

Onemocnění způsobené poruchou metabolismu fenylalaninu

Martina Hozová

Bakalářská práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

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

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martina HOZOVÁ**
Osobní číslo: **T08317**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Onemocnění způsobené poruchou metabolismu fenylalaninu.**

Zásady pro vypracování:

- 1. Aminokyseliny.**
- 2. Poruchy metabolismu aminokyselin.**
- 3. Fenylketonurie.**
- 4. Fenylketonurie v mateřství.**

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

[1] VODRÁŽKA, Z. Biochemie. 2. vyd. Praha: Academia, 2002. 192 s. ISBN 80-200-0600-1.

[2] STRYER, L. Biochemistry. 3rd ed. New York: W.H.Freeman and company, 1988. 1089 s. ISBN 0-7167-1920-7.

[3] TUUMINEN, T. Development of a combined diagnostic system for neonatal screening of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. Helsinky: Soc. Scientiarum Fennica, 1993. 106 s. ISBN 951-653-257-8.

[4] HOFFMANN, G.F., NYHAN, W.L., ZSCHOCKE, J., KAHLER, S.G., MAYATEPEK, E.. Dědičné metabolické poruchy. Praha: Grada Publishing, 2006. 416 s. ISBN 80-247-0831-0.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Zuzana Lazárková, Ph.D.

Ústav biochemie a analýzy potravin

Datum zadání bakalářské práce:

11. února 2011

Termín odevzdání bakalářské práce:

30. května 2011

Ve Zlíně dne 12. dubna 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Jan Hrabě, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: HOZOVÁ MARTINA

Obor: ČHTP

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 16.5.2011

Martina Hozová

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 nevýdělečně 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 odevzdáním 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 chybějícího 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 výdělků 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 přihlédne k výši výdělků dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá problematikou organismu, který není schopen metabolizovat fenylalanin a onemocněním z tohoto defektu vyplývajícím. V práci jsou shrnuty základní poznatky týkající se metabolismu aminokyselin. Pozornost je soustředěna především na nemoc fenylketonurii, její diagnostiku, projevy a léčbu. V neposlední řadě je práce zaměřena na problematiku fenylketonurie v období těhotenství a zvýšenou nutnost dodržování nízkobílkovinné diety v tomto období.

Klíčová slova: aminokyseliny, metabolismus, fenylketonurie, fenylalanin, nízkobílkovinná dieta

ABSTRACT

Bachelor work deals with an organism that is unable to metabolize phenylalanine and disease resulting from this defect. There are summarized basic knowledge on the metabolism of amino acids. Attention is concentrated primarily on disease phenylketonuria, its diagnosis, symptoms and treatment. Last but not least, the work is focused on the issue of phenylketonuria during pregnancy and increased need to follow the low-protein diet during this period.

Keywords: amino acid, metabolism, phenylketonuria, phenylalanine, low-protein diet

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucí své bakalářské práce Ing. Zuzaně Lazárkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, připomínky a čas, který mi věnovala při zpracování bakalářské práce.

Motto

„Patrně jediný způsob, jak si zachovat zdraví, je jíst, co ti nechutná, pít, co se ti oškliví, a dělat co se ti nechce.“

Mark Twain

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

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 AMINOKYSELINY	12
1.1 VÝŽIVOVÉ VLASTNOSTI AMINOKYSELIN	13
1.2 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI AMINOKYSELIN	14
1.3 METABOLIZMUS AMINOKYSELIN	15
1.3.1 Reakce metabolismu aminokyselin.....	16
1.3.1.1 Transaminace	16
1.3.1.2 Oxidativní deaminace	17
1.3.1.3 Dekarboxylace	17
1.3.2 Katabolizmus.....	17
1.3.3 Anabolizmus	19
1.4 FENYLALANIN	19
2 PORUCHY METABOLIZMU AMINOYSELIN	22
2.1 PODEZŘENÍ NA METABOLICKOU PORUCHU.....	24
3 FENYLKETONURIE	27
3.1 DIAGNOSTIKA FENYLKETONURIE	29
3.2 MATERNÁLNÍ FENYLKETONURIE.....	29
3.3 PŘECHODNÁ FENYLKETONURIE	30
3.4 LÉČBA	30
3.4.1 Dieta	31
4 FENYLKETONURIE A MATEŘSTVÍ	35
4.1 DĚDIČNOST	35
4.2 PLÁNOVANÉ TĚHOTENSTVÍ.....	37
4.3 VÝŽIVA V TĚHOTENSTVÍ A OBDOBÍ KOJENÍ.....	38
4.4 NOVOROZENECKÝ SCREENING.....	40
4.5 ŽIVOT S FENYLKETONURIÍ	42
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	45
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	49
SEZNAM OBRÁZKŮ	51

ÚVOD

Úvodem bych se chtěla zmínit o základních faktech, které přiblíží metabolickou poruchu, již je práce věnována.

Fenylketonurie je dědičným onemocněním metabolismu aminokyseliny fenylalaninu. Fenylalanin se není schopen díky nepřítomnosti či nedostatku enzymu fenylalaninhydroxylázy přeměnit na tyrozin. Vlivem této neschopnosti přeměny, dochází k poškození systému látkové přeměny v důsledku vyššího množství fenylalaninu v krvi. Fenylalanin není rozložen a hromadí se především v mozku, čímž způsobuje poruchu centrální nervové soustavy. U nemocného dochází ke změně mozkových buněk vedoucích až k mentální retardaci. Fenylketonurie je nevyléčitelnou nemocí, existuje však vhodná léčba, umožňující snížit dopady nemoci na organismus. Pokud je léčba zahájena včas, tak jsou projevy onemocnění na organismus výrazně sníženy. Léčba spočívá v nízkobílkovinné dietě, kterou se minimalizuje množství fenylalaninu v krvi a tedy nepříznivé dopady jeho vyšších koncentrací v organismu.

V současné době se může zdát, že je tato nemoc poměrně často se vyskytující, ale lze to přisuzovat pouze lepší diagnostice tohoto onemocnění. Fenylketonurii nelze v žádném případě řadit mezi civilizační onemocnění. Fenylketonurie se vyskytovala dříve, stejně jako dnes, ale ne vždy byla správně diagnostikována. Dnes díky zavedení novorozeneckému screeningu je onemocnění odhaleno včas, během prvních dnů života, což má pozitivní vliv na následný život v případě zavedení odpovídající léčby.

V případě, že diagnostika zní fenylketonurie, je na čase změnit způsob stravování od základu. Žádná potravina nesmí být brána jako samozřejmost a je zapotřebí zjistit její složení a na jeho základě ji ze stravy úplně vyloučit, či v lepším případě snížit její množství. Ačkoli se ostatním může zdát nemoc, kterou lze léčit pouze dietou jako nemoc banální, není tomu tak. Pro nemocného je onemocnění velikým tlakem na jeho psychiku. I když by se dalo říci, že je léčba tak „jednoduchá“, tak mnoho lidí se potýká s problémy, kdy si nedokáží odepřít to, co všichni ostatní považují za běžné. Nelze se např. stravovat mimo domov, protože ani ty nejlepší restaurace či školní jídelny vám nepřipraví jídlo s nízkým obsahem fenylalaninu.

Předpokladem pro úspěšné zvládnutí diety je tedy neodmyslitelně pevná vůle, ale také podpora rodiny a blízkých přátel. Mít v rodině fenylketonurika znamená naučit se

připravovat jídlo podle jeho potřeb a snažit se ho povzbuzovat v dodržování diety. Následky nemoci v případě, kdy se pacient s touto dietou nedokáže poradit, jsou velice závažné.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 AMINOKYSELINY

Aminokyseliny jsou alifatické, aromatické, či heterocyklické karboxylové kyseliny obsahující ve svém skeletu minimálně jednu aminoskupinu ($-\text{NH}_2$). Pokud se aminoskupina vyskytuje v poloze α , tak to znamená, že je aminokyselina významná pro živý organizmus. Kromě 20 běžně se vyskytujících α -aminokyselin, které nazýváme též kódující, či základní (viz dále), existuje celá řada dalších aminokyselin, které se v menším množství vyskytují v bílkovinách a sloučeninách neproteinové povahy [1]. Aminokyseliny se vyskytují ve dvou formách a to L-formě a D-formě. L-forma je z biologického hlediska tou významnější pro člověka na rozdíl od D-formy, která je obsažena spíše v rostlinách či bakteriích. V proteinech se standardně vyskytují pouze L-aminokyseliny [2].

Vzhledem k náboji při $\text{pH} \approx 7,4$ dělíme aminokyseliny na kyselé, zásadité a neutrální [3]. Dále lze členit aminokyseliny na základě změn dusíkové bilance v lidském těle na esenciální (Val, Leu, Ile, Thr, Phe, Trp, Lys, Met) semiesenciální (Arg, His) a neesenciální (Gly, Ala, Pro, Ser, Tyr, Cys, Glu, Gln, Asp, Asn). Esenciální aminokyseliny lidský organizmus nedokáže syntetizovat v potřebné míře či je syntetizuje, pouze pokud je k dispozici jejich uhlíková kostra, z čehož vyplývá, že je nutný jejich příjem v potravě. Pro syntézu semiesenciálních aminokyselin je zapotřebí využít esenciálních aminokyselin. Semiesenciální aminokyseliny jsou nutné pro rychle rostoucí organizmy (např. malé děti), a proto je nelze ve stravě opomenout [4]. Neesenciální aminokyseliny si člověk dokáže syntetizovat v dostatečné množství i za ztížených podmínek [2].

Aminokyseliny se vyskytují jako volné či vázané v proteiny a peptidy. Volné aminokyseliny se vyskytují např. u zrajících sýrů, vína a dalších potravin, ve kterých proběhla proteolýza [3]. Aminokyseliny jsou základní strukturní jednotkou proteinů. Protein má zásadní roli v podstatě ve všech biologických procesech [5]. Je tvořen řetězcem aminokyselin spojených peptidovou vazbou [2]. Většina proteinů obsahuje všech 20 základních aminokyselin [6]. Těchto 20 aminokyselin tvoří základ molekul všech bílkovin naší planety a jejich řazení v proteosyntéze je determinováno geneticky [7]. Nejnovější výzkumy hovoří už o 22 základních aminokyselinách, kdy původní řada 20 základních aminokyselin je rozšířena o derivát lyzinu (pyrrolyzin) a selenoanalog cysteinu (selenocystein) [4]. Každá z těchto základních aminokyselin má svou vlastní tRNA, která zprostředkovává přenos aminokyseliny na místo proteosyntézy [3].

V bílkovinách můžeme nalézt kolem 90 % aminokyselin vyskytujících se v organismu. Zbýlých 10 % aminokyselin jsou produkty metabolismu dusíkatých látek či slouží k syntéze různých sloučenin [8]. Strukturu bílkovin a jejich vlastnosti ovlivňuje druh aminokyselinového zbytku, pořadí, ve kterém jsou aminokyselinové zbytky spojovány v polypeptidovém řetězci a prostorový vztah aminokyselinových zbytků vůči sobě navzájem [7]. Stejně jako proteiny vykonávají aminokyseliny mnoho strukturních, hormonálních a katalytických funkcí potřebných pro správný chod organismu. Specifické proteiny mohou obsahovat různé deriváty základních aminokyselin vznikajících v procesech posttranslační modifikace [9].

Kromě 20 základních aminokyselin obsažených v bílkovinách se v potravinách nacházejí mnohé další aminokyseliny. Odhaduje se, že v přírodě je až okolo 700 druhů různých aminokyselin. Bývají vázány v peptidech či se vyskytují jako volné aminokyseliny. Tyto aminokyseliny nebílkovinné povahy jsou řazeny mezi sekundární metabolity, jde totiž ve většině případů o produkty metabolických pochodů a prekurzory biosyntézy mnoha biologicky aktivních dusíkatých sloučenin [4].

1.1 Výživové vlastnosti aminokyselin

Aminokyselinové složení bílkovin ovlivňuje tzv. nutriční hodnotu bílkoviny [8]. Z tohoto hlediska rozlišujeme proteiny plnohodnotné, téměř plnohodnotné a neplnohodnotné [4].

Živočišné bílkoviny obsahují většinou dostatek všech esenciálních aminokyselin, ale ne všechny živočišné proteiny jsou plnohodnotné [2]. Důležitým faktorem je poměr přítomných aminokyselin. Kdyby se některá aminokyselina vyskytla v nadbytku oproti ostatním, tak by nebyla využita a navíc by mohla ohrozit využití ostatních aminokyselin. Naopak kdyby byl nedostatek určité aminokyseliny, tak by došlo ke snížení metabolizovatelnosti ostatních aminokyselin [10]. K plnohodnotným živočišným proteinům se řadí pouze bílkoviny mléka a vajec. Tyto proteiny obsahují všechny esenciální aminokyseliny v množství dostatečném pro výživu. Bílkoviny masa patří k proteinům téměř plnohodnotným, které sice obsahují všechny esenciální aminokyseliny, ovšem jejich obsah není pro výživu vždy dostačující [4].

Rostlinné proteiny řadíme obecně k bílkovinám neplnohodnotným. To znamená, že zastoupení esenciálních aminokyselin není kompletní ani dostatečné [4]. Výjimkou v rostlinné stravě je sója, obsahující esenciální mastné kyseliny, esenciální aminokyseliny a některé vitaminy. I některé ostatní proteiny rostlin (např. rýže) mají úplnou skladbu aminokyselin, ale nejsou konzumovány v dostatečné míře [2].

Příjem bílkovin u dospělého není zapotřebí tak vysoký, jako u dětí, sportovců, těhotných žen atd. Poměr rostlinných a živočišných bílkovin by měl být 50:50, jednak protože živočišné bílkoviny poskytnou veškeré esenciální aminokyseliny a také proto, že naopak ty rostlinné neobsahují např. cholesterol, jehož vysoký příjem může vyvolat různá onemocnění [2].

Pokud vzniká deficit aminokyselin v důsledku jejich snížené syntézy či nadměrného využití, tak je zapotřebí zvýšit jejich příjem. Deficit esenciálních aminokyselin, které jsou pro naše tělo nepostradatelné, vede k negativní dusíkové bilanci. Na druhou stranu aminokyseliny se v těle neskladují a v případě nadbytku vstupují do intermediárního metabolismu [2].

Lidé mající pestrou stravu nemívají většinou problém s esenciálními aminokyselinami. Pokud se vyskytne problém s jejich příjmem v širším měřítku, tak mohou některé státy fortifikovat potraviny esenciálními aminokyselinami. Největší problém bývá s limitujícími aminokyselinami, často především s lyzinem (obecně se málo vyskytuje v rostlinných proteinech) [4]. Na tento problém doplácí především vegetariáni či vegani, u kterých v důsledku deficitu esenciálních aminokyselin dochází k rozvoji negativní dusíkové bilance, k nedostatku vápníku, železa a některých vitaminů [2].

1.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti aminokyselin

Nejdůležitější z vlastností aminokyselin jsou fyzikální vlastnosti postranních řetězců, nikoli chemická povaha. Asi 50 % kódovaných aminokyselin má nepolární postranní řetězce např. leucin, izoleucin, fenylalanin atd. Tyto aminokyseliny nejsou ve vodě zcela rozpustné a postranní řetězce těchto aminokyselin se podílí na hydrofobních interakcích bílkovin. Ostatní aminokyseliny (polární, tj. rozpustné ve vodě) můžeme rozdělit na 2 skupiny a to ty, jejichž polární postranní řetězec nemá při $\text{pH} \approx 7$ elektrický

náboj a může vytvářet vodíkové vazby (např. serin, tyrozin), a na ty s elektrickým nábojem na postranním řetězci podílející se na elektrostatických interakcích (např. histidin, lyzin). Do tohoto rozdělení nelze řadit glycin, u nějž nemůžeme o postranním řetězci hovořit [7].

Další významnou vlastností je dipolární charakter aminokyselinových molekul [7]. Ve své struktuře obsahují aminokyseliny dvě funkční skupiny ($-NH_2$, $-COOH$) [1]. Jedna z nich může odštěpovat H^+ ($-COOH$) a druhá může H^+ přijmout ($-NH_2$) [2]. Mohou se tedy chovat jako kyseliny i zásady a můžeme je tedy zařadit mezi látky amfoterní povahy (amfolyty) [8, 7]. Je-li výsledný náboj molekuly nulový, tak je amfolyt ve formě amfionu a nese zároveň kladný a záporný náboj [7, 4]. Hodnota pH, kdy k tvorbě amfionu dochází, se nazývá izoelektrickým bodem pI [7].

Vyjma glycinu mají aminokyseliny minimálně jeden nesymetrický (chirární) atom uhlíku a vykazují optickou aktivitu [2]. Dokáží tedy stáčet rovinu polarizovaného světla. D- a L-forma příslušné aminokyseliny vždy stáčí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel, ovšem na opačnou stranu. Směr otáčení nesouvisí s příslušností k D- a L-řadě aminokyselin, zjišťuje se experimentálně. Aromatické kruhy aminokyselin fungují jako chromofory absorbující UV záření [7].

Některé volné aminokyseliny jsou sensoricky aktivními látkami, ovlivňují tedy organoleptické vlastnosti potravin (zejména jejich chuť). Podle těchto vlastností můžeme aminokyseliny třídit na sladké (např. alanin, glycin), kyselé (kyselina asparagová, glutamová), hořké (např. leucin, izoleucin) a indiferentní (např. serin, metionin) [11]. Aminokyseliny se uplatňují jako chuťové látky zejména u potravin, které při výrobě prochází intenzivnější proteolýzou např. u masa, ryb, sýrů. Jako koření pak lze využít různé enzymové hydrolyzáty bílkovin např. sójovou omáčku či polévkové koření [4].

1.3 Metabolismus aminokyselin

Díky nárokům buněk na vlastní metabolismus a nárokům na propojení metabolických funkcí jednotlivých orgánů je nutný transport aminokyseliny přes buněčné membrány. Systém transportu se liší od struktury proteinu, který jeho transport zprostředkovává či schopností sloučit se s určitou aminokyselinou [2].

V buňce se utváří určitá hotovost aminokyselin (značí se „pool“), která vzniká jako následek stálého odbourávání a tvorby bílkovin v živočišném organizmu. Na její tvorbě se podílí trávení bílkovin potravy a zbytek (větší část) zajišťují endogenní zdroje, např. aminokyseliny, které vznikly přeměnou jiných aminokyselin. Aminokyseliny z „poolu“ jsou využívány k výstavbě nových bílkovin, jako zdroj energie nebo jako zdroj dusíku pro biosyntézu dusíkatých látek [8].

Metabolismus aminokyselin je velmi rozmanitý, jelikož každá ze základních aminokyselin vykazuje při své přeměně určité odlišnosti. I přesto mají všechny aminokyseliny určité rysy jednotné [8].

1.3.1 Reakce metabolismu aminokyselin

Existují reakce probíhající při metabolismu většiny aminokyselin. Mezi tyto reakce můžeme zařadit transaminaci, deaminaci a dekarboxylaci [2].

1.3.1.1 *Transaminace*

Při transaminaci se aminokyseliny přemění na ketokyseliny, přičemž jiná ketokyselina se přemění na aminokyselinu. Reakce je reverzibilní a je katalyzována aminotransferázami [12]. Aminotransferázy můžeme nalézt v cytozolu a menší část pak v mitochondriích [2]. Součástí aktivního centra těchto enzymů je pyridoxalfosfát, jež navázáním aminoskupiny přechází v pyridoxaminfosfát, což zapříčiní vznik příslušné oxokyseliny. Vzniklý pyridoxaminfosfát následně předá svoji aminoskupinu původní oxokyselině a dojde ke vzniku příslušné aminokyseliny a regeneraci pyridoxalfosfátu [12]. Reakce se může podílet na vzniku neesenciálních aminokyselin či syntéze esenciálních aminokyselin, za předpokladu využití uhlíkového skeletu. Většina dusíku, která se při transaminaci uvolní, se soustředí ve formě glutamátu [2].

1.3.1.2 Oxidativní deaminace

Deaminací z aminokyselin vzniká iminokyselina podléhající hydrolyze za vzniku ketokyseliny a uvolnění amoniaku. Hlavní zdrojem amoniaku je oxidativní deaminace glutamátu na α -ketoglutarát či degradace purinů, pirimidinů atd. Při vyšších koncentracích je amoniak pro tělo toxický, způsobuje poškození nervového systému. K jeho tvorbě dochází v tkáních a do krevního oběhu se dostává jen určitý zlomek jeho množství, díky jeho přeměně na neškodné transportní formy [2].

Reakce je katalyzována aminooxidázou či glutamátdehydrogenázou [2]. Tyto enzymy jsou autooxidabilní flavoproteiny [12]. Aminooxidáza se vyskytuje v játrech a ledvinách a je zodpovědná za oxidaci aminokyselin na iminokyseliny, jež se po adici vody rozkládají na odpovídající ketokyselinu a amoniak [2]. Glutamátdehydrogenáza se naopak vyskytuje v mitochondriích většiny tkání [12]. Tento enzym katalyzuje přeměnu glutamátu na α -ketoglutarát. Zároveň je také možný vznik glutamátu z amoniaku a α -ketoglutarátu. Proto je nutno znát směr, kterým se bude reakce ubírat a ten je závislý na množství reaktantů [2].

1.3.1.3 Dekarboxylace

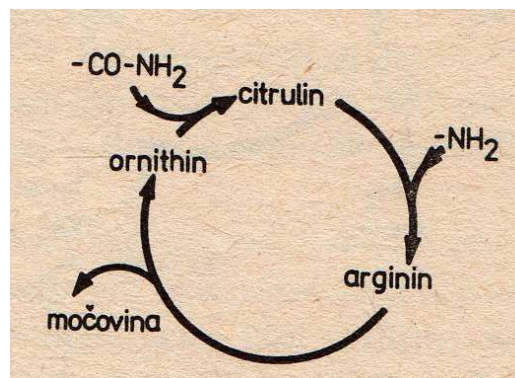
Touto reakcí dochází k vzniku aminů z aminokyselin. Mezi enzymy, které se významně podílejí na průběhu reakce, patří pyruvátdehydrogenáza, která oxiduje pyruvát na acetyl-CoA a BCKA dehydrogenáza (BCKA = α -ketokyseliny s rozvětveným řetězcem), která dekarboxyluje ketokyseliny s rozvětveným řetězcem vznikající z BCAA (= aminokyseliny s rozvětveným řetězcem). Produkty dekarboxylace bývají fyziologicky účinné látky, nazýváme je biogenní aminy (př. histamin, kadaverin, apod.) [2].

1.3.2 Katabolizmus

Vzhledem k zapojení aminokyselin do citrátového cyklu (tj. metabolismu sacharidů a lipidů) dělíme aminokyseliny do tří skupin (glukogenní, ketogenní, glukogenní a ketogenní aminokyseliny) [13]. Aminokyseliny poskytující v případě potřeby prekurzory pro výrobu sacharidů jsou nazývány jako glukogenní (glukoplastické). V případě potřeby

mohou být využity jako zdroj glukózy, pokud je její přísun z potravy nedostatečný [14]. Po štěpení glukogenních AMK (= aminokyselin) dochází ke vzniku meziproductů biosyntézy sacharidů (pyruvátu a oxalacetátu) či intermediátů citrátového cyklu. Patří sem např. treonin, metionin, glycin [13]. Ketogenní aminokyseliny se odbourávají na meziproducty tvorby lipidů (acetyl-CoA a acetoacetyl-CoA). Mezi ketogenní (ketoplastické) AMK patří např. leucin, lyzin. Poslední skupinu tvoří glukogenní i ketogenní aminokyseliny štěpící se na dva fragmenty, které přechází např. první na acetyl a druhý na sukcinát. Do této skupiny řadíme izoleucin, fenylalanin aj. [13, 14].

Katabolizmus aminokyselin probíhá v játrech, kde se nachází enzymy způsobující jejich degradaci a syntézu močoviny [2]. Výjimku tvoří rozvětvené aminokyseliny, které procházejí játry nezměněny, zachycují se ve svalecth a mozku, kde probíhá jejich odbourávání. Svaly uvolňují alanin, který vstupuje do glukoneogeneze, při níž dojde ke vzniku glukózy, která se vrací zpět do svalů procesem glykolýzy, kde poskytuje pyruvát, který podléhá transaminaci a mění se zpět na alanin. Aminový dusík získaný ze svalů odebráním jiných aminokyselin a přenesený zpět na pyruvát, se v játrech zbavuje škodlivých látek ve formě močoviny [6]. Moč je vylučována ledvinami z těla. Její syntézu můžeme shrnout v „ornitinovém cyklu“ (viz Obr. 1) [2].



Obr. 1. Zjednodušené schéma
ornitinového cyklu [8]

Ornitinový neboli močovinový cyklus je metabolickou dráhou, kterou se u ureotelních organismů tvoří močovina, v množství až 25 g za den. Jde o biosyntetický děj a tak je zapotřebí dodat energii (3 ATP). Jeho průběh je lokalizován v játrech (částečně

v mitochondriích a cytozolu). Celý cyklus můžeme shrnout do 5 na sobě nezávislých kroků: tvorba karbamoyl-fosfátu (vlastního substrátu cyklu), jeho kondenzace s ornitinem, kondenzace vzniklého citrulinu s aspartátem, rozštěpení vzniklého argininosukcinátu na arginin a fumarát a rozštěpení argininu na močovinu a ornitin [13].

1.3.3 Anabolizmus

Anabolizmus je syntetickou fází metabolismu. Dochází při něm ke vzniku složitějších látek z látek jednodušších [14]. Jde o opačné pochody katabolického děje, které potřebují dodat energii ve formě ATP (= adenosintrifosfát). Aminokyseliny, nebo alespoň jejich většina, které jsou organizmem syntetizovány, vznikají zavedením aminoskupin do uhlíkatých skeletů (získ např. z meziproductů citrátového cyklu) transaminací či obrácenou oxidační deaminací z dalších aminokyselin [13].

Neesenciální aminokyseliny kromě tyrozinu jsou syntetizovány ze společných metabolických produktů a to pyruvátu, oxalacetátu, α -ketoglutarátu a 3-fosfoglycerátu. Klíčový význam pro biosyntézu aminokyselin má kyselina glutamová, která vzniká z amoniaku a α -ketoglutarové kyseliny za katalýzy glutamátdehydrogenázy. Při reakci dochází k tvorbě aminoskupiny přímo z amoniaku. Vzniklá aminoskupina je poté přenášena na α -ketokyseliny za tvorby dalších aminokyselin [13].

1.4 Fenylyalanin

Fenylyalanin (= Phe) (viz Obr. 2) řadíme mezi aromatické aminokyseliny esenciální povahy, což znamená, že je nutný jeho příjem v potravě, jelikož tělo ho nedokáže syntetizovat. Jeho obsah v molekulách bílkovin přijatých potravou je 4 až 5 %.^(B) V těle je fenylyalanin využit pro růst, obnovu tkání a zdravý vývoj mozku [15].

Fenylyalanin se vyskytuje ve třech formách a to jako L-fenylyalanin (přírodní forma), D-fenylyalanin (syntetický) a DL-fenylyalanin, který je kombinací obou předchozích forem (50 % L-fenylyalanin a 50 % D-fenylyalanin) [16]. L-forma Phe bývá začleněna do struktury bílkovin, zatímco D-forma působí jako lék proti bolesti [17].

Fenylalanin, jak už je z jeho názvu zřetelné, je složen z fenylového kruhu pojeného s metylovou skupinou. Má hydrofobní charakter a jeho aromatické jádro je složeno z delokalizovaných π -elektronových mračen, které umožňují vzájemné interakce s dalšími π -systémy a přeměnu elektronů [5]. Fenylalanin je důležitý pro strukturu a funkci mnoha bílkovin a enzymů [17].

Fenylalanin je spolu s tyrozinem prekurzorem pro biosyntézu hormonů štítné žlázy (adrenalin), dřeně nadledvin (tyroxin) či biosyntézu melaninů (kožní pigmenty). Vzhledem k faktu, že se jedná o esenciální aminokyselinu, není možná jeho syntéza v organismu. Biosyntéza probíhá jen u rostlin či mikroorganismů a je totožná pro všechny aromatické AMK. Průmyslově je Phe vyráběn chemickou syntézou v možné kombinaci s biotechnologickými postupy [6].



Obr. 2. Strukturální vzorec
fenylalaninu [18]

Fyziologicky nejvýznamnější cestou odbourávání fenylalaninu je hydroxylace na tyrozin, která probíhá v jaterní tkáni [19]. Enzym fenylalaninhydroxyláza se spolu s molekulárním kyslíkem podílí na zavedení alkoholové skupiny –OH do aromatického jádra tetrahydrobiopterinu za vzniku dihydropterinu. Další přítomný enzym dihydropterinreduktáza regeneruje tetrahydropterin za spotřeby NADPH (= nikotinamid adenin dinukleotid fosfát – redukováná forma). Výskyt enzymů je lokalizován v cytosolu. Dochází k transaminaci aminokyselin a nakonec k odbourávání samotného tyrozinu [6]. Vedlejší cestou odbourávání fenylalaninu v těle je transaminace, při níž vzniká

fenylpyruvát podléhající oxidační dekarboxylaci na fenylacetát, který se po spojení s glutaminem vyloučí [10, 19].

2 PORUCHY METABOLIZMU AMINOYSELIN

Látková přeměna nebo též metabolismus zahrnuje přeměnu všech látek, které vstoupily do organismu a následně také obměnu látek, které se v něm vytvořily [13]. Jedná se o soubor složitých metabolických drah zahrnující příjem bílkovin a jejich rozštěpení na jednodušší aminokyseliny, které je potřeba vstřebat spolu s aminokyselinami, které přijímáme potravou a přeskldat za účelem vytvoření bílkovin tělu vlastních. Nevyužité aminokyseliny a další látky, které nejsou potřebné, je třeba v rámci metabolismu rozštěpit na malé součásti, které mohou být z těla vyloučeny [20].

Na jakémkoli místě metabolických cest se může vyskytnout porucha. Pokud je tato porucha vrozená, tak jde o dědičnou metabolickou poruchu (= DMP). Porucha metabolismu může mít dopad na organismus ve formě nepřítomnosti bílkoviny, enzymu či jiné látky, které je pak nedostatek, či naopak hromadění takových látek, bílkovin či enzymů v organismu, jelikož nemohou být z těla vyloučeny. Látky vznikající v organismu, které zde nemají co dělat, mohou způsobit až otravu. Některé DMP vznikají kombinací těchto forem [20]. Většina metabolických poruch je přitom vázána na chromozom X, a to díky dominanci tohoto chromozomu oproti chromozomu Y [21].

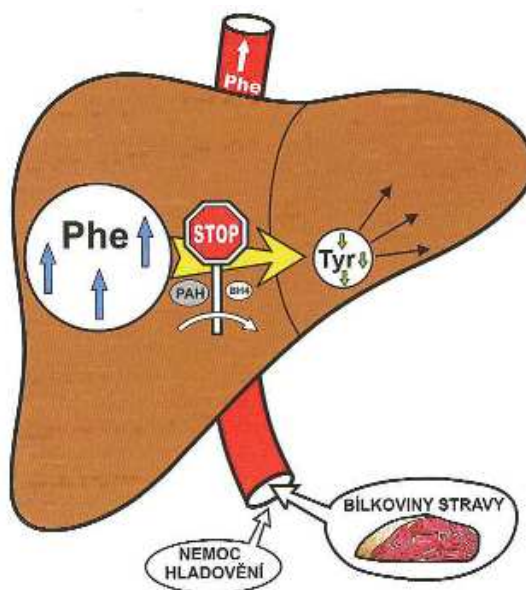
Obvyklé metabolické poruchy mají enzymový deficit v některém z metabolizmů, ať už aminokyselin, sacharidů či mastných kyselin. Proměnlivost těchto poruch je závislá na metabolismu pacienta a v některých případech lze jejich dopady na organismus zmírnit zvolením vhodné léčby [22].

Dědičné metabolické poruchy vznikající obdobnými mutacemi enzymů se mohou projevat obdobnými příznaky, ale to neznačí, že by k mutacím docházelo vždy na tom samém místě genu. Při poruše katabolizmu aminokyselin dochází k přeměně uhlíkové kostry L-aminokyseliny, probíhá transaminace L-aminodusíku, který může být v případě potřeby přeměněn na močovinu a případně vyloučen. Zbytek uhlíkové kostry podléhá následné degradaci [9].

Nemoci vzniklé poruchami metabolismu je nutné léčit, aby nedošlo k nevratnému poškození mozku či dokonce k úmrtí. Nejlépe lze uskutečnit léčbu díky včasné detekci ještě v prenatalním stádiu vývoje či v případě brzké postnatální detekce. V prenatalním stádiu vývoje může matka např. podstoupit amniocentézu, kdy DNA-sondy diagnostikují poruchy enzymů [9]. Brzká léčba má největší naději na úspěch [6].

Poruchy metabolismu aminokyselin jsou v dnešní době poměrně časté. I když nejsou pokaždé nejzávažnější, velmi často sem patří stavy, které jsou doprovázeny mentální retardací. Většina těchto poruch je léčitelná, nebo lze alespoň zmírnit její příznaky zavedením příčinné prevence, proto je kladen velký důraz na jejich včasnou detekci v organizmu [23].

Mezi základní DMP aminokyselin lze řadit především fenylketonurii (= PKU) a hyperfenylalaninémii, přičemž fenylketonurie je malou, ale významnou odchylkou v látkové přeměně člověka [24, 15]. Jde o geneticky určenou metabolickou poruchu, která je důsledkem nepřítomnosti enzymu fenylalaninhydroxylázy štěpícího fenylalanin [20, 25]. Biochemickým důsledkem nepřítomnosti enzymu fenylalaninhydroxylázy je hromadění fenylalaninu a jeho metabolitů v krvi a relativní nedostatek tyrozinu, který se stává esenciálním (viz Obr. 3) [25]. Při zvýšení hladiny fenylalaninu nad hraniční hodnotu v krevní plazmě (přibližně $1 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$), dochází k využívání vedlejších cest metabolismu fenylalaninu k odbourávání této aminokyseliny. Další zjevnou příčinou onemocnění může být také malá tvorba tyrozinu, kdy fenylalanin brzdí tyrozinázový systém, jež zodpovídá za tvorbu melaninu. Porucha syntézy melaninu má za následek nedostatečnou pigmentaci vlasů, kůže a duhovky, a náchylnost k fotoerytemům [6].



Obr. 3: Játra člověka s PKU neschopná přeměny fenylalaninu na tyrozin [15]

Za sníženou schopnost fenylalaninu přetvářet se na tyrozin mohou především 2 enzymy a to fenylalaninhydroxyláza a dihydropterinreduktáza. Snížená aktivita těchto enzymů způsobují závažná onemocnění, která mohou vést až k mentální retardaci dítěte [9]. Klinické fenotypy poruchy přeměny fenylalaninu jsou klasická PKU, hyperfenylalaninémie typ II. (persistující) a V. (deficit dihydrobiopterinu). U klasické PKU se tvoří anomální katabolity fenylalaninu (např. kyselina fenylpyrohroznová, fenylactová) negativně působící na mozkovou tkáň a aktivita fenylalaninhydroxylázy chybí, stejně jako u hyperfenylalaninémie typu IV. (deficit dihydropteridinreduktázy). a V. Její přítomnost je zjištěna u hyperfenylalaninémie typu II. a III. (přechodná mírná), i když se sníženou aktivitou [19].

Dále lze mezi dědičné metabolické poruchy řadit např. aminoacidopatie a organické acidurie jež tvoří skupinu nemocí, u nichž dochází ke kumulaci amoniaku, karboxylových kyselin či samotných aminokyselin, s chronickým či akutním průběhem [26].

2.1 Podezření na metabolickou poruchu

Klinická diagnostika dědičných metabolických poruch stojí na několika základních kamenech. Nejdůležitější je snaha o srovnání s dalšími častěji se vyskytujícími příčinami (např. sepsí). Nesmí se však opomenout ani zdánlivě nevýznamné symptomy, které nejsou odstraněny se zahájením léčby. Důležité je uvědomit si, že náhlá úmrtí novorozenců mohou souviset právě s DMP a proto je zapotřebí provést pitvu a v případě potřeby provést revizi pitevního nálezu. Nelze opomenout ani fakt, že výskyt dědičné poruchy se může projevit v průběhu života a nikoliv pouze na jeho začátku. A v neposlední řadě je nejdůležitějším krokem spolupráce s metabolickými centry, která pomohou diagnostikovat případné DMP [27].

Obavy z metabolické poruchy lze mít hlavně v případě rodinné anamnézy, kdy rodiče jsou v určitém příbuzenském vztahu či pochází z uzavřeného geologického či etnického okruhu. Většina metabolických poruch je totiž dědičná, a to autozomálně recesivně [22, 26].

Pokud se objeví určitý náznak metabolické poruchy, dítě musí podstoupit fyzikální vyšetření. Vyšetřením se zabývá Ústav dědičných metabolických poruch (= ÚDMP) [28].

Důležité je vyšetření funkce jednotlivých orgánů, jejichž poruchy bývají často příčinou dědičných metabolických onemocnění. Tato vyšetření jsou prováděna především na laboratorní bázi. Nemělo by být opomenuto ani vyšetření zraku a sluchu a pacient by měl tato vyšetření podstupovat každého půl roku a to zvláště pokud nebyla stanovena přesná diagnóza. Na metabolickou poruchu můžou ovšem poukázat i neobvyklé nálezy u zcela běžně prováděných vyšetření. V takovém případě následně dochází k dalším, již specifickým vyšetřením [22].

Dalším náznakem metabolické poruchy může být nezvyklý zápach, který napomáhá odlišení metabolické poruchy [29]. Nelze však určit diagnózu jen na základě čichu, mnoho specialistů nemusí vůbec zápach rozeznat díky špatným čichovým schopnostem, či malé intenzitě daného zápachu, ale také je to dáno tím, že v dnešní době si specialisté na mnoho pachů doprovázející metabolické poruchy už zvykli, jelikož s nimi přicházejí pravidelně do styku [22]. Např. u fenylketonuriků bývá zaznamenán zvířecí pach, který je výsledkem fenylacetátu [30, 22]. Dnes však díky screeningu PKU ubývá pacientů, kteří by byli diagnostikováni právě díky tomuto specifickému pachu [22].

Dalším krokem vedoucím k diagnóze může být barva moči a tudíž i zbarvení pleny malých dětí trpících metabolickou poruchou [26]. Důležitá je barva moči především v diagnostice pacientů s alkaptonurií. Ještě za dob našich rodičů, kdy kojenci nosili látkové pleny, byly vhodné podmínky pro detekci této poruchy. K praní plen bylo totiž využíváno silně alkalické mýdlo, které poté co přišlo do styku s močí, vytvořilo černé pigmenty na plenkách. Dnes už jsou používány především jednorázové pleny, které po kontaktu s takovou močí zrudnou [22]. Barva moči může odhalit i jiná onemocnění, než jen metabolické poruchy. Škála barev moči pro stanovení určitých poruch je rozmanitá (od černé přes zelenou až po oranžovou) [31].

Specializované vyšetření na metabolické poruchy je vzhledem k některým postupům velmi stresující a pro dítě potenciálně nebezpečné (např. různé zátěžové testy, podání sedativ). Proto je důležité zvážit pro a proti těmto testům, a pokud neexistuje důkazné podezření určité poruchy, tak se jim raději vyhnout [22].

Prevence v rámci dědičných metabolických poruch není možná, protože jak už bylo zmíněno, tyto poruchy se dědí na základě mutace určitého genu. Význam pak může mít

pouze určitá sekundární prevence, která spočívá v přesné diagnostice metabolické poruchy, která se dá do jisté míry léčit [26].

3 FENYLKETONURIE

Nemoc byla poprvé popsána norským biochemikem Föllingem v roce 1934, který byl upozorněn na páchnoucí moč dvou retardovaných dětí, v níž našel abnormální metabolity (např. kyselinu fenylpyrohroznovou), které se v moči zdravých lidí nevyskytují. Díky tomuto objevu byla nemoc zprvu nazývána Föllingovou nemocí a až později byl zaveden název nemoci, jak ho známe dnes [32, 33].

Název fenylketonurie je odvozen z přítomnosti ketokyselin v moči, vznikajících z fenylalaninu, pokud dochází k jeho nesprávné přeměně v lidském organismu. Člověk trpící PKU fenylalanin zpracovává pouze částečně, čímž je narušena schopnost jeho přeměny na tyrozin [15].

Fenylketonurie je dědičnou poruchou, která v případě, že není léčena, způsobuje změny buněk mozku a vede až k mentální retardaci. Za veškeré změny přitom může mutace jediného genu na 12 chromozomu [34]. Nejedná se o chromozom pohlavní, a proto se onemocnění vykytuje u obou pohlaví se stejnou pravděpodobností [32].

Při normální výživě organismu dochází k přenosu fenylalaninu krví do jater ze zažívacího traktu. V případě, že jde o zdravý organismus, tak se fenylalanin bez problémů zpracuje a přemění na tyrozin. Pokud ovšem chybí enzym fenylalaninhydroxyláza, který se na této přeměně neodmyslitelnou měrou podílí, dochází ke kolapsu celého systému a fenylalanin se vrací zpět do krevního oběhu. Z krevního oběhu následně přechází do mimobuněčné tekutiny, která obklopuje buňky organismu a má pro ně významný vliv, co se týče výživy buňky a výkonu jejích životních funkcí [24].

Díky neschopnosti přeměny fenylalaninu na tyrozin dochází k tvorbě sekundárních katabolitů (kyselina fenylpyrohroznová, fenylmléčná, fenylactová, fenylacetylglutamin) a jejich hromadění v moči a plazmě nemocných. Nedonošené děti mohou podat falešné výsledky positivity, jelikož enzymy u nich nejsou ještě plně vyvinuty [9]. Pro lidi, kteří trpí poruchou metabolismu fenylalaninu je důležité, vybírat si z velmi širokého spektra potravin dnešní doby ty, v nichž je fenylalanin přítomen v menších množstvích. Taková strava není bohatá na ostatní potřebné živiny, a proto je musíme doplňovat různými léčebnými přípravky [24]. Podstatou přípravků je hydrolyzovaný kasein, který byl připraven kyselou hydrolyzou s aktivním uhlím, čímž je odstraněn nejenom fenylalanin, ale též tyrozin a tryptofan. Tyto ostatní aminokyseliny jsou potřeba pak zpětně přidat

v dostatečném množství [32]. Mezi léčebné přípravky řadíme např. produkty společnosti Milupa (viz Obr. 4), které pacienty provází od narození až do dospělosti. Společnost Milupa se zabývá výrobou přípravků pro pacienty trpící metabolickými poruchami a při svém vývoji spolupracuje s celou řadou evropských odborníků z oblasti vědy a medicíny, přičemž upravuje své výrobky podle nejnovějších nutričních doporučení. Cílem je usnadnit pacientovi, který trpí metabolickou poruchou, jeho život. Je zde především snaha o výrobu stále chutnějších přípravků, které jsou nenáročné na přípravu, a o vylepšení složení současných preparátů. Pro novorozena a děti do 1 roku je určen přípravek Milupa PKU 1 mix, jehož složení je přizpůsobeno mateřskému mléku a přispívá k rozvoji smyslových a motorických funkcí. S tím jak dítě roste, se také obměňuje množství a různorodost jednotlivých přípravků určených pro jeho výživu a tyto přípravky jej provází po celý život [30].



Obr. 4: Přípravky pro zvláštní výživu od 15 roku života [30]

Lidé trpící fenylketonurií jsou v moderní době po celý svůj život, zejména v období dětství, pod záštitou určitého metabolického centra, kam pravidelně dochází a upravují svou léčbu. Metabolické centrum má za úkol informovat pacienty o závažnosti této nemoci a případných důsledcích nedodržování léčby. Pomocí krevních odběrů zjistí hodnotu fenylalaninu v krvi u konkrétního pacienta a poté s ohledem na tuto hodnotu sestaví dietu a doporučí potraviny vhodné a nevhodné pro běžný konzum pacienta [15].

3.1 Diagnostika fenylketonurie

Diagnostika této poruchy metabolismu se provádí pomocí krevního testu. Test spočívá v kapilárním odběru krve z paty novorozence a jejího nanesení na testovací destičku [35]. Kapka krve je nanesena na misku s bakteriální kulturou, která potřebuje pro svůj růst určité množství fenylalaninu. Pokud je dítě zdravé nedojde k podpoře bakteriálního růstu, ale v opačném případě se v okolí kapky krve objeví kolonie bakterií, které jsou zásobovány vysokým množstvím fenylalaninu [34]. Tento test bývá označován jako novorozenecký screening (dále viz kapitola 4.4). Vzhledem k faktu, že PKU je ovšem nemocí dědičnou, tak se v případě, že se v rodině vyskytl případ fenylketonurie, provádí také screening v těhotenství [20].

3.2 Maternální fenylketonurie

Vysoká koncentrace fenylalaninu v krvi matky může mít za následek poškození plodu ještě v době nitroděložního vývoje. Tato koncentrace fenylalaninu v krvi se přes placentu dostává k plodu a narušuje jeho vývoj a to vždy, i v případě, že se nejedná o matku fenylketonuričku [24].

V případě maternální fenylketonurie jde o biochemickou teratogenezi. Děti, jejichž matka je fenylketonurička, jsou obligatorní heterozygoti a PKU se u nich projeví za předpokladu, že jejich otec je heterozygot. Nebezpečí spočívá v prenatálním poškození, způsobeném vysokou hladinou fenylalaninu u těhotné ženy. Toxicita fenylalaninu pro zárodek se objeví v případě zvýšení koncentrace nad $400 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, což je normální hladina u zdravého člověka [22].

Komplikacím u nenarozeného dítěte lze předejít při plánovaném těhotenství. Matka musí ještě před početím začít dodržovat přísnou PKU dietu a během celého těhotenství musí být pečlivě sledována odborníky [36]. Dodržení této diety není jednoduché vzhledem k počátečnímu nechutenství a dalším situacím, které těhotenství přináší [22].

3.3 Přejchodná fenylketonurie

Přejchodná forma fenylketonurie se objevuje těsně po porodu u předčasné narozených dětí, kdy opožděně dozrává fenylalaninhydroxyláza, což způsobí objevení biochemických příznaků fenylketonurie. Tyto příznaky však sami ustoupí v kojeneckém či dětském věku [6].

3.4 Léčba

Fenylketonurie je v současnosti nevyléčitelnou poruchou, jelikož jde o odchylku v genetické informaci, kterou nelze změnit. Jedná se tedy o celoživotní metabolickou poruchu [15]. Její projevy je však možné zvolením vhodné stravy snížit [20, 25]. Léčba se zahajuje v případě, že hladina fenylalaninu v krevním séru opakovaně přesahuje hodnotu $1,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ či když je nalezeno zvýšené množství kyseliny fenylpyrohroznové nebo *o*-hydroxyfenylactové v moči [19].

Léčba je založena na konzumaci stravy chudé na fenylalanin, jehož hodnota v krvi se musí pohybovat pod hladinou $0,75 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ [6]. U fenylketonurie je léčba kombinací hned několika diet, které sníží množství fenylalaninu, a to bezlepkové, bezlaktózové a nízkobílkovinnové (nejdůležitější) [20, 36]. Zároveň musí být dodržovány základní požadavky: dieta se musí začít držet co nejdříve, poctivě se dodržovat a držet se co nejdéle [15]. Žena by tuto dietu měla držet minimálně do konce svého plodného období, aby v případě nechtěného těhotenství nedošlo k poškození plodu vysokými dávkami fenylalaninu [21].

Děti s PKU se rodí zdravé, jejich nemoc se začíná rozvíjet v souvislosti s konzumací stravy bohaté na fenylalanin [21]. Je-li léčba zahájena nejpozději do 3 měsíců od narození, tak lze příznakům nemoci (především neurologickému postižení) zabránit [6, 25]. Děti tak mohou normálně rozvíjet své schopnosti a dospět. Dospělí mohou žít plnohodnotný život a ženy s PKU mají naději na zdravého potomka [15]. Samozřejmě za předpokladu dodržování povoleného denního množství přijatého fenylalaninu [20]. Pokud není nemoc léčena, tak může dojít ke snížení inteligenčního kvocientu dítěte až o polovinu [35].

Novodobé průzkumy ukazují, že ani dobře vedená a dodržovaná dietní léčba u dětí s PKU není všemocná a i u těchto dětí se objevuje snížení myšlenkové funkce v porovnání s jejich zdravými sourozenci. Vyskytuje se také porucha jemné motoriky či soustředěnost ve škole. To vše nejen díky kolísání hladiny fenylalaninu v krvi, ale také vlivem dalších příčin, jako je např. nedostatek dlouhých mastných kyselin ve výživě, protože potravinám obsahující vyšší množství těchto mastných kyselin se fenylketonurik snaží vyhnout z důvodu současného obsahu velkého množství fenylalaninu [37]. Jenže lidský organizmus si mastné kyseliny obsahující více jak dvě dvojně vazby nedokáže syntetizovat a musí je přijímat ve stravě [4].

Experimentálně se objevu podávání sapropterinu, jež je syntetickým derivátem tetrahydrobiopterinu, který by mohl zlepšit funkci enzymu fenylalaninhydroxylázy, či transplantace jater, která je ovšem velmi riziková [38, 15].

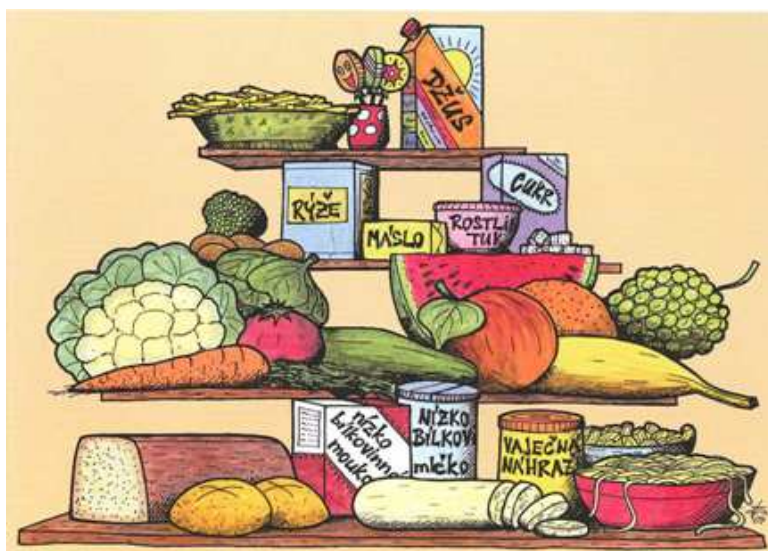
3.4.1 Dieta

První zmínka o léčbě fenylketonurie formou diety s nízkým obsahem fenylalaninu se objevila v roce 1951, kdy se o této možnosti léčby zmínili L. I. Woolf a D. G. Vulliamy. Dva roky poté, v roce 1953, byla léčba pomocí diety zahájena u dítěte starého 2 roky po dobu 12 měsíců, čímž byl prokázán její pozitivní účinek na vývoj lidského organismu. Léčba dietou byla poté studována mnoha odborníky, jejichž závěry byly a jsou jednotné. Mezi tyto závěry lze řadit např. nutnost léčby hned po narození, což ovšem nevylučuje léčbu ani u starších pacientů, i když u nich nelze dosáhnout tak efektivity léčby [32].

Principem diety je snížení množství fenylalaninu v organismu a vytvoření rovnováhy mezi jeho příjmem a možným využitím. Stejně jako je pro fenylketonuriky nebezpečný příliš vysoký příjem fenylalaninu, tak není vhodný ani jeho příliš nízký příjem. V případě jeho nedostatku pacient začíná ubírat na váze, projevuje se únava, zvracení či zastavení růstu u dětí [15].

Jídelníček nemocných, bez rozdílu věku, nesmí obsahovat potraviny bohaté na bílkoviny (např. maso, masné výrobky, máslo, játra, ledvinky, vejce, čokoládu, luštěniny, pečivo...) [35, 20]. Jedná se tedy o vyloučení asi 80 % obvykle konzumovaných potravin. Strava je složena z přirozeně nízkobílkovinnových potravin jako je ovoce, zelenina,

rostlinné tuky atd. [15]. Brambory či mléko lze podávat pouze v omezeném množství [32]. Stravu pacienta s PKU si můžeme přiblížit formou výživové pyramidy (viz Obr. 5), kdy základ by měly tvořit především nízkobílkovinné potraviny (pečivo, mouka, vaječná náhražka, sušenky), v menších množstvích lze u méně závažné formy fenylketonurie konzumovat také ovoce či zeleninu, dále by se měl omezit příjem tuků, jak živočišných, tak rostlinných. Někdy lze „zhřešit“ a dopřát si nějakou sladkost či polotovar, ale ne příliš často a ve větších porcích [15].



Obr. 5: Potravinová pyramida fenylketonurika [15]

Vzhledem k faktu, že bílkoviny v potravě obsahují přibližně 5 % fenylalaninu, tak nelze doma připravit stravu, jež by měla malé množství fenylalaninu a zároveň poskytovala potřebné množství bílkovin pro zdravý růst a vývoj [32]. Nemocní se proto zajisté neobejdou bez speciální výživy, která zahrnuje lékařem stanovené množství dietního preparátu, obsahujícího aminokyseliny, jež jsou nezbytné pro zdravý vývoj a růst, a přitom ve většině případů neobsahují fenylalanin a jsou obohaceny o vitaminy a minerální látky [38, 15]. Při užívání dietního preparátu je třeba dbát na správné ředění a dávkování, aby byla bílkovina v preparátu využita beze zbytku. Ředit přípravek lze vodou z kohoutku, nijak neupravovanou a lze jej v malém množství i dochutit cukrem či ovocným koncentrátem, který ovšem splňuje výživové požadavky fenylketonurika. Na rozdíl od běžné kojenecké stravy, které se zalévá horkou vodou, nelze přípravek nijak vařit či

zahřívát aby nedošlo k inaktivaci potřebných složek v přípravku obsažených. Každý pacient má jiné přípustné množství denního příjmu fenylalaninu podle závažnosti jeho onemocnění, které je pravidelně sledováno metabolickým centrem a na jehož základě probíhá úprava diety jedince. Při úpravě diety musí být brán v potaz také doporučený energetický příjem, pohlaví, věk a výživové potřeby [15].

Pokud dochází k nastavování diety dítěte a dítě s touto dietou začíná, je zapotřebí jeho hospitalizace a kompletní vyšetření. V průběhu dvou týdnů dojde k navykání dítěte na dietní preparát. Dietní léčba spočívá v navržení takového jídelníčku, který kryje minimální potřebu jedné či více esenciálních AMK a zároveň nepřekračuje maximální přípustná množství, které ještě nezpůsobí poškození organismu [19]. Nejdůležitějším bodem, který rozhoduje o vhodnosti potravin je obsah bílkovin na 100 g dané potraviny. Veškeré porce potravin tedy musí být váženy podle nastavené diety, z čehož vyplývá obrovská pracnost přípravy stravy [20].

Dieta je doporučována po celý život, a pokud je dodržována, tak je brána za nejdůležitější faktor normálního vývoje mozku. Při přerušení diety, zejména v dětském věku, dochází k poklesu IQ, poruchám soustředění a chování, křečím, typickému zápachu po myšince atd. [38]. Dověšením hranice dospělosti se vývoj nervového systému a samotného mozku blíží ke konci a zvýšené dávky fenylalaninu nejsou považovány za velké riziko, nicméně to neznamena, že by dieta měla být ukončena [15]. Vysoké hodnoty fenylalaninu v dospělosti mají vliv na brzký nástup Alzheimerovy choroby [39]. Doporučená hladina fenylalaninu v krvi dospělého člověka by neměla přesáhnout množství 15 – 20 mg.dl⁻¹ [15].

Děti, u nichž je diagnostikována fenylketonurie již v prvních dnech života, si na svůj způsob stravování relativně zvykly. Pro rodiče je však příprava takové diety velmi náročná. Rodič se musí potýkat s velkou finanční zátěží vzhledem k faktu, že doplňkové směsi aminokyselinových preparátů jsou velmi drahé a o nic levnější nejsou ani speciální nízkobílkovinné potraviny. Základní směsi aminokyselin jsou sice z velké části hrazeny ze zdravotního pojištění, nicméně tyto preparáty nemají nijak lahodnou chuť. V dnešní době trh nabízí spoustu doplňkových preparátů, jejichž chuť je o poznání lepší, ale jejich cena je příliš vysoká a málokterá rodina vychovávající fenylketonurika si ji může dovolit. Ve většině rodin je pouze jeden příjem, jelikož dítě potřebuje daleko větší péči než ostatní děti v jeho věku a neustálou přípravu speciálních pokrmů. Rodiče mají v takovém případě

nárok na prodlouženou rodičovskou dovolenou do 7 let věku dítěte, za předpokladu, že dítě nechodí do školky, kde by byl více jak 4 hodiny denně [20].

Problém v dietní léčbě dětí nastává v období školního věku, kdy dítě je více samostatné a má k dispozici určité finanční prostředky, které mu, v případě nedokonalého vštípení následků nedodržování diety, poslouží k nákupu pro fenylketonuriky velmi nebezpečných potravin. Pro děti je to velice složité období, kdy je neustále atakováno udivenými pohledy spolužáků, kteří nechápou, proč konzumuje něco jiného než oni a proč si nemůže dát maso, když jejich maminka jim říká, že maso je tak důležité, aby byl velký a silný. Pro nemocné děti, které si nevědí rady s tím, jak svým kamarádům vysvětlit, proč nemůžou jíst to samé co ostatní, byl sepsán kreslený příběh o Severinovi a skřítcích, který má dětem v tomto vysvětlování pomoci [30].

4 FENYLKETONURIE A MATEŘSTVÍ

Vzhledem k tomu, že fenylketonurie je autozomálně recesivním dědičným onemocněním, tak je důležité dodržování maximálně přípustných dávek fenylalaninu především v době, kdy plánujeme potomky a v průběhu samotného těhotenství [15]. Před samotným otěhotněním je potřeba upravit množství přijímaného fenylalaninu na nižší hodnoty, aby se snížilo riziko potratu či poporodních problémů dítěte (např. vývojových vad) [30, 29]. Pokud matka během těhotenství zachovává svou normální PKU dietu, tak vystavuje své dítě riziku. Dítě se nevyvíjí takovou rychlostí jako normální děti a následkem toho je např. nízká porodní váha či pozdější opoždění v pohybovém a psychickém vývoji. Příčinou je vysoká hladina fenylalaninu v krvi těhotné matky, která se i přes dodržování PKU diety vlivem hormonálních změn doprovázejících každé těhotenství zvýší nad normální hodnotu. Placenta ve snaze získat co nejvíce živin pro potomka zvýší množství Phe v krevním oběhu plodu až na dvojnásobek množství v krvi matky, přičemž není důležité, zda dítě má či nemá PKU [15].

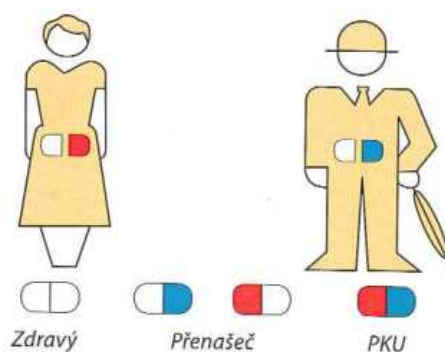
4.1 Dědičnost

Přenos genetické informace na potomka je založen na splynutí spermie s vajíčkem, což jsou zárodečné buňky, z nichž každá má jednu sadu chromozomů. Chromozomy jsou tvořeny geny. Při oplodnění, když dojde ke splynutí vajíčka a spermie dochází ke vzniku nových kombinací párových chromozomů. Tyto kombinace se podílejí na zisku zděděných vlastností a přitom zaručují určitou individualitu [15].

Pokud potomek zdědil fenylketonurii, je to výsledek mutace jediného genu lokalizovaného na 12. chromozomu. Tento chromozom má na starost pokyny pro výrobu enzymu fenylalaninhydroxylázy, který je za normálních podmínek produkován játry, kde katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrozin. Jednotlivé mutace mají odlišnou působnost na daný enzym. Některé mutace mění tvar enzymu velmi pomalu a jiné změní jeho tvar natolik, že se stane nestabilním a dojde k jeho zániku. Bez ohledu na mutaci, která proběhla, je výsledkem neschopnost převádět AMK fenylalanin na tyrozin [34].

Je-li dítě fenylketonurikem, neznamená to, že i jeho rodiče vždy musí být fenylketonurici. Rodiče mohou být pouhými přenašeči a v tom případě se u nich nemoc

neprojevuje, nicméně jeden gen z jejich 12. chromozomu způsobuje mutaci enzymu a v případě, že dítě zdědí od každého z rodičů právě onen zmutovaný gen, stane se fenylketonurikem [15, 34]. Zda jsou rodiče přenašeči lze zjistit na základě molekulárně genetických metod. Na tom, zda dítě bude či nebude fenylketonurik, závisí moment splnutí spermií a vajíčka, kdy buď přejde do zárodečné buňky chromozom s mutací, nebo bez ní [15]. U každého dítěte rodičů přenašečů je 25 % možnost, že se narodí dítě s PKU, nebo zdravé dítě, které gen mutace nepřenáší a 50 % možnost, že dítě bude zdravé, ale stane se přenašečem zmutovaného genu (viz Obr. 6) [29].



Obr. 6: Možnosti mutací genů u rodičů přenašečů [15]

Jistota dítěte fenylketonurika je 100 % u rodičů, kteří jsou oba fenylketonurici, jelikož každý nemůže předat zárodečné buňce jiný než zmutovaný gen. Pokud je jeden z páru zdravý a druhý má PKU, jejich dítě bude přenašečem. V případě, že jeden z rodičů má PKU a druhý je přenašeč, tak případné dítě bude buď fenylketonurik, nebo nosič vloh pro fenylketonurii [15].

Dnešní doba již natolik pokročila, že lze při metodě mimoděložního oplodnění vyšetřit oplodněná vajíčka a umístit do dělohy pouze ta, která neobsahují zmutovaný gen. To lze provést pouze v případě, že oba rodiče nejsou fenylketonurici. Tato metoda je nazývána „preimplantační diagnostika“ a není doposud plně hrazena ze zdravotního pojištění, má i svá rizika. Tento způsob výběru zdravé zárodečné buňky provádí pouze vysoce specializovaná reprodukční centra [15].

4.2 Plánované těhotenství

Pacientky trpící fenylketonurií jsou po celou dobu dospívání upozorňovány svým metabolickým centrem na možnost nechtěného těhotenství, které by bez předchozí diety mělo za následek narození nemocného, ve většině případů mentálně retardovaného dítěte [15].

V dnešní pokrokové době je sex brán určitou částí populace jako jistá forma pobavení a tím se i zvyšuje riziko nechtěného otěhotnění. V případě nechtěného otěhotnění u ženy fenylketonuričky však vznikne obrovský problém, kdy je jasné, že dítě se pravděpodobně nenarodí zdravé [15]. Tomuto problému lze v dnešní době bez problémů předejít používáním různých antikoncepčních preparátů, kterých je dnešní trh přesycen. Antikoncepční preparáty v dnešní době zahrnují nejen formy bariérové ochrany ve formě kondomů či pesarů, ale také chemickou antikoncepci, nitroděložní tělísko či hormonální antikoncepci. Mnoho mladých párů také vyznává přerušovanou soulož či přirozené metody spoléhající se na propočet plodných a neplodných dnů [40]. Poslední zmíněné formy ochrany by však žena fenylketonurička neměla brát v potaz, jelikož jsou příliš riskantní. Pro ženy s PKU je nejlepší formou ochrany hormonální antikoncepce, u níž je riziko nechtěného otěhotnění menší než 0,02 %. Výhodou této metody je kromě antikoncepční schopnosti snížení bolesti při menstruaci, její menší síla, pravidelný cyklus, zlepšení kožních problémů (především u mladých dívek – akné). Na druhé straně je nevýhoda neustálého omezování vzhledem na fakt, že pilulky je potřeba užívat pravidelně 7 dní v týdnu min. 21 dní či snížení účinnosti při užívání některých léků [15, 40]. Tento způsob ochrany však žádnou ženu neochrání před případnými pohlavně přenosnými nemocemi, proto je všem ženám, nejen s PKU doporučováno využívat kombinovanou formu ochrany (např. hormonální antikoncepce + kondom) [15].

Pokud se žena rozhodne, že otěhotní, měla by co nejdříve kontaktovat své metabolické centrum, které jí poradí jak si správně sestavit jídelníček a doporučí užívání vhodného přípravku. Na prvotním setkání týkající se plánovaného těhotenství, by měl být přítomen partner, který bude oporou a seznámí se s veškerými pravidly, které žena bude muset dodržovat, přičemž by měl také proběhnout rozhovor s genetikem, kdy musí být naplánováno vyšetření partnera na přítomnost možného nosičství mutací pro PKU. Následně žena postoupí hospitalizaci, nebo denně po dobu 14 dní dochází do

metabolického centra, kde se pečlivě učí počítat množství fenylalaninu a energie ve stravě a pravidelně 1x denně je u ní zjišťována hladina fenylalaninu v krvi. Cílem je v co nejkratší době snížit množství fenylalaninu na minimum. Pokud dojde k dosažení cíle, jsou vytvořeny ideální podmínky pro růst a vývoj plodu [15].

4.3 Výživa v těhotenství a období kojení

Správně vedená výživa v období těhotenství je důležitá nejenom z hlediska zdraví matky, ale také samotného dítěte, které se v tomto období vyvíjí. Aby byl zachován správný poměr vitaminů a minerálních látek, které jsou v období těhotenství obzvláště důležité, je zapotřebí konzumovat pestrou stravu, která zahrnuje všechny důležité skupiny živin (od obilovin, pečiva, těstovin přes ovoce, zeleninu, dále pak maso, mléko až po cukry a tuky) [41]. Živiny se ze stravy matky k plodu dostávají placentou, transport je uskutečňován difúzí. Tento transport funguje i obráceně, kdy dochází k vylučování odpadních látek z těla plodu přes placentu do krve matky a prostřednictvím jejich vylučovacích orgánů ven z těla [42].

V souvislosti s nedostatečným příjmem živin dochází ke vzniku mnoha vývojových vad dítěte (např. rozštěp patra, zkrácená délka končetin). Nedostatkové živiny lze tělu dodat formou různých doplňků stravy, kterých je náš trh až přesycen. Optimální výživu je třeba v rámci možností zavést už v období plánování potomka, kdy je potřebné stabilizovat celý metabolismus a připravit ho na změny, které v období těhotenství nastanou a ovlivní celý organismus [42]. Zvláštní význam má tato prekoncepční výživa především u žen fenylketonuriček, kdy je doplněna o potřebné potravinové doplňky a ochuzena o některé potraviny běžného života [42, 15].

Pro ženy trpící fenylketonurií je období těhotenství a kojení obzvláště důležité z hlediska dodržování specifických výživových opatření. Na jedné straně musí dodržet dostatečný příjem základních nutričních složek a na straně druhé musí snížit množství fenylalaninu v krvi. Důležitý je především příjem bílkovin, které nelze u fenylketonuriček přijímat běžnou formou ve stravě, ale léčebnými přípravky, které obsahují všechny potřebné aminokyseliny vyjma fenylalaninu a jsou velmi rychle stravitelné a vstřebatelné do krevního oběhu, což usnadní správně vedené ředění a podávání přípravku. Nelze

opomenout ani tuky, které jsou podstatným zdrojem energie, jejíž příjem by se měl v období těhotenství zvýšit na $35 - 45 \text{ kcal.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$ (viz Obr. 7) vzhledem k věku a tělesným proporcím rodičky, a to od samého počátku otěhotnění. Nejrychlejším zdrojem energie jsou přitom sacharidy, které fenylketonurici získávají především z nízkobílkovinných potravin a trvanlivých výrobků. Energetický příjem napomáhá správnému vývoji plodu a dosažení potřebného množství fenylalaninu, proto je mu zapotřebí věnovat značnou pozornost a nelze ho opomenout. Vše má však své meze a energetický příjem by se měl snažit i v období těhotenství částečně vyrovnat s energetickým výdejem. V případě nevyrovnanosti příjmu a výdeje dochází k nadměrnému přibírání na váze pacientky. Nelze opomenout významnost vitaminů, jejichž příjem je zapotřebí v období těhotenství rovněž zvýšit. Velký význam má příjem vitaminů skupiny B, zejména kyseliny listové (B_9). Kyselina listová se významnou měrou podílí na rozvoji nervového systému a její případný nedostatek by zvyšoval riziko vzniku vrozených vad nervové soustavy. Z dalších vitaminů skupiny B pak stojí za zmínku především vitamin B_{12} (kobalamin), který se příliš nevyskytuje v rostlinných zdrojích, z čehož vyplývá v závislosti na složení nízkobílkovinné diety, že ho není dostatek. Nakonec by snad ještě za zmínku stálo množství přijatých tekutin, které by se mělo pohybovat v rozmezí od 2,5 l do 3 l za den. Mohou se zařadit, většinou je to i doporučováno, minerální vody a to i slazené, s příchutí i bez příchutě, přičemž je zapotřebí věnovat pozornost přítomnosti náhradnímu sladidlu aspartamu, který obsahuje fenylalanin. I když je aspartam přítomen v nápojích v relativně malém množství, je jeho konzumace vzhledem k přísnější dietě nežádoucí [15].

	Phe (mg)	Bílkoviny (g)	Tuky (g)	Sacharidy (g)	Energie	
					kJ	kcal
Příprava, I. trimestr 0-4. týden	200-500	75-80	70-90	350-450	8820-12600	2100-3000
II. trimestr 14.-27. týden	200-500	75-80	70-90	350-450	8820-12600	2100-3000
III. trimestr 27.-41. týden	200-1200	75-80	70-90	350-450	8820-12600	2100-3000

Obr. 7: Přehled doporučeného denního množství fenylalaninu, bílkovin, tuků, sacharidů a energie v průběhu těhotenství [15]

Zavedení diety s nízkým obsahem fenylalaninu před otěhotněním a její následné dodržování v průběhu celého těhotenství má pozitivní výsledky na vývoj dětí. Matka by měla v průběhu celého těhotenství mít hladinu fenylalaninu pod $360 \mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, se zvýšeným množstvím roste i riziko postižení nenarozeného dítěte. V posledním trimestru lze v dietě trochu povolit, jelikož většina plodů netrpí PKU a v tomto období si samy začínají tvořit fenylalaninhydroxylázu [15].

Během celého těhotenství a následného období kojení se ženě doporučuje dodržovat dietu s nízkým obsahem fenylalaninu a užívat přípravek Milupa PKU 3-Tempora (viz Obr. 8), který obsahuje směs volných aminokyselin bez fenylalaninu a je obohacen o potřebné množství vitaminů, minerálních látek a stopových prvků. Přípravek je vyráběn v sušené podobě, ke které stačí přidat pouze vodu a směs je hotova [30].

Po narození dítěte se doporučuje částečně kojit a zároveň dítěti poskytnout speciální přípravek na bázi mateřského mléka doplněný o potřebné množství vitaminů a minerálních látek. Tento přípravek by měl být střídavě podáván s mateřským mlékem, kdy během jednoho krmení dítě dostane buď mateřské mléko či speciální přípravek. Tento způsob je bezpečnější než když během jediného krmení dítě chvíli dostává mateřské mléko a chvíli náhražku [28]. Příjem mateřského mléka by se měl pohybovat v rozmezí 300 – 400 ml denně. Mateřské mléko obsahuje poměrně malé procento bílkovin a samotného fenylalaninu v porovnání s umělou dětskou stravou, která obsahuje až trojnásobné množství této aminokyseliny [30].

4.4 Novorozenecký screening

Myšlenka novorozeneckého screeningu se zrodila v hlavě Archibalda Garroda, který v roce 1902 publikoval dokument s názvem „The incidence of alkaptonuria, a study in chemical individuality“ (ve volném překladu „Výskyt alkaptonurie studiem chemické individuality“). Stal se průkopníkem v oblasti metabolických poruch v oblasti dědičnosti [43].

Zakladatelem novorozeneckého screeningu je profesor Robert Guthrie ze státu New York v USA [44, 43]. Guthrie a jeho test bakteriální inhibice formou screeningové metody u novorozenců a kojenců trpících fenylketonurií zahájil masovou vlnu screeningu

dědičných metabolických poruch [45]. Roku 1963 vynalezl a následně asi dva roky poté také zavedl celoplošné testování levnou a účinnou metodou, která měla odhalit případné odchylky v metabolismu novorozence [44, 43]. Aby došlo k plošnému zavedení, bylo třeba zformovat základní pravidla jako např. diagnostikovatelnost choroby či schopnost provést test u všech narozených dětí v daném státě za daných podmínek, jak po straně organizační, tak ekonomické. V rámci celoplošného testování se nepředpokládá nalezení odchylek v metabolismu ve velké míře, ale díky včasné detekci onemocnění dojde k léčbě mnohem dříve, než onemocnění způsobí nevratné poškození zdraví. Mimo jiné se sníží náklady na případnou léčbu, které by byly v případě pozdní identifikace onemocnění mnohonásobně vyšší [44, 26].

Fenylketonurie je diagnostikována v rámci novorozeneckého screeningu [15]. V rámci České republiky se screeninogovému testu podrobuje každý novorozenec druhý až třetí den po narození [21, 44, 16]. Fenylketonurie v České republice připadá na 1 z 10 000 porodů. Za rok se tedy v rámci České republiky narodí asi 12 lidí trpících touto chorobou [39]. Screening probíhá tak, že novorozenci je odebráno z paty několik kapek krve, která je nanesena na „screeningovou kartičku“, kterou tvoří filtrační papír (viz Obr. 8) [21, 44, 16]. Po zaschnutí krve je vzorek neprodleně odeslán příslušné laboratoři zabývající se diagnostikou metabolických poruch [21, 44]. Vzorky mohou být v laboratoři zpracovány velkým množstvím dostupných technologií např. chromatografickou či tandemovou hmotnostní spektrometrií s ionizací elektrospřejem (MS-MS). Poslední zmíněná metoda je v rámci ČR nejpreferovanější v případě dostupnosti [27].



Obr. 8: Odběr kapky krve z paty novorozence [46]

Odběr krve se v případě nejasného výsledku může opakovat, což nemusí znamenat, že dítě, není zcela zdravé. K falešné pozitivitě může dojít např. u nedonošených dětí, jejichž organismus není plně vyvinut, či nedokonalým odběrem. Pokud bude nález pozitivní, tak daná laboratoř neprodleně informuje ošetřujícího lékaře či rodiče a dítě je podrobena sérii dalších vyšetření [44]. Naopak i v případě, že nález při novorozeneckém screeningu je normální, nelze vyloučit výskyt mírné formy dědičného poruchy, která se projeví v průběhu života jedince [26].

4.5 Život s fenylketonurií

Děti, jejichž diagnóza zní fenylketonurie, se zpočátku od ostatních novorozenců na první pohled nijak neliší. Vzhledem k vzhledu rodinných příslušníků mají o něco světlejší pleť, světlejší vlasy a mnohé mají modré oči [32]. Tyto typické rysy jsou důsledkem absence tyrozinu, který za normálních podmínek podporuje vznik melaninu, který je zodpovědný za barvu vlasů, kůže i očí [39]. V rozvoji kognitivních funkcí trochu zaostávají za ostatními a jejich reflexy jsou s ohledem na některé situace běžného dne pomalejší [32].

Pokud je však jejich nemoc diagnostikována včas, dochází k zahájení dietní léčby, jež má za následek pozitivní vliv na jejich růst a vývoj. V takovém případě dítě nemocné nelze odlišit od zdravého, pokud nebereme v potaz výživová omezení, jež musí být dodržována. Pacienti již od útlého dětství navštěvují metabolická centra, kde se v pravidelných intervalech kontroluje hladina fenylalaninu v krvi a podle jeho množství se pak upravuje i nízkobílkovinná dieta [30].

Dnešní tržní síť přitom myslí na pacienty s fenylketonurií, a prostřednictvím etiket na výrobcích je upozorňuje na příliš vysoké množství fenylalaninu, které pro ně může mít negativní důsledky. Taková etika většinou obsahuje nápis: „nevhodné pro fenylketonuriky“ či „obsahuje zdroj fenylalaninu“, případně obě tato upozornění. S takovým sdělením se lze setkat především na levnějších druzích sycených limonád, které obsahují sladidla či na nízkotučných jogurtech a některých léčebných přípravcích. Neznamená ovšem, že pokud výrobek toto sdělení neobsahuje, že jej fenylketonurik může konzumovat v neomezeném množství, protože aminokyseliny se vyskytují ve většině výrobků a potravinách.

V celé Evropě je asi 20 výrobců nízkobílkovinných produktů, z toho v ČR jsou 2. Existují speciální obchody zaměřené na nízkobílkovinnou stravu, většinou jde o obchody se zdravou výživou, které v dnešní době nabízejí široký sortiment potravin, jež fenylketonurikům nezpůsobují zvýšení dávek fenylalaninu v takových množstvích jako normální strava. Množství fenylalaninu ve výrobcích přitom závisí na druhu a množství konkrétních výrobků [20]. Nízkobílkovinné potraviny jsou vyráběny na bázi škrobů (např. pšeničného, bramborového) či škrobových směsí neobsahující vejce, mléko, sóju, ořechy [47]. Ne všechno se dá sehnat právě v našem státě, a proto jsou hojně u nemocných využívány e-shopy nabízející potřebné potraviny, které pocházejí z různých koutů světa. Mnohdy tyto e-nákupy vyjdou levněji, než odjet do desítky kilometrů vzdáleného specializovaného obchodu. Cena nízkobílkovinných potravin je vyšší oproti ceně běžných výrobků 2x – 3x (zatímco např. běžný chleba stojí kolem 30 Kč, nízkobílkovinný chléb vhodný pro fenylketonuriky vyjde na přibližně 115 Kč). Vzhledem k omezené konzumaci běžných potravin lze předpokládat, že jídelníček se bude stále v krátkých intervalech opakovat, což by mohlo mít za následek jednotvárnost stravy. Aby k jednotvárnosti stravy nedocházelo, vydala v roce 1996 nutriční terapeutka FNKV (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady) Praha Jana Komárková kuchařku, která obsahuje řadu receptů z nejrůznějších přípustných surovin a která se jistým způsobem velkou mírou podílí na pestrosti stravy pacientů s PKU [20].

ZÁVĚR

Práce byla zaměřena na problematiku fenylketonurie. Tato nemoc zásadně mění životy pacientů i jejich blízkého okolí. Nejdůležitějším bodem léčby je nízkobílkovinná dieta, jejíž striktní dodržování je velmi obtížné. V případě, že pacient dodržuje dietu poctivě, tak malé, ne však úmyslné zaváhání jeho tělo nijak zvláště neohrozí a hladina fenylalaninu v jeho krvi zůstane dále na požadované úrovni. Dodržovat dietu je vhodné po celý život, i když její přerušení v dospělosti nevede k výraznému poškození mozku. Zvýšení hladiny fenylalaninu může vést k spoustě zdravotních obtíží jako je nevolnost, únava, poruchy paměti atd.

Častou příčinou přerušení diety v dospělosti je i prostý fakt finanční náročnosti. U nás je státem hrazen pouze základní nízkobílkovinný preparát, jehož chuť je nevábná a rozhodně nestačí k pokrytí stravovacích návyků fenylketonuriků. Ti by zajisté nepatrnou finanční pomoc uvítali. Pokud za nákup potravin v tříčlenné rodině zaplatíte kolem 5000 Kč měsíčně, tak za nákup ve stejné rodině, pokud by byl jeden člen fenylketonurikem zaplatíte až kolem 7000 Kč, a to za předpokladu nákupu pouze základních surovin.

Cílem práce bylo podat širokému okolí základní informace o fenylketonurii a seznámit je s tímto onemocněním a náročností její léčby. Život fenylketonurika je jen samé plánování a omezování. Začíná to už v raném dětství v souvislosti s potřebou dodržování diety, vedoucí ke správnému vývoji. Veškeré činnosti a aktivity je zapotřebí důkladně naplánovat a zařadit speciální stravu. V případě odjezdu na dovolenou je cestování o to náročnější, že si musíte dopředu naplánovat a nakoupit potraviny, jelikož nemusíte jet do míst, kde by byly k sehnání. A v neposlední řadě i v dospělosti, když se rozhodnete pořídit rodinu, je zapotřebí přizpůsobit a opět upravit své stravovací zvyklosti. Tohle všechno a ještě mnohem více vyžaduje spoustu práce a sebezapření, proto je zapotřebí o tomto onemocnění vědět a nemocným pomoci s jeho překonáním. Zdraví je jedna z věcí, kterou si nikdy nemůžeme být jisti a nikdy nevíme, zda pomoc nebudeme sami potřebovat.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ZUBAY, G.L., PARSON, W.W., VANCE, D.E. *Principles of Biochemistry*. Iowa: Wm. C. Brown Communication, 1995. 863 s. ISBN 0-697-14275-2.
- [2] HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2006. 288 s. ISBN 80-247-1562-7.
- [3] HOZA, I, KRAMÁŘOVÁ, D. *Potraviářská biochemie I*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2008. 170 s. ISBN 978-80-7318-295-3.
- [4] VELÍŠEK, J., HAJŠLOVÁ, J. *Chemie potravin 1*. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009. 602 s. ISBN 978-80-86659-15-2.
- [5] STRYER, L. *Biochemistry*. 3rd ed. New York: W.H. Freeman and company, 1988. 1089 s. ISBN 0-7167-1920-7.
- [6] KARLSON, P., GEROK, W., GROSS, W. *Pathobiochemie*. Praha: Československé akademie věd, 1987. 480 s. ISBN 21-041-87.
- [7] VODRÁŽKA, Z. *Biochemie*. 2. vyd. Praha: Academia, 2002. 192 s. ISBN 80-200-0600-1.
- [8] ŠÍCHO, V., VODRÁŽKA, Z., KRÁLOVÁ, B. *Potraviářská biochemie*. 2. vyd. Praha: SNTL a ALFA, 1981. 360 s. ISBN 04-815-81.
- [9] MURRAY, R.K., GRANNER, D.K., MAYES, P.A., RODWELL V.W. *Harperova Biochemie*. 4. vyd. Jinočany: H+H, 2002. 874 s. ISBN 80-7319-013-3.
- [10] ŠKÁRKA, B., FERENČÍK, M. *Biochémiá*. Bratislava: Alfa, 1983. 640 s. ISBN 63-556-83.
- [11] RECHTÍKOVÁ, H. *Stravovací návyky žáků základních škol*. Diplomová práce. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2010. 63 s.
- [12] DUCHOŇ, J. *Lékařská chemie a biochemie*. Praha: Avicenum, 1985. 716 s. ISBN 08-004-85.
- [13] HOZA, I, KRAMÁŘOVÁ, D., BUDÍNSKÝ, P. *Potravinářská biochemie III*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2008. 123 s. ISBN 978-80-7318-396-7.

- [14] VODRÁŽKA, Z. *Biochemie 2*. Praha: Academia, 1992. 136 s. ISBN 80-200-0441-6.
- [15] PAZDÍRKOVÁ, R.; KOMÁRKOVÁ, J. *Fenylketonurie a mateřství*. Praha: Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK: Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 2010. 53 s. ISBN 978-80-254-7368-9.
- [16] ANONYM. *Phenylalanine* [online]. [cit. 2011-03-11]. Dostupný z WWW: <<http://www.umm.edu/altmed/articles/phenylalanine-000318.htm>>
- [17] ANONYM. *Phenylalanine* [online]. [cit. 2011-03-12]. Dostupný z WWW: <<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=phenylalanine>>
- [18] ANONYM. *Phenylalanine* [online]. [cit. 2011-03-27]. Dostupný z WWW: <<http://en.wikipedia.org/wiki/File:L-phenylalanine.png>>
- [19] PIJÁČKOVÁ, A. *Fenylketonurie a její léčba*. Brno: Rektorát UJEP, 1985. 22 s.
- [20] *Národní sdružení PKU a jiných DMP* [online]. [cit. 2011-03-06]. Dostupný z WWW: <<http://www.nspku.cz/>>
- [21] THOMPSON, J. S.; THOMPSONOVÁ, M. W. *Klinická genetika*. Martin: Osveta, 1988. 437 s.
- [22] HOFFMANN, G.F., NYHAN, W.L., ZSCHOCKE, J., KAHLER, S.G., MAYATEPEK, E.. *Dědičné metabolické poruchy*. Praha: Grada Publishing, 2006. 416 s. ISBN 80-247-0831-0.
- [23] MUSIL, J. *Základy biochemie chorobných procesů*. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1990. 416 s. ISBN 08-082-90.
- [24] *Centrum PKU Vinohrady* [online]. [cit. 2010-11-16]. Dostupný z WWW: <<http://www.espku.cz/>>
- [25] BURGARD, P.; LINK, R.; SCHWEITZER-KRANTZ, S. *Phenylketonuria: evidence-based clinical practice*. Berlín: Springer, 2000. 168 s. ISSN 0340-6199.
- [26] KOŽICH, V., ZEMAN, J. *Dědičné metabolické poruchy v pediatrii* [online]. [cit. 2011-04-04]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093>>

- [27] FERNANDES, J., SAUDUBRAY, J.M., BERGHE, G., WALTER, J.H. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vyd. Praha: Triton, 2008. 607 s. ISBN 978-80-7387-096-6.
- [28] *U lékaře* [online]. [cit. 2011-03-27]. Dostupný z WWW: <<http://www.ulekare.cz/>>
- [29] ANONYM. *Phenylketonuria* [online]. [cit. 2011-03-21]. Dostupný z WWW: <http://www.marchofdimes.com/birthdefects_pku.html>
- [30] *PKU-dieta* [online]. [cit. 2011-03-12]. Dostupný z WWW: <<http://www.shs-pku.cz/home>>
- [31] ŠŤASTNÁ, S. *Přehled vyšetření metabolitů pro diagnostiku dědičných metabolických poruch* [online]. [cit. 2011-03-27]. Dostupný z WWW: <http://www.udmp.cz/elearning/sborniky_files/vysetreni.pdf>
- [32] BLEHOVÁ, B. *Fenylketonurie*. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1963. 133 s.
- [33] SCRIVER, C. R. The PAH Gene, Phenylketonuria, and a Paradigm Shift. *Human mutation*, 2007, 28, 9, s. 831-845.
- [34] *Your Genes, Your Health* [online]. [cit. 2011-03-13]. Dostupný z WWW: <<http://www.ygyh.org/pku/whatisit.htm>>
- [35] ANONYM. *Fenylketonurie – závažné dědičné onemocnění* [online]. [cit. 2011-03-06]. Dostupný z WWW: <<http://www.klinikazdravi.cz/novinky/novinky-a-trendy/fenylketonurie-zavazne-dedicne-onemocneni/>>
- [36] ANONYM. *Mateřská fenylketonurie* [online]. [cit. 2011-03-06]. Dostupný z WWW: <<http://www.celiakieaja.cz/potravinova-alergie-a-intolerance/materska-fenylketonurie.html>>
- [37] HONZIK, T. Polynenasycené mastné kyseliny (LC-PUFA): význam pro dětský organismus a rizika jejich nedostatku u dětí s dietním omezením. *Metabolik*, 2009, 9, 4, s. 2-3.

- [38] ANONYM. *Fenylketonurie a hyperfenylalaninemie* [online]. [cit. 2011-03-06]. Dostupný z WWW: <<http://www.novorozeneckyscreening.cz/res/file/act-sheets/PKU.pdf>>
- [39] ANONYM. *Fenylketonurie* [online]. [cit. 2011-04-16]. Dostupný z WWW: <<http://www.stefajir.cz/?q=fenylketonurie>>
- [40] MLČOCH, Z. *Ženské antikoncepční metody – informace* [online]. [cit. 2011-03-26]. Dostupný z WWW: <http://www.zbynekmlcoch.cz/info/ostatni_obory/zenske_antikonceptcni_metody_informace.html>
- [41] SCHNEIDROVÁ, D, BRÁZDOVÁ, Z. *Výživa v období těhotenství a kojení* [online]. [cit. 2011-04-05]. Dostupný z WWW: <http://www.szu.cz/uploads/documents/czzp/edice/plne_znani/vyziva.pdf>
- [42] HRONEK, M. *Výživa ženy v obdobích těhotenství a kojení*. Praha: Maxdorf, 2004. 309 s. ISBN 80-7345-013-5.
- [43] TUUMINEN, T. *Development of a Combined Diagnostic System for Neonatal Screening of Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism*. Helsinky: Soc. Scientiarum Fennica, 1993. 106 s. ISBN 951-653-257-8.
- [44] *Novorozenecký screening* [online]. [cit. 2011-03-27]. Dostupný z WWW: <<http://www.novorozeneckyscreening.cz/index.php>>
- [45] BLUMENFELD, CH. M., WALLACE, M. J., ANDERSON R. Phenylketonuria – The Guthrie Screening Test – A Method of Quantitation, Observations on Reliability and Suggestions for Improvement. *California Medicine*, 1966, 105, 6, s. 429-434.
- [46] *Nando Peretti Foundation* [online]. [cit. 2011-04-16]. Dostupný z WWW: <<http://www.nandoperettifound.org/en/page.php?project=143>>
- [47] *Racionální výživa* [online]. [cit. 2011-04-09]. Dostupný z WWW: <<http://www.vltava2000.cz/diety/default.asp?lngDepartmentID=1>>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

AMK	aminokyselina/y
Ala	alanin
Asn	asparagin
Asp	kyselina asparagová
Arg	arginin
ATP	adenosintrifosfát
BCAA	aminokyseliny s rozvětveným řetězcem (branched chain amino acids)
BCKA	α -ketokyseliny s rozvětveným řetězcem (branched chain keto acids)
Cys	cystein
DMP	dědičná metabolická porucha
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Gln	glutamin
Glu	kyselina glutamová
Gly	glycin
His	histidin
Ile	izoleucin
Leu	leucin
Lys	lyzin
Met	metionin
NADPH	nikotinamidadeninukleotid fosfát (redukovaná forma)
Phe	fenylalanin
pI	izoelektrický bod
PKU	fenylketonurie

Pro	prolin
Ser	serin
Thr	treonin
tRNA	transferová ribonukleová kyselina
Trp	tryptofan
Tyr	tyrozin
UV	ultrafialové záření
ÚDMP	Ústav dědičných metabolických poruch
Val	valin

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1. Zjednodušené schéma ornitinového cyklu [8]	18
Obr. 2. Strukturní vzorec fenylalaninu [18]	20
Obr. 3: Játra člověka s PKU neschopná přeměny fenylalaninu na tyrozin [15].....	23
Obr. 4: Přípravky pro zvláštní výživu od 15 roku života [30]	28
Obr. 5: Potravinová pyramida fenylketonurika [15]	32
Obr. 6: Možnosti mutací genů u rodičů přenašečů [15].....	36
Obr. 7: Přehled doporučeného denního množství fenylalaninu, bílkovin, tuků, sacharidů a energie v průběhu těhotenství [15].....	39
Obr. 8: Odběr kapky krve z paty novorozence [46].....	41