



STRUČNI RAD / PROFESIONAL PAPER

DIJETOTERAPIJSKI PRINCIPI U FENILKETONURIJI I RAZVOJ EDUKATIVNOG ALATA ZA KONTROLU UNOSA FENILALANINA NA HRVATSKOM JEZIKU

Maja Pezelj¹, Valentina Rahelić², Nikola Mesarić², Ivo Barić^{2,3}, Danijela Petković Ramadža^{2,3},Tamara Žigman², Eva Pavić², Ines Panjkota Krbavčić¹, Ivana Rumora Samarin^{1*}¹ Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Pierottijeva 6, Zagreb,² Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva ulica 12, 10 000, Zagreb³ Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, Šalata 3, 10 000 Zagreb*Corresponding author: ivana.rumora.samarin@pbf.unizg.hr

Sažetak

Fenilketonurija je autosomno recesivno nasljedna metabolička bolest uzrokovana bialelnim patogenim varijantama gena PAH koji kodira enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH). Usljed smanjene aktivnosti enzima PAH dolazi do poremećaja metabolizma aminokiseline fenilalanina te njegovog nakupljanja u tkivima i tjelesnim tekućinama. Liječenje zahtijeva cjeloživotnu strogu niskoproteinsku dijetu, uz obaveznu suplementaciju specijalnim medicinskim pripravcima kojima se osigurava dostatan unos ostalih esencijalnih aminokiselina i drugih esencijalnih nutrijenata. Pravovremena dijagnoza putem novorođenačkog probira i rani početak terapije ključni su za prevenciju razvoja intelektualnih teškoća i drugih teških neuroloških posljedica. Međutim, čak i uz cjeloživotno praćenje i dobru metaboličku kontrolu, bolesnici mogu imati poteškoće s pažnjom i kognitivnim funkcijama. Liječenje pacijenata u Republici Hrvatskoj provodi se sukladno važećim europskim smjernicama. Cilj ovog rada je predstaviti koncept edukativnog alata namijenjenog osobama s fenilketonurijom i njihovim obiteljima u Hrvatskoj. Alat je osmišljen kako bi se omogućilo jednostavnije i preciznije praćenje unosa fenilalanina i povećalo edukaciju korisnika te tako poboljšalo metaboličku kontrolu i kvalitetu života oboljelih.

Ključne riječi: dijetoterapijski principi, fenilketonurija, fenilalanin

Abstract

Phenylketonuria is an autosomal recessive inherited metabolic disease caused by biallelic pathogenic variants of the PAH gene encoding the enzyme phenylalanine hydroxylase (PAH). Due to reduced activity of the PAH enzyme, the metabolism of the amino acid phenylalanine is disrupted and it accumulates in tissues and body fluids. Treatment requires a lifelong strict low-protein diet, with mandatory supplementation with special medical preparations to ensure sufficient intake of other essential amino acids and other essential nutrients. Timely diagnosis through newborn screening and early initiation of therapy are key to prevent the development of intellectual disabilities and other severe neurological consequences. However, even with lifelong monitoring and good metabolic control, patients may have difficulties with attention and cognitive functions. Treatment of patients in the Republic of Croatia is carried out in accordance with the current European guidelines. The aim of this paper is to present the concept of an educational tool developed for people with phenylketonuria and their families in Croatia. The tool was designed to enable simpler and more precise monitoring of phenylalanine intake and increase user education, thus improving metabolic control and the quality of life of patients.

Keywords: dietotherapy principles, phenylketonuria, phenylalanine

Uvod

Nasljedne metaboličke bolesti su skupina prirodnih poremećaja, najčešće uzrokovanih smanjenom ili odsutnom aktivnošću specifičnih enzima ili njihovih kofaktora, što dovodi do poremećaja u normalnim biokemijskim procesima organizma. Fenilketonurija (PKU prema eng. *phenylketonuria*), poznata i pod nazivom Føllingova bolest, nastaje zbog poremećaja metabolizma aminokiseline fenilalanina (Phe prema eng. *phenylalanine*), posljedično bialelnim patogenim varijantama u genu za enzim fenilalanin hidroksilazu (PAH prema eng. *phenylalanine hydroxylase*). Bolest je primarno uzrokovana patogenim varijantama gena PAH, koje rezultiraju smanjenom aktivnošću ili potpunim nedostatkom PAH enzima koji katalizira pretvorbu fenilalanina u tirozin uz kospupstrat tetrahidrobiopterin (BH₄ prema eng. *tetrahydrobiopterin*). Povišene koncentracije Phe otkrivene

novorođenačkim probirom prvi su pokazatelj moguće PKU. Ako se poremećaj ne dijagnosticira i ne liječi pravovremeno, smanjena aktivnost ili potpuni nedostatak enzima PAH dovodi do nakupljanja Phe u organizmu, što može rezultirati teškim neurokognitivnim oštećenjima. Prema revidiranim europskim smjernicama za PKU iz 2025., dijeta se ne treba provoditi ako su neliječene koncentracije Phe < 360 μmol/L. Ipak, takve bolesnike treba metabolički pratiti barem do šeste godine života. Liječenje je indicirano u djece s Phe ≥ 360 μmol/L. Za trudnice i žene u prekonceptijskom razdoblju vrijedi isto pravilo, ukoliko su koncentracije Phe ≤ 360 μmol/L, terapija nije potrebna, ali je nužno praćenje nutritivnog statusa i Phe, dok je u trudnoći cilj održavati Phe 120–360 μmol/L (Van Spronsen i sur., 2017; van Wegberg i sur., 2025).

Novorođenački probir i prevalencija fenilketonurije

Fenilketonuriju je 1934. opisao Asbjørn Følling, a prvo djetno liječenje uveli su Bickel i sur. 1953 godine. Guthrie i Susi 1963. godine uvode novorođenački probir iz suhe kapi krvi za određivanje Phe, čime je omogućena rana dijagnoza i liječenje (Walter i sur., 2002). Cilj probira je rano otkrivanje nasljednih metaboličkih i drugih prirodnih poremećaja kako bi se pravodobno interveniralo, osigurao pravilan rast i razvoj djeteta, poboljšali ishodi liječenja te spriječile komplikacije (Groselj i sur., 2014). Prije uvođenja probira, većina je bolesnika bila dijagnosticirana tek nakon pojave kliničkih simptoma, uz već prisutna trajna oštećenja organizma, osobito mozga (Sahai i Marsden, 2009). U Hrvatskoj je probir obvezna mjera zdravstvene zaštite. Svakom se novorođenču u dobi od 48 do 72 sata uzima nekoliko kapi krvi iz pete i uzorak se šalje u referentni laboratorij Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Nacionalni program novorođenačkog probira obuhvaća cijeli proces organizacije, od uzorkovanja krvi do praćenja bolesnika te stalne evaluacije programa probira (KBC Zagreb, 2024).

Procjenjuje se da u svijetu od fenilketonurije boluje oko 450 000 osoba, pri čemu je najveća prevalencija zabilježena u Europi i zemljama Bliskog istoka, poput Irana, Turske i Jordana. U Europi je prosječna incidencija fenilketonurije oko 1 : 10 000 novorođenčadi, s najvišim stopama zabilježenim u Irskoj (1 : 4 500) te Italiji (1 : 4 000), dok je najniža stopa zabilježena na sjeveru Europe. Prema dostupnim podacima u Republici Hrvatskoj registrirano je oko 230 osoba s dijagnozom fenilketonurije.

Liječenje oboljelih od fenilketonurije

Dijagnoza se postavlja na temelju nalaza kliničke obrade koja uključuje mjerenje koncentracije aminokiselina u plazmi, isključenje sekundarnih uzroka hiperfenilalaninemije i u novije vrijeme genske analize (Williams i sur., 2008). Nakon postavljanja dijagnoze temelj liječenja čini provođenje cjeloživotne niskoproteinske dijeta s ograničenim unosom Phe, uz dodatak specijalnih medicinskih pripravaka (mješavina aminokiselina bez Phe, obogaćena mikronutrijentima). Niskoproteinska dijeta, ovisno o tipu bolesti, podrazumijeva potpuno isključivanje ili ograničavanje hrane s visokim udjelom proteina kao što su meso, riba, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi, ali i pojedine hrane biljnog podrijetla kao što su žitarice i proizvodi od žitarica, mahunarke te sjemenke i orašasti plodovi. Temelji se na korištenju sintetičkih zamjena za prirodnu hranu (meso, jaja, mliječne proizvode, žitarice/kruh), tj. niskoproteinskih proizvoda smanjenog udjela fenilalanina i konzumiranju hrane koja prirodno u svom sastavu sadrži manje količine ili ne sadrži fenilalanin (voće, povrće, masti i ulja). Niskoproteinski proizvodi, dostupni u Hrvatskoj, od kojih se većina izdaje na recept, su: Hammermühle mješavina brašna s malo fenilalanina i proteina, Loprofin brašno mix (zamjena za brašno), Loprofin makaroni, Loprofin špageti, Loprofin tjestenina za juhu Puntoni (zamjena za tjesteninu), Loprofin bečke kobasice (zamjena za meso), Loprofin mlijeko PKU, 200 mL (zamjena za mlijeko), Loprofin zamjena za jaja, Loprofin zamjena za rižu i zamjena za mlijeko u prahu LP Drink (GM Pharma, 2023). Niskoproteinsku dijetu treba provoditi u skladu s preporukama dobivenim od strane liječnika i nutricionista/dijetetičara uzimajući u obzir dob, rast i razvoj djeteta i kontrolne laboratorijske nalaze, s ciljem postizanja željenih koncentracija Phe u krvi.

Zbog poremećene pretvorbe, tirozin koji nastaje hidrosilacijom Phe, u bolesnika postaje esencijalna aminokiselina, a nedostatak može nepovoljno utjecati na sintezu noradrenalina, dopamina i melanina. Kako bi se osigurao odgovarajući unos ostalih esencijalnih aminokiselina i nutrijenata nužnih za sintezu proteina, hormona i neurotransmitera te spriječio katabolizam proteina, važno je redovito i u više obroka tijekom dana unositi pripravak mješavine aminokiselina (Acosta i Matalon, 2009; van Wegberg i sur., 2017; van Wegberg i sur., 2025). Terapijski cilj liječenja je održavanje koncentracije Phe u krvi unutar preporučenih koncentracija i to 120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 6 mg/dL) do 12. godine života te 120 – 600 $\mu\text{mol/L}$ (2 – 10 mg/dL) nakon 12. godine života (van Wegberg i sur., 2025).

Kliničke posljedice neliječene fenilketonurije

Kod osoba koje se ne pridržavaju niskoproteinske dijeta, dolazi do nakupljanja Phe u organizmu i razvoja težih kliničkih posljedica. Neliječeni bolesnici često razvijaju poremećaje ponašanja, intelektualne teškoće, psihijatrijske simptome i motoričke poteškoće, a mogu razviti i epilepsiju. Mogu biti nemirni, uznemireni, napeti, destruktivni, hiperaktivni te s čestim napadajima bijesa (Blau i sur., 2010). U bolesnika koji se djelomično pridržavaju dijeta mogu se javiti neurološke poteškoće vezane uz kognitivne funkcije. U više od polovice bolesnika zabilježeni su i psihijatrijski poremećaji poput anksioznosti i depresije, poremećaji raspoloženja te smanjene socijalne vještine (Jahja i sur., 2016; van Wegberg i sur., 2017; Ashe i sur., 2019; Macdonald i sur., 2020). Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD, od eng. *attention-deficit/hyperactivity disorder*) zabilježen je u otprilike 3 - 5 % opće populacije, a istraživanja su pokazala kako se dvostruko češće javlja u osoba koje boluju od PKU u usporedbi s općom populacijom (Bildler i sur., 2017; Beckhauser i sur., 2020). S druge strane, istraživanja su pokazala da većina bolesnika koji se pridržavaju niskoproteinske dijeta ima normalne kognitivne sposobnosti te postižu slične profesionalne i obrazovne uspjehe kao i osobe bez PKU. Međutim, određeni postotak i dalje ima neuropsihološke i socijalne poteškoće te smetnje ponašanja, što može utjecati na njihovo obrazovanje, zaposlenje, međuljudske odnose, emocionalno blagostanje i ukupnu kvalitetu života. Unatoč ranom i kontinuiranom liječenju, odrasle osobe s PKU često pokazuju deficite u pažnji, radnom pamćenju i motoričkim vještinama u odnosu na zdrave osobe (Hofman i sur., 2018). Dugoročni kognitivni ishodi u oboljelih ostaju nejasni zbog heterogenih uzoraka, različitih koncentracija Phe tijekom života i nekonzistentnih psihometrijskih testova. Općenito, naglašava se potreba za boljim praćenjem nutritivnih i metaboličkih pokazatelja, što izravno upućuje na razvoj preciznijih alata i strategija dijetoterapije radi optimizacije kognitivnih ishoda, ali i poboljšanja kvalitete života bolesnika.

Nutritivna intervencija

Osnovni ciljevi nutritivne intervencije u liječenju PKU su održati koncentraciju Phe unutar ciljanih raspona, osigurati odgovarajući energijski i nutritivni unos te prevencija manjka vitamina i mineralnih tvari (Walter i sur., 2006; Singh i sur., 2014). Unos proteina, odnosno Phe, varira tijekom života te se treba prilagoditi dobi, spolu, stupnju uhranjenosti, rastu i razvoju, rezidualnoj enzimskoj aktivnosti PAH te individualnoj toleranciji. Tijekom trudnoće i u razdoblju planiranja začeća, nužno je učestalo nutritivno praćenje i kontrola žena s PKU, kako bi se spriječila moguća oštećenja ploda, tzv. maternalna fenilketonurija (van der Knaap i Valk, 2005; MacDonald i sur., 2020). Po postavljanju dijagnoze u novorođenčeta, tijekom prve godine života savjetuje se kontrolirano dojenje ili hranjenje izdojenim majčinih mlijekom, u kombinaciji sa specijalnim medicinskim pripravcima bez fenilalanina (Singh i sur., 2016). Majčino mlijeko ima niži udio Phe u istoj količini proteina u usporedbi s aminokiselinskim sastavom standardnih komercijalnih pripravaka (Acosta i Yannicelli, 2001). U planiranju unosa fenilalanina kod dojenčadi s PKU preporučuje se oslanjati na aktualne deklaracije proizvođača ili službene tablice aminokiselinskog sastava, budući da se recepture standardnih dojenačkih pripravaka (udio proteina, omjer sirutka:kazein) često mijenjaju. Za razliku od majčinog mlijeka, za koje je u literaturi navedena približna vrijednost od oko 46 mg Phe/100 mL (MacDonald i sur., 2020), ako proizvođač ne navodi aminokiselinski sastav, količina Phe u mliječnim pripravcima može se procijeniti iz ukupne količine proteina ($\approx 40 - 50 \text{ mg Phe/g proteina}$) (MacDonald i sur., 2020; van Wegberg i sur., 2025). U tablici 1. prikazane su početne, orijentacijske preporuke unosa Phe, Tyr, proteina i energije za bolesnike s PKU po dobnim skupinama: za dojenčad je energija iskazana u kcal/kg/dan , a za djecu stariju od 1 godine i odrasle kao ukupni dnevni unos. Vrijednosti služe kao polazište za dijetu s ograničenim unosom Phe uz specijalne medicinske pripravke

**Tablica 1.** Preporučeni dnevni unos fenilalanina (Phe), tirozina (Tyr), proteina i energije u bolesnika s PKU**Table 1.** Recommended daily intake for Phe, Tyr, protein and energy in PKU patients

Dob/Age	Phe (mg/d)	Tyr (mg/d)	Proteini/Proteins	Energija/Energy
0 - 3 mj/mo	130 - 430	1100 - 1300	3,0 - 3,5 g/kg/d	95 -145 kcal/kg/d
3 - 6 mj/mo	135 - 400	1400 - 2100	3,0 - 3,5 g/kg/d	95 - 145 kcal/kg/d
6 - 9 mj/mo	145 - 370	2500 - 3000	2,5 - 3,0 g/kg/d	80 - 135 kcal/kg/d
9 - 12 mj/mo	135 - 330	2500 - 3000	2,5 - 3,0 g/kg/d	80 - 135 kcal/kg/d
1 - 4 god/yr	200 - 320	2800 - 3500	> 30 g/	900 - 1800 kcal/d
4 - 7 god/yr	200 - 400	3200 - 4000	> 35 g/	1300 - 2300 kcal/d
7 - 11 god/yr	220 - 500	4000 - 5000	> 40 g/	1650 - 3300 kcal/d
11 - 19 god/yr	220 - 1000	5200 - 6500	50 - 65 g/d	1500 - 3900 kcal/d
Odrasli /Adults	220 - 1100	5600 - 7000	50 - 65 g/d	1400 - 3300 kcal/d

Modificirano prema (Guillén-López i sur., 2016)

te se moraju individualno prilagođavati sukladno koncentraciji Phe u krvi, rastu i razvoju, unosu proteina i stupnju uhranjenosti (Guillén-López i sur., 2016).

Glavni izvor proteina trebaju biti specijalni medicinski pripravci bez Phe, koji bi trebali osigurati 70–85 % ukupnih dnevnih potreba za proteinima kod težih fenotipova bolesti. Preostalih 15–30 % proteina potrebno je osigurati iz prirodnih izvora, uz titraciju prema maksimalno dopuštenom unosu Phe. Budući da su slobodne aminokiseline glavni proteinski ekvivalent u tim pripravcima, ukupne se energijske potrebe obično povećavaju za približno 20 % iznad preporučenog dnevnog unosa. Sve vrijednosti moraju se individualno prilagođavati prema toleranciji Phe, biokemijskim pokazateljima i nutritivnom statusu bolesnika (Guillén-López i sur., 2016). Specijalni medicinski pripravak preporučuje se rasporediti kroz minimalno tri obroka u ravnomjernih vremenskim razmacima tijekom dana kako ne bi došlo do povećanog izlučivanja dušika u urinu, katabolizma proteina i smanjenja anabolizma te oksidacije aminokiselina (Acosta i Matalon, 2009). Također, uz ravnomjerno raspodijeljenu primjenu navedenih pripravaka tijekom dana se postiže manje kolebanje koncentracija Phe u krvi i bolja kontrola bolesti, odnosno postižu se niže prosječne koncentracije Phe i bolja tolerancija unosa Phe u prehrani (Daly i sur., 2021).

Bolesnici s PKU trebaju veći unos mineralnih tvari i vitamina u odnosu na preporučeni dnevni unos kako bi se spriječio njihov nedostatak zbog ograničenog unosa proteina u prehrani, neodgovarajućeg pridržavanja prehranbenih smjernica, niske biodostupnosti pojedinih nutrijenata te niskih koncentracija u specijalnim medicinskim pripravcima ili dodacima prehrani (Acosta i Matalon, 2009; MacLeod i Ney, 2010). Dokazano je da imaju povećan gubitak željeza, bakra i cinka putem fecesa te niže koncentracije željeza, bakra, cinka i selena u serumu (Acosta i Matalon, 2009; Crujeiras i sur., 2015). Čest je nedostatak vitamina B₁₂, a osobito je prisutan u onih koji se ne pridržavaju preporuka i ne unose specijalne medicinske pripravke koji su glavni izvori ovog vitamina (Robinson i sur., 2000), ali i ostalih esencijalnih nutrijenata (Guillén-López i sur., 2016). Kako bi se osigurao odgovarajući unos nutrijenata tijekom svih razdoblja života važno je provoditi kontinuirano liječenje i praćenje, a pridržavanje niskoproteinske dijeta potrebno je redovito procjenjivati od strane liječnika i nutricionista/dijetetičara (Alves Vieira i sur., 2015).

Unatoč postojanju učinkovite dijetoterapije, provođenje prehranbenog režima kod osoba s PKU ostaje izazovno, osobito u svakodnevnom planiranju obroka, razumijevanju udjela fenilalanina u namirnicama i održavanju motivacije u provođenju niskoproteinske dijeta kroz različite životne faze. Povećana zabrinutost roditelja i bolesnika, ograničen izbor prehranbenih proizvoda te nedovoljna dostupnost praktičnih edukativnih resursa dodatno otežavaju dosljedno provođenje dijetoterapije. Uz sve veći razvoj digitalnih rješenja u zdravstvu i prehranbenom savjetovanju, personalizirani digitalni alati predstavljaju novu mogućnost za unaprijeđenje samostalnosti pacijenata i kvalitete njihove skrbi. Ipak, na

hrvatskom jeziku trenutačno ne postoji standardiziran alat prilagođen bolesnicima s PKU koji bi na jednostavan način objedinio edukaciju i svakodnevno praćenje unosa Phe.

Alat za provođenje dijetoterapije

Poznato je da Phe čini 4–6 % ukupnog sadržaja proteina u hrani, ovisno o podrijetlu proteina (MacDonald i sur., 2011). Upravo prema tom udjelu izračunava se količina Phe za gotovo svu hranu koju konzumiraju osobe s PKU (MacLeod i Ney, 2010). Općenito, izbjegava se konzumacija proteina životinjskog podrijetla, mahunarki i uljarica s visokim udjelom Phe. Žitarice, voće i povrće također sadrže Phe, ali u manjim količinama. U mnogim zemljama postoji popis hrane s procijenjenim udjelom Phe, tirozina i ukupnih proteina. U praksi se koristi „sustav zamjena/ semafora“ koji omogućuje zamjenu namirnica unutar iste skupine te time povećava izbor sukladno osobnim preferencijama, bez rizika za prekomjerni unos Phe (Acosta i Matalon, 2009).

Jedinice zamjene su osmišljene kako bi se standardizirao unos Phe, omogućilo planiranje obroka i osigurala bolja metabolička kontrola. Iako se sustavi razlikuju u tehničkoj izvedbi (npr. 15 mg Phe ili 1 g proteina = 50 mg Phe), njihova osnovna funkcija ostaje ista, a to je omogućiti strukturirano praćenje unosa Phe kroz svakodnevnu prehranu (Guillén-López i sur. 2016).

U Republici Hrvatskoj ne postoji alat za samostalno praćenje unosa Phe putem hrane, a liječenje se provodi prema važećim europskim smjernicama. Upravo zbog nepostojanja alata na hrvatskom jeziku, cilj ovog rada je prikazati temelj za razvoj edukativnog alata za bolesnike s PKU u Hrvatskoj, kako bi se osigurala kvalitetna i sveobuhvatna skrb te unaprijedila njihova kvaliteta života. Kao važan aspekt edukativnog alata ističe se izrada „sustava zamjena (modela semafora)“ koji će omogućiti sigurniji i fleksibilniji izbor prehranbenih opcija.

Izrada alata za planiranje prehrane i praćenje unosa fenilalanina

Prije nego se pristupilo izradi alata za praćenje unosa Phe, ispitana je potreba za istim među populacijom od 40 bolesnika, odnosno skrbnika za maloljetne bolesnike (što čini više od 12 % bolesnika s PKU u RH). Upitnik se sastojao od 14 pitanja te se utvrdilo da je 31,6 % bolesnika/ skrbnika uvijek ili često opterećeno provedbom propisane dijeta, dok je njih 57,9 % izjavilo da bi im alat priređen prema „modelu semafora“ pomogao u planiranju i provođenju prehrane. Obzirom da je prema rezultatima ankete utvrđena potreba, pristupilo se izradi takvog alata. Hrana je odabrana i prilagođena na temelju *Tablica namirnica za prehranu kod prirodnih poremećaja metabolizma aminokiselina* (Tablice namirnica SHS, 2008) te *Tablica o kemijskom sastavu hrane i pića* (Kaić-Rak i Antonić, 1990). Primarno je hrana prikazana obzirom

na kemijski sastav, s posebnim naglaskom na udio Phe, te su za potrebe rada određene količine serviranja hrane s popisa, pri čemu je 1 jedinica zamjene sadržavala 15 mg Phe (tablica 1). Prilikom odabira hrane, naglasak je bio na svježim i sirovim namirnicama, niskoproteinskim proizvodima koji su dostupni na našem tržištu te je lista nadopunjena uključivanjem proizvoda koji se na tržište stavljaju i deklariraju kao niskoproteinski i/ili bezglutenski proizvodi s malim udjelom proteina (odabrani prema podacima s deklaracija proizvoda). Hrana je podijeljena u 14 definiranih skupina i to: mlijeko i dječja hrana (uključujući majčino mlijeko), kruh, jaja, sladoled, masti i ulja, meso, povrće, žitarice i proizvodi od žitarica, krumpir i proizvodi od krumpira, sirevi, mlijeko i mliječni proizvodi, rezanci i tjestenina, jezgričasto i koštuničavo voće te voće.

U namirnicama je izražen udio Phe na 100 g jestivog dijela, uz ostale pripadajuće makronutrijente i energiju, a navedena je i količina jednog serviranja, odnosno broj jedinica Phe u pripadajućem serviranju. Kako bi se olakšala svakodnevna primjena, hrana unutar svake skupine je grupirana prema „modelu semafora“ kako je prikazano u tablici 2. Na

taj je način omogućena jednostavna vizualna i funkcionalna klasifikacija hrane u četiri kategorije, što bolesnicima olakšava izbor namirnica u svakodnevnoj prehrani:

- Crvena kategorija - hrana s visokim udjelom proteina, koju je potrebno izbjegavati: hrana životinjskog podrijetla, žitarice i proizvodi, mahunarke, orašasti plodovi i sjemenke
- Žuta kategorija - sva hrana s umjerenim udjelom Phe, koja sadrži > 50 mg Phe / 100 g (ili > 1 g proteina / 100 g)
- Zelena kategorija - sva hrana s niskim udjelom Phe, koja sadrži 15-50 mg Phe / 100 g (0,3-1 g proteina / 100 g)
- Hrana bez ograničenja - sva hrana koja sadrži < 15 mg Phe / 100 g (< 0,3 g proteina / 100 g).

U tablicama 3 i 4 navedeni su primjeri primjene ovog modela za skupine: povrće, kruh, mlijeko i dječja hrana, sladoled, masti i ulja.

Tablica 2. Grupiranje hrane prema modelu semafora obzirom na udio proteina, odnosno Phe (Izvor: vlastiti prikaz prema podacima iz nacionalne tablice kemijskog sastava namirnica)

Table 2. Grouping foods according to the traffic light model based on protein content, or Phe Category Description Note ((Source: own presentation based on data from the national table of food chemical composition))

Kategorija/ Category	Opis/ Description	Primjeri namirnica/ Food examples	Napomena/ Note
Crvena	Hrana s visokim udjelom proteina.	Meso, mesni proizvodi, riba i morski plodovi, jaja, sir i sirni namazi, mlijeko i većina mliječnih proizvoda, orašasti plodovi, sjemenke, mahunarke, kruh, žitarice i proizvodi od žitarica, rezanci i tjestenina, slastice, soja i proizvodi od soje te zamrznuti gotovi proizvodi, aspartam (umjetni zaslađivač)	Izbjegavati. Aspartam se može pronaći u proizvodima poput gaziranih pića, slatkisima, žvakaćim gumama, pudinzima itd.
Žuta	Hrana s umjerenim udjelom Phe (> 50 mg Phe/100 g ili > 1 g proteina/ 100 g).	Povrće (patlidžan, špinat, celer, cvjetača, brokula, šampinjoni, zeleni kupus, endivija, blitva, masline, kelj, tikvice), krumpir i proizvodi od krumpira, voće (avokado, svježa datulja)	Konzumirati ograničeno.
Zelena	Hrana s niskim udjelom Phe (15 - 50 mg Phe/100 g ili 0,3 - 1 g proteina/100 g).	Voće (marelica, banana, kupina, klementina, jagoda, smokva, nar, borovnica, mandarina, nektarina itd.), povrće (mrkva, tikva, paprika, rotkva, celer, šparoga, rajčica, kupus, luk), začinsko bilje	Konzumirati relativno slobodno (za neku hranu iz ove kategorije treba pripaziti na količinu serviranja).
Slobodna	Hrana s vrlo niskim udjelom Phe (< 15 mg Phe/ 100 g ili < 0,3 g proteina/100 g).	Niskoproteinski proizvodi	Slobodna konzumacija.

Tablica 3. Primjer modela semafora za skupinu hrane „povrće“

Table 3. Example of a traffic light model for the food group “vegetables”

POVRĆE/ VEGETABLES	VELIČINA OBROKA/ MEAL SIZE	Phe/obrok/ Phe/meal	ENERGIJA/obrok/ ENERGY/meal		PROTEINI/obrok PROTEINS/meal	BROJ JEDINICA (ZAMJENA)/ obrok/ NUMBER OF UNITS (REPLACEMENT)/meal
	g	mg	kJ	kcal	g	1 jedinica zamjena = 15 mg Phe
Mahune, zelene	100	73	137	33	2,4	5
Grašak, svježi	25	100	84	20	1,6	7
Patlidžan	100	52	72	17	1,2	3,5
Tikvice	100	51	80	19	1,6	3,5
Mrkva	100	31	108	26	1	2
Rajčica	100	24	72	17	0,9	1,5
Krastavac	100	14	51	12	0,6	1

crveno = zabranjeno, žuto = hrana koja sadrži > 50 mg Phe/100 g, zeleno = hrana koja sadrži 15-50 mg Phe/100 g, plavo = slobodna kategorija (< 15 mg Phe/100 g)



Tablica 4. Primjer modela semafora za hranu (kruh, mlijeko i dječja hrana, sladoled, masti i ulja) koja pripada crvenoj, zelenoj i slobodnoj kategoriji
Table 4. Example of a traffic light model for food (bread, milk and baby food, ice cream, fats and oils) belonging to the red, green and free categories

CRVENO/ RED	ZELENO/ GREEN	SLOBODNA KATEGORIJA/ FREE CATEGORY
KRUH	MLIJEKO I DJEČJA HRANA	SLADOLED
Kajzerice (pšenične)	Majčino mlijeko	Sorbet
Graham kruh	SLADOLED	MASTI I ULJA
Raženi kruh	LOPROFIN Instant sladoledni desert, malina	Svinjska mast, govedu i ovčji loj i mast peradi
Raženi miješani kruh	LOPROFIN Instant sladoledni desert, čokolada	Kakao maslac
Slanci (pšenični)	LOPROFIN Instant sladoledni desert, vanilija	Palmina, kokosova mast

crveno = zabranjeno, zeleno = hrana koja sadrži 15-50 mg Phe/100 g, plavo = slobodna kategorija (< 15 mg Phe/100 g)

Zaključak

Život s PKU predstavlja značajan i kontinuiran izazov tijekom cijelog života, koji može uvelike utjecati na kvalitetu života, uključujući zdravstveno stanje, kognitivne funkcije, psihološku dobrobit i društvenu integraciju oboljelih. U tom kontekstu pravilno provedena dijetoterapija, uz adekvatno praćenje unosa Phe, ključna je za održavanje optimalne koncentracije Phe u osoba s PKU, odnosno za održavanje metaboličke ravnoteže i prevenciju dugoročnih komplikacija. Razvoj praktičnih i edukativnih alata, koji omogućuju precizno praćenje unosa Phe, predstavlja važan iskorak u unapređenju kvalitete života bolesnika. Osim što služi kao pomoć u svakodnevnom planiranju obroka, ovakav alat doprinosi većoj samostalnosti, boljem pridržavanju dijete i dugoročnim pozitivnim kliničkim ishodima te poboljšanju kvalitete života bolesnika. Također, koncept alata predstavlja dobru osnovu za razvoj budućih digitalnih rješenja, čime se dodatno može unaprijediti dostupnost i primjenjivost ovog pristupa u praksi. Ovim radom nudi se konkretan, primjenjiv model koji može unaprijediti praksu liječenja i kvalitetu života osoba s PKU.

References

Acosta P.B., Matalon K.M. (2009) Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. U: Acosta P.B. (ured.) Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders, 1. izd., Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Massachusetts, str. 119–153.

Acosta P.B., Yannicelli S. (2001) Phenylketonuria—Protocol 1. The Ross Metabolic Formula System, nutrition support protocols, 4. izd., Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, str. 1–32.

Vieira T.A., Nalin T., Krug B.C., Bittar C.M., Netto C.B.O., Schwartz I.V.D. (2015) Adherence to treatment of phenylketonuria: a study in southern Brazilian patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 3, 1–7.

Ashe K., Kelso W., Farrand S., Panetta J., Fazio T., De Jong G., Walterfang M. (2019) Psychiatric and cognitive aspects of phenylketonuria: the limitations of diet and promise of new treatments. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 561.

Beckhauser M.T., Beghini Mendes Vieira M., Moehlecke Iser B., Rozone De Luca G., Rodrigues Masruha M., Lin J., Luiz Streck E. (2020) Attention deficit disorder with hyperactivity symptoms in early-treated phenylketonuria patients. *Iranian Journal of Child Neurology*, 14 (1), 93–103.

Bilder D.A., Koberi J.A., Cohen-Pfeffer J.L., Johnson E.M., Jurecki E.R., Grant M.L. (2017) Neuropsychiatric comorbidities in adults with

phenylketonuria: a retrospective cohort study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121 (1), 1–8.

Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. (2010) Phenylketonuria. *Lancet*, 376 (9750), 1417–1427.

Crujeiras V., Aldámiz-Echevarría L., Dalmau J., Vitoria I., Andrade F., Roca I., Leis R., Fernandez-Marmiesse A., Couce M.L. (2015) Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 115, 145–150.

Daly A., Evans S., Pinto A., Ashmore C., MacDonald A. (2021) Protein substitutes in PKU: their historical evolution. *Nutrients*, 13 (2), 484.

GM Pharma (2023) Niskoproteinski proizvodi. GM Pharma – G-M Pharma Zagreb. Dostupno na: <https://www.g-m-pharma.hr/proizvodi/niskoproteinski-pripravci/>.

Groselj U., Tansek M.Z., Smon A., Angelkova N., Anton D., Baric I., Djordjevic M., Grimci L., Ivanova M., Kadam A., Kotori V.M., Maksic H., Marginean O., Margineanu O., Milijanovic O., Moldovanu F., Muresan M., Murko S., Nanu M., Lampret B.R., Battelino T. (2014) Newborn screening in southeastern Europe. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113 (1–2), 42–45.

Guillén-López S., López-Mejía L.A., Ibarra-González I., Vela-Amieva M. (2016) Conventional phenylketonuria treatment. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 4, 1–7.

Hillert A., Anikster Y., Belanger-Quintana A., Burlina A., Burton B.K., Carducci C., Chiesa A.E., Christodoulou J., Dorđević M., Desviat L.R., Eliyahu A., Evers R.A.F., Fajkusova L., Feillet F., Bonfim-Freitas P.E., Giżewska M., Gundorova P., Karall D., Kneller K., Kutsev S.I., Blau N. (2020) The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. *American Journal of Human Genetics*, 107 (2), 234–250.

Hofman D.L., Champ C.L., Lawton C.L., Henderson M., Dye L. (2018) A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13 (1), 150.

Jahra R., van Spronsen F.J., de Sonnevill L.M.J., van der Meere J.J., Bosch A.M., Hollak C.E.M., Rubio-Gozalbo M.E., Brouwers M.C.G.J., Hofstede F.C., de Vries M.C., Janssen M.C.H., van der Ploeg A.T., Langendonk J.G., Huijbregts S.C.J. (2016) Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 39 (3), 355–362.

Kaić-Rak A., Antonić K. (1990) Tablice o sastavu namirnica i pića. *Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb*.

- KBC Zagreb (2024) Informacije javnosti o novorođenačkom probiru. KBC – Klinički bolnički centar Zagreb. Dostupno na: <https://www.kbc-zagreb.hr/informacije-javnosti-o-novorodjenackom-probiru.aspx>.
- MacDonald A., Rocha J.C., van Rijn M., Feillet F. (2011) Nutrition in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, 10–18.
- MacDonald A., van Wegberg A.M.J., Ahring K., Beblo S., Bélanger-Quintana A., Burlina A., Campistol J., Coşkun T., Feillet F., Giżewska M., Huijbregts S.C., Leuzzi V., Maillot F., Muntau A.C., Rocha J.C., Romani C., Trefz F., van Spronsen F.J. (2020) PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15 (1), 171.
- MacLeod E.L., Ney D.M. (2010) Nutritional management of phenylketonuria. *Annales Nestlé (English ed.)*, 68, 58–69.
- Robinson M., White F.J., Cleary M.A., Wraith E., Lam W.K., Walter J.H. (2000) Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *The Journal of Pediatrics*, 136, 545–547.
- Sahai I., Marsden D. (2009) Newborn screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 46 (2), 55–82.
- Singh R.H., Rohr F., Frazier D., Cunningham A., Mofidi S., Ogata B., Splett P.L., Moseley K., Huntington K., Acosta P.B., Vockley J., Van Calcar S.C. (2014) Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in Medicine*, 16 (2), 121–131.
- Tablice namirnica SHS (2008) Tablice namirnica za prehranu kod urođenih poremećaja metabolizma aminokiselina, 6. izd., Radno društvo za pedijatrijsku dijetetiku, Zagreb.
- van der Knaap M.S., Valk J. (2005) Magnetic resonance of myelination and myelin disorders, 3. izd., Springer, New York – Dordrecht – Heidelberg – London, str. 288–289.
- van Spronsen F.J., van Wegberg A.M., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M., Burlina A., Campistol J., Feillet F., Giżewska M., Huijbregts S.C., Kearney S., Leuzzi V., Maillot F., Muntau A.C., Trefz F.K., van Rijn M., Walter J.H., MacDonald A. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5 (9), 743–756.
- van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Beblo S., Blau N., Bosch A.M., Burlina A., Campistol J., Coşkun T., Feillet F., Giżewska M., Huijbregts S.C., Leuzzi V., Maillot F., Muntau A.C., Rocha J.C., Romani C., Trefz F., van Spronsen F.J. (2025) European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: first revision. *Molecular Genetics and Metabolism*, 145 (2), 109125.
- van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M., Burlina A., Campistol J., Feillet F., Giżewska M., Huijbregts S.C., Kearney S., Leuzzi V., Maillot F., Muntau A.C., van Rijn M., Trefz F., Walter J.H., van Spronsen F.J. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12 (1), 162.
- Walter J.H., Lee P.J., Burgard P. (2006) Hyperphenylalaninaemia. U: Fernandes J., Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H. (ured.) *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4. izd., Springer Medizin Verlag, Njemačka, str. 221–231.
- Walter J.H., White F.J., Hall S.K., MacDonald A., Rylance G., Boneh A., Francis D.E., Shortland G.J., Schmidt M., Vail A. (2002) *How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?* *Lancet*, 360 (9326), 55–57.
- Williams R.A., Mamotte C.D.S., Burnett J.R. (2008) Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical Biochemist Reviews*, 29, 31–41.