i dalších problémech mohou specializovaná pracoviště prostřednictvím psychologa a specializovaných lékařů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] MIŠURCOVÁ, L. *Základy biologie*. 2. vyd. Zlín: UTB, 2006. 159 s. ISBN 978-80-7318-434-6.
- [2] HOZA, I. KRAMÁŘOVÁ D. *Potravinářská biochemie*. 1. vyd. Zlín: UTB, 2008. 169 s. ISBN 978-80-7318-295-3.
- [3] MAROUNEK, M. BŘEZINA, P. ŠIMŮNEK, J. *Fyziologie a hygiena výživy*. 2. vyd. Vyškov: VVŠ PV, 2003. 148 s. ISBN 80-7231-106-9.
- [4] KAŇKOVÁ, K. *Poruchy metabolismu a výživy, Vybrané kapitoly z patologické fyziologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2005. 59 s. ISBN 80-210-3670-2.
- [5] HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. 288 s. ISBN 80-247-1562-7.
- [6] KAŇKOVÁ, K. *Patologická fyziologie pro bakalářské studijní programy*. 1. vyd. Brno : Masarykova univerzita v Brně, 2003. 161 s. ISBN 80-210-3112-3.
- [7] HONZÍK, T. *Úvod do DMP*. [online]. [cit. 2011-04-15]. Dostupný z WWW: <<http://www.nspku.cz/nemoci/uvod-do-dmp.html>>.
- [8] ŠŤASTNÁ, S. A KOL. *Přehled vyšetření metabolitů pro diagnostiku dědičných metabolických poruch*. Praha 2008. 92 s. ISBN 978-80-904219-0-5.
- [9] HONZÍK, T. *Fenylketonurie (PKU), Homocystinurie*. [online]. [cit. 2011-04-16]. Dostupný z WWW: <http://www.nspku.cz/>.
- [10] HOFFMAN, G. F. A KOL. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha: Grada Publishing, 2006. 416 s. ISBN 80-247-0831-0.
- [11] FERNANDES, J. A KOL. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vyd. Praha: Triton, 2008. 607 s. ISBN 978-80-7387-096-6.
- [12] SVAČINA, Š. A KOL. *Klinická dietologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2008. 384 s. ISBN 978-80-247-2256-6.
- [13] SVAČINA, Š. *Poruchy metabolismu a výživy*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. 505 s. ISBN 978-80-7262-676-2.

- [14] PÁNEK, J. POKORNÝ, J. DOSTÁLOVÁ, J. KOHOUT, P. *Základy výživy*. Praha: Svoboda-Servis, 2002. 207 s. ISBN 80-86320-23-5.
- [15] ANONYM. *Schéma metabolismu fenylalaninu* [online]. [cit. 2011-04-20]. Dostupný z WWW: <<http://themedicalbiochemistrypage.org/images/tyrosinesynthesis.jpg>>.
- [16] ANONYM. *Základní typy dědičnosti* [online]. [cit. 2011-04-20]. Dostupný z WWW: <<http://www.vrozene-vady.cz/genetika/index.php?co=dedicnost>>.
- [17] ANONYM. *Alely a jejich výskyt* [online]. [cit. 2011-04-20]. Dostupný z WWW: <http://genetika.wz.cz/alely.htm>.
- [18] KOMÁRKOVÁ, J. HEJMANOVÁ, L. *Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky II*. Praha: Nadační fond docentky Blehové pro nemocné fenylketonuriky, 2004. 271 s. ISBN 80-239-2877-5.
- [19] ANONYM. [online]. [cit. 2011-04-20]. Dostupný z WWW: <<http://www.wikiskripta.eu>>.
- [20] KOMÁRKOVÁ, J. NÁGLOVÁ, H. *Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky*. Praha: Nadace docentky Blehové, 1996. 244 s. ISBN 80-902200-3-7.
- [21] Sborník textů, *Vybrané kapitoly z biochemické genetiky*. [online]. [cit. 2011-07-03]. Dostupný z WWW: <http://www.udmp.cz/elearning/sborniky_files/biochem.pdf#page=5>.
- [22] ANONYM. *Alternative Dietary Treatments, Use of neurotransmitter precursors* [online]. [cit. 2011-04-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/pku/sub25.cfm>>
- [23] ZEMAN, J. PATEROVÁ T. *Homocystinurie z deficitu CBS, Informační brožurka pro pacienty a jejich rodiny*, Praha 2004.
- [24] *Atherosklerosa, hyperhomocysteinemie, program – sborník*, Praha 2003. ISBN 80-239-1375-1.
- [25] MOŽNÁ, L. *Bezlepkářům od A do Z: příručka pro celiaky*. Ostrava: Tiskárna Rigger Print, 2006. 186 s. ISBN 40-566-9107-4.
- [26] BUŠINOVÁ, I. *Bezlepková kuchařka*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a. s., 2005. 104 s. ISBN 80-247-0867-1.

- [27] DVORŽÁK, M. *Definice glutenové enteropatie* [online]. [cit. 2011-04-26]. Dostupný z WWW: <<http://old.bezlepkovadieta.cz/?url=celiakie-celiakalni-sprue&clanek=2829>>.
- [28] BÁLINTOVÁ, T. *Vaříme bez lepku a bez mléka*. 1. vyd. Praha: Ivo Železný, 2004. 92 s. ISBN 80-237-3835-6.
- [29] JANDA, J. A KOL. *Pediatric*. 4. překlad. Praha: Grada Publishing, a. s., 2009. 608 s. ISBN 978-80-247-2525-3.
- [30] MARQUARDT, T. LANZENBERGER, B. *Vaříme zdravě bez lepku*. 2. vyd. Praha: Jan Vašut spol. s r. o., 2010. 128 s. ISBN 978-80-7236-696-5.
- [31] KOHOUT, P. PAVLÍČKOVÁ, P. *Celiakie: dieta bezlepková*. 1. sv. Česlice: Pavla Momčilová, 1995. 120 s. ISBN 80-901137-6-1.
- [32] RUJNER, J. CICHANSKÁ, B. *Bezlepková a bezmléčná dieta*. 1. vyd. Brno: Computer Press, 2006. 108 s. ISBN 80-251-0775-2.
- [33] ČERVENKOVÁ, R. *Celiakie*. 1. vyd. Galén, 2006. 64 s. ISBN 80-7262-425-3.
- [34] LUKÁŠ, K. A KOL. *Gastroenterologie a hematologie pro zdravotní sestry*. 1. vyd. Grada Publishing, a. s., 2005. 288 s. ISBN 80-247-1283-0.
- [35] KOHOUT, P. PAVLÍČKOVÁ, J. *Celiakie a bezlepková dieta*. 3. vyd. Praha: Maxdorf, 2006. 166 s. ISBN 80-7345-070-4.
- [36] POZLER, O. *Diety při onemocnění celiakií (nesnášenlivost lepku)*. Praha: Sdružení MAC, spol. s r. o., 1999. 31 s. ISBN 80-86015-44-0.
- [37] FRŮHAUF, P. A KOL. *Celiakie v dětském věku*. 1. vyd. Olomouc: Solen Print, s r. o., 2009. 48 s. ISBN 978-80-87290-00-2.
- [38] ORLOVÁ, K. *Alergie*. Praha: Fragment, 2002. 240 s. ISBN 80-7200-610-X.
- [39] ANONYM. *Celiakie*. [online]. [cit. 2011-04-30]. Dostupný z WWW: <<http://celiak.cz/o-nemoci/celiakie>>.
- [40] Státní zemědělská a potravinářská inspekce. *Celiakie, bezlepková dieta*. [online]. [cit. 2011-05-01]. Dostupný z WWW: <<http://www.szpi.gov.cz/>>.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AMK	aminokyseliny
BH ₄	tetrahydrobiopterin
GTP	guanosintrifosfát
CBS	cystathion β-syntasa
CS	celiakální sprue
DH	dermatitis herpetiformis
DMP	dědičné metabolické poruchy
GC	plynová chromatografie
HHcy	hyperhomocysteinemie
HPA	hyperfenylalaninemie
PKU	hyperfenylalaninemie typ I – klasická fenylketonurie
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
KVO	kardiovaskulární onemocnění
MS/MS	tandemová hmotnostní spektrometrie
MTHFR	methylenetetrahydrofolát reduktasa
PAH	fenylalaninhydroxylasa
PHE	fenylalanin
qBH ₂	q-dyhydrobiopterin

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1.: Schéma metabolismu fenylalaninu [14]	20
Obrázek 2.: Algoritmický přístup ke zvýšeným koncentracím fenylalaninu [9].....	25
Obrázek 3.: Potravinová pyramida upravená pro potřeby PKU diety	31
Obrázek 4.: Cyklus methioninu a homocysteinu [21]	34

SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1: Denní tolerance fenylalaninu a cílové hladiny PHE v krvi dle 3 různých doporučení: [10].....	27
Tabulka č. 2 : Dietetické a léčebné přípravky včetně mléčné výživy a složení mateřského mléka: [11, 18].....	29

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha I: Zastoupení fenylalaninu, celkových bílkovin, tuků, sacharidů a energie v potravinách

Příloha II: Receptura pokrmu pro fenylketonuriky

Příloha III: Obsah methioninu ve vybraných potravinách

**PŘÍLOHA I: ZASTOUPENÍ FENYLALANINU, CELKOVÝCH
BÍLKOVIN, TUKŮ, SACHARIDŮ A ENERGIE V POTRAVINÁCH:**

Potraviny (100g)	PHE mg	Bílkoviny g	Tuky g	Sacharidy g	Energie	
					kJ	kcal
Ovoce (nesušené) v průměru	10-30	0,3-1	0,1—0,9			
Jablko	22	0,4	0,4	14,4	256	61
Ovoce sušené	80-170	2-4	0,8-2	50-90		
Banán sušený	125	4,4	0,8	86,8	1552	371
Džem	6-14	0,3-0,3	0,1-0,3	50-60		
Ořech lískový	510	12	61,6	11,4	2822	672
Ořech vlašský	660	14,4	62,5	12,1	2915	694
Arašíd	1540	25,3	48,1	12,2	2554	608
Avokádo	111	1,9	23,5	0,4	958	228
Brambory	203	1,9	0,2	17,2	315	75
Ostatní zelenina s výjimkou sušené a následující	30-70	1-2	0,1-0,9			
Brokolice	120	3,3	0,2	2,8	109	26
Kapusta růžičková	150	4,5	0,6	7,6	147	35
Květák	90	2,4	0,3	4,4	122	29
Pažitka, petržel zelená	154	4,4	0,4	1,3	105	25
Salát hlávkový	96	1,8	0,3	2,7	55	13
Špenát	101	2,5	0,3	0,6	63	15
Tuky – oleje	-	-	99,0-99,7	0,1	3900	930
Margaríny	7	0,1	80	0,3	3066	730
Máslo	36	0,7	83,2	-	3247	773
Máslo pomazánkové	180	3,8	35,0	6,2	1491	355
Obiloviny (s výjimkou následně uvedených)	400-800	8-13	0,6-7	70-90	1340- 1700	320-400
Mouka sójová	1860	37,3	20,0	23,1	1554	370
Mouka slunečnicová	1960	37	10,6	35	1646	392
Kukuřice	200	3,3	1,2	15,8	374	89
Rýže loupaná, vařená	115	2	0,2	19,5	370	88
Škroby (kukuřičný, pšeničný, bramborový)	15-20	0,4-0,6	0,1	86	1400	330-350
Škrob rýžový	38	0,8	-	85	1441	343
Nízkobílkovinné těstoviny (Hammermühle, špagety, Pova, Vitaprotam)	15-22	0,3-0,8	0,1-2,6	90	1520- 1590	360-380
Chléb (celozrnný, pšeničný, žitný, bílý, rohlík loupák)	350-420	7-8	1,2 Loupák 15,7	45-55	860- 1000	205-244
Chléb Hammermühle z Viaprotanu, z Daminu	17-24	0,5	4,2-7	51-55	836- 1200	199-286
Waffelbrot	10	0,4	2,5	89	1596	380
Nízkobílkovinné rohlíky	12	0,5	5	51	1088	259
Mléko polotučné	156	3	1	4,4	160	38
Mléko kokosové	14	0,3	0,4	1,4	42	10

Mléko kokosovo-ořechové	10	0,3	0,4	1,4	88	21
Šlehačka Hole	36	0,7	27	11	1256	299
Čokoláda nízkobílkovinná	40	1	46,6	51,2	2612	622
Zmrzlina Scholler beach	-	-	-	21,4	365	87
Ei Ersatz Hammerkühle	50	0,4	37	53	1365	325
Žloutek (1 ks = 18 g)	142	2,9	5,7	-	286	68
Majonéza OTMA	34	0,3	35	6	1378	328
Coca cola, fanta, sprite, limonáda, tonic, dezertní víno	-	-	-			
Pivo světlé	28	0,5	-	2,9	188	45
Keksy nízkobílkovinné, medovníky, vafle Loprofin	15-27	0,3-0,8	58-67	58-67	1462- 2192	348-522
Cukr, bonbony kyselé	-	-	-	97-99,5	1680	400
Piškoty Platzchen	4	0,3	1	90	1579	376
Křehký moučník – směs	7	-	-	88,3	1516	361
Maso, ryby, uzeniny, vejce, vnitřnosti, většina sýrů	500-1000					

PŘÍLOHA II: RECEPTURY POKRMŮ PRO FENYLKETONURIKY

Zeleninová polévka s houbami

1 porce

250 – 350 ml vody, špetka kmínu, 20 g mrkve, 15 g celeru, 15 g petržele, 15 g kvěťáku (nebo uvedenou zeleninu můžeme nahradit 50 g mražené zeleninové směsí), 30 g čerstvých nebo 2 g sušených hub, zelená petrželka, koření Vedeta, 5 g másla.

Do vařící osolené vody přidáme kmín, vložíme omytou očištěnou nakrájenou zeleninu a nakrájené houby. Uvaříme doměkka – asi 15 minut. Dochutíme omytou sekanou petrželkou, případně kořením vedeta. Zjemníme máslem.

Jedna hotová porce váží: 350 g

- obsahuje: 71,4 mg fenylalaninu, 2,4 g bílkovin, 4,7 g tuků, 7,0 g sacharidů,
314,6 / 74,9 kJ/kcal [20]

Smetanová omáčka

1 porce

200 – 230 ml vody, sůl, 10 g Gustimu, 50 ml šlehačky, 50 ml lp-drinku (10 g prášku + 50 ml vody), 10 g cukru, citrónová šťáva, 10 g másla.

Vařící osolenou vodu zahustím Gustinem rozmíchaným v malém množství vody a za stálého míchání krátce povaříme (asi 2 - 3 minuty). Přidáme šlehačku, lp-drink a dochutíme cukrem a citrónovou šťávou. Zjemníme máslem.

Jedna hotová porce váží: 250 g

- obsahuje: 63 mg fenylalaninu, 1,7 g bílkovin, 27,2 g tuků, 26,5 g sacharidů,
1512 / 360 kJ/kcal [18]

**PŘÍLOHA III: OBSAH METHIONINU VE VYBRANÝCH
POTRAVINÁCH: [21]**

Potravina [100 g]	Methionin [mg]	Potravina [100 g]	Methionin [mg]
Maso, uzeniny		Ovoce	
Šunka	638	Hrušky	2
Kuře	530	Kiwi	2
Treska, filé	478	Nektarinky	3
Hovězí (průměr)	520	Švestky	3
Vepřové libové (kotlety)	432	Grapefruit	3
Mléko a mléčné výrobky		Jahody	3
Eidamská cihla	692	Jablko	4
Hermelín	400	Pomeranč	4
Tavený sýr 45 %	366	Pečivo	
Lučina	305	Dalamánek	91
Jogurt – bílý	125	Vánočka	92
Mléko kravské	70	Chléb celozrnný	97
Smetana ke šlehání	53	Chléb bílý	104
Šlehačka Hole	32	Rohlík obyčejný	108
Zelenina, brambory		Jiné potraviny	
Okurka salátová	6	Vejce celá čerstvá	403
Rajčata	7	Těstoviny vaječné	135
Mrkev	10	Rýže přírodní	145
Paprika	16	Čokoláda hořká	13
Brambory ranné	24	Čokoláda mléčná	33
Brambory X. – XII.	34		
Brambory I. – III.	40		
Brambory k jaru	47		
Květák	48		