

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**



Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční terapeut

**Ellen Ondrová**

Příjem vápníku u pacientů s poruchou beta oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem  
(LCHAD/MTP deficit)

Calcium intake in patients with disorders beta oxidation fatty acids with long chain (LCHAD/  
TFP deficiency)

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Marcela Floriánková

Praha 2021

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. 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 dne, 30.6.2021

Ellen Ondrová

**Poděkování:**

Tímto bych velice ráda poděkovala mé vedoucí práce Mg. Marcele Floriánkové za to, že přijala vedené mé práce. Dále si velice vážím a děkuji za její poskytnutou odbornou pomoc, cenné rady, konzultace a čas, který mi věnovala.

Ráda bych chtěla poděkovat mé rodině za jejich podporu a to hlavně svému manželovi Michalu Ondrovi za jeho trpělivost a pomoc.

**Identifikační záznam:**

Ondrová, E. (2021). *Příjem vápníku u pacientů s poruchou beta oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD/MTP deficit) [Calcium intake in patients with disorders beta oxidation fatty acids with long chain (LCHAD/TFP deficiency)]*. Praha, 2021. 92 s, 5 příl. Bakalářská práce (Bc.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, 3. Interní klinika VFN. Vedoucí závěrečné práce Mg. Marcela Floriánková.

## Abstrakt:

Bakalářská práce se věnuje vzácným dědičným poruchám metabolismu, deficitu LCHAD (long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase) a MTP (mitochondriální trifunkční protein), enzymů, jejichž nedostatek způsobuje poruchu v cyklu  $\beta$ -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Základem léčby u těchto onemocnění jsou dietní a režimová opatření. Hlavním cílem bakalářské práce bylo zjistit úroveň compliance v dietních a režimových opatřeních a příjem vápníku u pacientů s deficitem LCHAD/MTP.

V teoretické části jsou nejprve popsány dědičné metabolické poruchy (DMP) jako velká heterogenní skupina závažných dědičných onemocnění, z nich některé se vyskytují jen vzácně, mezi tato vzácná onemocnění patří i deficit LCHAD/MTP. Nejprve jsou stručně shrnuty obecné poznatky o DMP, jejich historie, výskyt, dědičnost, patogeneze, diagnostika, klinické projevy a léčba. Dále se teoretická část zabývá mastnými kyselinami jakožto živinou, která hraje zásadní roli v dietě pacienta s LCHAD/MTP deficitem, a rovněž procesem  $\beta$ -oxidace, který je u těchto deficitů narušen. Hlavní část je věnována samotnému onemocnění, deficitu LCHAD/MTP. Popisuje dědičnost onemocnění, diagnostiku, klinické projevy a léčbu. Závěr teoretické části je věnován vápníku, minerální látce, jež je pro lidský organismus nepostradatelná. Popsána je úloha vápníku v lidském organismu, jeho homeostáza, důsledky deficitu, zdroje vápníku v potravinách a doporučený denní příjem.

V praktické části jsou prezentovány a zhodnoceny výsledky výzkumu, který zahrnoval všechny pacienty s LCHAD/MTP deficitem, kteří byli v této době diagnostikováni v ČR, tedy 22 pacientů. Od všech pacientů byl vyžádán záznam alespoň 3denního jídelníčku včetně užívaných dietních preparátů, suplementů a modulárních dietetik. Dále byly hodnoceny laboratorní parametry, vztahující se k metabolismu vápníku, a antropometrie. Byla provedena analýza dietního režimu a porovnána s ordinací lékaře.

Z výsledku výzkumu vyplynulo, že pacienti s deficitem LCHAD/MTP, u kterých převažuje příjem energie ze speciální kojenecké formule (Lipistart, Nutrilon Allergy Digestive Care) nebo kombinace speciální kojenecké formule a potraviny pro zvláštní lékařské účely (Milupa Basic F), přijímají ve své dietě dostatečné dávky vápníku a splňují jeho referenční hodnotu příjmu (RDI). Pacienti, kteří zmíněné formule již nekonzumují nebo jsou přijímány v minimální dávce a zdrojem vápníku je převážně strava, již RDI vápníku nespĺňují. Ze zjištěných dat je možné konstatovat, že suplementace vápníku by měla být nedílnou součástí nutriční terapie pacientů s deficitem LCHAD/MTP, u nichž již převážnou část energetického příjmu tvoří komplementární výživa. Z výzkumného šetření bylo dále zjištěno, že laboratorní parametry sérového vápníku, fosforu, hladiny parathormonu a alkalické fosfatázy se u všech pacientů pohybovaly v referenčních mezích. Deficitní byly hladiny kalcidionu (koncentrace 25-OHD) a to zejména v I. a IV. čtvrtletí u všech pacientů nad 1 rok věku.

Jako vhodné se proto ukazuje v těchto měsících zajistit dostatečnou suplementaci vitamínu D. Z antropometrických dat lze usuzovat, že i přes frekventní podávání stravy s obsahem polysacharidů a MCT tuků lze dobrým nutričním managementem udržet příjem energie pod kontrolou a vyhnout se tak dalším zdravotním komplikacím spojených s nadváhou či obezitou. Jak vyplynulo z dalších šetření této bakalářské práce, je vhodné pravidelně monitorovat skutečný příjem jednotlivých živin, energie v dietě pacientů, monitorovat dodržování režimových opatření, reedukovat pacienty i jejich rodinné příslušníky a opakovaně získávat zpětnou vazbu ohledně znalosti managementu nutriční léčby.

**Klíčová slova:** deficit LCHAD, deficit MTP, dědičné metabolické poruchy (DMP),  $\beta$ -oxidace, mastné kyseliny, vápník, compliance, nutriční terapie

**Abstract:**

The bachelor thesis deals with rare hereditary metabolic disorders, LCHAD (long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase) deficiency and MTP (mitochondrial trifunctional protein) or TFP (trifunctional protein) deficiency. Deficiencies of these enzymes cause a disturbance in the cycle of  $\beta$ -oxidation of long-chain fatty acids. The basis of treatment for these disorders are dietary and regimen measures. The main goal of the bachelor's thesis was to determine the level of compliance in dietary and regimen measures and calcium intake in patients with LCHAD/MTP deficiency.

The theoretical part first describes hereditary metabolic disorders as a large heterogeneous group of serious hereditary disorders, some of which occur rarely. These rare diseases include LCHAD/MTP deficiency. First, general findings of hereditary metabolic disorders, their history, occurrence, heredity, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations and treatment, are briefly summarized. Furthermore, the theoretical part of the thesis deals with fatty acids as a nutrient, which plays a crucial role in the diet of a patient with LCHAD/MTP deficiency, as well as the  $\beta$ -oxidation process, which is disrupted in these deficiencies. The main part of this thesis is devoted to the disease itself, the LCHAD/MTP deficiency. It describes the heredity of the disease, diagnosis, clinical manifestations and treatment of these disorders. The conclusion of the theoretical part of this bachelor thesis is devoted to calcium, a mineral substance that is indispensable for the human organism. The role of calcium in the human body, its homeostasis, the consequences of its deficiency, sources of calcium in food and the recommended daily intake are described.

In the practical part of the thesis, the result of research that included all patients with LCHAD/MTP deficit who were diagnosed in the Czech Republic at this time, i.e. twenty-two patients, are presented and evaluated. All patients were required to record their dietary regimen of at least three days, including the dietetic preparations, supplements and modular dietetics used. Furthermore, the laboratory parameters related to calcium metabolism and anthropometry were evaluated. An analysis of the dietary regimen was carried out and the data were compared with doctor's orders.

The results of the research showed that patients with LCHAD/MTP deficiency who are predominantly energy receiving from a special infant formula (Lipistart, Nutrilon Allergy Digestive Care) or a combination of a special infant formula and food for special medical purposes (Milupa Basic F) receive sufficient calcium doses in their diet and meet its reference daily intake (RDI). Patients who no longer consume these formulas or consume them in a minimal dose and draw calcium mainly from a complementary food, no longer meet the RDI of calcium. From the data found, it can be stated that calcium supplementation should be an integral part of nutrition therapy for patients with LCHAD/MTP deficiency, who take major part of energy from a complementary food.

The research also showed that the laboratory levels of serum calcium, phosphorus, parathyroid hormone and alkaline phosphatase were within the reference values in all patients. Calcidiol levels (25-OHD concentrations) were deficient, especially in the first and the fourth quarter of the year in all patients over one year of age. It is therefore appropriate to ensure sufficient vitamin D supplementation during these months. Anthropometric data suggest that despite the frequent food serving with polysaccharides content and MCT fats, efficient nutrition management can keep energy intake under control and thus avoid other health complications associated with overweight or obesity. As further research of this bachelor's thesis showed, it is appropriate to regularly monitor the actual intake of particular nutrients, energy intake and a level of a compliance with diet and regimen measures, re-educate patients and their family members and repeatedly obtain feedback on their knowledge of nutrition management.

**Key words:** LCHAD deficiency, MTP deficiency, TFP deficiency, hereditary metabolic disorders,  $\beta$ -oxidation, fatty acids, calcium, compliance, nutrition therapy



## Seznam zkratek

<b>AD</b>	Autosomálně dominantní
<b>AFLP</b>	Acute fatty liver of pregnancy
<b>ALA</b>	Kyselina linolenová
<b>ARA</b>	Kyselina arachidonová
<b>AR</b>	Autosomálně recesivní
<b>ARG</b>	Argininémie
<b>ATP</b>	Adenosintrifosfát
<b>BOX</b>	$\beta$ -oxidace
<b>BTD</b>	Biotinidázy
<b>CACT</b>	Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy
<b>CAH</b>	Kongenitální adrenální hyperplazie
<b>CBS</b>	Homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy
<b>CDG</b>	Vrozené poruchy glykosylace
<b>CEP</b>	Celkový energetický příjem
<b>CF</b>	Cystická fibróza
<b>CH</b>	Kongenitální hypotyreóza
<b>CIT</b>	Citrulinémie I. Typu
<b>CLA</b>	Kyselina linová
<b>CNS</b>	Centrální nervová soustava
<b>C<sub>o</sub>A</b>	Koenzym A
<b>CPS I</b>	Enzym karbamoylfosfát syntáza
<b>CPT I</b>	Deficit karnitinpalmitoyltransferázy I
<b>CPT II</b>	Deficit karnitinpalmitoyltransferázy II
<b>DBS</b>	Suchá kapka krve (drie blood spot)
<b>DHA</b>	Kyselina dokosahexaenová
<b>DMP</b>	Dědičné metabolické poruchy
<b>DNA</b>	Kyselina deoxyribonukleová
<b>EKG</b>	Elektrokardiografie
<b>EPA</b>	Kyselina eikosapentaenová
<b>ETF</b>	Elektron přenášející flavoprotein (electron transfer flavoprotein)
<b>EXT1/EXT2-CDG</b>	Syndrom mnohočetných kosterních exostóz
<b>FAO</b>	$\beta$ -oxidace mastných kyselin (fatty acid oxidation)
<b>FAD</b>	Flavinadeninukleotid
<b>FAHD</b>	Redukovaný FAD
<b>GA I</b>	Glutarová acidurie typ I
<b>HADHA</b>	Gen

<b>HADHB</b>	Gen
<b>HELLP</b>	Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets
<b>HMG</b>	3-hydroxy-3-metylglutaryl
<b>HPA</b>	Hyperfenylalaninemie
<b>IVA</b>	Izovalerová acidurie
<b>KDDL</b>	Kliniky dětského a dorostového lékařství
<b>KPDMP</b>	Klinika pediatrie a dědičných metabolických poruch
<b>LCAT</b>	Thioláza 3-ketoacyl C <sub>o</sub> A s dlouhým řetězcem
<b>LCT</b>	Triglyceridy s dlouhým řetězcem (long chain triglycerides)
<b>LCFA</b>	Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (long chain fatty acid)
<b>LCHAD</b>	3-hydroxyacyl-C <sub>o</sub> A dehydrogenáza MK s dlouhým řetězcem
<b>LC-PUFA</b>	Polynenasycené MK s dlouhým řetězcem (long chain polyunsaturated fatty acid)
<b>MCAD</b>	Acyl-C <sub>o</sub> A dehydrogenáza MK se středně dlouhým řetězcem
<b>MCT</b>	Triglyceridy se středním řetězcem (medium chain triglycerides)
<b>MK</b>	Mastné kyseliny
<b>MS/MS</b>	Metoda tandemové hmotnostní spektrometrie
<b>MSUD</b>	Leucinóza, nemoc javorového sirupu
<b>MTHFR</b>	Homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy
<b>MTP</b>	Mitochondriální trifunkční protein
<b>MTX</b>	Maltodextrin
<b>MUFA</b>	Mononenasycené mastné kyseliny (mono unsaturated fatty acid)
<b>NAD</b>	Nikotinamidadenindinukleotid
<b>NADC</b>	Nutrilon allergy digestive care
<b>NAGS</b>	Enzym N-acetylglutamát syntáza
<b>NADH</b>	Redukovaný NAD
<b>NS</b>	Novorozenecký screening
<b>OPA1</b>	Optická atrofie typu 1
<b>OTC</b>	Enzym ornititranskarbamyláza
<b>PKU</b>	Fenylketonurie
<b>PUFA</b>	Polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
<b>PZLÚ</b>	Potraviny pro zvláštní lékařské účely
<b>RDI</b>	Referenční dávka příjmu (reference daily intake)
<b>SCAD</b>	Acyl-C <sub>o</sub> A dehydrogenáza MK s krátkým řetězcem
<b>SCHAD</b>	Acyl-C <sub>o</sub> A dehydrogenáza větvených MK s krátkým řetězcem
<b>SCT</b>	Triglyceridy s krátkým řetězcem (short chain triglycerides)
<b>SFA</b>	Nasycené mastné kyseliny (saturated fatty acid)
<b>SS</b>	Selektivní screening

<b>TCA</b>	trikarboxylový cyklus (Krebsův)
<b>TFP</b>	Trifunkční protein
<b>TRANS</b>	Karnitinacylkarnitintranslokáza
<b>UFA</b>	Nenasycené mastné kyseliny (unsaturated fatty acid)
<b>VLCAD</b>	Acyl-CoA dehydrogenáza MK s velmi dlouhým řetězcem



5.6. Zdroje vápníku v potravě.....	52
5.7. Doporučený příjem vápníku.....	53
6. Praktická část.....	54
6.1. Cíl práce.....	54
6.2. Metodika sběru dat.....	54
6.3. Metodika analýzy dat.....	55
6.4. Charakteristika výzkumného souboru.....	55
6.5. Výsledky.....	57
6.5.1. Antropometrická data.....	57
6.5.2. Příjem vápníku v dietě pacientů.....	59
6.5.3. Laboratorní hladiny hormonů, enzymů a iontů souvisejících s metabolismem vápníku.....	62
6.5.3.1. Hladina 25 OHD v séru.....	62
6.5.3.2. Suplementace vitamínu D.....	63
6.5.3.3. Hladina Ca v séru.....	64
6.5.3.4. Hladina fosforu v séru.....	65
6.5.3.5. Hladina PTH v séru.....	66
6.5.3.6. Hladina ALP v séru.....	67
6.5.4. Dietní režim.....	68
6.5.4.1. Energetický příjem.....	68
6.5.4.2. Příjem LCT tuku.....	72
6.5.4.3. Příjem MCT tuku.....	74
6.5.4.4. Příjem sacharidů.....	76
6.5.4.5. Příjem tekutin, LC-PUFA omega 3 a 6 tuku a dodržování ordinaci lékařem.....	77
6.6. Diskuze.....	78
6.7. Závěr.....	82
7. Použitá literatura.....	83
8. Seznam příloh.....	89
8.1. Příloha 1: Seznam tabulek.....	89
8.2. Příloha 2: Seznam obrázků.....	90
8.3. Příloha 3: Seznam grafů.....	91
8.4. Příloha 4: Žádost o povolení výzkumného šetření ve VFN na KPDMP.....	92

# 1. Úvod

Toto bakalářská práce se věnuje obecné problematice a specifikám dědičných metabolických poruch (DMP) a podrobněji se zabývá onemocněním poruchy  $\beta$ -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem, známé jako LCHAD deficit a deficit MTP.

DMP jsou heterogenní skupinou více než 1000 závažných, geneticky podmíněných onemocnění, z nich některé se vyskytují jen vzácně, ale v souhrnu postihují až 1% populace (Honzík & Zeman, 2016). Jejich společným znakem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek, zjistitelných pouze speciálním vyšetřením (Fernandes et al., 2008). DPM mohou postihovat jakýkoliv tělní systém, což se projevuje velkou variabilitou klinických projevů a může vést k diagnostickému zpoždění. Klinické příznaky se mohou projevit v jakémkoliv věku. Včasné stanovení diagnózy je proto velmi důležité nejen pro rychlé zahájení léčby pacienta, ale i pro potřebu genetického poradenství a prenatální diagnostiky v rodině. K rychlejší diagnostice DMP přispívá celopopulační novorozenecký screening (NS). Díky NS a rozvoji analytických metod narůstá počet nově objevených onemocnění, ale i počet diagnostikovaných pacientů. Léčba DMP je však dostupná jen zhruba u 120 onemocnění. Mezi zásadní léčebné přístupy patří nutriční management a to především u tzv. nemocí malých molekul, mezi něž patří i porucha deficitu LCHAD.

Deficit LCHAD je vzácné dědičné metabolické onemocnění, způsobené poruchou jednoho z klíčových enzymů  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Dochází k narušení metabolismu dlouhých mastných kyselin se sudým počtem uhlíků o délce C14 – C22. Dědičnost deficitu LCHAD je autosomálně recesivní a její výskyt v České republice se odhaduje na cca 1 : 66 000 (Honzík & Zeman, 2016, s.93). Základem léčby je dieta, založená na antihypoglykemickém režimu a nízkém příjmu mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Hlavní zásady antihypoglykemického režimu jsou frekventní podávání stravy přes den a s nočními dávkami, podávání potravin s obsahem škrobu v každé dávce nebo jejich nahrazení podáním maltodextrinu či nevařeného kukuřičného škrobu. Strava je doplněna podáváním triglyceridů s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem (MCT- z angl. middle chain triglycerides), jejichž metabolismus není narušen. Dieta může být dále doplněna potravinou pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ) s obsahem tuku <0,1 g/100 g a s obsahem mikronutrientů. Nutná je suplementace omega 3 a omega 6 vícenenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LC PUFA – long chain polyunsaturated fatty acids) a vitamínu E. Suplementace karnitinu se nedoporučuje jako běžná součást léčby, nízké dávky karnitinu při jeho deficitu se však ukazují jako bezpečné (De Biase et al., 2016).

Pacienti s deficitem MTP mají kromě snížené aktivity LCHAD sníženou také aktivitu thiolázy 3-ketoacyl-CoA s dlouhým řetězcem (LKAT) a hydratázy enoyl-CoA s dlouhým řetězcem. Prevalence výskytu MTP deficitu je nižší než LCHAD deficitu, léčebná opatření jsou shodná s léčbou LCHAD deficitu.

Vzhledem k tomu, že výrazné omezení tuku v dietě znamená vyloučení velkého rozsahu potravin z jídelníčku pacienta, zvyšuje se i riziko deficitu některých mikronutrientů. Ve své práci jsem se zaměřila na příjem vápníku u pacientů s LCHAD/MTP, a to proto, že vápník patří mezi často deficitní živinu v jídelníčku i u dětí bez dietních omezení. Vzhledem k nutnosti omezit v jídelníčku pacientů s LCHAD/MTP deficitem mléko a mléčné výrobky pouze na odtučněné, nízkotučné nebo nanejvýš polotučné v menším objemu, a vzhledem k obvyklé nutnosti zcela vynechat ořechy, semena, sardinky a další významné zdroje vápníku, jsme předpokládali, že riziko nedostatečného příjmu vápníku u pacientů s LCHAD/MTP deficitem by mohlo být významné. Vápník je minerální látka pro lidský organismus nepostradatelná. Podílí se na tvorbě kostí a zubů, na přenosu vzruchu a signálu přes buněčnou membránu, participuje na řadě enzymatických reakcí a je nutný pro správnou funkci hemokoagulačních reakcí.

## 2. Dědičné metabolické poruchy (DMP)

Metabolismus nebo-li látková výměna je trvalý koloběh biochemických reakcí, při kterém se tvoří látky potřebné pro růst a funkci buněk a organismu, a zároveň se odbourávají a odstraňují degradační produkty, které již nemají uplatnění. Vrozené poruchy těchto dějů nazýváme dědičné metabolické poruchy. Společným znakem onemocnění je porucha funkce jednoho či více enzymů nebo změna strukturálních, asemblačních a transportních proteinů. Neúčast enzymů a proteinů při metabolických pochodech a jejich změna je přitom zásadní pro patofyziologii nemoci (Svačina et al., 2010).

### 2.1. Historie a současnost

Jako první použil termín dědičné poruchy metabolismu v roce 1908 anglický lékař sir Archibald Garrod (1857 – 1936). Označil jimi čtyři vzácná metabolická onemocnění: alkaptonurii, pentosurii, cystinurii a albinismus. Garroda nejvíce upoutala alkaptonurie (enzymatická porucha degradace aminokyseliny tyrosinu, která vede k hromadění kyseliny homogentisové, způsobující tmavnutí moči a předčasnou spondylaltrózu). Garrod si všiml, že ve čtyřech rodinách, kde zdraví rodiče měli nemocné děti, se ve třech případech jednalo o příbuzenské vztahy. Odmítl tak dosavadní domněnku o infekčním původu alkaptonurie. Propojil biochemii s mendelovskými zákony a označil nemoc za poruchu metabolickou s dědičnou predispozicí. I přes tuto skutečnost poukazující na dědičné onemocnění byla v roce 1923 nakonec jako první objevené dědičné (hereditární) onemocnění prohlášena srpkovitá anémie (Honzík & Zeman, 2013).

V roce 1934 popsal norský lékař a chemik Asbjorn Folling onemocnění, které se vyznačovalo mentální retardací, křečemi a specifickým zápachem moči a potu po myšíně, Fenylketonurii (PKU). Folling prokázal, že zdrojem zápachu je kyselina fenylpyrohroznová a novou nemoc nazval „imbecilitas fenylpyruvica“. Název PKU zavedl až jeho kolega Lionel Penrose, který zjistil, že snížený příjem bílkovin u postižených dětí, vede k poklesu koncentrace fenylpyruvátu v moči. Děti však na nízkobílkovinné dietě neprosplávaly a měly poruchy růstu. Úspěšnou léčbu PKU zavedli v 50. letech 20. století prof. Horst Bickel a dr. Louis Wolf, kteří připravili první aminokyselinový přípravek s nízkým obsahem fenylalaninu a nahradili tak chybějící esenciální aminokyseliny (Kubáčková et al., 2014). Screeningový test na měření hladiny fenylalaninu v kapilární krvi byl objeven v roce 1960 Robertem Guthrie. V Československu zavedli celoplošný screening PKU doc. Blechová a prof. Hyánek až v roce 1975. PKU je první dědičné metabolické onemocnění u kterého byla nalezena efektivní léčba a zaveden celoplošný screening (Honzík & Zeman, 2013, s.14).

Rozvoj moderních technologií a pokroky v diagnostice DMP, umožňují v druhé polovině 20. století objevovat další nové skupiny onemocnění. Roku 1962 švédský endokrinolog Ralf Luft popisuje první mitochondriální onemocnění, kdy se jednalo o těžký hypermetabolický stav, u kterého byla funkce štítné žlázy normální. Na enzymatické úrovni byla tato skupina



chorob potvrzena až v letech 1970 – 1977. Dějiny dědičných poruch glykosylace proteinů (CDG syndrom) se začaly psát v roce 1980, kdy profesor Jaeken popsal monozygotní dvojčata s psychomotorickou retardací, ataxií, strabismem a poruchou krevního srážení (Kubáčková et al., 2014, s.174). Deficit enzymu 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy – LCHAD byl popsán roku 1989 u dětí, u kterých se po krátké době hladovění objevila letargie a hypoketonická hypoglykémie, často v souvislosti s gastroenteritidou nebo po jiné horečnaté infekci (Haglund et al., 2012). Jak uvádí Honzík a Zeman (2013) v roce 2011 bylo možné prokázat 785 metabolitů v moči, 4600 v krvi 1005 v mozkomíšním moku. Známobylo 2662 lidských enzymů a rozpoznáno bylo více než 900 DMP. Spolu s rozvojem genetiky, biochemických analytických metod a dalších vědeckých objevů postupně narůstá i počet známých dědičných poruch metabolismu a počet diagnostikovaných pacientů s DMP.

## **2.2. Výskyt v populaci**

DMP představují klinicky, biologicky i geneticky velice heterogenní skupinu více než 1000 závažných onemocnění a celkově pro svůj počet tvoří až 1% z populace (Honzík & Zeman, 2016, s.8). Většina DMP patří mezi vzácná onemocnění („rare diseases“, tj. skupina 6–7 tisíc onemocnění s populačním výskytem nižším 1:2000). Uvnitř této skupiny tvoří DMP 10–15%. Přesné údaje o výskytu DMP lze zjistit celopopulačním novorozeneckým screeningem nebo rozsáhlými epidemiologickými studiemi (Kožich & Zeman, 2010). Existuje však celá řada nemocí, které nejsou zařazeny do screeningového programu a tudíž nelze výskyt stanovit zcela spolehlivě. Odhadovaná souhrnná prevalence DMP je vyšší než 1:200. Je tedy velice pravděpodobné, že se každý lékař během své praxe setká s některou z DMP (Honzík, 2018). Mezi nejčastější DMP patří poruchy metabolismu lipidů, purinů (vzhledem k prevalenci se nejedná o vzácná onemocnění) a pyrimidinů a poruchy mitochondriálního energetického metabolismu. Nelze opomenout i onemocnění lysosomální, poruchy metabolismu aminokyselin (např. fenylketonurie) nebo mastných kyselin (např. porucha beta oxidace mastných kyselin) (Honzík, 2011). Skupiny DMP s největším výskytem v populaci jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1:** Skupiny dědičných poruch metabolismu s nejvyšším výskytem v populaci

Skupiny dědičných poruch metabolismu	Počet různých onemocnění	Odhadovaný výskyt v populaci
Dyslipidemie / hyperlipidemie	> 21	1:300
Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů	> 35	1:500
Mitochondriální onemocnění	> 260	> 1:3500
Poruchy metabolismu aminokyselin a organické acidurie	> 61	> 1:400
Lysosomální	> 60	> 1:8000
Poruchy beta oxidace mastných kyselin	17	> 1:10 000
Porfyrie	8	> 1:10 000
Dědičné poruchy glykosylace	> 100	> 1:15 000
Peroxisomální onemocnění	> 18	> 1:25 000

(Zdroj: Honzík & Zeman, 2016, s.8)

### 2.3. Dědičnost

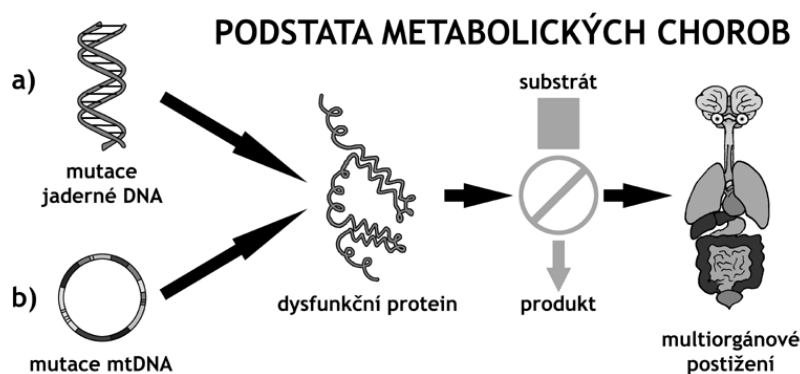
DMP jsou způsobeny patogenními mutacemi DNA, která je přítomna v zárodečných i somatických buňkách. Dědičnost se řídí Mendelovými zákony, nejčastěji s autosomálně recesivní (AR) nebo gonosomálně (vázaná na chromozom X) recesivním typem přenosu. Onemocnění způsobená mutacemi v genech mitochondriální DNA jsou charakteristická maternálním typem dědičnosti (Svačina et al., 2010, s.81). V případě autosomálně recesivní dědičnosti je zapotřebí ke klinickým projevům nemoci, přítomnost mutací na obou rodičovských alelách příslušného genu. Heterozygoti jsou v tomto případě bez příznaků, klinicky nepostiženi, ale přenašeči. Jejich nosičství lze spolehlivě prokázat vyšetřením DNA a ve výjimečných případech i vyšetřením enzymologickým nebo zátěžovými testy (Kožich & Zeman, 2010, s.794). V případě gonosomálně recesivní dědičnosti jsou nemocí postiženi hemizygotní chlapci a muži (např. Fabryho nemoc, Danonova nemoc a další). U heterozygotních dívek a žen je klinická manifestace možná v případě vyšší míry inaktivace nepostiženého chromosomu X. Méně častější je výskyt dědičnosti autosomálně dominantní (AD) jako je to například u typů dědičných poruch glykosylace (syndrom mnohočetných kosterních exostóz, EXT1/EXT2-CDG) nebo u některých mitochondriálních onemocnění (atrofie optiku – OPA1) (Kubáčková et al., 2014, s. 178).

### 2.4. Patogeneze

Patogenetickým mechanismem u DMP je hromadění substrátu enzymové reakce nad blokem, nebo chybějící produkt pod blokem či kombinace obou těchto mechanismů (Kožich & Zeman, 2010, s.796). Podstatu metabolických chorob znázorňuje obrázek 1. V

důsledku hromadění škodlivých látek před blokem, dochází k akutní nebo progresivní intoxikaci organismu. Fernandes et al. (2008, s.39) do této skupiny onemocnění s poruchou intermediárního metabolismu zahrnují dědičné poruchy katabolismu aminokyselin (např. fenylketonurie), většinu organických acidurií (např. propionová acidurie), dědičné poruchy cyklu močoviny, intolerance sacharidů (např. galaktosémie), intoxikace kovy (např. Wilsonova choroba) a porfyrie. Hypoglykemické kóma u poruch beta oxidace mastných kyselin nebo encefalomyopatie u pacientů s poruchou respiračního řetězce a tvorby ATP jsou příznaky onemocnění, které vznikají v důsledku absence produktu pod blokem (Kožich & Zeman, 2010, s.796). Kombinace těchto dvou mechanismů se objevuje u pacientů s jaterní formou glykogenózy. Hromadění glykogenu způsobuje hepatomegaliu a hepatopatii zatímco nedostatečná glykolýza po několikahodinovém lačnění vede k atakám ketotické hypoglykemie (Kubáčková et al., 2014, s.179).

**Obrázek 1:** Podstata metabolických chorob



(Zdroj: Mareš, 2001)

## 2.5. Diagnostika

Diagnostika DMP je komplikovaná. Ale právě včasné stanovení diagnózy a zahájení specializované léčby, může mít zcela zásadní vliv na další prognózu nemocného. U pacienta s neléčitelnou poruchou a nepříznivou diagnózou spočívá význam diagnostiky v podobě nabídnutí genetického poradenství rodině (Magner et al., 2013).

Děti představují až 75% všech nově diagnostikovaných pacientů DPM. V diagnostickém procesu hraje nezastupitelnou roli pediatr i praktický lékař (Honzík & Zeman, 2013, s.25). Postup v diagnostice vyžaduje komplexní zhodnocení stavu pacienta - rodinnou anamnézou, klinické symptomy, výsledky standardních biochemických vyšetření, paraklinické vyšetření (ultrazvukové vyšetření orgánů břišní dutiny – organomegalie, přítomnost známek střídání, EKG, echokardiografie, oftalmologie – oční pozadí, přední segment, radiodiagnostické metody a další. DMP je třeba zvažovat ve všech případech kdy jsou sympto-

my občasné nebo se periodicky vracení a není jasná diagnóza, zvláště pokud je přítomen některý ze spouštěcích mechanismů (infekt, hladovění, zvýšená zátěž) (Košťálová, 2017). Diagnostika DMP může probíhat dvěma způsoby: buď jako novorozenecký screening nebo jako selektivní (výběrový) screening u jedinců, kteří mají příznaky onemocnění, které vedou k podezření na některou z DPM (Šťastná, 2008).

### **2.5.1. Novorozenecký screening**

Principem novorozeneckého screeningu (NS) je aktivní a celoplošné vyhledávání onemocnění v jejich raném, preklinickém stádiu. Hlavní metodou novorozeneckého screeningu DMP je stanovení vybraných metabolitů pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) nebo stanovení enzymových aktivit v suché kapce krve. Metoda MS/MS je v oblasti novorozeneckého screeningu DMP zcela nezastupitelná a nyní je touto metodou vyšetřováno 14 z 15 DPM. Kromě cílových 14 dědičných poruch metabolismu může zachytit dalších přibližně 20 onemocnění (Pešková et al., 2018).

V České republice byl první novorozenecký screening zahájen v roce 1975 vyhledáváním fenylketonurie. V 90. letech 20. století se začala standardně používat metoda tandemové hmotnostní spektrometrie a dochází k velkému rozšíření screeningového programu. V roce 1985 byl zahájen screening kongenitální hypotyreózy (CF), v roce 2006 kongenitální adrenální hyperplazie (CAH). Další dědičné metabolické poruchy byly zařazeny do NS v letech 2009 až 2016 (Pešková et al., 2018).

Od 1.6.2016 se ČR vyšetřuje celkem 18 onemocnění z toho 15 DMP:

#### **Vrozené poruchy**

- cystická fibróza (CF) - vrozená porucha tvorby hlenu

#### **Vrozené endokrinologické poruchy**

- kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) - vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách
- kongenitální hypotyreóza (CH) – snížená funkce štítné žlázy

#### **Dědičné poruchy látkové výměny aminokyselin**

- fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA) - vrozená porucha látkové výměny aminokyseliny fenylalaninu
- argininémie (ARG)
- citrulinémie I. typu (CIT)
- leucinóza, nemoc javorového sirupu (MSUD) - vrozená porucha látkové výměny větvených aminokyselin
- homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), pyridoxin non-responzivní forma
- homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)
- glutarová acidurie typ I (GA I)

- izovalerová acidurie (IVA)

#### **Dědičné poruchy látkové výměny mastných kyselin**

- deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem (deficit MCAD)
- deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD)
- deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK s velmi dlouhým řetězcem (deficit VLCAD)
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (deficit CPT I)
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (deficit CPT II)
- deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (deficit CACT)

#### **Dědičné porucha přeměny vitamínů**

- deficit biotinidázy (BTD) (Votava et al., 2021)

U onemocnění genetického původu, není možná primární prevence. U těchto nemocí, má velký význam právě novorozenecký screening, který je účinným nástrojem sekundární prevence DMP s komplexním programem. Jak uvádí Pešková et al. (2018) celková incidence 15 dědičných metabolických poruch zjišťovaných NS v ČR je 1:2500 a je srovnatelná s dobře fungujícími zahraničními screeningovými programy. Pro jeho optimalizaci se u malého množství vzorků zavádějí druhostupňová vyšetření s cílem snížit falešnou pozitivitu a hledají se další možnosti rozšíření screeningu (Votava et al., 2014). V České republice probíhá NS na základě metodického návodu uveřejněného ve Věstníku MZ ČR 06/2016 (Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, 2016).

### **2.5.2. Selektivní screening**

Žádný screeningový program nemá 100% záchytnost. Proto úkolem selektivního screeningu (SS) je zachytit mírnější formy nemocí a vyšetřit děti či dospělé, kteří mají příznaky nasvědčující pro některou z DPM. Diagnóza je pak stanovena postupně až na základě několika specializovaných vyšetření metabolitů v krvi a moči, enzymových aktivit v buňkách krve nebo kultivovaných fibroblastech či vyšetřením mutací v příslušných genech. Vzhledem k velké variabilitě dědičných metabolických poruch (DMP) neexistují žádná jednoduchá kritéria, jejichž splnění by vedlo k podezření na DMP. Tabulka 2 uvádí příklady klinických situací, kdy je nutné zvážit a pomýšlet na některou z DMP (Kožich & Zeman, 2010). Příkladem onemocnění, kde selektivní screening hraje svou významnou roli mohou být poruchy cyklu močovininy. Od roku 2016 jsou součástí novorozeneckého screeningu citrulinémie typu I (CIT) a argininémie, ale u ostatních poruch cyklu močovininy je význam novorozeneckého screeningu omezen tím, že se onemocnění, obvykle projeví dříve, než jsou známy výsledky screeningu. Jak popisuje Floriánková et al. (2018, s.400) „pro deficit CPS I a NAGS je typický nález nízké plazmatické hladiny citrulinu, u OTC deficitu nalézáme nízkou hladinu citrulinu a zároveň v moči zvýšenou hladinu kyseliny orotové.“

Nejdůležitějším krokem v selektivním screeningu je, u symptomatických pacientů s dosud nestanovenou diagnózou, vyslovení podezření na DMP. Na bedrech lékařů prvního kontaktu leží proto rozhodnutí zda bude mít pacient možnost, být vyšetřován specializovanými laboratorními metodami (Kožich & Zeman, 2010).

**Tabulka 2: Příklady některých klinických situací suspektních pro DMP**

<b>Hromadění malé molekuly</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akutně nemocný novorozenec</li> <li>• opakované déletrvající poruchy vědomí až bezvědomí při zvýšeném přívodu bílkovin či katabolickém stavu nebo při hladovění</li> </ul>
<b>Hromadění komplexních molekuly</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progredující postižení CNS s předcházejícím klinicky němým bezpříznakovým obdobím</li> <li>• kraniofaciální dysmorfie</li> <li>• organomegalie</li> </ul>
<b>Snížená tvorba malé molekuly</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intolerance hladovění s hypoglykemií</li> <li>• intolerance svalové námahy se svalovými křečemi, event. myoglobinurií</li> <li>• multisystémové orgánové postižení s hypotonií a dysfunkcí dalších orgánů, zejména CNS, ledvin a jater</li> </ul>
<b>Snížená tvorba komplexní molekuly</b>	1 mnohočetné vrozené vývojové vady a kraniofaciální dysmorfie

(Zdroj: Kožich a Zeman, 2010)

## 2.6. Klinické projevy dědičných poruch metabolismu

Velká variabilita v postižených genech a chemické vlastnosti hromadících se látek vedou u pacienta s DMP k lokálním nebo systémovým projevům nemoci. Klinické projevy jsou velmi heterogenní. Tato heterogenita může vést k opožděné, a ne vždy správně stanovené diagnóze. První příznaky se mohou projevit v kterémkoliv věku. Nejčastěji se však manifestují již v novorozeneckém období a během raného dětství až do dospělosti. Mezi hlavní klinické projevy DMP patří „regres psychomotorického vývoje, farmakorezistentní epilepsie, kardiomyopatie, myopatický syndrom nebo myalgie při atakách rhabdomyolýz a hepato-/splenomegalie“ (Kolářová & Honzík, 2018, s.348). Jak dále uvádí Kolářová a Honzík (2018) při detailním vyšetření může být odhalen zákal rohovky a čočky, obrna okohybných svalů, pigmentová retinopatie a nebo neuropatie optiku. Urolitiáza v dětském věku, je způsobena ze 70% některou z DPM. Klinické příznaky mohou být, ale i na první pohled patrné, jako například kraniofaciální dysmorfie, hypertrichóza a některé kostní změny. Průběh DPM může být od „perakutního přes intermitentní až po chronický“ (Kožicha & Zeman, 2010, s.797). V klinické praxi se osvědčilo dělení DPM do dvou skupin: nemoci malých molekul a nemoci velkých komplexních molekul (Honzík & Zeman, 2013, s.23).

**Nemoci malých molekul** jsou obvykle způsobeny poruchou metabolismu látek přijímaných exogenně stravou (např. aminokyseliny z bílkovin, galaktóza z mléka, fruktóza z ovoce či sacharózy nebo mastné kyseliny z tuků). Příznaky se mohou manifestovat akutně již v novorozeneckém věku postižením funkce CNS, jater, srdce a ledvin, ale i později opakovanými atakami metabolického rozvratu. Klinicky se hromadění toxických malých molekul projevuje změnou v chování, únavou, nechutenstvím, zvracením a rychle progredující poruchou vědomí. Dále se rozvíjí i akutní selhání jater s koagulopatií nebo ikterem a selhání ledvin s oligo- až anurií. Tato fáze trvá obvykle hodiny až dny (Kubáčková et al., 2014, s. 179).

**Nemoci velkých komplexních molekul** jak píše Honzík a Zeman (2013, s.23) jsou způsobeny poruchou tvorby, transportu nebo degradací endogenně syntetizovaných makromolekul, mezi které např. patří glykosaminoglykany (mukopolysacharidy), glykoproteiny a glykolipidy. Dysfunkce se nejčastěji projevují morfologickými a funkčními poruchami buněčných membrán a organel, zejména lysozomů, peroxisomů či endoplasmatického retikula. Vzhledem k postupnému hromadění makromolekul bývá průběh onemocnění chronický a první příznaky se objevují až po různě dlouhém bezpříznakovém období, trvajícím několik měsíců či let. Pacienti mívají kraniofaciální dysmorfii, organomegalii, zpomalení, zástavu či regres psychomotorického vývoje, obvyklé je i multisystémové postižení. Mezi hlavní příznaky patří porucha vědomí, křeče, svalová hypotonie, hypertrofická kardiomyopatie, hepatomegalie, splenomegalie, vpáčené bradavky nebo kožní příznaky (Kubáčková et al., 2014, s. 181).

Ke klinickým projevům mohou přispět i některé vyvolávající faktory onemocnění. Nejčastější příčiny dekompenzace metabolického onemocnění shrnuje tabulka 3.

**Tabulka 3:** Nejčastější příčiny dekompenzace metabolického onemocnění

Vyvolávající faktor	Metabolické onemocnění
začátek mléčné výživy	klasická galaktosémie
přechod na umělou kojeneckou výživu s vyšším obsahem bílkovin	poruchy cyklu močoviny organické acidurie tyrozinémie typ I lysinurická proteinová intolerance hyperinzulinismus (s hyperamonémií)
zavedení ovocné přesnídávky do výživy nebo slazení cukrem	hereditární intolerance fruktózy
katabolismus při horečce, průjmy či hladovění	organické acidurie poruchy $\beta$ -oxidace mastných kyselin poruchy cyklu močoviny jaterní glykogenózy
anestezie a chirurgické výkony	trombotická příhoda u homocystinurie
vybrané léky	Porfyrie porucha glukóza-6-fosfátdehydrogenázy

(Zdroj: Honzík & Zeman, 2013, s.22)

## 2.7. Léčba

I přes intenzivní výzkum je pouze část DMP léčitelná či terapeuticky ovlivnitelná. Odhaduje se, že účinná terapie je dostupná zhruba u 120 DMP (Honzík, 2018). Jak informuje Floriánková et al. (2018) většinou se jedná o léčbu celoživotní a jejím principem je snižování tkáňových a plazmatických koncentrací hromadících se metabolitů nebo zvýšení koncentrace chybějících produktů a to buď jejich dodáním nebo suplementací specifických kofaktorů pro zvýšení aktivity daného enzymu. Některá onemocnění vyžadují specifické léčebné postupy jako enzymovou substituční terapii, substrát redukující léčbu nebo transplantaci orgánů či buněk (Kubáčková et al., 2014, s. 189).

U nutričně léčitelných DPM je pilířem léčby přesně monitorovaný přívod daného substrátu nebo jeho prekurzoru. Množství kritického substrátu je regulováno dle individuálních potřeb pacienta a tolerance se ověřuje kontrolou laboratorních hodnot a celkovým klinickým



stavem pacienta. Nedílnou součástí nutriční terapie je doplňování živin, které v důsledku restrikce v dietě mohou chybět a podávání potravin pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), které zajistí dostatek všech nutričních složek pro správný růst a vývoj. Energetický příjem je nastaven tak, aby nedocházelo ke katabolismu, stanovení ordinovaného příjmu energie vychází z referenčních hodnot denního příjmu. U neprospívajících dětí a dospívajících, u dospělých ve stavu podvýživy i u pacientů s nadváhou či obezitou je referenční denní příjem (RDI) energie upraven podle stavu výživy a s ohledem na další faktory, ovlivňující energetickou potřebu. U některých dědičných metabolických poruch je potřeba doplnit stravu o modulare dietetika (maltodextriny, MCT olej). Dojde-li k akutnímu onemocnění, netoleranci stravy, dekompenzaci po zvýšené fyzické námaze nebo k jiným příčinám vedoucím ke zhoršení stavu pacienta, je často nutná jeho hospitalizace a podání parenterální výživy spolu s korekcí vnitřního prostředí. Parentální výživa je často podávána až do doby, kdy je pacient schopen plně tolerovat perorální nebo enterální výživu. Udržení dobré compliance pacienta i rodiny je pro efekt léčby často zásadní, protože nedodržování dietních opatření může vést k metabolické dekompenzaci s vážnými zdravotními následky (například opakovaně vysoká hladina fenylalaninu u fenylketonurie má za následek postupné snižování intelektu, příliš dlouhé intervaly mezi jídly u glykogenózy či LCHAD může vést až k život ohrožující hypoglykémii). Nutriční péče dále zahrnuje edukaci pacienta nebo jeho zákonného zástupce a dlouhodobé monitorování nutričního příjmu. V léčbě DMP se uplatňuje multidisciplinární přístup (Floriánková et al., 2018).

### 3. Mastné kyseliny a jejich metabolismus

Mastné kyseliny (MK) jsou karboxylové kyseliny se 4-26 uhlíky. Většina mastných kyselin je tvořena sudým počtem uhlíků, protože jsou syntetizovány z dvouuhlíkatých jednotek z acetyl-CoA. MK se mohou vyskytovat volně nebo ve formě esterů s alkoholy tvoří lipidy (váží se s glycerolem, cholesterolem či sfingosinem). Mají amfipatickou povahu a jejich rozpustnost klesá s délkou uhlíkového řetězce. Většina z nich je poměrně dobře rozpustná v nepolárních rozpouštědlech, ve vodě se rozpouští jen kyselina máselná (Holeček, 2016). MK můžeme dělit dle různých kritérií. Velmi častá je klasifikace MK **dle přítomnosti dvojně vazby** na nasycené (SFA – Saturated Fatty Acids), které dvojnou vazbu nemají a nenasycené (UFA - Unsaturated Fatty Acids) s jednu nebo více dvojnými vazbami. Nenasycené kyseliny s jednou dvojnou vazbou označujeme jako mononenasycené (MUFA – Mono Unsaturated Fatty Acids), s dvěma a více dvojnými vazbami jako polynenasycené (PUFA - Poly Unsaturated Fatty Acids). PUFA dále dělíme například podle umístění dvojných vazeb (např. omega 9, omega-6 a omega-3 PUFA). Toto označení nám určuje polohu první dvojně vazby v molekule MK ve směru od metylového konce ( $\text{CH}_3$ -), který je označován jako uhlík omega. Dalším hlediskem dělení PUFA je geometrická (prostorová) konfigurace dvojných vazeb. Naprostá většina nenasycených MK má dvojnou vazbu v konfiguraci cis, což znamená, že vodíky u uhlíku, mezi kterými je dvojná vazba, jsou na téže straně molekuly, kdežto v konfiguraci trans jsou atomy vodíku, mezi kterými je dvojná vazba, každý na opačné straně řetězce. Mastné kyseliny lze rozlišit také **podle délky řetězce**, kdy je dělíme na MK s krátkým řetězcem (4-6 uhlíků), MK se středně dlouhým řetězcem (8-10 uhlíků), MK s dlouhým řetězcem (12-18 uhlíků, ty se u vyšších živočichů vyskytují nejvíce) a MK s velmi dlouhým řetězcem (nad 18 atomů uhlíku v řetězci). **Podle struktury řetězce** dělíme MK na lineární a rozvětvené. **Podle schopnosti lidského těla je syntetizovat** dělíme MK na neesenciální (lidské tělo je umí syntetizovat) a esenciální (neumíme je syntetizovat a musíme je přijímat v potravě) (Tomíška, 2018, s.231-236). Přehled vybraných vyšších mastných kyselin je uveden v tabulce 4.

**Tabulka 4: Přehled vybraných vyšších mastných kyselin**

<b>Vybrané vyšší mastné kyseliny</b>	<b>Počet uhlíků</b>	<b>Dvojně vazby</b>
<b>Nasyčené mastné kyseliny (SFA)</b>		
Kyselina palmitová	C16	0
Kyselina stearová	C18	0
<b>Mononenasyčené mastné kyseliny (MUFA)</b>		
Kyselina palmitoolejová	C16	1
Kyselina olejová	C18	1
<b>Polynenasycené mastné kyseliny (PUFA) – omega 6</b>		
Kyselina linolová (CLA)	18	2
Kyselina arachidonová (ARA)	20	4
<b>Polynenasycené mastné kyseliny (PUFA) – omega 3</b>		
Kyselina linolenová (ALA)	18	3
Kyselina eikosapentaenová (EPA)	20	5
Kyselina dokosaheptaenová (DHA)	22	6

(Zdroj: Velíšek & Hajšlová, 2009)

Význam mastných kyselin pro člověka je jednak energetický, jednak strukturální. Jsou nezbytnou součástí lipidů a spolu s nimi velkého množství biologicky významných látek, například fosfolipidů, glykolipidů, eikosanoidů, sfingolipidů, lipoproteinů a mnoha dalších. Ve formě lipidů jsou mastné kyseliny důležitým zdrojem energie. Vliv mastných kyselin na zdraví člověka závisí na přijímaném množství i na vzájemném poměru jednotlivých druhů MK ve stravě (Roubík et al., 2018). Zastoupení jednotlivých mastných kyselin v některých tucích a olejích je uveden v tabulce 5.

**Tabulka 5: Obsah mastných kyselin v některých tucích a olejích (v %)**

Zdroj tuku	Nasyčené SFA	Mononenasyčené MUFA	Polynenasycené PUFA
Mléčný tuk	53-72	26-42	2-6
Kuřecí sádlo	27-30	42-47	1-5
Vepřový sádlo	25-70	37-68	4-18
Palmový tuk	44-56	36-42	9-13
Kokosový tuk	88-94	5-9	1-2
Olivový olej	8-26	54-87	4-22
Slunečnicový olej	9-17	13-41	42-74
Řepkový olej	5-10	52-76	22-40

(Zdroj: Velíšek & Hajšlová, 2009)

Mezi zástupce esenciálních MK patří kyselina linolová (omega-6) a kyselina linolenová (omega-3). Velice důležité je nejen tyto esenciální kyseliny přijmout ve stravě, ale i sledovat jejich vzájemný poměr. Omega-6 mastné kyseliny mají totiž prokazatelně prozánětlivý charakter a zvyšují hladinu některých tuků v krevní plazmě, naopak omega-3 mastné kyseliny mají prokazatelně protizánětlivý účinek a snižují celkovou hladinu krevních triacylglycerolů, cholesterolu a snižují riziko kardiovaskulárních onemocnění (Grofová, 2010). Sloučeniny MK s glycerolem se nazývají triglyceridy nebo triacylglyceroly. Jsou tvořeny třemi řetězci mastných kyselin a jednou molekulou glycerolu. Mastné kyseliny v triglyceridech mohou být různé nebo všechny tři stejné délky. Podle délky MK v triglyceridech dělíme tyto na triglyceridy s krátkým řetězcem (SCT – short chain triglycerides), které obsahují mastné kyseliny s krátkým řetězcem a jsou obsaženy například v mléčném tuku. Triglyceridy, které jsou tvořeny mastnými kyselinami s 8-12 uhlíky, označujeme jako triglyceridy se středně dlouhým řetězcem (MCT – medium chain triglycerides). Jsou v potravinách významně zastoupeny například v kokosovém a palmojádrovém oleji a jsou rovněž v mléčném tuku. Součástí MCT je např. kyselina kaprylová (C8), kyselina kaprinová (C10) a kyselina laurová (C12). Triglyceridy, které jsou tvořeny mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem, se označují jako triglyceridy s dlouhým řetězcem (LCT – long chain triglycerides). Nalezneme je zejména v živočišném, palmovém, kokosovém nebo kakaovém tuku (Velíšek & Hajšlová, 2009).

V léčebné výživě jsou MCT tuky často používány jako doplněk či náhrada LCT tuků. MCT jsou organismem lépe hydrolyzovány a vzniklé MK jsou rozpustné ve vodě. Z buněk střevní sliznice přechází přímo do krevního řečiště a pomocí sérového albuminu se prostřednictvím vrátnicové žíly dostávají přímo do jaterní tkáně. MCT tuky ke svému přestupu do mitochondrií nepotřebují přenašeč v podobě karnitinpalmitoyl-transferázového komplexu.

Znamená to, že jejich vstup do mitochondrie není omezen, a proto jsou v cyklu  $\beta$ -oxidace rychleji oxidovány. Na rozdíl od LCT tuků mají větší ketogenní efekt a jsou tak dobrým substrátem pro tvorbu ketolátek. Další výhodou je, že MCT tuky jsou oxidovány, i když je k dispozici sacharidový energetický substrát. MCT tuky neobsahují esenciální mastné kyseliny, proto v případě jejich využití jako jediného zdroje tuků v potravě je nezbytné doplňovat je o esenciální mastné kyseliny s protizánětlivým účinkem (nejméně 1-3 % z celkové energie v podobě omega-3) (Kašparová, 2013; Sobotka, 2003).

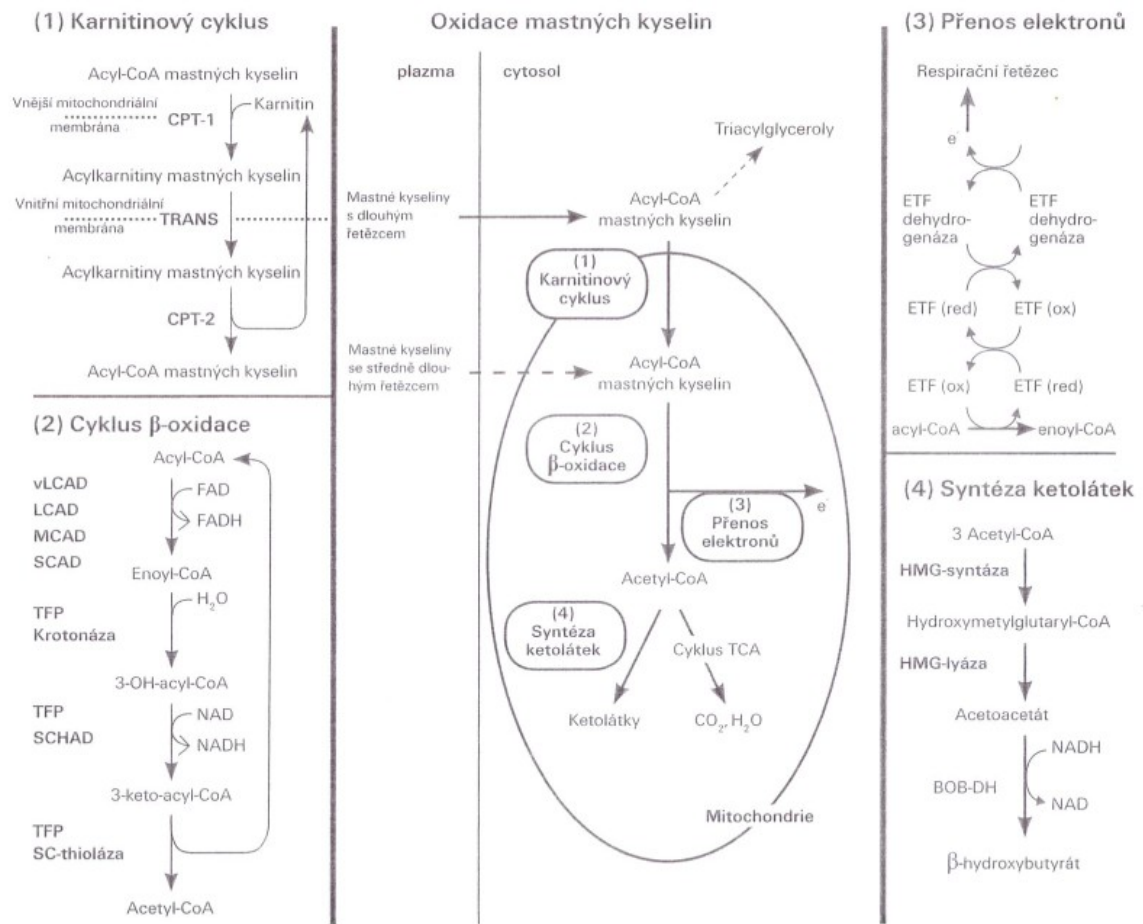
### 3.1. Mitochondriální oxidace mastných kyselin

Hlavní cestou degradace MK je mitochondriální oxidace mastných kyselin (v anglosaské lit. FAO – fatty acid oxidation), která hraje významnou roli v energetické homeostáze, zejména během katabolických stavů. Oxidace MK zahrnuje čtyři složky (viz. Schéma /Obrázek 2) **První** složkou je karnitinový cyklus, kde v cytosolu nejprve dochází k aktivaci volné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem exogenního i endogenního původu na estery- $C_{o}A$  a tyto mastné acyl- $C_{o}A$  následně vstupují do prostoru utilizace – matrix mitochondrie jako mastné acylkarnitiny. MK se středně dlouhým a krátkým řetězcem vstupují do mitochondrie přímo a na své acyl- $C_{o}A$  deriváty jsou aktivovány přímo v matrix mitochondrii. **Druhou** složkou je cyklus  $\beta$ -oxidace, kdy jde o opakující se sled reakcí, při nichž se uhlíkový řetězec mastné kyseliny zkracuje pokaždé o dva atomy uhlíku až do doby, kdy jsou kompletně přeměněny na acetyl- $C_{o}A$ . K oxidaci dochází na  $\beta$ -uhlíku ( $C_3$ ) acylu MK, proto se katabolický proces nazývá  $\beta$ -oxidace. **Třetí** složkou oxidace MK je cesta přenosu elektronů, kdy část energie uvolněná během  $\beta$ -oxidací je přenesena na respirační řetězec kde je syntetizován ATP. **Čtvrtou** poslední složkou je syntéza ketolátek. V játrech se z většiny molekul acetyl- $C_{o}A$  z cyklu  $\beta$ -oxidace syntetizují ketolátky (Fernandes et al., 2008, s.214; Ledvina et al.,2009). Mezi ketolátky řadíme acetoacetát,  $\beta$ -hydroxybutyrát a aceton. Aceton jako jediná z ketolátek nemá v těle žádné využití a je hned jako těkavá látka dýcháním plicemi a ledvinami močí vyloučena z těla ven, ostatní ketolátky slouží jako metabolické palivo (Roubík et al., 2018, s.231).

Orgány jsou při výběru substrátu, který použijí pro udržení energetické homeostázy flexibilní. Důležitým faktorem při použití substrátu je jeho dostupnost a také hladiny jednotlivých hormonů (inzulin, glukagon, adrenalin a dalších) v krvi (Houten & Wanders, 2010). Za normálních podmínek bude preferovaným zdrojem univerzální substrát glukóza. Některé buňky jako erytrocyty nebo neurony jsou na glukóze striktně závislé, ostatní tkáně (například kosterní svaly) mohou využívat i jiné energetické substráty (Fontána & Lavriková, 2012). Pokud však nastane nedostatečný příjem sacharidů ve stravě a jaterní a svalový glykogen se námahou a hladověním vyčerpá, stávají se velmi důležitým zdrojem energie jako alternativa ke glukóze mastné kyseliny a ketolátky. Ketolátky jsou polární a transportují se volně v krvi. Jejich tvorba je aktivována v játrech poté, co nabídka acetyl  $C_{o}A$ , vytvořeného

v  $\beta$ -oxidaci, převýší kapacitu citrátového cyklu. Ketolátky jsou snadno využívány ve většině extrahepatálních tkání (Holeček, 2016). Při dlouhodobém hladovění se dokáže i mozek adaptovat na spalování ketolátek a až 50% jsou jeho energetické nároky kryté oxidací ketolátek. Za normálních podmínek preferuje oxidaci ketolátek před oxidací glukózy myokard, kosterní svaly a kůra ledvin (Fontána & Lavříková, 2012). Houten & Wanders (2010) dále uvádí, že srdeční sval se ze 60-90% spoléhá na MK, které tvoří podstatnou část jeho energetické potřeby. Tento vzájemný vztah nebo soutěž mezi oxidací mastných kyselin a glukózou je znám jako Randleův cyklus.

**Obrázek 2:** Schéma mitochondriální oxidace mastných kyselin



(Zdroj: Fernandes et al., 2008, s.214)

Ve střední části je metabolismus rozdělen na 4 hlavní součásti, které jsou ukázány v detailech po stranách.

**Zkratky:** ACD acyl-CoA dehydrogenáza; BOB-DH  $\beta$ -hydroxybutyrátdehydrogenáza; CPT karnitinpalmitoyltransferáza; ETF electron transfer flavoprotein; FAD flavinadenindinukleotid; FADH redukovaný FAD; HMG 3-hydroxy-3-metylglutaryl; LCAD acyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin s dlouhým řetězcem; MCAD acyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem; NAD nikotinamidadenindinukleotid; NADH redukovaný NAD; ox oxidovaná forma; red redukovaná forma; SC-thioláza mastných kyselin s krátkým řetězcem; SCAD acyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin s krátkým řetězcem; SCHAD acyl-CoA dehydrogenáza větvených mastných kyselin s krátkým řetězcem TFP trifunkční protein; TRANS karnitinacylkarnitintranslokáza; VLCAD acyl-CoA dehydrogenáza mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem

### 3.2. Poruchy mitochondriální oxidace mastných kyselin

Oxidace MK vyžaduje přibližně 25 bílkovin (enzymů). U většiny těchto proteinů byly identifikovány zděděné vady, které dnes představují důležitou skupinu vrozených metabolických poruch (Wajner & Amaral, 2016). Porucha může být způsobena následujícími mechanismy. **Za prvé** poruchou transportu MK do mitochondrií, nejčastěji v důsledku deficitu karnitinu nebo deficitu jednoho z enzymů (CPT I, CAT, CPT II). **Za druhé** defektem  $\beta$ -oxidace MK, nejčastěji deficitem acyl-CoA dehydrogenáz a deficitem 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenáz. **Za třetí** defektem přenosu elektronů z flavinových dehydrogenáz do dýchacího řetězce pomocí ETF (elektrony přenášející flavoprotein) a nebo **za čtvrté** poruchou ketogenese a ketolysy (odehrávající se až po beta oxidační spirále) (Elleder, b.r.). Dědičné poruchy mitochondriální oxidace mastných kyselin shrnuje tabulka 6.



**Tabulka 6: Přehled definovaných dědičných poruch mitochondriální oxidace MK**

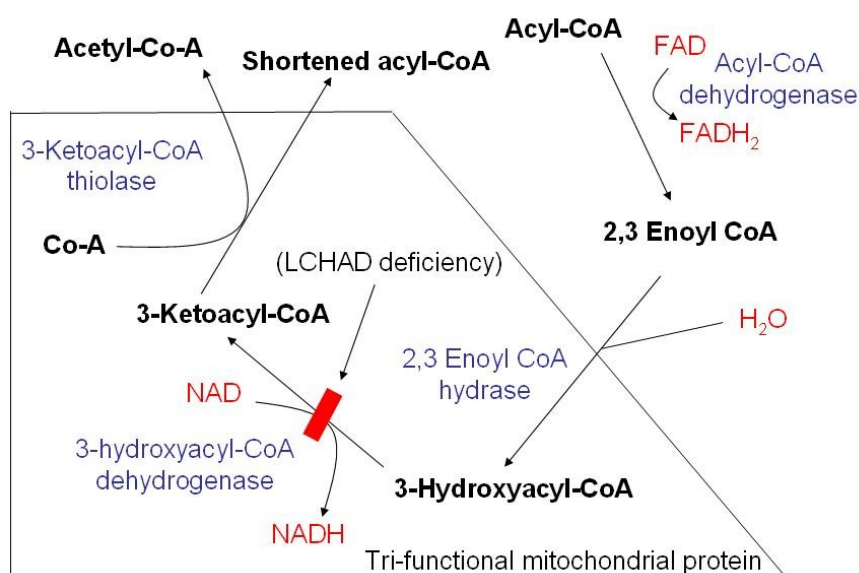
<b>Deficitní protein</b>	<b>Zkratka</b>	<b>Rok popsání</b>
<b>Karnitinový cyklus</b>		
Porucha karnitinového přenašeče	CTD	1998
Karnitinpalmitoyltransferasa I +	CPT I	1998
Karnitin:acylkarnitintranslokasa	CAT (TRANS)	1992
Karnitin:palmitoyltransferasa II	CPT II	1973
<b>Cyklus <math>\beta</math>-oxidace</b>		
<b>Deficit acyl-CoA dehydrogenáz</b>		
Dehydrogenasy acyl-CoA s dlouhým řetězcem	VLCAD	1993
Dehydrogenasy acyl-CoA se středně dlouhým řetězcem	MCAD	1982
Dehydrogenasa acyl-CoA s krátkým řetězcem	SCAD	1987
<b>Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenáz</b>		
Dehydrogenasa 3-hydroxyacyl CoA s dlouhým řetězcem	LCHAD	1989
Dehydrogenasa 3-hydroxyacyl CoA s krátkým řetězcem	SCHAD	1991
Thioláza 3-ketoacyl-CoA se středně dlouhým řetězcem	MCKT	1997
2,4-dienoyl-CoA reduktáza	DER	1990
<b>Přenos elektronů</b>		
$\alpha$ podjednotka elektrony přenášejícího flavaproteinu	MAD $\alpha$ -ETF	1985
$\beta$ podjednotka elektrony přenášejícího flavaproteinu	MAD $\beta$ -ETF	1990
<b>Tvorba ketoláték</b>		
3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-syntasa	HMG-CoA S	1997
3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-ligasa	HMG-CoA L	1976

(Zdroj: upraveno dle Elleder,b.r.; Fernandes et al., 2008)

## 4. Porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD/MTP)

Deficit LCHAD/MTP patří do velké rodiny DMP a je typickým příkladem vzácného onemocnění („rare diseases“). „Porucha dehydrogenázy dlouhých 3-hydroxyacyl- $\text{CoA}$  (LCHAD – long chain hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase) je onemocnění způsobené poruchou jednoho z klíčových enzymů  $\beta$ -oxidace mastných kyselin. Porucha LCHAD/MTP postihuje metabolismus MK se sudým počtem uhlíků a délkou řetězců C14 – C22. Enzym, který je kódován genem HADHA na 3. chromosomu, je funkční součástí mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP)“ (Honzík & Zeman, 2016, s. 93). Mitochondriální trifunkční protein (viz. obrázek 3) je lokalizovaný na vnitřní membráně mitochondrie. Jedná se o oktamerický protein, skládající se ze čtyř podjednotek  $\alpha$  a čtyř podjednotek  $\beta$ . Podjednotky  $\alpha$  obsahují hydratázu enoyl- $\text{CoA}$  s dlouhým řetězcem a aktivitu LCHAD, zatím co podjednotky  $\beta$  obsahují aktivitu thiolázy 3-ketoacyl- $\text{CoA}$  s dlouhým řetězcem (LKAT). Někteří pacienti mají izolovaný deficit dehydrogenázy 3-hydroxyacyl- $\text{CoA}$  s dlouhým řetězcem (LCHAD), jiní mají také deficit hydratázy enoyl- $\text{CoA}$  s dlouhým řetězcem a LKAT a jsou uváděny jako pacienti s deficitem MTP nebo TFP (trifunkční protein, z angl. trifunctional protein, je totožný s MTP). Podjednotka  $\beta$  je  $\beta$ -ketothioláza, která je kódovaná genem HADHB na 2. chromosomu. Porucha funkce podjednotky  $\alpha$  je mnohem častější, mutace v genu pro podjednotky  $\beta$  se vyskytují jen vzácně (Fernandes et al., 2008, s.214; Fraser et al., 2019).

**Obrázek 3:** Beta-oxidace a MTP s LCHAD deficitem



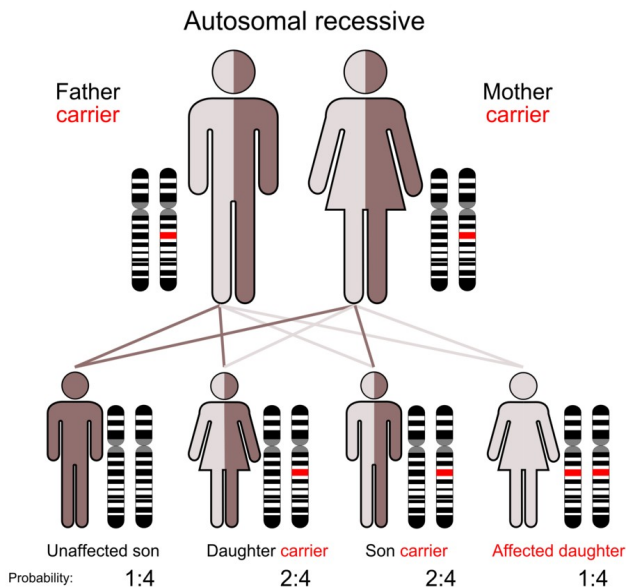
(Zdroj: Samir, 2006)

LCHAD/MTP je příkladem nemocí malých molekul, kdy dochází k hromadění metabolitů a nedostává se produktů enzymové reakce. V důsledku hromadění toxických látek 3-OH-kyselin, 3-OH-nenasycených kyselin a jejich karnitinových derivátů, dochází k oxidativnímu poškození lipidů a proteinů, k poškození buněk nervového systému, oční sítnice a kosterního i srdečního svalstva. Naopak nedostatek produktu v podobě acetyl CoA způsobuje nedostatečnou produkci energie z tukových zásob a MK přiváděných stravou. Deficit LCHAD/MTP se stává velmi závažným především v době zvýšené energetické poptávky organismu při hladovění, infektu nebo fyzické zátěži, kdy jsou vyčerpány zásoby glykogenu a hlavním zdrojem energie pro organismus se stávají tuky. U deficitu LCHAD/MTP je významně snížena schopnost organismu vytvářet glukózu ze zásobní tukové tkáně. Navzdory snahám o detekci LCHAD prostřednictvím novorozeneckého screeningu a snahám zahájit včasnou léčbu pacientů může být nástup onemocnění náhlý a závažný, dokonce s následkem smrti (Honzík & Zeman, 2016).

#### 4.1. Dědičnost deficitu LCHAD/MTP

Deficit LCHAD/MTP je autosomálně recesivní onemocnění. Tento typ dědičnosti postihuje nepohlavní chromozomy neboli autosomy. Recesivní alela sama o sobě nedokáže způsobit příslušnou nemoc. Aby se projevil fenotyp příslušné nemoci, musí být oba rodiče nosiči mutace příslušného genu a předat svému dítěti mutovanou recesivní alelu (viz. obrázek 4) (Merritt et al., 2020).

**Obrázek 4:** Autosomálně recesivní dědičnost



(Zdroj: Kübelbeck, 2020)

Postižený jedinec – recesivní homozygot, může svému potomku předat vždy jenom mutovanou alelu. Jeho potomci tak budou vždy minimálně přenašeči, a to za předpokladu, že druhý rodič bude zdravý dominantní homozygot. Heterozygoti – přenašeči jsou fenotypově zdraví jedinci. Heterozygoti mohou svým potomkům předat normální nebo mutovaný gen a přenos je zcela náhodný 1:1. Jak nám ukazuje obrázek 4, potomek, jehož rodiče jsou nosiči změny (mutace) ve stejném genu, má 25 % (tj. 1:4) riziko, že u něj dojde k rozvoji onemocnění s klinickými projevy. Zároveň to ale znamená, že ze 75 % (3:4) se nemoc klinicky neprojeví a z 50 % (1:2), že bude potomek bezpříznakovým přenašečem. Stejná pravděpodobnost nastává i v dalších těhotenstvích u stejných rodičů a není ovlivněna pohlavím dítěte (Otová & Mihalová, 2012). Jak uvádí Honzík a Zeman (2016) „na základě dat novorozeneckého screeningu se LCHAD/MTP v České republice vyskytuje v poměru 1: 66 000.“ V Evropě byl vyšší výskyt zaznamenán například v polském regionu Pomořansko cca 1:20 000 a ve Finsku, kde se četnost přenašečů v populaci vyskytuje 1:175.

## **4.2. Diagnostika deficitu LCHAD/MTP**

Včasná diagnóza je důležitá nejen pro zahájení léčby, ale i pro genetické poradenství a prenatální diagnostiku v postižených rodinách. Diagnostika probíhá ve dvou nezávislých systémech. U vybraných dědičných metabolických onemocnění pomocí celoplošného novorozeneckého screeningu, avšak žádný screening nemá 100% záchytnost. Může se stát, že pacienti s mírnými formami nemoci nemusí být screeningovým testem odhaleni. Proto pokud se u pacienta objeví typické příznaky některé ze screeningovaných nemocí, je třeba podstoupit cílené vyšetření i při negativním výsledku screeningového testu. K zachycení většiny pacientů tak dochází až selektivním screeningem tj. cíleným vyšetřením nemocných jedinců nebo osob v genetickém riziku (Kubáčková et al., 2014, s. 188). K potvrzení patologického nálezu probíhá vyšetření na úrovni enzymových aktivit v buňkách krve či kultivovaných fibroblastech nebo na úrovni vyšší, tj. vyšetřením mutací v příslušných genech (Fernandes et al., 2008, s.220). Jak uvádí Honzík a Zeman (2013, s. 18) „k dispozici máme celou řadu molekulárně-genetických metod – od hledání určité mutace sekvencí konkrétního genu až po možnost náročného celo genomového sekvenování, které hledá jednu chybnou genetickou informaci mezi 20 000 geny.“ Prenatální diagnostika se provádí vyšetřením s využitím molekulární a enzymatické analýzy ve vzorku choriových klků. Vyšetření metabolitů z plodové vody není vhodné (Fernandes et al., 2008, s.221).

### **4.2.1. Novorozenecký screening**

Novorozenecký screening (NS) deficitu LCHAD/MTP je v ČR prováděn od 10/2009 (Votava et al., 2014), kdy byl kromě LCHAD/MTP zaveden do NS i screening dalších poruch betaoxidace. Zařazení těchto onemocnění do NS pomohlo ke zvýšení detekce poruch oxidace mastných kyselin a k zavedení včasné intervence, která v presymptomatickém období po-

máhá zlepšit prognózu pacienta. (Kang et al., 2018). NS se provádí metodou tandemové hmotnostní spektrometrie, kdy se vyšetřuje profil karnitinů/acyl-karnitinů ve vzorku suché krevní kapky (dried blood spot, DBS). Krevní vzorky se novorozenci odebírají 48-72 hodin po porodu na speciální filtrační papírek. Po uschnutí na čistém a nesavém povrchu se DBS odesílají, nejpozději však do 24 hodin od odběru, běžnou poštou do příslušných screeningových laboratoří. Laboratoře, které provádějí NS v ČR se nacházejí ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu – Diagnostické laboratoře DMP a ve Fakultní nemocnici Olomouc na Oddělení klinické biochemie a imunologie – Laboratoř DMP (Pešková et al., 2018, s. 392).

Při pozitivním screeningu nalézáme v krvi zvýšené hladiny C16-OH (3-OH-hexadekanoyl-karnitinu), C18-OH (3-OH-oktadekanoyl-karnitinu) a C18:1-OH (3-OH-oktadecenoyl-karnitinu). Zvýšené mohou být ale i C14-OH (3-OH-tetradekanoyl-karnitinu) nebo C16:1-OH (3-OH-hexadecenoyl-karnitinu) (Raval et al., 2017). V moči je zjištěna přítomnost dikarboxylových a 3-OH-dikarboxylových kyselin (k. adipové, k. sebakové a k. suberové). U některých pacientů může být snížena hodnota volného karnitinu v krvi (Floriánková et al., 2018, s.405). Jak zmiňuje Honzík a Zeman (2016, s.96) „diagnózu lze potvrdit molekulární analýzou v genu HADHA. V Česku je prevalentní mutace c.1528G>C; p.Glu510Gln, která se vyskytuje cca u 80 % pacientů.“ Floriánková et al. (2018, s.405) dodává, „v případě, že se mutace nachází také v genu HADHB, mluvíme o deficitu mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP).“

NS je aktivní a celoplošné vyhledávání nemocí v jejich raném, preklinickém stádiu a to tak, aby se detekované onemocnění diagnostikovalo a léčilo dříve, než se stačí projevit a způsobit nevratné změny na zdraví dítěte. Klíčovým kritériem pro posouzení screeningových programů by měly být důkazy o tom, že léčba, která byla zahájena ještě v presymptomatickém období, vede k lepším výsledkům než léčba, započatá až po klinických projevech nemoci. Jak uvádí Fraser et al. (2019) ve svém přehledovém článku, existují studie, které naznačují, že zahájení dietní léčby v předsymptomatickém období, může pomoci oddálit nebo zabránit vzniku některých dlouhodobých komplikací souvisejících s deficitem LCHAD/MTP. Stejně tak, existují studie, které k toto tvrzení nepotvrdily. Například ve Velké Británii se již od NS upustilo. Provedené studie byly limitovány malými velikostmi souborů s řadou nepřesných údajů a některá data nebyla vůbec zohledněna. K úplnému a věrohodnému prozkoumání rizik a přínosů NS a „časně“ a „pozdě“ zahájené dietní léčby, je třeba dlouhodobějšího sledování pacientů a široké mezinárodní spolupráce (Fraser et al.,2019)

#### **4.2.2. Selektivní screening**

Ke stanovení diagnózy LCHAD/MTP mohou lékaře navést i klinické projevy a odchylky při běžných laboratorních vyšetřeních, například tmavě hnědá až černá moč při myoglobinurii nebo absence ketolátek či mírná ketonurie při hypoglykémii (Honzík & Zeman, 2016, s.95). U pacientů nebo nemocných novorozenců s podezřelým metabolickým kómatem patří k

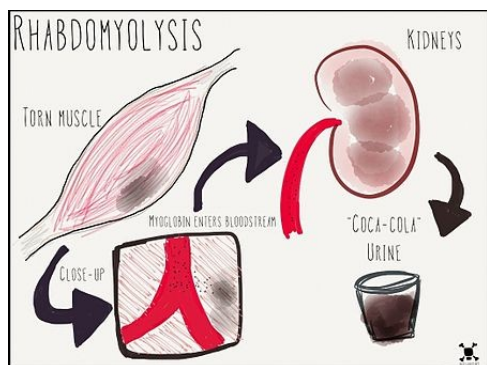
základním diagnostickým postupům statimové vyšetření, kde pro diferenciální diagnostiku jsou důležité parametry o glykémii, acidobazické rovnováze a koncentraci amoniaku v krvi (Kubáčková et al., 2014, s. 188).

### 4.3. Klinické projevy deficitu LCHAD/MTP

První příznaky onemocnění se mohou objevit již v novorozeneckém až batolecím věku, ale při mírném deficitu LCHAD/MTP se mohou klinicky poprvé projevit i v období dospívání či dospělosti v době významně zvýšených energetických nároků organismu. Příklad stanovení diagnózy deficitu LCHAD/MTP v dospělosti potvrzuje případ 45 muže s anamnézou významné myopatie, bilaterálního zhoršení visu, epizodické rhabdomyolýzy a periferní neuropatie, kterému byl deficit LCHAD/MTP diagnostikován až v důsledku retinopatie ve 45 letech na základě stanovení profylu acylkarnitinů (Knowles et al., 2019). Pacienti mají velice rozmanité spektrum klinických příznaků, které ovlivňuje řadu orgánových systémů, které se spoléhají na produkci energie z  $\beta$ -oxidace (Merritt et al., 2020). V důsledku hromadících se toxických metabolitů MK dochází k poškození buněk kosterního a srdečního svalstva (rhabdomyolýza, myopatie, kardiomyopatie), nervového systému a smyslové soustavy (polyneuropatie, retinopatie). Naopak nedostatek substrátu (acetyl-CoA) vede ke snížení jaterní ketogeneze a částečně brání efektivní glukoneogenezi při lačnění, což má za následek hypoketonickou nebo neketotickou hypoglykémii. Hypoketonická hypoglykémie, kardiomyopatie a myopatie patří mezi nejběžnější klinické projevy u deficitu LCHAD (Knottnerus et al., 2018).

Mezi typické akutní klinické projevy LCHAD/MTP patří Reye-like syndrom, který se projevuje poruchou vědomí s hypoglykemií, hypoketonemií, hepatopatií, může být přítomna hyperamonémie. K chronickým projevům LCHAD/MTP patří hepatomegalie s mikrovezikulární steatózou v cytoplazmě. Přítomná může být i progredující hypertrofická kardiomyopatie s projevy srdečního selhávání. Hromadí se toxické metabolity 3-hydroxykyseliny, 3-hydroxynenasycených kyselin a jejich karnitinových derivátů poškozují kosterní svaly za vzniku myopatie a atak rhabdomyolýzy. Ataky rhabdomyolýz se vyskytují poměrně často, a to i u dobře spolupracujících pacientů, nejčastěji v době infekčního onemocnění s průjemem, zvracením či febrilií a rovněž po zvýšené fyzické námaze (Floriánková et al., 2018, s. 405). Schéma patofyziologie rhabdomyolýzy a vzorek moči při akutní rhabdomyolýze je vidět na obrázku 5. Epizody rhabdomyolýz, stejně tak jako svalové slabosti a myoglobinurie, jsou často vyvolané fyzickou zátěží, lačněním nebo infekcí. Během atak může hladina kreatinkinázy a myoglobinu výrazně stoupat, v mezidobí jsou hladiny normální nebo jen lehce zvýšené. Při vzestupu myoglobinu na  $>10\,000\ \mu\text{g/l}$  (norma  $<80\ \mu\text{g/l}$ ) hrozí akutní renální selhání. Dalším rizikem v důsledku svalové slabosti může být respirační selhání, které se vyskytuje až u 45 % pacientů (Honzík & Zeman, 2016, s.94; Rucki & Hrubá, 2014).

**Obrázek 5:** Schéma Patologie rhabdomyolýzy a vzorek moči při akutní rhabdomyolýze



(Zdroj: Aquapatmedia, 2013)



(Zdroj: Heilman, 2010)

K typickým chronickým obtížím při LCHAD/MTP, které vznikají v důsledku hromadění toxických metabolitů, patří také pigmentová retinopatie. Ta je způsobena dystrofickými změnami v makule a hyperpigmentací v periferních částech retiny, které progredují a mohou způsobit až ztrátu zraku. Pigmentová retinopatie a s ní spojené poruchy až ztráta visu v dětském věku patří ke komplikacím specifickým pro LCHAD/ MTP deficit, u ostatních poruch  $\beta$ -oxidace nejsou přítomny (Bernstein et al, 2015). Mezi další komplikace patří například axonální sensoricko-motorická polyneuropatie, která se projevuje zhoršenou schopností chůze, sníženou citlivostí na končetinách, zejména dolních, a také rozvojem parestezií a dysestezií. Zejména u dětí patří mezi klinické projevy LCHAD/MTP také hypotonie v důsledku nedostatku karnitinu ve svalech, hypotonie může být provázena letargií a únavou. Četnost klinických příznaků shrnuje tabulka 7.

**Tabulka 7:** Klinické příznaky u 19 pacientů s LCHAD/MTP deficitem sledovaných v ambulanci Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN a 1.LF UK (nyní Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu) od roku 1994

Klinické projevy	Diagnóza stanovena před zavedením novorozeneckého screeningu	Diagnóza v rámci novorozeneckého screeningu
Počet pacientů (n)	12	7
Opakované ataky rhabdomyolýz	9/12	4/7
Těžká ataka Reye-like syndromu	8/12	1/7
Pigmentová retinopatie	6/12	1/7
Hypertrofická kardiomyopatie	9/12	1/7
Chronická polyneuropatie	6/12	2/7

(Zdroj: Honzík & Zeman, 2016, s. 94)

U gravidních heterozygotek s plodem s LCHAD/MTP deficitem se může v průběhu těhotenství rozvinout syndrom akutní steatózy jater AFLP (Acute Fatty Liver of Pregnancy) nebo HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) (Merritt et al., 2018). Asi 70% případů HELLP syndromu se rozvine v druhé polovině těhotenství (27. až 37. týden) a přibližně 30% případů po porodu. Zvýšená frekvence komplikací ve třetím trimestru těhotenství je dána toxickým působením látek, které souvisí s metabolismem mastných kyselin plodu. HELLP syndrom je velmi závažná komplikace těhotenství s výraznou mortalitou a morbiditou. Klinickými příznaky je bolest v epigastriu a v pravém podžebří, nauzea, zvracení. Tento syndrom však může vykazovat řadu nespecifických příznaků a stanovení diagnózy může být obtížné (Dusse et al., 2015).

#### **4.4. Léčba deficitu LCHAD/MTP**

Cílem léčby je snaha minimalizovat nutnost tvorby energie z mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCT) jak exogenního, tak endogenního původu a zabránit hromadění toxických metabolitů. Základem léčby deficitu LCHAD/MTP je celoživotní dietní režim, založený na prevenci hladovění s rozvojem hypoglykemií a lipolýzy, která uvolňuje volné mastné kyseliny z tukové tkáně. Terapie zahrnuje vysoký příjem polysacharidů s frekventním podáváním, omezení příjmu LCT tuků a doplnění o mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (MCT) (Haglund et al., 2012). Nedílnou součástí je pravidelný klinický monitoring a konzultace s odborným lékařem ve specializovaných centrech. V České republice je tímto specializovaným centrem Metabolické centrum Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu (KPDPM).

##### **4.4.1. Dietní režim**

Dietní režim u deficitu LCHAD/MTP je kromě nízkého přívodu LCT tuků založen také na pravidlech antihypoglykemického režimu. Ten má za cíl zabránit rozvoji hypoglykemie. Nutné je frekventní podávání stravy. Během dne jí pacient každé 3 hodiny, v noci by intervaly mezi jídly neměly podle nejnovějších guidelines překročit více jak 4 hodiny. Po čtyřhodinovém lačnění již dochází k lipolýze a v krvi stoupají hladiny LCT tuků (Honzík & Zeman, 2016, s.96). Každé jídlo by mělo obsahovat polysacharidy, buď ve formě potravin s obsahem škrobů (obiloviny a výrobky z nich, jako je například pečivo, těstoviny, müsli apod., brambory, rýže, pohanka, jáhly, quinoa, luštěniny a další) nebo ve formě přidaného maltodextrinu či nevařeného kukuřičného škrobu (například pod názvem Gustin). Ty je nutno přidávat například do čistě ovocných, zeleninových nebo mléčných pokrmů, také při konzumaci například jen masa či ryby, vajec a dalších potravin, které neobsahují škroby. Samotný příjem jednoduchých cukrů, například v ovoci či mléce, není dostačující k udržení normoglykemie. U novorozenců a kojenců se přidává maltodextrin do mateřského mléka nebo kojenecké formule se sníženým obsahem LCT (například Nutrilon Allergy Digestive



Care nebo Alfamino), obvykle ve formě PZLÚ s maltodextrinem a minimálním obsahem tuku (například Milupa Basic F od výrobce Nutricia). PZLÚ rovněž obsahují vitamíny, minerální látky a stopové prvky, které by jinak kvůli omezení dávek mateřského mléka či formule nedostával pacient v dostatečných dávkách. V současné době je nově diagnostikovaným novorozencům s LCHAD/MTP podávána jako první volba speciální formule Lipistart, která má dostatečně snížený obsah LCT a obsahuje maltodextrin a může samostatně krýt veškeré nutriční nároky novorozence. Do večerních a nočních dávek stravy se obvykle u batolat a starších pacientů přidává nevařený kukuřičný škrob (Gustin, Maizena nebo pod jiným názvem, důležité je neplést s bramborovým škrobem), který je schopen udržet stabilní glykémii déle než maltodextrin. Pro prevenci rhabdomyolýzy, vyvolané (i mírně) zvýšenou fyzickou aktivitou, je vhodné podávat před zahájením této fyzické aktivity a během ní dostatečné množství sacharidů navíc (Bernstein et al., 2015). Je možné například během aktivity podávat 15% roztok maltodextrinu. Je ovšem nutné zmínit, že většina pacientů s LCHAD a MTP deficitem toleruje pouze velmi mírnou fyzickou aktivitu po omezenou dobu i s dodržáním veškerých dietních a režimových opatření.

Dietní režim pacientů s LCHAD deficitem či poruchou MTP je dále založen na snížení přívo-  
du LCT, dle nejnovějších guidelines by měly LCT tvořit maximálně 10 % celkového příjmu energie. Jde o výraznou restrikcii v přívodu LCT a vyžaduje velmi přísné omezení ve výběru potravin v jídelníčku pacienta. Protože proces betaoxidace mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem není u LCHAD ani MTP deficitu narušen, doplňuje se dieta podáváním MCT olejů v objemu, který odpovídá 20-25 % celkového příjmu energie (Knottnerus et al., 2018). MCT oleje se mohou podávat rozdělené do stejných dávek celý den nebo se dávky MCT svou velikostí přizpůsobují intenzitě pohybové aktivity pacienta v jednotlivých částech dne. Vyšší dávka MCT před fyzickou aktivitou se ukazuje jako výhodná pro zvýšení tolerance fyzické aktivity a snížení výskytu rhabdomyolýz, indukovaných fyzickou námahou (Bernstein et al., 2015). Pacientům, kteří netolerují větší dávky MCT tuků je možné nahradit olej práškovou formou – Vitaflo MCT Procal. Nutná je suplementace LC-PUFA omega 3 a 6 (jejich příjem je nutno započítat do celkového příjmu LCT), doporučuje se podávat 4 % energie ve formě kyseliny linolové a 0,6 % ve formě kyseliny  $\alpha$ -linolenové, kyselina dokosahexaenová (DHA) by měla být suplementována v dávce 60 mg/den u kojenců a batolat a v dávce 100 mg/den u starších dětí a dospívajících (Bernstein et al., 2015). Potřebná je i suplementace vitamínu E.

Přesnou dávku LCT, MCT i maltodextrinu či kukuřičného škrobu v dietním režimu pacienta určuje specializovaný lékař, u nás většinou se specializací v oboru Lékařská genetika. Dávku určuje s ohledem na aktuální hmotnost pacienta, jeho věk i metabolickou kompenzaci, která mimo jiné souvisí i s úrovní reziduální aktivity postiženého enzymu. Metabolickou kompenzaci lze monitorovat sledováním hladin hydroxylovaných acylkarnitinů v plazmě a rovněž pravidelným vyšetřením stavu srdce, sítnice či neurologickým vyšetřením.

Celkový denní příjem bílkovin u pacientů s deficitem LCHAD/MTP obsažený v přirozené stravě a v PZLÚ by měl splňovat doporučený referenční příjem RDI bílkovin na kg hmotnosti pro zdravou populaci daného věku. U neprospívajících a obézních pacientů je potřebné příjem bílkovin odpovídajícím způsobem upravit. U obézních pacientů se dávka bílkovin vztahuje k hmotnosti na 75.-90. percentil BMI. Mikronutrienty, které nejsou v guidelines nutričního managementu LCHAD/MTP zmiňovány, se schodují s RDI pro zdravou populaci a vzhledem k věku a pohlaví (Bernstein et al., 2015).

#### 4.4.2. Triheptanoát

Jako velmi slibná se ukazuje perorální terapie olejem s triheptanoátem. Triheptanoin je syntetický triglycerid, skládající se ze tří sedmi uhlíkových mastných kyselin (C7:0). Tyto mastné kyseliny s lichým počtem uhlíku jsou schopny poskytovat anaplerotické substráty (meziprodukty metabolických drah) pro Krebsův cyklus, přičemž obchází deficitní enzymy (Shirley, 2020). Pro lékařské použití byl triheptanoin ve schválen 20. 5. 2020 k dovozu do ČR ve zvláštním režimu (SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2020).

#### 4.4.3. Léčba akutního onemocnění

Ani velmi dobrá compliance při nutričním managementu zcela nezabrání metabolické dekompenzaci v průběhu akutních horečnatých onemocnění, při nechutenství a sníženém příjmu stravy, při zvracení a/nebo průjemech, ale i rhabdomyolýze po větší fyzické námaze. V případě netolerance více dávek stravy, zvýšené únavě, bolesti svalů, neklesající febrilií a dalších změnách zdravotního stavu je potřeba co nejdříve vyhledat lékařskou pomoc a zahájit intravenózní podávání vysokých dávek glukózy (viz. tabulka 8) s inzulínem (0,07-0,15 j./kg/hod) a to v závislosti na aktuální glykémii a hladině laktátu v krvi. Zvláštní pozornost je třeba věnovat i lačnění před chirurgickými výkony, kdy se zvyšuje riziko metabolického rozvratu. Zde je nutné zajistit intravenózní podávání glukózy s ionty (viz. tabulka 9). Parenterální výživu je nutno podávat až do dostatečného obnovení tolerance enterální nebo perorální výživy. Ani časná diagnostika pacienta s dobře vedenou dietní léčbou nezabrání dlouhodobým komplikacím onemocnění jako je polyneuropatie, myopatie, kardiomyopatie nebo pigmentová retinopatie (Honzík & Zeman, 2016, s.96).

**Tabulka 8:** *Potřeba glukózy při akutní léčbě pacientů s deficitem LCHAD*

Věk	0-3 roky	3-10 let	>10 let
Potřeba glukózy (mg/kg/min)	10-12	8-10	6-8

(Zdroj: Honzík & Zeman, 2016, s.96)

**Tabulka 9: Aktuální potřeba glukózy při infuzní léčbě pacientů před chirurgickými výkony**

Věk	< 1 rok	< 1-3 rok	< 4-6 rok	< 7-12 rok	< 13-18 rok	dospělí
Potřeba glukózy <sup>1)</sup> (mg/kg/min)	8-10	7-8	6-7	5-6	4-5	3-4

<sup>1)</sup> Hladiny glukózy je třeba pravidelně monitorovat (Zdroj: Honzík & Zeman, 2016, s.90)

#### **4.4.4. Dietní režim pacienta s LCHAD/MTP deficitem**

K dodržení ordinovaného příjmu LCT tuků je vzhledem k velmi přísné restrikci vhodné veškeré podávané pokrmy a potraviny odvažovat či odměřovat a propočítávat obsah přijatých LCT tuků. Dietní režim pacientů se liší dle věkové skupiny. Novorozenci a kojenci nemohou být kvůli potřebě restrikce LCT tuků plně kojeni či živeni běžnou kojeneckou formulí. Vzhledem k aktuální hmotnosti mohou být krmeni přesně odměřenými dávkami mateřského mléka nebo formule s přesným propočtem obsahu LCT (do maximální výše, kterou aktuálně ordinoval specializovaný lékař) a s dokrmením PZLÚ do plného pokrytí nutričních potřeb dle hmotnosti, věku a pohlaví. Výhodou je použití speciálních formulí, které mají snížený obsah LCT a část tuků je ve formě MCT. V současné době se v ČR používají Nutrilon Allergy Digestive Care (NADC), Alfamino a nejnověji také formule Lipistart, která má nejnižší obsah LCT (pouze 0,66 g/ 100 ml) a nejvyšší obsah MCT (2,34 g/ 100 ml) a obsahuje maltodextrin. Posledně jmenovaná formule však zatím není na českém trhu běžně dostupná a je možné ji pacientům zajistit pouze dovozem ze zahraničí. Pokud pacient potřebuje zvýšit příjem energie a mikronutrientů a není možné dále navýšit kvůli obsahu LCT dávku formule či mateřského mléka, doplňuje se výživa o PZLÚ, jak bylo uvedeno výše. Podávání stravy je 7-8 x denně, přes den s 3 hod. intervalem a v noci po 3-4 hodinách. Mateřské mléko se obvykle kvůli obsahu LCT nepodává a nahrazuje se speciální kojeneckou výživou se sníženým obsahem LCT. V zahraniční literatuře se popisuje také podávání odstředěného mateřského mléka. Délka podávání výlučně kojenecké formule se u dětí s LCHAD a MTP deficitem neliší od běžné populace, první nemléčné příkrmy se s ohledem na prospívání dítěte mohou zařazovat od ukončeného 4. nebo 6. měsíce života. Postupně se zařazuje kaše Milupa Basic F, nízkotučné příkrmy s přísadkou MCT tuku, maltodextrin (MTX) a později Gustin (Interview s nutriční terapeutkou KPDP. Praha, 16.6.2021)

##### **4.4.4.1. Příklad jídelníčku pacienta s LCHAD/MTP deficitem**

###### **Příklad jídelníčku novorozence / kojence do 4-6 měsíců**

Strava á 3 hodiny 8x denně, formule Lipistart VitaFlo v celkové denní dávce 100-150 ml/kg do 3 měsíců věku, 100-120 ml/kg/den ve věku 3-6 měsíců dle prospívání.

Jídelníček kojence (6 týdnů starý chlapec s hmotností 3 kg):

50 ml Lipistart 8x denně po 3 hodinách

Strava obsahuje: 400 ml (133,3 ml/kg); 281,6 kcal (93,9 kcal/kg); 7,2 g bílkovin (2,4 g/kg); 2,64 g LCT (0,88 g/kg); 9,36 g MCT (3,12 g/kg); tuky celkem 12 g (4 g/kg); sacharidy 34,8 g (11,6 g/kg = 6,4 mg/kg/min); Ca 212 mg; Fe 3,08 mg. **Všechny nutriční potřeby jsou plně pokryty.**

Od batolecího věku se může postupně zařazovat místo Milupy Basic F nízkotučné nebo odtučněné kravské mléko s obsahem tuku 0,1 – 0,5 %. Při nahrazování jednotlivých dávek formule příkrmy se postupuje podle zásad antihypoglykemického režimu – v každé dávce stravy je podán buď škrob ve formě potravininy nebo je k příjmu podán Fantomalt v dávce dle ordinace lékaře. Ke každé dávce stravy přes den je navíc podána dávka MCT oleje dle ordinace lékaře, celková dávka MCT by měla být 20-25 % celkového energetického příjmu. Do nočních dávek stravy nemusí být podáván MCT olej, podává se ale maltodextrin, který se od 1 roku věku nahrazuje nevařeným kukuřičným škrobem. Noční pauza se prodlužuje na maximálně 4 hodiny. Zkouší se rovněž kontinuální podávání stravy enterální pumpou cestou nasogastrické sondy nebo PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie), které usnadňuje například lepší udržení metabolické kompenzace v průběhu akutního onemocnění. Kontinuální výživa je obvykle podávána přes noc v kombinaci s frekventní stravou přes den, ale v případě potřeby například během infektu je možno přejít na kontinuální krmení i během dne.

**Příklad jídelníčku batolete (dívka s LCHAD, téměř 3letá dívka, 16 kg):**

7.00: 30 g chléb kmínový + 8 g Gervais Fit Protein + 10 g kuřecí prsní šunka + 5 ml MCT + 7g Gustin

10.00: 80 g jogurt Activia bílá 0 % tuku + 12 g Nesquick chocapic + 30 g Activia jogurt bílý 3,4 % tuku + 5 ml MCT + 5 g Fantomalt + 100 g jahody

13.00: 30 g nevaječných těstovin (váha v suchém stavu) + 65 g Hami zelenina s králíkem + 5 g Fantomalt + 5 ml MCT + 1 g rybí olej (Eye Q)

16.00: 80 g Termix Kunín + 5 ml MCT + 7 g Gustin + 15 g rýžové křupky Hipp + 50 g banán

19.00: 11 g kaše Holle krupicová s banány + 50 ml mléko 1,5 % tuku + 10 g maliny + 7 g Gustin + 5 ml MCT

22.00-7.00: kontinuální výživa via PEG – Lipistart rychlostí 54 ml/hod, celkem 450 ml

Navíc přes den: 30 g rýžové nebo kukuřičné křupky s ovocnou šťávou

Strava/dieta obsahuje celkem: 1305 kcal (81,6 kcal/kg); 31 g bílkovin (1,94 g/kg); LCT 14,2 g (0,89 g/kg); MCT 34 g (2,1 g/kg); tuky celkem 48,2 g (3 g/kg); sacharidy 186,8 g (11,7 g/kg); Ca 735,8 mg; Fe 8 mg. **Všechny nutriční potřeby jsou plně pokryty.**

**Příklad jídelníčku staršího dítěte (chlapec 13 let, 54 kg):**

7.00: 125 ml mléko 1,5 % tuku + 125 ml vody, lžička Caro a cukru + 40 g chléb konzumní + 15 g Philadelphia light + 15 g krůtí prsní šunka. 22,5 ml UX007 (triheptanoin)

10.00: 1 ks ovoce (banán, pomeranč) + 10 g Fantomalt

13.00: 100 ml džus + 22,5 ml UX007; 150 g kuřecí stehenní plátek pečený s bylinkami (2 g oleje) + 130 g vařené rýže + 150 g okurka salátová s balsamico  
16.00: Svačina: 240 g řecký ochucený jogurt 0 % tuku + 22,5 ml UX007 + 10 g Fantomalt  
19.00: 100 ml džus + 22,5 ml UX007. Znojemská omáčka s hovězím, příprava s 2 g oleje (50 g zadní libové), 150 g brambory vařené  
19.30: 70 ml voda + 12 g Gustin  
23.30: 70 ml voda + 2 odměrky Milupa Basic F+ 12 g Gustin  
3.30 hod: 70 ml voda + 2 odměrky Milupa Basic F+ 12 g Gustin

Suplementace: 3 g LC-PUFA (Eye Q)

Strava/dieta obsahuje: 2485 kcal (46 kcal/kg); 82,4 g bílkovin (1,53 g/kg); LCT 25 g (0,46 g/kg); MCT 90 g (1,65 g/kg); tuky celkem 115 g (2,1 g/kg); 280 g sacharidů (5,2 g/kg); 985 mg Ca; 9,3 mg Fe. **Jídelníček obsahuje dostatek energie a živin v souladu s doporučeními, kromě vápníku a železa (potřeba Ca 1200 mg/den a železa 12 mg/den).**

#### **4.4.4.2. Potraviny pro pacienta s LCHAD/MTP deficitem - nevhodné, doporučené**

Vzhledem k tomu, že příjem tuku se řídí i celkovým energetickým příjmem (upraveným vzhledem k věku, pohlaví a hmotnosti pacienta a jeho pohybové aktivitě), jsou některé potraviny díky obsahu tuku v dietě zpočátku vynechávány, později se již v omezeném množství podávat mohou (například libové vepřové maso či polotučné mléko).

##### **Příklady nevhodných potravin:**

Maso a uzeniny: tučná masa a uzeniny, vnitřnosti, slanina, špek, paštiky, jelita, jitrnice, uzené ryby, olejovky, sádlo, škvarky, masové konzervy a polotovary, salámy, drůbež s kůží, tučné ryby (například makrela, losos), ryby s kůží, kaviár, prejt

Mléko a mléčné výrobky: smetanové sýry a jogurty, šlehačka, smetana, zakysaná smetana, zrající a plísňové sýry, tučný a obvykle i polotučný tvaroh, mascarpone, plnotučné mléko, kondenzované mléko, sýry nad 30 % tuku v sušině, smetanové zmrzliny a máslové a smetanové krémy

Smažené pokrmy: masové řízky, koblihy, smažené a opékané brambory, bramborové krokety, hranolky, smažená zelenina, obalované a smažené ryby a mořské plody, langoše a další

Pečivo: jemné pečivo, pečivo s polevou (donuty, polévané bábovky apod.), většina pečiva s náplní (makové, běžné tvarohové koláče), listové pečivo, škvarkový chléb, škvarkové placky, anglický rohlík (zapečený se sýrem a slaninou), ořechový či semínkový chléb nebo pečivo, čajové pečivo, vdolky, většina sladkého kynutého pečiva

Vejce: žloutek u starších v omezeném množství, u mladších se obvykle nepodává. Nevhodné jsou majonéza, tatarská omáčka, kupované vaječné pomazánky, smažená vejce

Luštěniny: arašídý (podzemnice olejná), sója a sójové výrobky bez snížení obsahu tuku (tempeh, sójové boby, sójová mouka plnotučná)

Ořechy a semínka: obvykle se nezařazují žádné druhy, výjimečně v minimálních množstvích

Pochutiny, instantní pokrmy, občerstvení: chipsy, obalované, solené i slazené ořechy a semínka, většina slaných krekrů, plněné sušenky a oplatky, zákusky, chlebičky s majonézou nebo běžnými pomazánkami, běžně kupované dorty s krémem či šlehačkou, čokolády a čokoládové cukrovinky, pizza, hot dog, hamburgery, instantní polévky a omáčky, bramborový salát s majonézou, většina hotových pokrmů apod.

Tuky: sádlo, máslo, oleje i roztíratelné tuky – smí se podávat pouze v minimálním množství a vždy s propočtem obsahu tuku

### **Příklady vhodných potravin**

Mléko a mléčné výrobky: nízkotučné nebo odtučněné mléko, nízkotučné jogurty do cca 1,5 % tuku, řecké jogurty s 0 % tuku, skyry, nízkotučné tvarohové a tavené sýry (například Gervais Fit Protein, žervé light), tvrdé sýry do 30 % tuku v sušině, nízkotučný a odtučněný tvaroh, nízkotučný kefír, podmáslí

Maso, ryby a uzeniny: kuřecí a krůtí prsa bez kůže, u starších pacientů i krůtí a kuřecí stehenní maso bez kůže, králík, pštros, klokan, libové zadní hovězí v omezeném množství, zcela očištěná vepřová kýta v omezeném množství, vysokojakostní šunka, zejména drůbeží prsní, z ryb (vše bez kůže) zejména štika, modrohlav, pangasius, candát, treska, tilápie, lín

Vejce: bílek

Pečivo: vše s kontrolou obsahu tuku, vhodné bývají bílé rohlíky, housky, bagety, konzumní pšenično žitný i žitný chléb, dalamánky, bílé kaiserky, piškoty, piškotové moučníky, rýžové či kukuřičné a podobné nepolévané a neobalované křupky, plátky a chlebičky (například pufované)

Obiloviny a přílohy: rýže, kukuřice, pohanka, jáhly v omezeném množství, těstoviny (přednostně nevaječné), brambory, v omezené množství bramborové knedlíky, noky, houskové knedlíky, quinoa, v omezeném množství obilné vločky, kroupy, cornflakes, obilné mouky a krupice

Luštěniny: fazole různé druhy, čočka různé druhy, hrách žlutý i zelený, cizrna, luštěninové mouky, ze sóji pouze odtučněná mouka, tofu a sójové náhrady masa bez tuku

Ovoce: vše kromě avokáda

Zelenina: všechny druhy

Tuky: v ordinované dávce doplněk stravy LC-PUFA (rybí tuk se 100 % RDI EPA a DHA), v omezeném množství a s propočtem jsou vhodné přednostně nízkotučné roztíratelné tuky (například Flora linie) (Interview s nutriční terapeutkou KPDPM. Praha, 16.6.2021).

#### 4.4.5. Nutriční rizika spojená s dietními omezeními

**Nechutenství nebo odmítání stravy** je u pacientů s LCHAD/MTP deficitem nutné co nejrychleji řešit vzhledem k riziku hypoglykémie a metabolického rozvratu. Z organické příčiny vzniká přechodně u infektu. Z psychické příčiny může nechutenství vzniknout například nucením k jídlu ze strany rodiny, nutností pravidelné konzumace stravy, omezeným jídelníčkem ve srovnání s okolím, jednotvárností stravy. Při odmítání či netoleranci stravy je potřeba podat alespoň tekutiny s maltodextrinem či nevařeným kukuřičným škrobem a kontaktovat lékaře z Metabolického Centra KPDPM, který rozhodne o dalším postupu. Přechodné nechutenství například během infektu se obvykle řeší podáváním parenterální výživy s glukózou a snahou o postupné navyšování perorálního příjmu. Při dlouhodobějších obtížích s perorálním příjmem může být nutné zavést nasogastrickou sondu nebo PEG. Vhodná může být také psychoterapeutická péče (Floriánková, 2016).

**Dietní management pacienta či rodiny** – problematiku může být přijetí dietních opatření u rodiny nebo samotného pacienta (zejména u pacientů diagnostikovaných až po vybudování stravovacích návyků nebo u dětí v době dospívání, kdy přebírají větší zodpovědnost nad dietním režimem). Zde je velmi důležitá role všech pečujících zdravotníků, je nutné vysvětlit význam a výhody diety jak pacientovi (pokud je v přiměřeném věku), tak osobám, které o jeho režim pečují. Způsob edukace musí být přizpůsoben zkušenostem i intelektuální úrovni edukovaných. K přijetí nového způsobu života může pomoci i péče psychologa a pracovníků z Centra Provázení (centrum, které nabízí podporu rodinám se závažně či chronicky nemocnými dětmi). Nutriční terapeut orientovaný v péči o pacienty s LCHAD/MTP deficitem by měl být nedílnou součástí multidisciplinárního týmu, pečujícího o pacienta. Jeho úkolem je nejen podrobně vysvětlit jednotlivé aspekty dietního režimu, ale také naučit pacienta či rodinu počítání obsahu tuků, spolupracovat při složení vyváženého jídelníčku v souladu s ordinací lékaře, kontrolovat nutriční záznamy pacienta z domova či za hospitalizace a vést pacienta či rodinu k potřebným změnám. Pokud není v možnostech pacienta či rodiny samostatné sestavení jídelníčku, pomáhá mu nutriční terapeut sestavením vzorových jídelníčků. Důležité je i připravit pacienta na různé životní situace – vedení diety při cestování, ve školním zařízení, v nemocnici. Dieta při LCHAD/ MTP deficitu je natolik individuální, že není obvykle v možnostech zařízení hromadného stravování připravovat dietu v souladu s potřebami pacienta. Obvykle je nutné, aby měl pacient zajištěnu vlastní stravu. Je proto nutné zajistit, aby tato strava byla po celou dobu uchovávána v souladu s pravidly pro prevenci alimentárních onemocnění (chladnička, chladící box, výhřevný box). U dětí je také nutné zajistit, aby spolu se stravou přijaly podle ordinace lékaře MCT oleje a maltodextrin či kukuřičný škrob (může pomoci učitel, pedagogický asistent či vychovatel)(Interview s nutriční terapeutkou KPDPM. Praha, 16.6.2021).

**Rizika nutričních deficitů spojená s dietním omezením** – určitá rizika vznikají i dietním omezením některých potravin a možným deficitem nutrientů v nich obsažených. Do určité

míry je omezeno mléko a mléčné výrobky (máslo, tvarohy, sýry a další). Mléko je považováno za téměř ideální potravinu, jelikož obsahuje nejen všechny základní makroživiny, ale i řadu minerálních látek a vitamínů. Je významný zdroj dobře využitelného vápníku, obsahuje v průměru 120 mg vápníku ve 100 g. Z mléčných výrobků jsou nejbohatším zdrojem vápníku tvrdé sýry s průměrným obsahem kolem 800 mg/100 g (Velíšek & Hajšlová, 2009). Mléčná bílkovina je velmi dobře stravitelná a spolu s vaječným bílkem patří k nejlepším zdrojům esenciálních aminokyselin. Omezená je i konzumace vajec, která patří výživově mezi nejhodnotnější potraviny a které jsou zdrojem vitamínu A, E, D, riboflavinu a kyseliny pantotenové. Z minerálních látek jsou vejce bohatá na železo, fosfor vápník a draslík. V omezeném množství (dle obsahu tuku) je přijímáno maso a masné výrobky, které jsou zdrojem plnohodnotných bílkovin, vitamínů skupiny B, zejména B<sub>12</sub>, železa, zinku, selenu a dalších mikronutrientů (Dostálová, Kadlec et al., 2014). Pro vysoký obsah tuku jsou z jídelníčku vyřazeny ořechy a semena, která obsahují vysoký podíl nenasycených mastných kyselin, vitamín B a E a jsou také bohatým zdrojem draslíku, vápníku a fosforu. Pacienti s LCHAD deficitem mohou být v důsledku omezení LCT tuku ohroženi nedostatkem vitamínů rozpustných v tucích, vitamínem A, D, E a K (Berstein et al., 2015). Pro vysoký obsah tuku omezují pacienti i příjem tučných ryb, olejů, avokáda a tím se vystavují riziku nedostatku nenasycených mastných kyselin včetně polyenových omega-3 mastných kyselin - eikosapentaenové kyseliny (EPA) a dokosahexaenové kyseliny (DHA). Kyselina EPA a DHA jsou důležité pro mozkové, zrakové a imunitní funkce. Supplementace LC-PUFA a vitamínu E se doporučuje jako nedílná součást nutričního managementu LCHAD/MTP deficitu (Merritt 2nd et al., 2018).

**Nadváha/obezita** – nutnost pravidelného podávání stravy s poměrně vysokým příjmem sacharidů, doplňování MCT tuku a omezená tolerance pohybové aktivity, to vše zvyšuje riziko nadváhy a obezity. Jak uvádí Bernstein et al., (2015) celkový příjem energie by mohla snížit dieta s vyšším obsahem bílkovin a nižším obsahem sacharidů, a to při zachování dobré metabolické kontroly. Za tímto účelem byla provedena v Centru klinického výzkumu studie s 9 dětmi s deficitem LCHAD/MTP ve věku 7-14 let, kterým byla podána dieta s vysokým obsahem bílkovin a dle libosti a dieta s vysokým obsahem sacharidů po dobu 6 dnů s použitím randomizovaného křížového designu. Složení těla bylo stanoveno pomocí DEXA. Celkový energetický příjem byl vyhodnocován denně. Klidový výdej energie a využití substrátů byly stanoveny nepřímou kalorimetrií. Energetický obsah stravy byl 110 až 120 % odhadované energetické potřeby pacientů. Pacienti v dietě přijaly 11 % bílkovin a 67 % sacharidů z celkového denního energetického příjmu. Naproti tomu pacienti s vyšším obsahem bílkovin v dietě měly spotřebu energie v průměru o 50 kcal/den nižší ( $p=0,02$ ) a klidový výdej energie v průměru o 170 kcal/den vyšší ( $p=0,05$ ) ve srovnání s vysokosacharidovou dietou. Krátkodobé diety s vyšším obsahem bílkovin byly bezpečné, dobře snášené a vedly ke snížení energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje než tomu je u standardní stravy s vysokým obsahem sacharidů. Je tedy zapotřebí dlouhodobé studie, které



by zjistila, zda vyšší obsah bílkovin sníží riziko nadváhy a obezity u dětí s deficitem LCHAD/MTP.

Zvýšené riziko nadváhy a obezity u pacientů s LCHAD/MTP deficitem uvádí i další autoři (např. Bieneck Haglind C. et al., 2012). Proto je potřeba věnovat při pravidelných prohlídkách pozornost u dětí růstovým křivkám, zejména nárůstu hmotnosti vzhledem k délce či výšce. Při vzestupu proporčního percentilu do pásma blízkého nadváze je vhodné upravit ordinovaný energetický příjem a zaměřit se na úpravu stravovacích návyků. Zejména je vhodné zcela vyloučit slazené tekutiny. Doporučený příjem tekutin by měl být 1,5 ml/ kcal pro kojence a přibližně 1,0 ml/kcal pro děti a dospělé. U dospělých je vhodné sledovat hmotnost, případně BMI.

#### **4.5. Význam nutriční terapie u pacientů s LCHAD/MTP deficitem**

Co nejdříve po stanovení diagnózy (po potvrzení na laboratorní úrovni, ale před potvrzením na genetické úrovni) je u pacienta s deficitem LCHAD/MTP nutno zahájit dietní a režimová opatření. Nutriční terapie hraje zásadní roli v léčbě onemocnění a je celoživotní. Při dodržování dietních a režimových opatření mohou pacienti s LCHAD/MTP deficitem dosáhnout normálního růstu a vývoje i přes nízkou porodní hmotnost. To potvrzuje i studie De Biase et al., (2016), kde bylo po dobu  $9,2 \pm 5,7$  roku sledováno pět pacientů (jeden s nedostatkem TFP a čtyři s nedostatkem LCHAD). Tři pacienti byli diagnostikováni v rámci NS. Většina pacientů měla nízkou porodní hmotnost a neprospívala. U všech pěti pacientů byla krátce po stanovení diagnózy zahájena dietní terapie a režimová opatření. Na konci studie všichni pacienti dosahovali normálního růstu a nebyly u nich zaznamenány problémy s nadváhou či obezitou, všichni pacienti měli i normální psychomotorický vývoj a navštěvovali běžná vzdělávací zařízení. Zjištění této studie potvrzuje, že u pacientů s deficitem LCHAD/MTP lze vhodnou průběžnou dietní a režimovou léčbou a léčbou akutních epizod dosáhnout normálního růstu a vývoje pacienta. Vliv dobré compliance pacienta v dietních a režimových opatřeních a vliv kontroly dobré metabolické kompenzace na rozvoj komplikací LCHAD/MTP deficitu byl dosud popsán jen v několika málo studiích. Tyto studie potvrzují předpoklad, že lepší dodržování dietních a režimových opatření je spojeno s pomalejším rozvojem komplikací, nižší úmrtností a lepšími klinickými výsledky (Fahnehjelm et al., 2016; Immonen et al., 2016). Jak je již uvedeno v kapitole 4.4.5, v edukaci pacienta ohledně dietních a režimových opatření a ve zpětném ověřování znalostí pacienta a dodržování ordinovaného režimu má významnou roli specializovaný nutriční terapeut.

## 5. Vápník - nejvíce zastoupená minerální látka v lidském těle

Minerální látky jsou pro lidský organismus nepostradatelné. Jejich dostatečný příjem je nezbytný pro zajištění správných funkcí celého organismu. Jednou z nich je i vápník. Dostatečný příjem vápníku je důležitý u rostoucích dětí a adolescentů pro dosažení optimálního maxima kostní hmoty a v dospělosti pro udržení kostní hmoty. Příjem vápníku je zcela zásadní pro prevenci osteoporózy (Kučerová, 2010).

### 5.1. Výskyt vápníku v lidském organismu

Vápník (kalcium) patří mezi nejvíce zastoupenou minerální látku v lidském těle. Z 99 % je uložen v kostech a zubech, méně než 1 % lze nalézt v extracelulární tekutině a měkkých tkáních. Vápník se v organismu nachází jako kalciový iont ( $\text{Ca}^{2+}$ ). V krvi se z 50 % vyskytuje v ionizované formě, asi ze 40 % je vázán na bílkoviny a 10 % je ve formě komplexů. Celkový obsah vápníku v těle dospělého muže se pohybuje v rozmezí 900-1300 g, u dospělé ženy 750-1100 g a u novorozence asi 25-30 g (*Referenční hodnoty pro příjem živin*, 2019).

### 5.2. Úloha vápníku v lidském organismu

Vápník plní v lidském těle řadu důležitých funkcí. Spolu s fosforem je nezbytný pro formování a mineralizaci kostí a zubů, podílí se na řadě enzymatických reakcích a hormonálních regulacích, ovlivňuje neuromuskulární činnosti, včetně kontrakcí srdečního svalu a je nutný pro správnou funkci koagulačních reakcí (Zlatohlávek et al., 2019).

### 5.3. Homeostáza vápníku

Udržení homeostázy vápníku v séru je životně důležité a jeho hladina je přísně udržována v rozmezí 2,25 – 2,75 mmol/l. Celkové hospodaření s vápníkem a jeho koncentraci v krvi ovlivňují parathormon (PTH), kalcitonin a vitamin D (Vokurka et al., 2018).

**PTH** je hormon příštítných tělísek s koncentrací v séru 1,6-6,9 pmol/l nebo 10-65 ng/l. Jeho hlavním úkolem je udržet dostatečnou hladinu vápníku v krvi. Zvyšuje aktivitu osteoklastů (odvápnění kostí) a tím podporuje uvolnění kalcia do krve (Hnízdil et al., 2013).

**Kalcitonin** je hormon produkovaný C buňkami štítné žlázy a norma jeho hladiny v séru je u mužů 3–26 ng/l a u žen 2–17 ng/l. Kalcitonin se váže na specifické receptory osteoklastů a inhibuje jejich aktivitu. Podporuje ukládání kalcia zpět do kostí (Palička et al., 2011).

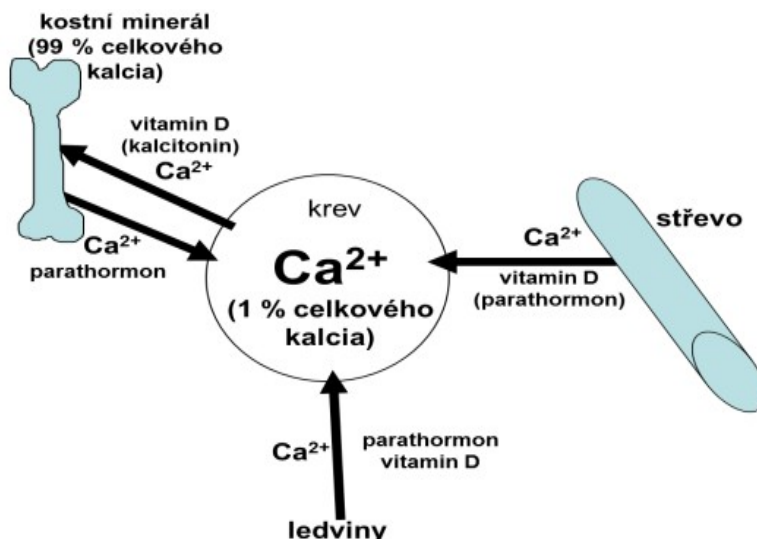
**Vitamin D** je souhrnný název pro skupinu steroidních hormonálních prekurzorů, označovaných jako kalciferoly. Podle struktury rozlišujeme vitamin D3 (cholecalciferol), který je živočišného původu a vitamin D2 (ergocalciferol), rostlinného původu. Jejich biologická účinnost je podobná. Exogenním zdrojem vitamínu D je kalciferol obsažený v mléce, v mléčných výrobcích, drůbeži a rybách. Příjem vitamínu D stravou je spíše minoritní a

představuje přibližně 10% příjmu. Daleko významnějším zdrojem vitamínu D je endogenní produkce. Endogenním prekurzorem vitamínu D je provitamin 7-dehydrocholesterol z něhož v kůži působením slunečního UVB záření vzniká cholekalciferol. Hydroxylací cholekalciferolu se v játrech nejprve syntetizuje 25-hydroxycholecalciferol (kalcidiol), který je následně transportován do ledvin, kde je přeměněn na nejúčinnější formu vitamínu D 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol). Kalcitriol reguluje střevní absorpci vápníku. Saturaci organismu vitamínem D zjišťujeme podle sérové koncentrace 25-OHD, kdy za dostatečné nasycení jsou považovány hodnoty > 50 nmol/l, za insuficienci hodnoty v rozmezí 30-50 nmol/l a deficitní jsou hodnoty < 30 nmol/l (Lebl et al., 2012).

## 5.4. Metabolismus vápníku

Cílovými orgány pro hospodaření s vápníkem jsou kosti, střevo a ledviny. V ledvinách společně působí vitamín D a PTH, kde posilují resorpci kalcia, PTH navíc stimuluje exkreci fosforu. Další důležitý orgán v regulaci kalciofosfátového metabolismu je střevo. Zde vitamín D stimuluje aktivní transport obou iontů přes střevní stěnu, kdy PTH působí na střevo i sekundárně a to stimulací produkce kalcitriolu a aktivací 1-alfa hydroxylázy v ledvinách. „V kosti vitamín D podporuje diferenciaci chondrocytů, mineralizaci růstové ploténky a osteoidu. Reakcí na nedostatek vitamínu D nebo kalcia je zvýšení sérové koncentrace alkalické fosfatázy (ALP) a PTH, který zvyšuje kalcémii snížením exkrece kalcia v ledvinách a zvýšenou osteoresorpcí“ (Bronský et al., 2019). Schéma regulace kalcémie znázorňuje obrázek 6.

Obrázek 6: Schéma regulace kalcémie



(Zdroj: Bronský et al., 2019)

## 5.5. Vápník a možný deficit

K hodnocení zásobení organismu kalcium, je potřeba přistupovat komplexně. Hladina vápníku v séru je přísně regulována kalciotropními hormony a její hodnoty neodráží stav zásobení kalcia v těle, proto je nutné vždy zohledňovat i koncentrace vitamínu D (25-OHD), PTH, P a ALP a naopak. Při interpretaci získaných laboratorních parametrů je nutné zohlednit, že výsledky jednotlivých laboratoří se mohou lišit a je velmi obtížné je porovnávat. Hladina vitamínu D (koncentrace 25-OHD) pohybující se v rozmezí 30-50 nmol/l (zejména vyskytující se jen dočasně), nezpůsobuje poruchu mineralizace kostí a taktéž nevede k rozvoji křivice u dětí. Děti s dostatečným příjmem vápníku ve stravě, mohou být při insuficienci bezpříznakový. Onemocnění jako rachitida nebo osteomalacie vzniká až při deficitu obou těchto základních látek tvorby skeletu (Bronský et al., 2019).

Nízký příjem vápníku nebo porucha jeho absorpce (nedostatek vitamínu D), mohou vést k nedostatečné mineralizaci kostí a zpomalení růstu v dětském věku nebo k demineralizaci kostí v dospělosti (*Referenční hodnoty pro příjem živin DACH*, 2019). Osteoporóza je nejčastějším metabolickým kostním onemocněním a je to syndrom s multifaktoriální etiologií. Faktorů, které jsou zodpovědné za pevnost kostí je celá řada (viz. tabulka 10), ale jen některé z nich lze profylakticky ovlivnit. Dostatečný příjem vápníku hraje zásadní roli v prevenci osteoporózy (Lebl et al., 2019).

**Tabulka 10:** Faktory ovlivňující pevnost kostí

Vrozené	Získané (ovlivnitelné)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. genetika</li><li>2. pohlaví</li><li>3. etnicita</li></ol>	<ul style="list-style-type: none"><li>• výživa</li><li>• vápník, vitamin D, sodík, bílkoviny</li><li>• fyzická aktivita a životní styl</li><li>• tělesná hmotnost a složení těla</li><li>• hormonální vlivy</li></ul>

(Zdroj: Lebl et al., 2019)

## 5.6. Zdroje vápníku v potravě

Hlavními zdroji vápníku v potravinách jsou mléko, mléčné výrobky, sýry, losos, sardinky, ořechy, luštěniny, některé minerální vody a zelenina např. brokolice. Jak uvádí Zlatohlávek et al. (2019) „celkový příjem vápníku stravou je dán jeho obsahem v potravině, využitelností z potraviny a obsahem inhibitorů absorpce (fytáty, šťavelany).“

## 5.7. Doporučený příjem vápníku

Hodnota průměrného doporučeného denního příjmu vápníku se liší podle pohlaví a věku (viz. tabulka 11).

**Tabulka 11:** *Doporučené denní dávky vápníku na den dle věkových kategorií*

Věk	Vápník mg/den
<b>Kojenci<sup>1)</sup></b>	
0-3 měsíců	220
4-11 měsíců	330
<b>Děti a dospívající</b>	
1-3 roky	600
4-6 let	750
7-9 let	900
10-12 let	1100
13-14 let	1200
15-18 let	1200
<b>Dospělí</b>	
> 19 let	1000
<b>Těhotné</b>	1000 - 1200
<b>Kojící</b>	1000 - 1200

<sup>1)</sup> Odhadovaná hodnota; (Zdroj: *Referenční hodnoty pro příjem živin DACH*, 2018)

## 6. Praktická část

### 6.1. Cíl práce

Hlavním cílem bakalářské práce bylo zhodnotit příjem vápníku v dietě u pacientů s diagnostikovanou dědičnou metabolickou poruchou beta oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD či MTP). Druhým cílem bylo zhodnocení laboratorní hladiny hormonů, enzymu a iontů souvisejících s metabolismem vápníku. Třetím cílem bylo zhodnotit celkový dietní režim pacientů a porovnat jej s aktuální ordinací lékaře. Práce je rovněž doplněna o přehled aktuálních antropometrických dat pacientů.

### 6.2. Metodika sběru dat

Pro výzkumné šetření této bakalářské práce bylo využito kvantitativního výzkumu formou sběru dat ve spolupráci s Klinikou pediatrie a dědičných poruch metabolismu ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Výzkum probíhal v období od prosince 2020 do 16. dubna 2021. Celkem bylo do výzkumu zařazeno 22 pacientů s diagnostikovaným deficitem LCHAD/MTP, což byli všichni žijící pacienti s tímto onemocněním v tomto období v ČR. Z tohoto souboru měli 2 pacienti deficit MTP a 20 deficit LCHAD. 14 pacientů bylo zachyceno novorozeneckým screeningem, zbývajících 8 pacientů se narodilo před zavedením NS na poruchy betaoxidace mastných kyselin a byli diagnostikováni na základě selektivního screeningu. U pacientů byla během ambulantní kontroly v Metabolickém centru KPDPM naměřena aktuální délka/ výška v cm, zjištěna aktuální hmotnost v kg, byl proveden odběr krve nalačno a laboratorně byla stanovena hladina iontů Ca, P a Mg, dále ALP, PTH, kalcidiolu (vit. D 25-OH). Ošetřující lékaři byli požádáni i o vydání žádanek na stanovení poměru Ca/ kreatininu v moči. Vzhledem k tomu, že u drtivé většiny ambulantních pacientů nebyl v průběhu výzkumu dodán vzorek moči k analýze, nebylo hodnocení tohoto parametru nakonec do výzkumu zahrnuto. Dále byli pacienti osloveni nutriční specialstkou KPDPM a požádáni o zaslání aktuálního jídelníčku v domácím prostředí za 3 dny s uvedením včetně času podávání jednotlivých jídel, maltodextrinu, kukuřičného škrobu a MCT oleje. Pacienti byli rovněž požádáni, aby uvedli i případnou suplementaci LC-PUFA, vápníku a vitamínu D. U 21 pacientů byli osloveni jejich zákonní zástupci, 1 pacient s LCHAD je již dospělý a byl osloven přímo. Jídelníčky byly zaznamenávány průběžně, nikoli zpětně, pro vyšší přesnost získaných dat. Dalším zdrojem dat byla zdravotní dokumentace pacientů (zjišťována byla kromě antropometrie a laboratorních parametrů i ordinovaná dietní a režimová opatření od lékaře).

### 6.3. Metodika analýzy dat

Získaná data z jídelníčků a zdravotní dokumentace byla zaznamenána do excelové tabulky kde byla vzájemně porovnána a následně vyhodnocena a rozpracována do grafů, které jsou uvedeny v kapitole Výsledky.

Jídelníčky byly propočteny pomocí programu Nutriservis a Kalorických tabulek. Vyhodnocení příjmu vápníku, energie a živin ve stravě byl porovnána a následně vyhodnoceny dle RDI (referenčních hodnot denního příjmu) dle Referenčních hodnot pro příjem živin DACH nebo, pokud bylo stanoveno, dle ordinace lékařem.

Antropometrická data, jako ukazatelé tělesného vývoje, byla hodnocena softwarem Růst.cz. Pomocí software Růst.cz byl zjištěn percentil hmotnosti, délky/ výšky a percentil hmotnosti k délce (u dětí do 2 let) nebo BMI (u dětí od 2 let výše a dospělého pacienta). Data v software Růst.cz vychází z Celostátního antropologického výzkumu, který probíhal v ČR v letech 1951-2001 (Vignerová et al., 2006).

Laboratorní hodnoty vápníku v séru, fosforu, alkalické fosfatázy, parathormonu a koncentrace kalcidiolu a poměr Ca/ kreatininu v moči byly shromážděny za období od I.Q./2019 až 1.Q./2021. Výsledky byly u jednotlivých pacientů zprůměrovány a následně vyhodnoceny. Laboratorní výsledky Ca v séru, P, ALP, PTH byly porovnána s referenčními hodnotami v souladu s metodikou Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN. Koncentrace kalcidiolu byla zhodnocena dle doporučení České pediatrické společnosti (Bronský et al., 2019).

### 6.4. Charakteristika výzkumného souboru

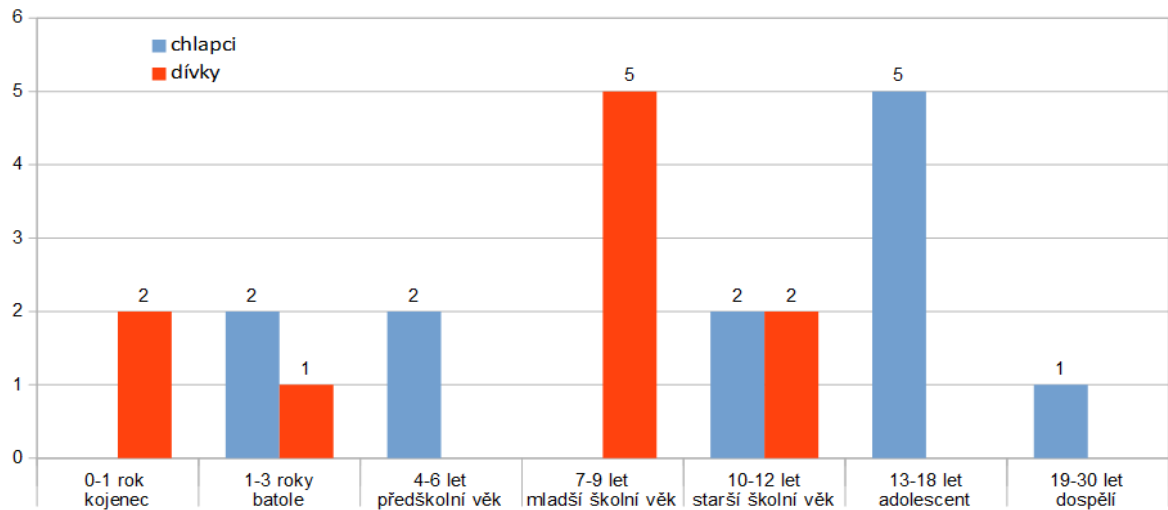
Výzkumný soubor tvořilo celkem 22 pacientů z České republiky, kterým byla diagnostikována porucha beta oxidace MK s dlouhým řetězcem, deficit LCHAD/MTP. Jde o všechny žijící pacienty s touto diagnózou k 1.3.2021. Majoritní většinu, 21 pacientů (95,45 %), tvořily děti ve věku 0–18 let a jen 1 (0,045 %) pacient byl dospělý. Věkové rozložení a zastoupení dle pohlaví znázorňuje graf 1.

Z celkového počtu 22 pacientů se podařilo získat pouze 17 (77,2 %) 3denních záznamů jídelníčku k propočtu, od 5 pacientů (22,7 %) se i přes opakované kontaktování nepodařilo získat záznam jídelníčku.

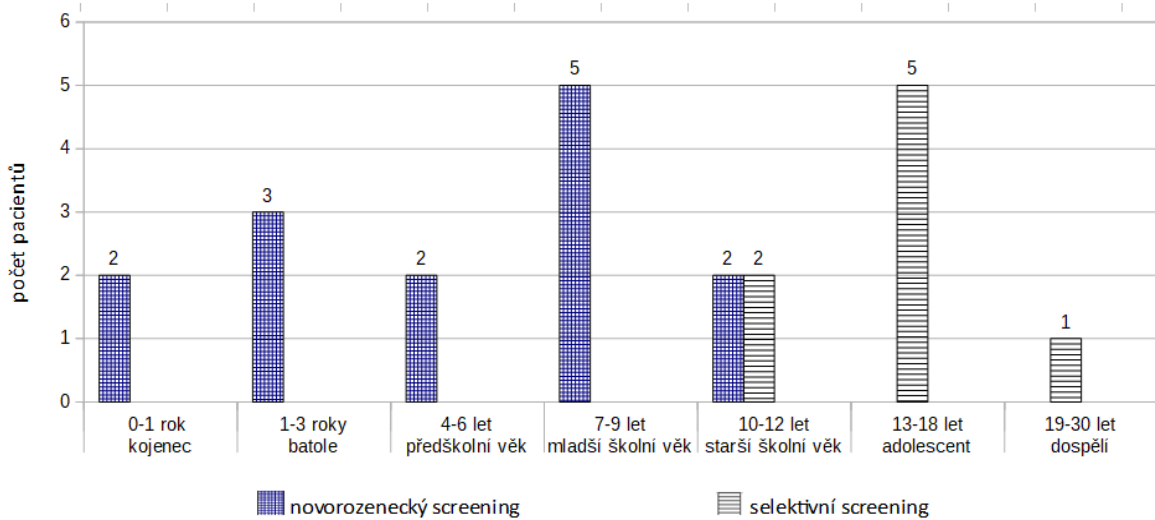
Z celkového počtu 22 pacientů bylo 14 pacientů (63,6%) zachyceno novorozeneckým screeningem (NS) a 8 pacientů (36,4%) bylo diagnostikováno selektivním screeningem (SS). Graf 2 nám ukazuje počet pacientů zachycených novorozeneckým screeningem nebo selektivním screeningem a jejich věkové rozložení.

Z celkového počtu 22 pacientů byl LCHAD deficit stanoven 20 pacientům (89%) a MTP deficit 2 pacientům (11%). V grafu 3 můžeme vidět rozdělení pacientů dle věku a zjištěného deficitu LCHAD nebo MTP deficitu.

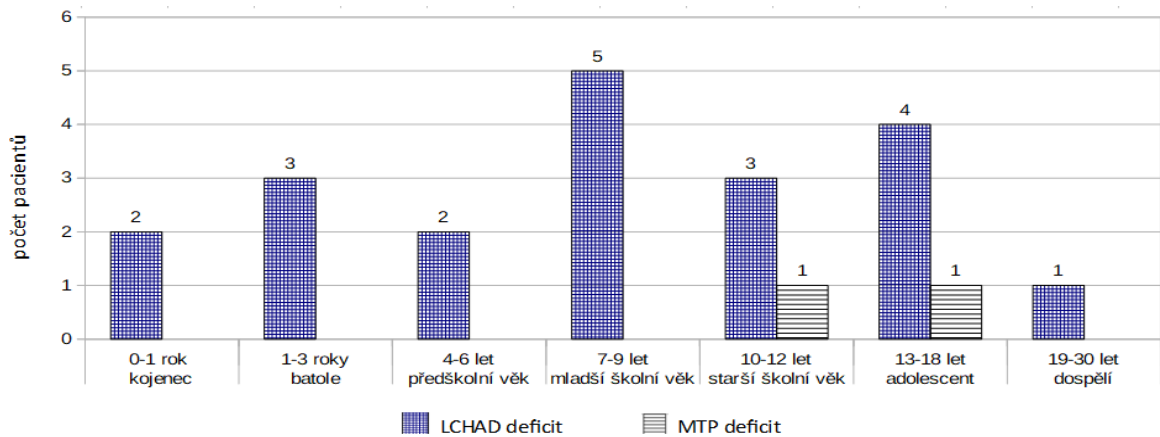
**Graf 1: Počet pacientů s deficitem LCHAD/MTP dle pohlaví a věku. N22**



**Graf 2: Pacienti zachyceni NS nebo SS dle věku. N=22**



**Graf 3: Rozdělení pacientů dle věku a deficitu LCHAD nebo MTP. N=22**





## 6.5. Výsledky

V následujících grafech jsou prezentována všechna shromážděná data, získaná v průběhu výzkumného šetření. Z důvodu malé skupiny pacientů nejsou výsledky vyhodnoceny statisticky.

### 6.5.1. Antropometrická data

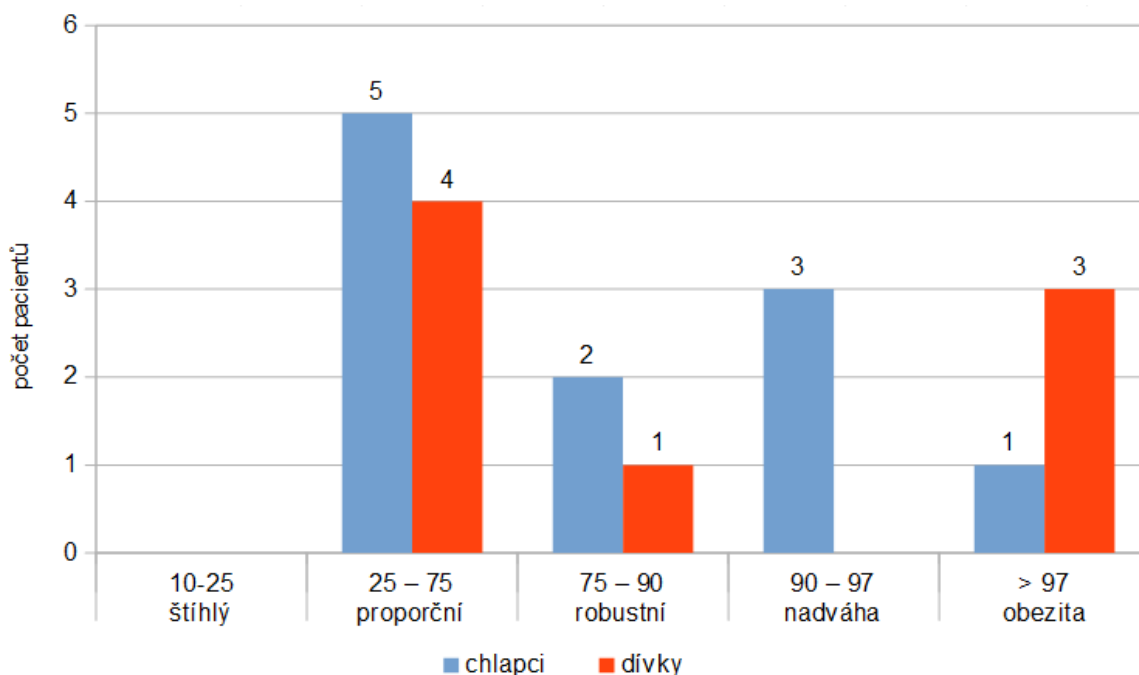
Z celkového počtu 22 pacientů jsou 4 pacienti (18,2 %) obézní, 3 pacienti (13,6 %) mají nadváhu, 3 pacienti (13,6 %) jsou robustní konstituce, 11 pacientů (50%) má proporční míry a 1 pacient (4,6 %) má dle BMI normální hmotnost.

Graf 4 znázorňuje zhodnocení antropometrie pomocí BMI u dětí nad 2 roky věku.

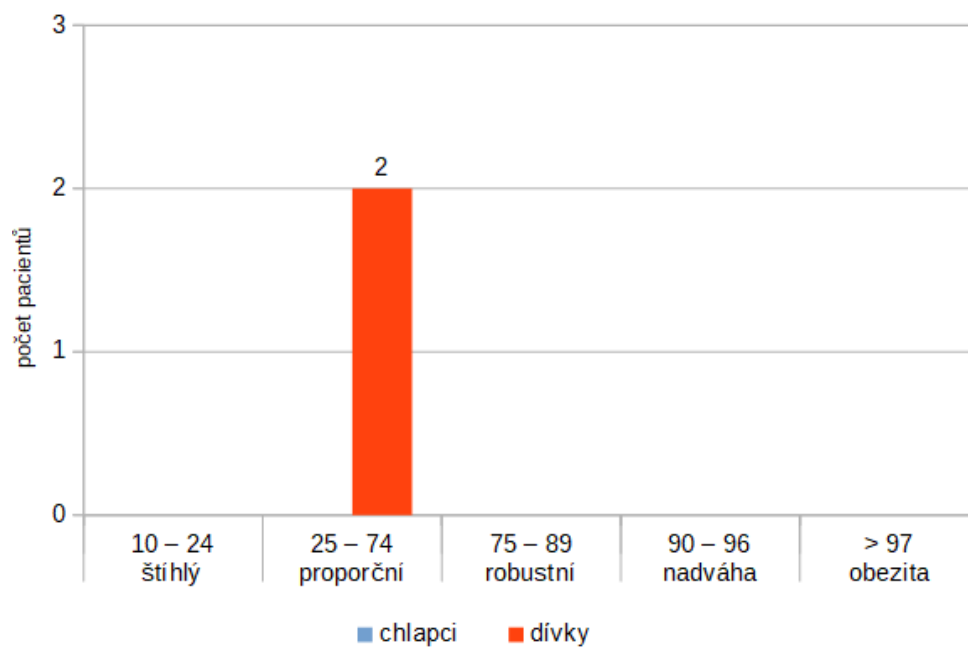
Graf 5 znázorňuje zhodnocení antropometrie pomocí hmotnosti k délce u dětí do 2 let. Je rozlišeno i pohlaví pacientů.

V grafu 4 ani 5 není znázorněn 1 dospělý pacient, jehož antropometrie je hodnocena dle indexu tělesné hmotnosti (BMI) . Dospělý pacient má BMI 22 – normální hmotnost.

**Graf 4:** Výsledky antropometrie pomocí BMI u dětí nad 2 roky věku. N=19



**Graf 5:** Výsledky antropometrie pomocí hmotnosti k délce u dětí do 2 let. N=2

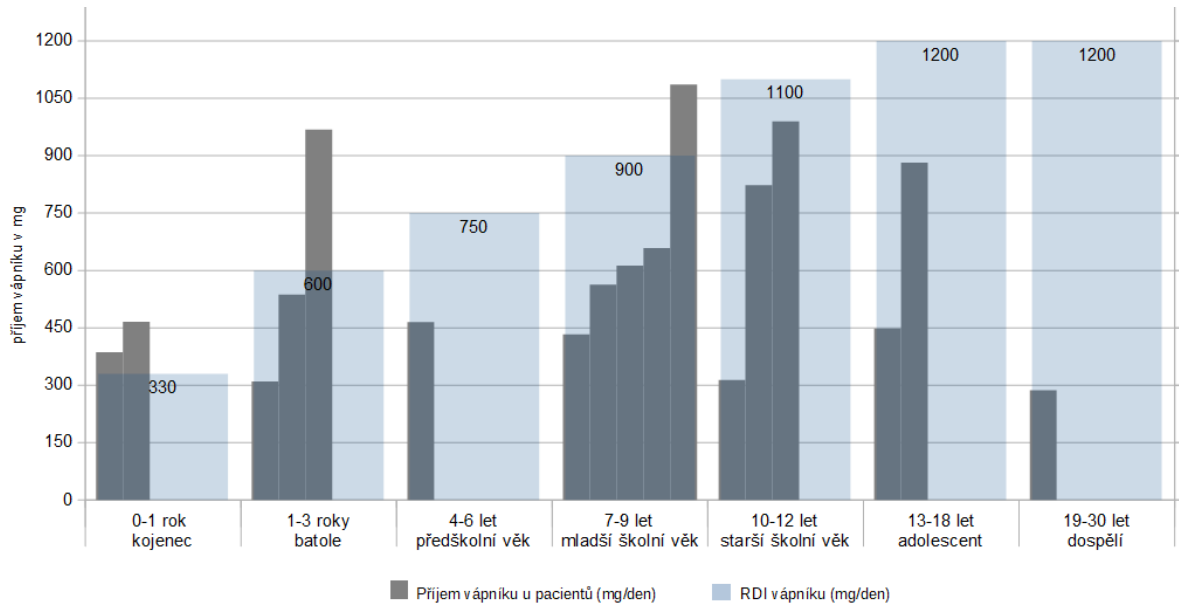


### **6.5.2. Příjem vápníku v dietě pacientů**

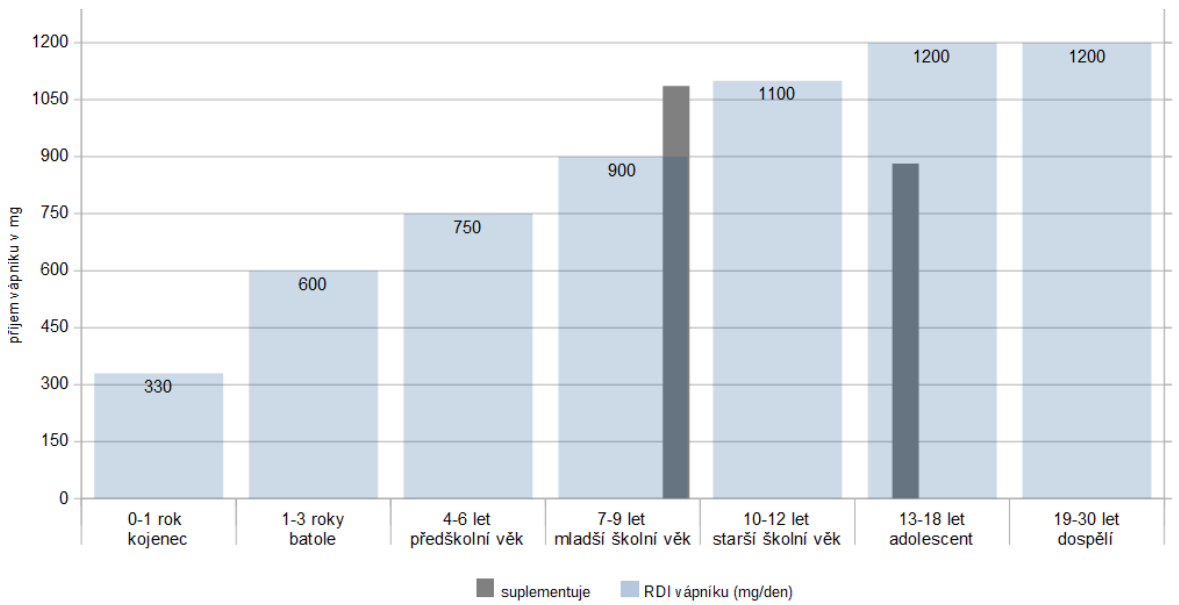
Graf 6 znázorňuje porovnání příjmu vápníku v dietě pacientů s RDI dle věkových skupin. Z celkového počtu 17 propočtených jídelníčků dosáhli pouze 4 pacienti (23,5 %) RDI vápníku ve stravě nebo v kombinaci stravy a suplementace a 13 pacientů (76,5 %) přijalo dávku nižší, než RDI. RDI dosáhli všichni kojenci, 1 batole a 1 pacient mladšího školního věku se suplementací Ca v dávce 500 mg/den.

Graf 7 ukazuje pacienty, kteří suplementují vápník, a jejich denní příjem vápníku v dietě, případně v kombinaci diety a suplementace v porovnání s RDI. Ze 17 pacientů jen 2 (0,11 %) pacienti suplementují vápník, přičemž jeden z nich započal s doplňováním vápníku v 2/2021 a jeho denní příjem vápníku nedosahuje RDI. Oba pacienti suplementují vápník na základě doporučení nutričního terapeuta, který doporučil suplementaci na základě analýzy domácího jídelníčku během hospitalizace. 15 pacientů (88,2 %) vápník nesuplementuje.

**Graf 6: Příjem vápníku ve stravě pacientů v porovnání s RDI. N=17**



**Graf 7: Pacienti suplementující vápník - jejich denní příjem vápníku a porovnání s RDI. N=2**

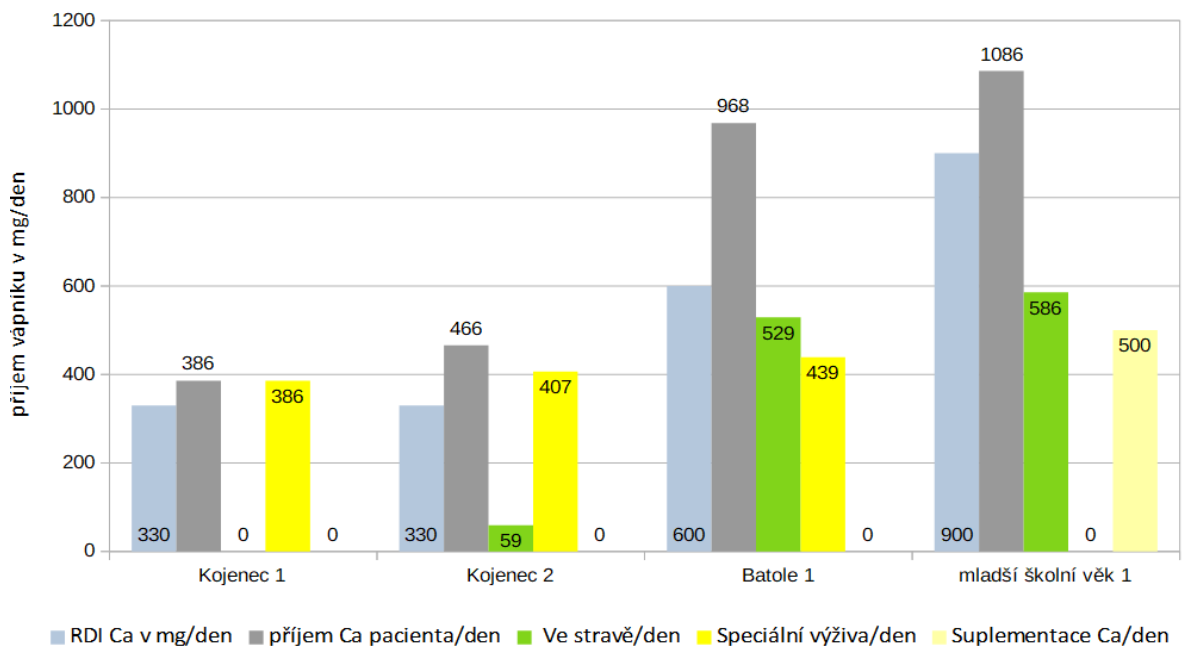


Graf 8 ukazuje jednotlivé zdroje vápníku u 4 pacientů, kteří dosáhli referenční dávky příjmu vápníku.

V grafu 8 je uvedena RDI vápníku (v mg/ den) pro danou věkovou kategorii, celkový denní příjem vápníku pacienta (v mg/den), příjem vápníku stravou (v mg/den, stravou jsou zde myšleny běžné potraviny), příjem vápníku ve speciální kojenecké formuli (NADC, Lipistart, uvedeno v mg Ca/den) nebo potravině pro zvláštní lékařské účely (Milupa Basic F) a příjem vápníku (v mg/den) ve formě doplňku stravy.

Jak vyplývá z grafu 8, hlavními zdroji vápníku u pacientů, kteří dosáhli RDI vápníku, je buď speciální kojenecká formule (Lipistart) nebo speciální kojenecká formule v kombinaci s PZLÚ (NADC + Milupa Basic F) (celkem 3 pacienti) nebo suplementace (1 pacient mladšího školního věku).

**Graf 8:** Zdroje vápníku v dietě u pacientů, kteří dosáhli RDI Ca a porovnání s RDI Ca. N=4

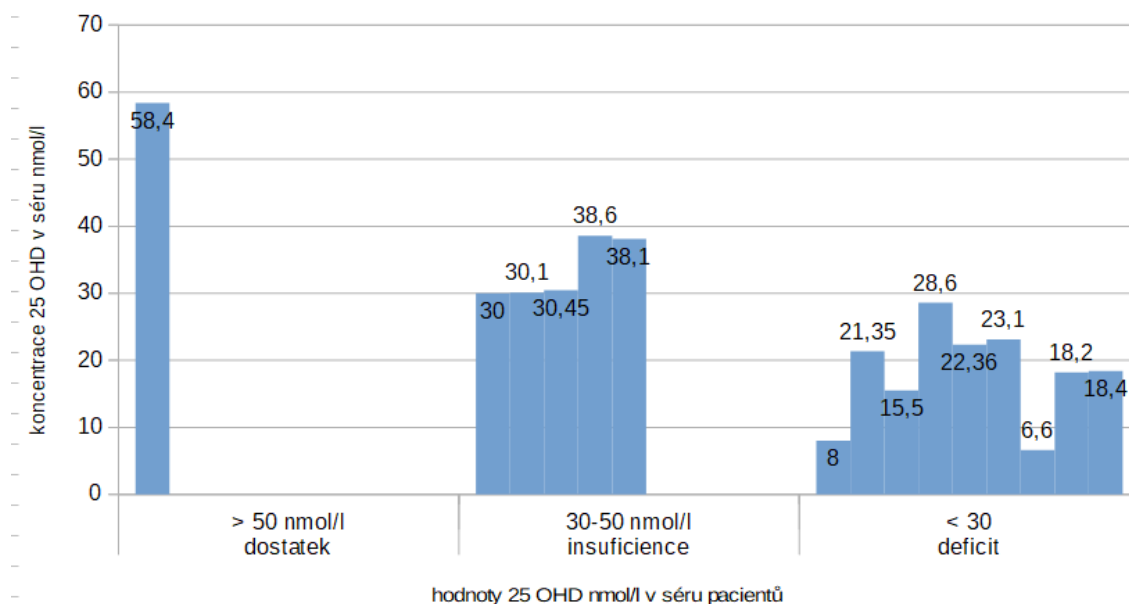


### 6.5.3. Laboratorní hladiny hormonů, enzymů a iontů souvisejících s metabolismem vápníku

#### 6.5.3.1. Hladina 25 OHD v séru

Z celkového počtu 22 pacientů byla 15 z nich v období od 1.Q 2019 do 1.Q 2021 měřena hodnota hladiny koncentrace 25 OHD v krvi. Graf 9 nám ukazuje koncentraci 25 OHD v séru pacientů. Z 15 pacientů měl 1 (6,6%) dostatečné zásobením vitamínem D, 5 pacientů (33,4%) mělo insuficienci kalcidiolu a 9 pacientů (60%) mělo deficit kalcidiolu.

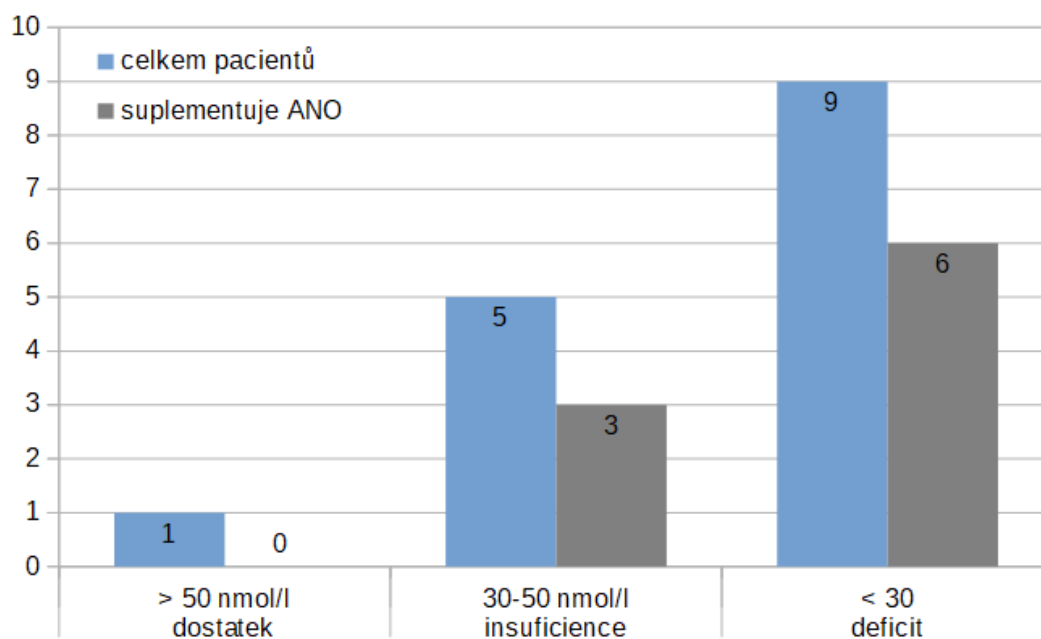
**Graf 9:** Laboratorní hodnoty koncentrace 25 – OHD v séru. N=15



### 6.5.3.2. Suplementace vitamínu D

Graf 10 nám znázorňuje pacienty suplementující vitamín D v porovnání s celkovým počtem měřených pacientů. Z 15 pacientů již 9 (60%) dostává suplementaci vitamínu D a 6 pacientů (40 %) suplementaci vitamínu D nemá.

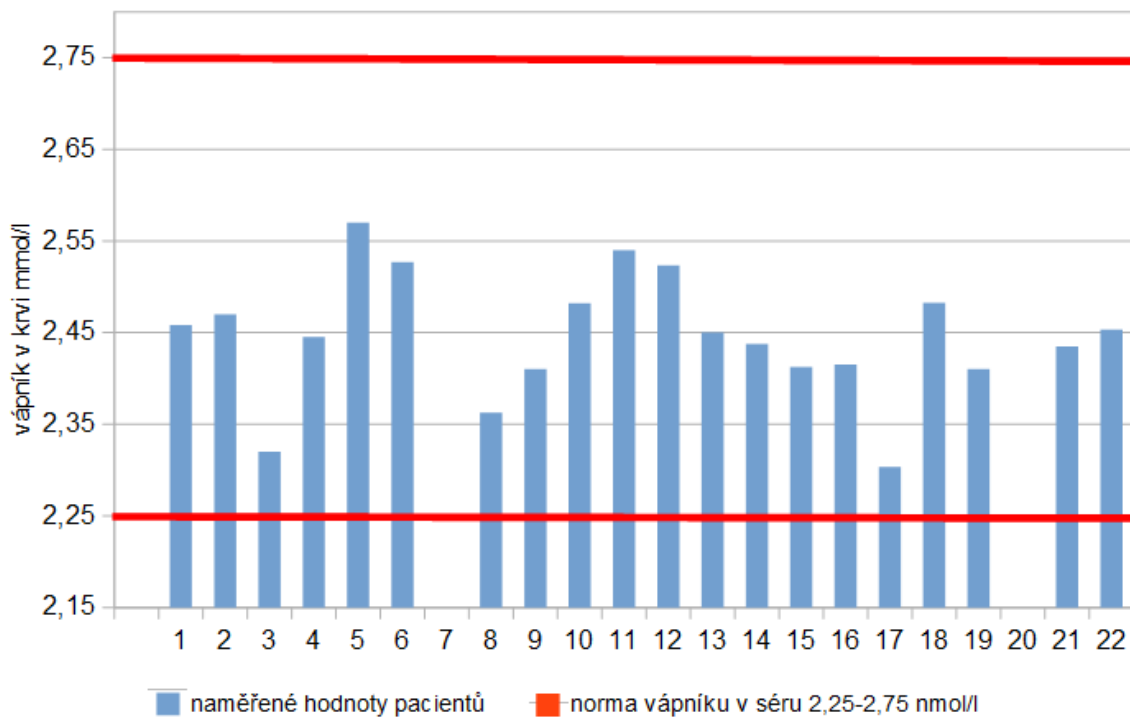
**Graf 10:** *Pacienti suplementující vitamín D. N=15*



### 6.5.3.3. Hladina Ca v séru

Z celkového počtu 22 pacientů byla 20 z nich v období od 1.Q 2019 do 1.Q 2021 měřena hladina vápníku v krvi. Graf 11 nám ukazuje počet pacientů a jejich hodnoty vápníku v séru. Všichni kontrolovaní pacienti měli zjištěné koncentrace v normě.

**Graf 11:** Laboratorní hodnoty hladiny vápníku v séru. N=20

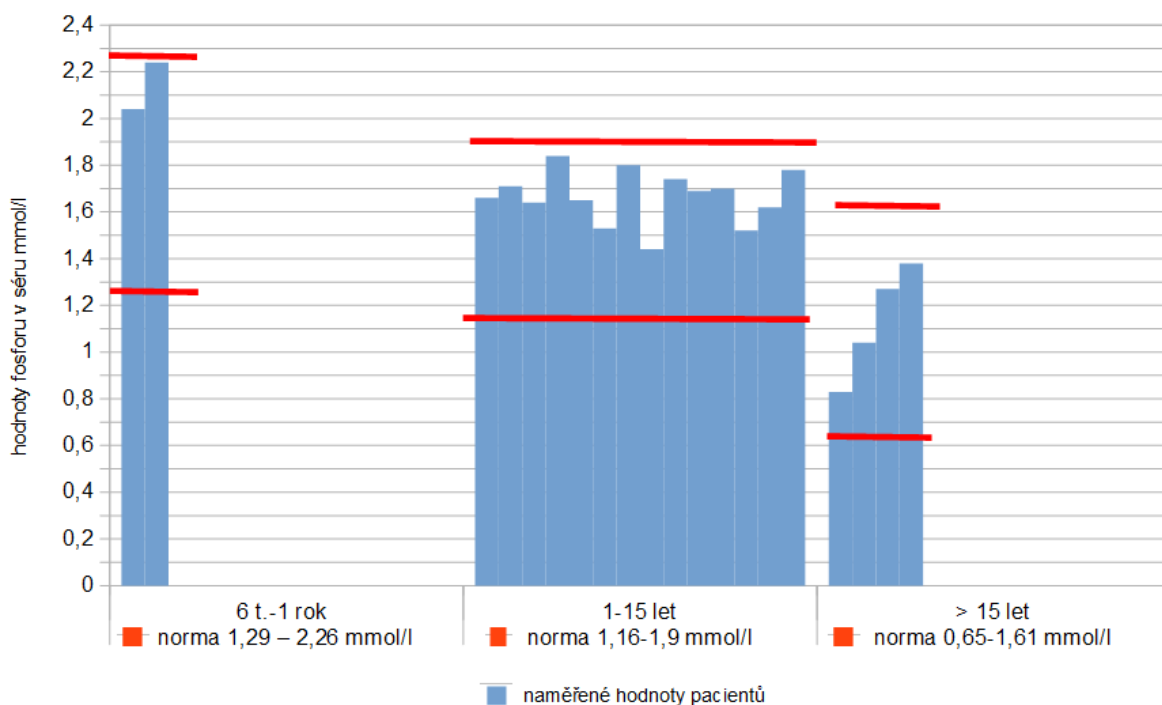




#### 6.5.3.4. Hladina fosforu v séru

Z celkového počtu 22 pacientů byla 20 z nich v období od 1.Q 2019 do 1.Q 2021 měřena hladina fosforu v krvi. Referenční hodnoty se liší dle věku. Graf 12 znázorňuje naměřené koncentrace fosforu v krvi pacientů s vyznačenými referenčními hodnotami. Všichni kontrolovaní pacienti měli hladiny v normě.

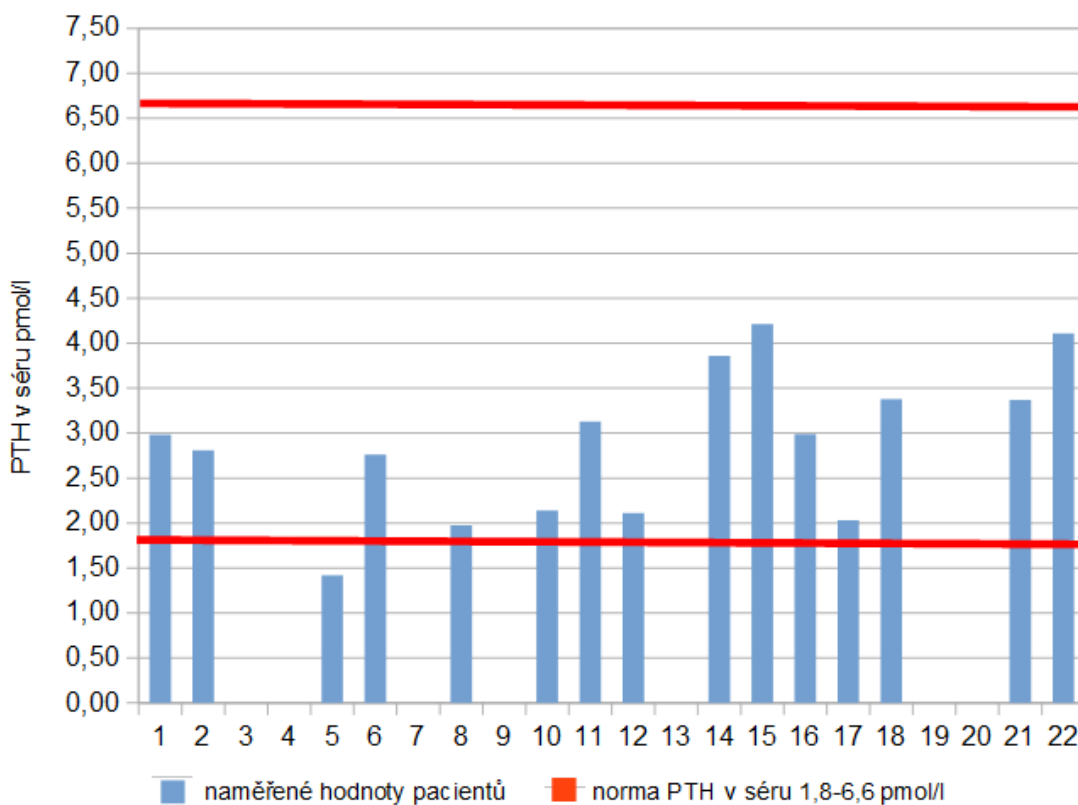
**Graf 12:** Laboratorní hodnoty fosforu v séru. N=20



### 6.5.3.5. Hladina PTH v séru

Z celkového počtu 22 pacientů byla 15 z nich v období od 1.Q 2019 do 1.Q 2021 měřena hladina parathormonu v krvi. Graf 13 uvádí zjištěné hodnoty pacientů v séru a jejich referenční rozmezí. U 14 (93,3%) pacientů byla změřená hladina PTH v normě, 1 (0,06%) pacient měl hodnotu sníženou.

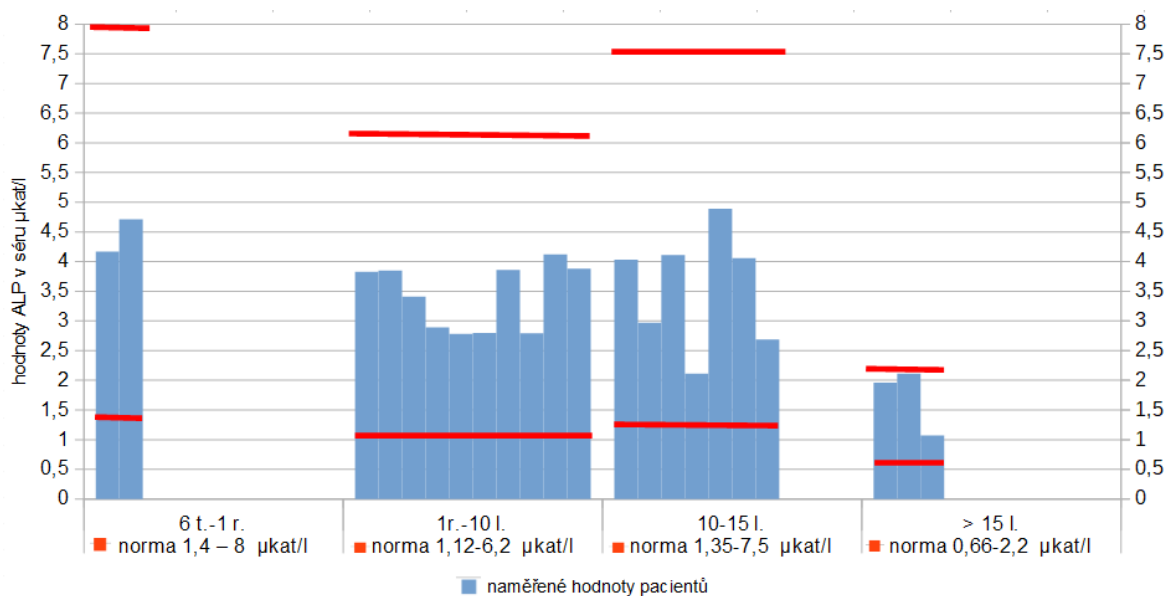
**Graf 13:** Laboratorní hodnoty PTH v krvi pacientů. N=15



### 6.5.3.6. Hladina ALP v séru

Z celkového počtu 22 pacientů byla 22 z nich v období od 1.Q 2019 do 1.Q 2021 měřena hladina alkalické fosfatázy v krvi. Graf 14 znázorňuje naměřené hladiny ALP v krvi pacientů a referenční mez. Všichni kontrolovaní pacienti měli hladiny v normě.

**Graf 14:** Laboratorní hodnoty ALP. N=22



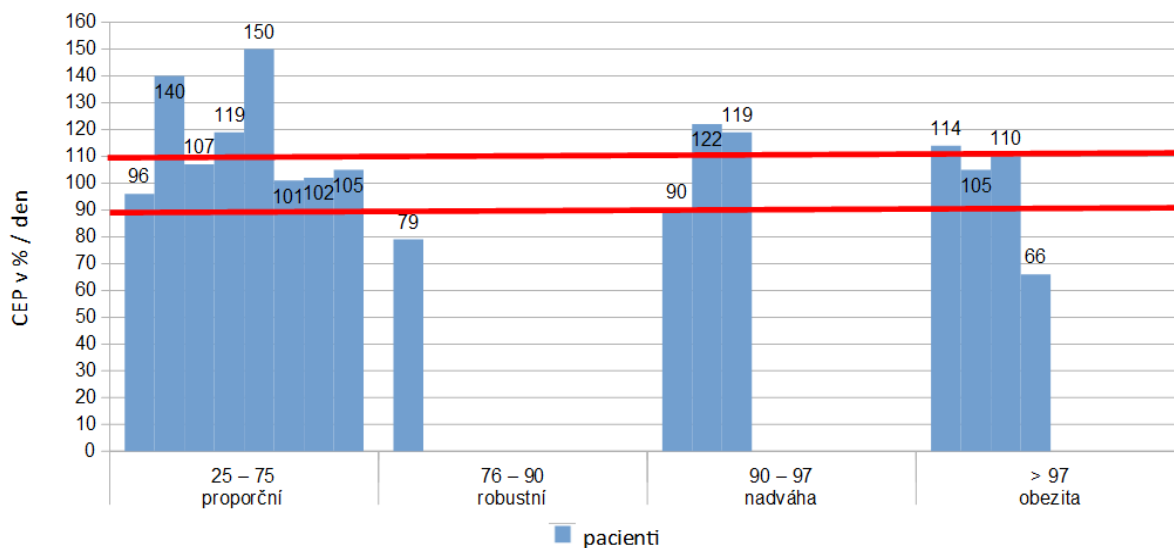
#### 6.5.4. Dietní režim

Z 22 pacientů s LCHAD/MTP deficitem vyplnilo záznam 3denního jídelníčku pouze 12 pacientů či jejich zákonných zástupců. U 5 pacientů se podařilo získat záznam jídelníčku během hospitalizace, u 5 pacientů se nepodařilo získat záznam stravy, pitného režimu ani podávání MCT, maltodextrinu, kukuřičného škrobu ani podávaných doplňků stravy.

##### 6.5.4.1. Energetický příjem

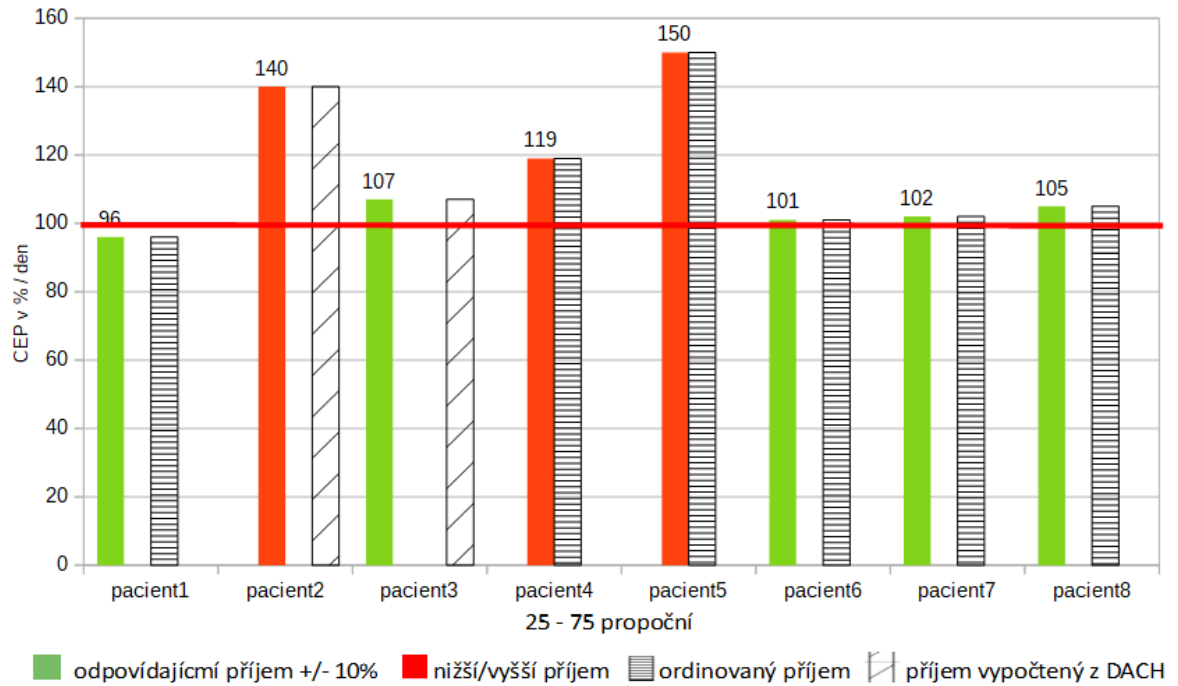
Zhodnocení energetického příjmu proběhlo u 17 pacientů, kterým byl propočítán jídelníček. Graf 15 znázorňuje 16 pacientů, rozdělených dle doporučených percentilů (percentilů hmotnosti k délce či percentilů BMI) a jejich denní energetický příjem v %. Do grafu 15 nebyl zahrnut jeden dospělý pacient, jehož energetický příjem byl hodnocen dle indexu tělesné hmotnosti (BMI). Pacient má normální hmotnost a jeho je BMI 22. Z celkového počtu 17 pacientů překračuje ordinovaný/vypočítaný DACH příjem 6 pacientů (35,2%), 2 pacienti (11,8%) nedosahují požadovaného energetického příjmu a 9 pacientů, vč. dospělého pacienta, (53%) dosahují požadovaného energetického denního příjmu 100% s tolerancí +/- 10%.

Graf 15: Zhodnocení energetického příjmu pacientů. N=16



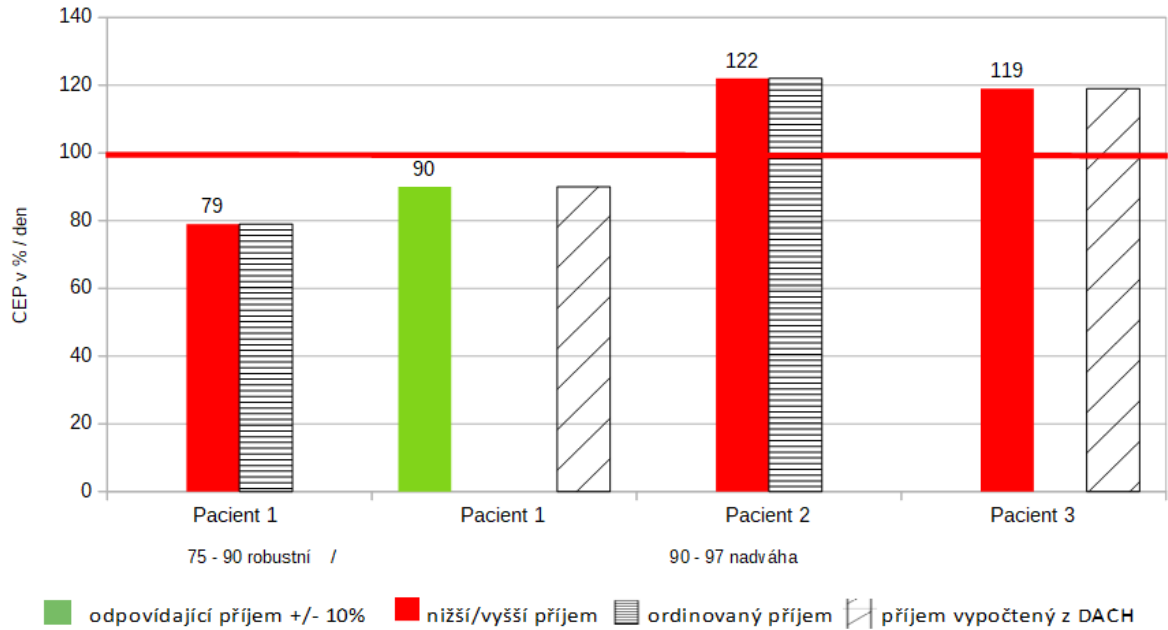
Graf 16 prezentuje proporční skupinu 8 pacientů kde je uveden celkový energetický příjem (CEP) pacienta na den včetně příjmu ordinovaného nebo vypočítaného z DACH. V grafu 16 není znázorněn dospělý pacient, který svým BMI 22 taktéž patří do této skupiny. Jeho CEP/den je 103% a denní příjem má stanoven výpočtem z DACH.

**Graf 16:** Skupina pacientů s normálním proporčním percentilem (25.-75. percentil) s CEP v % doporučeného či ordinovaného příjmu



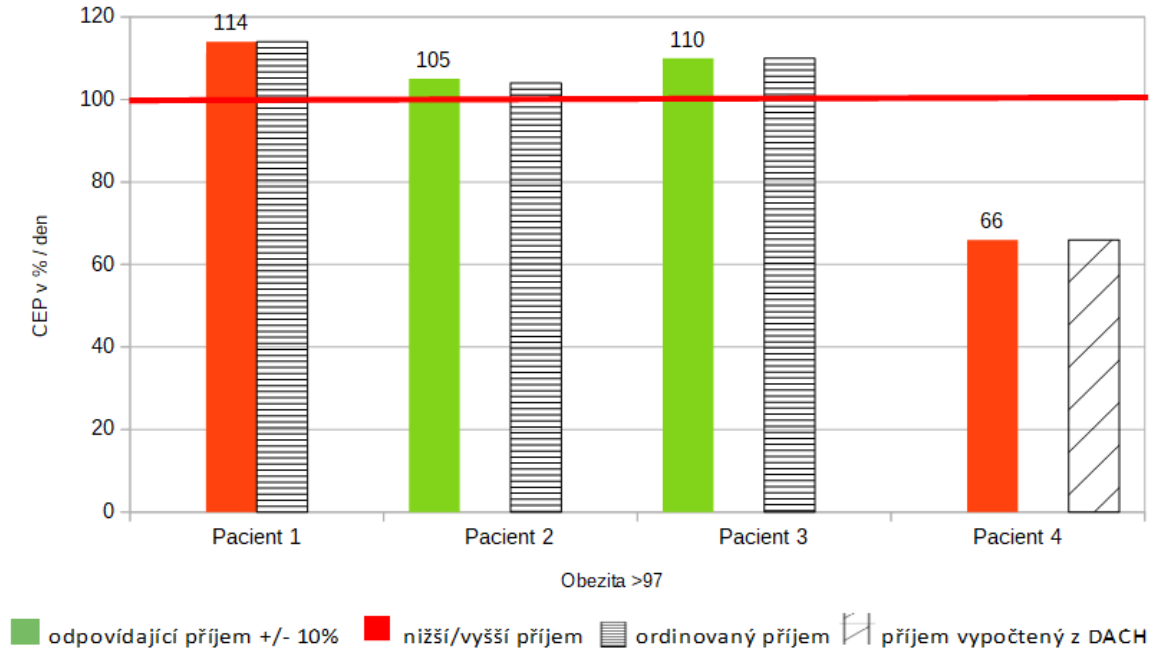
V následujícím grafu 17 je znázorněna skupina pacientů robustních a s nadváhou. Jako u předešlé skupiny je znázorněn CEP pacienta na den včetně uvedení příjmu ordinovaného nebo vypočteného z DACH.

**Graf 17:** Robustní skupina pacientů a pacienti s nadváhou s CEP v %/den vč. ordinovaného/DACH příjmu



Graf 18 nám ukazuje skupinu obézních pacientů s jejich CEP/den včetně uvedení příjmu ordinovaného nebo vypočteného z DACH.

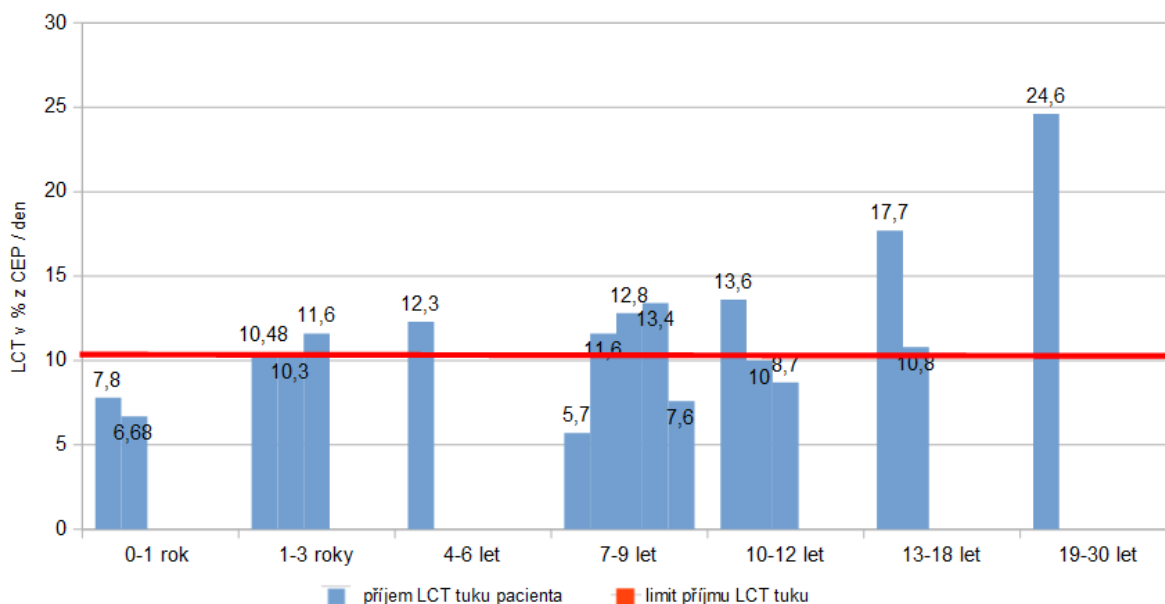
**Graf18:** Obézní skupina pacientů s CEP v %/den vč. ordinovaného/DACH příjmu



#### 6.5.4.2. Příjem LCT tuku

Jak uvádí Berstein (2015), denní příjem LCT tuků u deficitu LCHAD by neměl překročit 10 % z celkového energetického příjmu. Graf 19 ukazuje příjem LCT tuku v % z CEP (celkového energetického příjmu) / den pacienta, příjem byl vypočítán při analýze nutričního záznamu pomocí SW Nutriservis. Příjem byl stanoven průměrem ze 3 zaznamenaných dnů. Z celkového počtu 17 pacientů jich 11 (64,7 %) překračuje doporučený příjem LCT tuku, 1 pacient (5,9 %) je na hranici 10 % energie z LCT tuků a zbývajících 5 pacientů (29,4 %) nedosahuje 10 % LCT.

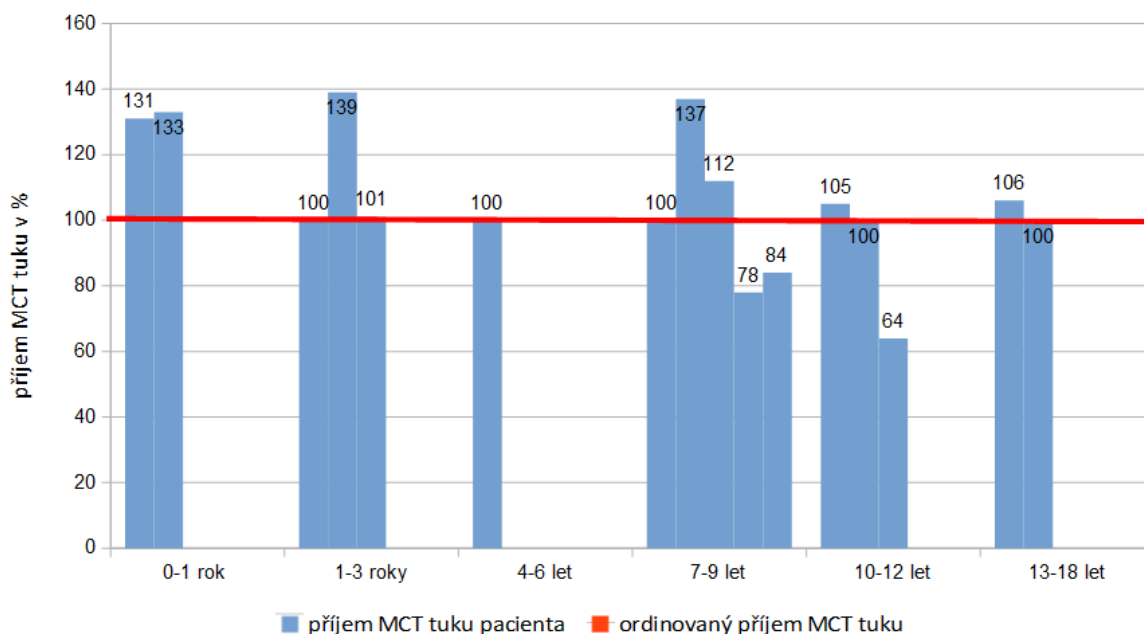
**Graf 19:** Příjem LCT tuku v % z CEP pacienta. N=17





Příjem LCT je u některých pacientů ordinován lékařem ne v % celkového energetického příjmu, ale buď limitem celkové gramáže LCT na den nebo poměrem k aktuální hmotnosti pacienta (obvykle v desetínách gramu LCT na kg aktuální hmotnosti pacienta). U pacientů s nadváhou či obezitou je některými lékaři stanovena ordinace v gramech na hmotnost na 75.-90. percentilu BMI. Graf 20 ukazuje zjištěný skutečný příjem LCT tuku u pacientů v porovnání s ordinovanou denní dávkou LCT od lékaře (skutečný příjem LCT na den vyjádřený v % příjmu LCT ordinovaného lékařem). Z celkového počtu 16 pacientů překračují ordinovaný příjem LCT tuku o více jak 10 % 3 pacienti (18,8 %), 8 pacientů (50 %) má příjem LCT tuku v rozmezí 90-110 % ordinované dávky a 5 pacientů (31,3 %) má méně, než 90 % ordinovaného příjmu LCT tuku. 1 dospělý pacient, u něž byl příjem LCT v jídelníčku analyzován, nebyl do grafu zahrnut, protože u něj není ordinován příjem LCT ani % z příjmu energie, ani v absolutní gramáži či v poměrné gramáži na kg hmotnosti. Tomuto pacientovi je ordinována pouze frekventní strava s omezením tuků.

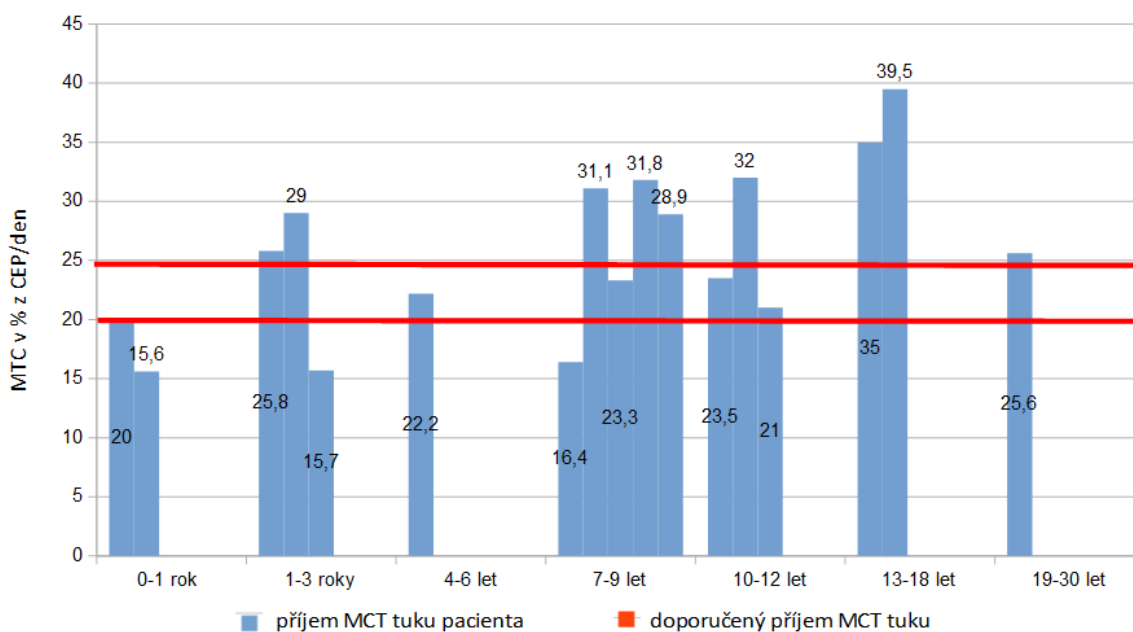
**Graf 20:** Skutečný příjem LCT tuku v % lékařem ordinovaného příjmu. N=16



### 6.5.4.3. Příjem MCT tuku

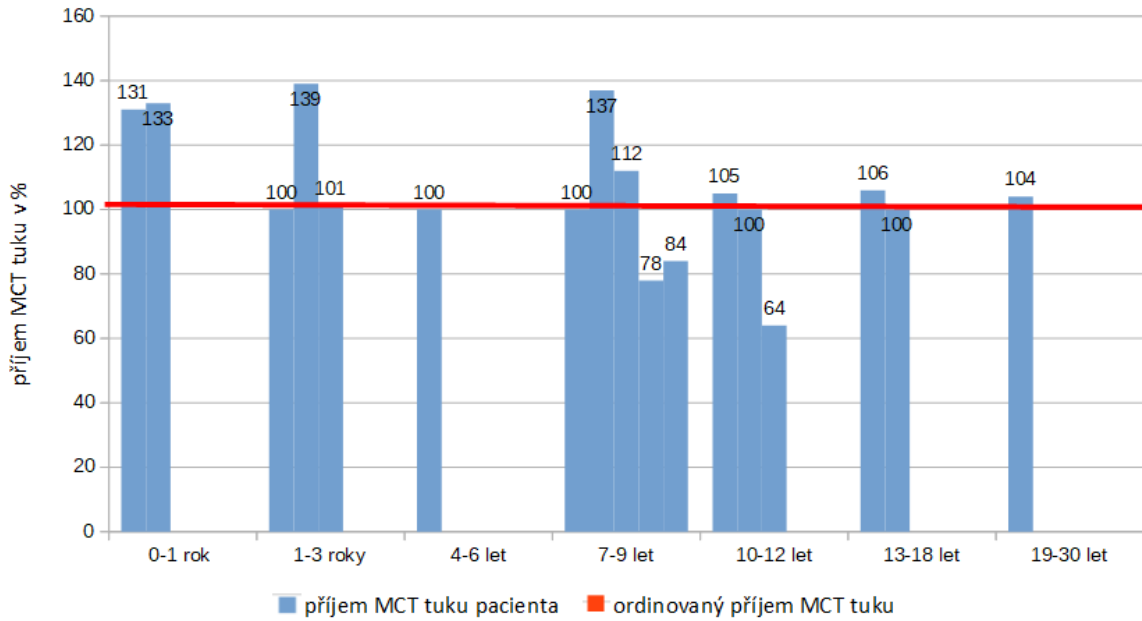
Příjem MCT tuku stanovuje specializovaný lékař, dle Knotteruse et al. (2018) by mělo být ve formě MCT tuku přijato 20-25 % z celkového energetického příjmu. U některých pacientů je již příjem MCT ordinován v % celkového příjmu energie, u některých je zatím ordinován pouze příjem MCT v ml bez zohlednění energetického příjmu. Graf 21 ukazuje zjištěný skutečný příjem MCT tuku v % z celkového denního příjmu energie (CEP) pacienta. Z celkového počtu 17 pacientů překračuje ordinovanou dávku MCT tuku 9 pacientů (53 %), 5 pacientů (29,4 %) má odpovídající dávku a 3 pacienti (17,6) mají dávku příjmu MCT tuku nižší, než 20 %.

**Graf 21:** Příjem MCT tuku v % z CEP pacienta. N=17



Graf 22 ukazuje skutečně zjištěný příjem MCT v porovnání s ordinovanou denní dávkou MCT (skutečný průměrný příjem MCT na den v % lékařem ordinované denní dávky MCT). Z celkového počtu 17 pacientů překračuje ordinovaný příjem MCT tuku o více jak 10% 5 pacientů (29,4%), 9 pacientů (53%) má příjem MCT tuku v rozmezí 90 – 110% a 3 pacienti (17,6%) má méně než 90% ordinovaného příjmu MCT tuku.

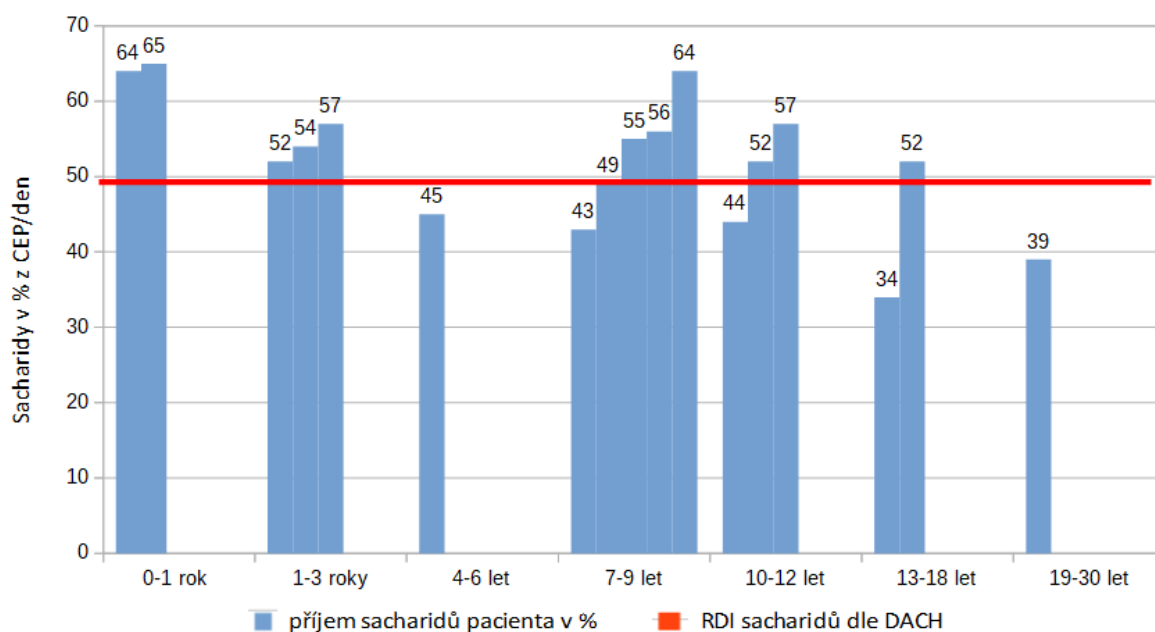
**Graf 22:** Příjem MCT tuku v % v porovnání s ordinací lékaře. N=17



#### 6.5.4.4. Příjem sacharidů

Pokud je dodrženo doporučení, že celkový příjem energie z LCT tuků je do 10 % celkového příjmu energie a z MCT tuků 20-25 % CEP, a zároveň je přijata RDI bílkovin, celkový příjem energie ze sacharidů v dietě pacientů s LCHAD/ MTP by se měl pohybovat mezi 50-64 % CEP (dopočet do 100 % po započtení energetického příjmu z tuků a bílkovin do kalorického příjmu ordinovaného lékařem nebo dle RDI DACH). Graf 23 ukazuje zjištěný příjem sacharidů v % z CEP / den pacienta. Z celkového počtu 17 pacientů, dosáhlo 11 (64,7 %) doporučených hodnot a 6 (35,3) % zůstalo pod doporučenou hranicí.

**Graf 23:** Příjem sacharidů v % z CEP pacienta. N=17



#### **6.5.4.5. Příjem tekutin, LC-PUFA omega 3 a 6 tuku a dodržování ordinaci lékařem**

Ze 17 odevzdaných jídelníčků nebyl u 9 z nich uveden záznam o přijatých tekutinách. U 8 pacientů, kteří zaznamenali denní příjem tekutin, byl příjem tekutin v porovnání s RDI nižší. Tabulka 13 ukazuje příjem tekutin v ml/kg/den pacienta v porovnání s RDI dle příslušné věkové kategorie.

Ze záznamu jídelníčku a zdravotní dokumentace vyplývá, že z celkového počtu 22 pacientů suplementuje LC-PUFA omega 3 a 6 celkem 11 pacientů. U 10 pacientů nejsou LC-PUFA omega 3 a 6 podávány.

Ordinovaný režim podávání i ordinované dávky MCT (případně UX007), maltodextrinu a kukuřičného škrobu dodržuje 21 pacientů z 22, u 1 pacienta nebylo možno pravidelnost dávkování posoudit vzhledem k tomu, že neodevzdal záznam stravy, ani se nedostavil ve sledovaném období k ambulantní kontrole či hospitalizaci.

## 6.6. Diskuze

Porucha deficitu LCHAD/ MTP je onemocnění, u něhož je základem léčby nutriční management. Dietní a režimová opatření jsou poměrně náročná jak pro pacienta, tak pro osoby, které o něho a jeho dietní režim pečují. Péče je náročná jak z hlediska času – je nutno podávat stravu často, a to i během noci, je nutno připravovat pacientovi stravu zvlášť a vzhledem k přísné restrikci LCT je nutné (nebo alespoň velmi vhodné) veškeré podávané potraviny přesně odvažovat a obsah LCT počítat, někdy je nutné počítat i kalorický příjem. Pacientovi není obvykle možné zajistit adekvátní stravu v zařízeních společného stravování, na cestách, ve většině zdravotnických zařízení a podobně. Režim je tedy náročný i z hlediska organizačního, je potřeba veškerou stravu propočítat a připravit předem a zajistit udržení její kvality vhodným skladováním a případně vhodnou úpravou před konzumací. Kromě samotné stravy je nutno zajistit i správné dávkování a včasné podání MCT, maltodextrinu a kukuřičného škrobu, nemluvě o podávání suplementace vitamínů, minerálních látek, případně léků apod. Další úskalí může představovat samotné zvládnutí propočtu diety a odvážení potravin. Pro většinu rodičů to nepředstavuje problém, ale je nutno uvědomit si, že mezi rodiči pacientů jsou i rodiče se základním nebo dokonce nižším dokončeným stupněm vzdělání. V určitém věku je pak potřeba do nutričního managementu zahrnout i samotného pacienta, který již větší část dne přebírá za svůj režim zodpovědnost. Součástí edukace pacienta a jeho pečujících osob musí být i přizpůsobení formy podávaných informací dle věku a intelektuální úrovně edukovaných. Pro dobrou spolupráci je nutné, aby si edukované osoby uvědomily závažnost onemocnění, význam dodržování dietních a režimových opatření pro zdraví pacienta, a naopak rizika spojená s nedodržováním režimu. Jakkoli dobře nastavená ordinace lékaře nemá pro pacienta význam, pokud jí nerozumí, nedokáže ji dodržovat nebo není k dodržování dostatečně motivován. Proto je důležité úroveň vědomostí pacienta i rodiny a míru dodržování ordinovaného režimu opakovaně zpětně ověřovat a případně upravovat. V této části péče o pacienta se může dobře uplatnit nutriční terapeut se znalostí nutričního managementu u LCHAD/ MTP deficitu.

Dalším úskalím péče o pacienta s LCHAD/MTP deficitem může být finanční stránka. Zejména pro rodiny s velmi nízkým finančním příjmem, rodiny neúplné nebo jinak sociálně znevýhodněné může být dieta finančně obtížně zvladatelná, přestože nepředstavuje příliš výrazný nárůst nákladů na potraviny. Do finanční situace rodiny může výrazněji zasáhnout potřeba zvýšených časových a organizačních nároků na péči o pacienta jak v běžném životě, tak především v období akutních onemocnění, kdy hrozí metabolická dekompenzace a často je nutná hospitalizace. Pacienti s LCHAD/MTP deficitem musí také poměrně často docházet na pravidelné ambulantní kontroly, především metabolické, oční, kardiologické a neurologické vyšetření. Pokud mají zavedený vstup do centrální žíly, je nutno jej

pravidelně kontrolovat a případně proplachovat podle typu vstupu, což také vyžaduje návštěvu speciálního pracoviště. Řada rodičů má proto omezené možnosti na trhu práce kvůli potřebě zkráceného nebo flexibilního úvazku. Vzhledem k tomu, že na dietní režim zdravotní pojišťovny nepříspěvají vůbec nebo minimálně a sociální příspěvky na péči o pacienta nemusí být dostačující, je možno u pacientů s LCHAD/ MTP deficitem na žádost ošetřujícího metabolického lékaře poskytnout pravidelný příspěvek z různých nadačních fondů.

Z výzkumu vyplynulo, že významná část pacientů není zvyklá pravidelně zapisovat jídelníček a propočítávat příjem tuků, případně tuků a energetického příjmu. Pouze u 5 pacientů odpovídala úroveň záznamu jídelníčku požadavkům (uvedené přesné gramáže či objemy potravin, přesná specifikace druhu potravin, uvedení i času podání, uvedení podávaných MCT, maltodextrinu, kukuřičného škrobu a případné suplementace). Vyhovující záznam byl dodán u pacientů, kteří jsou zvyklí pravidelně zasílat záznam jídelníčku i s vlastním propočtem příjmu tuků (případně energie) do Metabolického centra KPDPM. U dalších 7 pacientů bylo nutno zpětným dotazováním upřesnit data v záznamu. Šlo většinou o pacienty či rodiče, kteří zasílají záznamy stravy jen výjimečně a běžně doma nemonitorují příjem tuku ani energie. U 5 pacientů se podařilo získat záznam jídelníčku pouze díky tomu, že byli hospitalizováni pro akutní dekompenzaci. V těchto případech byly propočteny hospitalizační jídelníčky v době, kdy pacient již neměl další dietní omezení (například omezení mléčných výrobků při průjmovém onemocnění). Jídelníček byl sestaven s ohledem na obvyklou velikost porcí pacienta i obvyklé složení jídelníčku v domácím prostředí. Tito pacienti nedodali záznamy jídelníčku z domácího prostředí ani přes opakovanou žádost, obvykle neposílají záznamy stravy ani do Metabolického centra, a nejsou zvyklí monitorovat doma příjem tuků. Od 5 pacientů nebylo možno získat záznam stravy vůbec, nebyl k dispozici ani zasláný jídelníček do Metabolického centra v průběhu posledních 2 let. Někteří z těchto pacientů za celou dobu péče v Metabolickém centru neodevzdali žádný záznam domácího jídelníčku. Jediný dospělý pacient v souboru jídelníček zaznamenal a projevil zájem o výsledky zhodnocení a edukaci, protože má pocit, že o své dietě ví velmi málo. Tento pacient se stravoval v běžných zařízeních hromadného stravování, nedodržel výběr nízkotučných potravin a ve svém jídelníčku měl i smetanové jogurty, smažený vepřový řízek v trojobalu a bramborový salát s majonézou. Úroveň spolupráce v nutričním managementu LCHAD/ MTP deficitu byla tedy dostatečná pouze u 5 pacientů, což je pouhých 22,7 %. U onemocnění, kde je nutriční terapie základem léčby, to lze, myslím, považovat za zcela nedostatečné.

Vlivem nedostatečné úrovně spolupráce bylo v našem souboru zjištěno, že 47 % pacientů překračuje lékařem ordinovanou hranici příjmu LCT, přestože je nutno poznamenat, že velmi výrazné překročení jsme zaznamenali pouze u 2 pacientů. Nutno je však zohlednit i skutečnost, že od celých 22,7 % pacientů se nepodařilo získat jídelníček vůbec a spíše se dle dalších faktorů jejich spolupráce jeví jako nedostatečná. U dalších 22,7 % pacientů se

podařilo analyzovat jejich stravovací zvyklosti pouze díky hospitalizaci, kde je možné výsledky hodnotit pouze jako orientační, protože pacientem a rodinou udávané skutečnosti nemusí plně odpovídat realitě v domácím prostředí. Tito pacienti a jejich rodiny také patří do skupiny s nízkou úrovní spolupráce, co se týká celkového přístupu k léčbě.

Co se týká podávání MCT tuků, většina pacientů (58,9 %) dodržuje ordinaci lékaře poměrně přesně, 17,6 % pacientů podává nedostatečné množství MCT (64-84 % ordinované dávky) a 23,5 % pacientů ordinaci překračuje. Zde je potřeba zejména usilovat o zlepšení spolupráce u pacientů s nedostatečným příjmem MCT, kde může být nedostatečná dávka MCT spojena s vyšším rizikem metabolické dekompenzace. Podávání maltodextrinu, kukuřičného škrobu a frekventní podávání stravy většina pacientů dodržuje velmi dobře, nedostatečná spolupráce v rámci antihypoglykemických opatření byla zjištěna pouze u 1 pacienta z analyzovaných 17, což je 5,9 %.

Příjem bílkovin byl u všech analyzovaných pacientů dostatečný. Podíl sacharidů na celkovém energetickém příjmu je dostatečný u 64,7 % pacientů, kteří dodali jídelníček k analýze.

Za důležité zjištění je možno považovat i nízký podíl pacientů, kteří suplementují omega 3 a omega 6 LC-PUFA. Vzhledem k tomu, že suplementace se doporučuje jako nedílná součást nutriční terapie LCHAD/MTP deficitu (Fernandes, 2008; Bernstein, 2015), je zjištění, že tuto suplementaci užívá pouze 50 % českých pacientů, alarmující.

Jak vyplynulo z praktické části bakalářské práce, je u pacientů s LCHAD/MTP deficitem skutečně vysoké riziko deficitu vápníku. Dostatečný příjem bez suplementace měly z českých pacientů s LCHAD/ MTP deficitem pouze děti, u kterých byly speciální kojenecké formule samostatně nebo v kombinaci s PZLÚ hlavním zdrojem energie. Po přechodu na převážně komplementární výživu již byl u všech pacientů příjem vápníku nedostatečný, pokud ho nedoplňovali suplementací. Je to velmi pravděpodobně ovlivněno omezeným výběrem potravin, které jsou u běžné populace hlavními zdroji vápníku. I z mléka a mléčných výrobků je nutno vybírat pouze nízkotučné varianty, v případě polotučných mléčných výrobků je pacient výrazně limitován v povoleném množství. Suplementace vápníku, případně doporučení nutričního terapeuta k úpravě skladby jídelníčku k navýšení příjmu vápníku, by tedy mělo být nedílnou součástí nutriční péče o pacienty s LCHAD/ MTP deficitem, stejně tak vysvětlení rizik, která jsou s deficitem vápníku spojena. Ve srovnání s běžnou populací se deficitní příjem vápníku vyskytoval významně častěji – v našem souboru mělo deficitní příjem vápníku stravou celkem 82,4 % pacientů s LCHAD, u nichž bylo možno příjem vápníku analyzovat, přičemž tento deficit mělo 100 % pacientů nad 3 roky věku. Ve výzkumu stravovacích zvyklostí českých dětí z roku 2013 přitom mělo dostatečný příjem vápníku 90 % dětí do 6 let. Ve skupině dětí ve věku 7-10 let byl průměrný příjem 103,9 % RDI, ve skupině 10-14 let byl průměrný příjem 81,7 % RDI (Tláškal et al., 2013). V našem souboru měly děti ve věku 7-10 let průměrný příjem 61,4 % RDI a ve věku 10-14 let měly průměrný příjem 60,3 % RDI Ca.



Pacienti s LCHAD/MTP deficitem mají rovněž ve stravě omezeny potraviny, které jsou dobrým zdrojem vitamínu D (tučném především mořské ryby, žloutek, játra apod.) a hořčiku (ořechy, semena). Navíc mají tito pacienti nízkou toleranci pohybové aktivity. Všechny tyto skutečnosti přispívají k vysokému riziku nedostatečné mineralizace kostí a pozdějších komplikací s tím spojených, například osteoporózy. Proto by měly být pravidelně laboratorně monitorovány i hladiny vitamínu D a zejména v měsících s nižším slunečním osvitom by měl být vitamín D suplementován i u pacientů, u nichž to vzhledem k věku již není běžné. Deficitní nebo insuficientní hladina vitamínu D byla v našem souboru zachycena významně častěji než v běžné populaci, kdy v našem souboru byla deficitní hladina přítomna u 33,4 % pacientů a insuficientní u 60 % pacientů. Dle výzkumu SZÚ ČR z roku 2016 byl deficit zjištěn u 3 % dětí ve věku 5-9 let a insuficience byla zjištěna u 24 % dětí stejného věku (Horák, 2019). Dle výzkumu z roku 2013 byla zjištěna nedostatečná hladina vitamínu D u 36 % dětí ve věku 3-6 let (Tláskal et al., 2013).

Náš výzkum potvrdil předpoklad, že při správném nutričním managementu mohou pacienti s LCHAD/MTP deficitem normálně prospívat, ale riziko nadváhy a obezity je u nich nutno brát na zřetel. Z výzkumu vyplynulo, že 13,6 % dětí s LCHAD/MTP deficitem je obézních a 18,2 % má nadváhu. Celostátní antropologický výzkum z roku 2001 popisuje výskyt nadváhy v celkové populaci dětí a dospívajících u 11,2 % dětí ve věku 3-5,99 let, u 17,4 % dětí ve věku 6-10,99 let, u 17,1 % dětí ve věku 11-14,99 let a u 11,9 % dětí ve věku 15-17,99 let. Obezita je popisována u 9,6 % dětí ve věku 3-5,99 let, u 12,2 % dětí ve věku 6-10,99 let, u 10 % dětí ve věku 11-14,99 let a u 6,1 % dětí ve věku 15-17,99 let (Vignerová, 2006). Ucelená populační data nejsou od roku 2001 v ČR k dispozici, probíhají pouze dílčí studie v jednotlivých věkových kategoriích, proto je porovnání s aktuálním stavem obtížné a při rozdělení našich pacientů do jednotlivých věkových kategorií by byl podíl pacientů s nadváhou a obezitou zkreslen vlivem velmi malé velikosti souboru.

Z výzkumu mimo jiné vyplynulo, že mezi jednotlivými pacienty jsou velké rozdíly ve formě ordinace příjmu základních živin i ve frekvenci laboratorní monitorace jednotlivých parametrů. U některých pacientů tak je příjem LCT nastaven v % energetického příjmu, u jiných v gramech na den, u jiných v gramech na kilogram hmotnosti. Stejně rozdíly jsou i v ordinaci MCT. Zatímco někteří pacienti mají pravidelně monitorovanou hladinu vitamínu D, byli v souboru i pacienti, u kterých nebyla hladina kalcidiolu, parathormonu či ALP nabrána již několik let. Zde by bylo vhodné do budoucna sjednotit celkový management onemocnění a nastavit pevnou frekvenci jednotlivých vyšetření včetně nutriční evaluace a edukace a laboratorní kontroly.

Pro zhodnocení celkového vlivu nutričního managementu LCHAD/MTP deficitu na délku života pacientů i jeho kvalitu, výskyt komplikací a jejich závažnost, je nutné dlouhodobě analyzovat větší soubory pacientů ve spolupráci jednotlivých specializovaných center na celém světě. Bylo by potřeba zahrnout do sledování i opakované ověření úrovně compliance jednotlivých pacientů.

## 6.7. Závěr

Deficit LCHAD/MTP je vzácné onemocnění, jehož základem léčby je dieta, založena zejména na restrikci LCT, podávání MCT a frekventním podáváním stravy s obsahem polysacharidů. Restrikce v dietě vyžadují omezení příjmu některých potravin a spolu s tím se zvyšuje riziko deficitu některých nutrientů v nich obsažených. Hlavním cílem této bakalářské práce bylo zjistit, zda pacienti s LCHAD/MTP deficitem přijímají stravou dostatečné množství vápníku, posoudit, nakolik by měla být suplementace vápníku součástí jejich nutričního managementu, a zhodnotit riziko případného deficitu vápníku i vzhledem k laboratorním parametrům, které se vztahují k jeho homeostáze.

Z výzkumného šetření vyplynulo, že kojenci s LCHAD/MTP deficitem, u kterých převažuje příjem energie z Milupa Basic F, Lipistartu či Nutrilon Allergy Digestive Care, přijímají dostatečné dávky vápníku. Pacienti, kteří zmíněné formule již nekonzumují jako hlavní zdroj energie a příjem vápníku je u nich převážně hrazen stravou, RDI vápníku nedosahují. U těchto pacientů by bylo vhodné hodnotit při nutričním propočtu mimo energetického příjmu a příjmu makronutrientů rovněž příjem vápníku a na základě toho doporučit dávku vápníku ve formě doplňku stravy. Ze zjištěných dat vyplývá, že suplementace vápníku by měla být nedílnou součástí nutričního managementu pacientů s LCHAD/MTP deficitem. Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů nad 1 rok byly zejména v I. a IV. čtvrtletí roku zjištěny rovněž nízké hladiny kalcidiolu, ukazuje se jako vhodné v těchto měsících podávat i vitamín D.

Na závěr je nutné konstatovat, což vyplývá z dalších šetření v této bakalářské práci, že vzhledem k tomu, že nutriční management je základem léčby LCHAD/MTP deficitu, je vhodné pravidelně monitorovat skutečný příjem jednotlivých živin a energie ve stravě pacientů, monitorovat dodržování režimových opatření a opakovaně zpětně ověřovat znalosti pacientů a jejich pečujících osob ohledně nutričního managementu onemocnění a případně reedukovat pacienty i jejich rodinné příslušníky. V případě potíží se zvládnutím nutričního managementu v rodině je vhodné hledat příčiny těchto potíží a hledat další způsoby pomoci (finanční podpora, sociální podpora). Zde se ukazuje jako velmi důležitá role nutričního terapeuta v multidisciplinárním týmu.

## 7. Použitá literatura

1. Aquapatmedia (2013). *Rhabdomyolysis* [obrázek]. Wikimedia Commons. Retrieved June 16, 2021. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rhabdo\\_me.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rhabdo_me.jpg)
2. Bernstein, L. E., Rohr, F., & Helm, J. R. (2015). Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. In F. Rohr, *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* (1st ed., pp. 374-399). Springer International Publishing.
3. Bronský, J., Kalvachová, B., Kutílek, Š., Šebková, A., Škvor, J., Šumník, Z. ... Zíma, Z. (2019). *Doporučený postup České pediatrické společnosti a Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP pro suplementaci dětí a dospívajících vitamínem D*. Česká pediatrická společnost. Retrieved April 20, 2021. Dostupné z: <https://www.pediatrics.cz/doporučený-postup-pro-suplementaci-vitaminu-d-v-pediatrici/>
4. De Biase I. (2016). Diagnosis, Treatment, and Clinical Outcome of Patients with Mitochondrial Trifunctional Protein/Long-Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Morava E., Baumgartner M., Patterson M., Rahman S., Zschocke J., Peters V. (eds) *JIMD Reports, Volume 31. JIMD Reports, vol 31*. Springer, Berlin, Heidelberg. Dostupné z: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F8904\\_2016\\_558](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F8904_2016_558)
5. Dusse, L. M., Alpoim, P. N., Silva, J. T., Rios, D. R., Brandão, A. H., & Cabral, A. C. (2015). Revisiting HELLP syndrome. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 451(Pt B), 117–120. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.024>
6. Elleder, M.(b.r.). Stavý vedoucí k patologické akumulaci lipidů – steatosy. *Přepřacovaný text skript Biologie a patologie buňky I z roku 1997*. Dostupné z: <https://www1.lf1.cuni.cz/udmp/web2/cell/steatozy/steatozy.htm>
7. Fahnehjelm, K.T., Liu, Y., Olsson, D., Amrén, U., Bieneck Haglind, C.H., Holmström, G. ...Nordenström A. (2016). Most patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency develop pathological or subnormal retinal function. *Acta Paediatrica vol. 105* (12), p. 1451-146. <https://doi.org/10.1111/apa.13536>
8. Fernandes, J., Saudubray, J.-M., van den Berghe, G., & Walter, J. H. (2008). *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch* (4. vydání). Springer.
9. Florianková, M. (2016). Nutriční péče o pacienty s DMP metabolismu mastných kyselin. Společnost pro výživu. Retrieved April 27, 2021. Dostupné z: [https://www.vy-zivaspol.cz/wp-content/uploads/2016/10/DMP\\_tuky\\_SKVIMP2016.pdf](https://www.vy-zivaspol.cz/wp-content/uploads/2016/10/DMP_tuky_SKVIMP2016.pdf)
10. Floriánková, M., Bláhová, Š., Pencová, M., Honzík, T., & Ješina, P. (2018). Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu. *Česko-slovenská pedi-*

- atrie*, 73(6), 395-407. Dostupné z: <https://ulbld.lf1.cuni.cz/file/3642/dedicne-metabolicke-poruchy-nutricni-aspekty.pdf>
11. Fontána, J., & Lavříková, P. (2012). *Přeměna látek a energie v buňce: Odbourávání a syntéza glukózy*. *Funkce buněk a lidského těla*. Retrieved June 17, 2021. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/9-odbouravani-a-synteza-glukozy/>
  12. Fontána, J., & Lavříková, P. (2012). *Přeměna látek a energie v buňce: Odbourávání lipidů a metabolismus ketolátek*. *Funkce buněk a lidského těla*. Retrieved June 17, 2021. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/ii-premena-latek-a-energie-v-bunce/11-odbouravani-lipidu-a-metabolismus-ketolatek/>
  13. Fraser, H., Geppert, J., Johnson, R., Johnson, S., Connock, M., Clarke, A.,... Stinton, C. (2019). Evaluation of earlier versus later dietary management in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(258). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1226-y>
  14. Gillingham MB, Elizondo G, Behrend A, Matern D, Schoeller DA, Harding CO. ... Purnell JQ. Higher dietary protein intake preserves lean body mass, lowers liver lipid deposition, and maintains metabolic control in participants with long-chain fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):857-869. <https://doi.org/10.1002/jimd.12155>
  15. Grofová, Z. (2010). Mastné kyseliny. *Medicína pro praxi*, 7(10), 388-390. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/10.pdf>
  16. Haglind, C. B., Stenlid, M. H., Ask, S., Alm, J., Nemeth, A., Döbeln, U. ... Nordenström, A. (2012). Growth in Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Reports*. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_164](https://doi.org/10.1007/8904_2012_164)
  17. Heilman, J. (2010). *RhabdoUrine* [obrázek]. Wikimedia Commons. Retrieved June 16, 2021. Dostupné z: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:RhabdoUrine.JPG>
  18. Hnízdil, L., Procházková, I., Jedlička, V., Žák, J., Kalač, J., Wechsler, J. ... Čapov, I. (2013). Adenom přštítného tělíska. *Onkologie*, 7(5), 252-255. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/05/12.pdf>
  19. Houten, S. M., & Wanders, R. J. A. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(5), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>
  20. Holeček, M. (2016). *Regulace metabolismu základních živin u člověka* (2. vydání). Karolinum.
  21. Honzík, T. (2011). Klinické příznaky dědičných metabolických poruch u dětí. *Pediatrica pro praxi*, 12(5), 314-319. Dostupné z: [https://www.pediatricapropraxi.cz/artkey/ped-201105-0006\\_Klinicke\\_priznaky\\_dedicnych\\_metabolicky\\_poruch\\_u\\_deti.php](https://www.pediatricapropraxi.cz/artkey/ped-201105-0006_Klinicke_priznaky_dedicnych_metabolicky_poruch_u_deti.php)

22. Honzík, T. (2018). Editorial: Dědičné poruchy metabolismu dětského věku. *Česko-slovenská pediatrie*, 73(6), 347. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2018-6-8/editorial-dedicne-poruchy-metabolismu-det-skeho-veku-107006>
23. Honzík, T., & Zeman, J. (2013). *Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku*. Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.
24. Honzík, T., & Zeman, J. (2016). *Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách*. Mladá fronta.
25. Horák, P. (2019). Nedostatek vitamínu D a jeho zdravotní dopady. *Vnitřní lékařství*, 65(11), 724-727. <https://doi.org/10.36290/vnl.2019.128>
26. Immonen, T., Turanlahti, M., Paganus, A., Keskinen, P., Tyni, T. & Lapatto, R., (2016). Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatrica*, vol. 105 (5), p. 549-554. <https://doi.org/10.1111/apa.13313>
27. Kang, E., Kim, Y. M., Kang, M., Heo, S. -H., Kim, G. H., Choi, ... Lee, B. H. (2018). Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatrics*, 18 (103). <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1069-z>
28. Kašparová, M. (2013). *MCT - tuky u zdravých a nemocných jedinců* (Bakalářská práce, Masarykova univerzita, Lékařská fakulta v Brně). Dostupné z: [https://is.muni.cz/th/dou7t/Kasparova\\_MCT\\_tuky\\_u\\_zdravych\\_a\\_nemocnych\\_jedincu.pdf](https://is.muni.cz/th/dou7t/Kasparova_MCT_tuky_u_zdravych_a_nemocnych_jedincu.pdf)
29. Knottnerus, S., Bleeker, J. C., Wüst, R., Ferdinandusse, S., IJlst, L., Wijburg, F. A. ... Houtkooper, R. H. (2018). Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 19(1), 93–106. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9448-1>
30. Knowles, J. A., Dimopoulos, I. S., & MacDonald, I. M. (2019). Retinal phenotype in a case of LCHAD/TFP deficiency with late-stage diagnosis. *Retinal cases & brief reports*, 13(3), 279-282. Dostupné z: [https://journals.lww.com/retinalcases/Abstract/2019/01330/RETINAL\\_PHENOTYPE\\_IN\\_A\\_CASE\\_OF\\_LCHAD\\_TFP.21.aspx](https://journals.lww.com/retinalcases/Abstract/2019/01330/RETINAL_PHENOTYPE_IN_A_CASE_OF_LCHAD_TFP.21.aspx)
31. Kolářová, H., & Honzík, T. (2018). Charakteristické klinické příznaky a laboratorní odchylky dědičných poruch metabolismu. *Česko-slovenská pediatrie*, 73(6), 348-364. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2018-6-8/charakteristicke-klinicke-priznaky-a-laboratorni-odchylky-dedicnych-poruch-metabolismu-107008>
32. Košťálová, E. (2017). Dědičné metabolické poruchy v ordinaci praktického lékaře - jak diagnostikovat? *Medicína pro praxi*, 14(2), 67-70. Dostupné z: [https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201702-0004\\_Dedicne\\_metabolicke\\_poruchy\\_v\\_ordinaci\\_praktickeho\\_lekare\\_8211\\_jak\\_diagnostikovat.php](https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201702-0004_Dedicne_metabolicke_poruchy_v_ordinaci_praktickeho_lekare_8211_jak_diagnostikovat.php)

33. Kožich, V., & Zeman, J. (2010). Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. *Postgraduální medicína*, 12(7), 793-800. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093>
34. Kubáčková, K., Arellanesová, A., Bajčiová, V., Čermák, J., Doležalová, P., Dostálová, T. ... Zeman, J. (2014). *Vzácná onemocnění v kostce*. Mladá Fronta.
35. Kübelbeck, A. (2020). *Autosomal recessive* [obrázek]. Commons Wikimedia. Retrieved June 10, 2021. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive\\_en\\_01.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Autorecessive_en_01.png)
36. Kučerová, I. (2010). Výživa v prevenci a v léčbě osteoporózy. *Interní medicína pro praxi*, 12(9), 450-453. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/09/15.pdf>
37. Lebl, J., Šumník, Z., Souček, O., Malcová, H., Maratová, K., Plešková, J. ... Wagenknecht, L. (2019). *Onemocnění skeletu u dětí*. Galén.
38. Lebl, J., Šumník, Z., Šnajderová, M., & Koloušková, S. (2012). Poruchy kalciofosfatového metabolismu. *Česko-slovenská pediatrie*, 67(4), 268-275. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2012-4/poruchy-kalciofosfatoveho-metabolismu-38842>
39. Ledvina, M., Stoklasová, A., & Cerman, J. (2009). *Biochemie pro studující medicíny* (2.vydání). Karolinum.
40. Magner, M., Ješina, P., Klement, P., Lorenčík, D., Vobruba, V., Zeman, J. ... Honzík, T. (2013). Význam časně diagnostiky dědičných metabolických poruch s manifestací v novorozeneckém věku. *Česko-slovenská pediatrie*, 68(1), 3-11. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2013-1/vyznam-casne-diagnostiky-dedicnych-metabolickych-poruch-s-manifestaci-v-novorozeneckem-veku-39973>
41. Mareš, F. (2010). *Schéma patogeneze dědičných metabolických poruch* [obrázek]. Retrieved June 26, 2021. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Patogeneze\\_dedicnych\\_metabolickych\\_poruch.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Patogeneze_dedicnych_metabolickych_poruch.png)
42. Merritt 2nd, J. L., Norris, M., & Kanungo, S. (2018). Fatty acid oxidation disorders: *Annals of Translational Medicine*, 6(24), 473. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740404/>
43. Merritt 2nd, J. L., MacLeod, E., Jurecka, A., & Hainline, B. (2020). Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(4), 479–493. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09568-3>
44. Otová, B., & Mihalová, R. (2012). *Základy biologie a genetiky člověka*. Karolinum.
45. Tláskal, P., Hrstková, H., Schwartz, J., Fiala, J., & Balíková, M. (2013). Výživové zvyklosti českých školních dětí.: 2. část: Příjem energie a živin (s výjimkou vitaminů).

- Výživa a potraviny*, 68(6), 150-153. Dostupné z: <https://www.vyzivaspol.cz/vy-zivove-zvyklosti-ceskych-skolnich-deti-1-cast-vyber-potravin-a-vitaminy/>
46. Palička, V., Blahoš, J., & Býma, S. (2011). Osteoporóza: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. *Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře*. Dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/osteoporoz-2011-novelizace.pdf>
  47. Pešková, K., Chrastina, P., Bártl, J., Adam, T., Votava, F., Honzík, T. ... Kožich, V. (2018). Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice. *Česko-slovenská pediatrie*, 73(6), 390-394. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2018-6-8/novorozenecky-screening-dedicnych-metabolicky-poruch-v-ceske-republice-107101>
  48. Raval, D. B., Cusmano-Ozog, K. P., Ayyub, O., Jenevein, C., Kofman, L. H., Lanpher, B. ... Regier, D. S. (2017). Diagnosis of LCHAD/TFP deficiency in an at risk newborn using umbilical cord blood acylcarnitine analysis. *Mol Genet Metab Rep*, 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.11.007>
  49. *Referenční hodnoty pro příjem živin DACH*. (2019) (2. vydání). Společnost pro výživu.
  50. Roubík, L., Šindelář, M., Vašík, R., Šádek, M., Bureš, T., Pleváková, S.,... Trojovský, F. (2018). *Moderní výživa ve fitness a silových sportech*. Erasport.
  51. Rucki, Š., & Hrubá, E. (2014). Rhabdomyolýza jako projev vrozené poruchy energetického metabolismu u dvouletého chlapce. *Pediatrie pro praxi*, 15(1), 38-41. Dostupné z: [https://www.solen.cz/artkey/ped-201401-0010\\_Rhabdomyolyza\\_jako\\_projev\\_vrozene\\_poruchy\\_energetickeho\\_metabolizmu\\_u\\_dvouleteho\\_chlapce.php](https://www.solen.cz/artkey/ped-201401-0010_Rhabdomyolyza_jako_projev_vrozene_poruchy_energetickeho_metabolizmu_u_dvouleteho_chlapce.php)
  52. Samir. (2006). *LCHAD deficiency* [obrázek]. Wikipedia. Retrieved June 10, 2021. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/File:LCHAD\\_deficiency.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/File:LCHAD_deficiency.jpg)
  53. Shirley, M. (2020). Triheptanoin: First Approval. *Drugs*, 80, 1595-1600. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01399-5>
  54. Sobotka, L. (2003). Parenterální výživa a systémy all-in-one. *Remedia*, 13(5), 345-352. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Clanky/Aktuality/Parenteralni-vyziva-a-systemy-all-in-one/6-E-dT.magarticle.aspx>
  55. SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv. (2020). *UX007 (TRIHEPTANOIN)*. Retrieved June 30, 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0232466&tab=charges>
  56. Svačina, Š., Hainerová, I., Bretšnajdrová, A., Broulík, P., Češka, R., Dusilová Sulková, S. ... Živný, J. (2010). *Poruchy metabolismu a výživy*. Galén.
  57. Šťastná, S. (2008). Laboratorní diagnostika dědičných metabolických poruch: aneb, co by měl praktický lékař vědět o dědičných metabolických poruchách a

- možnostech jejich diagnostiky. *Medicína pro praxi*, 5(6), 274-276. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/06/10.pdf>
58. Tomíška, M. (2018). *Výživa onkologických pacientů*. Mladá fronta.
59. Velíšek, J., & Hajšlová, J. (2009). *Chemie potravin* (Rozš. a přeprac. 3. vyd). OSSIS.
60. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, 6 ze dne 31.května, (2016). Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/12065/36107/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%206-2016.pdf>
61. Vignerová, J., Riedlová, J., Bláha, P., Kobzová, J., Krejčovský, L., Brabec, M...Hrušková, M.(2006) *6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001, Česká republika: souhrnné výsledky = 6th Nation-wide anthropological survey of children and adolescents 2001, Czech Republic : summary results*. Praha: Přírodovědecká fakulta UK, 2006. Dostupné z: <http://kramerius.medvik.cz/search/i.jsp?pid=uuid:MED00154544>
62. Vignerová, J. (2008). *Růstové grafy*. SZÚ. Retrieved April 21, 2021. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/program-rustove-grafy-ke-stazeni>
63. Vokurka, M., Kofránek, J., Maršálek, P., Maruna, P., Nečas, E., Šulc, K. ... Živný, J. (2018). *Patofyziologie pro nelékařské směry* (4. vydání). Karolinum.
64. Votava, F., Kožich, V., Chrastina, P., Pešková, K., Adam, T., Friedecký, D., ... Skalická, V. (2014). Výsledky rozšířeného novorozeneckého screeningu v České republice. *Česko-slovenská pediatrie*, 69(2), 77-86. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-pediatrie/2014-2/vysledky-rozsireneho-novorozeneckeho-screeningu-v-ceske-republice-49325>
65. Wajner, M., & Amaral, A. U. (2016). Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Bioscience reports*, 36(1). <https://doi.org/10.1042/BSR20150240>
66. Zlatohlávek, L., Anderlová, K., Hubáček, J. A., Klempíř, J., Karbanová, M., & Kravarová, E. (2019). *Klinická dietologie a výživa*. Current Media.



## 8. Seznam příloh

### 8.1. Příloha 1: Seznam tabulek

**Tabulka 1:** *Skupiny dědičných poruch metabolismu s nejvyšším výskytem v populaci*

**Tabulka 2:** *Příklady některých klinických situací suspektních pro DMP*

**Tabulka 3:** *Nejčastější příčiny dekompenzace metabolického onemocnění*

**Tabulka 4:** *Přehled vybraných vyšších mastných kyselin*

**Tabulka 5:** *Obsah mastných kyselin v některých tucích a olejích (v %)*

**Tabulka 6:** *Přehled definovaných dědičných poruch mitochondriální oxidace MK*

**Tabulka 7:** *Klinické příznaky u 19 pacientů s LCHAD/MTP sledovaných v ambulanci Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN a 1.LF UK (nyní Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu) od roku 1994*

**Tabulka 8:** *Potřeba glukózy při akutní léčbě pacientů s deficitem LCHAD*

**Tabulka 9:** *Aktuální potřeba glukózy při infuzní léčbě pacientů před chirurgickými výkony*

**Tabulka 10:** *Faktory ovlivňující pevnost kostí*

**Tabulka 11:** *Doporučené denní dávky vápníku na den dle věkových kategorií*

## **8.2. Příloha 2: Seznam obrázků**

**Obrázek 1:** *Podstata metabolických chorob suspektních pro DMP*

**Obrázek 2:** *Schéma mitochondriální oxidace mastných kyselin*

**Obrázek 3:** *Beta-oxidace a MTP s LCHAD deficitem*

**Obrázek 4:** *Autosomálně recesivní dědičnost*

**Obrázek 5:** *Schéma Patologie rhabdomyolýzy a vzorek moči při akutní rhabdomyolýze*

**Obrázek 6:** *Schéma regulace kalcémie*

### **8.3. Příloha 3: Seznam grafů**

**Graf 1:** *Počet pacientů s deficitem LCHAD/MTP dle pohlaví a věku*

**Graf 2:** *Pacienti zachyceni NS nebo SS dle věku*

**Graf 3:** *Rozdělení pacientů dle věku a deficitu LCHAD nebo MTP*

**Graf 4:** *Výsledky antropometrie pomocí BMI u dětí nad 2 roky věku.*

**Graf 5:** *Výsledky antropometrie pomocí hmotnosti k délce u dětí do 2 let.*

**Graf 6:** *Příjem vápníku ve stravě pacientů v porovnání s RDI.*

**Graf 7:** *Pacienti suplementující vápník -jejich denní příjem vápníku a porovnání s RDI.*

**Graf 8:** *Zdroje vápníku v dietě u pacientů, kteří dosáhli RDI Ca a porovnání s RDI Ca.*

**Graf 9:** *Laboratorní hodnoty koncentrace 25 – OHD v séru.*

**Graf 10:** *Pacienti suplementující vitamín D.*

**Graf 11:** *Laboratorní hodnoty hladiny vápníku v séru.*

**Graf 12:** *Laboratorní hodnoty fosforu v séru.*

**Graf 13:** *Laboratorní hodnoty PTH v krvi pacientů.*

**Graf 14:** *Laboratorní hodnoty ALP.*

**Graf 15:** *Zhodnocení energetického příjmu pacientů.*

**Graf 16:** *Skupina pacientů s normálním proporčním percentilem (25.-75. percentil) s CEP v % doporučeného či ordinovaného příjmu*

**Graf 17:** *Robustní skupina pacientů a pacienti s nadváhou s CEP v %/den vč. ordinovaného/DACH příjmu*

**Graf 18:** *Obézní skupina pacientů s CEP v %/den vč. ordinovaného/DACH příjmu*

**Graf 19:** *Příjem LCT tuku v % z CEP pacienta.*

**Graf 20:** *Skutečný příjem LCT tuku v % lékařem ordinovaného příjmu*

**Graf 21:** *Příjem MCT tuku v % z CEP pacienta.*

**Graf 22:** *Příjem MCT tuku v % v porovnání s ordinací lékaře*

**Graf 23:** *Příjem sacharidů v % z CEP pacienta.*

## 8.4. Příloha 4: Žádost o povolení výzkumného šetření ve VFN na KPDMP

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

Vedoucí lékař Metabolického centra  
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF a VFN  
Ke Karlovu 2  
128 00 Praha 2

V Praze, dne 6.1.2021

### VĚC: Žádost o povolení výzkumného šetření ve VFN v Praze na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu

Vážený pane docente,  
jmenuji se Ellen Ondrová a jsem studentkou 3. ročníku bakalářského studijního programu Nutriční terapeut, kombinované formy, 1. LF UK v Praze.

Dovoluji si Vás požádat o povolení výzkumného šetření v Metabolickém centru KPDPM, jež by mělo být součástí mé závěrečné bakalářské práce na téma „Příjem vápníku u pacientů s poruchou  $\beta$ -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem“.

Cílem této práce je zjistit příjem vápníku u pacientů s deficitem LCHAD a MTP.

Součástí výzkumu bude nahlížení do zdravotnické dokumentace pacientů, sběr klinických dat, laboratorních markerů metabolismu vápníku a nutriční propočty zaznamenaných jídelníčků.

Závěrečná práce je zpracována pod odborným vedením klinické nutriční terapeutky KPDPM Mgr. Marcely Floriánkové.

Výsledky šetření Vám ráda poskytnu.

Prosíme o sdělení Vašeho rozhodnutí.

S pozdravem

Ellen Ondrová  
BNT kombi 3. ročník

Mgr. Marcela Floriánková- Nutriční terapeut specialista  
Oddělení nutričních terapeutů  
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu  
Ke Karlovu 2, Praha 2  
Tel.: +420 224 967 761

Vyjádření vedení instituce:

- Souhlasím  
 Nesouhlasím

Datum: 15 -01- 2021

Podpis a razítko

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.  
vedoucí lékař Metabolického centra KPDPM