



UNIVERZITA KARLOVA I. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Výživa dospělých a dětí

Bc. Michaela Jindřichová

Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami
metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines

Comparison of metabolic compensation of Czech patients with selected inherited disorders of
amino acid metabolism with European guidelines

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Marcela Floriánková

Konzultant: doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literatury. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 29. 04. 2024

Michaela Jindřichová

Poděkování

Chtěla bych touto cestou poděkovat vedoucí mé diplomové práce Mgr. Marcelu Floriánkové nejen za její odborné vedení a cenné rady, ale také za její čas, ochotu a trpělivost, kterou mi během konzultací a v průběhu tvorby práce věnovala. Dále bych chtěla poděkovat staniční sestře Bc. Magdaleně Pencové, DiS. a celému týmu Metabolického centra KPDPM, bez jejichž podpory a odborných poznatků by tato práce nemohla vzniknout. Poděkování patří také mé rodině za jejich podporu v tomto náročném období.

Identifikační záznam

JINDŘICHOVÁ, Michaela. Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines. [Comparison of metabolic compensation of Czech patients with selected inherited disorders of amino acid metabolism with European guidelines]. Praha, 2024. 123 s., 7 příl. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN. Vedoucí práce Floriánková, Marcela.

ABSTRAKT

Homocystinurie, leucinóza, glutarová acidurie I. typu a tyrosinemie I. typu jsou dědičné poruchy metabolismu aminokyselin (DPM AMK), jejichž základem léčby je dieta s omezením bílkovin nebo limitující aminokyseliny ve stravě. Teoretická část práce shrnuje obecné informace o dědičných poruchách metabolismu, novorozeneckém screeningu a nutriční terapii v České republice i zahraničí.

Hlavním cílem praktické části bylo propočítat příjem limitujících aminokyselin u pacientů s vybranými DPM AMK, porovnat jej s mezinárodními doporučeními a posoudit, zda mají čeští pacienti s DPM AMK metabolickou kompenzací vyhovující doporučením. Práce se též zaměřila na posouzení možných pozitiv a negativ změny nutriční terapie z nízkobílkovinné diety na dietu s omezením konkrétních aminokyselin.

U 5 pacientů s glutarovou acidurií I. typu, 6 pacientů s leucinózou, 3 pacientů s tyrosinemií I. typu a 5 pacientů s homocystinurií byl proveden propočet obsahu vybraných aminokyselin, makronutrientů a energie v jídelníčku, posouzena metabolická kompenzace a antropometrická data.

Výsledky: U všech pacientů s glutarovou acidurií I. typu byl příjem lysinu výrazně nižší, než doporučují guidelines. Průměrně pacienti přijímali pouze 62,5 % doporučené dávky pro svou věkovou kategorii a aktuální hmotnost (nejnižší příjem 36,2 % doporučené dávky, nejvyšší 84,8 %). Přesto dobrou metabolickou kompenzací měla pouze část pacientů. U pacientů s leucinózou byl příjem leucinu od příliš nízkého až po výrazně překračující doporučení, avšak ani u jejich metabolické kompenzace jsme nenalezli vztah k příjmu leucinu. V porovnání se zahraničními guidelines byl příjem methioninu u většiny pacientů s homocystinurií na spodní hranici doporučení pro danou věkovou kategorii, i jejich metabolická kompenzace byla variabilní. U pacientů s tyrosinemií I. typu měla většina pacientů dobrou metabolickou kompenzací, přestože jejich příjem přirozené bílkoviny byl často nižší než doporučení.

Změna přístupu nutričního managementu by mohla vést k částečnému uvolnění diety u řady pacientů, avšak zároveň by v současné době představovala výraznou časovou a organizační zátěž a mohla by dočasně zhoršit compliance pacientů. Náročná by byla změna též pro odborníky. K tomu, aby byla změna realizovatelná, je potřeba vytvořit nejprve jednotkou metodiku propočtu, provést analýzu většího spektra potravin a vytvořit nové tabulky potravin, ideálně ve formě jednoduchého software.

Klíčová slova: leucinóza, glutarová acidurie, tyrosinemie, homocystinurie, metabolická kompenzace, nízkobílkovinná dieta, dědičné poruchy metabolismu aminokyselin

ABSTRACT

Homocystinuria, maple syrup urine disease (MSUD), glutaric aciduria type I (GA I), and tyrosinemia type I are inherited disorders of amino acid metabolism (IMD), the cornerstone of their treatment being a diet restricted in protein or limiting specific amino acids in the diet. The theoretical part of the thesis summarizes general information about inherited metabolic disorders, newborn screening, and nutritional therapy in the Czech Republic and abroad.

The main objective of the practical part was to calculate the intake of limiting amino acids in patients with selected IMDs, compare it with international recommendations, and assess whether Czech patients with IMDs have metabolic compensation in line with recommendations. The thesis also focused on evaluating the potential positive and negative changes in nutritional therapy from a low-protein diet to a diet restricting specific amino acids.

For 5 patients with GA I, 6 patients with MSUD, 3 patients with tyrosinemia type I, and 5 patients with homocystinuria, the calculation of the content of selected amino acids, macronutrients, and energy in the diet was performed, and metabolic compensation and anthropometric data were assessed.

Results: In all patients with GA I, the intake of lysine was significantly lower than recommended by guidelines. On average, patients only consumed 62.5% of the recommended dose for their age category and current weight (with intake ranging from 36.2% to 84.8% of the recommended dose). Nevertheless, only some patients had good metabolic compensation. For patients with MSUD, the intake of leucine ranged from too low to significantly exceeding recommendations; however, we did not find a relationship between their metabolic compensation and leucine intake. Compared to international guidelines, the intake of methionine for most patients with homocystinuria was at the lower limit of recommendations for their age category, and their metabolic compensation was variable. For patients with tyrosinemia type I, most had good metabolic compensation, even though their intake of natural protein was often lower than recommended.

A change in the approach to nutritional management could lead to a partial relaxation of the diet for many patients, but at the same time, it would currently represent a significant time and organizational burden and could temporarily worsen patient compliance. The change would also be demanding for professionals. To make the change feasible, it is necessary to first create a standardized calculation methodology, conduct an analysis of a wider range of foods, and create new food tables, ideally in the form of simple software.

Keywords: maple syrup urine disease, glutaric aciduria, tyrosinemia, homocystinuria, metabolic compensation, low-protein diet, inherited disorders of amino acid metabolism

Obsah

Úvod	10
TEORETICKÁ ČÁST	12
1 Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin a organických kyselin	12
1.1 Úvod do problematiky	12
1.1.1 Historie	14
1.1.2 Četnost onemocnění	14
1.1.3 Dědičnost.....	15
1.2 Patofyziologie	15
1.3 Základní principy léčby	16
2 Novorozenecký screening	18
2.1 Význam novorozeneckého screeningu	18
2.2 Historie screeningu DPM AMK a OA.....	18
2.2.1 Svět.....	18
2.2.2 Česká republika	19
2.3 Obsah novorozeneckého screeningu	20
2.4 Metodika provádění novorozeneckého screeningu	20
3 Zásady nutriční terapie u DMP AMK	23
3.1 Nízkobílkovinná dieta	23
3.2 Management při akutní dekompenzaci.....	25
4 Homocystinurie	27
4.1 Základní charakteristika onemocnění.....	27
4.2 Patofyziologie onemocnění	28
4.3 Klinické projevy.....	28
4.3.1 Oči.....	28
4.3.2 Skelet	29
4.3.3 CNS	29
4.3.4 Cévní systém.....	29
4.4 Diagnostika	29
4.5 Terapie	30
4.5.1 Základní principy	30
4.5.2 Nutriční management v ČR	32
4.5.3 Terapie při akutní dekompenzaci	33
4.5.4 Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí.....	33
5 Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD).....	35

5.1	Základní charakteristika onemocnění.....	35
5.2	Patofyziologie	35
5.3	Klinické projevy.....	37
5.4	Diagnostika	38
5.5	Terapie.....	38
5.5.1	Základní principy terapie.....	38
5.5.2	Nutriční management v ČR	41
5.5.3	Terapie při akutní dekompenzaci	41
5.5.4	Porovnání guidelines k managementu klasické leucinózy v ČR a zahraničí.....	42
6	Glutarová acidurie I. typu (GA I).....	43
6.1	Základní charakteristika onemocnění.....	43
6.2	Patofyziologie	43
6.3	Klinické projevy.....	44
6.4	Diagnostika	45
6.5	Terapie.....	46
6.5.1	Základní principy terapie.....	46
6.5.2	Nutriční management v ČR	47
6.5.3	Terapie při akutní dekompenzaci	47
6.5.4	Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí.....	49
7	Tyrosinemie I. typu.....	50
7.1	Základní charakteristika onemocnění.....	50
7.2	Patofyziologie	50
7.3	Klinické projevy.....	51
7.4	Diagnostika	52
7.5	Terapie.....	53
7.5.1	Základní principy terapie.....	53
7.5.2	Nutriční management v ČR	54
7.5.3	Terapie při akutní dekompenzaci	54
7.5.4	Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí.....	55
	PRAKTICKÁ ČÁST	56
8	Metodika a cíle práce.....	56
8.1	Cíle práce	56
8.2	Design výzkumu	56
8.3	Průběh výzkumu	57
8.4	Etika výzkumu	58
9	Výsledky výzkumu	59

9.1	Glutarová acidurie	59
9.1.1	Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení	59
9.1.2	Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů	59
9.1.3	Přehled příjmu limitujících živin	60
9.1.4	Metabolická kompenzace	60
9.1.5	Hodnocení	61
9.2	MSUD	66
9.2.1	Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení	66
9.2.2	Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů	66
9.2.3	Přehled příjmu limitujících živin	67
9.2.4	Metabolická kompenzace	68
9.2.5	Hodnocení	68
9.3	Homocystinurie	76
9.3.1	Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení	76
9.3.2	Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů	76
9.3.3	Přehled příjmu limitujících živin	77
9.3.4	Metabolická kompenzace	77
9.3.5	Hodnocení	78
9.4	Tyrosinemie I. typu	83
9.4.1	Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení	83
9.4.2	Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů	83
9.4.3	Přehled příjmu limitujících živin	83
9.4.4	Metabolická kompenzace	84
9.4.5	Hodnocení	85
10	Diskuze	88
11	Závěr	94
	Seznam použité literatury	95
	Seznam zkratk	102
	Seznam tabulek	104
	Seznam obrázků	105
	Seznam příloh	106

Úvod

Homocystinurie, leucinóza, glutarová acidurie I. typu a tyrosinemie I. typu patří mezi vzácná onemocnění ze skupiny dědičných poruch metabolismu aminokyselin (DPM AMK). Základem léčby těchto onemocnění je dieta s přísným omezením obsahu buď konkrétní aminokyseliny, které se porucha metabolismu týká, nebo omezení obsahu tzv. “přirozené” bílkoviny – tedy bílkoviny, která obsahuje kompletní spektrum esenciálních aminokyselin. Nízkobílkovinná (NB) dieta je neplnohodnotná, nedokáže poskytnout pacientovi dostatek všech nezbytných mikronutrientů, navíc díky výraznému omezení přívodu přirozené bílkoviny neposkytuje ani dostatek bílkovin nutný pro růst a vývoj. Proto musí pacient dietu doplnit tzv. dietním preparátem, který patří mezi potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ). Tento preparát je upraven pro jednotlivé DPM a obsahuje esenciální aminokyseliny s výjimkou tzv. kritické aminokyseliny (jejíž metabolismus je u DPM porušen). Dále obsahuje mikroživiny a u některých preparátů i sacharidy a tuky. Pro pacienta a osoby, které o něj pečují, je dieta poměrně náročná – veškeré konzumované potraviny a nápoje je nutno přesně odvážit či odměřit a následně podle speciálních tabulek propočítat obsah bílkoviny nebo kritické aminokyseliny. Je nutno také nakupovat speciální potraviny, které jsou výrazně dražší než běžně dostupné potraviny.

Přístup k nutriční terapii u těchto onemocnění se v jednotlivých zemích liší. Zatímco v některých evropských zemích jsou zde uvedené DPM AMK léčeny dietou s propočtem konkrétní kritické aminokyseliny a pacienti mají k dispozici speciální tabulky s obsahem těchto aminokyselin v analyzovaných potravinách na trhu, v České republice (ČR) jsou tímto způsobem léčeni pouze pacienti s fenylketonurií (PKU) a částečně pacienti s homocystinurií. V současné době se začíná propočítávat i obsah lysinu v dietě pacientů s glutarovou acidurií I. typu. U ostatních DPM AMK propočítává pacient obsah bílkovin, nikoli konkrétních aminokyselin. V obou případech je dávka povolené bílkoviny či aminokyseliny odvozena od aktuálních hladin aminokyselin v séru pacienta, jeho celkového zdravotního stavu, aktuální hmotnosti a věku.

Oba zmíněné přístupy mají své výhody a nevýhody – propočet obsahu konkrétní aminokyseliny v dietě umožňuje přesnější metabolickou kompenzaci, ale pro pacienta může být náročnější. Je třeba dohledávat data o obsahu AMK z různých zdrojů. Potravin s analyzovaným obsahem konkrétních AMK je na trhu mnohem méně, u řady z nich je nutno přepočítávat pro nedostatek dat obsah AMK z obsahu celkové bílkoviny, což je nepřesné. Propočet obsahu přirozené bílkoviny je pro pacienta jednodušší, ale neumožňuje tak přesné přizpůsobení konkrétnímu stavu pacienta, navíc často dochází ke zbytečně přísné restrikci bílkovin ve snaze dosáhnout dobré metabolické kompenzace. Pro některé pacienty je již propočet obsahu bílkovin výraznou zátěží a při přechodu na propočet obsahu konkrétních aminokyselin by mohlo dojít ke zhoršení jejich compliance a tím i metabolické kompenzace.

O změně způsobu vedení nutriční terapie těchto pacientů v ČR se uvažuje, avšak znamenalo by to nejen finanční náklady spojené s analýzou potravin dostupných na českém trhu, ale také zvýšení náročnosti na spolupráci ze strany pacientů a jejich rodinných příslušníků. Pro posouzení, zda je dosavadní přístup k nutriční terapii pacientů s vybranými DPM AMK vyhovující nebo zda je naopak vhodné přístup změnit, je zapotřebí provést podrobnější analýzu. Cílem diplomové práce je porovnat příjem nejen přirozené bílkoviny, ale i jednotlivých kritických aminokyselin v dietě u alespoň 20 pacientů s vybranými DPM AMK a rovněž posoudit jejich metabolickou kompenzaci v porovnání s doporučenými postupy léčby.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin a organických kyselin

1.1 Úvod do problematiky

Metabolismus představuje soubor biochemických reakcí v organismu, odehrávající se v každé buňce těla. Slouží k získání energie, k syntéze nových látek pro růst a vývoj buněk a k následnému vyloučení degradačních produktů, které už v organismu pozbyly uplatnění (Honzík a Zeman, 2022).

Dojde-li na molekulární úrovni k defektu, dochází ke vzniku dědičných poruch metabolismu (DPM). Jedná se o stavy vznikající v důsledku porušené funkce jednoho či více enzymů, případně v důsledku změn struktury a složení proteinů na základě dědičnosti (Honzík a Zeman, 2016). V důsledku těchto změn může docházet k hromadění substrátů a toxických metabolitů, nebo naopak k deficitu produktů metabolických drah.

Dědičné poruchy metabolismu (DPM) jsou skupinou heterogenních, na dědičnost vázaných onemocnění s celou řadou klinických symptomů, biochemických nálezů a typů dědičnosti (Svačina et al., 2010). V současné době je jich identifikováno přes 1600 (Honzík a Zeman, 2022).

Aminokyseliny (AMK), pospojované peptidovou vazbou, jsou základní stavební jednotkou peptidů a bílkovin. O bílkoviny (proteiny) se jedná, pokud je takto spojeno více než 100 AMK. Proteinogenních AMK, tedy těch, ze kterých je tělo schopno syntetizovat bílkoviny, je 20. Jedná se o tzv. L- α AMK (Honzík a Zeman, 2022). Jejich uspořádání v peptidovém řetězci určuje primární strukturu, která společně se sekundární, terciární a kvartérní strukturou definuje vlastnosti proteinu. Proteiny jsou pro tělo významným zdrojem dusíku, síry a esenciálních AMK, které si tělo neumí samo syntetizovat a musí je získat z vnějšího prostředí. Mezi esenciální AMK se řadí valin, leucin, izoleucin, lysin, fenylalanin, threonin, tryptofan a methionin. Semiesenciální AMK jsou takové, které tělo umí syntetizovat, ale v nedostatečném množství. Jedná se o arginin a histidin. Další, neesenciální AMK, jsou alanin, aspartát, tyrosin, cystein, glutamin, glutamát, glycin, hydroxyprolin, hydroxylysin, prolin a serin. (Svačina et al., 2010)

Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin zahrnují přes 135 onemocnění. Dochází u nich k poruše syntézy, transportu či katabolismu dané AMK. K poruše metabolismu může dojít u kterékoliv proteinogenní AMK. Patří mezi nemoci malých molekul. Patofyziologickými mechanismy vzniku DPM AMK jsou hromadění substrátu pro dysfunkční enzym, nedostatek produktu neproběhlé metabolické dráhy, tvorba toxických metabolitů alternativní metabolickou dráhou či porucha membránového transportu. (Honzík a Zeman, 2022)

Organické acidurie (OA) jsou podskupinou DPM AMK. Jsou charakteristické tvorbou vysoce toxických metabolitů, které vedou k akutní intoxikaci a rozvoji metabolické acidózy. Manifestují se vysokou koncentrací organických kyselin v moči (Honzík a Zeman, 2022). Jsou defektem degradačních metabolických drah leucinu, izoleucinu a valinu. Řadíme mezi ně metylmalonovou acidurii, propionovou acidurii, isovalerovou acidurii a glutarovou acidurii I. typu (Bernstein et al., 2015). Nejčastější organickou acidurií je metylmalonová acidurie (Honzík a Zeman, 2013).

Vzhledem k jejich velmi nízké prevalenci v populaci řadíme DPM AMK a OA mezi tzv. vzácná onemocnění. Vzácná onemocnění jsou většinou multisystémová onemocnění, která ovlivňují zdraví a sociální začlenění pacienta, případně mohou přímo ohrožovat jeho život. Vzhledem k náročnosti péče o pacienta (jak po časové, tak po finanční a často i psychické stránce) mají vzácná onemocnění významný dopad i na jeho pečující okolí. Onemocnění je v Evropské unii (EU) klasifikované jako vzácné, pokud postihuje méně než 5 jedinců na 10 000 obyvatel. Celkově vzácná onemocnění představují až 8 % celkové morbiditě a mortality v EU. Dosud je jich známo 6-8 tisíc a jejich kompletní seznam je dostupný v databázi na webových stránkách Orphanet, která je spravovaná konsorciem specialistů z celého světa. (Orphanet, 2024; Ministerstvo zdravotnictví, 2010)

I přes to, že DPM řadíme mezi vzácná onemocnění, celkově se jejich výskyt odhaduje na 1 % populace (Honzík a Zeman, 2016). DPM představují 1/3 všech vzácných onemocnění (Honzík, 2023). Přibližně 80 % vzácných onemocnění mají primárně genetickou příčinu, většina z nich se manifestuje již v dětském věku. Až 30 % nemocných se nedožije 5 let věku. Další vzácná onemocnění mohou být autoimunitní, revmatologická, kardiovaskulární, onkologická, endokrinní, autoinflamatorní či nervosvalová. V EU vznikla pro pacienty postižené vzácným onemocněním specializovaná Evropská referenční síť center pro vzácná onemocnění za účelem zlepšení dostupnosti a kvality péče. Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dědičná metabolická onemocnění se nachází ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (VFN). (Honzík et al., 2019)

Evropské referenční sítě jsou zřizovány na základě článku 12 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, která zavazuje členské státy EU k podpoře Evropské referenční sítě v oblasti vzácných onemocnění.

V roce 2010 byla Ministerstvem zdravotnictví vydána „Národní strategie pro vzácná onemocnění 2010-2020“, která si kladla za cíl zlepšit diagnostiku a léčbu těchto onemocnění (Ministerstvo zdravotnictví, 2010). V tomto období se novorozenecký screening v ČR rozšířil o další DPM.

1.1.1 Historie

Poprvé byl pojem DPM použit lékařem Archibaldem Garrodem v roce 1908. Pojmenoval tak skupinu 4 onemocnění – alkaptonurii, albinismus, cystinurii a pentosurii. Všiml si, že četnost onemocnění je vyšší u rodin, kde se vyskytovaly příbuzenské sňatky. Propojil své poznatky s poznatky o dědičnosti od Gregora Mendela z roku 1865 a prohlásil, že se jedná o poruchy metabolismu s dědičnou vazbou. (Honzík a Zeman, 2013)

První DPM, u které se začalo s efektivní léčbou a s nutričním managementem, byla fenylketonurie (PKU, z angl. phenylketonuria). Norský chemik a lékař Asbjørn Følling, které toto onemocnění poprvé identifikoval pod názvem *imbecilitas fenylypyruvica*, si v roce 1934 všiml specifického zápachu moči po acetonu a výrazné mentální retardace u dvou dětí, které se narodili zcela v pořádku. Po nakapání chloridu železitého (který dříve sloužil k průkazu ketokyselin a acetonu) se moč zbarvila do tmavě fialové a později do tmavě zelené barvy. Po izolaci látky, která způsobila zelené zbarvení moči, zjistil, že se jedná o tzv. fenylypyruvát a že je ve velké míře obsažen v moči postižených dětí. Jednalo se o jeden z prvních důkazů o onemocnění PKU a nedlouho poté bylo prokázáno, že se jedná o enzymatický defekt v přeměně AMK fenylalaninu na tyrosin. Právě díky objevu souvislosti mezi některými metabolickými poruchami a vývojem mozku se Asbjørn Følling stal mezinárodně uznávaným a položil tím základní kámen ke vzniku rutinního metabolického screeningu novorozenců. (Sverre, 2022)

1.1.2 Četnost onemocnění

Zastoupení jednotlivých DPM se může lišit v různých populacích (Honzík a Zeman, 2013). Rozvoj symptomů a následná diagnóza DPM se může vyskytnout v jakémkoli věku (Košťálová, 2017).

Dle výsledků novorozeneckého laboratorního screeningového programu v ČR za období od 1. 1. 2010 - 31. 12. 2021 bylo detekováno 14 pacientů s leucinózou, 8 pacientů s glutarovou acidurií I. typu a klasická homocystinurie byla zachycena u 1 pacienta. Celkově bylo za toto období zachyceno 1230 pacientů napříč spektrem vyhledávaných onemocnění. Celková roční porodnost byla dle Českého statistického úřadu v tomto období 1 337 181 živě narozených dětí. Nejčastěji zachycené onemocnění bylo kongenitální hypotyreóza. Novorozenecká prevalence u screenovaných onemocnění byla v tomto období 1:1087. (Votava, 2022)

Tyrosinémie 1. typu není v ČR zařazena do novorozeneckého laboratorního screeningového programu a dle Honzíka (2008) se v České republice vyskytovaly zhruba 1-2 případy nově zachycených pacientů s tyrosinemií ročně. Od roku 2006 do roku 2024 byli Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu potvrzeni pouze 4 pacienti s tyrosinemií I. typu (data z elektronické zdravotní dokumentace pracoviště).

1.1.3 Dědičnost

Dědičnost DPM ve většině případů souvisí s mutacemi genů v DNA a platí pro ni principy Mendlových zákonů. Nejčastější jsou DPM získané na základě autozomálně recesivní dědičnosti, případně dědičnosti vázané na chromozom X. Speciální typ dědičnosti je tzv. nemendelovský typ dědičnosti, způsobený mutacemi v mitochondriální DNA. Mitochondriální DNA je cirkulární molekula a získáváme ji pouze od matky, proto se tomuto typu dědičnosti také říká maternální (Honzík, 2023). Naprostá většina DPM AMK a OA vzniká na základě autozomálně recesivní dědičnosti (Honzík a Zeman, 2022).

1.2 Patofyziologie

DPM lze dle Honzíka a Zemana (2013) dělit podle jejich patofyziologie na:

- a) poruchy velkých komplexních molekul
- b) poruchy projevující se akutní intoxikací
- c) poruchy energetického metabolismu

Poruchy projevující se akutní intoxikací, kam se řadí DPM AMK a OA, vznikají z důvodu blokády metabolické dráhy. Nad blokádou se pak kumulují toxické metabolity. Toxické metabolity jsou zodpovědné za intoxikaci organismu a výrazné zhoršení klinického stavu pacienta, tzv. *akutní dekompenzaci stavu*. Akutní dekompenzace stavu může být vyvolána horečnatým stavem spojeným s katabolismem a s tím spojeným snížením zbytkové aktivity postiženého enzymu. Nestabilní a strukturně pozměněné proteiny snáze podléhají proteolýze a degradaci proteázami akutní fáze. Dalšími příčinami akutní dekompenzace mohou být hladovění, nízký energetický příjem, některé léky či vysoký exogenní příjem bílkovin. Změna v kvantitě příjmu bílkovin nastává při přechodu z výlučného kojení nebo výživy kojeneckou formulí na kombinaci mléčné výživy s komplementární stravou (mateřské mléko má nižší podíl bílkovin než široké spektrum potravin - cca 0,9-1,3 g bílkovin na 100 ml, standardní počáteční kojenecká výživa má podíl bílkovin srovnatelný s mateřským mlékem). Akutní dekompenzace stavu se projevuje klinickými příznaky metabolického rozvratu (zvracení, selhání jater, poruchy vědomí, multiorgánové postižení...). Toxické metabolity mohou způsobovat také chronickou dekompenzaci stavu, pro kterou je typické neprospívání, opoždění vývoje a neurologické a psychiatrické příznaky. (Košťálová, 2017; Honzík a Zeman, 2022)

Jiné dělení dle klinické praxe rozděluje DPM na nemoci malých molekul a na nemoci komplexních molekul. Nemoci malých molekul zahrnují defekt látek přijímaných z vnějšího prostředí potravou. Řadí se mezi ně organické acidurie, tyrosinemie (I. typu), poruchy metabolismu galaktózy, jaterní glykogenózy, poruchy β -oxidace mastných kyselin, poruchy cyklu močoviny a mitochondriální poruchy. Většinou se projevují akutně v novorozeneckém věku, projevit se můžou ale kdykoliv rozvratem metabolismu. (Honzík a Zeman, 2013).

Nemoci komplexních molekul postihují složité makromolekuly jako jsou mukopolysacharidy, glykoproteiny a glykolipidy. Tato onemocnění shrnuje Obrázek 1 (Honzík a Zeman, 2013).

Skupina onemocnění	Metabolické onemocnění
glykosaminoglykany	mukopolysacharidóza typ I (MPS I, Hurler)
oligosacharidy	α -manosidóza β -manosidóza
glykoproteiny	dědičné poruchy glykosylace proteinů (CDG syndrom)
glykolipidy (sfingolipidózy)	Gaucherova nemoc Fabryho nemoc Niemannova-Pickova nemoc (A, B, C)
svalové glykogenózy	Pompeho nemoc
peroxisomální onemocnění	Zellwegerův syndrom X-adrenoleukodystrofie (X-ADL)
porucha transportu cystinu	infantilní cystinóza

Obrázek 1 Nemoci komplexních molekul (Honzík a Zeman, 2013)

Zápach moči	Metabolické onemocnění
po acetonu	ketoacidóza
kyselý zápach	methylmalonová acidurie (MMA)
po myšíně	fenylketonurie (PKU)
po Maggi a javorovém sirupu	nemoc javorového sirupu (leucinóza)
po zpocených nohou	izovalerová acidurie (IVA)
po kočičí moči	mnohočetný deficit karboxyláz, deficit 3-methylkrotonyl-CoA karboxylázy
po kapustě, po žluklém másle	malabsorpce methioninu, tyrozinémie typ I
po rybině	trimethylaminurie

Obrázek 2 Typický zápach moči u DPM (Honzík a Zeman, 2013)

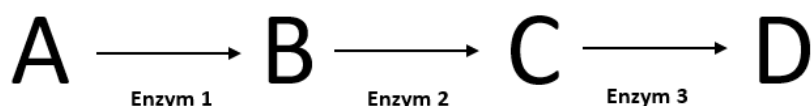
Klinické příznaky DPM AMK se manifestují brzy po narození a mohou být specifické a nespecifické. Projevují se nejčastěji v novorozeneckém období, nicméně projev se mohou kdykoliv v průběhu života. Specifické příznaky jsou typické pro dané onemocnění (např. marfanoidní fenotyp a tromboembolické příhody u homocystinurie). Některé onemocnění se projevují specifickým zápachem moči (viz. Obrázek 2). Nespecifické příznaky jsou společné pro celou řadu dalších onemocnění (např. neprosívání dítěte, porucha růstu). (Honzík, 2023, Honzík a Zeman, 2022)

1.3 Základní principy léčby

I přes velké pokroky v diagnostice a terapii je léčitelná či léčbou ovlivnitelná pouze malá část DPM. Dostupná terapie je pouze zhruba u 120 z nich (Honzík a Zeman, 2022). Cílem léčby, která je většinou celoživotní, je snížení plazmatických a tkáňových koncentrací metabolitů. To popisují grafy na Obrázku 3. V prvním grafu je znázorněn metabolismus jedince

s neporušeným metabolismem, v druhém jedinci s metabolickou poruchou. Pokud se vyskytne porucha na úrovni Enzymu 2, dojde k hromadění substrátu B a naopak k deficitu produktů C a D. Cílem terapie bude snížit příjem substrátu A a B a následná substituce substrátu C a D. Toho docílíme buď snížených příjmem těchto metabolitů nebo dodáním kofaktoru Enzymu 2 (pokud existuje) s cílem zvýšit jeho aktivitu. Závisí, o jakou DPM se jedná (Boyer et al., 2015).

Jedinci s neporušeným metabolismem



Jedinci s metabolickou poruchou



Obrázek 3 Principy DPM (převzato z Boyer et al., 2015)

Základním pilířem léčby DPM AMK a OA je nutriční management, kterému se podrobněji věnuje **Kapitola 3 - Zásady nutriční terapie u DMP AMK**.

Další možností terapie některých DPM je vitaminoterapie a substituce enzymových kofaktorů a substrátů s cílem zvýšení enzymové aktivity (např. vitamín B₆ u pyridoxin-responzivní formy homocystinurie). Ke snižování produkce toxických metabolitů lze využít blokátorů aktivace alternativních metabolických drah, čehož se využívá u pacientů s tyrosinemií I. typu pomocí látky nitisinon. V případě rozvoje metabolické acidózy je za potřebí provést korekci vnitřního prostředí pomocí alkalizačních roztoků nebo detoxifikaci pomocí eliminačních metod jako je hemodialýza. (Honzík a Zeman, 2022)

Ve velmi závažných případech, kdy se dlouhodobě nedaří udržet uspokojivou metabolickou kompenzaci pacienta a hrozí nevratné poškození (zejména u poruch močovinového cyklu, leucinózy, organických acidurií, tyrosinemie I. typu), se přistupuje k transplantaci jater (Honzík a Zeman, 2022). Transplantace jater spočívá v chirurgickém zákroku, kdy dochází k vyjmutí jater pacienta a jejich následnému nahrazení játry (nebo jejich částí) živého či mrtvého dárce. Doporučený postup k indikaci transplantaci jater uvádí, že transplantace je indikována pouze v případech, kdy je riziko úmrtí pacienta léčeného konzervativně vyšší než riziko úmrtí z důvodu transplantace. V naprosté většině případů slouží jako život zachraňující metoda. Zřídka je ale také indikována v případech velmi závažného omezení kvality života pacienta, kam by se daly DPM zařadit. Cílem transplantace jater je prodloužení a zlepšení kvality života pacienta (Trunečka, 2016).

2 Novorozenecký screening

Pojmem novorozenecký screening (NS) se rozumí aktivní a celoplošné vyhledávání onemocnění v preklinickém stadiu, tedy ještě dříve, než se u pacienta vyvinou klinické příznaky, které by mohly vést ke vzniku ireverzibilních změn a k těžkému poškození zdraví či úmrtí (Kožich et al., 2015). V širším slova smyslu do NS patří pravidelné klinické vyšetření u pediatra, ortopedické vyšetření (screeningové vyšetření kyčlí), oční vyšetření (screening kongenitální katarakty), vyšetření sluchu a ultrazvukové vyšetření ledvin s cílem časného odhalení vývojových vad. Ideální screeningový test by měl být dostatečně specifický a senzitivní, aby zachytil co nejvíce pacientů postižených daným onemocněním (Chrastina, 2023).

V užším slova smyslu se jedná o novorozenecký laboratorní screening DPM (NLS). NLS se provádí na základě stanovení koncentrace určitého analytu ve vzorku – v tomto případě se jedná o suchou kapku krve na filtračním papírku (tzv. novorozenecké screeningové kartičce). V České republice se tento screening provádí u všech novorozenců 48-72 hodin po porodu. (Chrastina, 2023)

„Screening není pouze samotný test, je to proces, který obsahuje laboratorní testování, kontaktování pozitivně testovaných, diagnostiku, léčbu onemocnění, ale i evaluaci pro nalezení příležitostí pro zlepšování kvality“ (Ondřej Málek in: Hejduk a Havlíčková, 2023)

2.1 Význam novorozeneckého screeningu

NS je velice významným nástrojem sekundární prevence. Umožňuje včasný záchyt onemocnění a brzké zahájení léčby. Je nástrojem vyhledávacím, nikoliv diagnostickým (Kožich et al., 2015). Rozšíření NS vedlo k významnému poklesu mortality u pacientů s DPM (Bernstein et al., 2015). I přes to, že je ročně v ČR diagnostikováno přibližně 1 z 1150 narozených dětí, je NS výhodný i ekonomicky. Včasný záchyt snižuje náklady na léčbu pacientů s DPM, protože včasná léčba dokáže zabránit komplikacím spojených s nediagnostikovaným onemocněním (Chrastina, 2023).

2.2 Historie screeningu DPM AMK a OA

2.2.1 Svět

První pokusy o populační screening DPM začaly v 50. letech 20. století poté, co doktor Horst Bickel prokázal, že pacientům s fenylketonurií pomohla nutriční intervence. V roce 1957 byl vynalezen tzv. „plenkový test“, při kterém byla u postižených dětí zjištěna zvýšená hladina fenylalaninu v moči pomocí roztoku chloridu železitého aplikovaného do plenky. Tento test byl jednoduchý a mohl být využíván v pediatrických ambulancích. Průlom nastal v 60. letech 20. století, kdy profesor Robert Guthrie vynalezl test ze suché kapky krve, ve které se pomocí mikrobiologických metod stanovovala hladina fenylalaninu. Zvýšená hladina fenylalaninu

vedla k růstu bakterií *Bacillus subtilis*. Tento objev vedl v roce 1963 k zavedení celoplošného screeningu PKU ve státě Massachusetts a na konci 60. let se screening rozšířil do téměř všech států Spojených států amerických (USA). Úspěch s PKU vedl k rozšíření screeningu i na další DPM AMK jako jsou např. leucinóza či homocystinurie. (Bernstein et al., 2015)

Zahájení screeningu DPM vyžadovalo zavedení kritérií pro novorozenecký screening Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO). V roce 1968 je zformulovali Wilson a Junger. Onemocnění musí představovat významný zdravotní problém a mít v populaci určitou incidenci. Musí existovat dostupná léčba pro každého pacienta, s tím je spojena také dostupnost zařízení pro diagnostiku a léčbu. Pro dané onemocnění existuje uznávaný screeningový test, který je vhodný pro populační vyhledávání. Onemocnění má rozpoznatelné latentní či časné symptomatické stadium. Společnost musí být schopna tento screening vést jak po stránce ekonomické, tak po stránce organizační. Efektivita toho screeningu musí být nadále sledována a vyhodnocována. (Bernstein et al., 2015; Chrastina, 2023)

V roce 1990 byla poprvé aplikována tandemová hmotností spektrometrie (MS/MS), která přinesla do NS významný pokrok. MS/MS kvantifikuje jak aminokyseliny, tak estery karnitinu a využívá k tomu elektrické a magnetické pole. MS/MS umožňuje stanovení více biochemických parametrů z jediné suché kapky krve, tudíž může identifikovat celou řadu DPM AMK, močovinového cyklu, oxidace mastných kyselin a OA. (Bernstein et al., 2015)

2.2.2 Česká republika

V Československu byl jako první zaveden NS PKU. Přípravu a realizaci spuštění screeningu v Československu zajišťovala doc. Blehová a prof. Hyánek. Pro screeningový program se využíval test podle Gutrieho a mezi lety 1970-1972 probíhala pilotní studie na Klinice dětí a dorostu na pražských Vinohradech a postupně se připojovaly i další oblasti. Na konci studie bylo zapojeno 93 novorozeneckých oddělení. Tato studie jednoznačně prokázala efekt screeningu PKU. Od roku 1975 probíhá tento screening celoplošně v celé republice. (Hyánek, 2009)

Jako druhý screeningový program byl zaveden screening vrozené hypotyreózy (CH, z angl. congenital hypothyreosis). V druhé polovině 90. let byla zavedena metodika MS/MS. Pilotní studie probíhala mezi lety 2000-2008 na Ústavu dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN. 1. 10. 2009 byla metodika MS/MS zavedena do celoplošného screeningu ČR. Tím došlo k rozšíření spektra vyšetřovaných chorob na 13 (Hyánek, 2009). Od 1. 6. 2016 se na základě novelizace Metodického návodu k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče počet vyhledávaných onemocnění v NLS zvýšil na 18 a seznam DPM byl rozšířen o argininémii, citrulinémii I. typu, homocystinurii z deficitu cystathionin beta-syntázy, homocystinurie z deficitu methyilentetrahydrofolátreduktázy a deficit biotinidázy (Gaillyová a Vinohradská, 2016). Od 1. 1. 2022 byla možnost účasti v pilotním projektu NLS

pro spinální muskulární atrofii (SMA) a těžké kombinované imunodeficiencie (SCID). Účast v projektu byla dobrovolná a vyšetření se provádělo ze stejné kapky krve jako standartní NS. Pilotní projekt trval 2 roky a jeho výsledky poskytly podklady pro zařazení SMA a SCID do stávajícího NLS (Věstník MZ ČR, 14/2021). Od 1. 1. 2024 byl NLS rozšířen o SMA a SCID (Věstník MZ ČR, 17/23).

2.3 Obsah novorozeneckého screeningu

Obsah NLS v ČR je řízen *Metodickým návodem k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče* vydaným ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví č. 17/2023. V rámci NLS jsou vyhledávána tato onemocnění:

„a) endokrinní onemocnění (EO)

1. kongenitální hypotyreóza (CH)
2. kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

b) dědičné poruchy metabolismu (DPM)

1. argininémie (ARG)
2. citrulinémie I. typu (CIT)
3. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
4. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
5. deficit biotinidázy (BTD)
6. deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
7. deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)
8. deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)
9. deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)
10. fenyلكetonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)
11. glutarová acidurie typ I (GA I)
12. homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), pyridoxin non-responzivní forma
13. homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)
14. izovalerová acidurie (IVA)
15. leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

c) cystická fibróza (CF)

d) spinální muskulární atrofie (SMA)

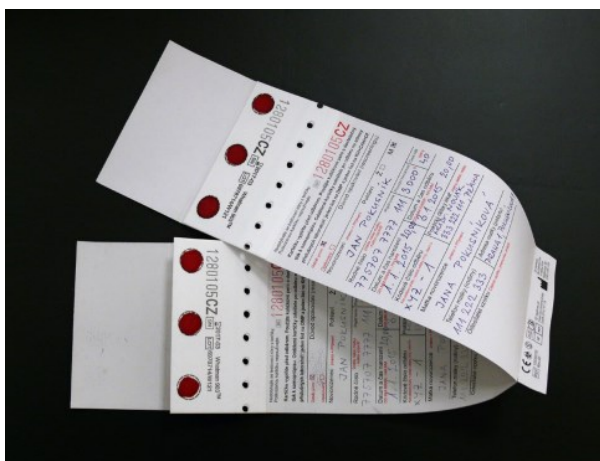
e) těžké kombinované imunodeficiencie (SCID).“

(Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče, Věstník MZ ČR 17/23, čl.1, str.3)

2.4 Metodika provádění novorozeneckého screeningu

Průběh NLS v ČR je řízen *Metodickým návodem k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče* vydaným ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví č. 17/23. Pro provedení NLS je potřeba informovaný souhlas zákonného zástupce dítěte.

Pro odběr krve se využívá dvojitá samopropisovací screeningová kartička. V ČR se využívá kartička typu *Whatmann 903*, na kterou jsou laboratoře vybaveny (Kožich et al., 2015). Před samotným odběrem je vhodné patu novorozence nahřát, aby se zlepšila místní cirkulace krve, poté se dezinfikuje a nechá zaschnout. K odběru se využívá 2 mm sterilní kopíčko nebo lanceta. První kapka krve se otře tamponem, druhá dostatečně velká kapka se jedním tahem přiloží k filtrační části kartičky, dokud nezaplní předtištěný terčík. Totéž se opakuje i s dalšími terčíky. Pata by se neměla ždímat ani mačkat, hrozí kontaminace tkáňovým mokem. Takto připravená kartička se nechá minimálně 3 hodiny zaschnout na suchém a čistém povrchu při pokojové teplotě. Vzorek se musí chránit před kontaminací jakýmkoliv předmětem. Po zaschnutí se na kartičku přilepí přiložený krycí papírek a do 24 hodin odešle k laboratornímu zpracování. Screeningová kartička se podle vyhlášky č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci, musí uchovat spolu s informací o okolnostech odběru u poskytovatele laboratorních služeb po dobu 5 let. Ve výjimečných případech, kdy není možné provést screening pomocí suché kapky krve, lze využít venózní krev. Ta však nesmí být kontaminovaná žádnou látkou (např. léky, heparinem, transfúzí či infuzními roztoky). (Věstník MZ ČR, 17/23)



Obrázek 4 Novorozenecká screeningová kartička (Kožich et al., 2015).

Odběr suché kapky krve probíhá 48-72 hodin po porodu. Je třeba, aby dítě již přijímalo mléčnou stravu z důvodu expozice látkám, jejichž metabolismus může být narušen. Screening provádí poskytovatel zdravotních služeb, který má novorozence aktuálně v péči. Nejčastěji se jedná o novorozenecká oddělení či jednotky intenzivní péče (JIP). V případě ambulantního porodu zodpovídá za provedení screeningu registrující praktický lékař pro děti a dorost. Vyplněné screeningové kartičky se do 24 hodin po odběru zasílají poštou či kurýrní službou k vyšetření do 2 laboratoří – jedna kartička slouží k vyšetření DPM (laboratoře MS/MS) a druhá k vyšetření CH, CAH a CF (imunoanalytické laboratoře). (Kožich et al., 2015)

Laboratorní vyšetření *DPM* metodou MS/MS a fluorometrické detekce probíhají v Diagnostických laboratořích dědičných poruch metabolismu na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM) 1. LF UK a VFN v Praze a v Laboratořích dědičných metabolických poruch na Oddělení klinické biochemie ve Fakultní nemocnici Olomouc.

Laboratorní vyšetření *CH*, *CAH* a *CF* pomocí imunoanalytických metod probíhají v Laboratoři novorozeneckého screeningu na Klinice děti a dorostu ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady a v laboratoři novorozeneckého screeningu na Oddělení dětské hematologie a biochemie ve Fakultní nemocnici Brno. Vyšetření SMA a SCID metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (QR-PCR) probíhá v laboratořích KPDPM a ve Fakultní nemocnici Brno. (Věstník MZ ČR, 17/23)

U některých novorozenců může být lékařem indikovaný tzv. druhý screening (rescreening). Probíhá 8. - 14. den po narození. Je indikovaný v případech uvedených v metodice – u porodní hmotnosti pod 1500 g, dále pokud byly matce před porodem podány určité léky (kortikoidy, tyreostatika, jodové kontrastní látky či léky s vysokým obsahem jodu) a u novorozenců, kterým před odebráním prvního screening byly podány kortikoidy, dopamin, léky s obsahem jódu, jodové kontrastní látky, transfúze či parenterální výživa formou aminokyselin, glukózy či lipidů. Provádí se vždy, neohledě na výsledek prvního screeningu. Na screeningové kartičce musí být čitelně uveden důvod rescreeningu. (Věstník MZ ČR, 17/23)

Výsledek NLS laboratoře zpracují do 14 dnů, v případě vyšetření *CF* do 6 týdnů. Vzhledem k vysokému počtu vzorků není výsledek NLS zasílán hromadně (Věstník MZ ČR, 17/23). Negativním výsledkem se rozumí koncentrace daného analytu v suché kapce krve ve stanoveném rozmezí hodnot. Hodnota, která jednoznačně definuje hranici pro negativní nález se nazývá *cut-off*. V případě negativního výsledku nevzniká podezření na onemocnění vyšetřované NLS a jeho výsledek se poskytovateli zdravotních služeb ani rodině nezasílá. Důvodem pro tuto praxi je vysoká frekvence negativních výsledků – přesahuje 99 % (Kožich et al., 2015). V případě, že je nález nejasný (např. mezi hodnotou *cut-off* a hodnotou pro pozitivní nález), dochází na výzvu laboratoře k opakování odběru vzorku suché kapky krve – k tzv. *recallu*. Nejasný nález má asi 0,5 % novorozenců, z nichž pouze u každého pátého se vyšetřované onemocnění potvrdí. Nejasný nález většinou nesusvědčí o záchytu vyšetřovaného onemocnění. Ke zvýšení koncentrace analytu před odběrem vzorku mohla přispět celá řada faktorů ze strany matky i dítěte (aplikace léčiv, zralost a porodní váha novorozence, výživa, infekce, technika odběru vzorku) nebo se může jednat o mírnou formu vyšetřovaných onemocnění, k jejichž záchytu *recall* slouží. (Kožich et al., 2015; Věstník MZ ČR, 17/23)

Pozitivním výsledkem se rozumí koncentrace analytu mimo stanovené rozmezí hodnot. Nediagnostikuje onemocnění, pouze poukazuje na možnost jeho výskytu. Další postup se různí podle závažnosti a typu onemocnění. Po pozitivním výsledku čeká vyšetřovaného řada speciálních metabolických vyšetření s cílem potvrzení či vyvrácení diagnózy. U novorozence dojde k odběru moči, venózní krve a suché kapky krve. Výsledky jsou známy do několika hodin od odeslání. U většiny vyšetřovaných dochází k tzv. falešné pozitivitě a diagnóza se u nich nepotvrdí. Pokud se vyšetřované onemocnění potvrdí, je pacient převzat do péče specializovaného metabolického centra, kde péče probíhá buď ambulantně, nebo za hospitalizace na specializovaném pracovišti. (Kožich et al., 2015) V roce 2016 byla četnost falešně pozitivních nálezů 0,392 % (Votava, 2017).

3 Zásady nutriční terapie u DMP AMK

3.1 Nízkobílkovinná dieta

DPM AMK a OA jsou nemoci malých molekul a základním pilířem terapie je tzv. nízkobílkovinná (NB) dieta, která plní roli substrát redukující diety. Její přísnost a nastavení závisí na věku, typu onemocnění či zbytkové aktivitě daného enzymu. Cílem je snížit koncentrace toxických metabolitů a zároveň zachovat normální růst a vývoj pacienta. Léčba DPM AMK probíhá pod dohledem multidisciplinárního týmu. Specializovaný lékař ordinuje dávku přirozené bílkoviny nebo přímo konkrétní limitující aminokyseliny v dietě, a to na základě opakovaného laboratorního monitoringu a kontroly klinického stavu. Přirozenou bílkovinou je míněna bílkovina potraviny v tom stavu, v jakém se v potravine přirozeně vyskytuje, tedy bez umělého zasahování do složení jejího aminokyselinového spektra. Tyto bílkoviny tedy obsahují v různém poměru všechny esenciální aminokyseliny. Specializovaný lékař ordinuje i dávku potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), další suplementaci a u některých pacientů i kalorický příjem. V multidisciplinárním týmu má důležitou roli i nutriční terapeut, který pacienta a jeho zákonného zástupce edukuje v sestavování diety a propočtu limitujících živin a kontroluje, zda je dodržována ordinace lékaře stran diety. Kontroluje rovněž, zda má pacient dostatečný příjem těch živin, které ve stravě limitovány onemocněním nejsou. U těchto živin jsou doporučené dávky většinou shodné se zdravou populací stejného věku. Edukace nutričním terapeutem o správném nutričním režimu by měla proběhnout u každého pacienta či jeho zákonného zástupce. (Honzík a Zeman, 2022; Floriánková et al., 2018)

NB dieta je vždy sama o sobě neplnohodnotná, nedokáže pacientovi bez suplementace zajistit dostatek všech živin pro adekvátní růst a vývoj. Proto je vždy nutné ji doplnit o PZLÚ. Některé PZLÚ se podávají ve formě ředěné s vodou jako náhradní kojenecká mléčná výživa. Neobsahují limitující aminokyseliny, jsou specificky upravené pro konkrétní DPM AMK. Například Anamix Infant MSUD, určený pro pacienty s leucinózou, neobsahuje leucin, isoleucin a valin, zatímco Anamix Infant GA1, určený pro pacienty s glutarovou acidurií I. typu, neobsahuje lysin a má snížený obsah tryptofanu. Tyto PZLÚ, nazývané také jako dietní preparáty, obsahují směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin, sacharidy, tuky, vlákninu, vitamíny, minerální látky a stopové prvky. Obvykle jsou podávány novorozencům a kojencům do 12 měsíců a poté jako doplňková výživa dětem do 3 let. Později jsou tyto "počáteční" dietní preparáty nahrazeny formou, která se již podává ve formě prášku. Pro lepší toleranci je možno preparát přidat do malého množství nápoje nebo potraviny (např. ovocného pyré, ovocné šťávy apod.). Tyto preparáty ve formě prášku (např. Milupa GA 2 Prima pro pacienty s glutarovou acidurií I. typu) již obsahují pouze směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin, vitamínů, minerálních látek a stopových prvků. PZLÚ pro starší děti a dospělé se podávají obvykle minimálně 3x denně. U menších dětí jsou obvykle rozděleny na více dávek, ve formě ředěné s vodou se podávají obdobně jako náhradní kojenecká mléčná

výživa u dětí bez DPM. (Komárková a Hejčmanová, 2004; Floriánková, 2018) Dávka aminokyselin, kterou pacientovi ordinuje lékař ve formě PZLÚ, se také označuje jako tzv. bílkovinný ekvivalent. Příjem přirozené bílkoviny a bílkovinného ekvivalentu se dohromady označuje jako dávka celkové bílkoviny.

NB dieta u DMP AMK a OA musí být dodržována velice striktně. Je zapotřebí dobrá compliance pacienta a jeho rodiny, je nutné důsledně zvážit, zapsat a propočítat všechny podané a zkonsumované potraviny i nápoje. Základem NB diety jsou potraviny s přirozeně nízkým obsahem bílkovin – ovoce, zelenina, oleje, cukr, margaríny a dále speciálně upravené NB potraviny (NB těstoviny, NB chléb, NB mouky, NB sladkosti, náhražky vajec...). NB potraviny nejsou k dostání v běžných obchodech, musí se zakoupit ve specializovaných e-shopech nebo specializovaných lékárnách, a pro pacienty představují velkou finanční zátěž z hlediska jejich ceny – nejsou na rozdíl od PZLÚ hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. (Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2022)

Finanční náročnost NB diety a její srovnání s obvyklou dietou shrnuje Příloha 2 (Floriánková, 2023). Mezi firmy vyrábějící NB potraviny patří např. Mevalia nebo Balviten. Obsah limitujících AMK ve vybraných potravinách shrnuje Tabulka 1.

Název potraviny	<i>g/100 g</i>	<i>AMK (mg/100 g)</i>				
	bílkoviny	leucin	lysin	methionin	fenylalanin	tyrosin
mléko kravské polotučné 1,5 % tuku	3,38	335	255	64	153	161
mateřské mléko	1,17	104	86	28	57	55
jogurt bílý 3,5 % tuku	4,68	438	354	87	234	217
hladká mouka T650	11,29	890	300	186	659	310
jablko	0,37	14	15	2	7	5
banán	1,2	62	47	14	32	21
piškoty	10,42	789	409	334	586	370
máslo	0,7	70	52	17	34	34
brambory pozdní	2	124	122	36	101	62
vejce slepičí	12,38	1012	824	403	728	542
těstoviny bezvaječné vařené	2,95	206	58	45	150	68
čočka vařená	7,8	502	488	46	345	195

Tabulka 1 Obsah limitujících AMK ve vybraných potravinách (Výzkumný ústav potravinářský, 2000)

Potravinová pyramida pro NB diety (Obrázek 5) demonstruje zastoupení jednotlivých složek v jídelníčku. Základem jsou nízkobílkovinné varianty sacharidových potravin (NB těstoviny, NB pečivo, NB rýže, NB mouky, NB pochutiny a další) zařazované minimálně v 5 porcích, následované ovocem a zeleninou v alespoň 3 porcích. Brambory a rýže se zařazují v omezeném množství (dle ordinovaného příjmu přirozené bílkoviny). Vrchol pyramidy tvoří jednoduché cukry, cukrovinky a tuky pro doplnění energetického příjmu. (Komárková a Hejčmanová, 2004)



Obrázek 5 Potravinová pyramida pro NB diety - převzato dle Komárkové a Hejčmanové, 2004

Celkový energetický příjem a příjem bílkovin ze stravy a z PZLÚ by měl odpovídat denní potřebě konkrétního pacienta, aby nedocházelo ke katabolismu, ale ani k rozvoji nadváhy či obezity. Celková přijatá dávka bílkovin se hodnotí z příjmu přirozené bílkoviny ve stravě, následně doplněná o příjem z PZLÚ. Příjem přirozených bílkovin ve stravě je důležitý, ani limitující AMK nelze ze stravy vyloučit zcela, protože jsou esenciální. Ordinace množství limitujících AMK záleží vždy na ošetřujícím lékaři a je individuální. Nastavení dalších nutrientů probíhá dle referenčních dávek (z angl. dietary reference intake, DRI), s případnou individualizací dle potřeb pacienta a specifik základního onemocnění. Nedostatečný energetický příjem lze někdy doplnit i tzv. modulárními dietetiky ve formě MCT olejů či maltodextrinů. (Floriánková et al., 2018)

Pacienti s organickou acidurií mají zvýšenou energetickou potřebu (asi 120 % DRI pro běžnou populaci stejného věku) a potřebují zvýšené dávky L-karnitinu (Honzík a Zeman, 2022).

3.2 Management při akutní dekompenzaci

Akutní léčba v případě akutní dekompenzace metabolického stavu pacienta spočívá v podpoře anabolismu a nastavení detoxikačních opatření dle níže uvedených principů. (Boy et al., 2023)

1. Prevence rozvoje katabolismu spočívá v podávání vysokého množství energie, v případě potřeby společně s inzulínem, k redukci rizika rozvoje hypoglykémie, případně s přidáním tuků.
2. Vynechání či snížení příjmu přirozené bílkoviny na 24-48 hodin s cílem snížit hladinu neurotoxických metabolitů.
3. Podpora endogenních detoxikačních mechanismů a případná zvýšená suplementace karnitinu.
4. Případná korekce vnitřního prostředí, elektrolytů a hydratace.

V případě akutní dekompenzace metabolického stavu pacienta (např. při akutním onemocnění s horečkou, při dietní chybě, při netoleranci stravy – z důvodu nechutenství, zvracení či průjmu) nebo při zvýšeném riziku akutní dekompenzace je velmi často nutné pacienta hospitalizovat. Hospitalizace je nutná i v případě, že se pacient připravuje na vyšetření či zákrok, kterému musí předcházet lačnění.

Pokud pacient nemá horečku, nezvrací a toleruje výživu, lze zkusit akutní onemocnění zvládnout po dohodě s lékařem i v domácím prostředí. Je nutné pacienta sledovat, zda nedochází ke změně kvality vědomí nebo k rozvoji neurologických projevů. Doporučuje se zajistit dostatečný příjem energie i přes noc, například podáváním maltodextrinových roztoků. Při akutní hospitalizaci je obvykle pacientovi nutno podávat parenterální výživu – minimálně glukózu s ionty, v případě přetrvávající hyperglykémie i s inzulinem. Včasné zahájení parenterální výživy, hydratace a korekce vnitřního prostředí pomáhá předejít vážnému poškození zdraví, např. u glutarové acidurie u dětí do 6 let pomáhá předejít rozvoji encefalopatické krize. (Kölker et al., 2011)

Pokud pacient toleruje perorální výživu, je mu podávána individuálně nastavená NB dieta, obvykle s výrazným snížením obsahu přirozené bílkoviny oproti pacientově běžné dietě v prvních 24-48 hodinách, s úpravou podle opakované laboratorní kontroly. K prevenci proteinového katabolismu je vhodné (pokud to pacient toleruje) podávat perorálně nebo enterálně PZLÚ určený pro konkrétní onemocnění. Parenterální nutriční podporu je možno ukončit až při plné toleranci stravy, jak po stránce obsahu přirozené bílkoviny a dietního preparátu, tak po stránce energetické. Pokud pacient opakovaně nebo dlouhodobě netoleruje dostatečné množství výživy perorálně, zavádí se mu nasogastrická, nasojejunální sonda či perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG). U pacientů s DPM AMK je, narozdíl od jiných pacientů s nutností enterální výživy, obtížné dosáhnout pokrytí všech nutričních potřeb pomocí běžné enterální výživy. Běžná enterální výživa obsahuje všechny esenciální aminokyseliny, včetně těch limitujících, a to v poměrně vysokém množství. V rámci NB diety je možno podat ji jen ve velmi malém množství, které nepokryje energetické potřeby pacienta. I enterálně podávanou výživu je nutno u těchto pacientů nastavit individuálně se specializovaným lékařem a nutričním terapeutem, u plné enterální výživy je často nutné podávat enterálně i nízkobílkovinnou mixovanou stravu. (Floriánková et al., 2018)

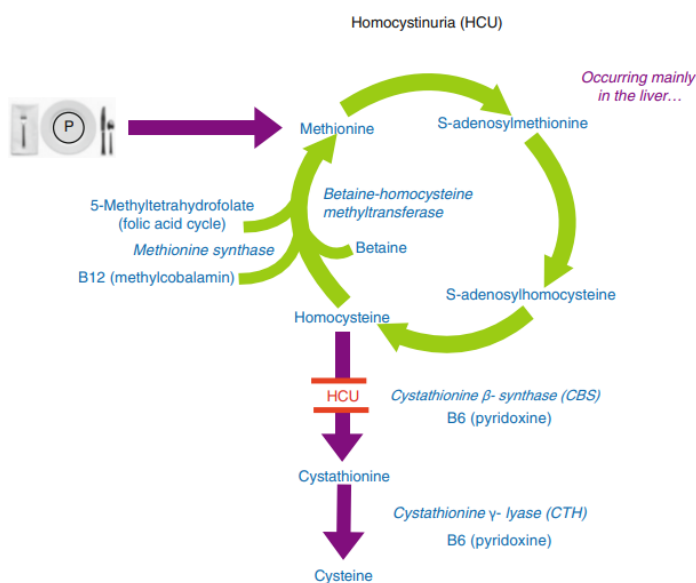
U parenterální výživy během akutní péče je často nutné podávat poměrně vysoké dávky glukózy, případně při delších obtížích i roztoky aminokyselin nebo tuků. Pokud nelze dosáhnout dostatečné parenterální výživy periferním žilním přístupem, zavádí se krátkodobý nebo i dlouhodobý centrální žilní katetr. Roztok aminokyselin se podává obvykle až u pacienta, který není více než 48 hodin schopen tolerovat per os příjem (Kölker et al., 2011). Stejně tak se parenterální podávání tuků zahajuje při déletrvajícím nedostatečném energetickém příjmu (Bernstein et al., 2015).

4 Homocystinurie

4.1 Základní charakteristika onemocnění

Homocystinurie je nejčastější DPM sirných aminokyselin. Sirné aminokyseliny slouží jako donor methylové skupiny pro více než 300 enzymů a jsou důležité pro správnou syntézu bazického myelinového proteinu, kreatinu, glutathionu, fosfolipidů a sirných neurotransmiterů (Honzík a Zeman, 2022). Jedná se nejčastěji o poruchu na úrovni enzymu zvaného cystathion- β -syntáza (CBS). Onemocnění vzniká na základě autozomálně recesivní dědičnosti. Incidence homocystinurie se liší dle etnicity a způsobu diagnostiky a odhaduje se mezi 1:9400 až 1:900 000 na základě výsledků NS a odhadů z klinicky diagnostikovaných pacientů. Nejvyšší incidence tohoto onemocnění je v Kataru, a to 1:1800, z důvodu častých příbuzenských sňatků (Morris et al., 2017). Poprvé byla homocystinurie objevena v roce 1962 a o dva roky později byl objeven enzymatický defekt CBS (Bernstein et al., 2015).

Homocystein vzniká jako produkt metabolismu sirné aminokyseliny methionin. CBS je prvním enzymem, který se účastní transulfurační metabolické dráhy (angl. transsulfuration pathway). V této dráze dochází k přeměně potenciálně toxického homocysteinu na cystathion a cystein. Druhým enzymem této dráhy je γ -cystathionáza (CTH). CBS se účastní kondenzace homocysteinu a serinu na cystathion. CTH katalyzuje hydrolyzu cystathionu na cystein. Cystein se dále účastní proteosyntézy a syntézy taurinu. Je také prekurzorem antioxidantu glutathionu (Bernstein et al. 2015). Přibližně 50 % dostupného homocysteinu je přeměněno zpět na methionin (Saudubray et al. 2012). Remetylační cyklus umožňuje přeměnu homocysteinu zpět na methionin pomocí dvou metabolických drah. Jedna z nich je spojena s folátovým cyklem pomocí enzymu methioninsyntáza. Druhá využívá enzym betain-homocystein-S-methyltransferáza (BMT) (Bernstein et al., 2015).



Obrázek 6 Transulfurační a remetylační metabolická dráha (převzato z Bernstein et al., 2015)

4.2 Patofyziologie onemocnění

Nejdůležitějším mechanismem rozvoje homocystinurie je deficience CBS. Defekt CBS vede k hromadění homocysteinu a methioninu, a naopak k deficitu cystathionu a cysteinu v organismu. Kofaktorem CBS je pyridoxin – vitamin B₆. Gen pro CBS se nachází na chromozomu 21 a skládá se z 23 exonů. Celosvětově bylo identifikováno více než 160 mutací CBS, v 87 % se jedná o tzv. missence mutace. V české populaci mají nejvyšší prevalenci mutace s názvem 833T-C a IVS11-2A-C. Fenotypově rozlišujeme 2 formy onemocnění, na základě odpovědi pacienta na léčbu pyridoxinem – *pyridoxin-responzivní formu a pyridoxin-rezistentní formu*. Pyridoxin-responzivní forma má vždy alespoň zbytkovou aktivitu enzymu CBS. (Alcaide et al., 2015; Bernstein et al., 2015; Svačina et al., 2010)

Zvýšené hladiny homocysteinu jsou spojovány se zvýšeným rizikem rozvoje aterosklerózy a s ní spojených komplikací. Patofyziologické procesy, které k tomuto riziku vedou, jsou stále nejasné. Uznávanou teorií je, že koncentrace homocysteinu >100 μmol/l indukuje stres a negativně působí na endotel cév (Bernstein et al., 2015). Zvýšené hladiny homocysteinu zvyšují proliferaci hladké svaloviny a působí inhibičně na růst buněk endotelu (Tsai et al., 1994).

4.3 Klinické projevy

Homocystinurie se v novorozeneckém věku obvykle klinicky neprojevuje, je zjištělná pouze na základě specifických laboratorních odchylek. Neléčené onemocnění nejčastěji postihuje oči, kostru, centrální nervový systém (CNS) a cévní systém (Saudubray et al., 2012). Pacienti s pyridoxin-responzivní formou mají obecně klinické projevy mírnějšího charakteru (Morris et al., 2017). K nejranějším symptomům patří opoždění psychomotorického vývoje, které se objevuje u většiny neléčených pacientů během prvních 2 let života (Bittmann et al., 2023). Očekávanou délku života zkracují především tromboembolické příhody - onemocnění periferních tepen, infarkt myokardu a cévní mozkové příhody. Tyto příhody jsou způsobeny poškozením cév způsobeným zvýšenou hladinou aminokyselin. Asi 30 % pacientů prodělá tromboembolickou příhodu do 20. roku života, asi polovina pacientů do 30 let věku (Bittmann et al., 2023).

4.3.1 Oči

Hlavním příznakem je dislokace čočky (ektopia lentis). Její prevalence u pacientů v kojeneckém věku je asi 30 % a ve věku 15 let se zvyšuje až na 80 % (Rahman et al., 2022). Tímto příznakem si je homocystinurie podobná s Marfanovým syndromem, což je autozomálně dominantní onemocnění vzniklé mutací genu pro bílkovinu fibrilin 1. Tato bílkovina má ve své molekule hojně zastoupenou aminokyselinu cystein. Podobnost těchto dvou onemocnění je dána poruchou struktury pojiva s redukcí disulfidových vazeb fibrilinu 1. Na rozdíl od Marfanova syndromu, kde dochází k dislokaci čočky směrem ven,

u homocystinurie dochází k dislokaci směrem dovnitř (Saudubray et al., 2012; Honzík a Zeman, 2016). Dalším častým oftalmologickým příznakem je myopie (tupožrakost) či glaukom (zelený zákal), výjimečně se může objevit degenerace sítnice či katarakta (Saudubray, 2012).

4.3.2 Skelet

Postižení skeletu je dalším doprovodným příznakem homocystinurie. Pacienti mají “marfanoidní habitus” – jsou vysokého vzrůstu s protáhlými končetinami, někteří trpí arachnodaktylií (prodloužení prstů do délky). V pozdějším věku se rozvíjí osteoporóza, která zvyšuje riziko vzniku zlomenin. Dalšími častými deformitami skeletu jsou vbočená kolena (*genua valga*), vysoká klenba (*pes cavus*), deformity hrudníku (*pectus excavatum et carinatum*) či snížená pohyblivost kloubů. (Bernstein et al., 2015; Saudubray et al. 2012). Objevují se také poruchy statiky páteře a skolióza. Při rentgenovém vyšetření jsou znatelné zvětšené epifýzy a metafýzy dlouhých kostí (Honzík a Zeman, 2016).

4.3.3 CNS

Přibližně u 60 % pacientů s homocystinurií se v různé míře vyskytují vývojové poruchy, mentální retardace či poruchy chování (Saudubray et al., 2012). Inteligenční kvocient (IQ) se u pacientů liší v intervalu od 10 do 138 (Sacharow et al., 2017). Až u 50 % pacientů se vyvíjí deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy či poruchy osobnosti. Kromě výše uvedených neurologických příznaků mohou pacienti trpět křečemi (Honzík a Zeman, 2016).

4.3.4 Cévní systém

Nejzávažnějším důsledkem homocystinurie jsou tromboembolické příhody, které jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality. Mezi nejčastější příčiny úmrtí u homocystinuriků patří trombóza karotid a renálních tepen. Trombóza se může objevit ve všech žilách a tepnách v těle, prognóza tedy závisí na tom, kterou cévu uzávěr postihne. V nejvyšší míře dochází k rozvoji plicní embolie a tromboflebitidy (Bernstein et al., 2015). Těhotenství u pacientek zvyšuje riziko rozvoje tromboembolismu (Sacharow et al., 2017). Kombinace homocystinurie s dalšími genotypy, které se vyznačují zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (např. Leidenská mutace genu pro srážlivý faktor V), zvyšuje riziko trombózy (Bernstein et al., 2015).

4.4 Diagnostika

Od roku 2016 je v ČR homocystinurie zařazena do NLS. Každé dítě narozené v České republice od roku 2016 by tudíž mělo být na přítomnost homocystinurie screenované (Věstník MZ ČR, 2017/23). V případě klinického podezření na homocystinurii u pacientů narozených dříve musí dojít ke kvantitativnímu stanovení plazmatických bílkovin. Vzorek musí být laboratorně zpracován co nejdříve po odběru, aby ve vzorku nedošlo ke ztrátám disulfidických můstků. Za průkazné se považují zvýšené hladiny homocysteinu a methioninu a snížené hladiny cysteinu a cystathionu v krvi. Hladina homocysteinu u zdravých jedinců nedosahuje

hladin vyšších než 15 $\mu\text{mol/l}$. (Saudubray et al., 2012) U neléčených pacientů s deficitem CBS jsou typické hladiny větší než 100 $\mu\text{mol/l}$. Pokud je tento výsledek doplněn o zvýšené hladiny methioninu (referenční rozmezí je 12-45 $\mu\text{mol/l}$), je diagnóza homocystinurie velice pravděpodobná (Sacharow et al., 2017).

Hyperhomocysteinémie může být příznakem celé řady dalších onemocnění – ať už genetických (defektů remetylase, poruch metabolismu vitamínu B₁₂) či negenetických (finální stádium selhání ledvin). Také se může vyvinout při léčbě metotrexátem, trimethoprimem, fenytoinem, sulfasalazinem či niacinem (Saudubray et al., 2012). Nejčastěji vzniká sekundární hyperhomocysteinémie z důsledku karence vitamínu B₁₂ při chronické gastritidě nebo striktním veganství (Honzík a Zeman, 2022).

V moči je průkazné zvýšené vylučování homocysteinu. Potvrzení diagnózy probíhá pomocí enzymatického testu nebo molekulárního vyšetření genu pro CBS. Enzymatický test spočívá v průkazu snížené aktivity enzymu CBS v plazmě, kultivovaných kožních fibroblastech, lymfocytech či játrech (Bernstein et al., 2015; Honzík a Zeman, 2016).

4.5 Terapie

4.5.1 Základní principy

V případě včasného potvrzení diagnózy může léčba předejít rozvoji symptomů a komplikací spojených s homocystinurií a zajistit normální růst a vývoj pacienta. Cílem léčby pacientů, u kterých se diagnózu nepodařilo stanovit včas, je předejít rozvoji dalších komplikací, a to zejména tromboembolické nemoci. Léčba je celoživotní (Sacharow et al., 2017). Zahájení léčby v novorozeneckém období může zabránit progresi intelektové nedostatečnosti, oddálit rozvoj oftalmologických symptomů a snížit incidenci křečí (Honzík a Zeman, 2018).

Základem pro správné zahájení léčby je absolvování testu s pyridoxinem (vitamin B₆). Tento test rozlišuje homocystinurii na pyridoxin-responzivní a pyridoxin-rezistentní formu. Test spočívá v podávání pyridoxinu v dávce 10 mg/kg/den (u novorozenců je dávka je 100 mg, u starších dětí a dospělých 200-600 mg/den) ve dvou denních dávkách po dobu 2-6 týdnů. Koncentrace homocysteinu je změřena 2x před terapií pyridoxinem a 2x po terapii. Pacienti, kteří mají po provedení testu koncentrace homocysteinu <50 $\mu\text{mol/l}$ jsou pyridoxin-responzivní. Ti, kterým po testu klesne hladina o >20 %, ale přesto se pohybuje >50 $\mu\text{mol/l}$ jsou částečně responzivní na léčbu pyridoxinem. Pokud hladina homocysteinu po podání pyridoxinu poklesne o <20 %, pacient je pyridoxin-rezistentní a samotná suplementace pyridoxinem k udržení bezpečných hladin homocysteinu nevede. U pyridoxin-rezistentní formy je povolený příjem pyridoxinu velice nízký, do 10 mg/kg/den. Příliš vysoké dávky pyridoxinu, přesahující 900 mg, mohou zapříčinit rozvoj sensorické polyneuropatie, proto by se jeho dávky měly titrovat na nejmenší možné k udržení metabolické kompenzace. (Sacharow et al., 2017; Honzík a Zeman, 2018)

U pyridoxin-rezistentní formy homocystinurie je nezbytnou součástí léčby dieta s omezením methioninu. Cílem nutričního managementu je snížit či normalizovat hladiny homocysteinu v krvi. Restrikce methioninu musí být individuálně titrovaná na základě laboratorních výsledků každého pacienta. Nadměrná restrikce methioninu, při níž jsou jeho plazmatické koncentrace někdy pod normálním rozmezím, může u dětí narušit růst a jejich psychomotorický vývoj. (Sacharow et al., 2017)

Vzhledem k tomu, že díky omezení příjmu přirozené bílkoviny by došlo k narušení růstu a vývoje jedince, je nutné doplnit příjem všech ostatních aminokyselin (kromě limitující, zde methioninu) do dávky, která pokryje nutriční potřeby jedince. Potřeba bílkovin je v případě využití speciálních aminokyselinových PZLÚ bez methioninu zvýšena na 120-140 % DRI pro danou věkovou kategorii. Methionin ve stravě je omezen na množství dle Tabulky 2. Cystein je dodáván buď z PZLÚ nebo ze suplementace. Methionin je esenciální aminokyselina, nelze ji zcela vynechat. Základní potřeba je získána u kojenců z mateřského mléka či náhradní mléčné kojenecké výživy, u větších dětí a dospělých z potravin s nízkým obsahem bílkovin. Energetická potřeba, potřeba tekutin a mikronutrientů se nastavuje podle DRI pro zdravou populaci dané věkové kategorie, s výjimkou kyseliny listové (5-10 mg/den) nebo kyseliny folinové (1-5 mg/den), vitamínu B6 (50-100 mg/den), vitamínu C (1 g/den). Omezení dané touto restriktivní dietou zvyšují riziko rozvoje deplecí a karencí a je důležité pravidelně kontrolovat laboratorní parametry (aminokyselinový profil, celková bílkovina, markery anemie, vitamíny a minerální látky apod.). (Bernstein et al., 2015)

Věk	Methionin (mg/kg/den)	Cystein (mg/kg/den)
0-6 měsíců	15-60	85-150
6 měsíců - 1 rok	12-43	85-150
1-4 roky	9-28	60-100
> 4 roky a dospělý	5-22	20-80

Tabulka 2 Omezení methioninu a potřeba cysteinu u homocystinurie (převzato z Bernstein et al., 2015)

Dalším pilířem léčby je využití betainu (trimethylglycin). Doporučená dávka je 150–250 mg/kg/den rozdělena do 3 dávek, u dospělých tj. 6–9 g/den (Bernstein et al., 2015). Využívá se v kombinaci s dietoterapií k lepší metabolické kompenzaci. Je substrátem enzymu BMT, který způsobuje remethylaci homocysteinu na methionin, čímž snižuje hladiny homocysteinu, ale zvyšuje hladiny methioninu v krvi. Při léčbě je třeba se vyvarovat hladin methioninu >1000 $\mu\text{mol/l}$, které jsou asociovány s výskytem edému mozku. Cílové hodnoty pro hladiny homocysteinu jsou <50 $\mu\text{mol/l}$. (Bernstein et al., 2015)

Pravidelné kontroly a monitoring metabolické kompenzace u pacientů s homocystinurií jsou důležité z hlediska kontroly odpovědi na léčbu a rizika rozvoje komplikací.

4.5.2 Nutriční management v ČR

Přístup k terapii a nastavení cílových hladin celkového homocysteinu v krvi se liší podle odpovědi pacienta na léčbu pyridoxinem. U pyridoxin-responzivní formy se denně podává pyridoxin perorálně za účelem snížení koncentrací methioninu a homocysteinu. Doporučená dávka se dle Honzíka a Zemana (2022) pohybuje mezi 30 a 400 mg/den. Denní příjem by však neměl překročit 500 mg (Floriánková et al., 2018). U pacientů s pyridoxin-responzivní formou jsou cílové hodnoty hladiny homocysteinu v krvi $<50 \mu\text{mol/l}$. Pokud jsou tyto hodnoty dodrženy, pacient nemusí dodržovat dietu s omezením přirozené bílkoviny, je ovšem vhodné suplementovat vitamín B₉ (Sacharow et al., 2017).

U pacientů s pyridoxin-rezistentní formou, kteří nereagují na suplementaci pyridoxinem, dochází k úpravě diety s omezením příjmu přirozené bílkoviny a methioninu. Příjem přirozené bílkoviny v dietě pacienta je obvykle omezen na 0,5-0,8 g/kg tělesné hmotnosti pacienta/den. Konkrétní omezení u jednotlivých pacientů ordinuje specializovaný lékař a v průběhu léčby toto omezení přizpůsobuje laboratorním ukazatelům metabolické kompenzace pacienta (zde zejména hladiny homocysteinu a methioninu). Co se týká omezení methioninu v dietě, obvyklá ordinace diety je v rozmezí 5-15 mg methioninu/kg hmotnosti pacienta/den dle individuální potřeby konkrétního pacienta k zajištění metabolické kompenzace hladin homocysteinu a methioninu. (Hončík a Zeman, 2022)

K propočtu příjmu methioninu v potravě slouží speciální tabulky s přehledem analyzovaných potravin (Potravinové tabulky výživových hodnot vydaných Národním sdružením PKU a jiných DPM), případně u některých speciálně vyrobených NB potravin je přímo na obalu uveden obsah methioninu (takových potravin je však poměrně málo a patří k těm dražším NB potravinám). Další možností je u potravin, které nejsou analyzované na obsah methioninu, přepočítání obsahu bílkovin na obsah methioninu, kdy 1 g bílkovin obsahuje průměrně 25 mg methioninu. Tento přepočítání je však nepřesný, protože různé potraviny mají různé poměrové zastoupení jednotlivých esenciálních aminokyselin. K zajištění dostatku ostatních nutrientů se využívá speciálních PZLÚ bez methioninu obohacených o L-cystin, vitamíny, minerální látky a stopové prvky. (Floriánková et al., 2018)

Cílem léčby je snížení hladiny homocysteinu v krvi na hodnotu $<80 \mu\text{mol/l}$. Pokud ani nutriční intervence není dostačující k udržení metabolické kompenzace, může být léčba doplněna o betain v dávce 150 mg/kg/den, nepřekračující 9 g denně. Betain snižuje hladiny homocysteinu a podporuje zpětnou remodelaci homocysteinu na methionin, čímž může vyvolat závažnou hypermethioninémii. Proto se využívá pouze v kombinaci s dietní intervencí. Své místo v léčbě má také terapie foláty v dávce 5-10 mg/týden a vitamínem B₁₂. (Hončík a Zeman, 2022)

Metabolická kompenzace je u pacientů s homocystinurií pravidelně kontrolována laboratorním vyšetřením hladin methioninu a homocysteinu v intervalech 4-6 týdnů (minimálně 4x za rok) (Honzík a Zeman, 2018). Dále by měly být pravidelně vyšetřovány hladiny folátu a vitamínu B₁₂ (Sacharow et al., 2017).

4.5.3 Terapie při akutní dekompenzaci

V případě rozvoje akutního onemocnění je zapotřebí pokračovat v nastavené léčbě. Léčba může být upravována podle aktuálních hladin methioninu a homocysteinu. Dostatečná hydratace a zabránění imobilizaci slouží jako prevence tromboembolických příhod (Sacharow et al., 2017). Základní principy akutní léčby jsou shrnuty v **Kapitole 3.2.**

4.5.4 Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí

Rozdíly v přístupu jsou vyznačeny tučně.

Česká republika:

- pyridoxin-rezistentní forma:
 - Dieta s omezením přirozené bílkoviny **na 0,5-0,8 g/kg/den** (Honzík a Zeman, 2022)
 - Omezení methioninu na **5-15 mg methioninu/kg/den** (Honzík a Zeman, 2022)
 - Přepočet Met z obsahu bílkovin **1 g bílkovin = 25 mg Met**
 - Monitoring: celkový homocystein (cíl: <80 μmol/l), folát, vit. B₁₂ (Honzík a Zeman, 2022), methionin (cíl: v referenčním rozmezí) (Morris et al., 2017)
 - PZLÚ bez methioninu, obohacené o L-cystin, vitaminy, minerální látky a stopové prvky, **dávka celkové bílkoviny 120-140 % DRI** (Bernstein et al., 2015)
 - Pokud nutriční intervence není dostačující, může být léčba doplněna o betain v dávce 150 mg/kg/den, nepřekračující 9 g denně (Bernstein et al., 2015)
 - Energetický příjem a příjem mikronutrientů při homocystinurii dle DRI pro zdravou populaci (Morris et al., 2017)

Zahraničí (Morris et al., 2017):

- pyridoxin-rezistentní forma:
 - Dieta s omezením methioninu, **počáteční dávka 90-120 mg Met/den nebo 30 mg/kg/den při hmotnosti <3 kg. Celkové povolené množství Met dle individuální titrace hladin celkového homocysteinu** (Morris et al., 2017)
 - Dieta s omezením přirozené bílkoviny, **dávka není přesně určena**
 - Omezení methioninu – **0-6 měsíců 15-60 mg/kg/den, 6 měsíců-1 rok 12-43 mg/kg/den, 1-4 roky: 9-28 mg/kg/den a nad 4 roky 5-22 mg/kg den** (Bernstein et al., 2015)
 - Obvykle se kombinuje propočet Met v potravinách s přepočtem Met z obsahu bílkovin pro nedostatek dat o obsahu Met v potravinách, **1 g bílkovin = 20 mg Met** (Morris et al., 2017)
 - Pro **dávky PZLÚ nebo celkové bílkoviny** nejsou aktuálně specifická doporučení, **doporučuje se dodržet DRI dle věku** (Morris et al., 2017)
 - Monitoring: aminokyselinový profil, celková bílkovina, markery anemie, vitamíny a minerální látky apod. (Morris et al., 2017), S-homocystein, S-methionin, S-cystein
 - Cílové hodnoty pro hladiny celkového homocysteinu jsou **60-100 μmol/l, volný homocystein ≤ 10 μmol/l**; plazmatická hladina methioninu a cysteinu by měla být v referenčním rozmezí (Morris et al., 2017)
 - **Betain 100 mg/den a navyšování dle odpovědi, u dospělých max. 6 g/den** (Morris, 2017)
 - Cystein je dodáván buď ve formě PZLÚ nebo suplementací navíc
 - Energetický příjem a příjem mikronutrientů při homocystinurii dle DRI pro zdravou populaci (Morris et al., 2017)

5 Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

5.1 Základní charakteristika onemocnění

Leucinóza neboli nemoc javorového sirupu (z anglického *maple syrup urine disease* – MSUD) je DPM AMK a α -oxokyselin s rozvětveným řetězcem. Onemocnění získalo svůj název z důvodu nasládlé vůně javorového sirupu v moči a cerumenu pacientů s leucinózou. (Bernstein et al., 2015)

Příčinou onemocnění je deficeence enzymového komplexu dehydrogenázy 2-oxokyselin s rozvětveným řetězcem (*BCKDH, branched-chain keto acid dehydrogenase*). BCKDH se nachází v mitochondriích a katalyzuje oxidativní dekarboxylaci rozvětvených AMK – leucinu, valinu a isoleucinu (*BCAA, branched chained amino acids*). V případě poruchy funkce BCKDH dochází k hromadění BCAA, jejich diastereoizomeru alloisoleucinu a jejich ketoanalogů v těle, protože nemohou být metabolizovány dál. Alloisoleucin vzniká retransaminací isoleucinu a u zdravých osob se v podstatě nevyskytuje. (Honzík a Zeman, 2022)

Jedná se o onemocnění s autozomálně-recesivní dědičností. Geny, které kódují jednotlivé složky BCKDH (E1 α , E1 β , E2, E3, kinázu a fosfatázu, viz. **Kapitola 5.2**) se nacházejí na lokusech chromozomů 9q13.1, 9q13.2, 6q14, 1p31, 7q31-32, 16p11.2 a 4q22. Mutace způsobující MSUD byly nalezeny u všech složek kromě kinázy, nejčastější jsou mutace ve složce E1. Častá mutace, která se vyskytuje např. u Mennonitů, je bodová mutace Y393N v podjednotce E1 α . Pacienti s MSUD jsou vždy homozygoti nebo heterozygoti s mutací ve stejném genu BCKDH. (Frazier et al., 2014)

MSUD je vzácné onemocnění. Její celosvětová incidence je cca 1:185 000. V některých oblastech je její výskyt mnohonásobně častější, například v populaci Mennonitů, kde může být výskyt 1:200 porodů. (Frazier et al., 2014)

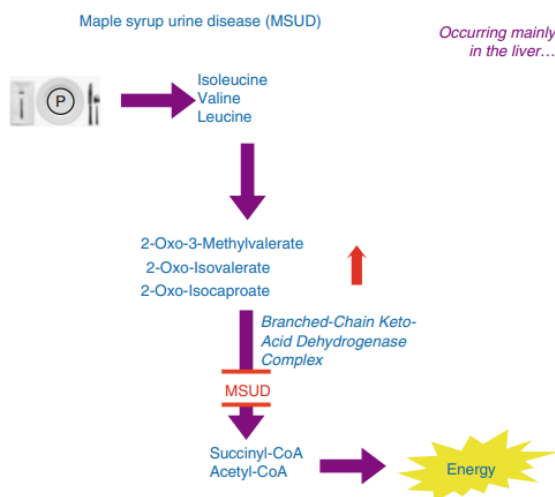
Poprvé byla MSUD popsána v roce 1954 Menkesem, Hurstem a Craigem. Ti si všimli 4 případů vrozených degenerativních onemocnění mozku, které se projeví během prvního týdne života a progredovaly během 3 měsíců až ke smrti pacienta. U všech pacientů se vyskytl typický zápach moči po javorovém sirupu. Po vyšetření krve a moči byly identifikovány BCAA a jejich ketoanalogy. V roce 1960 bylo zjištěno, ve které metabolické dráze se vyskytuje defekt způsobující MSUD a že je defekt na úrovni BCKDH. V roce 1964 se prokázalo, že včasné zahájení nutričního managementu může odvrátit rozvoj neurologických příznaků. (Marriage, 2009)

5.2 Patofyziologie

BCAA jsou aminokyseliny s alifatickým postranním řetězcem. BCAA získané z potravy jsou základním kamenem pro proteosyntézu a mohou být využity jako alternativní zdroj energie. Počátečním krokem katabolismu leucinu, isoleucinu a valinu je reverzibilní

transaminace za vzniku jejich ketoanalogů: 2-oxo-3-methylvalerátu, 2-oxo-isovalerátu a 2-oxo-isokaproátu. Oxidativní dekarboxylace představuje druhý krok metabolismu rozvětvených AMK. Odehrává se v mitochondriích a katalyzuje jí BCKDH, což je multienzymová makromolekula se třemi katalytickými složkami (E1, E2, E3). Pro správnou funkci je také zapotřebí regulačních enzymů kinázy a fosfatázy. (Frazier et al., 2014)

Nejvíce je BCKDH exprimována v kosterní svalovině, v menší míře v ledvinách, mozku a játrech. Složka E1 se skládá z α a β podjednotek a je uspořádaná do heterotetrameru $\alpha_2\beta_2$. Právě složka E1 má funkci dekarboxylační a mění karboxylovou skupinu na oxid uhličitý. Pro její správnou funkci je zapotřebí katalyzátoru thiaminpyrofosfatázy. Složka E2 plní acyltransferázovou funkci a složka E3 má funkci dihydrolipoyldehydrogenázy a zasahuje i do komplexu pyruvátdehydrogenázy. Porucha BCKDH tedy může zasahovat i do procesu glykolýzy, a tím zvyšovat hladinu laktátu. (Honzík a Zeman, 2022)



Obrázek 7 Metabolismus BCAA (převzato z Bernstein et al., 2015)

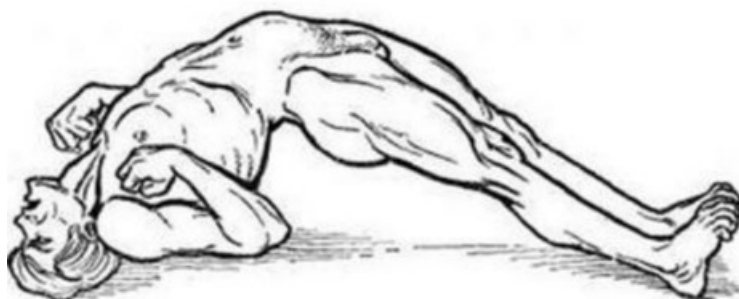
BCAA (valin, leucin a izoleucin) nemohou být z důvodu poruchy v BCKDH metabolizovány dále, a tak se v organismu hromadí společně s jejich toxickými ketoanalogy. Leucinóza se tím řadí mezi organické acidurie. Vysoké hladiny leucinu a jeho ketoanalogu 2-oxoisokaproátu mají neurotoxické účinky a vedou k neurologickému postižení. Vysoké hladiny leucinu kompetitivně inhibují transport esenciálních aminokyselin přes hematoencefalickou bariéru v CNS a způsobují nerovnováhu v syntéze neurotransmiterů v mozku. 2-oxo-isokaproát inhibuje komplex dýchacího řetězce a tím snižuje syntézu adenosintrifosfátu (ATP) a kreatinfosfátu. Také způsobuje snížení hladiny nervového růstového faktoru a neurotrofického faktoru ve striatu, hippocampu a mozkové kůře. U neléčených pacientů dochází k poškození myelinu, apoptóze mozkových buněk a edému mozku, z důvodu zvýšených hladin laktátu. (Honzík a Zeman, 2016)

K nadměrné tvorbě toxických metabolitů dochází v důsledku katabolických stavů – běžný úbytek váhy v novorozeneckém období, odbourávání tělesných bílkovin při horečnatých a infekčních stavech a hladovění, během zátěže či po operaci. (Košťálová, 2023)

5.3 Klinické projevy

Onemocnění rozdělujeme na klasickou, intermediární, intermitentní a thiamin-responzivní formu. Typický zápach po javorovém sirupu či maggi je způsoben sloučeninou sotolon, která vzniká alternativní metabolickou dráhou z isoleucinu. (Frazier et al., 2014)

Klasická forma se projevuje krátce po porodu. Rozvíjí se, pokud je aktivita BCKDH pod 2 % (Frazier et al., 2014). Novorozenci se rodí asymptomatictí, ale během několika dní se rozvíjí nechutenství, zvracení, apnoické pauzy a porucha sání. Už 12 hodin po porodu jsou detekovatelné zvýšené hladiny BCAA a alloisoleucinu. Na konci prvního týdne života stav rychle progreduje, zvyšuje se iritabilita novorozence, rozvíjí se letargie, opistotonus (prohnutí do oblouku dané spasmem zádového svalstva) a reflexní pohyby připomínající boxování, šermování či jízdu na kole. Pokud nedojde k včasnému zahájení léčby, rozvíjí se kóma a respirační selhání. Dojde-li k zahájení léčby až po rozvinutí neurologických příznaků, pacient již bude mít ireverzibilní postižení CNS a těžkou psychomotorickou retardaci. (Frazier et al., 2014; Honzík a Zeman, 2016)



Obrázek 8 Opistotonus (převzato z materiale.pvgazeta.info, 2023)

Intermediární forma je na rozdíl od klasické formy mírnější. Projevuje se až v kojeneckém, batolecím nebo předškolním věku nespecifickými příznaky jako je nechutenství, neprospívání, poruchy růstu a zvracení. Při katabolických stavech (horečnaté onemocnění, gastrointestinální onemocnění) se může rozvinout těžká dekompenzace stavu. (Honzík a Zeman, 2016)

Intermitentní forma se projevuje pouze v případě katabolických stavů pacienta (infekce, zvýšená zátěž) akutní dekompenzací stavu. Mimo tyto epizody pacient zdárně prospívá a má normální psychomotorický vývoj. Prognóza tedy závisí na četnosti a závažnosti metabolických dekompenzací. (Honzík a Zeman, 2016)

Thiamin-responzivní forma je typická zachovalou zbytkovou aktivitou enzymu BCKDH (okolo 2-30 % normy). Pacienti s touto formou mohou benefitovat ze suplementace thiaminem. Je svými projevy podobná intermediární formě. (Honzík a Zeman, 2016)

Rozvoj akutní dekompenzace stavu může nastat u všech forem MSUD, zejména z důvodu katabolických stavů (infekce, zvracení) nebo z nedodržování nastavené dietoterapie. Metabolický rozvrat a frekvence jeho výskytu ovlivňují růst a psychomotorický vývoj dítěte a mohou ovlivňovat pacientovu prognózu. Časté dekompenzace stavu mají za následek neprospívání, poruchy kognitivních funkcí, pokles IQ, poruchy nálady. Přes 50 % pacientů s MSUD má poruchy pozornosti či ADHD (poruchu pozornosti s hyperaktivitou). V dospělosti se mohou rozvinout psychiatrická onemocnění, deprese či úzkostné stavy (Honzík a Zeman, 2016). Pokud není dekompenzace stavu řešena včas, může dojít k závažné ketoacidóze s rychlou progresí neurologických symptomů a hypoglykemie, vedoucí k rozvoji mozkového edému a herniace mozku až k možné smrti (Griffiths a Stuart, 2015).

5.4 Diagnostika

MSUD je v České republice zařazeno do NLS. Screening probíhá metodou MS/MS. Tato metoda ovšem nemusí zachytit mírnější formy onemocnění mimo ataku akutní dekompenzace. V případě pozitivního záchytu během NLS je kontaktována rodina novorozence a jsou provedena další vyšetření, zejména klinická. Pokud pacient vykazuje příznaky MSUD (viz. **Kapitola 5.3**) nebo pokud je jinak nemocný, je zajištěn transport novorozence do specializovaného centra k provedení dalších diagnostických testů vyšetření na základě doporučení příslušné screeningové laboratoře. (Košťálová, 2023)

Diagnóza je stanovena na základě klinických příznaků, biochemických nálezů (zvýšené koncentrace leucinu, valinu, isoleucinu v aminokyselinovém profilu a přítomnosti alloisoleucinu) a molekulárně-genetického vyšetření (Bernstein et al., 2015). Taktéž je zvýšený poměr leucin/alanin (Košťálová, 2023). Normální hladina leucinu v krvi je pod 200 $\mu\text{mol/l}$, valinu pod 300 $\mu\text{mol/l}$ a isoleucinu pod 100 $\mu\text{mol/l}$. Alloisoleucin není u zdravých osob detekovatelný. V moči je průkazná ketonurie z důvodu zvýšeného vylučování 2-oxokyselin. Vyšetření aktivity enzymu pomocí spektrofotometrických metod stanovuje míru dekarboxylace kyseliny 2-oxoisokapronové. Pokud enzymatická aktivita klesne pod 2 %, jedná se o klasickou formu MSUD, u ostatních forem MSUD se zbytková aktivita pohybuje mezi 3-20 % normy. (Honzík a Zeman, 2016)

5.5 Terapie

5.5.1 Základní principy terapie

Včasná zahájení terapie je klíčové pro minimalizování rizika rozvoje neurologických příznaků. Terapie MSUD je celoživotní. Nutriční terapie je nezbytnou součástí léčby MSUD. Základním cílem nutriční terapie u pacientů s MSUD je rychlé snížení koncentrace toxických

metabolitů v krvi, udržení plazmatických koncentrací BCAA v cílovém rozmezí a zajištění dostatečného příjmu všech nutrientů k zachování adekvátního růstu a vývoje. Příliš vysoké hodnoty leucinu jsou asociovány s abnormální morfologií mozku a kognitivními poruchami. Naopak příliš nízké hladiny isoleucinu a valinu vedou k poškození epitelu kůže, gastrointestinálního traktu a očí. Optimální nastavení diety by mělo být kontrolováno a monitorováno pravidelnými biochemickými vyšetřeními. (Frazier et al., 2014)

Energetická potřeba pacienta se nastavuje podle dle DRI pro danou věkovou kategorii, stejně tak celková potřeba bílkovin je u pacientů s MSUD obdobná jako u jejich zdravých vrstevníků. Protože u pacientů s MSUD jsou PZLÚ (obsahující směs aminokyselin bez BCAA) významným zdrojem AMK pro proteosyntézu, je nutno jejich příjem o cca 20-40 % navýšit pro horší využitelnost. Leucin, isoleucin ani valin nelze z výživy vyřadit zcela, patří mezi esenciální aminokyseliny a lidský organismus je pro svou správnou funkci potřebuje. Proto je zapotřebí zajistit takový jejich příjem, aby byla umožněna dostatečná syntéza proteinů pro růst, vývoj, hojení a udržení zdraví. Nastavení povoleného příjmu přirozené bílkoviny nebo leucinu ve stravě záleží na zbytkové aktivitě BCKDH, věku pacienta, pohlaví, hmotnosti a celkovém zdravotním stavu pacienta. (Frazier et al., 2014).

U novorozenců a kojenců je zdrojem přirozené bílkoviny i BCAA odsáté mateřské mléko, které obsahuje průměrně 104 mg leucinu na 100 ml (Nommsen et.al, 1991) nebo náhradní kojenecká mléčná výživa (obsah leucinu se bude u jednotlivých značek lišit a je třeba ho zjistit u výrobce). Oproti tomu mléko kravské obsahuje 335 mg leucinu na 100 ml (Davis et al., 1994). U starších dětí a dospělých jsou zdrojem přirozené bílkoviny zejména ovoce, zelenina, některé obiloviny a speciálně upravené NB potraviny (Frazier et al., 2014). Omezení BCAA je zhruba na 50-60 % příjmu pro zdravou populaci (Marriage, 2009). Doporučení pro příjem celkové bílkoviny, leucinu, valinu, energie a tekutin shrnuje Tabulka 3.

Věk	Živina					
	Leucin (mg/kg)	Isoleucin (mg/kg)	Valin (mg/kg)	Bílkovina (g/kg)	Energie (kcal/kg)	Tekutiny (ml/kg)
0-6 měsíců	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7-12 měsíců	40-75	30-70	30-80	2,5-3	80-135	125-145
1-3 roky	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 let	35-65	20-30	30-50	1,3-2	50-120	90-115
9-13 let	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14-18 let	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
19+ let	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

Tabulka 3 Doporučený denní příjem bílkovin, BCAA, energie a tekutin u pacientů s MSUD (převzato z Frazier et al., 2014)

Doporučení pro optimální rozmezí hladin leucinu se různí, dle Frasier er al. (2014) je doporučené rozmezí cílových hladin leucinu v krvi pro dosažení příznivých kognitivních výsledků 75-200 $\mu\text{mol/l}$ pro kojence a děti do 5 let věku, nad 5 let pak 75-300 $\mu\text{mol/l}$ dle individuálních potřeb. Dále uvádí, že rozmezí hladiny leucinu v krvi, které by mělo zabránit dekompenzačním stavu a nedostatku BCAA, je 200-400 $\mu\text{mol/l}$. Dle Marriage (2009) je cílem pro dlouhodobou terapii udržet postprandiální hladinu BCAA následovně – leucinu 80-200

$\mu\text{mol/l}$, izoleucinu 40-90 $\mu\text{mol/l}$ a valinu 200-425 $\mu\text{mol/l}$. Pro dosažení příznivých kognitivních výsledků je hranice pro kojence a děti do 200 $\mu\text{mol/l}$, pro dospělé pacienty přípouští hladiny do 500 $\mu\text{mol/l}$.

Jedná-li se o thiamin-responzivní formu MSUD, do terapie zařazujeme vysoké dávky thiaminu, tj. 50-200 mg/den. To umožňuje určité uvolnění nastavené dietoterapie (Honzík a Zeman, 2022). Odpověď na thiamin se testuje tzv. thiaminovým testem. Doporučuje se vyzkoušet u všech forem MSUD kromě klasické. Jedná se o měsíční suplementaci thiaminem (dávkou 50-200 mg/den). Po měsíci se vyhodnotí odpověď na suplementaci pomocí laboratorních testů. V případě, že pacient zareaguje a jeho metabolická kompenzace se zlepší, v suplementaci se nadále pokračuje. (Frazier et al., 2014)

Vyskytují-li se u pacienta křeče, je třeba zahájit antikonvulzivní terapii (Honzík a Zeman, 2022).

Pokud ani nutriční intervence nestačí k udržení hladin BCAA v cílových mezích a k zajištění celkové metabolické kompenzace, je třeba začít zvažovat možnost transplantace jater (Honzík a Zeman, 2022). Pokud je o transplantaci rozhodnuto, je nutno udržet dobrou metabolickou kompenzaci v perioperačním období. Po úspěšném absolvování transplantace jater můžeme upravit dietní režim a zvolnit omezení BCAA ve stravě, vše důkladně monitorujeme pomocí antropometrických, laboratorních a nutričních parametrů (Frazier et al., 2014). Případová studie od Shellmer et al. (2011) na 14 pacientech s MSUD po úspěšné transplantaci prokázala, že průměrná koncentrace leucinu v krvi před transplantací, kdy byla dodržována NB dieta, byla 271 $\mu\text{mol/l}$. I přesto, že již tato dieta nebyla dodržována, byla průměrná hladina leucinu u pacientů po transplantaci 164 $\mu\text{mol/l}$. To ukazuje, že i při zmírnění diety je po úspěšné transplantaci možné udržet pacienta v dobré metabolické kompenzaci.

Speciální situace nastává u žen, které plánují těhotenství nebo jsou těhotné. Těhotenství je stav, který sám o sobě zvyšuje požadavky organismu na přísun bílkovin z důvodu růstu tkání matky a vývoje plodu. Energetická potřeba je taktéž zvýšena. Potřeba bílkovin a energie je u gravidních pacientek s MSUD nastavena dle doporučeného referenčního příjmu pro zdravou populaci, příjem přirozené bílkoviny se upravuje dle individuální potřeby pacienta k udržení cílových rozmezí BCAA v krvi. Nutný je pravidelný nutriční monitoring k zajištění dostatečného nutričního příjmu a metabolické kompenzace. Důležité je včas řešit katabolické stavy, které v těhotenství mohou snadno nastat (zvracení z důvodu těhotenské nevolnosti, nechutenství, období po porodu a v šestinedělí). Pokud není perorální příjem dostatečný, může být vhodné zavedení parenterální výživy v prevenci dekompenzace stavu. V průběhu těhotenství a následné laktace může být účelná suplementace některých vitamínů, minerálních látek a L-karnitinu. (Frazier et al., 2014)

5.5.2 Nutriční management v ČR

V ČR je dietoterapie vedena formou diety s omezením přirozené bílkoviny. Povoleno příjem přirozené bílkoviny je nastavován dle individuálních potřeb a pohybuje se v rozmezí 0,3-1,2 g/kg/den. Dostatek celkové bílkoviny je zajišťován pomocí PZLÚ bez BCAA v dávce 0,3-0,8 g/kg/den. Takto výrazné omezení BCAA ve stravě může vést k úpravě hladiny leucinu, ale naopak k výraznému snížení hladin isoleucinu a valinu, což může mít za následek narušení proteosyntézy a neprospívání. V takovém případě je vhodná substituce valinu a isoleucinu. Z důvodu nedostatečné pestrosti stravy je potřeba dietu doplnit také o mikronutrienty. L-karnitin je suplementován dávkou 50 mg/kg hmotnosti pacienta za den. (Honzík a Zeman, 2022).

5.5.3 Terapie při akutní dekompenzaci

Základní principy akutní léčby jsou shrnuty v **Kapitole 3.2**. Při akutní dekompenzaci pacienta je zapotřebí pacienta hospitalizovat a co nejrychleji snížit hladinu neurotoxických metabolitů. Ve snaze zabránit katabolismu nebo jej potlačit je třeba zahájit intenzivní parenterální nutriční intervenci. Energetická potřeba se při akutní dekompenzaci zvyšuje na 150 % DRI (Frazier et al., 2014). V případě závažných stavů a velmi vysokých hladin metabolitů se přistupuje k hemodiafiltraci nebo hemodialýze (Honzík a Zeman, 2022).

Potřeba tekutin je až 150 ml/kg, důležitý je pravidelný monitoring elektrolytů s důrazem na prevenci vzniku mozkového edému. Sleduje se hladina BCAA, parametry acidobazické rovnováhy, glykémie a vyšetřuje se moč pro přítomnost 2-oxokyselin. U pacientů na dialýze se navíc kontrolují krevní plyny, hematokrit, celková bílkovina, sodík, vápník, fosfor, močovina a kreatinin. Snížit hladiny leucinu do potřebného rozmezí pomáhá zařazení isoleucinu a valinu (i když jsou jejich hodnoty mimo rozmezí 200-400 $\mu\text{mol/l}$), protože jejich obsah je v přirozené bílkovině nižší. (Frazier et al., 2014)

V případě akutního onemocnění je po dobu 24-48 hodin doporučováno snížit příjem přirozené bílkoviny o 50-100 % a nahradit ho PZLÚ bez BCAA. Tento postup zahrnuje také řádnou hydrataci, doplnění výživy o jiné nebílkovinné zdroje energie a pečlivou monitoraci stavu pacienta. (Frazier et al., 2014)

5.5.4 Porovnání guidelines k managementu klasické leucinózy v ČR a zahraničí

Rozdíly v přístupu jsou vyznačeny tučně.

Česká republika (Honzík a Zeman, 2022):

- **Příjem přirozené bílkoviny omezen na 0,3–1,0 g bílkovin/kg/den**
- **PZLÚ bez Ile, Val, Leu v dávce 0,3–0,8 g/kg/den**
- Suplementace vápníku
- Další suplementace L-Ile a L-Val nad rámec komplexního PZLÚ je na místě při poklesu hladin isoleucinu a valinu v krvi.
- Suplementace L-karnitinu v dávce 50 mg/kg/den
- Transplantace jater u obtížně kompenzovatelných pacientů
- Celkový příjem bílkovin dle doporučené dávky vzhledem k věku (viz Tabulka 3)
- Kalorický příjem dle doporučené dávky vzhledem k věku (viz Tabulka 3)
- Monitoring metabolické kompenzace: sérová hladina leucinu (cíl: <200 µmol/l do 5 let; <300 µmol/l u pacientů nad 5 let), sérová hladina isoleucinu (cíl <100 µmol/l), sérová hladina valinu (cíl <300 µmol/l), S-alloisoleucin (cíl <3 µmol/l), volný karnitin (cíl: v ref.mezích dle věku)
- V době akutního onemocnění snížit příjem přirozené bílkoviny na 24–48 hodin na 50 % pacientovy denní dávky a nahradit chybějící bílkovinu PZLÚ bez Val, Leu a Ile, případně snížit hladiny toxických metabolitů hemodiafiltrací a zvýšit energetický příjem na 150 % DRI.

Zahraníčí (Blackburn et al., 2017; Frazier et al., 2014):

- **PZLÚ v dávce 80-90 % celkové potřeby bílkovin**
- **Dieta s omezením leucinu, valinu a isoleucinu v dávkách dle věku (viz Tabulka 3)**
- Doporučené dávky celkové bílkoviny, energie a tekutin dle věku (viz Tabulka 3)
- Monitoring: BCAA, aminogram, alloisoleucin, poměr Leu/Iso a Val/Leu, plasmatický sodík 140-145 mmol/l
- Cílové hladiny:
 - o Plasmatická hladina leucinu 75-200 µmol/l u dětí do 5 let věku a 75-300 µmol/l u pacientů nad 5 let věku
 - o Plasmatické hladiny valinu a isoleucinu 200-400 µmol/l nebo mírně nad referenční rozmezí
- Akutní management (v prvních dnech, lze i doma) – 120 % běžného energetického příjmu, Leu na 50-100 % dávky, menší dávky výživy frekventně po dobu 24 hod. Pokud není dostačující, nastupuje agresivnější léčba – až 150 % energie, PZLÚ a tekutiny, enterální výživa bez BCAA, pokud není tolerován příjem per os.
- U dospělých akutní léčba - 24-72 hod bez přirozené bílkoviny, dostatek kalorií a tekutin, případně eliminace toxických metabolitů, zvážit suplementaci kofaktorů.

6 Glutarová acidurie I. typu (GA I)

6.1 Základní charakteristika onemocnění

Glutarová acidurie I. typu (GA I) se řadí do skupiny onemocnění s názvem organické acidurie. Organické acidurie se vyznačují významnou tvorbou neurotoxických metabolitů, které způsobují oboustrannou degeneraci striata a následné neurologické postižení. Poškození striata vzniká během encefalopatických krizí vyvolaných katabolickým stavem. GA I je způsobena deficiencí enzymu glutaryl-koenzym A dehydrogenázy (GCDH), která vstupuje do katabolických drah lysinu, tryptofanu a hydroxylysinu, a následnou neschopností organismu tyto aminokyseliny zpracovat. V těle stoupají hladiny kyseliny glutarové a 3-hydroxyglutarové. Tyto sloučeniny jsou vysoce toxické pro mozek a způsobují poškození oblasti mozku zvané bazální ganglia, která regulují motoriku. Kyselina glutarová se strukturně velice podobá glutamátu, díky čemuž působí na NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory a způsobuje nerovnováhu mezi excitačními a inhibičními neurotransmitery. Postižení funkce Krebsova cyklu značí zvýšené vylučování metabolitů sukcinátu a 2-oxoglutarátu. (Bernstein et al., 2015; Honzík a Zeman, 2022; McClain et al, 2023)

GA I je vzácné onemocnění získané na základě autozomálně recesivní dědičnosti. Mutace se nachází v genu pro GCDH na 19p13.13 a bylo jich popsáno více než 290. Aby se onemocnění projevilo, musí být oba rodiče nositelé postižené alely. Poprvé byla GA I popsána v roce 1975. (Boy et al., 2023)

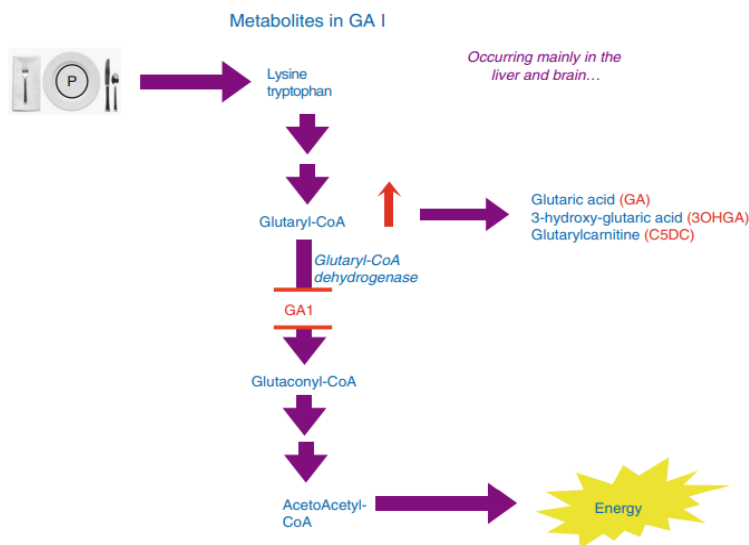
Celosvětová incidence GA I je odhadována na 1:90.000-1:120.000. V některých komunitách je incidence mnohem vyšší (i 1:250) – a to v komunitě starých Amišů v Pensylvánii, u původních obyvatel Manitoby a západního Ontaria Oji-Cree, kmene Lumbee v Severní Karolíně, irských kočovníků a afrického národa Xhosové. Tyto komunity mají též vyšší frekvenci výskytu přenašečů GA I (až 1:10) (Boy et al., 2023). Honzík a Zeman (2016) uvádějí incidenci v ČR 1:165 000, nejčastěji zjištěná mutace v české populaci je mutace c.1262>T. Tato mutace vede k záměně AMK alaninu za valin.

Mezinárodní doporučené postupy (guidelines) pro diagnostiku a léčbu pacientů s GA I se vytváří od roku 2003, první publikace byla v roce 2007 (Boy et al., 2023). Aktuálně nejnovější verze (třetí revize) doporučených postupů diagnostiky a léčby pacientů s GA I byla publikována v říjnu 2022 (Boy et al., 2023).

6.2 Patofyziologie

Enzym GCDH se nachází v mitochondriích a katalyzuje oxidativní dekarboxylaci glutaryl-koenzymu A na krotonyl-koenzym A v katabolických drahách tryptofanu, lysinu a hydroxylysinu. Mutace genu pro enzym GCDH vede k hromadění glutaryl-koenzymu A. Ten vstupuje do alternativních metabolických drah, což vede k zvýšené tvorbě kyseliny glutarové, kyseliny 3-hydroxyglutarové a glutarylkarnitinu. Tyto sloučeniny se následně hromadí

v organismu a mohou být detekovatelné v tělních tekutinách (plazmě, moči a mozkomíšním moku) a tkáních. Norma pro koncentraci glutaryl-karnitinu v krvi je dle Honzíka a Zemana (2016) 0,4 $\mu\text{mol/l}$. Na základě vylučování kyseliny glutarové do moči rozlišujeme 2 biochemické podskupiny onemocnění. Reziduální kapacita GCDH 3-30 % koreluje s nízkým vylučováním kyseliny glutarové do moči (nazýváme LE = LOW EXCRETORS), reziduální kapacita 0-2 % se pojí s vysokým vylučováním kyseliny glutarové do moči (nazýváme HE = HIGH EXCRETORS). Biochemický typ ovšem nekoreluje s klinickým průběhem, a i u LE je riziko poškození striata a rozvoje poruch motoriky. (Boy et al., 2023)



Obrázek 9 Schéma tvorby metabolitů u GA I (Bernastein, Rohr a Helm, 2015)

6.3 Klinické projevy

Většina novorozenců se rodí asymptomatická, případně rozvíjí nespecifické neurologické příznaky jako je svalová hypotonie. Typickým příznakem GA I je makrocefalie, a to až u 75 % pacientů. Makrocefalie může být přítomna již po porodu, nebo se rozvíjí během prvních 3 měsíců života, je tedy jedním z časných symptomů GA I. Pokud nedojde k časnému zahájení léčby, u 80-90 % pacientů dojde ke vzniku tzv. encefalopatické krize během prvních 3 let života. Akutní encefalopatická krize je závažný stav, vyvolaný katabolickým stavem (respirační či gastrointestinální infekce, hladovění, horečka). Tyto krize vzniklé v období vývoje mozku (ve věku 3-36 měsíců) stojí za ireverzibilním poškozením striata a za opožděním psychomotorického vývoje. Příznaky akutní encefalopatické krize mohou připomínat dětskou mozkovou obrnu. Nástup krize může být doprovázen nespecifickými příznaky jako je nevolnost, zvracení, únava, nechutenství a svalová slabost. Mezi akutní příznaky encefalopatické krize se řadí změny svalového tonu (dystonie), hypotonie, změny chování, choreatické pohyby, atetóza (pomalé, kroutivé pohyby) či svalové křeče. (Boy et al., 2023; McClain et al., 2023) Ataka bývá také spojena s Rey-like syndromem, hypoglykemií a metabolickou acidózou. Po atace encefalopatické krize se rozvíjí centrální hypotonický

syndrom, zpomaluje se psychomotorický vývoj a může se vyskytnout sekundární epilepsie (Honzík a Zeman, 2022).

Pro prognózu a výskyt neurologických symptomů je důležité, kdy byla diagnóza GA I stanovena a kdy byla zahájena terapie. Rozsáhlá studie od Heringer et al. (2016) zkoumající data od 176 evropských pacientů s GA I prokázala, že pacienti, kteří byli diagnostikováni na základě NLS, mají kratší diagnostický proces a lepší neurologický a motorický vývoj oproti skupině pacientů, u které byla diagnóza stanovena později.

Existuje několik forem onemocnění. *Early-onset* – s akutním začátkem, *insidious-onset* – s tzv. „zákeřným“ začátkem a *late onset* – s pozdním začátkem. *Insidious-onset* se projevuje až později v kojeneckém věku, dystonie je mírnější, poškození mozku se omezuje na oblast dorzolaterálního putamenu a klinicky se může projevit až po letech lézí zjištěnou magnetickou rezonancí. *Late onset* – GA I je diagnostikována až v rané dospělosti, je provázena nespecifickými příznaky jako jsou bolesti hlavy, vertigo, problémy s jemnou motorikou a abnormalitami mozku zjištěnými magnetickou rezonancí. (Boy et al., 2023)

Po 6. roce života nebyl zaznamenán nový výskyt poškození striata (McClain et al., 2023).

6.4 Diagnostika

Zcela zásadním bodem v diagnostice GA I je NLS na základě vyšetření suché kapky krve na přítomnost glutarylkarnitinu metodou MS/MS. Včasná stanovení diagnózy a zahájení léčby má neuroprotektivní vliv a z toho důvodu byla GA I v řadě zemí zařazena do programu NLS (Boy et al., 2023). Česká republika zavedla GA I do NLS v roce 2009. V případě pozitivního screeningu jde o urgentní situaci a je zapotřebí novorozence ihned vyšetřit, pátrat po symptomech jako je makrocefalie či svalová hypotonie a kontaktovat screeningovou laboratoř. Screeningová laboratoř doporučí další diagnostické testy. Pro potvrzení diagnózy se využívá vyšetření organických kyselin v moči, konkrétně kyseliny glutarové a kyseliny 3-hydroxyglutarové. To ale může být falešně negativní u pacientů s mírnější formou GA I mimo období encefalopatické krize. (Košťálová, 2024)

V průběhu encefalopatické krize je zvýšené vylučování kyseliny 3-methylglutakonové a ketolátek (Honzík a Zeman, 2016). V krvi se zvyšuje koncentrace lysinu, tryptofanu a glutarylkarnitinu, naopak hladiny volného a celkového karnitinu v krvi jsou sniženy (Honzík a Zeman, 2016).

Diagnózu lze potvrdit též na základě enzymatického vyšetření. Určuje se aktivita enzymu GCDH v izolovaných lymfocytech nebo kultivovaných fibroblastech. Molekulárně genetické vyšetření spočívá ve vyšetření genu pro GCDH (Honzík a Zeman, 2016).

6.5 Terapie

6.5.1 Základní principy terapie

Včasné zahájení terapie je zcela klíčové pro průběh onemocnění. Bez zahájení léčby pacient umírá v první dekádě života. Také se u těchto pacientů často vyskytují horečky nejasného původu (Košťálová, 2024). Včasné zahájení léčby snižuje riziko vzniku akutní encefalopatické krize a následného poškození mozku. U 80-90 % pacientů lze správnou léčbou zabránit rozvoji motorických symptomů. Pokud je diagnóza stanovena ještě před rozvojem obtíží a léčba a terapeutický plán jsou důsledně dodržovány, mohou se děti s GA I vyvíjet normálně. Pokud k diagnóze a nastavení terapie včas nedojde, obvykle dochází k ireverzibilnímu neurologickému poškození, které může trvale ovlivnit kontrolu volných svalových pohybů, a výraznému snížení délky i kvality života. (McClain et al., 2023) Systematický přehled od Boy et al. (2021) zahrnující 15 publikací o celkem 647 pacientech s GA I potvrdil, že pokud je léčba zahájena včas (to znamená na základě pozitivního novorozeneckého screeningu) a je vedena správně dle doporučení, většina pacientů zůstane asymptomatická. Programy NLS mají tedy pozitivní vliv na neurologický stav pacientů.

Léčba GA I vyžaduje spolupráci multidisciplinárního týmu odborníků ve specializovaném centru pro léčbu DPM. Tento tým by se měl kromě lékařů skládat i ze zdravotních sester, nutričních terapeutů, fyzioterapeutů, ergoterapeutů, psychologů či sociálních pracovníků. Práce multidisciplinárního týmu ve specializovaném centru zahrnuje nastavení léčby k udržení metabolické kompenzace, vytváření nutričních protokolů pro určité věkové skupiny, pravidelné edukace pacientů a jejich rodin, dostupnost nepřetržitě metabolické pohotovostní služby, pravidelné kontroly pacientů a předcházení rizik vyplývajících z léčby (např. malnutrice, neprospívání). Dochází-li pacient do centra pravidelně, významně se zvyšuje pravděpodobnost asymptomatického průběhu.

Nutriční management se skládá ze zajištění dostatečné energetické a biologické potřeby jedince. Doporučení od Boy et al. (2023) vychází z doporučení společností pro výživu regionu DACH (Německo, Rakousko a Švýcarsko), vydaných v revidovaném 2. vydání v roce 2019. Pacienti s dystonií a motorickým postižením mohou mít energetickou potřebu zvýšenou na 130-150 % DRI (Boy et al., 2023).

Pacienti s GA I vyžadují omezení příjmu lysinu ve stravě. I zde je omezení individuálně nastaveno lékařem specialistou na základě opakovaných laboratorních kontrol. Dietu lze opět vést cestou omezení přímo lysinu nebo omezeným příjmem přirozené bílkoviny. Dieta s omezením lysinu je mnohem přesnější, avšak je nutno mít na trhu dostatek potravin, analyzovaných na obsah lysinu, protože přepočítání z obsahu bílkovin je nepřesné. Přímý propočítání příjmu lysinu v analyzovaných potravinách snižuje denní variabilitu příjmu. Podle doporučení vydaného Boy et al. (2023) by denní příjem lysinu měl být v prvním půlroce života 100 mg/kg/den, mezi 7-12 měsíci 90 mg/kg/den, mezi 1. a 3. rokem 60-80 mg/kg/den a u pacientů nad 6 let 50-60 mg/kg/den. Pro doplnění potřeby aminokyselin se využívá

speciálních aminokyselinových PZLÚ bez lysinu, s omezeným obsahem tryptofanu a s navýšeným obsahem argininu. Denní potřeba příjmu AMK z PZLÚ je pak stanovena opět dle věkové kategorie. V prvním půlroce je to 0,8-1,3 g /kg/den, mezi 7. a 12. měsícem 0,8-1 g /kg/den a nad 3 roky pak 0,8 g/kg/den. Podávání mateřského mléka je u GA I podporováno, avšak je potřeba podávat odsáté/odstříkané mateřské mléko, nikoliv kojení, které nezaručuje přesné dávkování. Nejdříve by mělo být kojenci podáno PZLÚ s upraveným složením AMK a až poté mateřské mléko. Tento postup byl použit v několika studiích a je spojen s příznivým klinickým výsledkem. Mateřské mléko obsahuje 86 mg lysinu/100 g. Denní příjem tak lze jednoduše dopočítat. (Boy et al., 2023)

Arginin je semiesenciální AMK, ze stravy se ho vstřebává pouze 40 %. Arginin soutěží s lysinem o vstřebávání přes hematoencefalickou bariéru a měl by se podávat v 1,5-2násobném množství oproti lysinu (Bernstein et al., 2015).

Kohortová studie na 168 pacientech prokázala, že se degenerace striata a motorické obtíže vyskytly u 47 % pacientů na NB dietě a jen u 7 % pacientů na dietě s omezením lysinu (Strauss et al., 2020). Po 6. roce života je možné dietu zvolnit na dietu s regulovaným příjmem bílkovin, kde se preferují potraviny s přirozeně nižším obsahem lysinu (Boy et al., 2023).

Další klíčovou složkou v terapii GA I je L-karnitin. L-karnitin se uplatňuje tím, že odstraňuje toxické sloučeniny koenzymu A (CoA) – spojuje se s glutaryl-CoA za vzniku méně toxického glutarylkarnitinu. Tím se ale snižuje celkový pool CoA. Sekundární deplece karnitinu je častý jev u pacientů s GA I. Suplementace karnitinu probíhá v prvních třech letech života dávkou 100 mg/kg/den, mezi 4. a 6. rokem 50-100 mg/kg/den a po 6. roce života 30-50mg/kg/den – vše za pravidelného monitoringu hladin volného karnitinu v krvi. Jeho podávání je trvalé. (Boy et al., 2023, Honzík a Zeman, 2016)

6.5.2 Nutriční management v ČR

Základní chronickou léčbou v ČR je nastavení NB diety. Omezuje se příjem přirozené bílkoviny na 0,7–1,1 g/kg/den, dle individuální potřeby pacienta. K doplnění dalších esenciálních AMK se do diety zařazují PZLÚ bez lysinu se sníženým obsahem tryptofanu. Energetický příjem se zvyšuje na 120 % energetické potřeby, z důvodu zabránění katabolismu a rozvoje encefalopatické krize. To je zajištěno podáváním stravy se zvýšeným obsahem polysacharidů i tuků. Trvalé podávání je L-karnitinu v dávce 50–100 mg/kg/den je součástí léčby. (Honzík a Zeman, 2022)

6.5.3 Terapie při akutní dekompenzaci

Samotná chronická léčba není schopna zabránit rozvoji akutních encefalopatických krizí, proto je třeba nastavit akutní léčbu během situací s rizikem rozvoje katabolického stavu, a to zejména v prvních 6 letech života, kdy je riziko rozvoje poškození striata. Kvalita vedení akutní léčby je nejsilnějším prekurzorem neurologického výsledku pacienta. (Boy et al., 2023)

Základní principy akutní léčby jsou shrnuty v **Kapitole 3.2.**

Encefalopatická krize se může rozvinout na podkladě jakéhokoliv horečnatého onemocnění či hladovění. Alarmující příznaky jsou horečka, opakující se zvracení a průjem a neurologické příznaky (hypotonie, poruchy vědomí, podrážděnost...). Pokud tělesná teplota nepřekročí 38,5 °C, perorální příjem je zachován a jiné alarmující příznaky se nevyskytují, je možné tento stav zvládnout v domácím prostředí s pravidelnou konzultací se specializovaným centrem. Dostatečný příjem energie je zajištěn podáváním roztoku maltodextrinu per os či sondou (do 5. měsíce 10% roztok, 5.-12. měsíc 12% roztok, 1.-2. rok 15% roztok a 2-6 let 20% roztok maltodextrinu). Příkladně příjem přirozené bílkoviny se snižuje o polovinu, případně zcela zastaví na 24 hodin, poté se postupně zařazuje zpět. PZLÚ s upraveným složením AMK se podává dle nastavené chronické léčby, je-li to tolerováno. Suplementace karnitinem pokračuje dvojnásobnou dávkou. Při horečce nad 38,5 °C je vhodné podat antipyretika. Když se ani tehdy neprojeví žádné alarmující příznaky a tělesný stav pacienta se zlepší, je možné znovu zavést chronickou léčbu po 48-72 hodinách. (Boy et al., 2023)

Pokud se objeví jakékoliv alarmující příznaky, je nutné pacienta dopravit do specializovaného centra k zahájení parenterální nutriční podpory a korekce vnitřního prostředí. Zde jsou podávány infuze s glukózou (do 1 roku 12-15 g/kg/den, 1-3 roky 10-12 g/kg/den a 3-6 let 8-10 g/kg/den). Pokud je glykémie nad 8-10 mmol/l či se objeví glukosurie, přidává se do terapie inzulin. Příkladně příjem přirozené bílkoviny se zastavuje na 24-48 hodin a poté se postupně znovu zařazuje. Suplementace karnitinem pokračuje dle nastavené chronické léčby. V případě acidózy se podává hydrogenuhličitan sodný, alkalizace moči usnadňuje vylučování organických kyselin do moči. Během hospitalizace probíhá monitoring životních funkcí a metabolické kompenzace. (Boy et al., 2023)

6.5.4 Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí

Rozdíly v přístupu jsou vyznačeny tučně.

Česká republika do roku 2023 (Honzík a Zeman, 2022):

- U pacientů narozených od roku 2023 se začíná s přímým omezením lysinu v dietě dle mezinárodních guidelines.
- **Nízkobílkovinná dieta, omezení přirozené bílkoviny na 0,7–1,1 g/kg/den**
- PZLÚ bez lysinu se sníženým obsahem tryptofanu – **0,3-0,5 g/kg/den**
- **Energetický příjem nastaven na 120 % DRI**
- Celoživotní podávání je L-karnitinu v dávce **50–100 mg/kg/den**
- Suplementace vápníku
- Monitoring metabolické kompenzace: sérová hladina lysinu (cíl: 45-90 $\mu\text{mol/l}$), volný karnitin (cíl: v ref.mezích dle věku)

Zahraničí (Boy et al., 2022):

- **Pacienti s dystonií a motorickým postižením mohou mít energetickou potřebu zvýšenou na 130-150 % (Boy et al., 2023), ostatní mají mít energetický příjem dle DRI.**
- **Nízkolysinová dieta u dětí do 6 let věku**, v prvním půlroce života 100 mg/kg/den, mezi 7-12 měsíci 90 mg/kg/den, mezi 1. a 3. rokem 60-80 mg/kg/den a u pacientů nad 3 roky let 50-60 mg/kg/den
- **Pacienti nad 6 let věku: dieta s kontrolovaným obsahem přirozené bílkoviny, vyloučení potravin s vysokým obsahem lysinu, dávka celkové bílkoviny adaptovaná dle věku**
- PZLÚ bez lysinu, s omezeným obsahem tryptofanu a s navýšeným obsahem argininu: **V prvním půlroce je to 0,8-1,3 g /kg/den, mezi 7. a 12. měsícem 0,8-1 g /kg/den a nad 3 roky pak 0,8 g/kg/den**
- L-karnitin - **v prvních třech letech života dávkou 100 mg/kg/den, mezi 4. a 6. rokem 50-100 mg/kg/den a po 6. roce života 30-50 mg/kg/den**

7 Tyrosinemie I. typu

7.1 Základní charakteristika onemocnění

Tyrosinemie I. typu (HT I) se řadí do skupiny onemocnění DPM AMK. Jedná se o vzácné onemocnění. Vzniká na základě deficiencie enzymu fumarylacetoacetáthydroláza (FAH), která je součástí katabolické dráhy AMK tyrosinu. Tato deficiencie způsobuje hromadění toxických metabolitů, které poškozují játra, ledviny a nervovou soustavu. Onemocnění je získané na základě autozomálně recesivní dědičnosti. Incidence onemocnění se udává 1:100 000 – 1:120 000. V některých populacích je ale výskyt četnější. V provincii Québec je to 1:16 000 porodů. V regionu Saguenay-Lac Saint-Jean v provincii Québec je výskyt u 1 z 1850 porodů. (Singh a Tanguay, 2019) Na francouzskou populaci Kanady připadá třetina všech hlášených alel pro HT I (Angileri et al., 2015). Onemocnění bylo poprvé objeveno pediatrem Jeanem Larochellem v polovině 60. let 20. století (Tanguay, 2017).

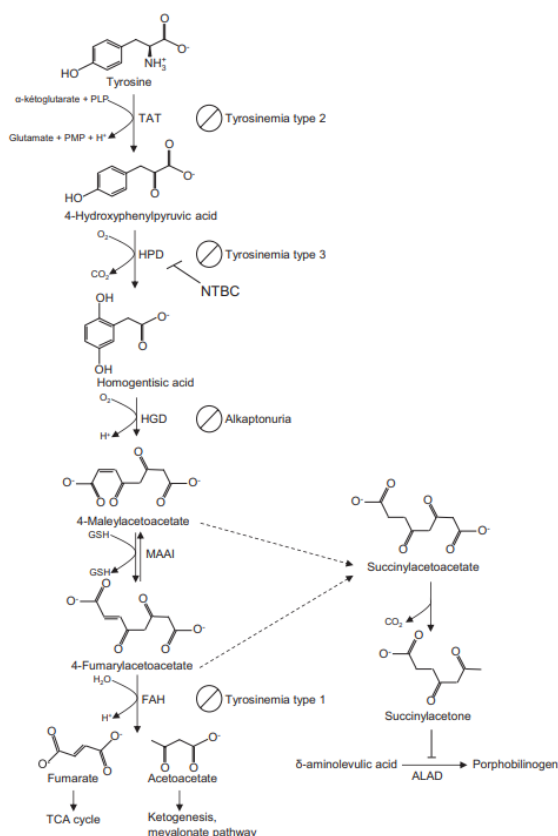
Gen pro FAH se vyskytuje na chromozomu 15q25.1. Existuje celkem 894 alel pro HT I. Nejčastější mutací pro gen FAH je splice mutace IVS12+5G>A. Tvoří 33,7 % všech alel pro HT I. (Angileri et al., 2015)

7.2 Patofyziologie

Tyrosin je aminokyselina obsažená v živočišných bílkovinách a v menší míře v rostlinných bílkovinách. Je také známá jako 4-hydroxyfenylalanin. Fenylalanin a tyrosin se liší pouze přítomností -OH skupiny na benzenovém kruhu. Tyrosin vzniká z fenylalaninu, který je jeho prekurzorem. Tyrosin se podílí na biosyntéze bílkovin, je také prekurzorem neurotransmiterů a hormonů. Podílí na syntéze adrenalinu, melaninu a tyroxinu. Fenylalanin i tyrosin se řadí mezi glukogenní a ketogenní aminokyseliny. (Tanguay, 2017)

Metabolismus tyrosinu je znázorněn na Obrázku 10. Enzym FAH je v největší míře exprimován játry a ledvinami a je zodpovědný za poslední krok metabolismu tyrosinu – přeměnu tyrosinu na fumarát a acetoacetát. Deficit toho enzymu způsobuje hromadění metabolitu fumarylacetoacetátu, který se dále metabolizuje na sukcinylaceton a maleylacetoacetát. Akumulací tyrosinu a jeho metabolitů dochází k oxidativnímu stresu a následnému poškození DNA. Poškozeny jsou zejména hepatocyty, tubulární buňky ledvin a periferní nervy. Vysoká koncentrace tyrosinu, který je prekurzorem pro tvorbu dopaminu, může ovlivnit rovnováhu hladin neurotransmiterů. (Honzík a Zeman, 2016)

„Inhibována je rovněž syntéza hemu na úrovni dehydratázy kyseliny δ -aminolevulové s příznaky, které připomínají akutní porfyrii“ (Honzík a Zeman, 2016, str. 24).



Obrázek 10 Schéma metabolismu tyrosinu a jeho možných metabolických bloků (Tanguay, 2017)

7.3 Klinické projevy

Příznaky spojené s HT1 a období jejich manifestace se liší s ohledem na formu onemocnění. Rozeznáváme formu akutní, subakutní a chronickou. Akutní forma onemocnění je nejčastější a manifestuje se po porodu v novorozeneckém či v časném kojeneckém období, obvykle do 2. měsíce věku. Klinickými projevy jsou jaterní selháním, případně hepatopatie s rizikem rozvoje cirhózy či hepatocelulárního karcinomu, hepatomegalie, splenomegalie, koagulopatie a hypoglykémie. V období stanovení diagnózy má až 75 % pacientů změny ve stavbě jater – zejména uzlovitou přestavbu a cirhózu, ale také hepatocelulární karcinom. Subakutní forma má příznaky podobné akutní formě, ale jejich manifestace je mezi 2. a 6. měsícem věku. Chronická forma se manifestuje po 6. měsíci věku. (Tanguay, 2017; Honzík a Zeman, 2016)

Kojenci s akutní formou onemocnění vykazují rychlý nástup nespecifických příznaků jako je neprospívání, zvracení, průjmy či meléna. Děti jsou hypotonické. Vyskytuje se sklon ke snadnému vzniku modřin z důvodu koagulopatie. Typický pro HT1 je také specifický zápach potu a moči po zelí – to je způsobeno kyselinou 2-hydroxybutyrovou. Též se popisuje zápach po žlutém másle způsobený kyselinou 2-oxo-4-methiolbutyrovou. Popisovány jsou rovněž renální abnormality jako je Fanconiho syndrom. Jde o poruchu funkce ledvin vedoucí k poruše tubulární resorpce iontů, cukrů a aminokyselin a následnému rozvoji tubulární acidózy,

glomerulosklerózy, nefrokalcinózy. Ztráty anorganického fosfátu vedou k rozvoji křivice. (Singh a Tanguay, 2019; Honzík a Zeman, 2016; Lebl et al., 2012)

Nejčastější neurologický projev, a to až u 40 % pacientů, je rozvoj epizod polyneuropatie. Tyto epizody se nazývají tzv. neurologické krize. Vznikají po menším infektu. Projevují se silnou bolestí nohou a břicha, zvracením, hypertonií, hypertenzí, tachykardií nebo např. ileem. Tyto epizody mohou zahrnovat sebepoškozující chování (kousání do jazyka, skřípání zubů). (Singh a Tanguay, 2019) Taktéž může u pacientů s HT1 dojít k rozvoji respiračního selhání na podkladě motorické polyneuropatie nebo k rozvoji kardiomyopatie (Honzík a Zeman, 2016).

Závažnou komplikací je možnost rozvoje hepatocelulárního karcinomu, a to i u pacientů, kteří podstupují léčbu. Může se rozvinout v jakémkoli věku (Honzík a Zeman, 2022).

7.4 Diagnostika

Klinické podezření na HT1 vzniká u kojenců, kteří během prvních 3 měsíců věku neprospívají a mají hepatomegalii. Diagnóza je stanovena na základě důkladného klinického vyšetření, odebrané anamnézy a specializovaných testů. Pro HT1 jsou typické laboratorní projevy postižení jaterních a ledvinných funkcí (hypoalbuminemie, koagulopatie, hepatopatie, glykosurie, hyperaminoacidurie, hyperfosfaturie) a vysoké hladiny metabolitů tyrosinu s močí. (Singh a Tanguay, 2019)

Potvrzení diagnózy spočívá v průkazu zvýšené hladiny tyrosinu v séru, zvýšené hladiny sukcinylacetonu v zaschlé krvi či moči a zvýšeného vylučování δ -aminolevulové kyseliny (δ -ALA) (Honzík a Zeman, 2022). Hladina α 1-fetoproteinu je důležitým markerem rozvoje hepatocelulárního karcinomu (Honzík a Zeman, 2022).

Pro definitivní potvrzení diagnózy je k dispozici molekulárně genetické vyšetření genu FAH. Diagnózu je také možné stanovit na základě snížené aktivity FAH v jaterní tkáni nebo kultivovaných fibroblastech. Tento test ale není běžně dostupný. Možná je též prenatální diagnostika pomocí detekce sukcinylacetonu a analýzy DNA v plodové vodě. (Singh a Tanguay, 2019)

HT1 je v některých zemích EU či USA zařazena do programu NLS. Screening probíhá metodou MS/MS a spočívá v průkazu sukcinylacetonu v suché kapce krve (Singh a Tanguay, 2019). V současné době není v ČR HT1 zařazena do NLS (Honzík a Zeman, 2022).

7.5 Terapie

7.5.1 Základní principy terapie

Léčba by měla být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Do roku 1992 byli pacienti s HT1 odkázáni pouze na dietní management s restrikcí fenylalaninu a tyrosinu, který zlepšoval metabolickou kompenzaci, ale nedokázal zabránit rozvoji závažných komplikací. Od roku 1992 je na trhu k dispozici látka nitisinon (přípravek Orfadin). Tato látka zabraňuje tvorbě toxických metabolitů pomocí inhibice enzymu 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, která katabolizuje metabolický krok před tvorbou fumarlylacetoacetátu. Významně tím snižuje riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu, ale také zvyšuje hladiny tyrosinu v krvi. Proto by se měl nitisinon používat v kombinaci s dietou se sníženým obsahem fenylalaninu a tyrosinu. Tato dieta se doplňuje PZLÚ se směsí esenciálních AMK bez fenylalaninu a tyrosinu. Hladiny tyrosinu, které jsou považovány za bezpečné, jsou $<400 \mu\text{mol/l}$ (norma u zdravých jedinců je $<80 \mu\text{mol/l}$). (Tanguay, 2017; Honzík a Zeman, 2022; Honzík a Zeman, 2016)

Základním principem v nutričním managementu je restrikce fenylalaninu a tyrosinu. Ty jsou pro pacienta vypočítány na mg/den nebo jako ekvivalent bílkovin v gramech/den. Obsah fenylalaninu v přirozené bílkovině je obvykle 4,5-5 %, zatímco obsah tyrosinu je obvykle o něco nižší (viz. Tabulka 3). (Tanguay, 2017)

Potravina	Phe (mg)	Tyr (mg)
Kuře	852	730
Losos	758	611
Pšenice	675	299
Vejce slepičí	728	542
Brambory rané	84	36
Paprika červená	53	28
Banán	44	27
Jablko	11	6

Tabulka 4 Obsah Phe a Tyr na 100 mg potravin (převzato dle Puda, 2018)

Dle průřezové studie (Mayorandan et al., 2014), zabývající se shrnutím principů léčby z 21 center pro léčbu tyrosinémie I. typu v Evropě, Turecku a Izraeli, je pro včasné stanovení diagnózy nutný hromadný novorozenecký screening s použitím sukcinylacetonu. Včasná léčba nitisinonem je nezbytná pro prevenci závažných komplikací, jako je selhání jater, hepatocelulární karcinom a onemocnění ledvin. Léčba musí být kombinována s omezením přirozené bílkoviny a podáváním PZLÚ. Dávka nitisinonu by měla být snížena na minimální dávku potřebnou pro dobrou metabolickou kontrolu. Lze ji podávat v jedné denní dávce pro lepší compliance pacienta. Metabolická kompenzace se posuzuje podle sukcinylacetonu (pod detekčním limitem) v zaschlé krvi nebo moči, plazmatických hladin tyrosinu ($<400 \mu\text{mol/l}$) a hladin nitisinonu v terapeutickém rozmezí ($20-40 \mu\text{mol/l}$). Nežádoucí účinky nitisinonu jsou mírné a často přechodné. Indikací k transplantaci jater je hepatocelulární

karcinom nebo neschopnost reagovat na nitisinon. Následné postupy by měly zahrnovat jaterní a ledvinové testy, nádorové markery a zobrazovací metody, oftalmologické vyšetření, krevní obraz, psychomotorické a inteligenční testy, jakož i laboratorní monitoring. (Mayorandan et al., 2014)

Transplantace jater je vhodná pro pacienty, u kterých byla HT1 diagnostikována později (tj. po 6. měsíci věku), u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a dlouhodobou elevací α 1-fetoproteinu, u pacientů s konečným stádiem jaterního selhání či u pacientů, kteří nereagují na léčbu nitisinonem. Po transplantaci jater je možné zmírnit dietu. (Tanguay, 2017; Honzík a Zeman, 2016)

7.5.2 Nutriční management v ČR

V ČR je u pacientů s HT 1 nastavována dieta se sníženým obsahem přirozené bílkoviny (0,4–0,6 g/kg/den). Tato dieta se doplňuje PZLÚ se směsí esenciálních AMK bez fenylalaninu a tyrosinu v dávce 0,5–0,8 g. Využívá se preparátů s názvem Milupa Tyr 1 Mix; Milupa Tyr 2 Secunda, Milupa Tyr 3 Advanta, XPhen Tyr Analog a PT-AM 1,2,3. Vápník je suplementován dávkou 250–500 mg/den. Doporučené rozmezí hladin tyrosinu, které by mělo být dodrženo, je 200–400 μ mol/l. Nitisinon (preparát Orfadin) je podáván v dávce (0,5–1 mg/kg/den), v případě rozvinutého jaterního selhání lze začít s dávkou 2 g/kg/den. (Honzík a Zeman, 2022; Honzík a Zeman, 2016; Honzík, 2008)

7.5.3 Terapie při akutní dekompenzaci

Základní principy akutní terapie shrnuje **Kapitola 3.2**. U pacientů s HT1 může být v akutním stavu přítomna hepatopatie, koagulopatie, hypoglykémie a jaterní selhávání s možnou progresí do multiorgánového selhání. Péče by měla být zaměřena na zvládnutí těchto život ohrožujících projevů. Může zahrnovat ventilační a oběhovou podporu. K udržení normoglykémie a snížení produkce δ -ALA se podává parenterálně glukóza v 1,5–2násobku běžné dávky. δ -ALA je spojena s neurologickými krizemi a stimuluje omezení katabolismu tyrosinu. Podobně by mělo být zváženo podávání čerstvé zmrazené plazmy a vitamínu K (ke korekci koagulopatie). Může být nutná léčba metabolické acidózy. Nitisinon se podává v dávce 1 mg/kg/den. Odpověď na nitisinon je obvykle rychlá a hladina sukcinylacetonu v moči by se měla normalizovat po 24 hodinách, přičemž klinická odpověď se dostaví do 1 týdne. Pokud nedojde ke zlepšení nebo pokud je pacient v akutním závažném selhání jater, dávka by měla být zvýšena na 2 mg/kg. Pokud nedojde k odpovědi přibližně po 1 týdnu po léčbě nitisinonem, je třeba zvážit transplantaci jater. V případech přetrvávající závažné koagulopatie a/nebo encefalopatie může být nutné začít s těmito úvahami již po 2–3 dnech. NB dieta by měla být podávána nejpozději po 36–48 hodinách. Minimální dávka, kterou by měl pacient dostávat, je 0,25–0,5 mg přirozené bílkoviny na kilogram hmotnosti za den, a to i v případě, že se jedná o totální parenterální výživu. To se děje z důvodu snahy o zabránění proteinovému katabolismu se stimulací tyrosinové katabolické dráhy. (Chinsky, 2017)

7.5.4 Porovnání guidelines k managementu v ČR a zahraničí

Rozdíly v přístupu jsou vyznačeny tučně.

Česká republika (Honzík a Zeman, 2022):

- **Novorozenecký screening se neprovádí**
- **Dieta se sníženým obsahem přirozené bílkoviny (0,4–0,6 g/kg/den)**
- PZLÚ se směsí esenciálních AMK bez fenylalaninu a tyrosinu v dávce 0,5-0,8 g/kg/den
- Vápník je suplementován dávkou 250-500 mg/den.
- Doporučené rozmezí hladin tyrosinu, které by mělo být dodrženo, je 200-400 $\mu\text{mol/l}$.
- Nitisinon (Orfadin) je podáván **v dávce (0,5–1 mg/kg/den)**, v případě rozvinutého jaterního selhání lze začít s dávkou 2 g/kg/den (Honzík a Zeman, 2022).
- Transplantace jater u pacientů s dg. po 6-měsíci věku, u pacientů nereagujících na nitisinon, s hepatocelulárním karcinomem
- **Monitoring:** S-tyrosin (cíl: 300-400 $\mu\text{mol/l}$), S-fenylalanin (cíl: >40 $\mu\text{mol/l}$), sukcinylaceton (cíl: <0,6 $\mu\text{mol/l}$), hladina nitisinonu (cíl: 20-50 $\mu\text{mol/l}$)

Zahraníčí (Chinsky et al., 2017; van Ginkel et al., 2019):

- **Doporučuje se novorozenecký screening.**
- Doporučené hladiny tyrosinu <400 $\mu\text{mol/l}$, **sukcinylacetonu (pod detekčním limitem) terapeutické rozmezí hladin nitisinonu (20-40 μM)**
- Nitisinon **v dávce 1 mg/kg/den**, v případě akutního selhání jater se doporučuje začít s dávkou 2 mg/kg/den, chronická léčba u stabilních pacientů lze někdy jen **0,36–0,6 mg/kg/den**.
- **Restrikce fenylalaninu a tyrosinu (přesné dávky nejsou určeny, titrují se k dosažení a udržení plasmatické hladiny Tyr 200-600 $\mu\text{mol/l}$ a Phe hladiny 20–80 $\mu\text{mol/l}$).**
- Energetický příjem u kojenců 120 kcal/kg/den, celková bílkovina 3.5 g/kg k prevenci katabolismu
- Transplantace jater u pacientů s dg. po 6-měsíci věku, u pacientů nereagujících na nitisinon, s hepatocelulárním karcinomem
- Doporučuje se pravidelně sledovat krevní obraz, aminogram, jaterní funkce, hladiny α -fetoproteinu.

PRAKTICKÁ ČÁST

8 Metodika a cíle práce

8.1 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce bylo propočítat příjem limitujících aminokyselin u pacientů s vybranými DPM AMK a porovnat jej s guidelines a následně posoudit, zda čeští pacienti s DPM AMK mají metabolickou kompenzaci vyhovující evropským guidelines i přesto, že dodržují dietu s omezením celkové přirozené bílkoviny, nikoli s omezením pouze konkrétní limitující aminokyseliny v jídelníčku.

Sekundárními cíli práce bylo porovnat u sledovaných pacientů i příjem celkové energie a nelimitujících makroživin s doporučeními vzhledem k jejich aktuální antropometrii. Sekundárním cílem práce rovněž bylo zmapovat aktuální možnosti propočtu obsahu jednotlivých aminokyselin v potravinách a posoudit, jaká opatření je potřeba provést, aby bylo realizovatelné změnit nutriční management z propočtu příjmu přirozené bílkoviny na propočet příjmu limitující aminokyseliny.

8.2 Design výzkumu

Byla provedena analytická retrospektivní studie. U vybraných pacientů byl zpětně proveden propočet obsahu vybraných aminokyselin (tyrosinu, fenylalaninu, leucinu, methioninu a lysinu), makronutrientů (bílkovin, sacharidů a tuků) a obsahu energie v jídelním záznamu odevzdaném do nutriční ambulance Metabolického centra KPDPM.

U pacientů byla sbírána data o věku, pohlaví (F – žena, M – muž), výšce (do 2 let věku délce) uváděné v cm, hmotnosti uváděné v kg a Body Mass Indexu (index tělesné hmotnosti, BMI) – u dětí mladších 2 let je místo BMI uveden poměr hmotnosti k délce. Percentilové grafy byly vytvořeny pomocí programu RůstCZ, vytvořeného Státním zdravotním ústavem.

Příjem energie a nelimitujících makroživin (sacharidů a tuků) byl u zkoumaných DPM AMK zhodnocen dle referenčních hodnot pro příjem živin dle zemí DACH přeložené Společností pro výživu (Stránská a Andělová, 2011; Stránská a Stránský, 2018), případně dle ordinace lékaře či nutričního terapeuta (bylo-li nastaveno).

Příjem limitujících aminokyselin byl u dostupných dat propočten podle informací na obalu potravin, Potravinových tabulek výživových hodnot vydaných Národním sdružením PKU a jiných DMP (Puda, 2018), podle tabulek Výskumného ústavu potravinářského SK (Výskumný ústav potravinářský, 2000), z webu traditionaloven.com a z databáze FoodData Central spravované United States Department of Agriculture (USDA, Americké ministerstvo zemědělství). V některých případech bylo využito procentuálního přepočtu dle složení

výrobku. U nedostupných dat byl proveden přepočít z obsahu bílkovin dle zvyklosti Metabolického centra – 1 g bílkoviny náleží 40 mg fenylalaninu a 25 mg methioninu. Pro lysin, leucin a tyrosin není stanoven oficiální přepočít. Proto byl u potravin, kde chyběla informace o obsahu těchto AMK, proveden přepočít podle podílu jednotlivých AMK na 1 g bílkoviny příbuzné potraviny, u které byl obsah těchto AMK znám. Tohoto postupu bylo využito nejčastěji u NB potravin, výrobků z obilovin, mléčných produktů nebo některých druhů ovoce či zeleniny.

U jídelních záznamů GA I a MSUD byly jako primární zdroj k propočtu obsahu AMK, makroživin a energetické hodnoty využity tabulky slovenského Výskumného ústavu potravinářského (2000). U homocystinurie a tyrosinémie I. typu byly jako primární zdroj dat využity Potravinové tabulky výživových hodnot vydaných Národním sdružením PKU a jiných DMP (Puda, 2018).

Následně byl příjem porovnán s guidelines pro terapii těchto DPM, stejně tak byla porovnána metabolická kompenzace pacientů s guidelines.

8.3 Průběh výzkumu

V tomto výzkumném šetření byla data získána ze zdravotnické dokumentace pacientů z ambulance dědičných poruch metabolismu (Metabolického centra) pomocí nemocničního informačního systému Médea a z odevzdaných záznamů jídelníčků získaných z fyzické dokumentace Metabolického centra. Informace o antropometrických parametrech a o metabolické kompenzaci byly získány z dat běžných ambulantních prohlídek v Metabolickém centru, časově korespondujících s odevzdaným záznamem jídelníčku.

Výzkum probíhal v ambulanci Metabolického centra na adrese Ke Karlovu 455/2, 128 08, Praha 2, Areál DAK (budova E1a, přízemí) od ledna 2024 do dubna 2024.

Bylo vybráno 5 pacientů s glutarovou acidurií (E72.3), 6 pacientů s leucinózou (E71.0), 3 pacienti s tyrosinémií I. typu (E70.2) a 5 pacientů s homocystinurií (E72.1) ve věku 7 měsíců - 24 let, kteří pravidelně docházeli na kontroly do Metabolického centra KPDPM a odevzdali správně vyplněný monitoring stravy za 2-3 dny. Nízký počet pacientů zařazených do studie je dán tím, že tyto diagnózy jsou zařazeny na seznam vzácných onemocnění, a pacientů s těmito diagnózami není mnoho. Původním záměrem projektu bylo zahrnout do projektu alespoň 5 pacientů u každého onemocnění, což v případě HT1 nebylo možné pro příliš nízký celkový počet pacientů a chybějící záznamy stravy u některých z nich. Dále bylo původně plánováno zahrnout do výzkumu pouze pacienty ve věku 1-18 let. Pro nedostatečný počet pacientů s kompletními daty byla věková hranice pro zahrnutí do výzkumu rozšířena o děti ve věku 6-12 měsíců a dospělé.

Do výzkumu byli zařazeni pacienti s některým z výše uvedených DPM AMK, kteří vyjádřili informovaný souhlas a měli v době klinické a laboratorní kontroly v Metabolickém centru odevzdaný záznam jídelníčku.

Z výzkumu byli vyřazeni pacienti, kteří nesouhlasili se zařazením a kteří buď neměli kompletní odevzdaný záznam jídelníčku nebo neměli v době odevzdání jídelníčku zároveň klinickou a laboratorní kontrolu.

Pro zpracování dat a tvorby grafů a tabulek byly využity program Microsoft Excel a aplikace RůstCZ vytvořená Státním zdravotním ústavem (Státní zdravotní ústav, 2012).

Doporučené dávky limitující živiny, energie a ostatních makroživin byly u pacientů buď stanoveny ordinací specializovaného lékaře Metabolického centra nebo jsme pro jejich stanovení využili DRI pro zdravou populaci dle věku. Pro snadnější porovnání jsme skutečný příjem i DRI vypočetli na hmotnost pacienta. U tuků a sacharidů jsme vycházeli (pokud lékař neurčil jinak) z referenčních dávek DACH (2019), které stanoví pro jednotlivé věkové kategorie doporučený podíl celkové energie z tuků. Dávka sacharidů je pak vypočtena ze zbývající energie po odečtení příjmu energie z bílkovin (přirozených i z PZLÚ) a tuků.

8.4 Etika výzkumu

Výzkumný projekt byl schválen Etickou komisí VFN dne 18. 1. 2024 s číslem jednacím 192/23 S-IV (viz Příloha 1). Pacienti a jejich zákonní zástupci byli osloveni prostřednictvím e-mailu se žádostí o schválení jejich zahrnutí do projektu. Pacientům byl dán neomezený čas na vyjádření souhlasu a do projektu byli zařazeni pouze pacienti, kteří sami nebo prostřednictvím svých zákonných zástupců vyjádřili souhlas se zapojením do výzkumu. Pro pacienty nepředstavovalo zapojení do výzkumu žádné vyšetření navíc, byla pouze využita a anonymizována data ze zdravotnické dokumentace. Informační list a informovaný souhlas jsou přiloženy jako Přílohy 3-7 této práce.

9 Výsledky výzkumu

9.1 Glutarová acidurie

9.1.1 Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení

Přehled antropometrických dat u pacientů s GA1 shrnuje Tabulka 5.

Pacient	Věk	Pohlaví	Výška/Délka	Hmotnost	BMI / hmotnost k délce	Obvod hlavy
GA1_F_1	0,61	F	71 cm	8,855 kg	17,57	44 cm
GA1_F_2	5,26	F	114,2 cm	25,4 kg	19,5	51,3 cm
GA1_F_2	5,6	F	115,5 cm	26 kg	19,5	51,3 cm
GA1_F_3	0,56	F	73,8 cm	11,82 kg	21,7	45,2 cm
GA1_M_1	17,89	M	172 cm	64 kg	21,63	neměřeno
GA1_M_2	2,96	M	93 cm	12 kg	21,63	51 cm

Tabulka 5 Přehled antropometrických dat – GA1

Vysvětlivky: BMI – body mass index

9.1.2 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů

Tabulka 6 shrnuje data o příjmu energie, nelimitujících makronutrientů a DRI.

pacient	T (g/kg)	DRI (g/kg)	S (g/kg)	DRI/ordinace (g/kg)	E (kcal/kg)	DRI (kcal/kg)
GA1_F_1	3,3	3,5 - 4,5	10,6	11,9	73,7	90
GA1_F_1	3,7	3,5 - 4,5	10,4	11,9	79,4	90
GA1_F_2	2,3	3-3,9	8,3	11,6	58,8	78
GA1_F_2	3,4	3-3,9	8,3	11,6	69,1	78
GA1_F_2	2	2-2,6	8,9	8,8	59,4	58,5
GA1_F_3	2,4	2,6-3,4	8,3	9,8	58,4	67,5
GA1_F_3	2,6	2,6-3,4	8,3	9,8	61,4	67,5
GA1_F_3	2,6	2,6-3,4	8,9	9,7	63,5	67,5
GA1_M_1	1,7	1,3	5,6	5,6	40	39
GA1_M_1	1,9	1,3	6,4	5,6	45,5	39
GA1_M_2	1,3	3-4	11,4	14,3	63,7	91
GA1_M_2	2	3-4	11,6	14,3	70,2	91
GA1_M_2	4	3-4	12	14,3	92,7	91

Tabulka 6 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - GA 1

Vysvětlivky: T – tuky; DRI – daily reference intake (doporučený referenční příjem); S – sacharidy; E – energie.

9.1.3 Přehled příjmu limitujících živin

Následující Tabulka 7 shrnuje příjem limitujících živin. Guidelines pro příjem lysinu jsou v tabulce uvedeny dle Boy et al. (2022).

pacient	lysín (mg)	lysín (mg/kg)	lysín guidelines (mg/kg)	PB (g)	ordinace lékaře	PB (g/kg)	CB (g)	CB (g/kg)
GA1_F_1	679,7	76,7	100	10,8	do 10,5 g PB	1,2	14,7	1,7
GA1_F_1	593,4	67	100	10	do 10,5 g PB	1,1	15,6	1,7
GA1_F_2	522	20,6	50-60	8,7	do 9,5 g PB	0,3	29,5	1,2
GA1_F_2	459,7	18,1	50-60	9	do 9,5 g PB	0,4	29,2	1,2
GA1_F_2	556,2	21,4	50-60	10,7	do 9,5 g PB	0,4	34,8	1,3
GA1_F_3	835,3	70,7	100	9,1	do 10,5 g PB	0,8	12,6	1,1
GA1_F_3	961,9	81,4	100	10,2	do 10,5 g PB	0,9	13,7	1,2
GA1_F_3	836,7	70,8	100	9,4	do 10,5 g PB	0,8	14,8	1,3
GA1_M_1	2305,8	36	50-60	36,15	do 35 g PB	0,6	57,8	0,9
GA1_M_1	2391,6	37,37	50-60	36,1	do 35 g PB	0,6	57,8	0,9
GA1_M_2	296,5	24,7	60-80	7,1	do 9 g PB	0,6	17,9	1,5
GA1_M_2	409,7	34,14	60-80	7,6	do 9 g PB	0,6	18,4	1,5
GA1_M_2	611,9	50,9	60-80	9,5	do 9 g PB	0,8	20,3	1,7

Tabulka 7 Příjem limitujících živin - GA 1

Vysvětlivky: PB - přirozená bílkovina, CB - celková bílkovina

9.1.4 Metabolická kompenzace

Následující Tabulka 8 shrnuje data o metabolické kompenzaci sledovaných pacientů s GA 1. Referenční hodnoty pro volný karnitin byly čerpány z Datového standardu Ministerstva zdravotnictví (Ministerstvo zdravotnictví, 2024).

pacient	Odběr	S-lysín	S-karnitin V	S-karnitin C
GA1_F_1	02/21	36 $\mu\text{mol/l}$	55 $\mu\text{mol/l}$	89 $\mu\text{mol/l}$
GA1_F_2	06/21	82 $\mu\text{mol/l}$	52,4 $\mu\text{mol/l}$	71,0 $\mu\text{mol/l}$
GA1_F_2	10/21	100 $\mu\text{mol/l}$	11,40 $\mu\text{mol/l}$	54,90 $\mu\text{mol/l}$
GA1_F_3	10/22	98 $\mu\text{mol/l}$	100 $\mu\text{mol/l}$	162 $\mu\text{mol/l}$
GA1_M_1	11/22	77 $\mu\text{mol/l}$	31,1 $\mu\text{mol/l}$	55,2 $\mu\text{mol/l}$
GA1_M_2	12/23	91 $\mu\text{mol/l}$	62,3 $\mu\text{mol/l}$	72,4 $\mu\text{mol/l}$

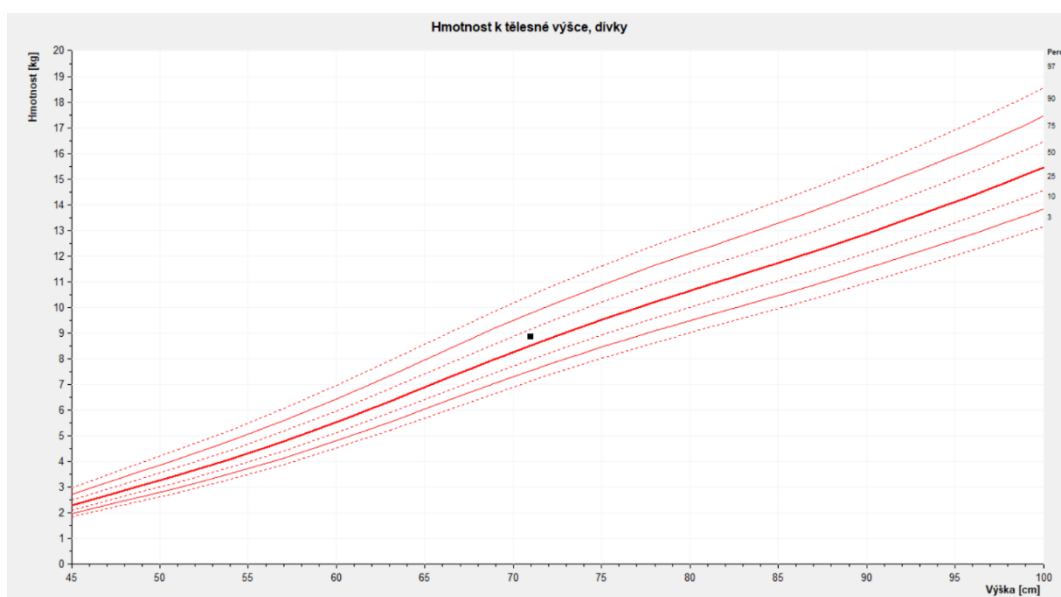
Tabulka 8 Metabolická kompenzace pacientů – GA 1

Vysvětlivky: S-lysín - sérová hladina lysinu; S-karnitin V - sérová hladina volného karnitinu; S-karnitin C - sérová hladina celkového karnitinu.

9.1.5 Hodnocení

Percentilové pásmo Centile channel	Hodnocení Classification
97 <	obézní / obese
90 - 97	nadměrná hmotnost / overweight
75 - 90	robustní / plump
25 - 75	proporcionální / proportionate
10 - 25	štíhlé / thin
< 10	hubené / underweight

Obrázek 11 Hodnocení BMI a hmotnosti k výšce dle percentilových grafů, převzato dle Vignerová et al., 2006)



Obrázek 12 Percentilový graf GA1_F_1

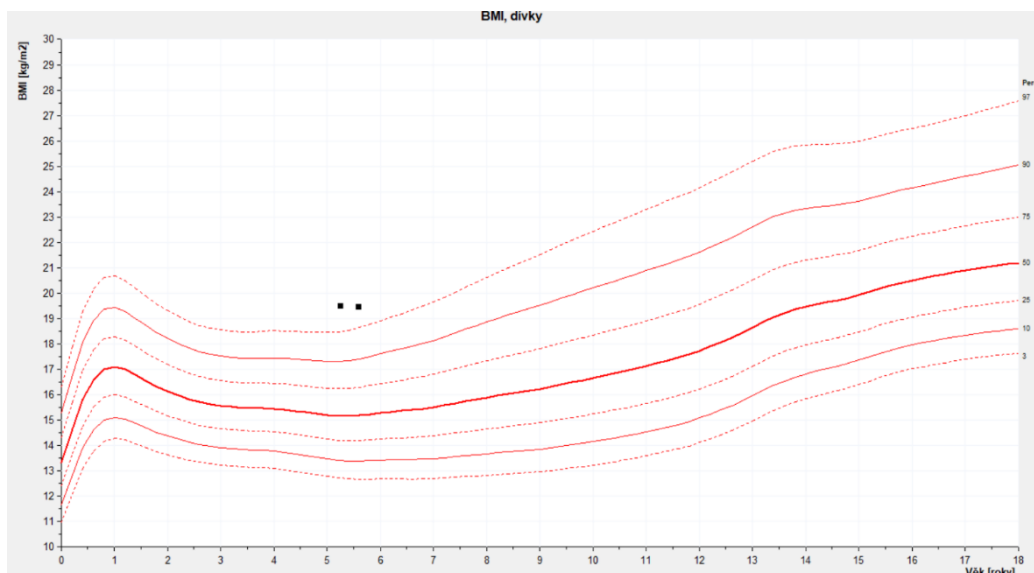
Pacientka GA1_F_1 - 7měsíční dívka, se zavedenými příkrmy. V období se 12/21 pohybovala na 64. percentilu hmotnosti k tělesné délce. Dle Vignerové et al. (2006) byla proporcionální a měla odpovídající váhu pro svůj věk. Na základě analýzy 2denního jídelníčku z období 11/21 pacientka ujedla pouze 82-88 % DRI pro příjem energie, také příjem sacharidů byl nedostatečný (87,4-89 % DRI). Příjem tuků byl 94-105 % DRI.

Lékařem byla u pacientky ordinována dieta do 10,5 g přirozené bílkoviny (PB), což odpovídalo 1,19 g/kg. V prvním analyzovaném dni pacientka ujedla 10,81 g PB (1,22 g/kg), ve druhém dni 9,99 g (1,13 g/kg). Přípravkem Anamix Infant GA (200-280 ml) byl doplněn příjem ostatních AMK na celkový příjem bílkovin 1,7 g/kg a den. Z PZLÚ ujedla 0,44 g/kg a 0,63 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře - Energetický příjem byl nižší, než doporučených 120 % DRI. Pacientka přijímala více PB než doporučení (0,7-1,1 g/kg), ale 1 den méně a 1 den více oproti ordinaci lékaře (odchylka +/- 3-4,9 % od ordinace, která činila 1,19 g/kg). Doporučení pro příjem AMK z PZLÚ splnila, až lehce překročila.

Porovnání se zahraničními guidelines (Boy et al., 2022) - Příjem lysinu byl nižší než doporučení (76,7 mg/kg a 67 mg/kg oproti 100 mg/kg). Z PZLÚ ujedla méně, než je doporučení 0,8-1,3 g/kg pro její věkovou kategorii.

Metabolická kompenzace – Sérová hladina lysinu byla nižší (36 $\mu\text{mol/l}$) než rozmezí cílových hodnot (cíl: 45-90 $\mu\text{mol/l}$). Volný karnitin byl nad referenčním rozmezím (55 $\mu\text{mol/l}$) pro věk pacientky (26,9-49,0 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 13 Percentilový graf GA1_F_2

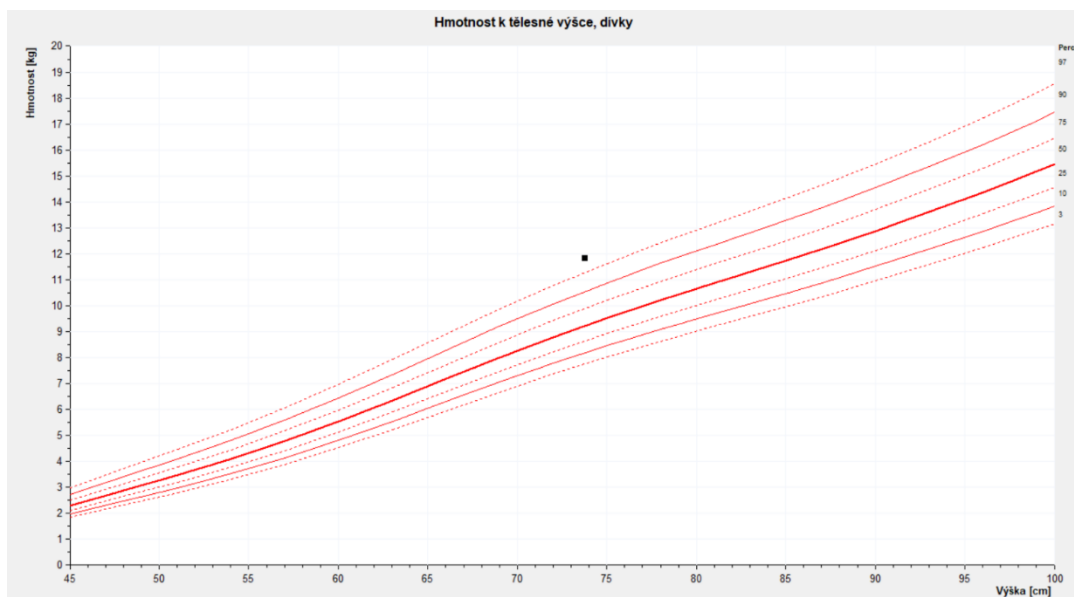
Pacientka GA1_F_2 - dívka ve věku 5 let 3 měsíce až 5 let a 7 měsíců. V období 06/21-10/21 byla na 99. percentilu BMI, tj. v pásmu obezity. Obezita pacientky byla řešena dlouhodobě. V období 07/21 bylo doporučeno snížit kalorický příjem na DRI na 75. percentil BMI (58,5 kcal/kg) a matka dostávala rozepsané vzorové jídelníčky. V záznamech zaslaných matkou nebyla zcela dodržena ordinace energie (ve 2 dnech nižší příjem 75,4-88,5 % DRI, v 1 dni odpovídající příjem). Příjem tuků byl 1 den 76,7 % DRI, 2 dny odpovídal DRI. Příjem sacharidů byl ve 2 dnech nižší (71,6 % DRI) a v 1 dni odpovídal DRI.

Ordinace lékaře pro příjem PB byla 9,5 g (0,4 g/kg na 75. percentil BMI). V 3/21 a 6/21 měla pacientka v obou propočtených dnech **nedostatečný příjem PB** - pouze 8,72 g (0,37 g/kg) a 8,95 g (0,38 g/kg). V období 10/21 byla ordinovaná dávka **PB překročena** (10,7 g, tzn. 0,46 g/kg). Bílkovina byla doplněna PZLÚ na celkový příjem 1,2-1,3 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – **Energetický příjem byl nižší**, než doporučení a ordinace lékaře. **Ordinované omezení PB bylo přísnější než doporučení, pacientka nesplnila ordinaci** buď ve smyslu nedostatečného nebo nadměrného příjmu PB. **Příjem BE z PZLÚ byl vyšší** než doporučení (0,8-0,9 g/kg oproti doporučení 0,3-0,5 g/kg).

Porovnání se zahraničními guidelines (Boy et al., 2022) – **Příjem lysinu byl nižší** než doporučení pro její věkovou kategorii (18,1-21,4 mg/kg oproti 50-60 mg/kg). **Doporučení pro příjem BE z PZLÚ bylo dodrženo.**

Metabolická kompenzace – Sérová hladina lysinu byla v 06/21 v rozmezí cílových hodnot (82 $\mu\text{mol/l}$, cíl: 45-90 $\mu\text{mol/l}$), v 10/21 byla vyšší (100 $\mu\text{mol/l}$). Hladina volného karnitinu byla v 6/21 v normě (52,4 $\mu\text{mol/l}$, referenční rozmezí 24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$), v 10/21 byla snižená (11,4 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 14 Percentilový graf GA1_F_3

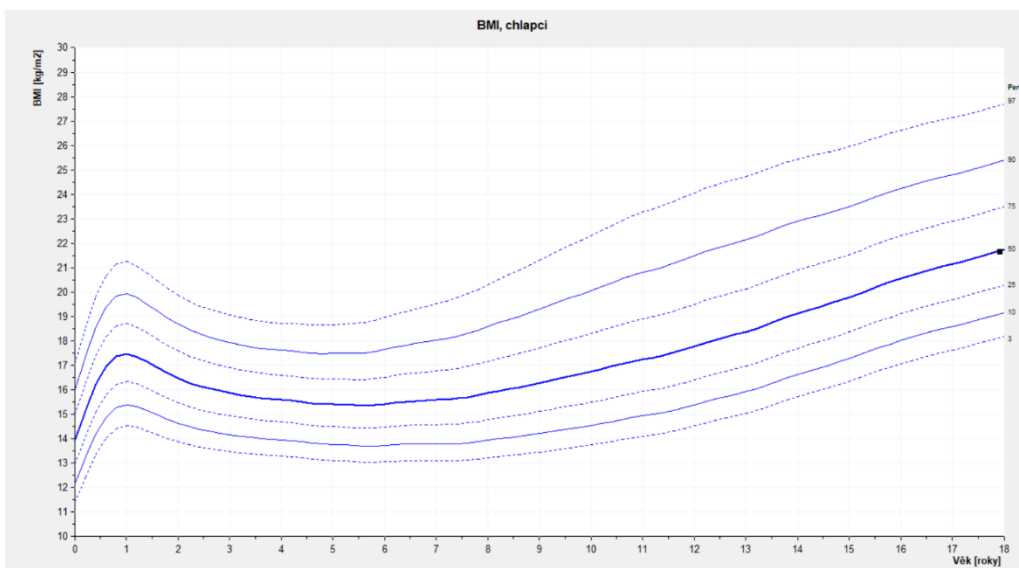
Pacientka GA1_F_3 - 7měsíční dívka se zavedenými příkrmy. Její hmotnost k délce byla na 99. percentilu, tj. v pásmu obezity. Bylo ordinováno snížení energetického příjmu na DRI pro 75. proporční percentil. Nyní je již proporčně na 65. percentilu (hmotnost i délka jsou nad 90. percentilem).

V analyzovaných 3 dnech **byl příjem energie nižší, než ordinovaný** (87-94 % ordinovaného). Příjem tuků se pohyboval těsně pod dolní hranicí DRI pro tuky (90-98 % DRI), příjem sacharidů byl nedostatečný (84,7-91,8 % DRI). **Ordinace lékaře** pro příjem přirozené bílkoviny byla **do 10,5 g PB** (1,06 g/kg na 75. proporční percentil). **Příjem PB nebyl v jídelním záznamu dodržen, byl ve všech sledovaných dnech nižší** (9,13 g 10,15 g a 9,41 g, což odpovídalo 0,8-0,9 g/kg). Celková bílkovina byla doplněna PZLÚ na 1,1-1,3 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – **Energetický příjem byl nižší** než doporučení i ordinace lékaře. **Omezení PB bylo dodrženo, ale příjem byl nižší než ordinovaný. Příjem BE z PZLÚ odpovídal doporučení i ordinaci.**

Porovnání se zahraničními guidelines (Boy et al., 2022) – **Příjem lysinu byl nižší** než doporučení pro její věkovou kategorii (70,7-81,4 mg/kg oproti 100 mg/kg). **Doporučení pro příjem BE z PZLÚ nebylo dodrženo, příjem z PZL byl významně nižší. Energetický příjem byl nižší.**

Metabolická kompenzace – Sérová hladina lysinu byla vyšší (98 $\mu\text{mol/l}$, cíl: 45-90 $\mu\text{mol/l}$), než rozmezí cílových hodnot. **Volný karnitin byl nad referenčním rozmezím** pro věk pacientky (100 $\mu\text{mol/l}$, rozmezí 26,9-49,0 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 15 Percentilový graf GA1_M_1

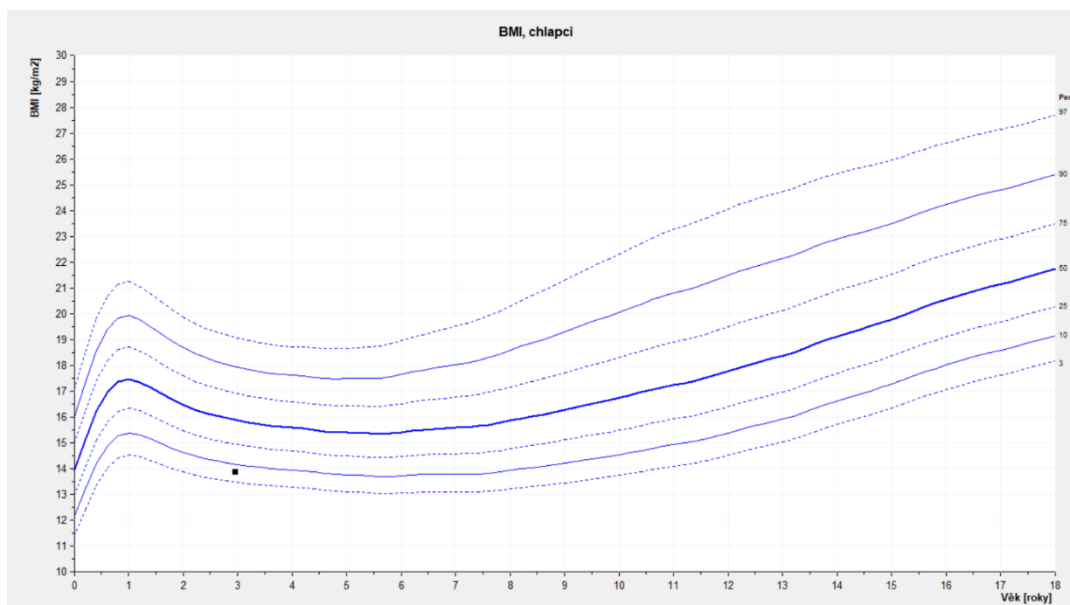
Pacient GA1_M_1, téměř 18letý chlapec, se v období 11/22 pohyboval na 49. percentilu BMI, tj. v pásmu proporcionality a měl odpovídající váhu pro svůj věk. Příjem energie odpovídal 98-116 % DRI. Příjem tuků byl vyšší (130-146 % DRI) a příjem sacharidů byl v analyzovaném období dostačující až zvýšený ve srovnání s DRI (100-114 % DRI).

Příjem PB byl lékařem omezen na 35 g (0,55 g/kg), v analyzovaných 2 dnech **ordinace mírně překročena** (příjem 36 g, tzn. 0,56 g/kg). Příjem celkové bílkoviny byl doplněn o 36 g Milupa GA 2 Prima na celkových 0,9 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními – **Energetický příjem byl nižší** oproti doporučení. **Ordinované omezení PB je přísnější než doporučení (0,7-1,1 g/kg), pacient ordinaci mírně překročil, ale jeho příjem byl stále nižší než doporučení. Příjem PZLÚ odpovídá doporučením.**

Porovnání se zahraničními guidelines (Boy et al., 2022) – **Pacient přijal nižší množství lysinu (36-37,4 mg/kg) než doporučují guidelines (50-60 mg/kg). Také příjem BE z PZLÚ byl výrazně nižší než doporučení (0,8 g/kg, pacient přijal pouze 0,34 g/kg). Příjem energie byl v souladu s guidelines.**

Metabolická kompenzace – **Sérová koncentrace lysinu (77 μmol/l, cíl: 45-90 umol/l) odpovídá cílovému rozmezí hodnot. Volný karnitin byl v referenčním rozmezí pro věk pacienta (31,1 μmol/l, doporučené rozmezí 25,4-54,1 μmol/l).**



Obrázek 16 Percentilový graf GA1_M_2

Pacient GA1_M_2, téměř 3letý chlapec, se v období 02/24 pohyboval na 6. percentilu BMI. Podle klasifikace Vignerové et al. (2006) byl klasifikován jako hubený a neprospíval. U pacienta došlo k propadu v BMI po akutní dekompenzaci se strokem a následným psychomotorickým regresem včetně zhoršené schopnosti přijímat per os stravu. Za poslední hospitalizace v 02/24 bylo provedeno nutriční konzilium a doporučeno zavedení PEG. Z analýzy jídelníčku vyplývá, že pacient přijal 44-131 % dolní hranice DRI pro příjem tuků a 70-101 % DRI pro příjem energie. Příjem sacharidů byl 79,7-83,9 % DRI.

Ordinace lékaře byla omezení příjmu PB do 9 g (0,75 g/kg). Analyzovaný třídní jídelní záznam byl z období hospitalizace (02/24), kdy pacient ujedl 7,06 g (0,59 g/kg), 7,55 g (0,63 g/kg) a 9,52 g (0,79 g/kg). Příjem celkové bílkoviny byl doplněn o 18 g preparátu Milupa GA 2 Prima na celkových 1,5-1,7 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – Energetický příjem byl ve dvou dnech výrazně nižší než doporučení, v 1 dni o 11 % vyšší. Příjem BE z PZLÚ byl vyšší než doporučení, ale odpovídal ordinaci. Omezení PB bylo ve 2 dnech přísnější než doporučení i ordinace, v 1 dni splnilo doporučení, ale překročilo ordinaci lékaře.

Porovnání se zahraničními guidelines (Boy et al., 2022) – Příjem lysinu byl nižší než doporučení pro jeho věkovou kategorii (24,7-50,9 mg/kg oproti 60-80 mg/kg). Příjem BE z PZLÚ byl dle doporučení. Energetický příjem byl nižší.

Metabolická kompenzace – Sérová hladina lysinu byla vyšší (91 $\mu\text{mol/l}$, cíl: 45-90 $\mu\text{mol/l}$) než rozmezí cílových hodnot, pacient byl však těsně po odeznění akutního infektu. Volný karnitin byl v referenčním rozmezí pro věk pacienta (62,3 $\mu\text{mol/l}$, doporučené rozmezí 24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).

9.2 MSUD

9.2.1 Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení

Přehled antropometrických dat u pacientů s MSUD shrnuje Tabulka 9.

Pacient	Věk	Pohlaví	Výška/Délka	Hmotnost	BMI / hmotnost k délce	Obvod hlavy
MSUD_F_1	1,79	F	88 cm	13,3 kg	17,17	50 cm
MSUD_F_2	1,25	F	80,4 cm	11,42 kg	17,67	44,8 cm
MSUD_F_3	4,88	F	107,6 cm	15,8 kg	13,6	49 cm
MSUD_F_3	5,17	F	109,7 cm	16,6 kg	13,8	49 cm
MSUD_F_3	5,42	F	112 cm	16,6 kg	13,2	49 cm
MSUD_M_1	3,1	M	96 cm	14,2 kg	15,4	50,5 cm
MSUD_M_1	3,49	M	98 cm	14,1 kg	14,7	50,5 cm
MSUD_F_4	3,49	F	103 cm	23,2 kg	21,87	52,4 cm
MSUD_M_2	1,43	M	88,5 cm	16 kg	21,89	48,5 cm

Tabulka 9 Přehled antropometrických dat – MSUD

Vysvětlivky: BMI – body mass index

9.2.2 Přehled příjmu energie a nelimitujících makroživin

Přehled příjmu energie a nelimitujících makroživin shrnuje Tabulka 10.

pacient	T (g/kg)	DRI (g/kg)	S (g/kg)	DRI (g/kg)	E (kcal/kg)	DRI (kcal/kg)
MSUD_F_1	6.9	2,9-3,9	10.7	13.6	90,3	88
MSUD_F_1	6.9	2,9-3,9	8.4	13.6	78,9	88
MSUD_F_1	5.8	2,9-3,9	10.3	14	92,6	88
MSUD_F_2	1.6	2,9-3,9	7.3	8.1	48,4	88
MSUD_F_2	1.4	2,9-3,9	7.2	8.1	45,9	88
MSUD_F_2	2	2,9-3,9	9.8	8.1	59,4	88
MSUD_F_3	2	2,6-3	10.9	12.2	67,9	78
MSUD_F_3	5.8	2,6-3	5.8	12.2	105,9	78
MSUD_F_3	4.3	2,6-3	10.8	12	89,7	78
MSUD_M_1	1.7	3-4	7.8	14.3	63,1	91
MSUD_M_1	1.1	3-4	9	14.3	57	91
MSUD_M_1	3	3-4	10.3	14.2	76,1	91
MSUD_M_1	2.1	3-4	9.3	14.2	62,1	91
MSUD_F_4	4.5	2,9-3,9	10.4	14.4	87,7	88
MSUD_F_4	3.1	2,5-3,3	6.8	12	58,7	74.8
MSUD_F_4	2.9	2,5-3,3	6.8	12	56,6	74.8
MSUD_M_2	2.1	3-4	15.5	14.5	84,4	91
MSUD_M_2	3.5	3-4	14.3	14.5	95.5	91

Tabulka 10 Příjem energie a nelimitujících makroživin – MSUD

Vysvětlivky: T – tuky; DRI – daily reference intake (doporučený referenční příjem); S – sacharidy; E – energie.

9.2.3 Přehled příjmu limitujících živin

Následující Tabulka 11 shrnuje přehled limitujících živin. Guidelines pro příjem Leu jsou v tabulce uvedeny dle Frazier et al. (2014). Pole označená barevně znázorňují, že příjem leucinu nebylo možno kompletně spočítat z důvodu nedostupnosti dat o obsahu leucinu v potravině, případně z důvodu nedostupnosti receptury pokrmu. U pacientky MSUD_F_3 to bylo 18 g kukuřičné tyčinky Alaska (v posledním analyzovaném dni), 15 g smažené zavářky do polévky a 50 g sladkého rohlíku (v prvním analyzovaném dni). U pacienta MSUD_M_1 to bylo 20 g kuřecího vývaru.

pacient	Leu (mg)	Leu (mg/kg)	Leu guidelines (mg/kg)	PB (g)	ordinace lékaře	PB (g/kg)	CB (g)	CB (g/kg)
MSUD_F_1	725,5	24,6	40-70	8,1	do 8 g PB	0,61	24,1	1,81
MSUD_F_1	861,7	64,8	40-70	10	do 8 g PB	0,75	20	1,5
MSUD_F_1	832,5	62,6	40-70	10,23	do 8 g PB	0,77	20,23	1,52
MSUD_F_2	674,3	59	40-70	6,79	0,8 g/kg PB, 1,5 g/kg CB	0,59	13,99	1,23
MSUD_F_2	646,3	56,6	40-70	6,8	0,8 g/kg PB, 1,5 g/kg CB	0,6	14	1,23
MSUD_F_2	841,7	73,7	40-70	10,69	0,8 g/kg PB, 1,5 g/kg CB	0,94	17,89	1,57
MSUD_F_3	1119,6	70,9	35-65	17,75	1,1-1,2 g/kg PB	1,12	23,75	1,5
MSUD_F_3	1522,3	91,7	35-65	18,88	1,1-1,2 g/kg PB	1,14	27,96	1,68
MSUD_F_3	1598,4	96,3	35-65	20,11	1,1-1,2 g/kg PB	1,21	29,19	1,76
MSUD_M_1	367,2	25,9	40-70	4,69	do 6 g PB	0,33	22,69	1,59
MSUD_M_1	392,9	27,9	40-70	5,07	do 6 g PB	0,36	23,07	1,63
MSUD_M_1	670,2	47,5	40-70	8,28	do 6 g PB	0,59	28,08	1,99
MSUD_M_1	414,8	29,4	40-70	5,38	do 6 g PB	0,38	25,19	1,79
MSUD_F_4	547,8	14,1	40-70	6,47	do 7 g PB	0,46	24,27	1,7
MSUD_F_4	538	23,2	40-70	7,23	do 7 g PB	0,31	29,03	1,25
MSUD_F_4	474	20,4	40-70	6,93	do 7 g PB	0,3	28,73	1,24
MSUD_M_2	1111,8	69,5	40-70	12,94	do 14 g PB	0,81	22,74	1,42
MSUD_M_2	1227,8	76,7	40-70	15,5	do 14 g PB	0,97	26,9	1,65

Tabulka 11 Příjem limitujících živin - MSUD

Vysvětlivky: PB - přirozená bílkovina, CB - celková bílkovina, Leu – leucin

9.2.4 Metabolická kompenzace

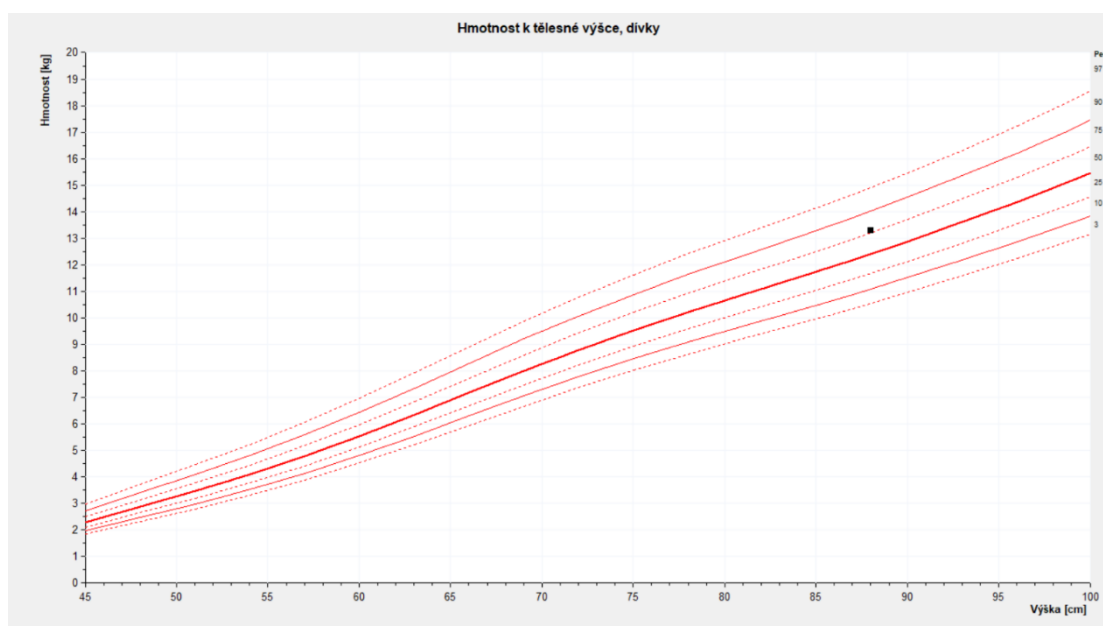
Data o metabolické kompenzaci pacientů s MSUD shrnuje Tabulka 12. Referenční hodnoty pro volný karnitin byly čerpány z Datového standardu Ministerstva zdravotnictví (Ministerstvo zdravotnictví, 2024).

pacient	odběr	S-leucin	S-iso-leucin	S-valin	allo-iso-leucin	S-karnitin V
MSUD_F_1	11/22	174 $\mu\text{mol/l}$	76 $\mu\text{mol/l}$	227 $\mu\text{mol/l}$	15 $\mu\text{mol/l}$	42,6 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_F_2	11/18	230 $\mu\text{mol/l}$	108 $\mu\text{mol/l}$	258 $\mu\text{mol/l}$	20 $\mu\text{mol/l}$	27,5 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_F_3	11/20	103 $\mu\text{mol/l}$	39 $\mu\text{mol/l}$	124 $\mu\text{mol/l}$	17 $\mu\text{mol/l}$	46,6 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_F_3	02/21	127 $\mu\text{mol/l}$	46 $\mu\text{mol/l}$	195 $\mu\text{mol/l}$	31 $\mu\text{mol/l}$	57,2 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_M_1	02/21	270 $\mu\text{mol/l}$	90 $\mu\text{mol/l}$	138 $\mu\text{mol/l}$	548 $\mu\text{mol/l}$	61,8 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_M_1	07/21	253 $\mu\text{mol/l}$	61 $\mu\text{mol/l}$	145 $\mu\text{mol/l}$	43 $\mu\text{mol/l}$	61 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_F_4	05/19	685 $\mu\text{mol/l}$	265 $\mu\text{mol/l}$	428 $\mu\text{mol/l}$	271 $\mu\text{mol/l}$	47,8 $\mu\text{mol/l}$
MSUD_M_2	02/21	176 $\mu\text{mol/l}$	66 $\mu\text{mol/l}$	193 $\mu\text{mol/l}$	18 $\mu\text{mol/l}$	69,1 $\mu\text{mol/l}$

Tabulka 12 Metabolická kompenzace pacientů – MSUD

Vysvětlivky: S- leucin - sérová hladina leucinu; S- iso-leucin - sérová hladina isoleucinu; S- valin - sérová hladina valcinu; allo-iso-leucin - sérová hladina allo-iso-leucinu; S- karnitin V - sérová hladina volného karnitinu.

9.2.5 Hodnocení



Obrázek

Obrázek 17 Percentilový graf MSUD_F_1

Pacientka MSUD_F_1 - 21měsíční dívka, při kontrole v 11/21 byla na 77. percentilu hmotnosti k délce, dle klasifikace Vignerové et al. (2006) byla robustní.

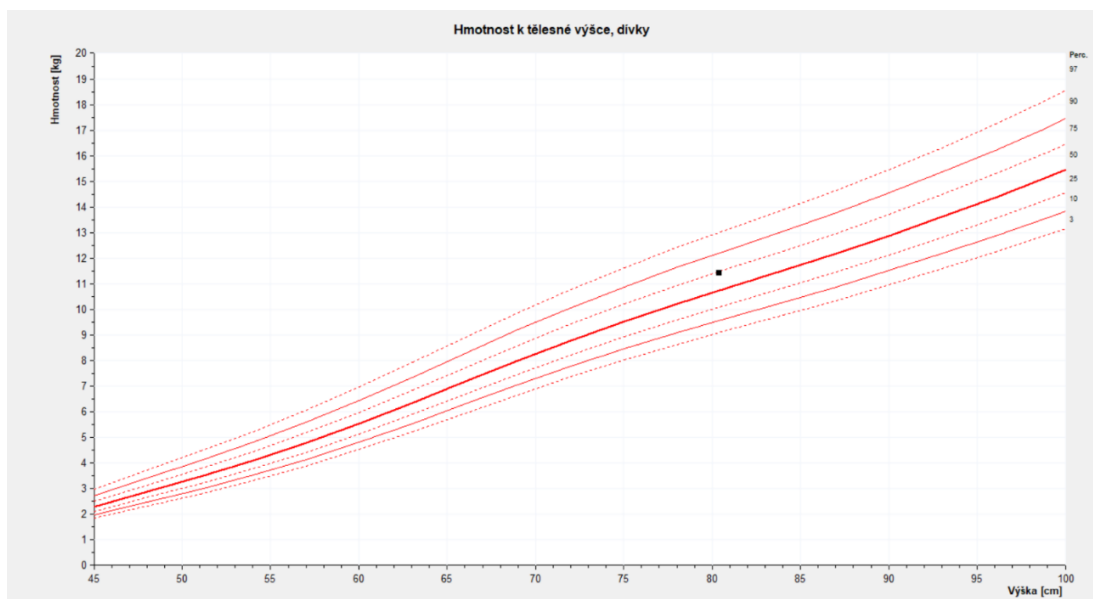
Energetický příjem za období 09/22 a 11/22 **byl 90-105 % DRI** pro příjem energie. DRI pro tuky byl významně překročen (149-176 % DRI). Příjem sacharidů byl naopak ve všech dnech nedostatečný až výrazně nedostatečný (61,8-78,7 % DRI).

V 09/22 byl ordinován příjem **do 8 g PB/den** (0,6 g/kg). Pacientka 1 den ordinaci téměř dodržela (8,1 g, tzn. 0,61 g/kg), ve dvou dnech výrazně překročila (10 g, tedy 0,75 g/kg a 10,23 g, což odpovídá 0,77 g/kg). Celková bílkovina byla doplněna o 200-500 ml Anamix Infant a 10 g Milupa GA 2 Prima, příjem CB byl tedy 1,5-1,81 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – Příjem PB byl v souladu s doporučeními (0,3-1,0 g/kg), **ale 2 dny ze 3 byl příjem vyšší než ordinace lékaře. Příjem PZLÚ** (u pacientky 0,75 – 1,2 g/kg) **byl ve 2 dnech v souladu s doporučením** (0,3-0,8 g/kg), **1 den vyšší.**

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – **Příjem leucinu byl jeden den nižší** (24,6 mg/kg) **než doporučený** (40-70 mg/kg), **ostatní dny** (příjem 62,6-64,8 mg/kg) **se pohyboval v doporučeném rozmezí** pro její věkovou kategorii. **PZLÚ bylo podáno v menším zastoupení, než zní doporučení** (80-90 % celkové potřeby bílkovin, zde pokrylo 57,5-60 %). **Příjem energie odpovídá doporučení.**

Metabolická kompenzace – Sérová hladina leucinu (174 $\mu\text{mol/l}$) **odpovídala českému doporučení** (cíl: <200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let) **i doporučení evropských guidelines** (75-200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let věku). **Sérová hladina isoleucinu** (76 $\mu\text{mol/l}$) **odpovídala českému** (cíl <100 $\mu\text{mol/l}$), **ale byla nižší než evropská doporučení** (cíl 200-400 $\mu\text{mol/l}$). **Sérová hladina valinu** (227 $\mu\text{mol/l}$) **byla v doporučeném rozmezí dle českých doporučení** (cíl <300 $\mu\text{mol/l}$), **i zahraničních guidelines** (200-400 $\mu\text{mol/l}$). **Sérová hladina alloisoleucinu byla zvýšena** (15 $\mu\text{mol/l}$, cíl <3 $\mu\text{mol/l}$). **Volný karnitin** (42,6 $\mu\text{mol/l}$) **byl v referenčním rozmezí** pro věk pacienta (24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 18 Percentilový graf MSUD_F_2

Pacientka MSUD_F_2: 15měsíční dívka, při kontrole v 11/18 byla na 74. percentilu hmotnosti k výšce, tj. v pásmu proporcionality.

Energetický příjem byl výrazně nedostačující (52-68 % DRI) a příjem tuků byl také výrazně nízký (48-69 % DRI). Příjem sacharidů ve 2 dnech byl mírně nižší (88,9-90,1 % DRI) a jeden den naopak zvýšený (121 % DRI).

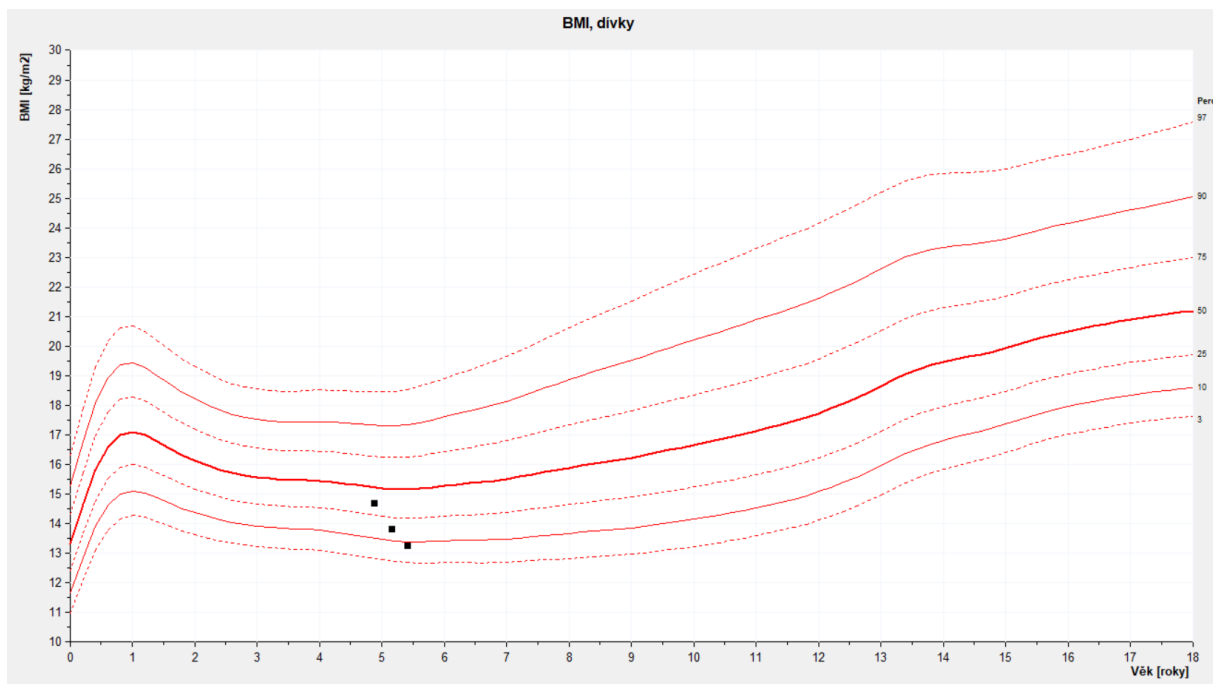
Omezení PB bylo ordinováno na 0,8 g/kg (9,1 g/den) a příjem celkové bílkoviny byl nastaven na 1,5 g/kg (17,1 g). Ve 2 dnech pacientka ujedla méně PB, než bylo ordinováno (0,59-0,6 g/kg); v 12/22 ordinovanou dávku PB překročila (příjem 0,94 g/kg). Celková bílkovina byla doplněna o 12 g Milupa MSUD 2 Prima. Příjem celkové bílkoviny byl 2 dny nižší (1,23 g/kg) než ordinovaný, jeden den vyšší (1,57 g/kg).

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – Pacientka dodržela česká doporučení pro omezení příjmu PB (doporučení 0,3-1,0 g/kg), ale nedodržela ordinaci lékaře pro příjem PB. Dávka PZLÚ byla v souladu s českými doporučeními (0,63-0,64 g/kg, doporučení 0,3-0,8 g/kg), nesplňovala však ordinaci lékaře.

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – Příjem leucinu 2 dny splňoval doporučenou denní dávku (56,6 mg/kg a 59 mg/kg, doporučená denní dávka 40-70 mg/kg), jeden den byl limit překročen (73,7 mg/kg). PZLÚ bylo podáno v menším množství, než zní doporučení. Příjem energie je výrazně nedostatečný.

Metabolická kompenzace – Sérová hladina leucinu (230 μmol/l) byla vyšší než požadují české i zahraniční guidelines (<200 μmol/l do 5 let). Sérová hladina isoleucinu (108 μmol/l) překročila české (cíl <100 μmol/l) doporučení, ale byla nižší než evropské doporučení (200-400 μmol/l). Sérová hladina valinu (258 μmol/l) byla v doporučeném rozmezí dle českých doporučení (cíl <300 μmol/l), i zahraničních guidelines (200-400 μmol/l). Sérová

hladina alloisoleucinu byla zvýšena (20 $\mu\text{mol/l}$, cíl $<3 \mu\text{mol/l}$). Volný karnitin (27,5 $\mu\text{mol/l}$) byl v referenčním rozmezí pro věk pacienta (24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 19 Percentilový graf MSUD_F_3

Pacientka MSUD_F_3 - 5letá dívka, která byla v období 8/20 na 35. percentilu BMI, v období 11/20 na 16. percentilu a během dalších 3 měsíců (2/21) se propadla na 8. percentil BMI, což už se dle Vignerové et al. řadí do kategorie hubené. V minulosti prospívala hmotnostně i proporčně pod 10. percentilem. Proběhla nutriční intervence s doporučením navýšit příjem tuků a s doporučením energetického příjmu 80-85 kcal/kg (102-109 % DRI).

V analyzovaném třídením záznamu nebyl v 08/20 dodržen DRI pro příjem energie (87 % DRI) ani tuků (78 % dolní hranice DRI), později po nutriční intervenci v období 11/20 a 02/21 již byl příjem energie vyšší (115-136 % DRI, tj. víc, než doporučení). Vyšší byl i příjem tuku (140-190 % horní hranice DRI). Příjem sacharidů byl ve dvou dnech 88,5 % DRI, jeden den pouze 49,5 % DRI.

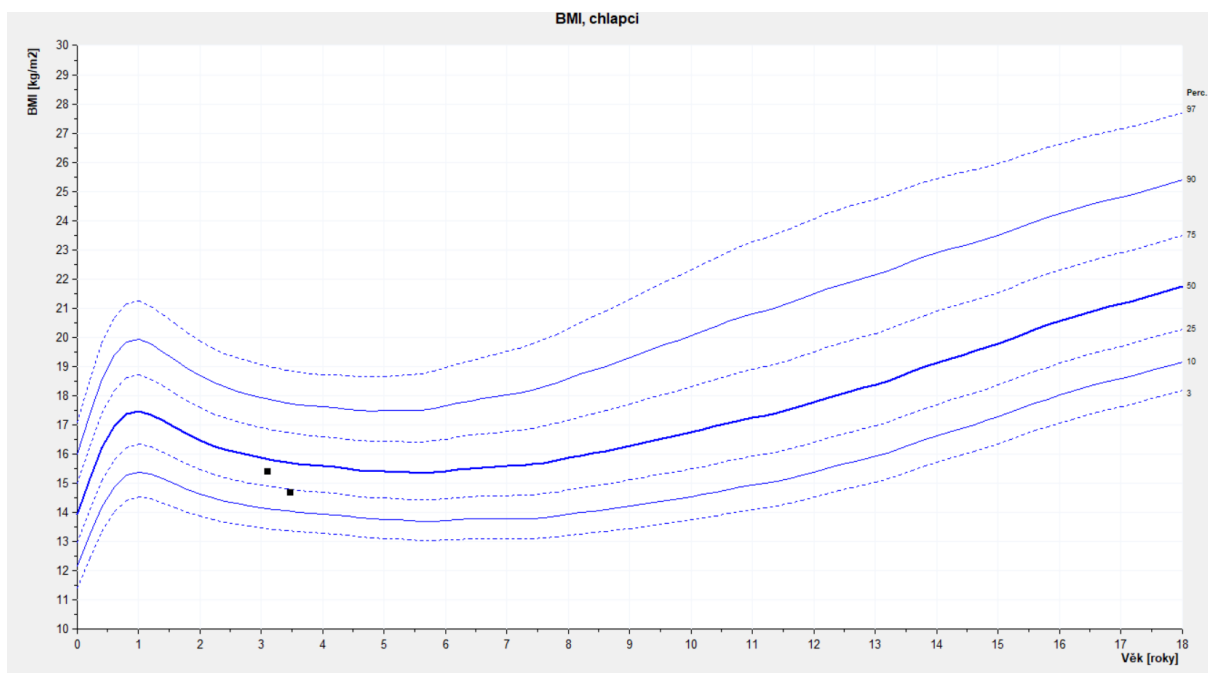
Příjem **PB** byl lékařem **ordinován na 1,1-1,2 g/kg**. **Ve všech sledovaných dnech byla tato ordinace dodržena** (1,12 g/kg, 1,14 g/kg a 1,21 g/kg). Příjem bílkoviny byl doplněn o 10-15 g Milupa MSUD 2 Prima na 1,5-1,76 g/kg. Příjem lysinu nebylo možno kompletně vypočítat v prvním a posledním analyzovaném dni pro chybějící data (18 g kukuřičné tyčinky Alaska (v posledním analyzovaném dni), 15 g smažené zavářky do polévky a 50 g sladkého NB rohlíku (v prvním analyzovaném dni). Přesto byla pacientka zařazena do výzkumu pro nedostatek pacientů s MSUD s kvalitněji zapsaným jídelníčkem.

Porovnání s českými doporučeními a ordinací lékaře – Omezení příjmu PB bylo v souladu s ordinací lékaře, ale překročilo obecné doporučení pro MSUD (příjem 1,12-1,21

g/kg, ordinace 1,1-1,2 g/kg, české doporučení 0,3-1,0 g/kg). **Dávka PZLÚ byla v souladu s doporučením (0,38 g/kg, 0,54 g/kg a 0,55 g/kg, doporučení 0,3-0,8 g/kg).**

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – **Příjem leucinu ve všech dnech překročil (70,9 mg/kg, 91,7 mg/kg a 96,3 mg/kg) doporučené množství pro její věkovou kategorii (35-65 mg/kg), i přes to, že v některých dnech nejsou zahrnuty potraviny, kde údaj o obsahu leucinu chyběl. PZLÚ bylo podáno v menším zastoupení, než zní doporučení. Příjem energie odpovídá doporučení.**

Metabolická kompenzace – Sérová hladina leucinu (103 μ mol/l a 127 μ mol/l) odpovídala českému doporučení (cíl: <200 μ mol/l do 5 let) i doporučení evropských guidelines (75-300 μ mol/l nad 5 let věku). Sérová hladina isoleucinu (39 a 46 μ mol/l) odpovídala českému doporučení (cíl <100 μ mol/l) a byla nižší, než evropské doporučení (200-400 μ mol/l). Sérová hladina valinu (124 μ mol/l a 195 μ mol/l) byla v doporučeném rozmezí dle českých doporučení (cíl <300 μ mol/l), ale nižší než rozmezí zahraničních guidelines (200-400 μ mol/l). Sérová hladina alloisoleucinu byla zvýšena (17 μ mol/l a 31 μ mol/l, cíl <3 μ mol/l). Volný karnitin (46,6 μ mol/l a 57,2 μ mol/l) byl v referenčním rozmezí pro věk pacienta (24,3-62,5 μ mol/l).



Obrázek 20 Percentilový graf MSUD_M_1

Pacient MSUD_M_1 - 3-3,5letý chlapec, v období 02/21 byl na 39. percentilu BMI, v období 07/21 měl BMI na 23. percentilu.

V analyzovaném čtyřdenním jídelním záznamu za období 02/21 a 07/21 nebyl dodržen DRI pro energii pro jeho věkovou kategorii, příjem byl výrazně nižší (63-84 % DRI). Také příjem tuku byl výrazně pod DRI pro jeho věkovou kategorii (35-98 % dolní hranice DRI), kromě jednoho dne, kde se pohyboval těsně pod jeho dolní hranicí. Příjem sacharidů byl také výrazně nedostatečný (62,9-72,5 % DRI).

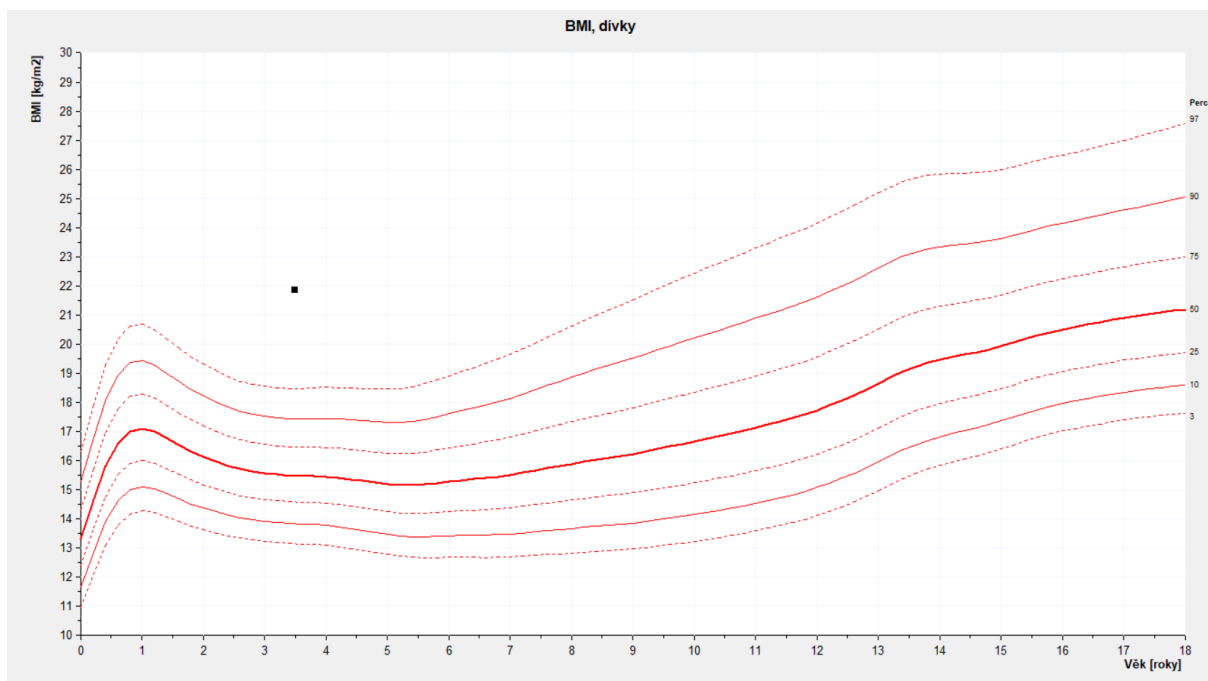
Ordinace lékaře pro příjem PB byla 6 g (0,42 g/kg). **Ve třech analyzovaných dnech ordinace nebyla dodržena** (4,69 g, 5,07 g a 5,38 g, tzn. 0,33-0,38 g/kg). Jeden den **byl limit překročen** (na 8,28 g, tzn. 0,58 g/kg), z důvodu nezapočítání lžice sýra na posyp pokrmu do záznamu rodičem pacienta.

Celková bílkovina byla doplněna o 30-33 g Milupa MSUD 2 Prima na celkový příjem bílkovin 1,63-1,99 g/kg. Údaje o příjmu leucinu nejsou kompletní v posledním dni, kde chyběla receptura na 20 g kuřecího vývaru a nebylo tak možné dopočítat celkový obsah leucinu.

Porovnání s českými doporučeními – **Omezení příjmu PB dle českých doporučení bylo dodrženo** (0,33-0,59 g/kg, doporučení 0,3-1,0 g/kg). **Doporučená dávka PZLÚ byla překročena** (1,26-1,4 g/kg, doporučení 0,3-0,8 g/kg).

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – **Příjem leucinu byl ve třech sledovaných dnech nižší** (25,9 mg/kg, 27-9 mg/kg a 29,4 mg/kg) než doporučené rozmezí pro jeho věkovou kategorii (40-70 mg/kg), **jeden den splňoval doporučené rozmezí** (47,5 mg/kg). **PZLÚ bylo podáno téměř v doporučeném zastoupení** (70-80 % celkové potřeby bílkovin, doporučení 80-90 %). **Příjem energie odpovídá doporučení.**

Metabolická kompenzace – **Sérová hladina leucinu** (270 $\mu\text{mol/l}$ a 253 $\mu\text{mol/l}$) **byla vyšší než české doporučení** (cíl: <200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let) **a než doporučení evropských guidelines** (75-200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let věku). **Sérová hladina isoleucinu** (90 $\mu\text{mol/l}$ a 61 $\mu\text{mol/l}$) **odpovídala českému doporučení** (cíl <100 $\mu\text{mol/l}$), **byla nižší, než evropské doporučení** (200-400 $\mu\text{mol/l}$). **Sérová hladina valinu** (138 $\mu\text{mol/l}$ a 145 $\mu\text{mol/l}$) **byla v doporučeném rozmezí dle českých doporučení** (cíl <300 $\mu\text{mol/l}$), **ale nižší než rozmezí zahraničních guidelines** (200-400 $\mu\text{mol/l}$). **Sérová hladina alloisoleucinu byla zvýšena** (548 $\mu\text{mol/l}$ a 43 $\mu\text{mol/l}$, cíl <3 $\mu\text{mol/l}$). **Volný karnitin** (61,8 $\mu\text{mol/l}$ a 61 $\mu\text{mol/l}$) **byl v referenčním rozmezí** pro věk pacienta (24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 21 Percentilový graf MSUD_F_4

Pacientka MSUD_F_4 – 3,5letá dívka, měla v období 05/19 BMI na 100. percentilu, tedy v pásmu obezity. Obezita byla řešena, kalorický příjem byl oproti DRI snížen na 85 %. Nárůst hmotnosti proběhl výrazně v roce 2017, společně s obtížemi v příjmu stravy per os, které vedly k zavedení PEG. V letech 2017-2019 byla opakovaně hospitalizovaná s parenterální výživou a byla jí dlouhodobě podávána i.v. výživa via CŽK. Postupně docházelo k dalšímu navýšování hmotnosti. V roce 2021 po transplantaci jater zredukovala hmotnost, aktuálně je na 54. percentilu hmotnosti.

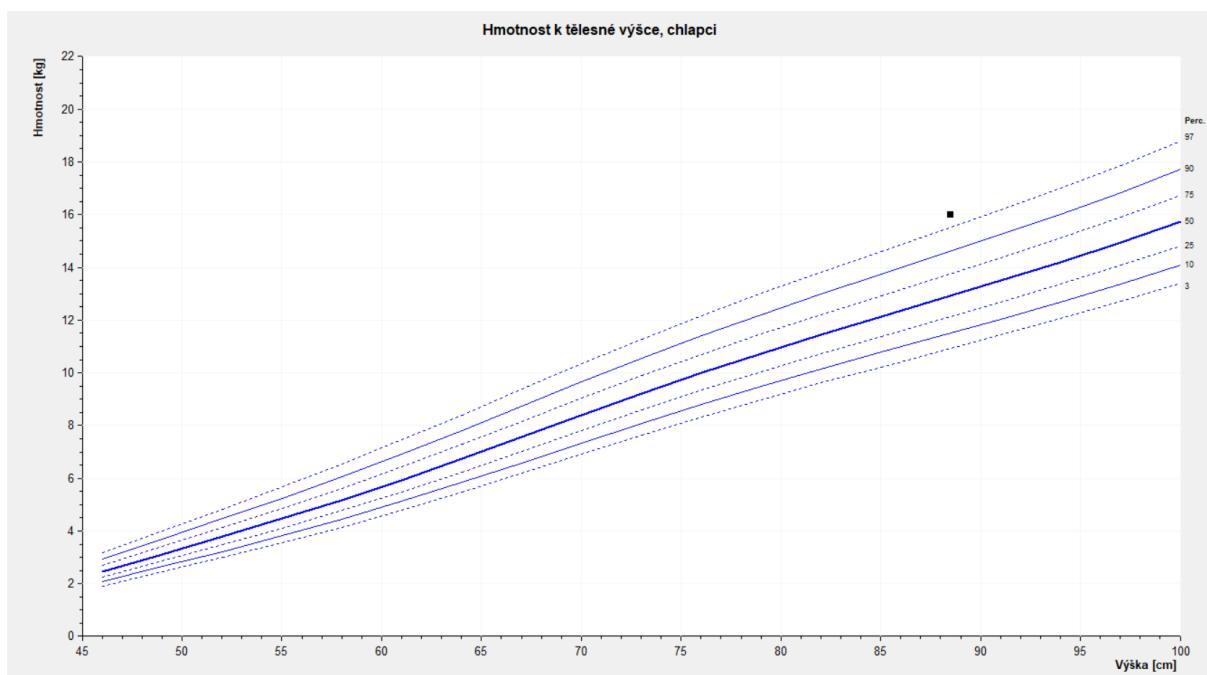
Analyzovány byly 3 jídelní záznamy. Energetický příjem před snížením odpovídal DRI a příjem tuků byl mírně zvýšený (114 % DRI). Po snížení na 85 % DRI energie (tj. 74,8 kcal/kg) nebyl energetický příjem dostatečný (76-78 % nového doporučení). Příjem tuků odpovídal novému doporučení. Příjem sacharidů byl nižší, než odpovídalo novému doporučení.

Příjem **PB** byl lékařem **ordinován do 7 g B**, pacientka přijala 6,47 g, 7,23 g a 6,93 g. Celková bílkovina byla doplněna o 350-400 ml Anamix Infant MSUD a 18-23 g Milupa MSUD 2 Prima.

Porovnání s českými doporučeními – **Omezení příjmu PB dodrženo** (0,3-0,46 g/kg, doporučení 0,3-1,0 g/kg). **Doporučená dávka PZLÚ byla překročena** (0,94-1,24 g/kg, doporučení 0,3-0,8 g/kg).

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – **Příjem leucinu byl výrazně pod** (14,1 mg/kg, 23,2 mg/kg a 20,4 mg) **doporučeným rozmezím pro její věkovou kategorii** (40-70 mg/kg). **PZLÚ bylo podáno téměř v doporučeném zastoupení** (cca 75 % celkové potřeby bílkovin). **Příjem energie byl nižší než doporučení.**

Metabolická kompenzace – **Sérová hladina leucinu (685 $\mu\text{mol/l}$) byla výrazně vyšší než české doporučení (cíl: $<200 \mu\text{mol/l}$ do 5 let) a než doporučení evropských guidelines (75-200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let věku). Sérová hladina isoleucinu (265 $\mu\text{mol/l}$) neodpovídala českému doporučení (cíl $<100 \mu\text{mol/l}$), ale splňovala evropské doporučení (200-400 $\mu\text{mol/l}$). Sérová hladina valinu (428 $\mu\text{mol/l}$) byla vyšší než české doporučení (cíl $<300 \mu\text{mol/l}$) a než doporučení zahraničních guidelines (200-400 $\mu\text{mol/l}$). Sérová hladina alloisoleucinu byla výrazně zvýšena (271 $\mu\text{mol/l}$, cíl $<3 \mu\text{mol/l}$). Volný karnitin (47,8 $\mu\text{mol/l}$) byl v referenčním rozmezí pro věk pacienta (24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).**



Obrázek 22 Percentilový graf MSUD_M_2

Pacient MSUD_M_2 - 18měsíční chlapec, se v období 02/21 pohyboval na 99. percentilu hmotnosti k délce, tj. v pásmu obezity. Ve dvou sledovaných dnech ze záznamu vyplynulo, že příjem energie odpovídal 93-105 % DRI pro jeho věkovou kategorii. Příjem tuků odpovídal 69-115 % dolní hranice DRI. Příjem sacharidů odpovídal doporučení.

Ordinace příjmu **PB byla do 14 g**. Ve sledovaném období ujedl 12,94 g (o 1,1 g méně) a 15,5 g (o 1,5 g více) přirozené bílkoviny. Celková bílkovina byla doplněna o 300-490 ml Anamix Infant MSUD a 9 g Milupa MSUD 2 Prima.

Porovnání s českými doporučeními – **Omezení příjmu PB dodrženo** (0,81 g/kg a 0,97 g/kg doporučení 0,3-1,0 g/kg). **Doporučená dávka PZLÚ byla dodržena** (0,61 g/kg a 0,68 g/kg, doporučení 0,3-0,8 g/kg).

Porovnání se zahraničními guidelines (Blackburn et al., 2017, Frazier et al., 2014) – **Příjem leucinu (69,5 a 76,7 mg/kg) odpovídal doporučenému rozmezí** pro jeho věkovou kategorii (40-70 mg/kg). **PZLÚ bylo podáno v nižším množství, než je doporučeno. Doporučení pro příjem energie bylo naplněno.**

Metabolická kompenzace – **Sérová hladina leucinu** (176 $\mu\text{mol/l}$) **byla dle českého doporučení** (cíl: $<200 \mu\text{mol/l}$ do 5 let) **a dle doporučení evropských guidelines** (75-200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let věku). **Sérová hladina isoleucinu** (66 $\mu\text{mol/l}$) **odpovídala českému doporučení** (cíl $<100 \mu\text{mol/l}$ 200-400 $\mu\text{mol/l}$) **a byla nižší než doporučení evropských guidelines** (200-400 μmol) **Sérová hladina valinu** (193 $\mu\text{mol/l}$) **byla vyšší než české doporučení** (cíl $<300 \mu\text{mol/l}$) **a byla nižší než doporučení zahraničních guidelines** (200-400 $\mu\text{mol/l}$). Sérová hladina alloisoleucinu byla zvýšena (18 $\mu\text{mol/l}$, cíl $<3 \mu\text{mol/l}$). Volný karnitin (69,1 $\mu\text{mol/l}$) byl nad referenčním rozmezím pro věk pacienta (24,3-62,5 $\mu\text{mol/l}$).

9.3 Homocystinurie

9.3.1 Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení

Sesbíraná antropometrická data u pacientů s homocystinurií shrnuje Tabulka 13.

Pacient	Věk	Pohlaví	Výška/Délka	Hmotnost	BMI / hmotnost k délce	Obvod hlavy
CBS_M_1	14,59	M	177 cm	48 kg	15,32	55,5 cm
CBS_M_2	6,23	M	125 cm	23,5 kg	15,04	56 cm
CBS_F_1	6,52	F	122 cm	23,4 kg	16,25	51,5 cm
CBS_F_1	6,54	F	122,1 cm	23 kg	15,43	51,5 cm
CBS_F_2	25,66	F	170 cm	64 kg	23,18	neměřeno
CBS_F_3	16,38	F	170 cm	87,5 kg	30	58,5 cm

Tabulka 13 Přehled antropometrických dat pacientů s homocystinurií

9.3.2 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů

Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů shrnuje Tabulka 14.

pacient	T (g/kg)	DRI (g/kg)	S (g/kg)	DRI (g/kg)	E (kcal/kg)	DRI (kcal/kg)
CBS_M_1	1,4	1,9-2,2	7,4	9,7	41,5	56
CBS_M_1	1,2	1,9-2,2	6,7	9,7	36,3	56
CBS_M_2	2,5	2,7-3,2	12	13,2	75	82
CBS_M_2	2,7	2,7-3,2	13,7	13,2	85,1	82
CBS_M_2	3,4	2,7-3,2	15,1	13,2	93,3	82
CBS_F_1	3	2,6-3	8,3	12,2	66,1	78
CBS_F_1	1,9	2,6-3	7	12,2	50,3	78
CBS_F_1	2,3	2,6-3	7,7	12,2	56,8	78
CBS_F_1	3,7	2,6-3	10,1	12,2	89,8	78
CBS_F_2	0,4	1,2	7,1	3,7	36,8	30
CBS_F_2	0,5	1,2	5,9	3,7	32,7	30
CBS_F_2	0,2	1,2	4,1	3,7	23,3	30
CBS_F_2	0,5	1,2	8,9	3,7	43,7	30
CBS_F_3	0,7	1,6	2,1	7,5	16,6	47

Tabulka 14 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - homocystinurie

9.3.3 Přehled příjmu limitujících živin

Přehled příjmu limitujících živin u pacientů s homocystinurií shrnuje Tabulka 15. Zkratka PB znamená přirozená bílkovina, CB – celková bílkovina a Met – methionin. Guidelines pro příjem Met jsou dle Bernstein et al. (2015).

pacient	Met (mg)	Met (mg/kg)	Met guidelines (mg/kg)	PB (g)	PB (g/kg)	CB (g)	CB (g/kg)	ordinace lékaře
CBS_M_1	263,45	5,49	5-22	16,4	0,34	52,38	1,09	do 230 mg Met, do 18 g PB, 54 g CB (1,1 g/kg)
CBS_M_1	179,04	3,73	5-22	13,5	0,28	49,48	1,03	do 230 mg Met, do 18 g PB, 54 g CB (1,1 g/kg)
CBS_M_2	184,62	7,86	5-22	13,5	0,57	40,47	1,72	do 190 mg Met, do 12,5 g PB, 39,5 g CB (1,7 g/kg)
CBS_M_2	234,46	9,98	5-22	12,9	0,55	39,86	1,7	do 190 mg Met, do 12,5 g PB, 39,5 g CB (1,7 g/kg)
CBS_M_2	174,7	7,43	5-22	13	0,55	39,97	1,7	do 190 mg Met, do 12,5 g PB, 39,5 g CB (1,7 g/kg)
CBS_F_1	126,72	5,51	5-22	6,94	0,3	34,54	1,5	132 mg Met, 34,6 g CB (1,5 g/kg)
CBS_F_1	115,62	5,03	5-22	4,8	0,31	32,32	1,41	132 mg Met, 34,6 g CB (1,5 g/kg)
CBS_F_1	129,74	5,64	5-22	6,93	0,3	34,53	1,5	132 mg Met, 34,6 g CB (1,5 g/kg)
CBS_F_1	127,61	5,55	5-22	7,82	0,34	35,42	1,54	132 mg Met, 34,6 g CB (1,5 g/kg)
CBS_F_2	552,1	8,24	5-22	26,3	0,39	78,78	1,18	do 500 mg Met, 1,1 g/kg CB
CBS_F_2	270,14	4,03	5-22	17,2	0,26	69,69	1,04	do 500 mg Met, 1,1 g/kg CB
CBS_F_2	304,25	4,54	5-22	18	0,27	70,46	1,05	do 500 mg Met, 1,1 g/kg CB
CBS_F_2	569,95	8,51	5-22	27,1	0,4	79,56	1,19	do 500 mg Met, 1,1 g/kg CB
CBS_F_3	413,99	4,73	5-22	27,4	0,31	44,17	0,5	500 mg Met, 44,2 g CB (0,68 g/kg)

Tabulka 15 Příjem limitujících živin – homocystinurie

Vysvětlivky – PB – přirozená bílkovina, CB – celková bílkovina, Met - methionin

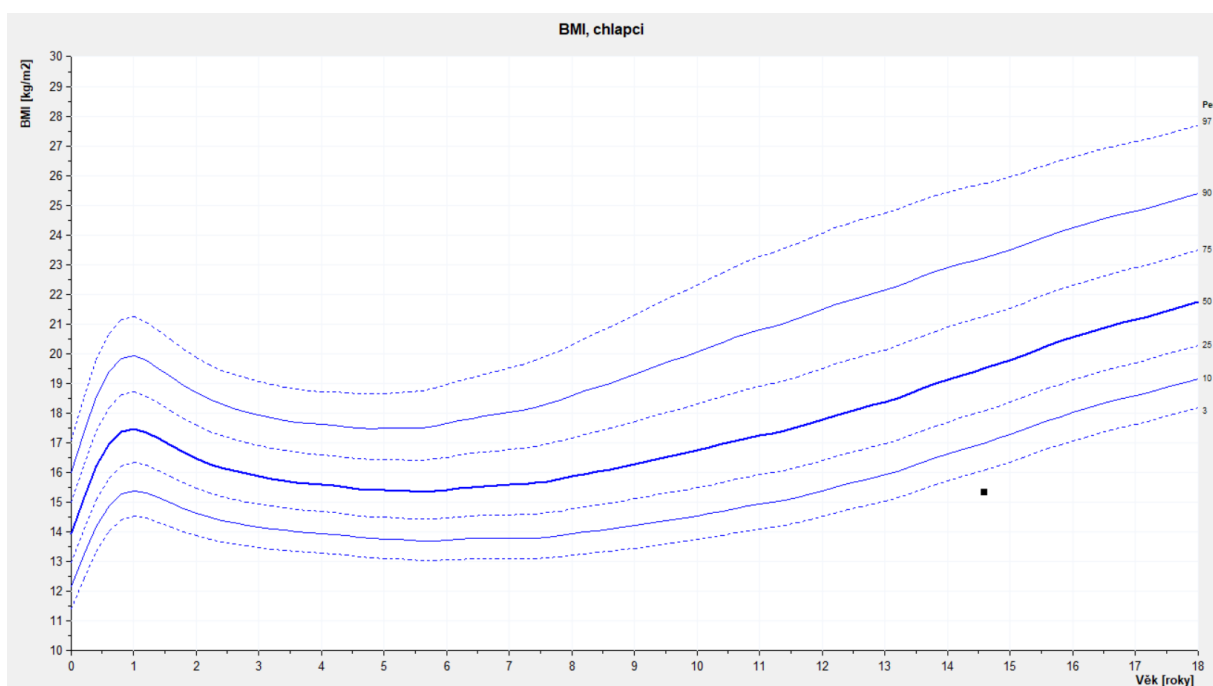
9.3.4 Metabolická kompenzace

Metabolickou kompenzací pacientů s homocystinurií shrnuje Tabulka 16.

pacient	odběr	S - homocystein	S - methionin	S-karnitin V	S-karnitin C
CBS_M_1	11/16	55,8 µmol/l	876 µmol/l	16,6 µmol/l	22,5 µmol/l
CBS_M_2	11/16	125 µmol/l	561 µmol/l	10 µmol/l	15 µmol/l
CBS_F_1	03/24	39 µmol/l	54,7 µmol/l	x	x
CBS_F_2	08/15	37,2 µmol/l	32 µmol/l	x	x
CBS_F_3	01/24	27 µmol/l	31 µmol/l	x	x

Tabulka 16 Metabolická kompenzace - homocystinurie

9.3.5 Hodnocení



Obrázek 23 Percentilový graf CBS_M_1

Pacient CBS_M_1 – 14letý chlapec se v období 11/16 pohyboval výrazně pod hranicí normy, na 1. percentilu BMI, podle hodnocení dle Vignerové et al. (2006) v pásmu hubenosti. Pacient proporcčně neprosplával dlouhodobě, mezi 10. až 14. rokem se držel mezi 1. a 4. percentilem. Mezi lety 2013-2016 se jeho výška percentilově zvýšila z 49. na 82. percentil, hmotnost se posunula ze 13. na 37. percentil. Energetický příjem byl sledován a bylo doporučeno se na něj více zaměřit. Rodina má celkem 4 děti, z toho 3 s těžkým intelektuálním postižením. V letech 2013-2015 měl dobrou metabolickou kompenzaci, mezi lety 2016 a 2023 byla kompenzace hraniční. Nyní (2024) opět dobrá metabolická kompenzace při těžkém deficitu CBS.

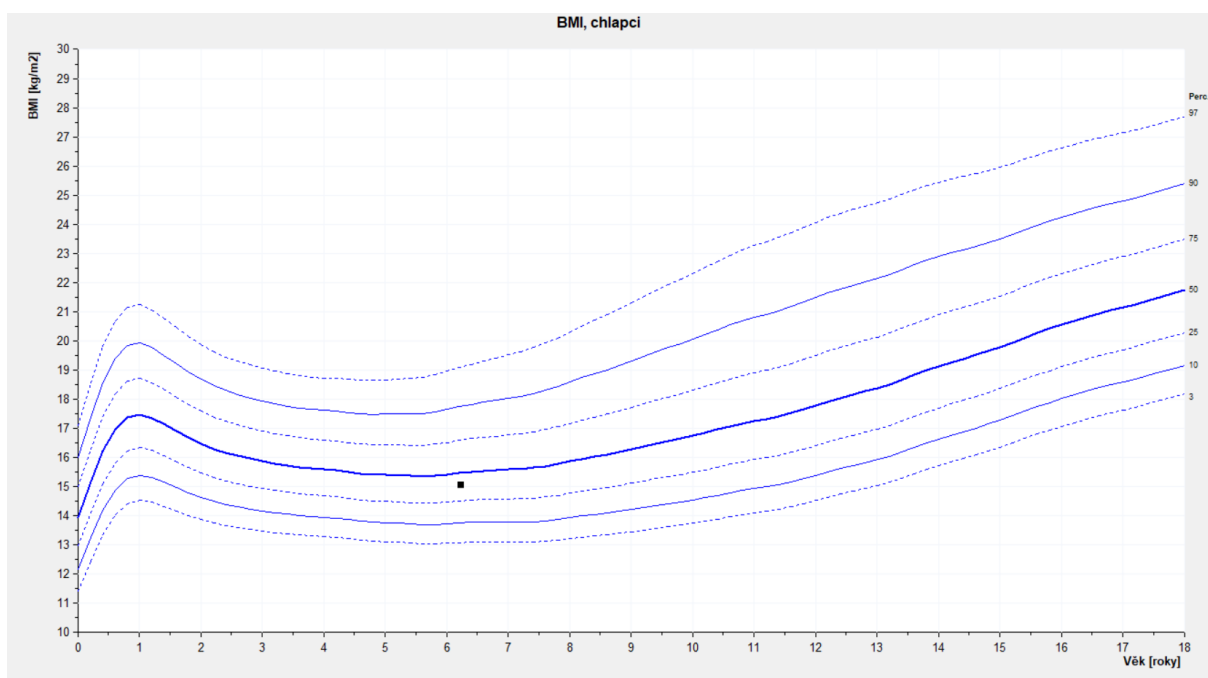
Analyzovány byly 2 jídelní záznamy. V období 11/16, kdy byl hospitalizován, **nedodržel DRI pro energii (65-74 % DRI) ani pro tuky (67-77 % dolní hranice DRI)**. Příklad sacharidů byl nižší.

Lékařem byla ordinována dieta **do 18 g PB a do 230 mg Met, což nebylo dodrženo** (příjem PB pouze 16,38 g a 13,48 g; příjem Met byl 1 den výrazně vyšší - 263,5 mg a 1 den výrazně nižší - 179 mg). Celková bílkovina byla doplněna 60 g Milupa Hom 2 Prima, což odpovídá ordinaci lékaře.

Porovnání s českými doporučeními – Pacientův příjem PB **byl v obou sledovaných dnech nižší**, než je doporučeno (0,34 g/kg resp. 0,28 g/kg oproti 0,5-0,8 g/kg). **Příjem methioninu** na kg hmotnosti pacient **první den dodržel** (5,5 mg/kg), **druhý den měl příjem nižší** (3,7 mg/kg, oproti doporučenému 5-15 mg/kg). **Dávka celkové bílkoviny byla 122 % DRI, což je dle doporučení.**

Porovnání s mezinárodními doporučeními – Doporučený příjem přirozené bílkoviny není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin celkového homocysteinu, což bylo dodrženo. **Příjem methioninu** na kg hmotnosti **pacient první den dodržel** (5,5 mg/kg), druhý den **měl příjem nižší** (3,7 mg/kg). Doporučení dle Bernstein et al. (2015) je 5-21 mg/kg pro jeho věkovou kategorii. Dávka celkové bílkoviny byla **122 % DRI**, což je **vyšší** než doporučení.

Metabolická kompenzace – **Hladina celkového homocysteinu** (55,8 $\mu\text{mol/l}$) **byla v doporučeném rozmezí dle českých guidelines** (<70 $\mu\text{mol/l}$), ale byla **nižší než doporučení zahraničních guideines** (60-100 $\mu\text{mol/l}$). **Hladina methioninu byla vyšší** (876 $\mu\text{mol/l}$, doporučeno <500 $\mu\text{mol/l}$ respektive dle zahraničních doporučení v referenčních mezích). Pacientova metabolická kompenzace byla **hodnocena jako hraniční**, pacient byl zároveň na léčbě betainem v dávce 3x denně 2 g.



Obrázek 24 Percentilový graf CBS_M_2

Pacient CBS_M_2 se v období 11/16 pohyboval na 39. percentilu BMI, tzn. v pásmu proporcionality. Za analyzované období, kdy byl hospitalizován, **dodržel DRI** pro příjem energie (91-114 % DRI). DRI pro příjem tuků splnil, nebo byl jen těsně pod dolní hranicí normy (91 % DRI). Příjem sacharidů byl adekvátní.

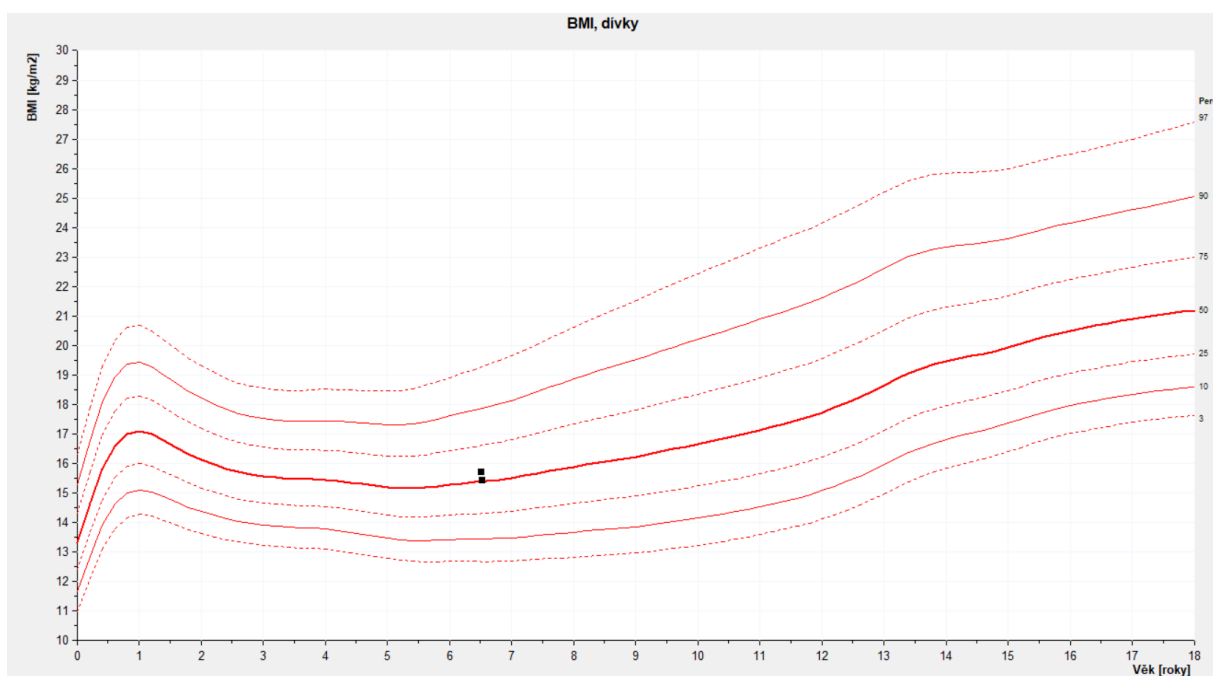
Lékařem byla ordinována dieta s omezením PB **do 12,5 g a 190 mg Met**. Příjem PB byl ve sledovaném třídením období **lehce překročen** (13,47 g, 12,86 g a 12,97 g). Příjem methioninu **byl ve dvou sledovaných dnech dodržen, třetí byl o 45 mg vyšší** oproti ordinaci. Celková bílkovina s doplněním o 45 g Milupa Hom 2 Prima byla 1,7 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními – Pacientův příjem **PB/kg hmotnosti byl ve všech sledovaných dnech dodržen** (0,55-0,57 g/kg, doporučeno 0,5-0,8 g/kg). Příjem **methioninu** na

kg hmotnosti pacient **rovněž dodržel** (7,43-9,98 mg/kg, doporučeno 5-15 mg/kg). Dávka celkové bílkoviny byla **188 % DRI, což je více**, než doporučení.

Porovnání s mezinárodními doporučeními – Doporučený příjem přirozené bílkoviny není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin celkového homocysteinu, což bylo dodrženo. **Příjem methioninu** na kg hmotnosti pacient rovněž **dodržel** (7,43-9,98 mg/kg). Doporučeno je 5-21 mg dle Bernstein et al., (2015) pro jeho věkovou kategorii. Dávka celkové bílkoviny byla **188 % DRI, což je vyšší**, než doporučení.

Metabolická kompenzace – **Hladina celkového homocysteinu byla vyšší, než je doporučené rozmezí dle českých guidelines (<70 μmol/l) i zahraničních guideline (60-100 μmol/l). Hladina methioninu byla vyšší, než je v českých i mezinárodních guidelines (561 μmol/l, doporučeno <500 μmol/l, respektive v referenčních mezích).** Pacientova metabolická kompenzace byla hodnocena jako **nedostatečná**, pacient byl zároveň na léčbě betainem v dávce 3x denně 2 g.



Obrázek 25 Percentilový graf CBS_F_1

Pacientka CBS_F_1 se v období 3/24 pohybovala na 58. a 51. percentilu BMI, tj. v pásmu proporcionality. V analyzovaném čtyřdenním období se energetický příjem pohyboval na 64-115 % DRI pro příjem energie. DRI pro tuky byl dodržen ve dvou záznamech (72-90 % DRI), v jednom záznamu byla překročena horní hranice (122 % horní hranice DRI). Příjem sacharidů byl nižší.

Lékařem byla ordinována dieta **s omezením methioninu do 132 mg**, pacientka měla ve **všech dnech příjem nižší** (115,6-129,7 mg/den). Celková bílkovina byla doplněna 300 ml Anamix Infant HCU a 36 g Milupa Hom 2 Prima. Celková bílkovina byla 1,5 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními – pacientčin příjem PB/kg byl ve **všech sledovaných dnech přísnější než doporučení** (0,30-0,34 g/kg doporučeno 0,5-0,8 g/kg). Příjem methioninu na kg hmotnosti pacientka dodržela (5,03-5,64 mg/kg, doporučeno 5-15 mg/kg). Dávka celkové bílkoviny byla 166 % DRI, což je více než v doporučení.

Porovnání s mezinárodními doporučeními – Doporučený příjem přirozené bílkoviny není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin celkového homocysteinu, což bylo dodrženo. **Příjem methioninu** na kg hmotnosti pacientka **dodržela** (5,03-5,64 mg/kg, doporučeno 5-22 mg/kg dle Bernstein et al., 2015). Dávka celkové bílkoviny byla **166 % DRI, což je vyšší**, než doporučení.

Metabolická kompenzace – **Hladina homocysteinu byla v souladu s českým doporučením** (39 $\mu\text{mol/l}$, doporučeno $<70 \mu\text{mol/l}$), ale byla **nižší než dle zahraničních guidelines** (60-100 $\mu\text{mol/l}$). **Hladina methioninu byla 54,7 $\mu\text{mol/l}$, což je v souladu s doporučeními** (doporučeno $<5-50 \mu\text{mol/l}$, respektive v referenčních mezích). Léčbu betainem pacientka neměla.

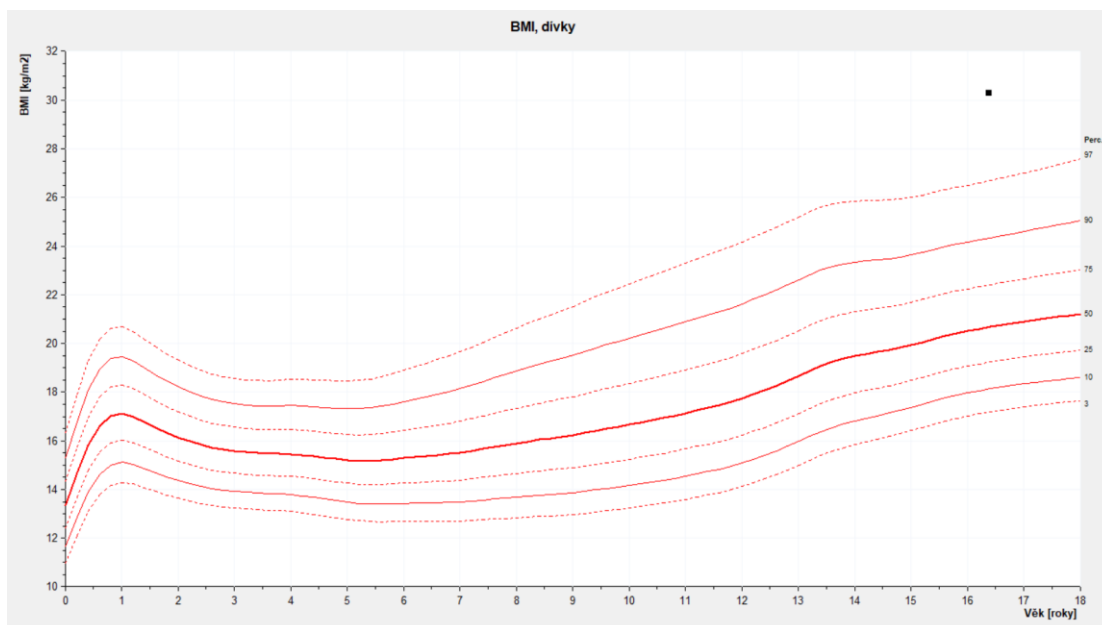
Pacientka CBS_F_2 byla v období 8/2015 již plnoletá a byla ve 22. týdnu gravidity. Její BMI bylo 23,18, tj. v pásmu normálních hodnot. Celkem byly analyzovány 4 jídelní záznamy. Příjem tuku byl výrazně nižší, než doporučeno. Příjem sacharidů byl výrazně vyšší než doporučeno. Příjem energie byl variabilní a většinou vyšší, než doporučeno.

Lékařem byla doporučena dieta s omezením **do 500 mg methioninu a příjem celkové bílkoviny nastaven na 1,1 g/kg. Ve dvou sledovaných dnech byl příjem methioninu o více než 50 mg překročen**, ostatní dny byl její **příjem nižší** (271,1 a 304,3 mg). Celková bílkovina byla doplněna 75 g Milupa Hom 3 Advanta.

Porovnání s českými doporučeními – Pacientčin příjem PB na kg hmotnosti byl v obou sledovaných dnech **nižší, než je doporučeno** (0,27-0,4 g/kg oproti doporučeným 0,5-0,8 g/kg). Pacientka přijala 4-8,51 mg/kg methioninu, dva dny se pohybovala **pod doporučeným příjmem** (5-15 mg). Dávka celkové bílkoviny **byla 122 % DRI, což je dle doporučení**.

Porovnání se zahraničními guidelines (Morris et al., 2017) – Doporučený příjem přirozené bílkoviny není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin celkového homocysteinu, což bylo dodrženo. Příjem methioninu na kg hmotnosti měla pacientka **2 dny nižší a 2 dny odpovídající doporučení** (ve sledovaném období přijala 4-8,51 mg/kg, doporučeno 5-22 mg/kg dle Bernstein et al., 2015). Dávka celkové bílkoviny byla **122 % DRI, což je vyšší** než doporučení.

Metabolická kompenzace – **Hladina homocysteinu byla v souladu s českým doporučením** (37,2 $\mu\text{mol/l}$, doporučeno $<70 \mu\text{mol/l}$), ale byla **nižší než dle zahraničních guidelines** (60-100 $\mu\text{mol/l}$). **Hladina methioninu byla 32 $\mu\text{mol/l}$ (doporučeno $<40 \mu\text{mol/l}$, respektive v referenčních mezích), což je v souladu s doporučeními**. Pacientce byl podáván betain v dávce 3x denně 3 g.



Obrázek 26 Percentilový graf CBS_F_3

Pacientka CBS_F_3 se v období 01/24 pohybovala na 100. percentilu v pásmu obezity. V analyzovaném jídelním záznamu nebylo dodrženo DRI pro energii (35 % DRI) ani pro tuky (43 % DRI). Příjem sacharidů byl taktéž velmi nízký. Více jídelních záznamů bohužel nemohlo být použito z důvodu nedodaných receptur pokrmů a nemožnosti dopočítat příjem methioninu.

Ordinace lékaře **byla omezení methioninu do 500 mg, pacientka v dietě přijala pouze 414 mg.** Celková bílkovina byla doplněna o 24 g Milupa Hom 3 Advanta, příjem bílkovin byl 0,5 g/kg.

Porovnání s českými doporučeními – Omezení příjmu **PB** na kg hmotnosti **bylo přísnější** (0,31 g/kg), než udává doporučení (0,5-0,8 g/kg). **Dávka methioninu (4,7 mg/kg) byla těsně pod doporučeným rozmezím (5-15 mg/kg).** Dávka **celkové bílkoviny (0,5 g/kg) byla nižší** než doporučení. Dávka celkové bílkoviny byla nastavena na **75 % DRI, což je méně** než doporučení.

Porovnání se zahraničními guidelines (Morris et al., 2017) – Doporučený příjem přirozené bílkoviny není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin celkového homocysteinu, což bylo dodrženo. Příjem **methioninu** na kg hmotnosti **nebyl dodržen** (přijala 4,7 mg/kg, doporučeno 5-22 mg/kg dle Bernstein et al., 2015). Dávka celkové bílkoviny byla nastavena na **75 % DRI, což je méně** než doporučení.

Metabolická kompenzace – **Hladinu homocysteinu byla v souladu s českým doporučením a nepřekročila zahraniční guidelines, taktéž hladina methioninu byla v pořádku. Hladina homocysteinu byla v souladu s českým doporučením (27 μmol/l, doporučeno <70 μmol/l), ale byla nižší, než dle zahraničních guidelines (60-100 μmol/l) Hladina methioninu byla 31 μmol/l (doporučeno 12-41 μmol/l, respektive v referenčních mezích), což je v souladu s doporučeními.**

9.4 Tyrosinemie I. typu

9.4.1 Přehled antropometrických dat pacientů a jejich hodnocení

Sesbíraná antropometrická data u pacientů s tyrosinemií I. typu shrnuje Tabulka 17.

Pacient	Věk	Pohlaví	Výška/Délka	Hmotnost	BMI / hmotnost k délce	Obvod hlavy
TYR_F_1	16,85	F	173 cm	81 kg	27,1	56,5 cm
TYR_M_1	15,5	M	195 cm	84 kg	22	58 cm
TYR_M_1	13,49	M	178 cm	60 kg	18,8	neměřeno
TYR_F_2	24,2	F	163 cm	75 kg	28	neměřeno

Tabulka 17 Přehled antropometrických dat – HT1

9.4.2 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů

Příjem energie a nelimitujících makronutrientů shrnuje Tabulka 18.

pacient	T (g/kg)	DRI (g/kg)	S (g/kg)	DRI (g/kg)	E (kcal/kg)	DRI (kcal/kg)
TYR_F_1	9	1,6	3,7	7,2	28,6	47
TYR_F_1	1	1,6	3,3	7,2	25,1	47
TYR_F_1	0,9	1,6	3,7	7,2	25,4	47
TYR_F_1	0,9	1,6	3,3	7,2	24,5	47
TYR_M_1	2,1	1,9	4	8,4	39,1	56
TYR_M_1	1,9	1,9	6,1	8,4	27,9	56
TYR_M_1	1,3	1,9	4,7	8,7	33,6	56
TYR_M_1	0,8	1,9	2,3	8,7	20	56
TYR_F_2	0,6	1,3	4	6,1	23,1	40
TYR_F_2	0,7	1,3	2,3	6,1	19,4	40
TYR_F_2	0,2	1,3	3,1	6,1	17,7	40
TYR_F_2	1,3	1,3	2,8	6,1	25,6	40

Tabulka 18 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - HT1

9.4.3 Přehled příjmu limitujících živin

Tabulka 19 shrnuje příjem limitujících živin u pacientů s HT1. Pole označené barevně znázorňují, že údaj nemohl být kompletně spočítán, z důvodu nedostupnosti dat o obsahu tyrosinu (Tyr) v potravine. U pacientky TYR_F_1 to bylo 36 g sýr pikant Kromilk, u TYR_M_1 to bylo 20 g rodinné pomazánky Toppo a u pacientky TYR_F_2 24 g Biscuif perníkový a 150 g bezlepkové vafle Schär.

pacient	Phe (mg)	Phe (mg/kg)	Tyr (mg)	Tyr (mg/kg)	PB (g)	PB (g/kg)	CB (g)	CB (g/kg)	ordinace lékaře
TYR_F_1	1159,81	14,32	805,89	9,95	23,53	0,29	65,53	0,8	36 g PB
TYR_F_1	728,38	8,99	535,94	6,62	17,97	0,22	59,97	0,74	36 g PB
TYR_F_1	818,78	10,11	517,03	10,11	21,66	0,26	63,66	0,79	36 g PB
TYR_F_1	1258,82	15,54	929,89	11,48	29,87	0,37	71,87	0,89	36 g PB
TYR_M_1	1419,49	23,36	1043,1	17,38	28,77	0,48	70,77	1,18	39 g PB
TYR_M_1	1046,67	17,44	632,32	10,5	31,78	0,53	73,78	1,23	39 g PB
TYR_M_1	1043,18	12,42	750,09	8,93	26,09	0,31	84,89	1,01	39 g PB
TYR_M_1	868,29	10,34	600,48	7,15	20,31	0,24	79,11	0,94	39 g PB
TYR_F_2	782,4	10,43	438,99	10,4	19,08	0,25	71,58	0,95	19 g PB, 0,95 g CB/kg
TYR_F_2	890,55	11,84	489,54	11,8	19,65	0,26	72,15	0,96	19 g PB
TYR_F_2	844,6	11,26	613,86	11,2	21,83	0,29	74,33	0,99	19 g PB
TYR_F_2	734,97	9,8	334,46	9,8	16,42	0,22	68,92	0,92	19 g PB

Tabulka 19 Příjem limitujících živin - HT1

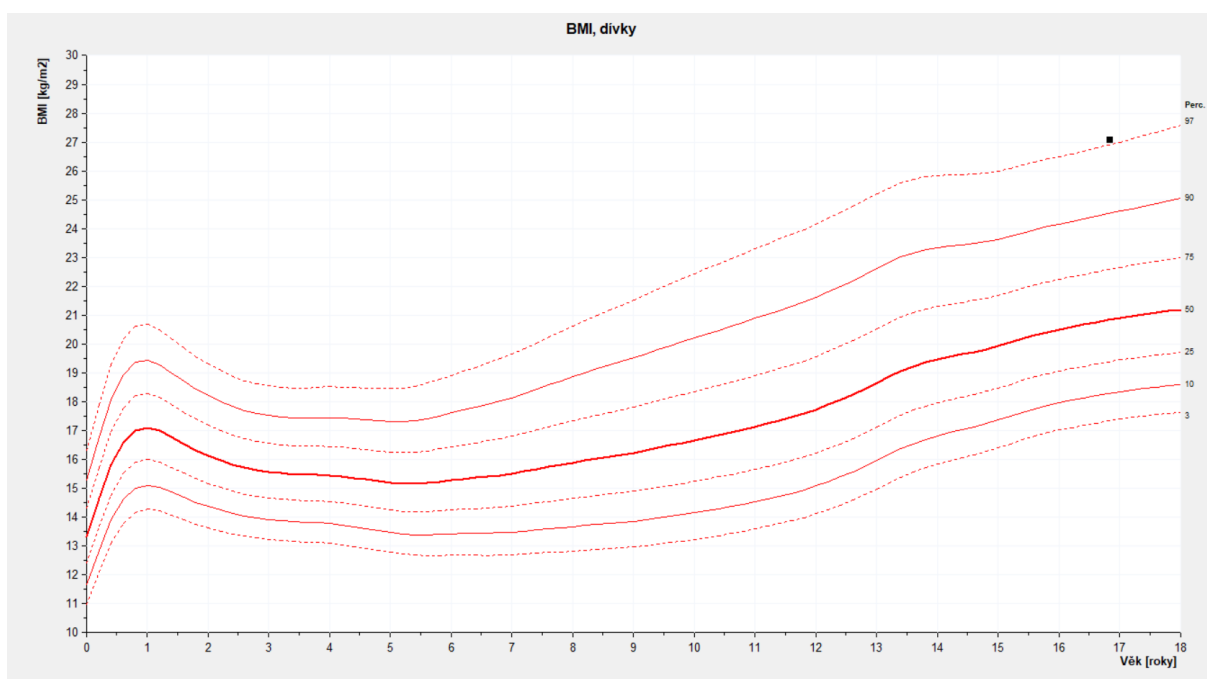
9.4.4 Metabolická kompenzace

Metabolickou kompenzací pacientů znázorňuje Tabulka 20. Zkratka B-NTBC znamená koncentraci Orfadin-NTBC v krvi (látko nitisinon).

pacient	odběr	tyrosin	sukcinylaceton	fenylalanin	methionin	B-NTBC
TYR_F_1	02/21	325 µmol/l	0,54 µmol/l	29 µmol/l	22 µmol/l	35,5 µmol/l
TYR_M_1	02/19	361 µmol/l	0,50 µmol/l	35 µmol/l	17 µmol/l	33,2 µmol/l
TYR_M_1	02/21	305 µmol/l	0,56 µmol/l	31 µmol/l	196 µmol/l	33,2 µmol/l
TYR_F_2	09/19	833 µmol/l	0,84 µmol/l	53 µmol/l	20 µmol/l	42 µmol/l

Tabulka 20 Metabolická kompenzace pacientů s HT1

9.4.5 Hodnocení



Obrázek 27 Percentilový graf TYR_F_1

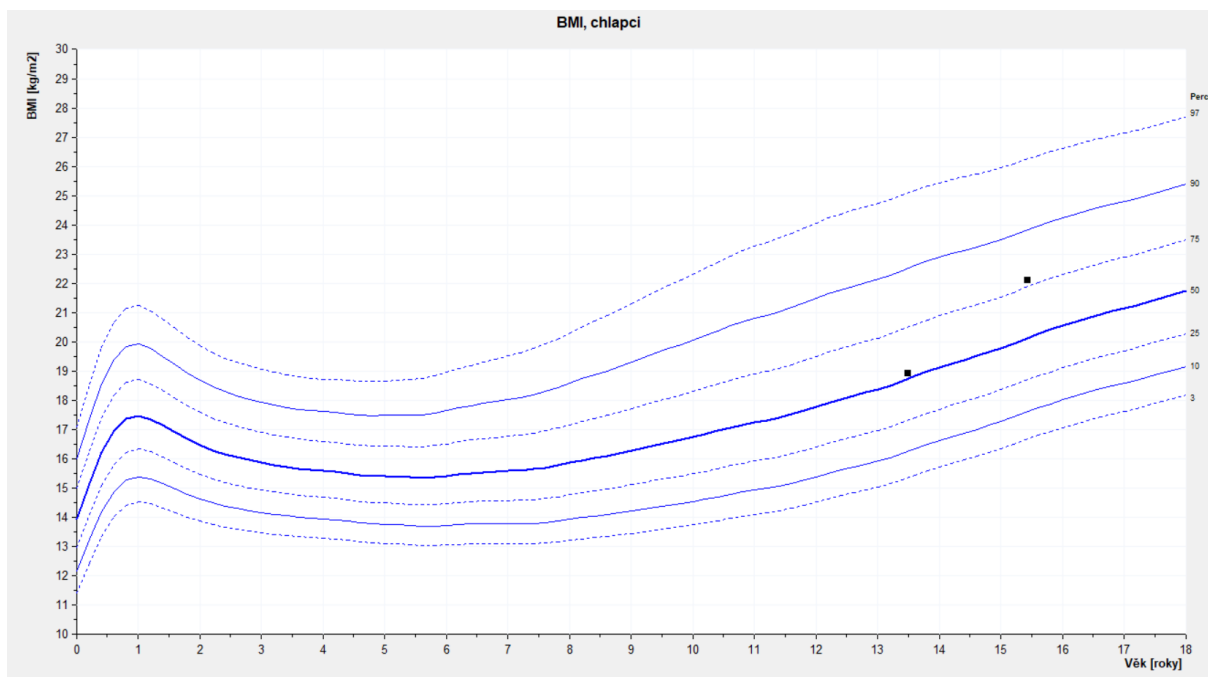
Pacientka TYR_F_1 se v období 2/21 vyskytovala na 97. percentilu BMI, tedy v pásmu obezity. Ve sledovaném čtyřdenním období **nebyl** jídelní záznam **energeticky dostatečný** (52-59 % DRI) a nebyl dodržen DRI pro příjem tuků (56-65 % DRI). Příjem sacharidů byl nízký.

Lékařem byla ordinována dieta **do 36 g PB**. Ve sledovaném období **tato ordinace nebyla dodržena** a příjem PB byl nižší (21,6-31,8 g). Pro doplnění celkové bílkoviny užívala 60 g Milupa TYR 3 Advanta.

Porovnání s českými doporučeními (Honzík a Zeman, 2022)– Omezení příjmu **PB** bylo ve sledovaném období **přísnější** (0,22-0,37 g/kg), než udává doporučení (0,4-0,6 g/kg). Doporučení pro příjem PZLÚ bylo splněno.

Porovnání se zahraničními guidelines (Chinsky et al., 2017; van Ginkel et al., 2019) - Doporučený příjem přirozené bílkoviny ani fenylalaninu s tyrosinem není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin fenylalaninu a tyrosinu.

Metabolická kompenzace – **Hladina tyrosinu** (325 $\mu\text{mol/l}$) **byla v cílovém rozmezí** dle českých doporučení (300-400 $\mu\text{mol/l}$) i zahraničních guidelines (200-600 $\mu\text{mol/l}$), **hladina fenylalaninu** (29 $\mu\text{mol/l}$) **byla nižší** než české doporučením (cíl: >40 $\mu\text{mol/l}$) a **splňovala rozmezí zahraničních guidelines** (20-80 $\mu\text{mol/l}$). Hladina sukcinylacetonu **byla detekovatelná** (0,54 $\mu\text{mol/l}$) a **splňovala limit** (<0,6 $\mu\text{mol/l}$). Koncentrace nitisinonu v krvi (35,5 $\mu\text{mol/l}$) **byla v terapeutickém rozmezí** dle českých doporučení (20-50 $\mu\text{mol/l}$) i zahraničních guidelines (20-40 $\mu\text{mol/l}$).



Obrázek 28 Percentilový graf TYR_F_1

Pacient TYR_M_1 se v období 02/19 pohyboval na 54. percentilu BMI a v období 2/21 na 77. percentilu. Za dva roky se přesunul z pásma proporcionality do pásma robustnosti. Na základě analýzy čtyřdenního jídelního záznamu bylo zjištěno, že dieta nespĺňovala DRI pro příjem tuků (45-99 % DRI) ani pro příjem energie (36-70 % DRI). Příjem sacharidů byl nízký.

Lékařem byla ordinována dieta do **39 g PB**. Ve sledovaném období **přijal výrazně méně** (20,3 g-31,8 g). Celková bílkovina byla doplněna 60-70 g Milupa TYR 3 Advanta.

Porovnání s českými doporučeními (Honzík a Zeman, 2022) – V **02/19** doporučení pro příjem **PB splnil** (0,48-0,53 g/kg, doporučeno 0,4-0,6 g/kg), v **02/21** byl jeho příjem **PB nižší** (0,24-0,31 g/kg). Přijal 0,7 g/kg BE z PZLÚ, což je dle doporučení (0,5-0,8 g/kg).

Porovnání se zahraničními guidelines (Chinsky et al., 2017; van Ginkel et al., 2019) – Doporučený příjem přirozené bílkoviny ani fenylalaninu s tyrosinem není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin fenylalaninu a tyrosinu.

Metabolická kompenzace – **Hladina tyrosinu** (361 $\mu\text{mol/l}$ a 305 $\mu\text{mol/l}$) **byla v cílovém rozmezí** dle českých doporučení (300-400 $\mu\text{mol/l}$) i **zahraničních guidelines** (200-600 $\mu\text{mol/l}$), **hladina fenylalaninu** (35 $\mu\text{mol/l}$ a 31 $\mu\text{mol/l}$) **byla nižší** než české doporučením (cíl: >40 $\mu\text{mol/l}$) a **splňovala rozmezí zahraničních guidelines** (20-80 $\mu\text{mol/l}$). **Hladina sukcinylacetonu byla detekovatelná** (0,50 $\mu\text{mol/l}$ a 0,56 $\mu\text{mol/l}$) a **splňovala limit** (<0,6 $\mu\text{mol/l}$). Koncentrace nitisinonu v krvi (33,2 $\mu\text{mol/l}$) **byla v terapeutickém rozmezí** dle českých doporučení (20-50 $\mu\text{mol/l}$) i zahraničních guidelines (20-40 $\mu\text{mol/l}$).

Pacientka TYR_F_2 již byla v období 09/19 dospělá a její BMI bylo 28, což je v pásmu nadváhy. Byl vyhodnocen čtyřdenní jídelní záznam. **Její příjem tuků byl velmi nízký** (0,2-1,3 g/kg, doporučení 1,3 g/kg), příjem sacharidů byl také nízký a nevyhovující byl i **její energetický příjem**, který byl **výrazně pod jejím DRI**.

Lékař ordinoval dietu s omezením na **19 g PB a 0,95 g celkové bílkoviny/kg**. Příjem PB **byl variabilní** (19-21,8 g). Doporučení pro příjem celkové bílkoviny (0,95 g/kg) **bylo splněno**.

Porovnání s českými doporučeními (Honzík a Zeman, 2022) – Příjem PB (0,22-0,29 g/kg) **byl u pacientky nižší** než udává doporučení (0,4-0,6 g/kg). Přijala 0,7 g/kg BE z PZLÚ, což je dle doporučení.

Porovnání se zahraničními guidelines (Chinsky et al., 2017; van Ginkel et al., 2019) - Doporučený příjem přirozené bílkoviny ani fenylalaninu s tyrosinem není stanoven, doporučuje se upravovat jej dle titrace hladin fenylalaninu a tyrosinu.

Metabolická kompenzace – **Hladina tyrosinu** (833 $\mu\text{mol/l}$) byla **nad cílovým rozmezím** dle českých doporučení (300-400 $\mu\text{mol/l}$) i zahraničních guidelines (200-600 $\mu\text{mol/l}$), **hladina fenylalaninu** (53 $\mu\text{mol/l}$) **byla dle českého doporučením** (cíl: >40 $\mu\text{mol/l}$) a **splňovala rozmezí zahraničních guidelines** (20-80 $\mu\text{mol/l}$). **Hladina sukcylnacetonu byla detekovatelná** (0,84 $\mu\text{mol/l}$) a **byla vyšší než limit** (<0,6 $\mu\text{mol/l}$). Koncentrace nitisinonu v krvi (42 $\mu\text{mol/l}$) **byla v terapeutickém rozmezí** dle českých doporučení (20-50 $\mu\text{mol/l}$) a **byla vyšší** než doporučení zahraničních guidelines (20-40 $\mu\text{mol/l}$).

10 Diskuze

Hlavním cílem práce bylo posoudit, jaký je příjem limitujících aminokyselin v jídelníčku českých pacientů s vybranými DPM AMK v porovnání s mezinárodními doporučeními a zda čeští pacienti s DPM AMK mají metabolickou kompenzaci vyhovující evropským guidelines i přesto, že dodržují dietu s omezením celkové přirozené bílkoviny, nikoli s omezením pouze konkrétní limitující aminokyseliny v jídelníčku.

U všech pacientů s GA 1 byl příjem lysinu výrazně nižší, než doporučení zahraničních guidelines (Boy et al., 2022), průměrně pacienti přijímali pouze 62,5 % doporučené dávky pro svou věkovou kategorii a aktuální hmotnost. Nejnížší příjem byl 36,2 % doporučené dávky, nejvyšší 84,8 %. Vzhledem k tomu, že náš soubor byl velmi malý (pouze 5 pacientů), není možné přesně posoudit, nakolik metabolická kompenzace pacienta odpovídá příjmu lysinu. Pouze u jedné pacientky byla sérová hladina lysinu nižší, než je doporučené cílové rozmezí, u 2 pacientů byla naopak hladina lysinu vyšší, z toho jeden chlapec byl těsně po odeznění klinických projevů akutního infektu. U 1 dívky pak byly při 2 ze 3 metabolických vyšetření sérové hladiny lysinu v doporučeném rozmezí, jedna hladina byla zvýšená, ale nebylo uvedeno, zda laboratornímu vyšetření předcházel infekt.

U pacientů s MSUD byl příjem leucinu velmi variabilní, příjem isoleucinu a valinu jsme v rámci práce nepropočítávali. U některých pacientů příjem odpovídal či mírně nedosahoval doporučení, ale někteří doporučený limit výrazně překročili (Blackburn et al., 2017; Frazier et al., 2014). Také metabolická kompenzace pacientů byla hodně variabilní a nenalezli jsme souvislost mezi metabolickou kompenzací a příjmem leucinu. Například pacientka, která měla výrazně vyšší příjem leucinu, než doporučují guidelines, měla dobrou metabolickou kompenzaci. Naopak u MSUD_M_1 a MSUD_F_4 byla metabolická kompenzace horší i přes to, že jejich příjem leucinu byl pod doporučenou dávkou. Pacientka MSUD_F_2 měla příjem leucinu v doporučených hodnotách (nebo lehce zvýšený) a její hladiny leucinu byly zvýšené. Všichni pacienti měli zvýšené hodnoty alloisoleucinu. Pro správné posouzení metabolické i dietní kompenzace by bylo v budoucnu vhodné propočítat také obsah isoleucinu a valinu ve stravě. Data o metabolické kompenzaci se v ČR a v zahraničí mírně rozcházejí. Honzík a Zeman (2022) uvádí cílovou hodnotu sérového lysinu <200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let a <300 $\mu\text{mol/l}$ od 5 let, Blackburn et al. (2017) a Frazier et al. (2014) uvádí 75-200 $\mu\text{mol/l}$ do 5 let věku a 75-300 $\mu\text{mol/l}$ od 5 let věku. V ČR máme jiné hodnocení také pro posouzení sérových hladin isoleucinu a valinu. Isoleucin má být dle českých doporučení <100 $\mu\text{mol/l}$ a dle zahraničních guidelines 200-400 $\mu\text{mol/l}$, valin má být dle českých doporučení <300 $\mu\text{mol/l}$ a dle zahraničních guidelines 200-400 $\mu\text{mol/l}$. Pacienti měli většinou hladiny isoleucinu vyhovující českým doporučením, zatímco jejich hladiny byly nižší než doporučené rozmezí zahraničních autorů.

Vzhledem k tomu, že pro propočet obsahu methioninu ve stravě jsou již doporučené postupy a dostupná data nebo přepočet z obsahu bílkovin, je možné pro účely této práce tuto

dietu považovat za srovnávací ze strany cílené úpravy ordinace a metabolické kompenzace. Příjem methioninu byl u 2 pacientů s homocystinurií zcela v souladu s ordinací lékaře a splňoval česká doporučení (Honzík a Zeman, 2022). U 2 pacientů byl v polovině dnů příjem Met dle ordinace a v druhé polovině mírně nižší, u 1 pacientky byl příjem methioninu nižší než ordinace lékaře. Metabolická kompenzace byla hraniční u pacienta s odpovídajícím až nižším příjmem Met, nedostatečná byla u pacienta s odpovídajícím příjmem. Ostatní pacienti měli dobrou metabolickou kompenzaci. V porovnání se zahraničními guidelines byl příjem Met u většiny pacientů na spodní hranici doporučení pro danou věkovou kategorii. Liší se doporučení pro přepočet obsahu bílkovin na obsah Met. V zahraničí při přepočtech využívají 1 g bílkovin = 20 mg Met, v ČR využíváme 1 g bílkovin = 25 mg Met. Přepočet je v ČR tedy přísnější, stejně jako vedení dietoterapie. České doporučení uvádí omezení Met na 5-15 mg/kg (Honzík a Zeman, 2022), v zahraničí u pacientů nad 4 roky je doporučená denní dávka 5-22 mg/kg (Bernstein et al., 2015). Přísnější jsou česká doporučení i ohledně metabolické kompenzace. Cílová hladina celkového homocysteinu by měla být <70 $\mu\text{mol/l}$, Morris et al. (2017) uvádí cílové rozmezí 60-100 $\mu\text{mol/l}$.

U pacientů s tyrosinemií I. typu měla většina pacientů dobrou metabolickou kompenzaci, přestože jejich příjem PB byl často nižší, než doporučení. Pouze pacientka TYR_F_2 převyšovala limit pro hladiny tyrosinu i sukcylnylacetonu v krvi, její příjem PB byl ve sledovaném období značně variabilní. Pro příjem tyrosinu neexistují žádné speciální guidelines, příjem by se měl titrovat dle metabolické kompenzace pacienta. Z tohoto důvodu bohužel nešlo posoudit, jestli je příjem tyrosinu adekvátní. Pro přesnější doporučení by bylo vhodné propočítat skutečný příjem tyrosinu v dietě většího počtu pacientů. Vzhledem k nízkému počtu pacientů by bylo potřeba provést studii multicentricky a sjednotit tak postup pro výpočet obsahu tyrosinu. Tvorba guidelines by pomohla významně přispět ke zkvalitnění vedení nutriční terapie u těchto pacientů.

Všichni sledovaní pacienti s DPM AMK byli pravidelně sledováni lékařem a nutričním terapeutem a každý pacient i jeho zákonní zástupci byli opakovaně edukováni ohledně zásad diety, jejího významu pro zdraví, plánování a propočtu limitujících bílkovin (u homocystinurie i přímo methioninu). Pokud si to situace rodiny vyžadovala, dostali někteří pacienti přímo vzorový rozpis jídelníčku. Přesto bylo v rámci této práce zjištěno, že menšina pacientů byla schopna přesně dodržet ordinaci lékaře ohledně příjmu přirozené bílkoviny nebo PZLÚ, a to jak ve smyslu příliš nízkého příjmu, tak ve smyslu překročení ordinované dávky.

Všichni sledovaní pacienti byli pravidelně kontrolováni pomocí antropometrických parametrů. U všech pacientů, u kterých bylo v rámci této práce zjištěno, že neprospívali nebo byli obézní, došlo k úpravě nutričního plánu ve smyslu změny ordinace lékaře a nastavení doporučení k dietě od nutričního terapeuta. Něktěm pacientům s horší schopností samostatného plánování diety byly dokonce sestaveny konkrétní jídelníčky. U většiny pacientů došlo po změně nutričního plánu k úpravě poměru hmotnosti k délce nebo BMI do normy.

U některých pacientů byla poměrně nízká kvalita záznamu jídelníčku. Ne u všech pokrmů byly uvedeny receptury, u některých pacientů chyběly záznamy příjmu tekutin, modulárních dietetik či PZLÚ. Pro nekvalitní zápis jídelníčku muselo být několik pacientů z výzkumu vyřazeno. U některých pacientů pak bylo možno kontrolně propočítat pouze dva záznamy místo tří nebo vybrat záznamy z několika různých kontrol. Detailně popsaná receptura nebo přesná specifikace výrobku je pro následný přepočítání a analýzu jídelníčku nutričním terapeutem klíčová. Dalším problémem byla i nejednotná struktura záznamu (někteří pacienti odevzdali elektronický záznam, někteří ručně psaný, jiní ručně psaný záznam skenovali). Proto bylo někdy velmi obtížné záznam přečíst a zorientovat se v něm. Přitom mají pacienti k dispozici speciální formulář, vytvořený nutričními terapeutkami KPDPM. Ten bohužel většina pacientů pro zápis nevyužila.

Plánování diety i propočet obsahu bílkoviny (případně u homocystinurie i methioninu) je samozřejmě náročné časově i organizačně. Pro některé rodiny je nutné vzít v úvahu i intelektuální náročnost, protože onemocnění se nevyhýbá ani rodinám se základním vzděláním u rodičů. Další roli hraje chuť dítěte k jídlu, jeho vybíravost, ve vyšším věku i motivace dodržovat dietní doporučení. Proto se někdy nedaří dodržet ordinaci lékaře ani u pacientů, u nichž nebo u jejichž rodin je úroveň spolupráce obvykle dobrá. Možnost zlepšit kvalitu plánování nebo kvalitu záznamu jídelníčku by se dala zvýšit častější edukací u těch rodin, které spolupracují opakovaně hůře, s výraznějším zaměřením na motivaci rodiny a příčiny horší kvality spolupráce. Rodinám, které mají větší potíže s počítáním obsahu bílkovin/aminokyselin ve stravě by mohl kromě vzorových jídelníčků pomoci nutriční software s databází nízkobílkovinných potravin a potravin, které jsou obvykle v dietě pacientů používány.

Příjem energie u většiny pacientů rodina nesledovala, příjem tuků a sacharidů sledovaly pouze nutriční terapeutky. Většina pacientů měla problém splnit DRI pro příjem tuků, sacharidů i celkové energie. To může být dáno například tím, že pacienti s NB dietou jsou nuceni jíst (zejména v nižším věku) pravidelně a nemají možnost pocítit hlad. Je na ně také často kladen tlak, aby jedli, což se může podílet na snížení zájmu o jídlo nebo dokonce způsobit psychický blok. Stejně tak nutnost stravovat se odlišně od okolí může mít negativní vliv na vztah pacienta k jídlu. U některých pacientů je dokonce potřeba zavést PEG pro časté odmítání stravy. Bylo by vhodné pacientům, kteří mají nedostatečný příjem tuků nebo sacharidů, co nejdříve nejen doporučit kolik energie, tuků a sacharidů konzumovat, ale také ze kterých potravin a jakou formou je do jídelníčku doplnit. U řady pacientů byla tato doporučení aplikována. U některých by bylo možné například upravit dávky modulárních dietetik, které se v jídelních záznamech již vyskytovaly (např. MCT olejů, které neobsahují bílkoviny a jsou vhodné pro doplnění energie, stejně tak maltodextrinu nebo Gustinu). Restriktivní typy diet (mezi které NB dieta bez pohybu patří) jsou ve směru naplnění potřeby makroživin rizikové (velké omezení ve výběru potravin) a bez dostatečné suplementace nejsou plnohodnotné. U starších pacientů, kteří již nekonzumují PZLÚ s obsahem sacharidů a tuků, tak může být nutné tyto makroživiny doplnit stravou a je potřeba rodiče nebo pacienta

upozornit i na jejich dostatečný příjem. Bylo by možné např. vytvořit edukační materiál “Zdravý talíř pro nízkobílkovinnou dietu” (obdobu Zdravého talíře pro běžnou populaci) se zaměřením na vyváženost v příjmu makronutrientů v každém jídle při dodržení ordinovaného omezení přirozené bílkoviny/AMK.

Informace o obsahu AMK a jejich propočty - analýza současné situace

Významným problémem při analýze příjmu limitujících AMK v jídelníčku je nedostatek dat o jejich obsahu v potravinách. Nejmenším problémem je teoreticky propočet příjmu methioninu – avšak to je částečně dáno tím, že u potravin, které nejsou na obsah methioninu analyzované, se používá přepočet z obsahu bílkovin. To ovšem snižuje přesnost propočtu, protože podíl methioninu se v jednotlivých skupinách potravin liší. Například je výrazný rozdíl mezi obsahem methioninu v mléčných výrobcích a v obilovinách. Přímě na obsah methioninu je analyzováno mnohem méně potravin než například na obsah fenylalaninu. V rámci sortimentu NB potravin pak jsou ty, které mají analýzu i na další AMK kromě fenylalaninu, obvykle výrazně dražší než potraviny s analýzou pouze obsahu bílkovin nebo fenylalaninu. Některé firmy mají výrobky zanalyzované na tyrosin a leucin, jiné i na lysin či methionin. Bohužel, čím více analýz výrobek má, tím vyšší je jeho cena a výrobek je pak pro řadu pacientů nedostupný a volí raději levnější alternativy, které ovšem nemusí mít analýzu pro jejich limitující AMK. Z tohoto důvodu muselo být při propočtech jídelních záznamu MSUD a GA I využito slovenských tabulek Výskumného ústavu potravinářského (2000), kde byl bohužel dostupný poměrně omezený sortiment potravin. Ostatní potraviny jsem proto hledala v dalších zahraničních zdrojích (web USDA či traditionaloven.com, případně webové stránky výrobce). Tady je nutné brát v úvahu i to, že porovnáваме data ze zeměpisně již hodně vzdálených lokalit, kde se mohou zdroje surovin dost lišit, a tedy i zastoupení jednotlivých AMK může být odlišné. U lysinu by další možností propočtu bylo využít přepočet z obsahu bílkovin podle Boy et al., 2022, který v rámci Supplementary Data uvádí tabulku s obvyklým podílem lysinu na celkové bílkovině v jednotlivých skupinách potravin. Například u brambor je obsah lysinu 60 mg/1 g bílkoviny, zatímco u sóji je to 70 mg/1 g bílkoviny (Boy et al., 2022). V řadě zde uvedených skupin potravin je však uvedeno i poměrně široké rozmezí obsahu lysinu.

U některých potravin se nám nepodařilo najít informaci o obsahu propočítávané aminokyseliny ani v tabulkách, ani na webu. Propočítávala jsem tedy (i po poradě s nutriční terapeutkou ze slovenského Národního ústavu dětských chorob) pomocí procentuálního obsahu jednotlivých složek. Tento postup může být poměrně nepřesný, protože výrobce nemusí uvádět přesné procentuální zastoupení všech složek, které obsahují bílkoviny – např. u sójových výrobků je uvedeno pouze procentuální zastoupení sójových bobů, ale není jisté, jestli to je jediný zdroj bílkovin ve výrobku. Na Slovensku z tohoto důvodu nedoporučuje nutriční terapeutka pacientům konzumovat potraviny, u kterých nelze zodpovědně propočítat obsah limitujících AMK. Tím ale dochází k výraznému omezení pestrosti v jídelníčku pacientů. Problematické byly v tomto směru např. bezlepkové potraviny či veganské náhrady mléčných výrobků, které pacienti ve svých jídelníčcích s oblibou používají. Jedná se o potraviny, které

mají sice obecně nižší obsah bílkovin než jejich klasické varianty, ale obsahují velké množství složek a je obtížné (až nemožné) je správně propočítat. Dalším problémem při výpočtu je nedostupnost údajů o obsahu AMK u kojeneckých formulí. V tomto případě je nutné kontaktovat samotného výrobce – i zde bývá obsah AMK pouze orientační. V této práci muselo být přistoupeno k přepočtu obsahu leucinu a lysinu v kojeneckých formulích dle obsahu mg AMK na 1 g bílkovin z analyzované BEBA HA 1 (Draberová, 2024 - zdroj informací: Nestlé Health Science ČR). K ostatním kojeneckým formulím, které naši pacienti konzumovali, jsme si sice vyžádali od jejich výrobců “teoretický profil aminokyselin”, ale do doby, kdy bylo nutné ukončit propočet jídelníčků, jsme data neobdrželi.

Propočítávání lysinu a leucinu v jídelním záznamu bylo časově velmi náročné. Analýza jednoho jídelního záznamu trvala v průměru 30-60 minut (s ohledem na četnost zastoupení průmyslově zpracovaných potravin, u kterých bylo složité vypočítat obsah AMK). Čas, který by propočtem strávil pacient či jeho zákonný zástupce, by mohl být ještě vyšší, a to s ohledem na to, že porovnáváme jeho možnosti s možnostmi nutriční terapeutky, která měla podporu ze stran zkušených nutričních terapeutek z Metabolického centra KPDPM i ze Slovenska a též přístup k nutričnímu software. Pro některé pacienty a jejich rodiny by mohla být výraznou překážkou i jazyková bariéra, i když jsou v současné době dostupné překladače.

Pokud by se v ČR změnil přístup k nutriční terapii u vybraných DMP AMK v tom smyslu, že by měl být omezen přímo příjem limitující AMK v jídelníčku, bylo by nutné pacientům, jejich rodinám, ale i odborníkům poskytnout mnohem obsáhlejší a přehlednější databázi informací o obsahu těchto AMK v potravinách, dostupných na českém trhu. U potravin, které by v databázi zařazeny nebyly, by bylo vhodné vypracovat jednotný postup k propočtu (např. přes podíl hlavních surovin, přepočet z obsahu bílkovin dle skupiny potravin apod.) nebo postoj k tomu, zda je vůbec povoleno zařadit takovou potravinu do jídelníčku. Ideální by bylo provést analýzu základních potravin a nejpoužívanějších NB výrobků a také rozšířit publikaci Potravinových tabulek výživových hodnot o další AMK (pro pacienty s GA I o lysin, pro pacienty s MSUD o leucin, isoleucin a valin). U pacientů, kteří by propočítávali pouze příjem jedné AMK, by mohla být přehledná tabulka dostatečná stejně, jako je to nyní pro pacienty s fenylketonurií. Pro pacienty s MSUD, u nichž se doporučuje dokonce omezení leucinu, isoleucinu i valinu, by bylo reálné toto očekávat asi pouze v případě, že by měli k dispozici elektronickou databázi s možností zadávat gramáž potravin a s automatickým propočtem obsahu všech limitujících AMK. Podobný jednoduchý program je např. již k dispozici pro pacienty na ketogenní dietě. Výhodou programu je i možnost jednoduššího sdílení s nutričním terapeutem nebo lékařem, jednotnost záznamu, jeho přehlednost a možnost zpětné vazby pacientovi. Program pro pacienty s ketogenní dietou (KetogenicDiet.xlsm, vytvořený v Microsoft Excel) je oceňovaný nejen odborníky, ale také pacienty a jejich zákonnými zástupci, kterým významně přispěl ke komfortu a ke zlepšení compliance.

Pro dosažení dobré spolupráce je potřeba pacientům zajistit co největší komfort a podporu a také je vhodně motivovat. Proto je potřeba vzít v úvahu také to, že kromě

usnadnění propočtu a plánování diety jim bude potřeba zajistit dostatečnou finanční podporu. V současné době jsou příspěvky zdravotních pojišťoven nedostatečné a nepokrývají náklady na speciální potraviny. Pokud bude tlak na výrobce potravin, aby uváděli i obsah dalších AMK nebo tlak na pacienty, aby konzumovali pouze potraviny s uvedeným obsahem limitujících AMK, stoupnou pravděpodobně i náklady na dietu. Například již teď pro srovnání 1 kg hladké mouky Babiččina volba stálo v období provádění výzkumu (tj. 04/24) 29,90 Kč, 1 kg nízkobílkovinné mouky Apromix stálo 110 Kč. 500 g těstovin Franz Kaiser Vřetena stál 39,90 Kč, 250 g NB varianty od firmy Balviten stálo 105 Kč (vlastní výzkum).

Nutné je počítat i s tím, že změna v přístupu bude náročná i personálně, zejména pro nutriční terapeutky, které budou muset postupně opakovaně edukovat pacienty, být jim k dispozici pro telefonické a emailové konzultace. U některých pacientů budou muset sestavit nové vzorové jídelníčky. Vzhledem k malému počtu nutričních terapeutek bude potřeba naplánovat postupné převedení jednotlivých pacientů na upravenou dietu v rámci poměrně dlouhého období. U některých pacientů nebo jejich rodin lze také očekávat odpor proti změně již zavedeného postupu. Díky možné počáteční větší chybovosti při propočtu diety se může přechodně kompenzace pacientů i zhoršit.

Výhodou nového přístupu by mohlo být částečné uvolnění diety pro řadu pacientů – jak ukázaly propočty zejména v příjmu lysinu, kde všichni pacienti měli příjem nižší než vyžadují mezinárodní doporučení. I zde je ale nutné počítat s tím, že konečná ordinace lékaře nemusí odpovídat doporučením, protože je nutné ji upravit individuálně podle tolerance každého pacienta, stejně jako je tomu nyní u ordinovaného omezení přirozené bílkoviny ve stravě.

11 Závěr

U všech sledovaných pacientů s GA I byl příjem lysinu výrazně nižší než doporučení evropských guidelines, jejich metabolická kompenzace však byla velmi variabilní (buď byla metabolická kompenzace vyhovující, nebo byly sérové hladiny lysinu příliš nízké či příliš vysoké) a není možné vyslovit závěr, nakolik metabolická kompenzace pacienta odpovídá příjmu lysinu. U pacientů s MSUD byl příjem leucinu od příliš nízkého až po výrazně překračující doporučení, avšak ani u jejich metabolické kompenzace jsme nenalezli vztah k příjmu leucinu. Příjem methioninu byl u poloviny pacientů s homocystinurií v souladu s ordinací lékaře a splňoval česká doporučení, druhá polovina pacientů měla příjem methioninu odpovídající až nižší než uvádějí doporučení. Ani zde nebylo možné najít souvislost mezi příjmem methioninu a metabolickou kompenzací. V porovnání se zahraničními guidelines byl příjem methioninu u většiny pacientů na spodní hranici doporučení pro danou věkovou kategorii. U pacientů s tyrosinemií I. typu měla většina pacientů dobrou metabolickou kompenzaci, přestože jejich příjem přirozené bílkoviny byl často nižší, než doporučení. Pro příjem tyrosinu neexistují žádné přesné doporučené dávky, příjem by se měl titrovat dle metabolické kompenzace pacienta. Pro přesnější doporučení by bylo vhodné propočítat skutečný příjem tyrosinu v dietě většího počtu pacientů, nutné by bylo vytvoření jednotné metodiky.

Přímé omezení limitujících aminokyselin v jídelníčku pacienta by mohlo umožnit přesnější metabolickou kompenzaci, v některých případech by mohlo pacientovi přinést i uvolnění v příjmu některých skupin potravin. Díky malému počtu dispenzarizovaných pacientů u jednotlivých diagnóz a variabilitě výsledků bylo v rámci této práce obtížné posoudit, nakolik by změna nutričního přístupu byla pro pacienty přínosná. K tomu, aby bylo možné přejít u vybraných onemocnění na dietu s omezením přímo limitující aminokyseliny a objektivněji posoudit přínos takové diety, je nejdříve potřeba zajistit dostatek dat ohledně obsahu těchto aminokyselin v dostupných potravinách a zpracovat data do přehledné formy s jednotnou metodikou výpočtu u potravin, v nichž není přesný obsah aminokyseliny analyzován. Aktuálně dostupná data a jejich forma by pro většinu rodin pacienta představovala výraznou překážku pro dobrou spolupráci, zcela jistě by bylo vedení diety nadměrně časově náročné.

I přes doporučení lékaře a nutričních terapeutek se u většiny pacientů velmi často nedařilo splnit základní ordinaci lékaře stran ohledně přirozené bílkoviny nebo PZLÚ, a to jak ve smyslu příliš nízkého příjmu, tak ve smyslu překročení ordinované dávky. Většina pacientů měla problém splnit DRI pro příjem tuků, sacharidů i celkové energie. I přesto, že je těmto pacientům věnována z hlediska nutriční péče velká pozornost, je potřeba zaměřit se na další možnosti zvýšení kvality jejich spolupráce.

Seznam použité literatury

ALCAIDE, P; KRIJT, J; RUIZ-SALA, P; JEŠINA, P, UGARTE, M et al. 2015. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine- β -synthase activity in plasma using LC-MS/MS. Online. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2015, vol. 438, p. 261–265. ISSN 1873-3492. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.009>. [cit. 2023-09-18].

ANGILERI, Francesca; BERGERON, Anne; Geneviève; LETTRE; GRAY, George et al., 2015. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. Online. In: MORAVA, Eva, PATTERSON, Marc, ZSCHOCKE, Johannes a BAUMGARTNER, Matthias (ed.). *JIMD Reports*. Vol. 19. Berlin, Heidelberg: Springer. p. 43-58. ISBN 978-3-662-46190-7. Dostupné z: https://link.springer.com/chapter/10.1007/8904_2014_363#citeas. [cit. 2024-04-01].

BERNSTEIN, Laurie E.; ROHR, Fran a HELM, Joanna R., 2015. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer International Publishing Switzerland. ISBN 978-3-319-14620-1.

BITTMANN, Stefan; VILLALON, Gloria; MOSCHURING-ALIEVA, Elena; LUCHTER, Elisabeth a BITTMANN, Lara, 2023. Current and Novel Therapeutical Approaches of Classical Homocystinuria in Childhood With Special Focus on Enzyme Replacement Therapy, Liver-Directed Therapy and Gene Therapy. Online. *Journal of clinical medicine research*. Vol. 15, n. 2, p. 76-83. ISSN 1918-3011. Dostupné z: <https://doi.org/10.14740/jocmr4843>. [cit. 2024-04-18].

BLACKBURN, Patrick R; GASS, Jennifer M; VAIRO, Filippo Pinto E; FARNHAM, Kristen M; ATWAL, Herjot K et al., 2017. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Online. *The application of clinical genetics*. Vol. 6, n. 10, p. 57-66. ISSN 1178-704X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/TACG.S125962>. [cit. 2024-04-20].

BOY, Nikolas; MENGLER, Katharina; HERINGER-SEIFERT, Jana; HOFFMANN, Georg F; GARBADE, Sven F. et al., 2021. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. Online. *Genetics in medicine*. vol. 23, n. 1, p. 13-21. ISSN 1530-0366. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00971-4>. [cit. 2023-11-13].

BOY, Nikolas; MÜHLHAUSEN, Chris; MAIER, Esther M.; BALLHAUSEN, Diana; BAUMGARTNER, Matthias R. et al., 2022. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. Online. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Vol. 43, n. 3, p. 482-519. ISSN 1573-2665. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jimd.12566>. [cit. 2023-11-06].

BOYER, Suzanne W; BARCLAY, Lisa J a BURRAGE, Lindsay C, 2015. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. Online. *Nutrition in Clinical Practise*. vol. 30, n. 4, p. 502-510. ISSN 1941-2452. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0884533615586201> [cit. 2023-10-11].

ČESKO, 2011. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči. In: *Úřední věstník Evropské unie*. L 88/45. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:CS:PDF> . [cit. 2023-11-30].

ČESKO, 2012. *Vyhláška č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci*. Online. In: *Zákony pro lidi.cz*. Ročník 2012, částka 39. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-98> . [cit. 4. 9. 2023].

ČESKO, 2021. Metodický pokyn k provádění pilotního projektu laboratorního novorozeneckého screeningu SMA a SCID. Online. Ročník 2021, částka 14, s. 37-53 Dostupné také z: https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2021/12/Vestnik-MZ_14-2021.pdf [cit. 2024-02-18].

ČESKO, 2023. Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče, 2023. Online. In: *Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky*. Ročník 2023, částka 17, s. 3-15. Dostupné z: https://www.pediatrics.cz/content/uploads/2024/01/vestnik-mz_17-2023.pdf . [cit. 2024-02-18].

ČESKO. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ, 2010. *Tisková zpráva k materiálu pro jednání vlády ČR „Národní strategie pro vzácná onemocnění na léta 2010-2020*. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR. Dostupné z: <https://1url.cz/8umEY>. [cit. 2023-09-30].

DAVIS, Teresa A; NGUYEN, Hanh V; GARCIA-BRAVO, Roselina; FIOROTTO, Marta L; JACKSON, Evelyn M et al., 1994. Amino acid composition of human milk is not unique. *Journal of Nutrition*. vol. 124, n. 7, p. 1126-1132. ISSN 0022-3166. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/jn/124.7.1126>

DRABEROVÁ, Hana, 2024-03-20. *Amino Acid Theoretical Profile*. Email [osobní komunikace].

FLORIÁNKOVÁ, Marcela, 2023-07-04. *Náklady na nízkobílkovinnou dietu*. E-mail [osobní komunikace].

FLORIÁNKOVÁ, Marcela; BLÁHOVÁ, Šárka; PENCOVÁ, Magdalena; HONZÍK, Tomáš a JEŠINA, Pavel, 2018. Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu. Online. *Česko-slovenská pediatrie*. Roč. 73, č. 6, s. 395-407. ISSN 1805-4501. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2018-6-8/nutricni-terapie-u-pacientu-s-dedicnymi-poruchami-metabolismu-107102> [cit. 2023-10-11].

FRAZIER, Dianne M; ALLGEIER, Courtney; HOMER, Caroline; MARRIAGE, Barbara J; OGATA, Beth et al., 2014. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. Online. *Molecular genetics and metabolism*. vol. 112, n. 3, p. 210-217. ISSN 1096-7206. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>. [cit. 2023-10-23].

GAILLYOVÁ, Renata a VINOHRADSKÁ, Hana, 2016. *Změny v novorozeneckém screeningu v České republice*. Online. FN Brno. Dostupné z: <https://www.fnbrno.cz/mudr-renata-gaillyova-ph-d-mudr-hana-vinohradska-zmeny-v-novorozeneckem-screeningu-v-ceske-republice/t5960>. [cit. 2024-02-22].

GRIFFITHS, Sian a STUART, Grant, 2020. *Doporučení pro vedení anestezie u nemoci javorového sirupu*. Online. In: OrphanAnesthesia. Dostupné z: <https://1url.cz/wumBJ>. [cit. 2023-11-02].

HEJDUK, Karel a HAVLÍČKOVÁ, Hana, 2023. *Screening je důležitou součástí péče o novorozence – řadu onemocnění již můžeme úspěšně léčit*. Online. In: Medical Tribune. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/medicina/screening-je-dulezitou-soucasti-pece-o-novorozence-radu-onemocneni-jiz-muzeme-uspesne-lecit/>. [cit. 2023-10-12].

HERINGER, Jana; VALAYANNOPOULOS, Vassili; LUND, Allan M; WIJBURG, Frits A; FREISINGER, Peter et al., 2016. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. Online. *Journal of inherited metabolic disease*. vol. 39, n. 3, p. 341-353. ISSN 1573-2665. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>. [cit. 2023-11-09].

HONZÍK, Tomáš a ZEMAN, Jiří, 2013. *Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku*. Online. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. ISBN 978-80-87023-10-5. Dostupné z: <https://www.ipvz.cz/seznam-souboru/7319-dedicne-metabolicke-poruchy-v-detskem-veku.pdf>. [cit. 2023-10-01].

HONZÍK, Tomáš a ZEMAN, Jiří, 2016. *Dědičné poruchy metabolismus v kazuistikách*. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-4187-4.

HONZÍK, Tomáš a ZEMAN, Jiří, 2022. Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin, organických kyselin a cyklu močoviny. Online. *Česko-slovenská pediatrie*. Roč. 77, č. 6, s. 370-382. ISSN 1805-4501. Dostupné z: <https://doi.org/10.55095/CSPediatrie2022/066>. [cit. 2023-09-20].

HONZÍK, Tomáš, 2008. Tyrosinémie typu I. Online. *Metabolik*. Roč. 8, č. 4, s. 2-3. ISSN 1214-3057. Dostupné z: https://www.nspku.cz/assets/downloads/metabolik/2008/metabolik_4_2008.pdf. [cit. 2024-02-23].

HONZÍK, Tomáš, 2023. *Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku – spec. kurz Základy pediatrie (říjen 2023)*. Prezentace. Praha: Univerzita Karlova. 1. lékařská fakulta. Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu. Dostupné z: <https://kpdpm.lf1.cuni.cz/file/192/dpm-studenti-2022.pdf>. [cit. 2023-10-13].

HONZÍK, Tomáš; KOPEČKOVÁ, Kateřina; MICHALÍK, Jan; ARELLANESOVÁ, Anna a SEDLÁČKOVÁ, Simona, 2019. *VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ V ČECHÁCH*. Online. In: 1. lékařská fakulta. Dostupné z: <https://www.lf1.cuni.cz/vzacna-onemocneni-v-cechach>. [cit. 2023-09-30].

CHINSKY, Jeffrey M; SINGH, Rani; FICICIOGLU, Can; VAN KARNEBEEK, Clara D M; GROMPE, Markus et al., 2017. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Online. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. Vol. 19, n. 12, p. 1380-1395. ISSN 1530-0366. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.101>. [cit. 2024-04-18].

CHRASTINA, Petr, 2023. *Co je to novorozenecký screening*. Online. Novorozeneckyscreening.cz. Praha: Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro Českou republiku. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/ov-co-je-novorozenecky-screening>. [cit. 2023-08-29].

KÖLKER, Stefan; CHRISTENSEN, Ernst; LEONARD, James V.; GREENBERG, Cheryl R.; BONEH, Avihu et al., 2011. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. Online. *Journal of inherited metabolic disease*. Vol. 34, n. 3, p. 677–694. ISSN 1573-2665. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>. [cit. 2024-04-18].

KOMÁRKOVÁ, Jana a HEJCMANOVÁ, Ludmila, 2004. *Vaříme zdravě a chutně pro fenylketonuriky II*. Praha: Nadační fond docentky Belhové pro nemocné fenylketonurii. ISBN 80-239-2877-5.

KOŠŤÁLOVÁ, Eva, 2017. Dědičné metabolické poruchy v ordinaci praktického lékaře – jak diagnostikovat? Online. *Medicína pro praxi*. Roč. 14, č. 2, s. 67-70. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2017/02/04.pdf>. [cit. 2023-10-13].

KOŠŤÁLOVÁ, EVA, 2023. *Leucinóza, 2023*. Online. Novorozeneckyscreening.cz. Praha: Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro Českou republiku. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/leucinoza-msud>. [cit. 2023-11-04].

KOŠŤÁLOVÁ, Eva, 2024. *Glutarová acidurie typ I (GA I)*. Online. Novorozeneckyscreening.cz. Praha: Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro Českou republiku. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/glutarova-acidurie-typ-i-ga-i>. [cit. 2024-03-07].

KOŽICH, Viktor; VOTAVA, Felix; MACEK, Milan; HOLUBOVÁ, Andrea; AL TAJI, Eva et al., 2015. *Novorozenecký screening - Příručka 2015*. Online. Praha: Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro ČR se sídlem VFN v Praze. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/file/73/brozura-ns-2015.pdf>. [cit. 2023-08-29].

LEBL, Jan; JANDA, Jan; POHUNEK, Petr a STARÝ, Jan, 2012. *Klinická pediatrie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-772-1.

LIE, Sverre Olaf, 2022. *Asbjørn Følling*. Online. In: Store norske leksikon. Dostupné z: https://nbl.snl.no/Asbj%C3%B8rn_F%C3%B8lling. [cit. 2023-10-04].

MARRIAGE, Barbara, 2009. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism. In: Phyllis B. ACOSTA (ed.). *Nutrition Management of Patients With Inherited Metabolic Disorders*. Burlington: Jones & Bartlett Learning. ISBN 9780763757779

MAYORANDAN, Sebene; MEYER, Uta; GOKCAY, Gülden; GARCIA SEGARRA, Nuria a DE BAULNY, Hélène Ogier et al., 2014. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. Online. *Orphanet journal of rare diseases*. Vol. 107, n. 9. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0107-7>. [cit. 2024-04-18].

MCCLAIN, Bridget; MARTIN, Ashby; CALHOUN, Barb a BOY, Nikolas, 2023. *Glutaric Aciduria Type I*. Online. In: National Organization for Rare Disorders. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/glutaricaciduria-i/>. [cit. 2023-11-06].

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ, 2024. *Volný karnitin*. Online. Datový standard MZ ČR - verze 4. Dostupné z: https://ciselniky.dasta.mzcr.cz/CD_DS3/hypertext/KOMP_201612120846CARNITF.htm. [cit. 2024-04-23].

MORRIS, Andrew A.M.; KOŽICH, Viktor; SANTRA, Saikat; ANDRIA, Generoso; BEN-OMRAN, Tawfeg I M et al., 2017. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. Online. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. vol. 40, n. 1, p. 49-74. ISSN 1573-2665. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0>. [cit. 2023-09-20].

Nízkobílkovinná dieta, 2022. Online. In: Národní sdružení PKU a jiných DMP. Dostupné z: <https://www.nspku.cz/dedicne-metabolicke-poruchy/nizkobilkovinna-dieta/>. [cit. 2024-02-24].

NOMMSEN, L A; LOVELADY, C A; HEINIG, M J; LÖNNERDAL, B a DEWEY, K G, 1991. Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. Online. *The American journal of clinical nutrition*. Roč. 53, č. 2, s. 457-465. ISSN 1938-3207. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ajcn/53.2.457>. [cit. 2024-04-18].

Opistotonus boli neurologice, 2023. Online. Materiale.pvgazeta.info. Dostupné z: <https://materiale.pvgazeta.info/revista-56/opistotonus-boli-neurologice.html>. [cit. 2023-10-25].

Orphanet, 2024. Online. Dostupné z: <https://www.orpha.net/>. [cit. 2024-04-22].

PUDA, Radek (ed.), 2018. *Potravinové tabulky výživových hodnot*. 2. aktualizované vydání. Národní sdružení PKU a jiných DMP. ISBN 978-80-906967-1-6.

RAHMAN, Mehzabeen; SHARMA, Mohita; AGGARWAL, Pragati; SINGLA, Silkee a JAIN, Neha, 2022. Homocystinuria and ocular complications – A review. Online. *Indian Journal of*

Ophthalmology. vol. 70, n. 7, p. 2272–2278. ISSN 1998-3689. Dostupné z: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_309_22. [cit. 2024-02-22].

SACHAROW,, Stephanie J; PICKER,, Jonathan D a LEVY, Harvey L, 2004. *Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency*. Online. In: GeneReviews. 2017. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/>. [cit. 2023-09-20].

SAUDUBRAY, Jean-Marie; VAN DEN BERGHE, Georges a WALTER, John H., 2012. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. Fifth edition. Berlin Heidelberg: Springer. ISBN 978-3642157196.

Search the food database, 2021. Online. Traditionaloven.com. Dostupné z: <https://www.traditionaloven.com/foods/search>. [cit. 2024-03-20].

SHELLMER, D. A.; DABBS, A. DeVito; DEW, M. A.; NOLL, R. B.; FELDMAN, H. et al., 2011. Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: A case series. Online. *Pediatric transplantation*. vol. 15, n. 1, p. 58-64. ISSN 1399-3046. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01411.x>. [cit. 2023-11-02].

SINGH, Kshitiz a TANGUAY, Robert M., 2019. *Tyrosinemia Type 1*. Online. In: National Organization for Rare Disorders. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tyrosinemia-type-1/>. [cit. 2023-11-20].

STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV. *RůstCZ*. Online. 2.3. Dostupné také z: <https://szu.cz/publikace-szu/data/hodnoceni-rustu-a-vyvoje/program-rustcz-ke-stazeni/>. [cit. 2024-04-16].

STRÁNSKÁ, Karla a ANDĚLOVÁ, Michaela, 2011. *Referenční hodnoty pro příjem živin*. Praha: Společnost pro výživu. ISBN 978-80-254-6987-3.

STRÁNSKÁ, Karla a STRÁNSKÝ, Miroslav, 2018. *Referenční hodnoty pro příjem živin*. Online. 2. vydání. Praha: Společnost pro výživu. ISBN 978-80-906659-3-4. Dostupné z: <https://www.vyzivaspol.cz/referencni-hodnoty-pro-prijem-zivin-dach-2019/>. [cit. 2024-04-15].

STRAUSS, Kevin A; WILLIAMS, Katie B; CARSON, Vincent J; POSKITT, Laura a BOWSER, Lauren E., 2020. Glutaric acidemia type 1: Treatment and outcome of 168 patients over three decades. Online. *Molecular genetics and metabolism*. vol 131, n. 3, p. 325-340. ISSN 1096-7206. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.007>. [cit. 2023-11-13].

SVAČINA, Štěpán et al., 2010. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-676-2

TANGUAY, Robert M. (ed.), 2017. *Hereditary Tyrosinemia - Pathogenesis, Screening and Management*. Online. Springer Cham. ISBN 978-3-319-55780-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9>. [cit. 2023-11-20].

TRUNEČKA, Pavel, 2016. *Indikace k transplantaci jater: Doporučený postup*. Online. Institut klinické a experimentální medicíny. Dostupné z: [https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/pro-
lekare/transplantace-jater/indikace-k-transplantaci-jater-doporuceny-postup/a-1595/](https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/pro-
lekare/transplantace-jater/indikace-k-transplantaci-jater-doporuceny-postup/a-1595/). [cit. 2023-11-02].

TSAI, Jer-Chia; PERRELLA, Mark A; YOSHIKUMI, Masao; HSIEH, Chung-Ming; HABER, Edgar et al., 1994. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Online. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. vol. 91, n. 14, p. 6369–6373. ISSN 1091-6490. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.91.14.6369>. [cit. 2023-09-18].

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2019. *FoodData Central*. Online. USDA. Agricultural Research Service. Dostupné z: <https://fdc.nal.usda.gov/index.html>. [cit. 2024-03-20].

VAN GINKEL, Willem G.; RODENBURG, Iris L.; HARDING, Cary O.; HOLLAK, Carla E. M.; HEINER-FOKKEMA, M. Rebecca et al., 2019. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. Online. *Paediatr Drugs*. Roč. 21, s. 413–426. ISSN 1179-2019. [cit. 2024-04-18].

VOTAVA, Felix, 2017. *Výsledky novorozeneckého laboratorního screeningového programu v ČR v roce 2016*. Online. Novorozeneckyscreening.cz. Praha: Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro Českou republiku. Dostupné z: <https://www.novorozeneckyscreening.cz/vysledky-ns-2012-19-10-2015-131436>. [cit. 2024-02-22].

VOTAVA, Felix, 2022. *Výsledky novorozeneckého laboratorního screeningu v ČR*. Online. Prezentováno na 5. *konference Prevon*. Praha. Dostupné z: <https://prevon.uzis.cz/res/file/prezentace/2022/09-votava.pdf>. [cit. 2024-04-05].

VÝSKUMNÝ ÚSTAV POTRAVINÁRSKÝ, 2000. *Slovenská internetová databáza výživového zloženia potravín*. Online. Národne a poľnohospodárske centrum. Dostupné z: <http://www.pbd-online.sk/> [cit. 2024-04-17].

Seznam zkratek

1. LF UK – 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

ADHD - porucha pozornosti s hyperaktivitou

AMK – aminokyselina

BCAA - aminokyseliny s rozvětveným řetězcem

BMT- betain-homocystein S-methyltransferáza

CAH – kongenitální adrenální hyperplazie

CBS - cystathion- β -syntáza

CNS – centrální nervový systém

CoA – koenzym A

CTH - γ -cystathionáza

CŽK – centrální žilní katetr

ČR – Česká republika

DACH – Německo, Rakousko a Švýcarsko

DNA – kyselina deoxyribonukleová

DPM – dědičné poruchy metabolismu

EU – Evropská unie

FAH – fumarylacetoacetáthydrolyáza

GA 1 – glutarová acidurie I. typu

GCDH - glutaryl-koenzym A dehydrogenáza

HT 1 – tyrosinemie I. typu

CH – kongenitální hypotyreóza

KPDPM – Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu

Leu - leucin

MCT – nasycené mastné kyseliny se středním řetězcem

Met - methionin

MS/MS – tandemová hmotnostní spektrometrie

MSUD – leucinóza, maple syrup urine disease

NB - nízkobílkovinný

NLS - novorozenecký laboratorní screening
NMDA - N-methyl-D-aspartát
NS – novorozenecký screening
OA – organické acidurie
PB – přirozená bílkovina
PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie
PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie
Phe - fenylalanin
PKU – fenylketonurie
PZLÚ – potravina pro zvláštní lékařské účely
QR-PCR - polymerázové řetězové reakce v reálném čase
SCID - těžké kombinované imunodeficiencie
SMA - spinální muskulární atrofie
Tyr - tyrosin
USA – Spojené státy americké
VFN – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
 δ -ALA - δ -aminolevulová kyselina

Seznam tabulek

Tabulka 1 Obsah limitujících AMK ve vybraných potravinách	24
Tabulka 2 Omezení methioninu a potřeba cysteinu u homocystinurie	31
Tabulka 3 Doporučený denní příjem bílkovin, BCAA, energie a tekutin u pacientů s MSUD ..	39
Tabulka 4 Obsah Phe a Tyr na 100 mg potravy (převzato dle Puda, 2018)	53
Tabulka 5 Přehled antropometrických dat – GA1	59
Tabulka 6 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - GA 1	59
Tabulka 7 Příjem limitujících živin - GA 1	60
Tabulka 8 Metabolická kompenzace pacientů – GA 1	60
Tabulka 9 Přehled antropometrických dat – MSUD.....	66
Tabulka 10 Příjem energie a nelimitujících makroživin – MSUD.....	66
Tabulka 11 Příjem limitujících živin - MSUD	67
Tabulka 12 Metabolická kompenzace pacientů – MSUD.....	68
Tabulka 13 Přehled antropometrických dat pacientů s homocystinurií	76
Tabulka 14 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - homocystinurie.....	76
Tabulka 15 Příjem limitujících živin – homocystinurie	77
Tabulka 16 Metabolická kompenzace - homocystinurie.....	77
Tabulka 17 Přehled antropometrických dat – HT1.....	83
Tabulka 18 Přehled příjmu energie a nelimitujících makronutrientů - HT1.....	83
Tabulka 19 Příjem limitujících živin - HT1.....	84
Tabulka 20 Metabolická kompenzace pacientů s HT1	84

Seznam obrázků

Obrázek 1 Nemoci komplexních molekul	16
Obrázek 2 Typický zápach moči u DPM	16
Obrázek 3 Principy DPM	17
Obrázek 4 Novorozenecká screeningová kartička.....	21
Obrázek 5 Potravinová pyramida pro NB diety	25
Obrázek 6 Transsulfurační a remetylační metabolická dráha	27
Obrázek 7 Metabolismus BCAA	36
Obrázek 8 Opistotonus	37
Obrázek 9 Schéma tvorby metabolitů u GA I	44
Obrázek 10 Schéma metabolismu tyrosinu a jeho možných metabolických bloků	51
Obrázek 11 Hodnocení BMI a hmotnosti k výšce dle percentilových grafů.....	61
Obrázek 12 Percentilový graf GA1_F_1	61
Obrázek 13 Percentilový graf GA1_F_2	62
Obrázek 14 Percentilový graf GA1_F_3	63
Obrázek 15 Percentilový graf GA1_M_1	64
Obrázek 16 Percentilový graf GA1_M_2	65
Obrázek 17 Percentilový graf MSUD_F_1	68
Obrázek 18 Percentilový graf MSUD_F_2	70
Obrázek 19 Percentilový graf MSUD_F_3	71
Obrázek 20 Percentilový graf MSUD_M_1.....	72
Obrázek 21 Percentilový graf MSUD_F_4	74
Obrázek 22 Percentilový graf MSUD_M_2.....	75
Obrázek 23 Percentilový graf CBS_M_1.....	78
Obrázek 24 Percentilový graf CBS_M_2	79
Obrázek 25 Percentilový graf CBS_F_1	80
Obrázek 26 Percentilový graf CBS_F_3	82
Obrázek 27 Percentilový graf TYR_F_1.....	85
Obrázek 28 Percentilový graf TYR_F_1.....	86

Seznam příloh

Příloha 1 – Vyjádření Etické komise

Příloha 2 – Náklady na nízkobílkovinnou dietu

Příloha 3 – Informační list pro zákonného zástupce pacienta do 18 let

Příloha 4 – Informační list pro pacienta ve věku 12-17 let

Příloha 5 – Informační list pro pacienta ve věku do 12 let

Příloha 6 – Informovaný souhlas s účastí ve studii pro zákonného zástupce mladistvého

Příloha 7 – Informovaný souhlas s účastí ve studii pro dítě ve věku 12-17 let

Příloha 1



ETICKÁ KOMISE VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2 | eticka.komise@vfn.cz | tel. 224964131

Vážená paní
Bc. Michaela Jindřichová
Chodská 606/7
250 88 Čelákovice

18.1.2024
č.j.: 192/23 S-IV

Vážená paní bakalářko,
Etická komise VFN projednávala na svých zasedáních dne 14.12.2023 a 18.1.2024 Vámi předložený individuální výzkumný projekt č.j. 192/23 S-IV - **diplomová práce**.

Název studie/Title of CT: Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines

Žadatel/Applicant: Bc. Michaela Jindřichová, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2, e-mail: misajin@seznam.cz

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska / *Reimbursement of costs related to assessment of the EC:*
 Ano/Yes Ne, důvod/No, reasons: *nesponzorovaný projekt*

Datum doručení žádosti / Date of submission of the Application Form: 1.12.2023

Datum jednání EK+čas/Date and time of Ethics Committee's session:

- 1) 14.12.2023 (15:30 –17:30 hod.) - pozastaveno, připomínky odeslány emailem. Opravené dokumenty přijaty dne 4.1.2024 pod č.j. 11/24 IS;
- 2) 18.1.2024 (15:30 –17:10 hod.) – souhlasné stanovisko s podmínkou

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled

Místo hodnocení / Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Bc. Michaela Jindřichová, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze, Ke Karlovu 455/2, 128 08 Praha 2	<input checked="" type="checkbox"/>	EK při VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Stanovisko etické komise:

EK vydává / *EC issues*

- Souhlasné stanovisko/*Favourable opinion*
 Nesouhlasné stanovisko/*Unfavourable opinion*

EK VFN vydává **souhlasné stanovisko** k provedení individuálního výzkumu na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze s **podmínkou:** nepoužívat dokument „Informovaný souhlas s účastí ve studii pro dítě do 12 let“. Pro děti do dvanácti let není třeba samostatný informovaný souhlas.

Podpis předsedy / zástupce EK VFN
Signature of Chairperson / Vice-Chairperson
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

PharmDr.
Zbyněk
Sklenář, Ph.D.
Datum: 2024.01.19
14:27:51 +01'00'

Digitálně podepsal
PharmDr. Zbyněk
Sklenář, Ph.D.



ETICKÁ KOMISE VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2 | eticka.komise@vfn.cz | tel. 224964131

Seznam hodnocených dokumentů / List of all submitted documents:

Název dokumentu, verze, datum <i>Document title, version, date</i>	Schváleno/ <i>Approved</i>		Na vědomí / <i>Taken into account</i>	
	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>	ANO <i>Yes</i>	NE <i>No</i>
Průvodní dopis ze 1.12.2023	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dotazník – Víceúčelový formulář EK VFN, 22.11.2023	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souhlas s účastí ve studii pro mladistvého a jeho zákonného zástupce, bez data	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informační list pro pacienta do 18 let, bez data	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Žádost o dotazníkovou akci, 30.11.2023	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cestné prohlášení o provádění výzkumného projektu ve VFN, 22.11.2023	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavní zkoušející: Bc. Michaela Jindřichová, bez data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11/24 IS				
Průvodní dopis – e-mail ze 4.1.2024	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas s účastí ve studii pro zákonného zástupce mladistvého, bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas s účastí ve studii pro dítě ve věku 12-17 let, bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas s účastí ve studii pro dítě ve věku do 12 let, bez data	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informační list pro pacienta ve věku do 12 let, bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informační list pro pacienta ve věku 12-17 let, bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informační list pro zákonného zástupce pacienta do 18 let, bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ETICKÁ KOMISE VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2 | eticka.komise@vfn.cz | tel. 224964131

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA	M/M	Pharmacist Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	Ž/F	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Humhal	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Bc. Inka Dvořáková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. PharmDr. Martin Šíma, Ph.D.	M/M	Clinical Pharmacist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Sárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nefrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Valenta	M/M	Anesthesiologist -Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatrist – AdolescentMed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci. /The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

Ano/Yes Ne/No Komentář/Comments:

Datum/Date: 14.12.2023

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., v.r.



ETICKÁ KOMISE VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE

Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2 | eticka.komise@vfn.cz | tel. 224964131

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA	M/M	Pharmacist Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Přemysl Hájek	M/M	Cardiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	Ž/F	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Humhal	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Bc. Inka Dvořáková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. PharmDr. Martin Šíma, Ph.D.	M/M	Clinical Pharmacist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Sárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nefrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Valenta	M/M	Anesthesiologist -Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatrist – AdolescentMed	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci. /The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

Ano/Yes Ne/No Komentář/Comments:

Datum/Date: 18.1.2024

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., v.r.

Příloha č. 2

Náklady na nízkobílkovinnou dietu:

Dodržet dostatečný energetický příjem je pro pacienty s dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin nezbytně nutné proto, aby se zabránilo katabolismu, který zhoršuje u těchto pacientů metabolickou kompenzaci (udržení hladin poruchou metabolismu zasažené aminokyseliny nebo aminokyselin v doporučeném rozmezí hladin). Horší metabolická kompenzace má zdravotní následky – může poškodit pacienta i vážně a trvale, může vést dokonce ve vážných případech i k úmrtí.

Podle níže popsaného postupu jsme stanovili celodenní náklady stravy za měsíc u dospívajícího chlapce nebo nadprůměrně fyzicky aktivního mladého muže s fenylketonurií na 9062,10 Kč. Dle analýzy ekonoma Ing. Lukáše Kovandy, Ph.D. jsou náklady na stravu u 15-26letého člověka, žijícího v rodině na měsíc 3750,-Kč (Zdroj: <http://www.lukaskovanda.cz/kolik-stoji-dite/>).

Náklady na stravu 15-26letého muže s nízkobílkovinnou dietou jsou tedy až o 5312,10 Kč měsíčně vyšší. Samozřejmě u mladších dětí, dívek a fyzicky méně aktivních dospělých budou měsíční náklady nižší dle doporučeného energetického příjmu.

Nízkobílkovinné potraviny jsou pro pacienta s dědičnou poruchou metabolismu aminokyselin (dále DPM AMK) **základem jídelníčku**. Bez nich není možné zároveň dodržet doporučený energetický příjem a zároveň nepřekročit lékařem ordinovaný příjem tzv. přirozené bílkoviny (tj. bílkovin, které jsou přijímány ve formě stravy a obsahují všechny esenciální aminokyseliny) nebo limitované aminokyseliny.

Kromě speciálně upravených, nízkobílkovinných potravin, tvoří jídelníček pacienta s DPM AMK v přesně odvážených množstvích ovoce, zelenina, brambory a výrobky z brambor, tuky (oleje, máslo, sádlo), velmi malé množství běžných obilovin a pseudoobilovin, sůl, cukr, koření. Mléko a mléčné výrobky je možné přijímat pouze v minimálním množství (několik gramů až maximálně desítek gramů denně). Maso, ryby, vejce, luštěniny, ořechy, semena, běžné masové výrobky a další potraviny, které obsahují výše uvedené suroviny jsou buď zcela zakázány nebo je možné je zařadit v minimálním množství (několik gramů denně).

Speciální potraviny, které musí pacient s DPM AMK nakupovat:

- Nízkobílkovinné pečivo
- Nízkobílkovinné mouky a směsi na pečení
- Nízkobílkovinné (NB) těstoviny a NB rýži
- NB "cereálie" - náhrada müsli směsí, cornfakes, obilných kuliček apod.
- NB náhrady mléka, jogurtů, smetany, sýrů
- NB náhrady masa a masných výrobků
- NB náhrady vajec
- NB cukrovinky a slané pochutiny (zvyšují pestrost jídelníčku a zlepšují kvalitu života pacienta, zlepšují tím i jeho úroveň spolupráce a metabolickou kompenzaci)

- Kromě výše uvedených potravin je do kalkulace nákladů zahrnuta i cena tuků, koření, cukru, soli, ovoce a zeleniny, aby bylo možno komplexně porovnat náklady na stravu se stravníky bez dietního omezení.
- Zapomínat nelze na finanční podporu u speciálních diet ani u dospělých pacientů s DPM AMK, protože ti jsou z hlediska nákladů na dietu hned za dospívajícími.

Rozvaha k propočtu: finanční náklady na stravu vzhledem k RDI energetického příjmu budou nejvyšší ve věkové kategorii dospívajících chlapců – RDI 3100 kcal/den (DACH, 2019). Kalkulace byla provedena tak, že jsme sestavili typický jídelníček pro dospívajícího pacienta s fenylketonurií, s propočtem tak, aby byl zároveň dodržen ordinovaný příjem fenylalaninu a zároveň ordinovaný energetický příjem. Poté jsme provedli “virtuální nákup”, který zahrnoval veškeré potraviny v jídelníčku - vybírány byly potraviny ve střední cenové kategorii. Přiložená PDF obsahují započítané položky. Některé položky z běžných potravin byly kvůli velikosti započítány ve větším balení, cenově srovnatelné položky proto naopak nebyly započteny.

Po sestavení vzorového jídelníčku, který odpovídá obsahem denní dávce 500-600 mg Phe a energetickým obsahem 2900 kcal (cca 200 kcal dostane pacient ve formě potravin pro zvláštní lékařské účely, bez nichž je dietaneplnohodnotná - doplňují nutné aminokyseliny a mikronutrienty) zahrnuje nákup pro dospívajícího chlapce nebo fyzicky nadprůměrně aktivního mladého dospělého muže tyto potraviny:

Speciální dietní potraviny (celkem cena 7148,- Kč):

3500 g NB těstovin (váha v suchém stavu)

1200 g NB rýže (váha v suchém stavu)

1200 g NB pečivo běžné

500 g NB pečivo sladké

640 g NB knedlík kynutý htvový

200 g směs na NB knedlík bramborový (váha v suchém stavu)

1000 g NB pochutiny (sušenky, piškoty apod)

250 g směs náhrada vajec (váha v suchém stavu)

3000 g NB mouka

1000 g NB krupice

1000 g NB náhrady masných výrobků a masa

400 g NB sýry

30 ks NB náhrady jogurtů

7300 ml NB náhrada mléka

Ostatní potraviny (cena celkem 1914,10 Kč):

300 g džem

250 g máslo

4000 ml džus 100% ovoce

100 g cukr (zakoupen 1 kg kvůli poměru cena/balení)

150 g sůl (není obsažen ve vzorovém nákupu na kompenzaci ceny za 1 kg cukru)

1300 g cibule

200 g Flora

100 g hořčice (započítáno 200 g)

100 g kečup (nezapočítán)

100 g ocet (nezapočítán)

160 g Kiri sýr

1000 ml olej řepkový

6,5 kg ovoce

6,8 kg zelenina

+ koření a dochucovadla (nezapočtena) ...

INFORMAČNÍ LIST PRO ZÁKONNÉHO ZÁSTUPCE PACIENTA DO 18 LET

Základní informace o projektu

Vážená paní, vážený pane,
obracíme se na Vás se žádostí o spolupráci na projektu „**Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines**“

Cílem našeho projektu je posoudit příjem jednotlivých limitujících aminokyselin a metabolickou kompenzací českých pacientů s homocystinurií, leucinózou, glutarovou acidúrií I. typu a tyrozinémií I. typu.

Zatímco v některých evropských zemích jsou výše uvedené dědičné poruchy metabolismu aminokyselin léčeny dietou s propočtem konkrétní limitující aminokyseliny v dietě a pacienti mají k dispozici speciální tabulky s obsahem těchto aminokyselin v analyzovaných potravinách na trhu, v ČR jsou tímto způsobem léčeni pouze pacienti s PKU (fenyلكetonurií). O změně způsobu vedení nutriční terapie těchto pacientů v ČR se uvažuje, avšak znamenalo by to nejen finanční náklady, spojené s analýzou potravin, dostupných na českém trhu, ale také zvýšení náročnosti na spolupráci ze strany pacientů a jejich rodinných příslušníků. V obou případech je dávka povolené bílkoviny či aminokyseliny odvozena od aktuálních hladin aminokyselin v séru pacienta a jeho celkového zdravotního stavu. Výsledky práce mohou být využity při posuzování, zda je zapotřebí změnit přístup k dietoterapii pacientů s vybranými AMK v rámci ČR.

Za tímto účelem bude u Vašeho dítěte proveden propočet obsahu limitující aminokyseliny (tyrozinu, leucinu, methioninu a lysinu) v jídelníčcích, odevzdaných v minulosti do nutriční ambulance Metabolického centra. Příjem bude porovnán s doporučenými postupy pro terapii těchto dědičných poruch metabolismu, stejně tak bude porovnána metabolická kompenzace Vašeho dítěte (z laboratorních výsledků získaných z odběrů během kontrolních vyšetření ordinovaných lékařem). Kromě laboratorních dat a analýzy jídelníčku budou sbírány i údaje o výšce, hmotnosti a body mass indexu k posouzení nutričního stavu Vašeho dítěte během léčby. V rámci výzkumu Vás, jako zákonného zástupce nezletilého pacienta, prosíme o souhlas s nahlížením do záznamů jídelníčků z nutriční ambulance Metabolického centra a s nahlížením do zdravotní dokumentace.

Váš souhlas s:

- a) s nahlížením do záznamů jídelníčku donesených do nutriční ambulance Metabolického centra a jejich následným propočtem
- b) získáním vybraných údajů ze zdravotní dokumentace Vašeho dítěte – základních anamnestických údajů, vývoje hmotnosti, délky/výšky, BMI (body mass indexu), výsledků krevních odběrů

by byl neocenitelným přínosem pro uskutečnění této studie.

Vyšetření nepřináší bolest. Pro účely tohoto projektu nebude dítěti prováděn odběr krve (budou posuzována data z již provedených odběrů v rámci kontrolních vyšetření v Metabolickém centru).

Veškerá vyšetření a zpracování výsledků budou prováděna pod kódovými čísly bez užití identifikačních údajů a **výsledky vyšetření bez Vašeho výslovného souhlasu neposkytneme žádné třetí straně**. Pokud byste se na základě těchto informací rozhodli pro účast v projektu a podstoupení výše uvedených vyšetření, je nezbytné, abyste svůj souhlas s vyšetřením potvrdili podpisem přiloženého formuláře informovaného souhlasu.

Prosíme Vás také o souhlas s publikací výsledků vyšetření v odborných časopisech a na odborných setkáních. Publikované výsledky nebudou obsahovat žádné údaje, podle kterých by Vás bylo možné identifikovat.

Při rozhodování o tom, zda se výše uvedeného projektu zúčastníte, budou lékaři i ostatní zdravotníci pracovníci přihlížet v nejvyšší možné míře k Vašemu názoru. Váš souhlas je dobrovolný a případný nesouhlas žádným způsobem neovlivní zdravotní péči, která je Vám poskytována. Podepsaný souhlas můžete kdykoliv později bez udání důvodu odvolat písemným sdělením.

Pokud budete potřebovat další informace, rádi Vám je poskytneme. V případě jakýchkoli dotazů ohledně projektu a vyšetření se můžete obrátit na Mgr. Marcelu Floriánkovou; Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz.

Děkujeme,

Bc. Michaela Jindřichová (řešitel projektu), adresa: Chodská 606/7, Čelákovice, 25088
Telefon / mobil: 725 563 927 / e-mailová adresa: misajin@seznam.cz

Mgr. Marcela Floriánková (spoluřešitel projektu) tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz

INFORMAČNÍ LIST PRO PACIENTA VE VĚKU 12-17 LET

Základní informace o projektu

Vážená slečno, vážený pane,
obracíme se na Vás se žádostí o spolupráci na projektu „**Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines**“.

Projekt je součástí diplomové práce v oboru Výživa dospělých a dětí a jeho cílem je posoudit Váš příjem aminokyselin v jídelníčku, jejich hladinu ve Vaší krvi a jejich následné porovnání s doporučením odborných společností. Aminokyseliny jsou součástí bílkovin, které jsou jednou ze základních složek stravy. Vzhledem k tomu, že u Vás byla lékařem stanovena diagnóza metabolické poruchy přeměny některé aminokyseliny, je sledování Vašeho příjmu aminokyselin a bílkovin a jejich hladiny v krvi důležitou součástí Vaší léčby. Přístupy k léčbě onemocnění a propočtu buď celkového příjmu bílkovin ve stravě nebo jednotlivých aminokyselin se v jednotlivých zemích liší. Cílem práce je posoudit výhody a nevýhody jednotlivých přístupů a navrhnout pro Vás a další pacienty s podobnými onemocněními co nejlepší léčebný postup.

Vyšetření nepřináší žádná rizika ani bolest, pro účel projektu nebude proveden nový odběr krve, výsledky budou získány z Vaší zdravotní dokumentace z již provedených odběrů. Sledovat budeme krevní hladinu vybraných aminokyselin, které Váš lékař kontroluje vzhledem k Vašemu onemocnění, dále Vaši výšku, hmotnost, poměr výšky a hmotnosti (body mass index). Kromě toho nutriční terapeut provede kontrolní propočet Vašeho záznamu jídelníčku, který Váš zákonný zástupce již v minulosti odevzdal při kontrolním vyšetření na naší klinice. V jídelníčku budeme propočítávat i příjem konkrétní aminokyseliny. Příjem bude porovnán s doporučenými postupy odborných společností.

V rámci výzkumu Vás prosíme o souhlas s nahlížením do záznamů jídelníčků z nutriční ambulance Metabolického centra a s nahlížením do Vaší zdravotní dokumentace.

Váš souhlas s:

- a) s nahlížením do záznamů jídelníčku donesených do nutriční ambulance Metabolického centra a jejich následným propočtem
- b) získáním vybraných údajů ze zdravotní dokumentace – hmotnosti, délky/výšky, BMI (body mass index), výsledků krevních odběrů

by byl neocenitelným přínosem pro uskutečnění této studie.

Všechny úkony a zpracování výsledků budou prováděny tak, aby neobsahovaly citlivé osobní údaje a aby Vás podle nich nebylo možné identifikovat. **Výsledky vyšetření bez Vašeho výslovného souhlasu neposkytneme žádné třetí straně.**

Pokud byste se na základě těchto informací rozhodli se zúčastnit projektu, je nezbytné, abyste svůj souhlas potvrdil/potvrdila podpisem příloženého formuláře informovaného souhlasu.

Prosíme Vás také o souhlas s publikací (zveřejněním) výsledků v odborných časopisech a na odborných setkáních. Publikované výsledky nebudou obsahovat žádné údaje, podle kterých by Vás bylo možné identifikovat.

Při rozhodování o tom, zda se výše uvedeného projektu zúčastníte, budou lékaři i ostatní zdravotničtí pracovníci přihlížet v nejvyšší možné míře k Vašemu názoru. Váš souhlas je dobrovolný a případný nesouhlas žádným způsobem neovlivní zdravotní péči, která je Vám poskytována. Podepsaný souhlas můžete kdykoliv později bez udání důvodu odvolat písemným sdělením.

Pokud budete potřebovat další informace, rádi Vám je poskytneme. V případě jakýchkoli dotazů ohledně projektu a vyšetření se můžete obrátit na Mgr. Marcelu Floriánkovou;

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz.

Děkujeme,

Bc. Michaela Jindřichová (řešitel projektu), adresa: Chodská 606/7, Čelákovice, 25088

Telefon / mobil: 725 563 927 / e-mailová adresa: misajin@seznam.cz

Mgr. Marcela Floriánková (spoluřešitel projektu) tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz

**INFORMAČNÍ LIST
PRO PACIENTA VE VĚKU DO 12 LET**

Základní informace o projektu

Vážená slečno, vážený pane,
obracíme se na Vás se žádostí o spolupráci na projektu „**Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines**“.

Projekt je součástí diplomové práce v oboru Výživa dospělých a dětí a jeho cílem je posoudit Váš příjem aminokyselin v jídelníčku, jejich hladinu ve Vaší krvi a jejich následné porovnání s doporučením odborných společností. Aminokyseliny jsou součástí bílkovin, které jsou jednou ze základních složek stravy. Vzhledem k tomu, že u Vás byla lékařem zjištěna porucha látkové přeměny některé aminokyseliny, je sledování Vašeho příjmu aminokyselin a bílkovin a jejich hladiny v krvi důležitou součástí Vaší léčby. Přístupy k léčbě onemocnění a propočtu buď celkového příjmu bílkovin ve stravě nebo jednotlivých aminokyselin se v jednotlivých zemích liší. Cílem práce je posoudit výhody a nevýhody jednotlivých přístupů a navrhnout pro Vás a další pacienty s podobnými onemocněními co nejlepší léčebný postup.

Vyšetření nepřináší žádná rizika ani bolest, pro účel projektu nebude proveden nový odběr krve, výsledky budou získány z Vaší zdravotní dokumentace z již provedených odběrů. Sledovat budeme krevní hladinu vybraných aminokyselin, které Váš lékař kontroluje vzhledem k Vašemu onemocnění, dále Vaši výšku, hmotnost, poměr výšky a hmotnosti (body mass index). Kromě toho nutriční terapeut provede kontrolní propočet Vašeho záznamu jídelníčku, který Váš zákonný zástupce již v minulosti odevzdal při kontrolním vyšetření na naší klinice. V jídelníčku budeme propočítávat i příjem konkrétní aminokyseliny. Příjem bude porovnán s doporučenými postupy odborných společností.

V rámci výzkumu Vás prosíme o souhlas s nahlížením do záznamů jídelníčků z nutriční ambulance Metabolického centra a s nahlížením do Vaší zdravotní dokumentace.

Váš souhlas s:

- a) s nahlížením do záznamů jídelníčku donesených do nutriční ambulance Metabolického centra a jejich následným propočtem
- b) získáním vybraných údajů ze zdravotní dokumentace – hmotnosti, délky/výšky, BMI (body mass index), výsledků krevních odběrů

by byl neocenitelným přínosem pro uskutečnění této studie.

Všechny úkony a zpracování výsledků budou prováděny tak, aby neobsahovaly citlivé osobní údaje a aby Vás podle nich nebylo možné identifikovat. **Výsledky vyšetření bez Vašeho výslovného souhlasu neposkytneme žádné třetí straně.**

Pokud byste se na základě těchto informací rozhodli se zúčastnit projektu, je nezbytné, abyste svůj souhlas potvrdil/potvrdila podpisem příloženého formuláře informovaného souhlasu.

Prosíme Vás také o souhlas s publikací (zveřejněním) výsledků v odborných časopisech a na odborných setkáních. Publikované výsledky nebudou obsahovat žádné údaje, podle kterých by Vás bylo možné identifikovat.

Při rozhodování o tom, zda se výše uvedeného projektu zúčastníte, budou lékaři i ostatní zdravotničtí pracovníci přihlížet v nejvyšší možné míře k Vašemu názoru. Váš souhlas je dobrovolný a případný nesouhlas žádným způsobem neovlivní zdravotní péči, která je Vám poskytována. Podepsaný souhlas můžete kdykoliv později bez udání důvodu odvolat písemným sdělením.

Pokud budete potřebovat další informace, rádi Vám je poskytneme. V případě jakýchkoli dotazů ohledně projektu a vyšetření se můžete obrátit na Mgr. Marcelu Floriánkovou;

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz.

Děkujeme,

Bc. Michaela Jindřichová (řešitel projektu), adresa: Chodská 606/7, Čelákovice, 25088

Telefon / mobil: 725 563 927 / e-mailová adresa: misajin@seznam.cz

Mgr. Marcela Floriánková (spoluřešitel projektu) tel.: 224 967 761; e-mail: marcela.floriankova@vfn.cz

Příloha 6

*Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 2, Praha 2, tel: 224967761*

INFORMOVANÝ SOUHLAS S ÚČASTÍ VE STUDII PRO ZÁKONNÉHO ZÁSTUPCE MLADISTVÉHO:

**„Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými
poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines“**

Jméno a příjmení vyšetřované/ho:.....

Datum narození:.....

Jméno a příjmení zákonného zástupce:.....

Vztah k vyšetřované osobě:.....

PROHLÁŠENÍ ZÁKONNÉHO ZÁSTUPCE VYŠETŘOVANÉ OSOBY

A. Za účelem uvedeným v Informačním listu souhlasím/ nesouhlasím* s nahlížením do zdravotní dokumentace mého dítěte a s provedením kontrolního propočtu odevzdaného jídelníčku.

Potvrzuji, že mi lékařem/nutričním terapeutem byl sdělen účel, povaha a předpokládaný přínos úkonů prováděných v rámci studie. Porozuměl/a jsem charakteru jednotlivých úkonů a minimálnímu riziku, které je s nimi spojeno.

Měl/a jsem možnost vše si řádně, v klidu a v dostatečně poskytnutém čase zvážit, měl/a jsem možnost se lékaře zeptat na vše, co jsem považoval/a za pro mne podstatné a potřebné vědět a probrat s ním vše, čemu jsem nerozuměl/a. Na tyto mé dotazy jsem dostal/a jasnou a srozumitelnou odpověď.

B. Rozhodl/a jsem, že s výsledky nutričního propočtu bude po ukončení projektu naloženo takto:

Souhlas s uložením do zdravotní dokumentace

Pokud to bude možné a/nebo účelné, **souhlasím/nesouhlasím*** s tím, aby nutriční propočet příjmu limitující aminokyseliny byl uložen do zdravotní dokumentace mého dítěte pro další vyšetření provedená k jeho prospěchu.

***nehodící se škrtněte**

C. Dále si přeji následující:

Abych s výsledky nutričního propočtu: **byl (a) / nebyl (a) seznámen (a)***

Aby o **výsledcích nutričního propočtu** byly informovány následující osoby:

.....
.....

Souhlasím/ nesouhlasím* s využitím výsledků výzkumného projektu a relevantních informací o zdravotním stavu mého dítěte k vědeckým a výukovým účelům za podmínky, že tyto údaje budou prezentovány a publikovány pouze v anonymní formě pod kódovými čísly a bez užití identifikačních údajů.

Na základě tohoto poučení prohlašuji, že souhlasím s provedením výše uvedeného propočtu a nahlížením do zdravotní dokumentace s podmínkami uvedenými výše.

Jsem si vědom/a, že svůj souhlas mohu kdykoliv písemně odvolat.

Podpis zákonného zástupce

.....

V Dne.....

Jméno lékaře:.....

Podpis:

***nehodící se škrtněte**

**INFORMOVANÝ SOUHLAS S ÚČASTÍ VE STUDII
PRO DÍTĚ VE VĚKU 12-17 LET:**

„Porovnání metabolické kompenzace českých pacientů s vybranými dědičnými poruchami metabolismu aminokyselin s evropskými guidelines“

Jméno a příjmení dítěte:.....

Datum narození:.....

PROHLÁŠENÍ DÍTĚTE:

A. Za účelem uvedeným v Informačním listu souhlasím/nesouhlasím* s nahlížením do své zdravotní dokumentace a s propočtem mého odevzdaného jídelníčku.

Potvrzuji, že mi lékařem/nutričním terapeutem bylo vysvětleno, jaký má moje účast ve studii význam, co účast ve studii obnáší a jaký pro mne může mít přínos. Vysvětlení jsem porozuměl/a.

Měl/a jsem možnost vše si v klidu a dostatečně dlouho rozmyslet, bez nátlaku na rychlost vyjádření ani na účast ve studii. Měl/a jsem možnost se lékaře/nutričního terapeuta zeptat na vše, co jsem považoval/a za pro mne podstatné a potřebné vědět a probrat s ním vše, čemu jsem nerozuměl/a. Na všechny mé dotazy jsem dostal/a jasnou a srozumitelnou odpověď.

B. Rozhodl/a jsem, že s výsledky nutričního propočtu bude po ukončení projektu naloženo takto:

Souhlas s uložením do zdravotní dokumentace:

Pokud to bude možné a/nebo účelné, **souhlasím/nesouhlasím*** s uložením nutričního propočtu jídelníčku do mé zdravotní dokumentace.

C. Dále si přeji následující:

· Abych s výsledky nutričního propočtu: **byl (a) / nebyl (a) seznámen (a)***

· Aby o **výsledcích nutričního propočtu** byly informovány následující osoby:

.....
.....

· **Souhlasím/ nesouhlasím*** s využitím výsledků studie a souvisejících nutných informací o mém zdravotním stavu k vědeckým a výukovým účelům za podmínky, že tyto údaje budou zveřejněny pouze v anonymní formě (tedy bez možnosti mne na základě nich identifikovat).

***nehodící se škrtněte**

Na základě tohoto poučení prohlašuji, že souhlasím s provedením nutričního propočtu a s nahlížením do zdravotní dokumentace s podmínkami uvedenými výše.

Jsem si vědom/a, že svůj souhlas mohu kdykoliv písemně odvolat.

Podpis dítěte:

.....

V Dne.....

Jméno lékaře:.....

Podpis: