

# Fenilketonurija i rizik od pretilosti

---

**Zorić, Kristina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:109404>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Kristina Zorić**  
0058217900

# **FENILKETONURIJA I RIZIK OD PRETILOSTI**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove dijetoterapije

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Zagreb, 2023.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

## Fenilketonurija i rizik od pretilosti

Kristina Zorić, 0058217900

### Sažetak:

Fenilketonurija je metabolička nasljedna bolest, koju karakterizira poremećaj metabolizma fenilalanina, a za čiju je kontrolu i prevenciju simptoma potrebna cjeloživotna primjena posebnog režima prehrane. Glavna karakteristika djeteta je prehrana s niskim udjelom proteina. Unutar populacije oboljelih prevalencija pretilosti je u stalnom porastu. Cilj ovog rada je istražiti povezanost dijetoterapije fenilketonurije i povećane prevalencije pretilosti kod oboljelih. Naglasak je stavljen na prehrambene obrasce koji su potencijalni rizični čimbenici za razvoj pretilosti. Iako s obzirom na postojeću literaturu nije moguće otkriti glavni razlog visoke prevalencije pretilosti kod oboljelih od fenilketonurije, većina istraživanja usmjerila se na sljedeće nutritivne obrasce kao rizične: povećani unos ugljikohidrata i to uglavnom iz nutritivno siromašnijih izvora, nedovoljna konzumacija proteinskih pripravaka koji pružaju osjećaj sitosti i smanjuju potrebu za drugom energijski bogatijom hranom te slabo praćenje nutritivnih preporuka ulaskom u adolescenciju radi veće slobode u pripremi hrane i pritiska društva.

**Ključne riječi:** fenilketonurija, pretilost, dijetoterapija, fenilalanin, proteinski pripravci

**Rad sadrži:** 23 stranice, 3 slike, 1 tablicu, 37 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Datum obrane:** 11. rujan 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry  
Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

### Phenylketonuria and Obesity Risk

Kristina Zorić, 0058217900

#### Abstract:

Phenylketonuria is a genetic metabolic disorder, characterised by abnormal phenylalanine metabolism, for whose control and prevention of symptoms, a specific lifetime diet needs to be followed. Main characteristic of dietotherapy is low protein intake. The aim of this paper is to discover the connection between phenylketonuria dietotherapy and increased prevalence of obesity in those suffering from this condition. The emphasis is placed on nutritional patterns which potentially lead to development of obesity. Although by reviewing literature it is hard to pinpoint the exact cause of high prevalence of obesity of population with phenylketonuria, majority of researchers focus on following patterns as the critical ones: increased carbohydrate intake (usually from nutritionally poor food), inadequate consumption of protein substitutes which offer a feeling of satiety and decrease the consumption of more energy dense food and low consistency with nutritional recommendations during adolescence due to bigger freedom in food preparation and social pressure.

**Keywords:** phenylketonuria, obesity, dietotherapy, phenylalanine, protein substitutes

**Thesis contains:** 23 pages, 3 figures, 1 table, 37 references

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** Ivana Rumora Samarin, PhD, Assistant Professor

**Thesis defended:** September 11<sup>th</sup>, 2023

## Sadržaj

1.UVOD .....	1
<b>2.TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>2</b>
2.1. FENILKETONURIJA.....	2
<b>2.1.1. POVIJESNI PREGLED</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2. ETIOLOGIJA</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3. EPIDEMIOLOGIJA</b>	<b>4</b>
<b>2.1.4. KLASIFIKACIJA</b>	<b>4</b>
<b>2.1.5. DIJAGNOSTICIRANJE</b>	<b>5</b>
<b>2.1.6. KLINIČKA SLIKA</b>	<b>6</b>
<b>2.2. DIJETOTERAPIJA FENILKETONURIJE.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.1. DOJENČAD S FENILKETONURIJOM</b>	<b>9</b>
<b>2.2.2. PROTEINSKI PRIPRAVCI</b>	<b>10</b>
<b>2.3. RIZIK OD PRETILOSTI.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA POJAVU PRETILOSTI KOD OBOLJELIH</b>	<b>12</b>
<b>2.3.2. PREVALENCIJA PRETILOSTI</b>	<b>15</b>
<b>2.3.3. PREVENCIJA PRETILOSTI</b>	<b>16</b>
<b>3.ZAKLJUČCI.....</b>	<b>18</b>
<b>4.POPIS LITERATURE.....</b>	<b>19</b>

## 1. UVOD

Fenilketonurija (PKU) je genetska metabolička bolest koja se javlja kao posljedica deficijencije enzima fenilalanin hidroksilaze koja prevodi aminokiselinu fenilalanin u tirozin. Ukoliko se bolest ne kontrolira, manjak enzima rezultira nakupljanjem fenilalanina u krvi, a ovo stanje je opasno jer rezultira brojnim popratnim stanjima, od kojih su najčešća: intelektualne teškoće, mikrocefalija, tremori te psihijatrijski poremećaji.

Fenilalanin (PHE) je aminokiselina prirodno prisutna u svim namirnicama, posebice onima koje su bogate proteinima pa je iz ovog razloga osnovna metoda liječenja fenilketonurije primjena posebne prehrane kako se ne bi prelazile dozvoljene vrijednosti koncentracije fenilalanina u krvi, čime se oboljelima omogućava normalan razvoj i kontroliranje bolesti.

Obrazac prehrane za oboljele od PKU je vrlo specifičan jer zahtjeva striktno praćenje koncentracije fenilalanina u krvi i ograničava unos velikog broja namirnica uz nužnu konzumaciju specifičnih proteinskih pripravaka, radi zadovoljavanja dnevne potrebe organizma za aminokiselinama.

Cilj ovog rada je istražiti postoji li kod oboljelih od fenilketonurije povećani rizik od pojave pretilosti i koji je razlog toj pojavnosti. Pošto je glavni princip liječenja bolesti dijetoterapija, rad sadrži kratki pregled literature koja se bavi proučavanjem prehrambenih obrazaca koji su potencijalno rizični čimbenik za razvoj pretilosti, kako bi se njihovom regulacijom, odnosno intervencijom u prehrambene obrasce, smanjila pojava pretilosti kod oboljelih, a čime bi se spriječilo nastajanje brojnih drugih kroničnih oboljenja koji se javljaju kao rezultat pretilosti te povećala se kvaliteta života oboljelih.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. FENILKETONURIJA

Fenilketonurija je nasljedna bolest koju karakterizira greška u metabolizmu aminokiseline fenilalanin. Fenilalanin je jedna od esencijalnih aminokiselina potrebnih za normalno funkcioniranje organizma. Nalazi se u majčinom mlijeku te u većini namirnica bogatih proteinima kao što su: meso, riba, mlijeko, jaja, soja, mahunarke i orašasti plodovi. Također ga pronalazimo u namirnicama koje sadrže umjetni zaslađivač aspartam, a to su uglavnom gazirani napitci i konditorski proizvodi. Manji dio fenilalanina služi za sintezu proteina ili reakciju fenilalanin transaminaze čime nastaje fenilpiruvat. Većina fenilalanina razgrađuje se pomoću enzima fenilalanin hidroksilaze koja se nalazi u najvećoj mjeri u jetri, ali ju pronalazimo i u bubrezima i gušterači (Elhawary i sur., 2022). Hidroksilacijom fenilalanina ljudski organizam sintetizira ne-esencijalnu aminokiselinu tirozin. Za provođenje reakcije potreban je i kofaktor tetrahidrobiopterin te molekularni kisik. Jedan atom kisika hidroksilira fenilalanin u tirozin, a drugi se ugrađuje u vodu. Reakcija se odvija isključivo u smjeru nastajanja tirozina. Iz tog razloga, manjak fenilalanina ne može se nadoknaditi povećanom koncentracijom tirozina. Također, iako tirozin pripada grupi ne-esencijalnih aminokiselina, njegova koncentracija ovisi o dostupnosti fenilalanina, u uvjetima manjka fenilalanina on postaje uvjetno esencijalna aminokiselina (Møller i sur., 2000). Tirozin je prekursor u sintezi katekolamina (dopamin, adrenalin i noradrenalin), tiroidnih hormona (tiroksin i trijodtironin) i melanina.

U slučaju nedostatka enzima fenilalanin hidroksilaze ili njegove nedostatne aktivnosti dolazi do prekomjernog nakupljanja fenilalanina, a ne dolazi do nastanka tirozina što posljedično rezultira time da ne nastaju ni metaboliti kojima je tirozin prekursor (slika 1).



Slika 1. Metabolizam fenilalanina (vlastita fotografija)

### 2.1.1. Povijesni pregled

Norveški pedijatar i kemičar Asbjørn Følling zaprimio je 1934. godine dva pacijenta s mentalnom retardacijom te je u uzorku urina uočio prisutnost fenilpiruvične kiseline. Følling je zaključio da je fenilalanin iz prehrane odgovoran za prisutnost fenilpiruvične kiseline. Otkriće je vrlo brzo rezultiralo zanimanjem mnogobrojnih znanstvenika koji su svoj rad posvetili proučavanju ovog stanja, koje je ubrzo dobilo ime fenilketonurija (Woolf i Adams, 2020).

Do velikog napretka u istraživanju bolesti došlo je zahvaljujući liječniku Louisu Woolfu, koji je 1951. godine objavio svoja istraživanja i zaključke o uzroku nastanka fenilketonurije te je kao metodu liječenja predložio primjenu prehrane sa smanjenim udjelom fenilalanina. Ubrzo nakon objave istraživanja, u suradnji s još nekoliko liječnika započelo je prvo liječenje fenilketonurije dijetoterapijom (Alonso-Fernández, 2020). Pacijent je bila dvogodišnja djevojčica rođena bez poteškoća i uočljivih abnormalnosti, no ubrzo je postalo jasno da zaostaje u razvoju te je zaprimljena u bolnicu. Djevojčica nije imala tjelesne anomalije, ali nije stajala ni pričala i pokazivala je ponašanje karakteristično pacijentima s intelektualnim poteškoćama. Terapija se sastojala od namirnica sa smanjenim udjelom fenilalanina i hidrolizata kazeina bez fenilalanina. Nakon deset mjeseci primjene modificirane prehrane, počelo se uočavati značajno poboljšanje u razvoju pacijentice, no nije bilo moguće potvrditi je li uzrok promijenjena prehrana ili je djevojčica kasnila u razvoju te bi se ove promjene desile unatoč posebnoj prehrani. Iz tog razloga, liječnici su u dnevnu dozu hidrolizata kazeina, koje je pacijentica primala, dodali 5 g fenilalanina kako bi postigli vrijednosti fenilalanina koje bi djevojčica unosila prehranom bez restrikcija i nakon samo nekoliko dana kod pacijentice su uočeni obrasci ponašanja vidljivi prije početka liječenja, što je dovelo do zaključka da je višak fenilalanina odgovoran za mentalne poteškoće pacijenata s fenilketonurijom (Green, 2021).

### 2.1.2. Etiologija

Fenilketonurija je autosomno recesivna nasljedna bolest što znači da je za njezin razvoj potrebno da se u obje kopije gena nalazi patogena varijanta sekvence, odnosno, da oba roditelji budu nositelji (Dević Pavlić i sur., 2021). Gen za fenilalanin-hidroksilazu (PAH, engl.



*Phenylalanine Hydroxylase Gene*) nalazi se na 12. kromosomu, a prema podacima iz PAHvdb baze podataka otkriveno je 2208 različitih mutacija gena za PAH (PAHvdb, 2023).

Gotovo svi slučajevi fenilketonurije uzrokovani su mutacijama na genu za PAH ili potpunim odsustvom istoga. Ostatak slučajeva posljedica je poremećaja metabolizma kofaktora tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) (Elhawary i sur., 2022).

### 2.1.3. Epidemiologija

Prevalencija fenilketonurije je 1 : 23,930 živorođene djece te globalno oko 0,45 milijuna osoba boluje od ove bolesti. Najviša je u Europi te nekim državama bliskog istoka. Prosječna prevalencija u Europi iznosi 1 : 10 000, pri čemu prednjači Italija s prevalencijom od 1 : 4 000, što je najviša prevalencija i u odnosu na ostale države iz kojih su dobiveni validni podaci. Značajno bolja situacija je u državama sjeverne Europe, a posebno u Finskoj gdje je fenilketonurija dijagnosticirana tek jednom djetetu na 120 000 živorođenih. Najniža prevalencija je u azijskim zemljama, a posebice u Japanu (1 : 125 000) i Tajlandu (1 : 227 273). Prevalencija u Hrvatskoj iznosi 1 : 8 333, što je nešto iznad prosjeka Europe, ali odgovara prosječnim podacima za ostale države središnje i istočne Europe (Hillert i sur., 2020).

Unutar granica države također su uočene su razlike u broju oboljelih pa je tako incidencija u Hrvatskom zagorju oko 1 : 3 500 što je znatno više nego u Dalmaciji gdje iznosi 1 : 15 500 (Zschocke i sur., 2003).

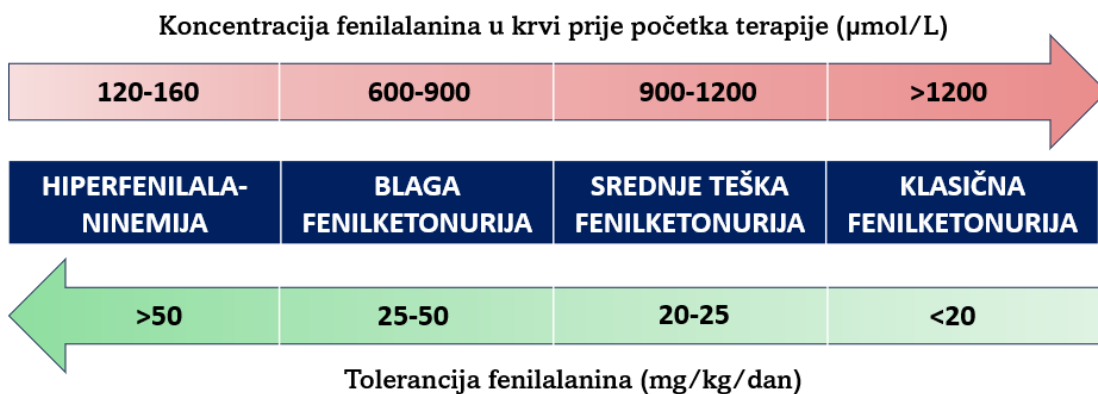
### 2.1.4. Klasifikacija

Pošto se fenilketonurija javlja kao posljedica velikog broja različitih mutacija gena za PAH ili zbog potpunog odsustva enzima, aktivnost PAH i koncentracije fenilalanina u krvi razlikuju se od pojedinca do pojedinca.

Postoji nekoliko različitih metoda koje se koriste za klasificiranje fenilketonurije, a jedna od najčešće korištenih je mjerenje koncentracije fenilalanina u krvi (Phe izražene u  $\mu\text{mol/L}$ ) prije početka terapije. Sukladno dobivenim vrijednostima, razlikujemo: klasičnu fenilketonuriju (Phe > 1200  $\mu\text{mol/L}$ ), srednje tešku (Phe 900 - 1200  $\mu\text{mol/L}$ ), blagu (600 - 900  $\mu\text{mol/L}$ ) te hiperfenilalaninemiju (120 - 600  $\mu\text{mol/L}$ ) (Blau i sur., 2011).

Više od polovice oboljelih, čak njih 62 %, boluje od klasične fenilketonurije, 16 % je slučajeva hiperfenilalaninemije, dok ostatak otpada na srednje tešku i blagu fenilketonuriju. Postoje

manje razlike ovisno o državama, pa tako u Hrvatskoj gotovo 68 % oboljelih ima klasičnu fenilketonuriju, oko 19 % srednju ili blagu, a 13 % boluje od hiperfenilalaninemije. Zanimljivo je da Italija, koja ima visoku prevalenciju fenilketonurije, ima jedan od najnižih postotaka oboljelih s klasičnom fenilketonurijom u Europi koji iznosi 39 %, dok se veliki broj slučajeva (36,6 %) klasificira kao hiperfenilalaninemija. Unatoč visokoj zastupljenosti navedene metode, njena manjkavost je ovisnost koncentracija fenilalanina u krvi o vremenu kada je testiranje provedeno, katabolizmu i prehranbenom režimu te se iz tog razloga sve češće pribjegava ostalim metodama (Hillert i sur., 2020). Druga vrlo zastupljena metoda klasifikacije je tolerancija na fenilalanin. Tolerancija fenilalanina predstavlja maksimalnu dnevnu količinu fenilalanina koju pacijent podnosi bez povećanja koncentracije fenilalanina u krvi iznad referentne vrijednosti. Klasifikacija se obično provodi na djeci u dobi od pet godina, a podjela je na: klasičnu fenilketonuriju (pacijenti podnose manje od 20 mg/kg/dan), srednju (20 - 25 mg/kg/dan), blagu (25 – 50 mg/kg/dan) te hiperfenilalaninemiju u kojoj pacijenti mogu podnijeti dnevni unos fenilalanina veći od 50 mg/kg (slika 2) (Hillert i sur., 2020).



**Slika 2.** Klasifikacija fenilketonurije (vlastita fotografija)

### 2.1.5. Dijagnosticiranje

Pošto je fenilketonurija nasljedna progresivna bolest, od važnosti je da se dijagnoza postavi u prvim danima života radi primjene odgovarajuće terapije i sprečavanja posljedica za zdravlje i život djeteta. Novorođenački probir je metoda kojom se novorođenčad testira na pojedine prirodne bolesti metabolizma, uključujući fenilketonuriju. U Republici Hrvatskoj novorođenački probir počeo se provoditi 1978. godine, dok je 1986. godine uveden kao

obavezna mjera zdravstvene zaštite, a metoda kojom se provodi testiranje je Guthier-ov test (Ramadža i sur., 2013). Test se temelji na inhibiciji rasta *Bacillus subtilis*, bakterije kojoj je za rast potreban fenilalanin. U novije vrijeme za novorođenački probir koristi se metoda tandemskog spektrometra masa. Ova metoda omogućila je testiranje na veći broj prirođenih metaboličkih bolesti iz jednake količine uzorka krvi. Također, metoda osigurava veću specifičnost i osjetljivost probira na fenilketonuriju (Tarini, 2007).

U Hrvatskoj se probir danas provodi pomoću metode tandemskog spektrometra masa, na način da se djetetu 48 do 72 sata nakon rođenja uzme uzorak suhe krvi iz pete te nanese na filtar papir kartice za neonatalni probir. Ukoliko je test negativan roditeljima se ne dostavljaju rezultati testa, a ukoliko je test pozitivan upućuje se poziv roditeljima na ponovno testiranje krvi i dodatne provjere, radi isključivanja, odnosno potvrđivanja dijagnoze fenilketonurije. U vremenskom periodu od početka provođenja probira u Hrvatskoj (na fenilketonuriju, ali i konetalnu hipotireozu) do kraja 2022. godine bolesti su otkrivene u preko 500 novorođenčadi (KBC Zagreb, 2017). Time je djeci pružena prilika za pravovremenu primjenu odgovarajućih prehrambenih smjernica, što će im omogućiti povoljniji ishod bolesti, pravilniji rast i razvoj i posljedično dovesti do poboljšanja kvalitete života.

#### 2.1.6. Klinička slika

U prošlosti je bilo znatno teže prepoznati fenilketonuriju pošto nije postojala specifična klinička slika koja bi pomogla pripisivanju karakterističnih simptoma fenilketonuriji. Danas je bolest znatno bolje istražena i objašnjena, a rano dijagnosticiranje omogućava pravovremeni početak liječenja i ublažavanje, odnosno izbjegavanje simptoma koji se javljaju kao posljedica bolesti.

Najčešći ishod bolesti je razvitak mentalne retardacije. Neliječeni pacijenti pokazuju različite probleme u ponašanju kao što su anksioznost, hiperaktivnost i stereotipija. Pacijenti s rano liječenom fenilketonurijom imaju normalni kvocijent inteligencije, iako neka istraživanja pokazuju manje razlike u odnosu na braću i sestre bez dijagnoze fenilketonurije, tj. nešto niži kvocijent inteligencije (Strisciuglio i Concolino, 2014). Osim toga, oboljeli od fenilketonurije pokazuju nešto lošije izvršne funkcije nego braća i sestre (Sharman i sur., 2015).

Česti simptomi uključuju i neurološke znakove poput tremora i epilepsije. Prepoznatljivi fizički simptomi koji mogu biti posljedica fenilketonurije su: ekcemi, smanjena gustoća kose i pigmentacija irisa, mikrocefalija i poremećaj rasta. Valja istaknuti i specifičan miris na miševce,

koji potječe od fenilmlječne kiseline prisutne u urinu i znoju oboljelih radi alternativnog puta razgradnje fenilalanina (Strisciuglio i Concolino, 2014).

Najčešći komorbiditet koji se javlja kod odraslih s dijagnozom fenilketonurije je depresija. Visoka je i pojavnost hiperrefleksije te kinetičkog tremora koji, međutim, nemaju relevantan učinak na obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Kod djela oboljelih mogu se prepoznati i spore sakade (simultani pokreti oba oka kontroliranim frontalnim režanjem mozga).

## **2.2. DIJETOTERAPIJA FENILKETONURIJE**

Iako postoji nekoliko različitih pristupa liječenja fenilketonurije, osnovna metoda je primjena odgovarajuće prehrane odmah nakon postavljene dijagnoze čime će se ograničiti unos fenilalanina kako bi se spriječilo njegovo nakupljanje u organizmu. Od velike je važnosti odmah započeti s dijetoterapijom kako bi se oboljelima omogućio normalan razvoj. Dijeta je cjeloživotna te je potrebno nadzirati rast i razvoj djeteta i kontrolirati koncentracije fenilalanina u krvi.

MacDonald i sur. (2020) navode osnovne principe dijetoterapije fenilketonurije:

1. sprječavanje akumulacije fenilalanina u krvi (i mozgu) striktnim praćenjem prehranbenog unosa proteina, odnosno fenilalanina;
2. zamjena prirodnih proteina sa sintetskim proteinom ili mješavinom aminokiselina koji ne sadrže fenilalanin ili ga sadrže u vrlo malim količinama;
3. postizanje normalnog razvoja i nutritivnog statusa u čemu će pomoći pravilna, dobro uravnotežena prehrana, koja sadrži sve nutrijente i energiju; pri čemu se vitamini i mineralne tvari dodaju direktno u proteinsku zamjenu ili se uzimaju kao suplementi.

Pacijenti s fenilketonurijom moraju izbjegavati svu hranu bogatu proteinima, uključujući: meso, ribu, mliječne proizvode, kruh, orašaste plodove i sjemenke. Također, zabranjena je i konzumacija svih pića i hrane koje sadrže brašno, soju, pivo ili aspartam. Prehrana se bazira na nisko proteinskim namirnicama s malim udjelom fenilalanina (Giovannini i sur., 2012).

Hrana koja ne sadrži fenilalanin ili ga sadrži u vrlo malim količinama može se konzumirati bez vaganja i ograničenja. Gotovo svo voće i povrće sadrži male količine fenilalanina, ali radi se o

količinama koje ne utječu na koncentraciju fenilalanina u krvi pa konzumacija nije ograničena. Bitno je da se radi o voću i povrću koje sadrži fenilalanin u količini od  $< 75$  mg/100g.

Iznimka pravilu je krumpir. Iako nije namirnica bogata fenilalaninom i većina sorti ne sadrži više od 75 mg/100g, problem je potencijalna visoka dnevna konzumacija (MacDonald i sur., 2020). Iz tog razloga konzumacija nije zabranjena, ali svrstava se u kategoriju namirnica koje se moraju vagati kako bi se pratio unos fenilalanina i doprinos ukupnoj dnevnoj dozvoljenoj količini.

Ostale namirnice koje prirodno sadrže vrlo malo fenilalanina ili ga uopće ne sadrže su: ulja i masti (margarin, maslac i sva biljna ulja), šećer i zaslađivači, med i marmelada (MacDonald i sur., 2020).

Prema MacDonald i sur. (2023) neke od osnovnih preporuka za održavanje pravilne prehrane osoba s fenilketonurijom uključuju (slika 3):

1. Svakodnevno konzumirati proteinske pripravke bez fenilalanina raspoređene kroz dan u barem 3 jednaka serviranja. Ukoliko pripravak ne sadrži vitamine, mineralne tvari i dugolančane masne kiseline u preporučenim dnevnim dozama, potrebno je uvesti dodatnu suplementaciju ovih nutrijenata, s posebnim naglaskom na vitamin B<sub>12</sub>.
2. Konzumacija fenilalanina treba biti raspoređena kroz dan.
3. Voće i povrće s malim udjelom fenilalanina preporuča se konzumirati kroz 5 dnevnih serviranja, idealno raspoređeno tako da svaki obrok sadrži jedno serviranje (mjera jednog serviranja je šaka pacijenta).
4. Povećati unos vode pri konzumaciji proteinskih pripravaka.
5. Radi zadovoljavanja dnevnog energijskog unosa i raznolikosti prehrane, potiče se konzumacija posebne nisko proteinske hrane za oboljele od PKU kao što su pašta ili kruh.



**Slika 3.** Piramida pravilne prehrane oboljelih od fenilketonurije (prema MacDonald i sur, 2020)

### 2.2.1. Dojenčad s fenilketonurijom

Majčino mlijeko prirodno sadrži fenilalanin, ali unatoč tome ne postoje preporuke koje zabranjuju dojenje nakon postavljanja dijagnoze. Naime, nemamo precizne preporuke za dojenje dojenčadi oboljelih od fenilketonurije, ali većina istraživanja zagovara dojenje u kombinaciji s primjenom adaptiranih formula koje ne sadrže fenilalanin (Rocha i sur., 2013). Razlog tome su sve prednosti dojenja koje se odnose i na opću populaciju: majčino mlijeko omogućava sve potrebne nutrijente za rast i razvoj dojenčeta, vrijedan je izvor imunoglobulina i željeza, a također je važno i za emocionalno povezivanje majke i djeteta.

Kako bi se spriječilo prekomjerno nakupljanje fenilalanina, preporuča se majčino mlijeko u kombinaciji s adaptiranom formulom bez fenilalanina. Postoje dva načina primjene ovakvog hranjenja. Prva metoda je da se dojenče naizmjenice hrani majčinim mlijekom i adaptiranom formulom bez PHE, odnosno da jedno hranjenje dijete bude isključivo dojeno, a u idućem hranjenju primi adaptiranu formulu putem bočice. Drugi način je da se prilikom svakog hranjenja dojenčetu prvo da određena količina adaptiranog mlijeka, a zatim ga se nastavi dojiti do sitosti.

Zuvadelli i sur. (2022) na temelju rezultata svog istraživanja preporučuju primjenu druge metode, hranjenje određenom količinom adaptirane formule, a zatim nastavak dojenja do sitosti dojenčeta. Ova metoda omogućava ravnomjernu distribuciju proteina kroz vremenski period od dvadeset i četiri sata te osigurava djetetu blizak kontakt i zbližavanje s majkom.

Ukoliko je riječ o majci koja ne može ili ne želi dojiti, u adaptiranu formulu bez PHE dodaje se tvornički dojenački pripravak te se dijete hrani na bočicu.

### 2.2.2. Proteinski pripravci

Pripravci aminokiselina bez fenilalanina ključni su dio dijetoterapije oboljelih od fenilketonurije. Proteinski nadomjesci su sintetski proizvedeni izvori proteina koji omogućuju oboljelima sve aminokiseline potrebne za normalno funkcioniranje organizma, isključujući fenilalanin (Daly i sur., 2021). Osim aminokiselina, u pripravke se mogu dodati i masti, ugljikohidrati, vitamini i minerali (MacDonald i sur., 2020).

Od velike važnosti je uzimanje proteinskih pripravaka i radi dodatnog izvora tirozina koji je u slučaju fenilketonurije uvjetno esencijalna aminokiselina pa iz tog razloga postoji opasnost od potencijalnog deficita ove aminokiseline. Kako se potrebe za aminokiselinama razlikuju ovisno o životnoj dobi, razlikujemo pripravke namijenjene: mlađoj dojenčadi (period isključivog dojenja), starijoj dojenčadi (hranjenoj kombinacijom dojenja i ostalih namirnica), djeci i odrasloj populaciji (Yilmaz i sur., 2022).

Konsumacija proteinskih nadomjestaka trebala bi biti ravnomjerno raspoređena kroz dan kako ne bi dolazilo do naglih skokova koncentracije fenilalanina u plazmi te radi optimalne iskoristivosti fenilalanina za anaboličke procese (Daly i sur., 2021).

Proteinski nadomjesci osiguravaju od 52 % do 80 % ukupnog dnevnog unosa proteina (Yi i Singh, 2015).

Moguće je pronaći nadomjeske u obliku: praha, tableta, kapsula, napitka te pločica (MacDonald i sur., 2020).

### 2.3. RIZIK OD PRETILOSTI

U modernom svijetu u kojem živimo nemoguće je ne primijetiti rastući broj osoba s prekomjernom tjelesnom masom odnosno pretilošću. „Prekomjerna tjelesna masa ili pretilost definira se kao abnormalna ili ekscesivna akumulacija masnog tkiva koja predstavlja rizik za zdravlje” (WHO, 2021). Radi epidemije pretilosti unazad nekoliko desetaka godina Udruženje za pretilost (eng. *The Obesity Society*) 2008. godine definiralo je pretilost kao bolest. Točnije, radi se o kroničnoj bolesti koju može uzrokovati više različitih čimbenika. Posljedica pretilosti je prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje rezultira brojnim funkcionalnim i strukturnim abnormalnostima, a u konačnici dovodi do razvoja brojnih drugih kroničnih stanja te prerane smrti (Jastreboff i sur., 2019). Unatoč činjenici da je problem pretilosti globalno prepoznat i naporima pojedinaca, ali i organizacija da se problemu stane na kraj, pretilost je i dalje jedna od vodećih bolesti modernog društva.

Osnovni alat za procjenu uhranjenosti opće populacije i jedan od načina određivanja pretilosti je indeks tjelesne mase (ITM). Do mjere se dolazi tako da se tjelesna masa osobe u kilogramima podijeli s tjelesnom visinom izraženom metrima kvadratnim ( $\text{kg/m}^2$ ) (Arroyo-Johnson i Mincey, 2016).

Iako ITM ne mjeri direktno količinu masnog tkiva pa se kao takav ne može koristiti kao jedina metoda u procjeni pretilosti, ovo je vrlo jednostavna i cjenovno pristupačna metoda za utvrđivanje kategorije tjelesne mase. Prema rezultatima, razlikujemo 4 kategorije: nedovoljna tjelesna masa, odnosno pothranjenost ( $\text{ITM} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normalna tjelesna masa ( $\text{ITM} 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), prekomjerna tjelesna masa ( $\text{ITM} 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) i pretilost ( $\text{ITM} > 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) (CDC, 2022). Pretilost se dalje može podijeliti u podkategorije: pretilost tipa I ( $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$ ), tipa II ( $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$ ) i tipa III odnosno ekstremna pretilost ( $> 40 \text{ kg/m}^2$ ) (tablica 1) (Wharton i sur., 2020). Navedena metoda primjenjuje se za procjenu uhranjenosti odrasle populacije, a za djecu i adolescente princip određivanja se razlikuje, odnosno za procjenu se koriste percentilne krivulje.



**Tablica 1.** Klasifikacija uhranjenosti odrasle populacije prema indeksu tjelesne mase (Wharton i sur., 2020)

Klasifikacija		ITM (kg/m <sup>2</sup> )	
pothranjenost		< 18,5	
adekvatna tjelesna masa		18,5 – 24,9	
prekomjerna tjelesna masa (pred pretilost)		25,0 – 29,9	
pretilost	pretilost tipa I	≥ 30	30,0 – 34,9
	pretilost tipa II		35,0 – 39,9
	pretilost tipa III (ekstremna pretilost)		≥ 40

ITM - indeks tjelesne mase

Pretilost doprinosi razvoju mnogih drugih kroničnih bolesti, uključujući: kroničnu bubrežnu bolest, kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2 i nealkoholnu masnu jetru. Pretilost također promovira progresiju tumorskih stanica nekih karcinoma kao što su: karcinom dojke, hepatocelularni karcinom i pankreatični duktalni adenokarcinom.

Više čimbenika utječe na rizik od pretilosti, a možemo ih podijeliti na čimbenike na koje ne možemo utjecati kao što su genetske predispozicije i okolišni čimbenici te čimbenike na koje svjesno utječemo, uključujući tjelesnu aktivnost i prehranu. Kako je dijetoterapija osnovni princip liječenja fenilketonurije, a prehrana je individualni čimbenik koji ovisi o izboru pojedinca, razmotriti ćemo utječe li prehrana osoba s fenilketonurijom na rizik od pojave pretilosti.

### 2.3.1. Čimbenici koji utječu na pojavu pretilosti kod oboljelih

U novije vrijeme pojavili su se novi načini liječenja fenilketonurije, no osnovni princip je i dalje dijetoterapija. Iako nije potpuno jasno zašto se javlja pretilost kod oboljelih od PKU, može se naslutiti kako postoje određeni prehrambeni obrasci ili navike koji promoviraju pretilost. Postoji nekoliko potencijalnih čimbenika te ćemo u nastavku rado promotriti neke od njih.

Preporuke za pravilnu prehranu zdravih osoba u manjoj mjeri razlikuju se od države do države, no možemo govoriti o postotcima koji su unutar prosječnih granica za sve države. Prema WHO dnevne preporuke za unos masti iznose do 30 % ukupnog dnevnog energijskog unosa (WHO). Prosječna prehrana osoba koje se hrane omnivorskim načinom sadrži do 35 % energije iz masti dok je postotak kod osoba s fenilketonurijom niži i iznosi 20 do 25 % energije. Iz tog razloga, ostatak energije najčešće je nadomješten je ugljikohidratima pa je tako prehrana osoba s fenilketonurijom bogatija ugljikohidratima od prehrane prosječne zdrave osobe koja ne prati neki poseban oblik prehrane, odnosno dijetu (MacLeod i Ney, 2010).

Ukoliko se osvrnemo na prehrane smjernice za osobe s fenilketonurijom, povećan unos ugljikohidrata ne iznenađuje. Voće i povrće, koje je, izuzev krumpira, dozvoljeno u neograničenim količinama zbog malog udjela fenilalanina, od makronutrijenata sadrži gotovo isključivo ugljikohidrate. Također, pošto šećer ne sadrži fenilalanin njegova konzumacija nije rizična pa se tako može konzumirati i kandirano voće, marmelade, džemovi kao i kompoti. Nadalje, aspartam je zabranjen pa su konditorski proizvodi i napitci sa smanjenim udjelom energije zamijenjeni standardnim visoko energijskim napitcima i "slatkišima". Među namirnicama čija konzumacija nije ograničena nalaze se i tapioka i cassava brašno koja ne sadrže fenilalanin. Navedeni proizvodi imaju nizak udio vlakana, a veliki broj njih i visok glikemijski indeks. Oba čimbenika prepoznata su kao jedni od čimbenika koji uzrokuju probleme s prekomjernom tjelesnom masom i pretiulošću (Rocha i sur., 2013).

Osim povećanog unosa ugljikohidrata, i to uglavnom kroz šećere, drugi rizični čimbenik je ukupna kvaliteta prehrane. Smjernice za prehranu osoba s fenilketonurijom značajno se razlikuju od smjernice za pravilnu prehranu zdrave populacije. Prehrana oboljelih od PKU vrlo je restriktivna te ju iz tog razloga nije jednostavno pratiti, a znamo da je za regulaciju bolesti nužna cjeloživotna dijetoterapija koja zahtijeva dosta prilagodbe i odricanja.

Dojenačko razdoblje i rano djetinjstvo su periodi života u kojem oboljeli imaju najmanje problema sa zadovoljavanjem preporuka i održavanjem pravilne prehrane. U ovom periodu preporuke za unos fenilalanina često se mijenjaju kako se dijete razvija i raste, radi čega se povećavaju i potrebe za proteinima. Pošto su u pitanju djeca u dobi u kojoj ne donose samostalne prehrane odluke, njihova prehrana je strogo kontrolirana od strane roditelja. Također, u ovoj dobi djeca se uglavnom hrane u krugu obitelji pa ne dolazi do vršnjačkog utjecaja pri izboru hrane za konzumaciju (MacLeod i Ney, 2010).

Problemi s praćenjem preporuka se obično javljaju kod djece školske dobi i adolescenata. Veliki broj djece ove dobi odbija konzumirati proteinske nadomjestke u školskom okruženju radi njihovog lošeg okusa i prepoznatljivog izgleda, a radi osjećaja gladi potom posežu za hranom čija konzumacija nije dozvoljena jer sadrži fenilalanin u većoj količini od dozvoljene (MacLeod i Ney, 2010). U adolescentskoj dobi slabi roditeljski nadzor i kontrola nad adolescentima što se tiče konzumacije proteinskih formula, a uz to roditelji imaju manji utjecaj i na pripremu obroka što može rezultirati povišenim kalorijskim unosom adolescenata (Burrage i sur, 2012).

Također, sve više istraživanja usmjereno je prema istraživanju veze između pretilosti kod oboljelih od PKU i konzumacije proteinskih pripravaka bez fenilalanina. Burrage i sur. (2012) u svojem su istraživanju istaknuli da su ženske pacijentice oboljele od fenilketonurije, čija konzumacija proteinskih pripravaka bez fenilalanina nije bila u skladu s preporukama, imale prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost. Radi slabe dosljednosti, koncentracija tirozina u krvi bila im je niska te se upravo ova koncentracija uzimala kao mjera usklađenosti s preporukama za unos proteinskih nadomjestaka. Nadalje, pacijenti koji ne konzumiraju proteinske nadomjeske ili njihovom konzumacijom zadovoljavaju tek manji broj ukupno unesene energije kroz dan potencijalno su u većem riziku od povišene vrijednosti ITM. Dvije su hipoteze koje objašnjavaju ovakve rezultate. Prva je da proteinske formule pružaju osjećaj sitosti pa pacijentima koji ih ne konzumiraju izostaje ovaj osjećaj te posljedično imaju viši dnevni energetske unos. Drugo objašnjenje je da pacijenti koji u većoj mjeri zadovolje dnevni energetske unos kroz proteinske pripravke, u manjoj mjeri konzumiraju ne proteinsku hranu koja je uglavnom visoke energetske gustoće.

Mana navedenog istraživanja je što je ograničeno samo na žensku populaciju te ne uključuje podatke za sveobuhvatnu populaciju oboljelih od fenilketonurije. Osim toga, iako su kao rezultat istraživanja povezanosti ponuđene dvije hipoteze, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se sa sigurnošću potvrdili izvedeni zaključci.

Kod djece je uočeno da konzumacija proteinskih pripravaka bez fenilalanina više energetske vrijednosti rezultira nešto nižim ukupnim dnevnim energetske unosom u odnosu na djecu koja su konzumirala proteinske pripravke niže energetske vrijednosti (Gokmen-Ozel i sur., 2011). Ovi rezultati sugeriraju da proteinski nadomjesci uistinu doprinose osjećaju sitosti i smanjenom apetitu što za posljedicu ima smanjeni energetske unos. Nepridržavanje preporuka za konzumaciju ovih pripravaka i njihova smanjena konzumacija posljedično rezultira povišenim

energijskim unosom.

Ukoliko je riječ o djeci čija bi prehrana i dalje trebala biti kontrolirana od strane roditelja, slaba metabolička kontrola, odnosno povišene koncentracije fenilalanina mogu upućivati i na neadekvatnu roditeljsku brigu, uključujući i zanemarivanje problema s tjelesnom masom djeteta (Walkowiak i sur., 2019).

Fenilketonurija sa sobom nosi niz drugih stanja, uključujući i one neuropsihijatrijske prirode. Prevalencija depresije kod oboljelih od PKU znatno je veća nego u generalnoj populaciji, što u brojkama iznosi 19,5 % naspram 11,8 % (Bilder i sur., 2017). Depresija je, zajedno s ostalim neuropsihološkim stanjima i poteškoćama s izvršnim funkcijama, povezana sa smanjenom ukupnom kvalitetom zdravlja kao i s pretiološću (Burton i sur., 2018). Ovo upućuje na činjenicu da depresija, koja se javlja kao jedna od posljedica ove bolesti, može rezultirati prekomjernom tjelesnom masom.

### 2.3.2. Prevalencija pretilosti

Određivanje prevalencije pretilosti osoba s fenilketonurijom izazovno je iz razloga što je prevalencija pretilosti u općoj populaciji visoka te je teško isključivo tvrditi da je uzrok pretilosti fenilketonurija. Iako je u literaturi moguće pronaći veći broj članaka koji se bave problematikom prevalencije pretilosti kod oboljelih od PKU, rezultati često nisu usuglašeni. Osim toga, veći broj istraživanja proveden je na mlađoj populaciji, dok je za odraslu dob teže pronaći podatke. Slijedi pregled nekoliko novijih istraživanja na temu prevalencije pretilosti kod oboljelih od fenilketonurije.

Burton i sur. (2018) u svojem su se istraživanju bavili prevalencijom brojnih bolesti, uključujući pretilost, kod oboljelih od fenilketonurije u odnosu na kontrolnu skupinu. Stopa je iznosila 5,35 % u odnosu na 2,25 % kod kontrole što je bilo utvrđeno kao statistički značajna razlika.

Do sličnih rezultata došli su u svojem istraživanju i Trefz i sur. (2019), gdje su poteškoće s prekomjernom tjelesnom masom ili pretiološću dijagnosticirali čak u 11,8 % pacijenata s PKU, dok je u kontrolnoj skupini iste probleme imalo 7,1 % osoba.

Osim istraživanja koja sadrže kontrolnu grupu, rezultati se mogu uspoređivati i s podacima za opću populaciju. Oboljeli od PKU odrasle dobi imaju viši medijan ITM nego opća populacija. Kod muškaraca on iznosi 28,5 kg/m<sup>2</sup> za oboljele u usporedbi s 27,7 kg/m<sup>2</sup> opće populacije.

Kod žena je razlika i značajnija pa je tako prosječna vrijednosti ITM žena s fenilketonurijom 30,5 kg/m<sup>2</sup>, dok u općoj ženskoj populaciji prosječan ITM iznosi 27,7 kg/m<sup>2</sup> (Jani i sur., 2017). Međutim, u literaturi nailazimo i na suprotne rezultate. Ozel i sur. (2014) proveli su istraživanje u nekoliko europskih gradova u kojoj su proučavali prevalenciju pretilosti i prekomjerne tjelesne mase kod oboljelih od PKU. U 5 od 6 centara, stopa pretilosti kod odraslih osoba, oboljelih od PKU bila je manja ili jednaka nego kod opće populacije. Pretilost je značajno učestalija kod ženske populacije. Postotak muške pretilice djece oboljele od PKU isti je ili sličan u svim centrima kao kod ostatka populacije, ali kod djevojčica s PKU viša stopa pretilosti uočena je u čak 4 od 7 centara (Gokmen Ozel i sur., 2014).

Ovi podaci daju naslutiti kako je pretilost svakako problem oboljelih od fenilketonurije, pogotovo iz razloga što postoje istraživanja koja navode kako je prevalencija veća nego u općoj populaciji, a poznato nam je da je i u općoj populaciji izuzeto visoka te u porastu iz godine u godinu. Također, očigledno je da je ženska populacija osjetljivija na porast u tjelesnoj masi pa je potrebno nadgledati trend kretanja indeksa tjelesne mase i poduzeti konkretne mjere za prevenciju pretilosti.

### 2.3.3. Prevencija pretilosti

Pretilost je, kao što je već spomenuto, ozbiljno medicinsko stanje koje sa sobom donosi brojne zdravstvene probleme te bi se trebao povećati fokus na prevenciju pretilosti, kako kod opće populacije, tako i kod oboljelih od fenilketonurije. Kako se bolest dijagnosticira odmah pri rođenju, od iznimne je važnosti pravovremena intervencija roditelja, skrbnika i odgajatelja koji su odgovorni za djecu u najmlađoj dobi. Ovo je period u kojem se uspostavljaju prehrambene navike i gradi preferencija ili odbojnost prema određenoj hrani. Djeca grade prehrambene navike promatrajući i imitirajući one svojih roditelja, odnosno skrbnika pa se tako potiče zajednička konzumacija obroka. Zajednička konzumacija obroka u krugu obitelji pokazuje brojne benefite na zdravlje djece i adolescenata: smanjuje se vjerojatnost za pojavu pretilosti, smanjuje se konzumacija nutritivno siromašne hrane dok se istovremeno povećava konzumacija nutritivno bogate hrane te postoji manji rizik za oboljenje od poremećaja u prehrani (Hammons i Fiese, 2011). Oboljeli su češće u kontaktu s zdravstvenim djelatnicima od opće populacije, pa bi liječnici i nutricionisti koji surađuju s oboljelima trebali redovno ukazivati na važnost održavanja zdrave tjelesne mase i staviti naglasak na praćenje

prehrambenih preporuka. Na temelju prethodno spomenutih istraživanja i rezultata neke od generalnih preporuka bi bile:

1. Striktno praćenje prehrambenih preporuka za oboljele od fenilketonurije obuhvaćenih piramidom pravilne prehrane (slika 3)
2. Ograničavanje konzumacije hrane s niskim udjelom proteina koja obiluje energijom i šećerima (marmelade, zaslađeni napitci i grickalice)
3. Ne preskakati konzumaciju proteinskih pripravaka kako se radi povećanog osjećaja gladi ne bi posezalo za nutritivno siromašnijim opcijama
4. Poticati obitelji na zajedničku konzumaciju obroka radi uspostave pravilnih prehrambenih obrazaca
5. Motivirati oboljele na redovito provođenje tjelesne aktivnosti
6. Provjeravati tjelesnu masu i reagirati od najranije dobi na pretilost kako bi se pravovremeno interveniralo
7. Educirati oboljele i okolinu putem edukativnih materijala, društvenih mreža, radionica.

### 3. ZAKLJUČCI

1. Dijetoterapija je jedini način liječenja i kontroliranja fenilketonurije. Primjena započinje odmah pri uspostavljanju dijagnoze i traje cijeli život, a sve s ciljem omogućavanja normalnog razvoja i sprečavanja simptoma koji se javljaju kao posljedica nekontrolirane bolesti i povećane koncentracije fenilalanina u krvi.

2. Jedna od osnovnih smjernica prehrane oboljelih od fenilketonurije je izbjegavanje namirnica bogatih fenilalaninom, što se pretežito odnosi na visoko proteinske namirnice. Energija se uglavnom nadoknađuje iz ugljikohidratnih izvora, te je kod pacijenata koji ne paze na kvalitetu izvora ugljikohidrata lako prekoračiti dnevne energijske potrebe, a energijski suficit u konačnici rezultira nakupljanjem masnog tkiva i pretilošću.

3. U adolescentskoj dobi jača utjecaj vršnjaka na prehrambene izbore pa tako sve manji broj adolescenata konzumira proteinske pripravke i umjesto njih poseže za hranom koja čija konzumacija nije dozvoljena jer sadrži visoke količine fenilalanina, dok istovremeno slabi roditeljska kontrola nad pripremom obroka što može rezultirati višom energijskom vrijednošću obroka.

4. Prevalencija pretilosti oboljelih od fenilketonurije je visoka što daje naslutiti da je rizik od pretilosti svakako nešto na što treba obratiti pažnju kod osoba s fenilketonurijom, ali pošto je pretilost sve veći globalni problem teško je jasno razlučiti u kojoj se mjeri pretilost javlja upravo kao posljedica fenilketonurije.

5. Povezanost fenilketonurije s rizikom od pretilosti u sve je većem fokusu istraživača, ali još uvijek nije razjašnjeno koji je glavni uzročnik navedene povezanosti te je potrebno provesti dodatna istraživanja koja bi sa sigurnošću potvrdila rizične čimbenike koji promoviraju pretilost u oboljelih od PKU.

#### 4. POPIS LITERATURE

Alonso-Fernández JR (2020) Dr. Louis Isaac Woolf: At the Forefront of Newborn Screening and the Diet to Treat Phenylketonuria—Biography to Mark His 100th Birthday. *Int J Neonatal Screen* **6**, 61. <https://doi.org/10.3390/ijns6030061>

Arroyo-Johnson C, Mincey KD (2016) Obesity epidemiology trends by race/ethnicity, gender, and education: National Health Interview Survey, 1997–2012. *Gastroenterol Clin North Am* **45**, 571–579. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>

Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki ER, Grant M (2017) Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* **121**, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.002>

Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U (2011) Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* **104**, S2–S9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.017>

Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS i sur. (2012) High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* **107**, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006>

Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE i sur. (2018) Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* **125**, 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006>

CDC (2022) About Adult BMI. CDC – Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/index.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html). Pristupljeno 2. svibnja 2023.

Daly A, Evans S, Pinto A, Ashmore C, MacDonald A (2021) Protein Substitutes in PKU; Their Historical Evolution. *Nutrients* **13**, 484. <https://doi.org/10.3390/nu13020484>



Dević Pavlić S, Peterlin B, Ostojić S, Pereza N, Dejhalla E (2021) Genetičko testiranje recesivnih monogenских bolesti: od dijagnostičkog testiranja do suvremenog proširenog genomskog probira nositelja. *Medicina Fluminensis* **57**, 25–34. [https://doi.org/10.21860/medflum2021\\_365337](https://doi.org/10.21860/medflum2021_365337)

Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, Elhawary EN, Gaboon N, Dandini M i sur. (2022) Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics* **16**, 22. <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00398-9>

Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E (2012) Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab* **9**, 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-7>

Gokmen Ozel H, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Lammardo AM, Robert M i sur. (2014) Overweight and obesity in PKU: The results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Reports* **1**, 483–486. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.11.003>

Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A (2011) Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Mol Genet Metab* **104**, S64–S67. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.014>

Green A (2021) The First Treatment for PKU: The Pioneers—Birmingham 1951. *Int J Neonatal Screen* **7**, 19. <https://doi.org/10.3390/ijns7010019>

Hammons AJ, Fiese BH (2011) Is Frequency of Shared Family Meals Related to the Nutritional Health of Children and Adolescents? *Pediatrics* **127**, e1565–e1574. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1440>

Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C i sur. (2020) The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet* **107**, 234–250. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.06.006>

Jani R, Coakley K, Douglas T, Singh R (2017) Protein intake and physical activity are associated with body composition in individuals with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* **121**, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.012>

Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB (2019) Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity* **27**, 7–9. <https://doi.org/10.1002/oby.22378>

KBC Zagreb (2017) Informacije javnosti o novorođenačkom probiru. KBC Zagreb – Klinički Bolnički Centar Zagreb, <https://www.kbc-zagreb.hr/informacije-javnosti-o-novorodjenackom-probiru.aspx>. Pristupljeno 19. veljače 2023.

MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A i sur. (2020) PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *J Inherit Metab Dis* **15**, 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>

MacLeod EL, Ney DM (2010) Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestlé* **68**, 58–69. <https://doi.org/10.1159/000312813>

Møller N, Meek S, Bigelow M, Andrews J, Nair KS (2000) The kidney is an important site for *in vivo* phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: A metabolic role of the kidney. *P Natl Acad Sci USA* **97**, 1242–1246. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1242>

PAHvdb (2023) Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>. Pristupljeno 17. veljače 2023.

Ramadža DP, Sarnavka V, Škaričić A, Fumić K, Barić I (2013) Novorođenački skrining u Hrvatskoj i u svijetu. *Paediatr Croat* **57**, 350-356. <https://doi.org/10.13112/PC.2013.8>

Rocha JC, MacDonald A, Trefz F (2013) Is overweight an issue in phenylketonuria? *Mol Genet Metab* **110**, S18–S24. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.08.012>

Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J (2015) Executive function in adolescents with PKU and their siblings: Associations with biochemistry. *Mol Genet Metab* **4**, 87–88.

<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.08.001>

Strisciuglio P, Concolino D (2014) New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites* **4**, 1007–1017. <https://doi.org/10.3390/metabo4041007>

Tarini BA (2007) The current revolution in newborn screening: new technology, old controversies. *Arch Pediat Adol Med* **161**, 767–772. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.8.767>

Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S i sur. (2019) Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis* **14**, 181. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1153-y>

Walkowiak D, Kaluzny L, Bukowska-Posadzy A, Oltarzewski M, Staszewski R, Moczko JA i sur. (2019) Overweight in classical phenylketonuria children: A retrospective cohort study. *Adv Med Sci* **64**, 409–414. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.08.001>

Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D i sur. (2020) Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J* **192**, E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>

WHO (2021) Obesity and overweight. WHO – World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Pristupljeno 2. svibnja 2023.

Woolf LI, Adams J (2020) The Early History of PKU. *International Journal of Neonatal Screening* **6**, 59. <https://doi.org/10.3390/ijns6030059>

Yi SH, Singh RH (2015) Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**, CD004731 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004731.pub4>

Yilmaz O, Pinto A, Daly A, Ashmore C, Evans S, Yabancı Ayhan N, MacDonald A (2022) Transitioning of protein substitutes in patients with phenylketonuria: evaluation of current practice. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 395. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02555-8>

Zschocke J, Preusse A, Sarnavka V, Fumic K, Mardešić D, Hoffmann GF, Baric I (2003) The molecular basis of phenylalanine hydroxylase deficiency in Croatia. *Hum Mutat* **21**, 399–399. <https://doi.org/10.1002/humu.9115>

Zuvadelli J, Paci S, Salvatici E, Giorgetti F, Cefalo G, Re Dionigi A, Rovelli V, Banderali G (2022) Breastfeeding in Phenylketonuria: Changing Modalities, Changing Perspectives. *Nutrients* **14**, 4138. <https://doi.org/10.3390/nu14194138>

## Izjava o izvornosti

Ja, Kristina Zorić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis