

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2493.**

**SUMÁNSZKI CSABA**

**Hormonális szabályozó mechanizmusok**  
című program

Programvezető: Dr. Igaz Péter, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Reismann Péter, egyetemi docens

**Felnőtt Phenylketonuria:  
Neurokognitív és hormonális rendszer vizsgálata**

Doktori értekezés

**Dr. Sumánszki Csaba**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Reismann Péter, PhD, egyetemi docens  
Hivatalos bírálók: Dr. Zsidegh Petra, PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Rácz Gábor, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Molnár Mária Judit, DSc, egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Géza, PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Papp Ferenc, PhD, főorvos

Budapest

2021

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	5
1. Bevezetés (irodalmi háttér).....	7
1.1 Veleszületett anyagcsere betegségek (Inborn errors of metabolism - IEMs).....	7
1.2 Hiperphenylalaninaemiák.....	11
1.3 A fenilalanin és a tirozin szerepei.....	12
1.3.1 Katekolamin szintézis .....	12
1.3.2 Tireoglobulin és pajzsmirigy hormon szintézis.....	14
1.3.3 Melanogenezis .....	15
1.3.4 Epidemiológia.....	16
1.3.5 A PKU szűrése és gondozása .....	16
1.3.6 A PKU csoportosítása .....	17
1.3.7 A PKU genotípusa .....	19
1.3.8 Patomechanizmus .....	21
1.4 A betegséggel kapcsolatos szövődmények .....	23
1.4.1 Neuropszichiátriai eltérések .....	23
1.4.2 A PKU egyéb szövődményei .....	24
1.4.3 Maternális PKU .....	26
1.4.4 Kezeletlen PKU .....	27
1.5 Terápia .....	28
1.5.1 Diéta és orvosi tápszerek.....	28
1.5.2 Farmakoterápiás lehetőségek .....	30
1.5.3 Sejt alapú terápia.....	32
1.5.4 Génterápia .....	33
1.6 Céltartományok .....	35
1.7 A PKU gondozása.....	36
2 Célkitűzések.....	37
2.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban .....	37
2.2 Pajzsmirigyfunkció és jódeledettség vizsgálata PKU felnőttek körében .....	38
2.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban.....	39
3 Módszerek.....	40

3.1	Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban .....	40
3.1.1	A vizsgált személyek .....	40
3.1.2	CANTAB neuropszichológiai vizsgálatok.....	41
3.1.3	Vér aminosav szint meghatározás .....	43
3.1.4	Statisztikai analízis .....	44
3.2	Pajzsmirigyfunkció és jódeállottság vizsgálata PKU felnőttek körében .....	45
3.2.1	Vizsgált személyek .....	45
3.2.2	Betegek csoportosítása.....	45
3.2.3	Vér és vizelet minta feldolgozása .....	46
3.2.4	Statisztikai analízis .....	47
3.3	Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban.....	48
3.3.1	Hideg presszor teszt .....	48
3.3.2	Izometriás kézszerítő teszt .....	49
3.3.3	Teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelés.....	49
3.3.4	Laktát szint meghatározás .....	50
3.3.5	Testösszetétel vizsgálat .....	50
3.3.6	Katekolamin szint meghatározás.....	50
3.3.7	Statisztikai analízis .....	51
4	Eredmények .....	52
4.1	Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban .....	52
4.1.1	PKU és kontroll csoport összehasonlítása .....	52
4.1.2	Megfelelő diétát tartó és laza diétát tartó PKU betegek összehasonlítása .....	53
4.2	Pajzsmirigyfunkció és jódeállottság vizsgálata PKU felnőttek körében .....	58
4.2.1	Diéta alapján történő csoportosítás .....	60
4.2.2	Aminosavkészítmény fogyasztás alapján történő csoportosítás.....	63
4.3	Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban.....	69
4.3.1	Hideg presszor teszt .....	71
4.3.2	Izometriás kézszerítő teszt .....	71
4.3.3	Teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelés.....	72
5	Megbeszélés.....	74
5.1	Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban .....	74
5.1.1	Limitációk .....	76

5.2	Pajzsmirigyfunkció és jódeállatottság vizsgálata PKU felnőttek körében .....	77
5.2.1	Limitációk .....	78
5.3	Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban.....	79
5.3.1	Limitációk .....	80
6	Következtetések .....	81
6.1	Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban .....	81
6.2	Pajzsmirigyfunkció és jódeállatottság vizsgálata PKU felnőttek körében .....	81
6.3	Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban.....	82
7	Összefoglaló.....	83
8	Summary.....	84
9	Irodalomjegyzék.....	85
10	Saját publikációk jegyzéke .....	105
10.1	Az értekezés alapját képező közlemények .....	105
10.2	Az értekezés témájához kapcsolódó közlemény .....	106
11	Köszönetnyilvánítás .....	107

## Rövidítések jegyzéke

AAAD = DOPA decarboxiláz

AAM = Phe-mentes aminosav készítmény

A = adrenalin

BH<sub>4</sub> = tetrahydrobiopterin

CANTAB = Cambridge automatizált neuropszichológiai tesztsorozatok

DA = dopamin

DBH = dopamin β-hidroxiláz

DIT = diiodtironin

EMA = Európai Gyógyszerügynökség

ETPKU = születés óta kezelt phenylketonuria

FDA = Amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

GAMT = guanidinoacetát-metiltranszferáz

GMP = glikomakropeptid

IEM = (Inborn errors of metabolism - IEMs) Veleszületett anyagcsere betegségek

L-DOPA = Levodopa

LNAA = (large neutral amino acids) nagy neutrális aminosavak

MCAD = középhosszú szénláncú acil-CoA dehidrogenáz defektus

MIT = monojód-tironin

MOT = (Motor Screening Test) koordinált mozgás szűrés teszt

MS/MS = tömegspektometria

NA = noradrenalin

PAH = fenilalanin-hidroxiláz

PAL = fenilalanin-ammónia-liáz

Phe = fenilalanin

PKU = phenylketonuria

PNMT = N-metiltranszferáz

QoL = (quality of life) életminőség

SCAD = rövid szénláncú acil-CoA dehidrogenáz defektus

SOC = (Stockings of Cambridge) Cambridge Harisnyák teszt

SWM = (Spatial Working Memory) Térbeli munkamemória teszt

T3 = trijódttironin

T4 = tiroxin

TFB = természetes fehérje bevitel

Tg = tireoglobulin

TLR = terápiás májsejt repopuláció

TPO = tireoidea-peroxidáz

TRH = triptofán hidroxiláz

Trp = triptofán

TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

TYH = tirozin-hidroxiláz

Tyr = tirozin

WMA = (white matter abnormalities) fehérállomány-károsodások

## 1. Bevezetés (irodalmi háttér)

### 1.1 Veleszületett anyagcsere betegségek (Inborn errors of metabolism - IEMs)

Az élő szervezetekben az anyagcsere (metabolizmus) összefoglaló néven azokat a komplex biokémiai folyamatokat jelentik, amelyek a szerves molekulák felépítésével, lebomlásával és egymásba alakulásával biztosítják a sejtek működését a mindennapi életfolyamatokban (1).

Csoportosításuk intermedier (köztes) anyagcsere-útvonalak alapján történik, amelyek során szénhidrátok, zsírsavak és fehérjék bomlanak le, alakulnak át vagy tárolódnak.

A veleszületett anyagcsere betegségek (IEM) fogalmát először 1909-ben Archibald Edward Garrod angol orvos használta, olyan genetikai betegségek csoportosításához, amelyekben a metabolikus útvonalban blokádnak alakult ki (2). A genetikai hiba miatt egy enzimnek vagy az enzim kofaktorának a működése károsodik, ennek következtében az adott metabolikus útvonalon az enzimblokk előtti metabolitok felhalmozódnak, és az azt követők hiányoznak. Elsőként az albinizmust, alkaptonuriát, cisztinuriát és pentozúriát sorolta az IEM csoportjába (2).

Jellemző, hogy az érintett újszülöttek tünetmentesen születnek, hiszen a felhalmozódó vagy hiányzó metabolitok kisméretűek, és a placentán keresztül az anyai anyagcsere kiválasztja, vagy pótolja. Születést követően a felhalmozódó metabolitok az anyagcserében betöltött szerepüktől függően, órákon, napokon, heteken, hónapokon vagy nagyon ritka esetekben éveken keresztül hozhatnak létre szervi diszfunkciókat és ezeken keresztül tüneteket (3). A IEM bármely szervet érintheti, de a betegségek nagy többségében az idegrendszeri és a gasztrointesztinális szövődmények állnak előtérben. Születést követően IEM-re utaló első tünetek lehetnek a letargia, az etetési nehezítettség, a hányás, a tachipnoe, a csökkent perfúzió, epilepsziás rohamok és a kóma. A laborvizsgálatokban az anyagcsere blokádtól függően különböző eltérések észlelhetők a plazma kvantitatív aminosav- illetve vizelet szervessav profilban, esetenként hyperammonemia, hipoglikémia, metabolikus acidózis és súlyos májelégtelenség jelentkezhet (4). Az életveszélyes állapotok sürgősségi ellátásra szorulnak, és ezt követően alapos kivizsgálás szükséges a pontos diagnózis felállításához. Az újszülöttkori



szűrőprogramok segítségével korán kiemelhető a még tünetmentes újszülött, idejekorán felállítható a diagnózis és elkezdhető a szükséges terápia. A korai diagnózis és terápia különösen fontos az irreverzibilis károsodások megelőzésében (5).

Az IEM diagnózisa és kezelése forradalmi előrelépéseken ment keresztül az elmúlt évtizedekben. A tömegspektrometria (MS/MS) bevezetésével egyetlen száraz vércseppmintából egyidejűleg akár 30 metabolit mérése is elérhetővé vált. A MS/MS segítségével aminosavopáthiák, urea ciklus zavarok, szerves aciduriák és zsírsav oxidációs zavarok korai, gyors diagnózisa vált lehetségessé (6). Az újszülöttkori tömegszűrés keretében Magyarországon 1976 óta van lehetőség országos szintű IEM korai felismerésére. Kezdetben három veleszületett anyagcsere betegséget szűrtek: biotinidáz-hiány, galactosaemia valamint phenylketonuria. Az Egészségügyi Miniszter rendelete (44/2007. (IX. 29)) alapján Magyarországon minden újszülöttnél kötelező a kiterjesztett anyagcsere szűrővizsgálat elvégzése. Jelenleg 25 veleszületett betegséget szűrnek hazánkban. Pozitív minta esetén további mintavételre, szelektív megerősítő vizsgálatokra, „second-tier” tesztekre van szükség a diagnózis igazolásához (4).

A metabolikus és genetikai vizsgálatok fejlődésének köszönhetően napjainkig több, mint 1000 IEM került leírásra. Csoportosításuk történhet a betegség kezdete, a tünetek, a szervi érintettség, vagy hagyományosan az érintett metabolikus útvonal alapján. Saudubray és munkatársainak osztályozása a klinikai tünetek alapján három nagy csoportot különített el: (a) akut vagy progresszív intoxikációs jellegű betegségek, (b) energiatermelés vagy felhasználás zavarai és (c) komplex molekulák szintézisének vagy katabolizmusának zavarai (7). Fontos megjegyezni, hogy az egyes betegségek klinikai tüneteik alapján több csoportba is tartozhatnak (1.1 táblázat).

**1.1 táblázat: Anyagcsere betegségek osztályozása Saudubray és munkatársai alapján (8).**

<i>Anyagcsere zavarok</i>	<i>Leírás</i>	<i>Példák</i>
<b>Klasszikus intoxikációs jellegű</b>	Akut vagy progresszív felhalmozódása az intermedier anyagcserében szerepet játszó kis molekuláknak.	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aminoacidopathiák</li> <li>. Organikus acidémiák\aciduriák</li> <li>. Urea ciklus zavarok</li> <li>. Galaktóz és fruktóz anyagcsere zavarai</li> <li>. Porfiriák</li> <li>. Fémionok anyagcsere zavarai</li> <li>. Neurontranszmisszió zavarai</li> </ul>
<b>Energia termelés vagy felhasználás zavarai</b>	Máj, szívizom, vázizmok és az agy energia termelésének és felhasználásának zavarai.	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Mitokondriális betegségek</li> <li>. Zsírsvoxidáció és a ketogenezis zavarai</li> <li>. Kreatin metabolizmus zavarai</li> </ul>
<b>Komplex molekulák</b>	Komplex molekulák szintézisének vagy katabolizmusának zavarai.	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Lizozómális tárolási betegségek</li> <li>. A purin és pirimidin anyagcsere zavarai</li> <li>. Glikolizációs zavarok</li> </ul>

Az érintett metabolikus útvonal alapján aminoacidopatiákat (pl.: Phenylketonuria, Jávorfaszirup-betegség), urea ciklus zavarokat (pl: Ornitin transz-karbamiláz hiány, Citrullinémia), organikus acidaemiák\aciduriákat (pl: metil-malon acidémia és propion acidémia), zsírsav-oxidációs és a ketogenezis zavarait (pl: középhosszú szénláncú acil-CoA dehidrogenáz defektus (MCAD), rövid szénláncú acil-CoA dehidrogenáz defektus (SCAD), szénhidrát-anyagcsere zavarokat (pl: galaktozémia, glikogéntárolási betegségek), karnitin anyagcsere zavarokat (pl: primer karnitin-hiány), lizoszómális tárolási betegségeket (pl: Fábry betegség, Hurler szindróma), mitokondriális betegségeket (pl: Leigh szindróma), purin és pirimidin anyagcsere zavarait (pl: Lesch-Nyhan-szindróma, orotsav aciduria), porfiriákat (pl: akut hepatikus porfiria), fémionok anyagcsere zavarait (pl: Wilson kór, Menkes kór), glikolizációs zavarokat (pl: veleszületett glikolizációs zavar I a. típusa), kreatin metabolizmus zavarait (pl: guanidinoacetate-metiltranszferáz (GAMT) hiány), neurontranszmisszió zavarait (pl: tetrahydrobiopterin hiány, Segawa betegség) különítjük el.

A legtöbb IEM autoszomális recesszív módon öröklődik. Előfordulásukat tekintve ritka betegségeknek számítanak, incidenciájuk 1:10.000 és 1:100.000 között van, összesítve azonban gyakori betegség csoportot képviselnek, előfordulásuk együttesen 1:1000 körüli (9).

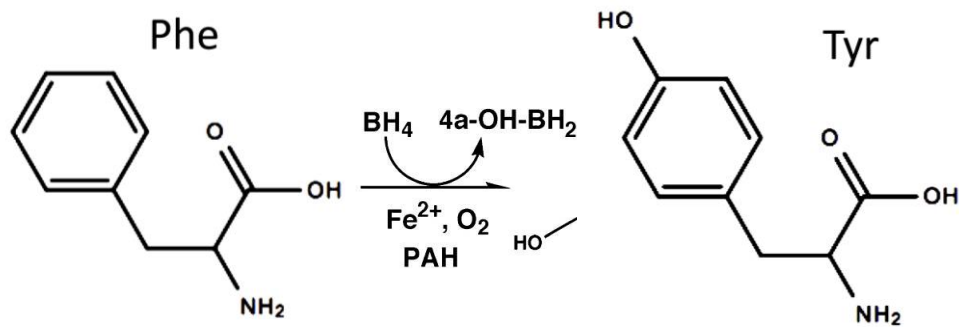
Az IEM kezelésének célja a metabolikus stabilitás elérése a tünetek és a szövődmények mérséklése érdekében. Az IEM terápiáját a felállított diagnózis, valamint a betegség súlyossága határozza meg. A terápiás lehetőségek közé tartozik a speciális diéta, orvosi tápszerek fogyasztása, a felhalmozódó metabolitot kiürítő, az érintett anyagcsere utat blokkoló vagy a hiányzó enzimet helyettesítő gyógyszeres kezelés. Kiválasztott esetekben májtranszplantáció gyógyulást eredményezhet. A génterápia is egyre közelebb kerül, mint potenciális terápiás alternatíva (3).

A közelmúltig az IEM-ben szenvedő betegeket gyermekgyógyászati centrumokban gondozták. Az elmúlt évtizedekben az újszülöttkori szűrőprogrammal kiemelt és a korai terápiában részesített betegek jelentős hányada minimális szövődményekkel eléri a felnőttkort. Ezért vált egyre aktuálisabbá ezen betegek tranzíciója a felnőtt betegellátó központokba. A IEM betegek ellátása komplex feladat,

ennek megvalósítása multidiszciplináris kihívást jelent: belgyógyászati, neurológiai, endokrinológiai és egyéb társszakmák együttműködésével (4).

## 1.2 Hiperphenylalaninaemiák

A hiperphenylalaninaemiák heterogén betegcsoportot képviselnek. Közös jellemzőjük az emelkedett fenilalanin (Phe) szint, amely születéstől mérhető. A phenylketonuria (PKU) a leggyakoribb veleszületett anyagcserebetegség, autoszomális recesszív öröklődési mintázatot mutat. A betegség alapja, hogy az esszenciális aminosav, Phe tirozinná (Tyr) való lebontása gátolt vagy jelentősen csökkent a májban termelődő L-fenilalanin-4- hidroxiláz enzim (PAH) kóros működése miatt. A PAH nem hemformájú, vas dependens enzim, amely (6R)-L-eritro-5, 6, 7, 8-tetrahidrobiopterin (BH<sub>4</sub>), esszenciális kofaktor és oxigén szubsztrát jelenlétében hidroxilálja a L-Phe-t (10) (1.2 ábra). Az emelkedett Phe szint az esetek 98%-ban (\*612349) a kódoló (PAH) gén (OMIM: 261600) mutációi miatt alakul ki. A hiperphenylalaninaemiák maradék 2%-t az úgynevezett atípusos PKU képviseli, amelyben a PAH enzim kofaktorának, a BH<sub>4</sub> metabolizmusa károsodik (OMIM: 261630, 233910, 261640) (5). A BH<sub>4</sub> a triptofán, a katekolaminok és a szerotonin szintézisében is elengedhetetlen kofaktor, emiatt a klinikai képet a központi idegrendszer (KIR) neurotranszmitter hiányaiból származó tünetek uralják. Szűrése ugyanúgy az emelkedett Phe szintek alapján történik, de a kezelése eltér a klasszikus PKU-tól (11).



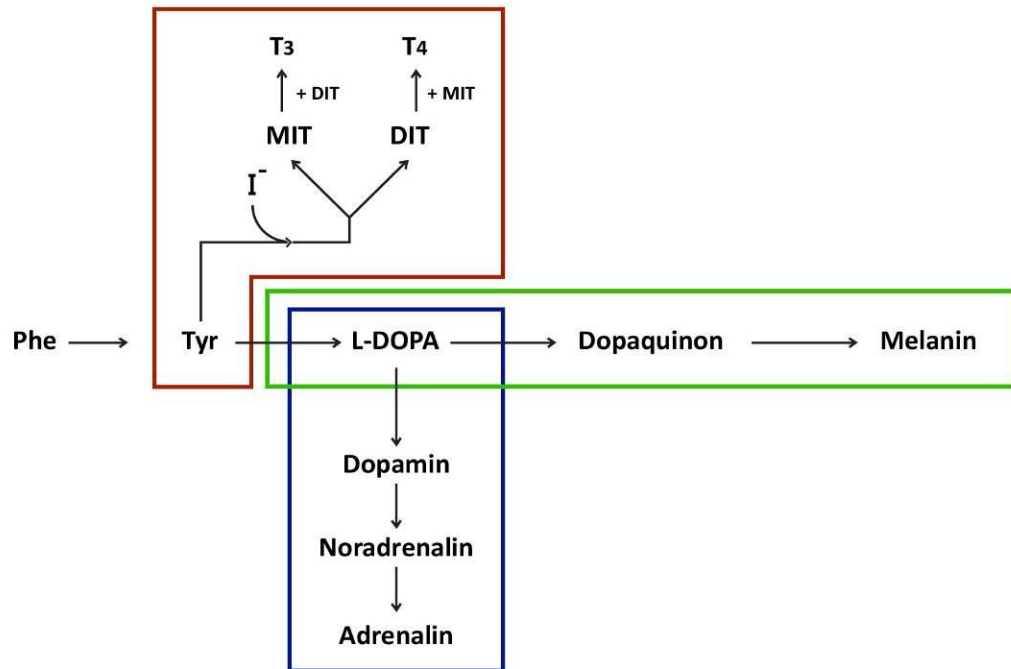
**1.2 ábra: Fenilalanin tirozin konverzió**

*Fenilalanin (Phe) tirozinná (Tyr) való hidroxilációja fenilalanin-hidroxiláz (PAH) enzim, tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) esszenciális kofaktor, oxigén szubsztrát és vas jelenlétében.*

### 1.3 A fenilalanin és a tirozin szerepei

#### 1.3.1 Katekolamin szintézis

A Phe egy esszenciális aminosav, amelynek bevitele a szervezet fehérjéinek felépítéséhez elengedhetetlen. A Phe metabolizmusa a Tyr szintézisén keresztül történik. A Tyr ezek alapján nem esszenciális aminosav, a táplálékfelvételen túl a szervezet is elő képes állítani. A Tyr előterméke a monoaminerg neurotranszmittereknek, mint a katekolaminoknak. Tyr-ből képződik a tiroxin és a melanin pigment (1.3.1 ábra) (12-14).



### 1.3.1 ábra: Tyr-ből termelődő pajzsmirigyhormonok, katekolaminok és melanin

A folyamatok részletes leírása a szövegben olvasható. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin, MIT: monojód-tironin, DIT: dijodtironin, T3: trijodtironin, T4: tiroxin.

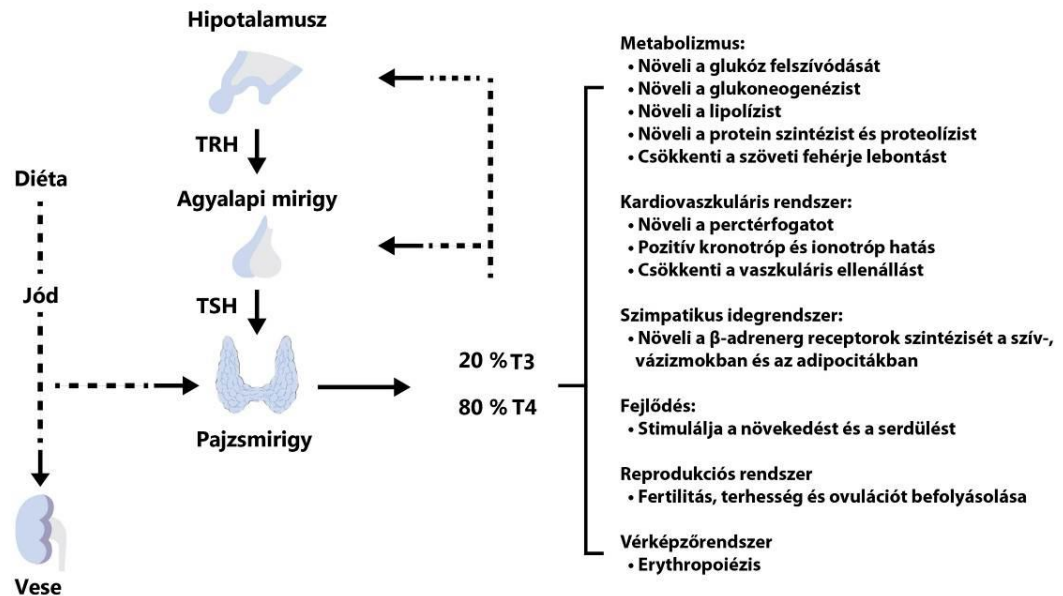
A katekolamin szintézis során a tirozinhidroxiláz (TYH) a Tyr-t Levodopává (L-DOPA) alakítja, amelyet a DOPA decarboxiláz (AAAD) enzim tovább alakítja dopaminná (DA). A DA norepinefrinné (NA) alakul a dopamin  $\beta$ -hidroxiláz (DBH) enzim jelenlétében. A NA-t epinephrinné (A) a főként a mellékvese velőben található N-metiltranszferáz (PNMT) alakítja át (15).

A katekolaminok a KIR-ben monoaminerg neurotranszmitterek, a periférián pedig adaptív stressz hormonszerepet töltenek be. A dopamin az agyban számos fontos funkció neurotranszmittere, mint a jutalmazási, a végrehajtó, a tanulási és a motoros feladatoknak, gátolja a prolaktin szint elválasztást (16, 17).

### 1.3.2 Tireoglobulin és pajzsmirigy hormon szintézis

A pajzsmirigyben a Tyr a táplálékkal bevitt, majd oxidált jóddal együtt tireoglobulinná (Tg) alakul, amely a pajzsmirigy hormonok, a tiroxin ( $T_4$ ) és trijód-tironin ( $T_3$ ) előterméke.

A Tyr mellett a jód elengedhetetlen nyomelem a pajzsmirigy hormon szintézisnek, a  $T_4$  tömegének 65 %-t alkotja. A táplálékból felvett jód jodid formájában kerül a keringésbe, ahonnan a tireociták felszínén levő nátrium/jodid szinporter (NIS) aktívan felveszi, koncentrálja és a follikulusokba raktározza (18). A tireocitákban levő endoplazmatikus retikulumban a Tyr-ből, 660 kDa méretű pajzsmirigyspecifikus glikoprotein, a Tg szintetizálódik. A pajzsmirigyhormonok a Tg-ből a szervezet igényei szerint szabadulnak fel, és kerülnek a véráramba. Ezt a folyamatot a hipofízisben termelődő pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szabályozza. Pajzsmirigyhormon hiány esetén a follikulusokba Tg szekretálódik, ahol a tireoidea-peroxidáz (TPO), jodináció által a Tg Tyr gyökéhez kapcsolja a jódot, monojód-tironint (MIT) illetve dijód-tironint (DIT) eredményezve. A további jodináció a pajzsmirigyhormonok aktív formáit, a  $T_3$ -t és a  $T_4$ -et hozza létre (19) (1.3.2 ábra). A pajzsmirigyhormonok a véráramba szekretálódva a legtöbb szövetre biológiai hatással vannak. A pajzsmirigyhormonok fontosabb hatásai: metabolizmus (bazális metabolikus ráta, szénhidrát és lipid anyagcsere, testhőmérséklet és oxigén fogyasztás), fejlődés (fötális és neonatális idegrendszer fejlődésé), kardiovaszkuláris, idegrendszer illetve reprodukciós rendszer szabályozása (14, 20) (1.3.2 ábra).



1.3.2 ábra: Pajzsmirigyhormonok hatásai

A táplálkozással felvett jódból a pajzsmirigyben képződő pajzsmirigy hormonok hatása a fejlődésre, az anyagcserére és a szervekre. TRH: Tirotropin felszabadító hormon, TSH: pajzsmirigy-stimuláló hormon, T<sub>3</sub>: trijód-tironin, T<sub>4</sub>: tiroxin.

### 1.3.3 Melanogenezis

A melanogenezis során a melanocitákban található tirozináz enzim a Tyr-t melaninná alakítja, amelynek koncentrációja határozza meg a bőr, a szőrzet és a szem színét. A melanin metabolizmus zavara magyarázza azt, hogy klasszikus PKU-ban a legtöbb beteg világos bőrű, szőke hajú és kék szemű (13, 21).



### 1.3.4 Epidemiológia

A PKU prevalencia világszerte 1 : 15.000 újszülött, azonban populációs szinten nagy heterogenitás észlelhető, amely rokonházasság előfordulásának gyakoriságával, illetve a szűrőprogramok, epidemiológiai vizsgálatok közötti eltérésekkel magyarázható (22). A legmagasabb incidenciát Törökországban 1:2600 és Iránban 1:4700 ismert. Ezekben az országokban főleg a rokonházasság gyakori előfordulásával magyarázható a magas előfordulási arány (23). A PKU autoszomális recesszív öröklődési mintázata miatt a hordozó heterozigóták nagyobb számban fordulnak elő azokban a családokban ahol a rokonházasság még bevált gyakorlat. A rokonházasság nem csak PKU-t, hanem egyéb ritka, genetikai betegségek gyakoribb megjelenését segítheti elő (24). A legalacsonyabb előfordulási gyakoriság Finnországban 1:200.000 Japánban 1:125.000 és Thaiföldön 1:200.000 van (25, 26). A finnországi alacsony incidenciát egyik lehetséges magyarázata lehet a negatív „alapítói hatás”, amelyet akkor lehet megfigyelni amikor egy kis populáció leszakad egy nagyobb populációból, és elszigetelődik (25). A japán és thai populációban a szigetek benépesedését követő genetikai sodródással magyarázható, amely során a populáció hosszú távon allélokat veszít, és így csökken a variabilitása (26). Európában a PKU incidenciája 1:10.000 becsülhető (22). Magyarországon minden 8500 újszülött közül egy születik PKU-val, a heterozigóta hordozók aránya 1:50. Az újszülöttkori tömegszűrésnek köszönhetően, hazánkban évente 8-12 PKU-s újszülöttet szűrnek ki (27).

### 1.3.5 A PKU szűrése és gondozása

A PKU-t az IEM modellbetegségként tartják számon, történetét a modern orvoslás kiemelkedő sikerének tekintik. 1920-ban Norvégiában az Egeland családban két mentálisan fejlődésben elmaradt gyerek született, akiknél a szülők jellegzetes egér szagra figyeltek fel. Gyerekeiket 1934-ben Dr. Asbjorn Fölling norvég orvoshoz vitték, akit akkoriban anyagcsere zavarak kivizsgálása miatt ajánlottak. Fölling a testvérpár vizeletének magas fenilpiruvát koncentrációjára figyelte fel, ami alapján „imbecillitis phenylpyruvica”-nak nevezte a kórképet (28). A széleskörben elfogadott PKU nevet Lionel Penrose, angol genetikus javasolta 1937-ben (29). 1953-ban Horst Bickel, német

orvos megfigyelte egy két éves PKU-s kislánynál, hogy több hónapos alacsony Phe diéta az elmeállapot javulásához vezetett. Megfigyelése alapján potenciálisan alacsony Phe tartalmú tápszerek kidolgozásához kezdett (30). 1958 és 1960 között Robert Guthrie, amerikai bakteriológus fejlesztette ki az ő nevét viselő tesztet, amely bakteriális enzim gátlás segítségével képes volt a vér Phe szintjét meghatározni (31). A Guthrie teszt, publikálását követően, a gyermekgyógyász közösségekben gyorsan elterjedt, és világszerte kezdetét vették a PKU-t szűrő újszülöttkori programok. Hazánkban dr. Szabó Lajos munkásságának köszönhetően 1968-ban a Szegedi Gyermekklinikán vezették be az újszülöttkori szűrést (32). 1975-ben az Egészségügyi Minisztérium rendelete (5/1975. (V.28.) EüM-rendelet) – kötelezővé tette országos szinten is a szűrés bevezetését (33).

A Phe szűrővizsgálat akkor tekinthető pozitívnak, ha a vér Phe szintje meghaladja a  $>120 \mu\text{mol/L}$  értéket. A pozitív vizsgálatok esetében szükséges a primér PAH deficienciát a  $\text{BH}_4$  deficienciát okozó pterin defektusoktól, magas fehérje bevitel vagy májbetegség következtében kialakult magas Phe szintektől megkülönböztetni (34).

Az újszülöttkori tömegszűréseken kiemelt PKU-s egyéneket, akik a diagnózist követően dietoterápiában részesülnek, korán kezelt PKU-snak nevezzük (early-treated PKU: ETPKU). A korai kezeléssel a súlyos neurológiai és pszichiátriai szövődmények megelőzhetők, azonban enyhe kognitív zavarok mégis megfigyelhetők (35).

### **1.3.6 A PKU csoportosítása**

A hiperphenylalaninaemia felosztásánál elsődleges elkülöníteni a PAH-enzim vagy kofaktorának a  $\text{BH}_4$  defektusából kialakuló betegségcsoportokat. Az enzim teljes hiánya klasszikus PKU-t, míg részleges mértékű működési zavara a maradék enzimaktivitástól függően mérsékelt PKU-t, enyhe PKU-t vagy enyhe hiperphenylalaninaemiát eredményez. A PAH enzim kofaktorának, a  $\text{BH}_4$  metabolizmus zavarának korábbi elnevezése atípusos PKU volt, amelynek terápiája és gondozása jelentősen eltér klasszikus PKU-tól, emiatt a doktori tézisben részletezésre nem kerül (36).

A PKU súlyosság alapján történő csoportosítása korábban a születés utáni, kezeletlen állapotban mért, úgynevezett csúcs Phe-szint alapján történt. Amíg egészséges egyéneknél a vér Phe-szintje  $50\text{--}60 \mu\text{mol/L}$  között van, a klasszikus PKU-ban  $1200$

$\mu\text{mol/L}$  feletti is lehetnek a vér Phe-szintek, amely a PAH enzim teljes hiányára utal. A 600 és 1200  $\mu\text{mol/l}$  vér közötti Phe-szintek részleges PAH aktivitást jelentenek, amelyek mérsékelt (moderate) PKU-t okoznak. Camp és munkatársai a mérsékelt csoportot tovább osztották korlátozott (900–1200  $\mu\text{mol/L}$ , és enyhe (600–900  $\mu\text{mol/L}$ ) PKU csoportra, amelyek esetében a  $\text{BH}_4$  kofaktor pótlása a terápiás válasz prognosztikáját segítheti (36). A hiperphenylalanaemia, a 360–600  $\mu\text{mol/L}$  vér Phe-szintek esetében, természetes fehérjét tartalmazó diéta mellett szürke zónát jelentenek, kezelés csak gyermekkorban és terhesség esetén szükséges (37). A 360  $\mu\text{mol/L}$  Phe szintek alatti esetek a nem kezelendő enyhe hiperphenylalaninaemia-csoportját képviselik (1.4 táblázat) (36).

#### 1.4 táblázat: Phenylketonuria csoportosítása (36).

*A Phenylekotonuria csoportosítása, születéskor, kezelés előtti Phe szintek alapján, genotípusok, diéta és kezelési lehetőségek. PKU: Phenylketonuria, PAH: fenilalanin hidroxiláz,  $\text{BH}_4$ : tetrahidrobioterin.*

	<i>Phe szint kezelés előtt (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</i>	<i>Genotípus (PAH mutáció)</i>	<i>Diéta</i>	<i><math>\text{BH}_4</math> terápia hatékonyság</i>
<i>Klasszikus PKU</i>	>1200	2 klasszikus	Szigorú	Alacsony
<i>Mérsékelt (moderate) PKU</i>	900- 1200	Klasszikus + mérsékelt	Szigorú	Alacsony
<i>Enyhe (mild) PKU</i>	600-900	Klasszikus, mérsékelt, enyhe + enyhe	Enyhébb	Közepes
<i>Hiperphenylalanaemia (HPA)</i>	<600	Klasszikus, mérsékelt, enyhe + enyhe	12 éves korig, Terhesség esetén	Magas

Az újszülöttkori tömegszűrésnek köszönhetően a diagnózis felállítása és a fehérjeszegény diéta bevezetése a csúcs Phe szint elérése előtt már megtörténhet. A PKU súlyosságának meghatározása így a fenilalanin tolerancián (a naponta maximum elfogyasztható fehérje gramm vagy Phe mg mennyiség), a genotípuson, és a BH<sub>4</sub>-terhelésre adott válaszon alapul (36, 38).

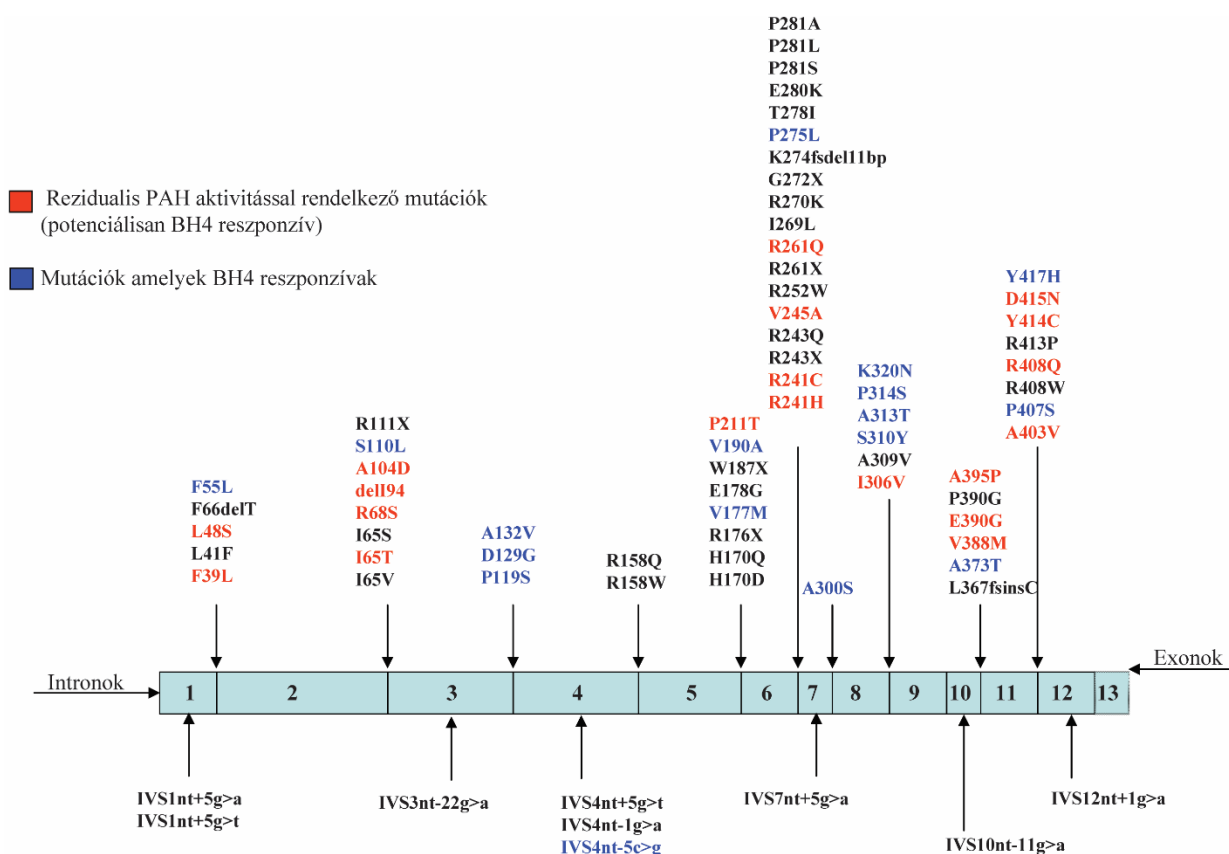
### 1.3.7 A PKU genotípusa

A PAH gén a 12q22–q24.1 kromoszóma régióban elhelyezkedő 90 Kb méretű gén, amely 13 exont és 12 nagyobb intront tartalmaz (1.4.1 ábra). A mutációk vizsgálata lehetőséget ad a mutáns gén szerkezeti és működési sajátosságainak, valamint a genotípus és fenotípus közötti összefüggések megértésére (39). A PAH génnek több, mint 1150 mutációja ismert a 'Human Gene Mutation Database' adatbázisa alapján (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). A mutációk a PAH gén teljes szakaszán előfordulhatnak, leggyakrabban a 3, 6, 7, és 11 exonokban (39) (1.4.1 ábra). A mutációk típusától, elhelyezkedésétől függően nagymértékben változik a PAH expressziója, és ennek megfelelően az enzim struktúrája valamint az aktivitása. A genotípustól függően a mutáns enzim aktivitása 0% és majdnem 100% között mozog a normális PAH enzimaktivitáshoz képest (11). A mutációk gyakoriságát és eloszlását több európai, észak- és dél-amerikai, ausztrál és ázsiai populációban sikerült meghatározni. Az eredmények azt igazolták, hogy mutációk haplotípusainak eloszlása és a haplotípus illetve mutáció közötti összefüggések etnikai csoportonként jelentős eltérést mutatnak. Ezek az eltérések az etnikai csoportok mutációinak genetikai sodródásával illetve alcsoportok esetében a populációk elszigetelődésével magyarázhatók (25). Populációkon belüli PAH mutációk több típusának jelenléte, a különböző etnikai csoportok eltérő eredetére utal (40).

A mutációk kétharmada egyetlen nukleotidot érintő pontmutáció, amelynek következtében a PAH fehérje feltekeredés hibáját (misfolding), felgyorsult fehérje 'turn-over' és enzim funkció vesztesét okozza (41, 42).

A PAH mutációt hordozó egyének fenotípusai nagy egyedi variabilitást mutatnak, azonban jól korrelálnak a genotípussal. A legtöbb mutáció esetében ismert a genotípus-

fenotípus korreláció, azaz milyen mértékben sérül az enzimaktivitás, vagy meghatározható az illető fogékonysága a diéta melletti BH<sub>4</sub> kezelésre. (1.4.1 ábra) A PAH-mutációk, a genotípus és fenotípus korreláció a BIOPKUdb online adatbázisán keresztül elérhetők (<http://www.biopku.org>). Hazánkban a leggyakoribb, a 75%-ban előforduló, R408W-pontmutáció, amely klasszikus PKU-t eredményez közel 0%-os reziduális enzimaktivitással (41, 43, 44).



**1.4.1 ábra: PAH gén mutációi és BH<sub>4</sub> rezponzivitás gyakori genotípusai.**

Gyakori PAH mutációk lokalizáció és BH<sub>4</sub> rezponzivitás alapján csoportosítva. Forrás: [www. http://www.biopku.org/](http://www.biopku.org/). PAH: fenilalanin-hidroxiláz, BH<sub>4</sub>: tetrahydrobiopterin.

### 1.3.8 Patomechanizmus

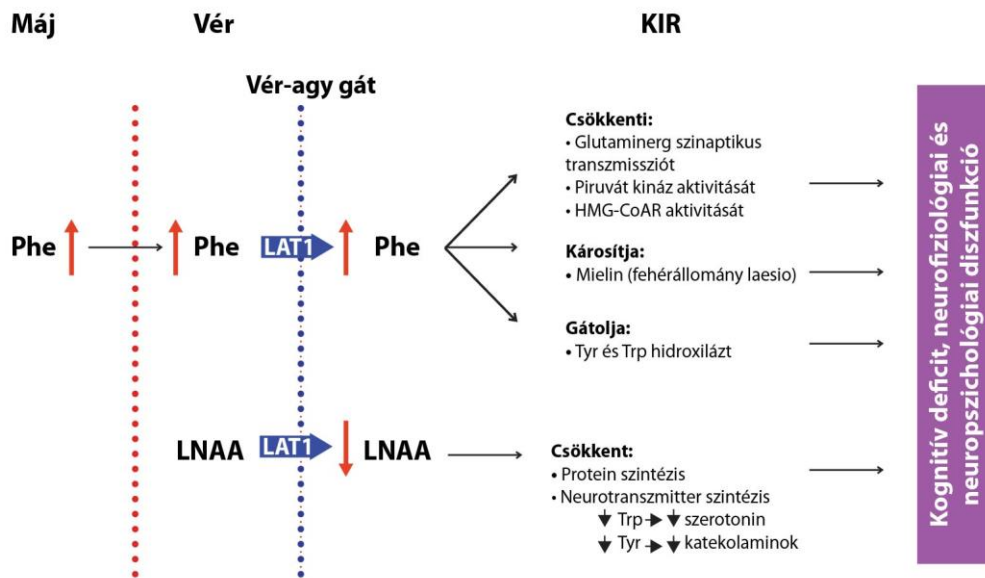
Széleskörben elfogadott, hogy PKU klinikai megjelenése mögött a magas fenilalanin-szint és az alternatív lebontása során képződő, toxikus anyagcseretermékek állnak. A várható IQ-t a kezelés kezdete és az átlagos Phe szint határozza meg (45). Ezt a megfigyelést támasztotta alá az a tény, hogy a vér Phe szintek tartós 600  $\mu\text{mol/L}$  érték alatti tartása esetén a kognitív képességek nem csökkentek (46). A tartósan magas, toxikus Phe szint elsődlegesen a központi idegrendszert károsítja irreverzibilisen, melynek hátterében több összetett és különböző patomechanizmus áll, azonban a pontos folyamat a mai napig nem teljesen tisztázott (47, 48). Emellett az alacsonyabb Tyr szint is kórélettani szereppel bír.

A Phe más nagy, neutrális aminosavakkal (LNAA: tirozin, triptofán, leucin, isoleucin) együtt egy aktív transzporton keresztül (L-típusú / nagy neutrális aminosav transzporter 1) képes a vér-agy gáton az agyba átjutni. A magas vér Phe-szint kompetitív módon gátolja más LNAA átjutását a vér-agy gáton. A Tyr és triptofán (Trp) a központi idegrendszerben monoaminerg neurotranszmitterek (dopamin, noradrenalin és szerotonin) előanyagai, csökkent átjutásuk a vér-agy gáton megváltoztatja az agyi protein és neurotranszmitter szinteket (49).

A magas Phe szint továbbá gátolja a tirozin-hidroxiláz (TYH) és triptofán-hidroxiláz (TRH) enzimeket, amelyek a katekolaminok és szerotonin termelési útvonalán a katalízis rátáját szabályozzák (50).

A magas agyi Phe-koncentráció közvetlen mielin károsító hatása is leírásra került, amely fehérállomány károsodáshoz vezet (51, 52) (1.4.2 ábra).

Érdekes megfigyelés, hogy magas szintű vér Phe-értékek mellett az idegrendszeri tünetek egyénenként eltérő változatosságot mutathatnak, amelyben szerepe lehet különböző genetikai faktoroknak, a Phe-fluktuációnak, a különböző Tyr ellátottságnak, az agy egyéni Phe érzékenységének (53-56).



**1.4.2 ábra: Kognitív diszfunkció patomechanizmusa PKU-ban de Groot és munkatársai alapján (47)**

A folyamat részletes leírása a szövegben olvasható. LAT1: L-típusú / nagy neutrális aminosav transzporter 1, LNAA: nagy neutrális aminosavak, HMG-CoAR - 3-hidroxi-3-metilglutarilkoenzim-A redukáz, Trp: triptofán, Tyr: tirozin, Phe: fenilalanin.

## 1.4 A betegséggel kapcsolatos szövődmények

Az idegrendszeri károsodás a gyerekkorban nem kezelt egyéneknél a legszembetűnőbb, spektruma középestől súlyos szellemi fogyatékoság között mozog (IQ  $\leq 50$ ). Egyéb tünetek jellegzetesek kezeletlen PKU-ra, mint az egérvizelethez hasonló, kellemetlen szag, ekcémák, növekedés elmaradása, mikrokefália, valamint változatos neurológiai tünetek, mint például epilepszia, végtag-remegés, spaszticitás és EEG eltérések. A korán elkezdett terápia képes a klinikai tünetek legtöbbszörének a kialakulását megakadályozni, azonban minor idegrendszeri tünetek még ekkor is előfordulhatnak. A később elkezdett terápia a már kialakult neurológiai károsodásoknak csak egy részét képes javítani (57).

### 1.4.1 Neuropszichiátriai eltérések

A felnőttkori neurológiai és pszichiátriai tünetek súlyosságát jelentősen befolyásolja az újszülött-, kisgyermek- és gyermekkori terápiahűség. Míg a Phe-terápiás határértékkel kapcsolatban jelenleg is folynak szakmai viták, több vizsgálat igazolta, hogy felnőttkorban a 600  $\mu\text{mol/L}$  feletti értékek mellett válnak gyakoribbá a neuropszichiátriai szövődmények (58). A neurológiai tünetek széles skálán mozognak, az enyhe tünetek közé tartozik a végtagremegés, az élénkebb reflexek és a motoros koordinációs zavarok. Súlyos neurológiai elváltozások csak tartósan kezeletlen esetekben észlelhetők, ezek a spasztikus paraparézis, epilepszia, ataxia, kortikális vakság (59-61). Agyi mágneses rezonanciás vizsgálatok fehérállomány-károsodásokat mutattak ki magasabb Phe-szintekkel élő PKU-s egyéneknél (51, 52). Kimutatták, hogy az agyi magas Phe-szint negatív összefüggést mutat a verbális emlékezettel, és pozitívan függ össze a szorongással és a végrehajtó funkció zavarának mértékével (62). A pszichiátriai tünetek közül kiemelendő a végrehajtó funkció, a célirányos viselkedés megtervezésének és kivitelezésének csökkenése, az alacsony verbális memória és fogékonyság, valamint a csökkent szociális és érzelmi készség. Jellegzetes egyéb tünetek a depresszió, a különböző fóbiák és a generalizált szorongás (59). Az emelkedett Phe-szintek következtében kialakult neurokognitív zavarok jelentősen csökkentik az életminőséget (QoL), és tovább nehezítik a betegek diétahűségét és tápszerfogyasztását (63). A diéta



újrakezdése enyhíti a neuropszichiátriai tüneteket, és részben visszafordíthatja a fehérállományi károsodásokat (64-66). PKU-ra specifikus, validált kérdőíveket felhasználó tanulmány alapján a Phe-szegény diétát elhagyó egyénnél a diéta visszaállítása az életminőséget jelentős mértékben képes javítani (67, 68).

## **1.4.2 A PKU egyéb szövődményei**

### **1.4.2.1 Csontanyagcsere**

PKU-ban az alacsony csontsűrűség nagy rizikója széleskörben igazolt, azonban ennek a pontos patomechanizmusa a mai napig nem tisztázott. A természetes fehérjebevitel élethosszig tartó szigorú megszorítása következményes vitamin- és nyomelem hiányállapothoz vezethet, mely negatív hatással bírhat a csontanyagcsere (69). Ezenfelül a magas Phe közvetlen negatív befolyása az állandó csontátépülésre is felvetődött, mint potenciális patomechanizmus (70). A legtöbb csontanyagcsere vizsgáló tanulmány PKU-ban gyerekek és fiatal felnőttek körében történt, emiatt a csont denzitás értékének standardizált formája a Z-score-ban került jelölésre, amely a mért denzitás, az életkor és nem szerinti illesztett referencia populáció átlagértéktől való eltérését szórásában fejezi ki. A PKU-s betegekkel foglalkozó tanulmányokban a Z-score illetve a törési rizikó használható a csontanyagcsere elváltozások klinikai relevanciájának meghatározására (69). Bár több tanulmány foglalkozott a PKU-s betegek csontanyagcserejével, ezidáig egyetlen eset-kontroll vizsgálat eredménye igazolt magasabb törési rizikót 8 év fölötti gyerek és fiatal felnőtt PKU populációban (71). A legmagasabb törési rizikó a későn diagnosztizált, felnőtt PKU-ok körében került leírásra, akiknél a mozgás mennyisége jelentősen csökkent a súlyos neurológiai szövődmények miatt (72). Korán kezelt PKU betegek estén relatíve „nagy” esetszámú, kontrollált vizsgálatok alacsonyabb csontsűrűséget igazoltak, azonban a törési rizikó megegyezett vagy alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest. Számos vizsgálat által alátámasztott tény, hogy a PKU-s egyének csúcs csonttömege elmarad az egészséges populációhoz képest. Azonban ennek klinikai relevanciája, illetve a késő felnőtt illetve időskori csontbetegségekre vonatkozó kihatása még kérdéses. A jelenlegi irányelvek alapján az első csontsűrűség vizsgálat PKU-ban serdülőkorban javasolt. Alacsony csontsűrűség

igazolódása esetén éves kontroll javasolt, és szükség esetén mérlegelhető az antirezortív kezelés (61).

#### **1.4.2.2 Emelkedett kardiovaszkuláris rizikó**

Több vizsgálat alapján a kardiovaszkuláris rizikó emelkedett lehet fiatal felnőtt PKU-ok körében. A „klasszikus” rizikófaktorok közül a túlsúly, az emelkedett vérzsírszinteket és magas vérnyomás gyakoribb jelenlétét több vizsgálat is igazolta PKU-sok körében (73). Ezenfelül, az új vagy másodlagos kardiovaszkuláris kockázati tényezők meglétét is vizsgálták PKU-s egyéneknél, mint a glukóz intolerancia, oxidatív stressz, emelkedett gyulladásos markerek, homocisztein szint, proteinuria, fokozott arteriális érfalmerevség (74-78). A pontos patomechanizmus nem tisztázott, azonban egyes vizsgálatok összefüggést találtak a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és a Phe szintek között, amely prevencióként felvetheti a jó metabolikus kontrollt (79, 80). Bár a tanulmányok a kockázati tényezők emelkedett meglétét mutatják PKU felnőttek körében, ezek klinikai relevanciája, valós hatása a kardiovaszkuláris történésekre mindezidáig nem ismert.

#### **1.4.2.3 Vitamin- és mikroelemhiány, illetve túlzott bevitel**

A természetes fehérjében szegény diéta tartósan nem csak protein hiányhoz, hanem különböző vitamin- és nyomelem hiányhoz is vezethet, mint például kalcium, vas, szelén, cink, koleszterin, telített és többszörösen telítetlen zsírok, taurin, karnitin, C-, B<sub>2</sub>-, B<sub>6</sub>-, B<sub>9</sub>- (folsav), B<sub>12</sub>-, A-, D-, és E- vitamin (81). Ennek tartós, életkorra vonatkoztatott pótlása elengedhetetlen a restriktív diéta szövődményeinek elkerüléséhez (82). Ez ma leggyakrabban Phe-mentes aminosav készítménnyel (AAM) történik, mely tartalmazza a szükséges nyomelemeket és vitaminokat. Testsúlyra, életkorra, diétára, életmódra vonatkoztatva határozható meg a napi szükséges mennyisége (83).

Amennyiben a fehérjeszegény diétát nem tartja a beteg, de az AAM-t rendszeresen fogyasztja, akkor ez túlzott bevitelhez vezet, esetleg egyes elemek intoxikációját okozhatja. Ellenkező esetben a restriktív diéta tartása a tápszert fogyasztása nélkül súlyos hiányállapotot eredményezhet. Nem megfelelő AAM pótlás esetén a leggyakrabban

előfordulók hiányállapotok a Tyr, a B<sub>12</sub>-, B<sub>6</sub>- vitamin, a vas, a folsav, a cink és a szelén hiánya (84). A legtöbb tanulmány a B<sub>12</sub>-vitamin hiányról készült PKU-ban. A hosszan tartó alacsony B<sub>12</sub>-vitamin bevitel a neurológiai és pszichiátriai tünetek mellett glosszitiszt, anaemiát és szívműködési zavarokat okozhat (85). PKU-ban gyakran előforduló csökkent csontsűrűséget a D-vitamin- és kalcium hiánya tovább fokozhatja, emiatt oszteopénia fennállása esetén, ezeknek a pótlása AAM mellett is javasolt (86). A jódbevitel PKU-ban nagyrészt az AAM-en keresztül történik, hiszen a növényi eredetű, alacsony fehérje tartalmú diéta nem biztosít elegendő jódbevitelt (87). A diétanaplón alapuló jódbevitelt felmérő eredmények azt mutatták, hogy diétát nem tartó, AAM-et nem fogyasztó egyéneknél alacsonyabb a jódbevitel a diétát tartó és tápszert fogyasztó PKU-ok, valamint kontroll személyekhez viszonyítva (88, 89). Ritkábban előforduló hiányállapotok PKU-ban a folsav-, B<sub>6</sub>-, vas-, szelén-, cinkhiány (90). A hiányállapotok főleg a fehérjeszegény diétát tartó, és AAM-et nem, vagy nem elegendő mennyiségben fogyasztó egyéneket fenyegeti. AAM fogyasztás elhanyagolása serdülő és felnőtt PKU-ban sokkal gyakoribb szülői felügyelet alatt levő gyermek betegtársaikhoz képest. Ennek számos oka van, kiemelendő azonban a tápszerek kellemetlen íze és mindennapi tevékenység (munka) ritmusába nehezen beleegyeztethető AAM fogyasztás. Ritkábban előfordulhat, hogy az orvosi tápszereket túlzott, ellenőrizetlen mennyiségben fogyasztó PKU-s egyénben bizonyos nyomelemek, ásványi anyagok és vitaminok toxikus szintet érnek el (91).

### 1.4.3 Maternális PKU

A phenylketonuria nem befolyásolja a termékenységet, azonban az emelkedett Phe-nak a placentán átjutva, súlyos, irreverzibilis, többszervet érintő magzatkárosító hatása van, amit maternális PKU szindrómának nevezünk. Amennyiben az apa nem hordozza a PKU-gént, az anyai magas Phe-szintek akkor is károsítják a magzat fejlődését, ha az genetikailag egészséges. A leggyakoribb, magzatot érintő károsodások: a szellemi fejlődés elmaradása, mikrocefália, faciális diszmorfia, szívfejlődési rendellenességek és az intrauterin fejlődés elmaradása (92). A Phe teratogén hatása összefüggést mutat az anyai vér Phe-szintjével, 1200 µmol/L felett a mikrocefália és a mentális érintettség 90%-ban, a méhen belüli növekedési visszamaradás 40%-ban, a szívfejlődési rendellenesség

pedig 14%-ban figyelhető meg. A 600–1200  $\mu\text{mol/l}$  Phe-értékek között a magzatkárosodások ritkábban figyelhetőek meg (93, 94). Az anya fokozatos súlygyarapodása kedvező hatással bír a várandósság kimenetelére, ennek érdekében a megfelelő energiabevitel elengedhetetlen. A túlságosan szigorú diéta, a 120  $\mu\text{mol/l}$  alatti Phe-szintek kerülendőek, hiszen a fehérjehiányos állapot a magzat fejlődésére szintén káros hatással van. A 120–360  $\mu\text{mol/l}$  közötti tartományban a legvalószínűbb, hogy az újszülöttet nem éri károsodás, emiatt az európai irányelv ezt jelölte ki a várandósság alatti céltartományának (61). Jelenleg hazánkban az európai irányelvekhez képest szigorúbb terápiás céltartomány: 120-240  $\mu\text{mol/l}$  vér Phe szint fenntartását javasoljuk. Külön kiemелendő, hogy már a fogantatás előtt szükséges a terhességi szintek elérése a PKU-s hölgyeknél a maternális PKU szindróma megelőzéséhez (61). A szoptatás egészséges újszülött esetében PKU-s anyánál nem tiltott, de ha a gyermek is örökölte a betegséget, akkor csak szoros Phe-szint-monitorizálás mellett lehetséges (61). Magyarországon 1994 óta prevenciós program működik a maternális PKU szindróma megelőzése érdekében, amely biztosítja a 12 évesnél idősebb PKU-s lányok időszakos, visszatérő felvilágosítását (95). Fentiek tükrében a PKU-s asszonyok várandóssága tervezetten javasolt.

#### **1.4.4 Kezeletlen PKU**

Az újszülöttkori szűrőprogramok bevezetése előtt született, vagy bevándorló PKU-s betegek (akik nem vettek részt szűrőprogramban) a későn bevezetett diéta vagy a diéta teljes hiányának következtében súlyos, maradandó neurológiai és pszichiátriai károsodásokkal élnek. Ezek legtöbbször irreverzibilis, de több tanulmány igazolta, hogy a diéta visszaállítása, a Phe-szint csökkentése bizonyos mértékig javítja a neurológiai és pszichiátriai státuszt, valamint enyhíti a motoros tüneteket, csökkenti az epilepsziás rohamokat, javítja a viselkedési és hangulati zavarokat (96). Emiatt az európai ajánlás egyéni mérlegelés alapján hat hónapos próbadiétát javasol kezeletlen PKU-s egyénekben (61).

## 1.5 Terápia

### 1.5.1 Diéta és orvosi tápszerek

A PKU gyógyítása jelenleg még nem érhető el. Végleges megoldást az enzim funkciójának tartós korrekciója jelentené. Ma az elsődleges célja a terápiának a vér Phe szint biztonságos tartományba való csökkentése diétás megszorítással. A kétezres évekig a PKU diétás kezelését a serdülőkor végéig javasolták, ekkor fogalmazódott meg az élethosszig tartó terápia szükségessége a felnőttkorban is jelentkező szövődmények megelőzésére és az életminőség javítására (97, 98). Az életre szóló fehérjeszegény diéta jelenti a legnagyobb kihívást a PKU-s személyek részére, emiatt nagy hangsúly van az alternatív, gyógyszeres és enzimpótló terápiák kifejlesztésére (61).

A természetes fehérjében szegény diéta segítségével lehetséges a vér Phe-szinteket a szükséges céltartományba csökkenteni. Az egyéni és életkorban variabilitást mutató napi Phe-tolerancia meghatározza a diéta szigorúságát. Klasszikus PKU-ban a napi Phe-fogyasztás kevesebb mint 500 mg-t jelent (99). Phe mind állati (50 mg Phe per gramm fehérje), mind pedig növényi eredetű termékekben megtalálható (40 mg Phe per gramm fehérje) (100). A PKU diéta többnyire változó mennyiségű, alacsony fehérje tartalmú zöldségek-, gyümölcsök-, minimális mennyiségű magas fehérje tartalmú növényi eredetű (magok, rizs, pékáruk és tésztafélék) és állati eredetű termékek-, keményítő alapú, alacsony fehérje tartalmú ételek- (kenyér, tészta) valamint Phe-mentes orvosi tápszerekből tevődik össze. Az utóbbiak biztosítják a napi szükséges fehérje, nyomelem és vitamin bevitel jelentős részét (84). Az éhezés, elégtelen energiabevitel PKU-ban szigorúan kerülendő, az ilyenkor kialakuló saját fehérjekatabolizmus következményeként a vér Phe szint emelkedése miatt (101).

A terápia optimalizálása a vér Phe-szintjének rendszeres ellenőrzésével, diétásnapló vezetésével és ellenőrzésével lehetséges. A diéta által nem biztosítható napi aminosav, valamint mikro-, makroelem és vitamin bevitele speciális AAM, úgynevezett orvosi tápszerek fogyasztásával történik. Az orvosi tápszerek mennyisége az ideális testsúly (ideal body weight: IBW) napi Phe toleranciának megfelelő természetes fehérje bevitel (TFB) alapján határozható meg. A  $0,8 \times \text{IBW}$  (g/nap) biztonságosnak tartott fehérjebevitelt az emésztés során és a csökkent felszívódásból adódó veszteség miatt további +40% kompenzációval szükséges pótolni (61, 102, 103).

**Napi javasolt Phe mentes orvosi tápszer (g/nap) = Ideális testsúly (IBW) × 0,8 (biztonságos napi fehérjebevitel) - TFB (napi megengedett természetes fehérje bevitel) × 1,4 (További 40% kompenzáció)**

A rendszeres tápszerfogyasztás, a terápiahűség (perzisztencia, adherencia – konkordancia) csökkenése PKU-ban nagy kihívást jelent. Gyermekkorban a diétahűség jellemzően nagyon jó, melynek hátterében a szülői odafigyelés áll, azonban a serdülőkort követően jelentős csökkenés figyelhető meg (104). Ez a fehérjeszegény diéta lazítását és a tápszerfogyasztás csökkenését vagy teljes kihagyását jelenti. Ennek okai Macdonald és munkatársai szerint a következők lehetnek: 1. Az orvosi tápszer nagy aminosav tartalma miatti kellemetlen íz, valamint a fogyaszthatósága 2. A fehérjeszegény diéta miatti szociális kirekesztés, szégyenérzet és a munkahellyel való összeegyeztethetlenség 3. A felnőttkori diéta paradoxonja, a betegekben nem tudatosul az összefüggés a rossz diéta és a tünetek között. 4. A beteg csökkent elkötelezettsége a terápia iránt (motiváció, terápia ismerete, önellátást biztosító képességek hiánya) 5. Rossz családi háttér 6. Információ hiánya (105). A javasoltnál kevesebb tápszer fogyasztása szorosan összefügg a rosszabb metabolikus kontrollal (82, 106). Előremutató fejlesztések történtek a tápszerek ízének javítására és változatossá tételére, a térfogat csökkentésére, a folyékony kiszervek megjelenésével a fogyaszthatóság növelésére. Ezek célja volt javítani a tápszerfogyasztáshoz köthető adherenciát főleg a serdülők körében (107, 108).

### **1.5.1.1 Glikomakropeptidok**

A glikomakropeptid (GMP) az AAM alternatívájaként jön szóba, amely sajtokból kivont, 64 aminosavból álló glikofoszfopeptid. Előnyei, hogy magas fehérjetartalma ellenére tisztított formában kevés Phe-t tartalmaz (2–5 mg Phe/g fehérje), íze kellemesebb, és nagyobb jóllakottságérzést kelt az AMM-hoz képest (84). PKU állatmodellen végzett vizsgálatok a GMP potenciális csontanyagcserére kifejtett pozitív hatását igazolták (109). Magyarországi bevezetése folyamatban van.

### **1.5.1.2 A nagy neutrális aminosavak**

A nagy neutrális aminosavak (LNAA), mint a Tyr, Trp, a metionin, az izoleucin, a treonin, a valin, a leucin, hisztidin vér-agy gáton való átjutása, valamint a bélrendszeri felszívódása a Phe-nal azonos transzporterek segítségével történik (110). A Phe-mentes LNAA készítmények orális úton történő alkalmazása csökkenti a vér Phe-szintet azáltal, hogy kompetitív módon gátolja a Phe bélből történő felszívódását, másrészt a vér-agy gáton átjutó Phe csökkentésével aminosav-egyensúlyt biztosít, és növeli a neurotranszmitter és fehérje szinteket a központi idegrendszerben (111). A jelenlegi ajánlások kezeletlen illetve diéta és AAM fogyasztás ellenére elégtelen metabolikus kontroll esetén javasolják a LNAA használatát (112). Ezen készítmény nem elérhető még hazánkban.

## **1.5.2 Farmakoterápiás lehetőségek**

### **1.5.2.1 Sapropterin-dihidroklorid**

Az első farmakoterápiás megközelítés a szintetikus BH<sub>4</sub> koenzim, a sapropterin-dihidroklorid (Kuvan, BioMarin, CA, USA) orális alkalmazása volt (61). A diéta mellett, szájon keresztül alkalmazott sapropterin-dihidroklorid képes stabilizálni a reziduális enzimaktivitással bíró, mutáns PAH enzimet, ezáltal növelve az aktivitását, amely a betegek Phe toleranciáját emeli. A Phe szint csökkenéséhez szükséges a reziduális enzimaktivitás jelenléte, amely szorosan összefügg a PAH enzim mutációjával (113). A PAH enzim mutációk előfordulásának gyakorisága és a reziduális enzimaktivitás online elérhető (<http://pah-activitylandscapes.org/>). Két null mutációt hordozó, 0% reziduális enzimaktivitással rendelkező betegek esetében a sapropterin-terápia nem bizonyult hatékonyknak (114, 115). Szakértői konszenzus javaslat alapján a terápia megkezdése előtt, újszülötteknél 24 órás BH<sub>4</sub> terhelési teszt szükséges. Gyermekek, serdülők és felnőttek esetében a teszt 48 órától 4 hétig kiterjeszhető. A kezelés terheségekben is biztonságos, terheseknél 48 órás terhelést javasolnak. A terhelési teszt pozitívnak minősíthető, ha a Phe szint csökkenés 30%-nál nagyobb, illetve terhességben a Phe 360 μmol/L alá csökkenthető (113). A 30%-os csökkenés szakértők által felállított

tetszőleges határ (116). 2007-ben az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA), és 2008-ban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyta a sapropterin-dihidroklorid alkalmazását felnőtt és 2015-től pediátriai HPA-, PKU- és BH<sub>4</sub> hiányban (117, 118). A BH<sub>4</sub> terápia előnye a Phe szint csökkentése mellett, hogy a természetes fehérje bevitelt növeli, ennek következtében a kezelték ritkábban hagyják abba a diétát (116). A Phe-szint csökkentő hatás mellett vagy éppen következményeként a BH<sub>4</sub>-gyel végzett tanulmányok neurokognitív és pszichoszociális funkciók javulását figyelték meg (119).

A kezelés HPA-ban, enyhe vagy mérsékelt PKU fenotípus esetén csökkenti a vér Phe-szintjét, növeli a Phe-toleranciát, ezáltal lazább diéta betartása is elegendő a megfelelő metabolikus kontrollhoz. Ezen terápia hazánkban elérhető.

### **1.5.2.2 A fenilalanin-ammónia-liáz (PAL)**

A fenilalanin-ammónia-liáz (PAL) (EC 4.3.1.24) az *Anabaena variabilis* baktérium által szintetizált enzim rekombináns formája, amely a Phe-t, a PAH és BH<sub>4</sub> kofaktorától függetlenül, ammóniára és transzfahéjsavra bontja (120). Polietilén-glikolhoz kapcsolt formája, Pegvilase (PALYNZIQ<sup>TM</sup>, BioMarin, San Rafael, CA, USA) bőr alatti injekcióként hatékonyan bizonyult a preklinikai vizsgálatokban a vér Phe-szint csökkentésében (121). Folyamatos alkalmazás során a vér Phe-szint a PAH-genotípustól és diétától függetlenül csökken, a végtermékeket pedig a máj metabolizálja, amelyet a szervezet a vesén keresztül ürít. A III. fázisú vizsgálatok (PRISM) során két év alatt a terápián levő betegek 68,4 %-nak fehérjeszegény diéta nélkül sikerült 600 µmol/L alá csökkenteni a Phe szintjeiket. A vizsgált betegeknél párhuzamosan a Phe szint csökkenéssel a neuropszichiátriai tünetek javulását is észlelték (122). A terápia nagy hátránya a gyakori immun-mediált hiperszenzitivitási reakció, amely súlyos, akár anafilaxiás sokkhoz is vezethet, emiatt a terápia alatt nagyon szoros orvosi felügyeletre van szükség (123). 2018 májusában az FDA jóváhagyta olyan PKU betegeknél, akiknél dietoterápia mellett a Phe szintek meghaladják a 600 µmol/L értéket. 2019 áprilisban az EMA jóváhagyta a Pegvilase alkalmazását konvencionális terápia ellenére is céltartomány feletti vér Phe-szintekkel bíró, 16 évesnél idősebb PKU betegeknél (124). A Pegvilase bevezetése hazánkban folyamatban van.



### 1.5.3 Sejt alapú terápiák

A 90-es években egy PKU-s gyermeknél a betegségétől függetlenül kialakult végstádiumú májcirrózis miatt elvégzett máj transzplantáció a PKU gyógyulását eredményezte (125). A tanulmány alapkoncepciójaként szolgált a további transzplantációs vizsgálatoknak (125). Terápiás májsejt repopuláció (Therapeutic liver repopulation, TLR) alternatívát jelent a radikális, sok szövődménnyel járó májtranszplantációnak. A máj a többi parenchimas szervvel ellentétben, a sérülést követően teljes regenerációra képes. A TLR iatrogén sérülését követő regenerációs fázisában, májba bevitt egészséges donor hepatociták repopulációját és proliferációját teszi lehetővé (126). Hasonlóan a szervtranszplantációhoz, a gazdaszervezet az immunreakciója által okozott donor sejtek kilökődési mechanizmusának pontos feltérképezése, illetve az ezt meggátló immunszuppresszív terápia kidolgozása kulcsfontosságú a terápia hatékonysága szempontjából (127). Sikeres állatkísérleteket követően az első humán vizsgálatot 2016-ban zárták le (128, 129). Jelenleg a Pittsburgi Egyetemen fázis kettes TLR vizsgálatok vannak folyamatban felnőtt PKU-s egyéneknél (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01465100>). A donor sejtek szelektív proliferációs előnye a gazda hepatocitákkal szemben alapvető feltétele a terápia hosszútávú hatékonyságának. Ebből adódóan a májsejt alapú transzplantációk potenciális jövőjét jelentik az őssejtek vagy differenciált progenitor donorsejtek alkalmazása (130). A TLR minimális invazivitása és potenciális ismételhetsége alkalmassá teheti azon betegek kezelésére, akiknél a mentális érintettség miatt a diéta nem kivitelezhető, illetve diéta ellenére a Phe szintek a kívánt tartományba nem csökkenthetők (129).

#### 1.5.4 Génterápia

A génterápia a gének, legtöbbször DNS formában, gyógyszerként való alkalmazását jelenti, amely hatására a mutáns gén módosítása, kiegészítése történik. Ez a vad típusú gén sejt szintű expresszióját eredményezi. A génterápia sikerét olyan virális vektorok, többnyire adeno asszociált vírus és lentivírus alapú vektorok fejlesztése tette lehetővé, amelyek jó hatékonyságú génátvitelt biztosítanak alacsony géntoxicitás és immunogenitás mellett (131). A májra lokalizálódó, recesszív módon öröklődő PAH enzimet kódoló gén ideális alanya lehet a génterápiának. Az elmúlt két évtizedben több sikeres állatkísérlet történt, ahol PKU állatmodellben sikerült a PAH génexpresszió visszaállítását, és ezáltal a Phe szint csökkenését (132-136). Extrakromoszómális plazmid vektorok, ún. episzomális gének promótere mögé épített komplementer DNS formában kerül a PAH gén a mutáns hepatociták sejtjébe. A beavatkozás csak ideiglenes PAH korrekciót eredményez, mivel a vektor géne nem épül be a májsejtek DNS-be, a sejtek regenerációja során elvesztődnek az episzomális vektor gének. Hosszútávú PAH expresszió olyan vektor alkalmazása során érhető el, amely a gazda szervezet genomjába beépülő génszakaszt tartalmaz. Mindkét beavatkozás során a gazda szervezet mutáns PAH géne érintetlen marad. A génterápia során a vektor segítségével a mutáns gén vad típusra való korrekciója által lehet elérni a PAH expresszióját. Több amerikai gyógyszercég közzétette lentivírus és rAAV vektoron keresztül történő génterápia fejlesztési szándékát az elmúlt évtizedben. Homology Medicines, Inc. (Bedford, MA, USA) által kifejlesztett emberi PAH gént (HMI-102) expresszáló AAV vektor (AAVHSC15) PKU egérmodellben sikeresen csökkenteni tudta a Phe szinteket. Sikeres farmakológiai és toxikológiai preklinikai vizsgálatokat követően az FDA jóváhagyta a humán fázis I-II vizsgálatokat, amelyek a disszertáció írásának időpontjában folyamatban vannak (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952156>). A BioMarin Pharmaceutical Inc, (San Rafael, CA, USA) rAAV2/5 humán PAH expresszáló vektoron (BMN 307) keresztüli gén hozzáadás „PHEARLESS„ fázis I-II humán vizsgálatát mind az FDA mind pedig az EMA jóváhagyta. 2020 februárjában sikeres preklinikai vizsgálatokat követően a humán vizsgálatokat az Egyesült Államokban, illetve az Egyesült Királyságban elkezdték. Az rAAV genomok hátránya az, hogy többnyire episzomálisan fejtik ki hatásukat, csak kismértékben épülnek be a gazda szervezet májsejtjeinek genomjába, így

a májsejt osztódásakor dilúciójuk következik be, amely csökkenti a terápiás génextpressziót a leánysejtekben.

American Gene Technologies, Inc (Rockville, MD, USA) egy olyan PAH expresszálo lentivirális vektor fejlesztését tette közzé, amely képes a májsejtek genomjába beépülni. Az FDA jóváhagyta a vektor fejlesztését, azonban preklinikai vizsgálatoknak eredményei a disszertáció írásának időpontjában nem elérhetőek.

Gén korrekción/szerkesztésen belül a CRISPR-Cas9 módszer rendkívül ígéretesnek tűnik veleszületett genetikai anyagcsere-betegségek kezelésére. A CRISPR-Cas9 rendszer AVV vektor segítségével a célsejtbe bejutva, homológia-vezérelt javításon keresztül a sejt genomjából kivágja a mutáns PAH kódoló génszakaszt, új vad típusú PAH kódoló szekvenciát illeszt be helyére. A gén szerkesztés nagy hátránya az, hogy a szerkesztő rendszer mutációra specifikus, emiatt minden betegnek egyéni, mutációra tervezett genom szerkesztő rendszer kidolgozása szükséges. Az utóbbi években több sikeres vizsgálat történt PKU állatmodellen, azonban a gén szerkesztés a cél génszakasztól eltérő helyen való bekövetkezésének veszélye, a terápia közvetlen klinikai alkalmazhatóságát még távolivá teszi (137, 138).

## 1.6 Céltartományok

A vér Phe szintek pontos és reprodukálható mérése elengedhetetlen feltétele a PKU gondozásának. A vér Phe szintjének mérése ma hazánkban tömegspektrométeres vizsgálattal történik. Lehetőség van szérum (véna), plazma (véna), illetve ujjbegyből vett szárított vércsepp mintából meghatározni. A mindennapi rutin eljárást az ujjbegyből történő mintavétel jelenti. Az így nyert vércseppet szűrőpappírra cseppentik, amelyet a betegnek a gondozóközpontba kell küldenie. A Phe szint javasolt céltartományai, valamint az ellenőrzési gyakoriság életkor függvényében változnak (61). A javasolt céltartományok nagy eltérést mutattak egy-egy ország, állam irányelvei között, azonban az elmúlt években megjelent amerikai, illetve európai irányelvek egységesítést szorgalmaznak. Míg az amerikai ajánlás egy szorosabb metabolikus kontrollt, születéstől élethosszig betartandó 120-360  $\mu\text{mol/l}$  közötti Phe szinteket javasol, addig az európai ajánlás megengedőbb, 0-12 év között 120-360  $\mu\text{mol/L}$ , 12 év felett 120-600  $\mu\text{mol/l}$  közötti Phe céltartományt javasol (36, 61). Egyértelmű adatok vannak arra vonatkozóan, hogy 360  $\mu\text{mol/l}$  átlagos szint alatt súlyos neuropszichiátriai szövődmények nem alakulnak ki, valamint arra, hogy tartósan 600  $\mu\text{mol/l}$  feletti vér Phe-szintek neurokognitív és pszichiátriai zavarokhoz vezetnek. A 360–600  $\mu\text{mol/l}$  közötti vér Phe-szintekhez köthető tartós károsodásokkal kapcsolatban kevés jó minőségű vizsgálat készült, emiatt szürke zónának tekinthető (61). Újszülött- és csecsemőkorban hetente, gyermekkorban 12 évig kéthetente, felnőttkorban, terhességet kivéve havi egy alkalommal javasolt szűrőpapírt küldeni a gondozóközpontba (61). Fontos megjegyezni, hogy az ujjbegyből vett szárított vércsepp mintákból 8-28 %-kal alacsonyabb Phe szintek mérhetők a plazma mintákhoz képest. A véna szérum és plazma közötti Phe szint csak minimális, 1% körüli eltérés figyelhető meg. A minták közötti eltérést feltételezhetően a Phe a plazma és a vörösvértestek közötti eloszlási különbségével, valamint a szárított vércsepp mintákból a Phe kinyerési hatékonyságával illetve a laboranalitikai módszerek közötti eltérésekkel és standardizált kalibrálási módszerekkel lehet magyarázni (139).

A vér Phe-szint egy helyettesítő („surrogate,„) markernek tekintendő, hiszen a szervek belüli Phe-szinteket (például: agyi Phe-koncentráció), amelyek a célszervkárosodásért felelősek rutin klinikai módszerekkel jelenleg nem tudjuk mérni; hasonlóan nincs adekvát módszer a vér Phe-szint fluktuációjának ellenőrzésére, amely

több vizsgálat szerint, az aktuális Phe szinthez képest szorosabb kapcsolatot mutathat a célszervkárosodásokkal és a neuropszichológiai eltérésekkel (140, 141).

### **1.7 A PKU gondozása**

A PKU gondozás célja a PKU-s betegek szövődménymentes, az egészséges populációhoz közelítő életminőség biztosítása. A betegek legnagyobb kihívását a mindennapi diéta betartása és az orvosi tápszer fogyasztása jelenti. A diéta megtervezése, változatossá tételéhez dietetikai szaksegítség szükséges. A Phe-szint monitorizálása, ennek betegek felé történő visszajelzése ad pontos képet a terápia megfelelőségéről. A PKU gondozás optimális helye anyagcsere központokban javasolt. A PKU-t gondozó szakmai csapat részese anyagcsere ellátásra specializálódott orvos, dietetikus, szaknővér, laboratóriumi szakember. Az újszülöttkori szűrésnek, a korai terápia indításnak és a gondozásba vételnek köszönhető, hogy a korábban gyakran észlelt, súlyos mentális retardáció előfordulása csökkent, és a kezelt PKU-s betegek normális életvitellel bíró felnőtteké válhattak (142). Magyarországon PKU-s egyének gondozását két centrum biztosítja: a Szegedi Tudományegyetem Szentgyörgyi Albert Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinikája és a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikája. A felnőttkorban a PKU-s egyéneket egyre több államban már nem a gyermekgyógyászati központ gondozza tovább, hanem anyagcsere-specializációval bíró felnőtt centrumok végzik az utánkövetést. A Semmelweis Egyetemen 2011 óta a 18. életévet betöltött PKU-s páciensek gondozását a korábbi II. számú Belgyógyászati Klinika (ennek megszűnését követően a Belgyógyászati és Onkológiai Klinika) vette át. Jelenleg közel 180 PKU-s felnőttet lát el a budapesti felnőttgondozó központ, ami nemzetközi viszonylatban is kiemelten nagy számnak tartható (141). Az ETPKU-s felnőttek gondozása több szempontból is kihívást jelent. Mivel az első, már újszülöttkora óta kezelt populáció most éri el a negyvenes-ötvenes életkort, nincs sem hazai, sem nemzetközi számottevő tapasztalat vagy klinikai vizsgálat a kezelt PKU, az élethosszig tartó fehérjeszegény diéta, AAM késői kihatásairól, valamint hosszútávú szövődmények alakulásáról. A kevés rendelkezésre álló irodalmi adat, a nemzetközi ajánlások gyenge bizonyítékokon alapulnak, és sok esetben gyermekgyógyászati tapasztalatok kerülnek felhasználásra (36).

## 2 Célkitűzések

Az örökletes anyagcsere-betegségek a különböző metabolikus útvonalak rendellenességeinek változatos palettájából állnak, ezeknek a nagy részében még ismeretlen adataink vannak. A PKU az egyik leggyakoribb veleszületett anyagcsere betegség, melyet a Phe metabolizmus zavara okozza. Hazánkban a 70-es évek közepe óta folyik az újszülöttkori tömegszűrés, ennek köszönhetően a PKU már nem korlátozódik gyermekgyógyászati területre. A felnőtt ellátásba való átmenetnek a célja, hogy az egyre növekvő számú PKU-s felnőtteknek jobb gondozási és kezelési lehetőséget biztosítsunk.

A doktori munka során fő célunk a felnőttkori PKU neurokognitív, metabolikus és diétához kapcsolódó szövődményeinek feltérképezése volt. Ezeknek ismerete jelenti a magas színvonalú ellátás alapfeltételeit.

### 2.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

A magas Phe szint által okozott neuropszichiátriai szövődmények lényegesen befolyásolják a PKU betegek életét. A súlyos eltérések és a Phe szintek közötti összefüggések vizsgálatai alapot adtak a nemzetközi irányelvek által javasolt biztonságos céltartományok meghatározásának. Ugyanakkor enyhébb kognitív deficitek, főként a gondolkodáson alapuló és végrehajtó működésben megjelenő eltérések a jól kontrollált betegségben is megfigyelhetők. Felnőttkorban a diétahűség csökken a PKU egyének körében (143). Korábbi vizsgálatok alapján az derült ki, hogy a gyermekkori diéta lazításával párhuzamosan csökkent a várható IQ és a kivitelező funkció, amely felnőttkor során is igaz lehet (48, 53).

A PKU betegek terápia hatékonyságának felméréseben meghatározó szerepet tölt be a korai neurokognitív és pszichológiai szövődmények felismerése az utánkövetés során. Célzott vizsgálatok, amelyek a napi gyakorlatban lehetővé teszik ezen enyhe kognitív deficitek felismerését és követését még nem állnak rendelkezésünkre.

Az utóbbi években több szakértői csoport által javasolt neuropszichológiai tesztek jelentek meg, amelyek PKU-ra specifikus eltéréseket képesek feltérképezni (46, 144). Az ideális teszt klinikai környezetben is alkalmazható, nyelv független, nem verbális, praktikus, könnyen kivitelezhető és megismételhető.

A CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Cognition, Cambridge, Egyesült Királyság) tesztek több neurológiai kórkép esetében a kognitív funkciók feltérképezésére alkalmas számítógépes neuropszichológiai tesztek. A CANTAB tesztek PKU serdülő és fiatal felnőtt populációban is alkalmazásra kerültek, ezek eredményei alapján diétával összefüggő hiperphenylalanaemiára specifikus deficitek voltak megfigyelhetők (145).

Keresztmetszeti vizsgálatunkban felnőtt ETPKU betegek körében számítógéppel támogatott CANTAB neuropszichológiai tesztek segítségével a kognitív funkció felmérését végeztük. Vizsgálatunk célja az aktuális és születésig visszamenőleg mért Phe szintek és a teszteken elért eredmények közötti összefüggés vizsgálata, valamint az egészséges kontroll csoport eredményeivel való összehasonlítása volt.

## **2.2 Pajzsmirigyfunkció és jódehállatottság vizsgálata PKU felnőttek körében**

A jódehállat elengedhetetlen a tiroxin (T<sub>4</sub>) és trijódotironin (T<sub>3</sub>) pajzsmirigyhormonok termeléséhez, bevétele egész életen keresztül szükséges a normális pajzsmirigy működéshez (146). Az utóbbi két évtizedben populációs vizsgálatok alapján hazánkban jelentős javulás volt megfigyelhető a jódehállatottságot illetően. A nyugati diétában a fő jódehállatforrásnak a jódehállatódott sóban gazdag feldolgozott élelmiszerek, a tejtermékek, és tengeri halak számítanak. Ezek az ételek magas fehérjetartalmuk miatt PKU esetében nem, vagy csak korlátozott mennyiségben fogyaszthatóak (147). Ennek kompenzálása céljából az AAM tápszerek jódehállatot is tartalmaznak, mégpedig olyan mennyiségben, hogy az egyénileg javasolt AAM készítmények jódehállat tartalma elérje a WHO által nem terhes felnőtteknek ajánlott napi minimum 150 µg jódehállatot (148, 149). A jódehállatnak a 90%-a vizeleten keresztül ürül, és ezt nagyban befolyásolja az elmúlt 24-48 órában megtörtént jódehállatbevitel. Ennek következtében a vizelet jódehállat koncentrációja (UIC) egyéni jódehállatottság meghatározására nem alkalmas, azonban funkcionális markerként szolgálhat populációs szinten (146). A szérumban Tg-t, amely a pajzsmirigy által termelt protein, széleskörben vizsgálták, mint potenciális jódehállat ellátottsági markert (146, 150). Az UIC-vel ellentétben a Tg potenciális hosszútávú markere lehet a jódehállatottságnak (151). Annak ellenére, hogy a nyomelem ellátottság gyakran vizsgált PKU-ok körében, jódehállat státuszt felmérő vizsgálat még nem történt. A korábban megjelent, a jódehállatbevitelt diétás napló alapján felmérő vizsgálatok eredményei a lazábban diétázó és AAM-t nem fogyasztó PKU egyének jódehállatbevitelét

szignifikánsabban alacsonyabbnak találták a diétát tartó betegtársaikhoz és átlagpopulációhoz viszonyítva.

Vizsgálatunk célja volt a hazai felnőtt ETPKU populációban a jódeállottság és pajzsmirigyfunkció felmérése, továbbá a diétával és vér aminosav szintekkel való összefüggésének vizsgálata volt.

### **2.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban**

A PKU betegekben a tirozinból szintetizálódó katekolaminok csoportjába tartozó, monoamin neurotranszmitterek csökkent szintjét figyelték meg. Ennek egyik potenciális oka lehet a Phe kompetitív inhibíciója a katekolamin szintézisben kulcsfontosságú a TYH enzimre (6).

A katekolaminok neurotranszmitter szerepük mellett fontos szerepet töltenek be a stressz reakció kiváltásában és a szimpatikus idegrendszeri válaszban. A szimpatikus stimuláció a TYH és a DOPA dekarboxiláz (AAAD) enzimek működését fokozza, amely adrenalin és noradrenalin gyors kiáramlását eredményezi a mellékvesevelőkből és a paravertebrális dúcokból. A keringésbe jutó katekolaminok, a sejtek adrenerg membránreceptoraihoz kapcsolódva növelik a vérnyomást, a szív perctérfogatát, csökkentik a bronchiális, intesztinális és más simaizmok tónusát, midriázist okoznak, továbbá növelik a vércukor és a szabad zsírsav szinteket a vérben (16).

A PKU betegek esetében kevés és különböző eredményű olyan vizsgálat állt rendelkezésünkre, amely a plazma katekolamin szintjeit mérte fel. Gyerek populációban készült vizsgálatban alacsonyabb plazma katekolamin szinteket figyeltek meg a rossz metabolikus kontroll alatt levő PKU betegeknél a jó metabolikus kontroll alatt levő és kontroll személyekhez képest (152). Egy másik eltérő életkorú populációban elvégzett dinamikus vizsgálat hasonló katekolamin szinteket figyelt meg a PKU és a kontroll csoportban (153).

Vizsgálatunk célja a katekolamin, a metabolikus és a fiziológiás válasz felmérése volt enyhe-közepes és intenzív szimpatikus stimulációt követően. Hipotézisünk szerint az emelkedett Phe szint befolyásolná a fiziológiás stressz és a katekolamin választ a PKU egyéneknél.



### 3 Módszerek

#### 3.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

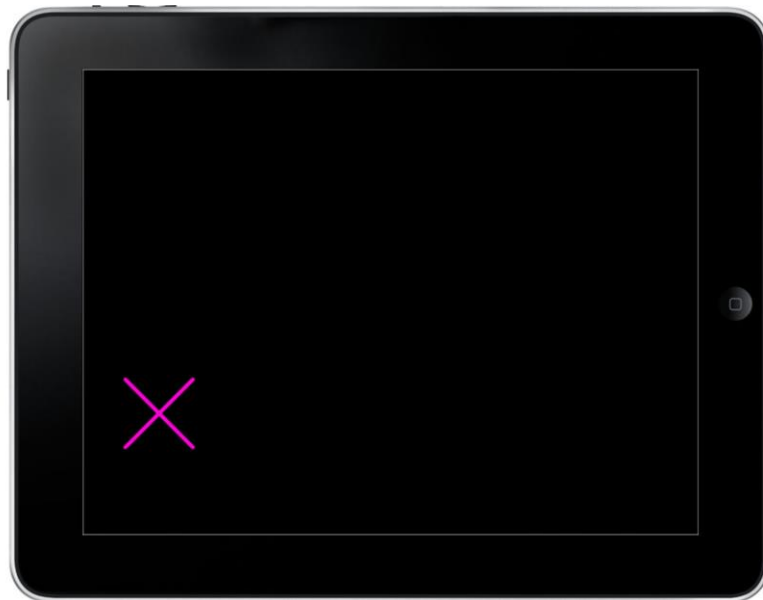
##### 3.1.1 A vizsgált személyek

A 2013. szeptembere és 2015. áprilisa között zajló keresztmetszeti vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikáján gondozott 46 korán kezelt PKU felnőttet és 31 egészséges kontroll személyt vontuk be. Ezek közül 25 beteg esetében születésig visszamenőleg elérhetőek voltak a Phe szintek, ezeknél a betegeknél az átlag diagnosztikus, születést követően mért Phe szint  $1526 \mu\text{mol/L}$  ( $\pm 482,2 \text{ SD}$ ) volt. A diagnózist követően 6 gyakori mutációt (R408W, R158Q, IVS12ntl, IVS-10 nt, R243X, R261Q) szűrő genetikai vizsgálat történt, amely alapján a betegek 40,2%-nál R408W mutáns allél volt kimutatható. Egyéb előforduló mutációk az R158Q (8.6%), R261Q (2,1%), R158Q (2,1%), IVS-12ntl (1%) voltak. A betegek nem részesültek  $\text{BH}_4$  terápiában. A kontroll személyek csoportja egészséges, 18 év feletti felnőtt önkéntesekből állt. A terhes vagy fogamzásgátlót szedő személyek mindkét csoportból kizárásra kerültek. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatban foglaltakat követte és a Semmelweis Egyetem Kutatás Etikai Bizottság sztenderdjeinek megfelelően zajlott. Az vizsgálatok etikai elvégzésének engedélyét az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos (ETT) és Kutásetikai Bizottsága (TUKÉB) adta meg (referencia szám: 5075–2/2014/EKU). A résztvevőket szóban történő felvilágosítást és írásos beleegyezést követően vontuk be a vizsgálatba. Az európai PKU gondozási irányelv alapján javasolt Phe felső határérték alapján a betegeket két csoportra osztottuk:  $<600 \mu\text{mol/L}$  diétát jól tartó ( $n=20$ ), illetve  $>600 \mu\text{mol/L}$  lazább diétát tartó ( $n=26$ ) csoportokra.

### 3.1.2 CANTAB neuropszichológiai vizsgálatok

A betegeket az éves kontroll vizsgálatuk során, sztenderdizált körülmények között, szakértői felügyelet alatt CANTAB neuropszichológiai vizsgálatok alá vetettük. A tesztcsomag klinikai alkalmazása Cambrige Software-től, CANTAB licenz megvásárlását követően történt. A CANTAB összesen 25 feladatból álló számítógépes neuropszichológiai tesztsorozat, amely az általános-, vizuális-, verbális memória és tanulás, a figyelem, a reakció idő, a munka-memória és a tervező funkciók érzékeny mérésére alkalmas. A vizsgálatunkhoz három, PKU-ban gyakran érintett, végrehajtoi funkciókat felmérő feladatot választottunk.

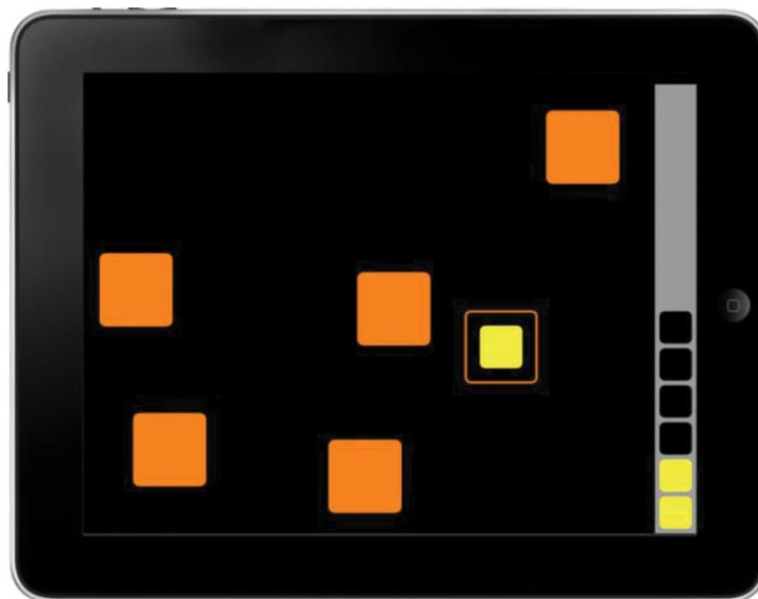
Az első teszt a Koordinált Mozgás Szűrése (Motor Screening Test, MOT) volt, amelyben a résztvevőknek a domináns kezük mutatóujjával minél pontosabban és gyorsabban kellett a képernyőn megjelenő rózsaszín keresztet megérinteniük (3.1.1 ábra). Ez a teszt az érintőképernyő használatának felmérésére is szolgál. A mérési eredmények: 1. A válaszadás gyorsasága (MOT latency raw score), 2. Érintés pontossága (MOT error raw score).



**3.1.1 ábra Koordinált Mozgás Szűrése (Motor Screening Test, MOT)**

*A Koordinált Mozgás Szűrése (MOT) teszt példája. A teszt részletes leírása a szövegben olvasható.*

A második feladat a Térbeli munkamemória (Spatial Working Memory, SWM) mérésére szolgált, amelyben munkamemóriát, a tervező-szervező készségeket és a „kereső” stratégiát mértük fel. A testben a vizsgált személynek véletlenszerűen rá kellett mutatnia a képernyőn megjelenő színes dobozokra, melyek közül az egyik alatt volt egy sárga doboz. A sárga dobozokat a képernyő jobb oldalán levő oszlopba kellett gyűjteni. Meg kellett jegyeznie, melyik alatt volt a sárga doboz, mert az újabb sorozatokban ott már nem lehetett. A teszt egyre nehezebb lett, ahogy a dobozok száma növekedett. A teszt értékelése: 1. Összes hiba (SWM errors); 2. Stratégia mérése (SWM strategy).

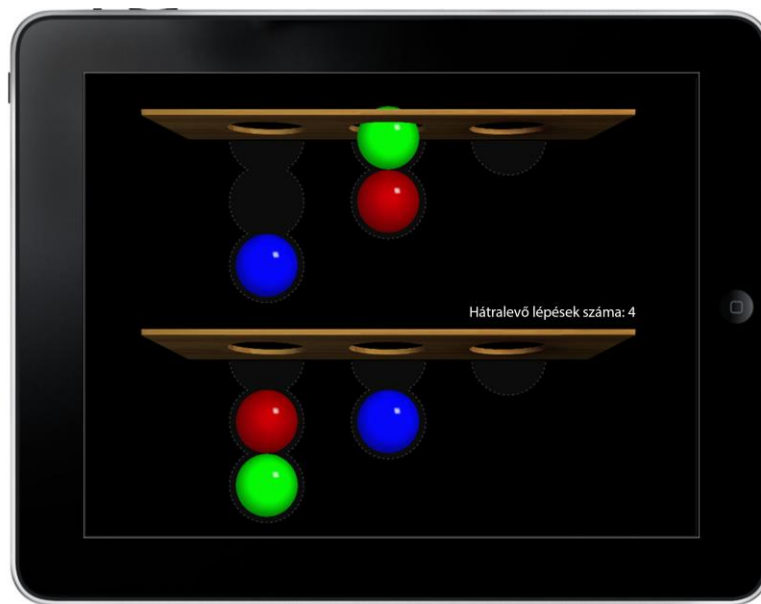


### 3.1.2 ábra: Térbeli munkamemória (Spatial Working Memory, SWM)

*A Térbeli munkamemória (SWM) teszt példája. A teszt részletes leírása a szövegben olvasható.*

A harmadik teszt a Cambridge Harisnyák (Stockings of Cambridge, SOC) volt, amelyben a térbeli problémamegoldó és tervező készséget mértük fel. A képernyőt ketté osztva, az alsó felében lévő színes korongokat (piros, kék és zöld) a képernyő felső felében látható minta alapján kellett elhelyezni. A feladat során egyszerre csak egy korong volt elmozdítható, ugyanakkor a korong csak abba a „harisnyába” volt

elhelyezhető, ahol még volt üres hely. A helyesen és helytelenül megoldott feladatok száma, a tervezésre fordított idő, illetve a megoldáshoz szükséges idő alapján értékelni lehet a tervezési és kivitelezési képességet (3.1.3 ábra). A teszt értékelése: 1. Helyesen megoldott feladatok száma (SOC problem solving skills); 2. Kezdeti gondolkodási idő (SOC initial); 3. Későbbi gondolkodási idő (SOC subsequent).



**3.1.3 ábra: Cambridge Harisnyák (Stockings of Cambridge, SOC)**

*A Cambridge Harisnyák (SOC) teszt példája. A teszt részletes leírása a szövegben olvasható.*

### **3.1.3 Vér aminosav szint meghatározás**

A Phe és Tyr szinteket szárított vércsepp mintákból API 2000 (Perkin-Elmer Sciex, Toronto, ON, Kanada) típusú tandem tömegspektrométerrel (MS/MS) határoztuk meg az Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekegyógyászati Klinikáján.

### 3.1.4 Statisztikai analízis

Az eredmények statisztikai feldolgozása SPSS Statistics 23 verziójú (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) szoftverrel történt. A folytonos változók eloszlásának vizsgálatához a Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztuk. A normális eloszlású értékek feltüntetése átlag és standard deviáció, míg a normális eloszlástól eltérő értékek eloszlását a medián és az interkvartilis tartomány megadásával végeztük. A két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A korrelációs együtthatókat a Spearman-féle rangszám korrelációs eljárással határoztuk meg. Analízisünk során a  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

### **3.2 Pajzsmirigyfunkció és jódeállatottság vizsgálata PKU felnőttek körében**

#### **3.2.1 Vizsgált személyek**

A prospektív, eset-kontroll vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikáján 2016. decembere és 2017. decembere között gondozott 77 felnőtt ETPKU beteget vontuk be (42 nő és 35 férfi, életkor 18-41 év). A bevonási kritériumok a következők voltak: 1. Klasszikus PKU diagnózisa (születéskor, kezeletlen státuszban mért 1,200  $\mu\text{mol/L}$  meghaladó Phe szint) 2. Korai és folytonos kezelés diagnózist követően 3. 18 évnél idősebb személy 4. Rendszeres megjelenés az éves kontroll vizsgálatokon. Kizárási kritériumok voltak: 1. Korábban diagnosztizált pajzsmirigy betegség. 2. Phe szintek rendszeres mérésének hiánya 3. Vizsgálatba való beleegyezés hiánya. A betegek körében fogyasztott tápszerek a PKU Express, PKU Air, PKU Cooler (Nestle Health Science, Vevey, Svájc), és Lophlex LQ, Lophlex powder (Nutricia Metabolics, Zoetermeer, Hollandia) voltak. A javasolt napi tápszer mennyiség (gramm/nap) az európai PKU irányelvek által javasolt egyenlet alapján került meghatározásra (83).  $\text{BH}_4$  vagy GMP kezelésben részesülő betegek nem kerültek a vizsgálatba. A PKU csoportot 50 korban és nemből hasonló egészséges személlyel hasonlítottuk össze.

#### **3.2.2 Betegek csoportosítása**

A PKU betegeket két szempont, a fehérjeszegény diéta tartása és az AAM fogyasztás alapján csoportosítottuk. A fehérjeszegény diéta betartása alapján: 1. megfelelő diétát tartó (átlag Phe szint az elmúlt egy évben alacsonyabb, mint 600  $\mu\text{mol/L}$ ), 2. laza diétát tartó (átlag Phe szint az elmúlt egy évben meghaladja a 600  $\mu\text{mol/L}$ ) csoportokra bontottuk. Az AAM fogyasztás alapján 1. optimális AAM fogyasztás (rendszeres AAM fogyasztás, amely megfelelt az egyéni ajánlásnak) 2. csökkent AAM fogyasztás (AAM fogyasztás nem felelt meg az egyéni ajánlásnak, vagy AAM fogyasztás teljes hiánya).

### 3.2.3 Vér és vizelet minta feldolgozása

A vérvizsgálatokhoz a mintavétel reggel éhgyomori állapotban 08:00 és 10:00 óra között történt a könyökhajlati vénából. A vizeletmintákat spontán vizeletből gyűjtöttük és -20 °C-on tároltuk. A szérumban szabad  $T_3$  (fT<sub>3</sub>),  $T_4$  (fT<sub>4</sub>), TSH és tiroidea-peroxidáz autoantitest vizsgálata (TPOAb) immunkémiai módszerrel ARCHITECT i2000 (Abbott Architect, Abbott Park, IL, USA) analizátorral került meghatározásra a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában. A referencia tartományok a TSH: 0,350–4,940 mU/L, fT<sub>3</sub>: 2,63–5,70 pmol/L, fT<sub>4</sub>: 9,00–23,20 pmol/L és a TPOAb: 0–63,00 IU/mL voltak. A TPOAb-et >63 U/mL koncentráció fölött tartottuk pozitívnak. A szérumban Tg és Tg elleni antitest (TgAb) a Semmelweis Egyetem Központi laboratóriumában Roche/Hitachi Cobas e-411 analizátoron (Roche GmbH, Mannheim, Németország) elektrokemilumineszcens immunoassay módszerrel került meghatározásra. A referencia tartományok a Tg 3–80 ng/mL, és a TgAb esetében 10–115 IU/mL. A TgAb 115 IU/mL fölötti koncentráció esetén tartottuk pozitívnak.

Az UIC microplate-re illesztett Sandel Kolthoff reakcióval került meghatározásra (154, 155). A vizelet szelén (USeC) 45 mintából (jól diétázó és rendszeres AAM fogyasztó PKU beteg n=15, laza diétát tartó, csökkent AAM fogyasztó PKU-ás beteg n=15, kontroll személy n=15) határoztuk meg. A <sup>78</sup>Se izotóp meghatározáshoz a mintákat 10-szeres 2% HNO<sub>3</sub>-val történő hígítást követően ütközési és reakciós cellához (7% H<sub>2</sub> + 93% He) kapcsolt Thermo Scientific XSeries 2 induktív csatolású plazma-tömegspektrométerrel (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Németország) határoztuk meg. A hígított minták Burgener Mira Mist (Mississauga, ON, Kanada) nebulizátoron keresztül kerültek a plazmába. Belső standardként Rhodiumot alkalmaztunk (40 µg/L). Az UIC és USeC a Debreceni Egyetem Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar laboratóriumában került meghatározásra.

A Phe és Tyr szinteket szárított vércsepp mintákból API 2000 (Perkin-Elmer Sciex, Toronto, ON, Kanada) típusú tandem tömegspektrométerrel (MS/MS) határoztuk meg az Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján.

A pajzsmirigy ultrahang vizsgálatokat Mindray-Z5 (Mindray, Shenzhen, Kína) ultrahang készülékkel végeztük.

### **3.2.4 Statisztikai analízis**

Az eredmények statisztikai feldolgozása SPSS Statistics 23 verziójú (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) szoftverrel történt. A folytonos változók eloszlásának vizsgálatához a Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztuk. A normális eloszlású értékek feltüntetése átlag és standard deviáció, míg a normális eloszlástól eltérő értékek eloszlását a medián és az interkvartilis tartomány megadásával végeztük. A két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Több csoport folytonos változók esetén ANOVA, nem folytonos változók esetén Kruskal-Wallis tesztet használtunk, ezt követően Tukey- és Dunn-féle post hoc tesztet alkalmaztunk. Az alacsony esetszámok miatt kategorikus változók asszociációs vizsgálatához Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A korrelációs együtthatókat a Spearman-féle rangszám korrelációs eljárással határoztuk meg. Analízisünk során a  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.



### 3.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban

Monocentrikus vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikáján gondozott 12 ETPKU férfi beteget (életkor 18-41 év) és 10 egészséges kontroll személyt (életkor 24–27 év) vontunk be 2016. decembere és 2017. decembere között. Az ETPKU bevonási kritériumai a következők voltak: 1. Klasszikus PKU diagnózisa (születéskor, kezeletlen státuszban mért 1,200  $\mu\text{mol/L}$  meghaladó Phe szint) 2. Korai és folytonos kezelés diagnózist követően 3. 18 évnél idősebb személy 4. Rendszeres megjelenés az éves kontroll vizsgálatokon. A vizsgálatok a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján és a Testnevelési Egyetem Terhelésélettani laboratóriumában történtek. A vizsgálatok két különböző napon reggel 07:00 és délután 14:00 óra között történtek. Az alanyok a vizsgálatok előtt könnyű reggelit fogyaszthattak. A vizsgálat előtt 12 órával a dohányzás valamint a koffein és az alkohol tartalmú italok fogyasztása tiltva volt. Mindkét nap a vizsgálatok előtt a nem domináns kar könyök hajlatába heparinos branül került vér mintavétel céljából. Az antropometriai vizsgálatokat követően úgynevezett nyugalmi mérések történtek. A résztvevők 30 percet töltöttek fekvő pozícióban egy sötét és csendes szobában, ezt követően bazális vérnyomás, pulzus mérés és vér mintavétel történt. A vizsgálatokhoz szükséges éhomi vérminták a könyökhajlat vénájából kerültek levételre 08:00 és 12:00 óra között.

Az első nap két enyhébb szimpatikus stimulust okozó tesztet alkalmaztunk: Hideg presszor teszt (CPT) és az Izometriás kézszorító teszt (HGT). A második nap intenzív szimpatikus választ kiváltó, futószőnyegen végzett vita maxima, teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelést végeztünk.

#### 3.3.1 Hideg presszor teszt

A vizsgálat során a tesztalany a nem domináns kezét jeges vizet (2 °C) tartalmazó vödörbe kellett helyezze, ameddig csak a hideget bírta (maximum 2 percig). A teszt során monitoroztuk a szívritmust, a teszt kezdetekor és végén vérnyomást mértünk. A kéz jeges vízből való eltávolításának pillanatában vér mintavétel történt a katekolamin és aminosav szintek meghatározására.

### 3.3.2 Izometriás kézszorító teszt

A résztvevőket megkértük, hogy domináns kezükbe vegyék a kézi hidraulikus dinamométert, Jamar Hydraulic Hand Dynamometer-200 lb. (Patterson Medical, Warrenville, IL, USA). A maximális szorítóerő meghatározásához a résztvevőket három alkalommal megkértük, hogy pár másodpercig teljes erőből szorítsák meg a dinamométert. A három érték átlagából számoltuk ki a maximális szorítóerőt ( $T_{max}$ ). Ezt követően a résztvevőket megkértük, hogy a HGT tesztet a maximális erő 30% fenntartásával végezzék három percen keresztül. A teszt során szívritmust mértünk, a teszt kezdetekor és végén pedig vérnyomásmérés történt. A teszt befejezésének pillanatában vérmintát vettünk a katekolamin és aminosav szintek meghatározására.

### 3.3.3 Teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelés

A maximális élettani stressz eléréséhez a résztvevők teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelése a Testnevelési Egyetem Terhelésélettani laboratóriumában történt. A terhelést Ergo-Fit Cardio Line 4000 TRAC (EuroMedix, Leuven, Belgium) futószalag ergométeren végeztük, amelyhez Cardiovit AT-104 ECG monitor (Schiller Medizintechnik GmbH, Ottobrun, Németország), PowerCube (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer, Németország)  $O_2$  és  $CO_2$  gázanalizátor volt csatlakoztatva. A készüléket minden mérés után újrapalibráltuk. A  $VO_{2max}$  megállapításához klasszikus vita maxima típusú kritériumokat használtuk (el kellett érni a platót az oxigénfelvételben, a respirációs kvóciensnek meg kellett haladnia az 1,1-es értéket, és a résztvevők életkora alapján becsült maximális pulzusuk 90%-át kellett elérjék) (156). A terheléses vizsgálat akkor fejeződött be, amikor a résztvevők elérték a  $VO_{2max}$ -ot a fent említett kritériumok alapján, valamint szubjektív fáradtságérzet következett be. A terheléshez módosított Bruce-protokollt használtunk. Bemelegítés, hozzászokáshoz 0% meredekségen 2 percig 4 km/h kezdő majd 2 percig 5 km/h sebességgel futottak, ezt követően a futószalag meredekségét 1,5%-kal növeltük percenként.

### 3.3.4 Laktát szint meghatározás

A vér laktát (LAC) szint meghatározása a Nova Biomedical (Waltham, MA, USA) által kifejlesztett mérőeszköz segítségével történt. A méréshez szükséges mintát a résztvevők fülcimpájából vettük a vizsgálat kezdete előtt, a maximális teljesítmény elérése után és 5 perccel a terhelés befejezését követően. A LAC meghatározási tartománya a készülékben  $0,3 \text{ mmol/dm}^3$  és  $25 \text{ mmol/dm}^3$  között volt.

### 3.3.5 Testösszetétel vizsgálat

A terheléses vizsgálat előtt bioelektromos testösszetétel analízist végeztünk BIA InBody 720 típusú orvostechnikai eszközzel (BioSpace Co., Seoul, Korea).

### 3.3.6 Katekolamin szint meghatározás

A plazma katecholamin szintek meghatározása a Semmelweis Egyetem Labormedicina Intézetben történtek. Az adrenalin és noradrenalin szinteket amperometriás detektorhoz csatolt folyadékkromatográfiával határoztuk meg. A kromatográfiás rendszer JASCO PU-4180 izokratikus pumpából, AS-4050 automata mintaadagolóból, és TC-4000-1 hűtő egységből állt. A méréshez ANTEC DECADE Lite elektrokémiai detektorhoz kapcsolt VT-03 átfolyó cellát alkalmaztunk (ABL&E-JASCO Magyarország Kft, Budapest, Hungary). A plazma katekolamin meghatározáshoz Chromsystems™ HPLC kettőt használtunk (No. 5000). A katekolamin meghatározáshoz használt teszt kromatogrammal kalibrált (No. 5100, ABL&E-JASCO Magyarország Kft, Budapest, Magyarország) Chromsystems HPLC oszlop volt. A plazma minták előkészítése a reagens kit által biztosított buffer segítségével történt, ezeket 1,0 mL-re hígítottuk, majd hozzáadtuk a belső standardhoz. Ezt követte az abszorbensre történő extrakció, mosás és elúció. Továbbiakban  $80 \mu\text{L}$  plazma mintát injektáltunk a kromatográfiás rendszerbe. Az álló fázist szobahőmérsékleten tartottuk, amíg a mobil fázisban az áramlási sebesség  $0,9 \text{ mL/perc}$  volt. A méréshez az elektróda potenciált  $550 \text{ mV}$  állítottuk, a cella  $50 \text{ nA}$  hullámhossztartományra, és a filtrációs ráta  $0,2 \text{ Hz}$ -re volt állítva. Egyetlen szintű kalibrációt végeztünk liofilizált kalibrátor mintával. Az analít

szintek a kalibrátorban (Chromsystems Plasma Calibration Standard, Catecholamines in Plasma, No. 5009) minimálisan különböztek egymástól (< 5%), a medián NA és A szint 1132 és 290 pg/ml volt. A vizsgált mintákkal párhuzamosan kettős szintű kontrollokat (Chromsystems Endocrine Plasma Control, No 0010/0020) is futtatunk. A mennyiségi meghatározáshoz az analit-csúcsokat használtuk fel. A számoláshoz az analit-csúcsok és belső standard arányait használtuk.

A Phe és Tyr szinteket szárított vércsepp mintákból API 2000 (Perkin-Elmer Sciex, Toronto, ON, Kanada) típusú tandem tömegspektrométerrel (MS/MS) határoztuk meg az Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján.

### **3.3.7 Statisztikai analízis**

Az eredmények statisztikai feldolgozása SPSS Statistics 23 verziójú (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) szoftverrel történt. Az értékek feltüntetését medián és az interkvartilis tartomány megadásával végeztük. Az alacsony esetszám miatt a két csoport változóinak összehasonlításához a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Analízisünk során a  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 4 Eredmények

### 4.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

#### 4.1.1 PKU és kontroll csoport összehasonlítása

A PKU és kontroll csoport életkora között minimális különbség volt megfigyelhető ( $p=0,03$ ). Az aminosav szinteket összehasonlítva a Phe szint és Phe/Tyr hányados szignifikánsan magasabb volt a PKU csoportban ( $p<0,001$  mindkét esetben) (4.1.1 táblázat).

#### 4.1.1 táblázat: PKU és kontroll csoport adatai és vér aminosav szintjei.

Az értékek átlag  $\pm$ SD által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás  $t$ -tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney  $U$ -tesztet alkalmaztuk. A  $p<0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin.

	PKU (n = 46)	Kontroll (n = 31)	p-érték
Életkor (év)	29,91 $\pm$ 6,7	26,4 $\pm$ 4,8	0,030
Nem (nő/férfi)	21/25	11/20	0,378
Phe ( $\mu$ mol/l)	594,8 $\pm$ 278,5	44,29 $\pm$ 9,73	<b>&lt;0,001</b>
Tyr ( $\mu$ mol/l)	55,45 $\pm$ 21,75	59,08 $\pm$ 16,46	0,324
Phe/Tyr	16,21 $\pm$ 14,61	0,772 $\pm$ 0,13	<b>&lt;0,001</b>

A CANTAB tesztek során a PKU résztvevők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek az érintés pontosságában (MOT Error) ( $p=0,002$ ), későbbi gondolkodási időben (SOC Subsequent), helyesen megoldott feladatok számában (SOC problem solving skills), az összes hibában (SWM errors) és a stratégiában (SWM strategy) (az utóbbiak esetében  $p<0,001$ ) (4.1.2 táblázat).

#### 4.1.2 táblázat: CANTAB tesztek eredményeinek összehasonlítása a PKU és kontroll csoportok között.

Az értékek medián (25- 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

	PKU (n = 46)	Kontroll (n = 31)	p-érték
Válaszadás gyorsasága (MOT Latency)	640,4 (593 - 741)	602 (547 - 680)	0,197
Érintés pontossága (MOT Error)	9,92 (8,5 - 11,5)	8,68 (7,28 - 9,36)	<b>0,002</b>
Kezdeti gondolkodási idő (SOC Initial)	7176 (4008–10515)	5001 (3674 - 9377)	0,377
Későbbi gondolkodási idő (SOC Subsequent)	1132 (266 - 2324)	4,7 (0 - 363)	<b>&lt;0,001</b>
Helyesen megoldott feladatok száma (SOC problem solving skills)	7 (6 - 8)	10 (9 - 11)	<b>&lt;0,001</b>
Összes hiba (SWM errors)	45 (25 - 60)	14 (8 - 26)	<b>&lt;0,001</b>
Stratégia (SWM strategy)	37 (31,5 -39)	28 (22 - 33)	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.1.2 Megfelelő diétát tartó és laza diétát tartó PKU betegek összehasonlítása

A betegeket diéta alapján csoportosítva 20 beteg a jól diétázó és 26 a laza diétát tartó csoportba került besorolásra. A laza diétát tartó csoport esetében a jól diétázó csoporthoz hasonlítva szignifikánsan magasabb volt a Phe szint ( $p < 0,001$ ), Phe/Tyr hányados ( $p < 0,001$ ) és szignifikánsan alacsonyabb a Tyr szint ( $p = 0,024$ ) (4.1.3 táblázat).

**4.1.3 táblázat: Megfelelő diétát tartó PKU és laza diétát tartó PKU betegek adatai és vér aminosav szintjének összehasonlítása.**

*Az értékek medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin.*

	<b>Megfelelő diétát tartó (n = 20)</b>	<b>Laza diétát tartó (n = 26)</b>	<b>p-érték</b>
<i>Életkor (év)</i>	30,5 (19–39)	29,5 (19–39)	0,764
<i>Nem (nő/férfi)</i>	11/9	10/16	0,270
<i>Phe (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i>	452 (48–582)	768 (601–1219)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Tyr (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i>	58 (35–108)	45 (25–121)	<b>0,024</b>
<i>Phe/Tyr</i>	8,7 (0,8–25)	18,0 (4,9–96,7)	<b>&lt;0,001</b>

A két PKU alcsoport teljesítménye között nem mutatkozott különbség egyik feladat végrehajtásában sem (4.1.4. táblázat).

**4.1.4 táblázat: CANTAB tesztek eredményeinek összehasonlítása a megfelelő diétát tartó PKU és laza diétát tartó PKU-s betegek között.**

Az értékek átlag  $\pm$ SD, vagy medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

	<b>Megfelelő diétát tartó (n = 20)</b>	<b>Laza diétát tartó (n = 26)</b>	<b>p-érték</b>
<i>Válaszadás gyorsasága (MOT Latency)</i>	606,7 (552 - 717)	677,6 (597 - 761)	0,121
<i>Érintés pontossága (MOT Error)</i>	10,14 (8,9-12)	9,1 (8,3 - 11)	0,173
<i>Kezdeti gondolkodási idő (SOC Initial)</i>	7237 (3940-8410)	7030 (4008 - 10845)	0,723
<i>Későbbi gondolkodási idő (SOC Subsequent)</i>	693 (186-1822)	1466 (338 - 2587)	0,176
<i>Helyesen megoldott feladatok száma (SOC problem solving skills)</i>	7 (6-8,7)	8 (6–8)	0,699
<i>Összes hiba (SWM errors)</i>	47 (19 - 57)	42,5 (28 - 63)	0,418
<i>Stratégia (SWM strategy)</i>	36,5 (33 - 38)	37 (29–39)	0,911

A jól diétázó PKU csoport CANTAB teszt eredményeit összehasonlítva a kontroll csoporttal, a PKU csoport szignifikánsan rosszabb eredményeket ért el az érintés pontossága (MOT Error) ( $p=0,001$ ), későbbi gondolkodási időben (SOC Subsequent), helyesen megoldott feladatok számában (SOC problem solving skills) ( $p < 0,001$ ), az összes hibában (SWM errors) ( $p < 0,001$ ) és a stratégiában (SWM strategy) ( $p < 0,001$ ) (4.1.5 táblázat).



#### 4.1.5 táblázat: CANTAB tesztek eredményeinek összehasonlítása a jól diétázó és kontroll csoport között.

Az értékek átlag  $\pm$  SD, vagy medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

	Megfelelő diétát tartó PKU (n = 20)	Kontroll (n = 31)	p-érték
Válaszadás gyorsasága (MOT Latency)	606,7 (552 - 717)	602 (547 - 680)	0,857
Érintés pontossága (MOT Error)	10,14 (8,9 - 12)	8,68 (7,28 - 9,36)	<b>0,001</b>
Kezdeti gondolkodási idő (SOC Initial)	7237 (3940 - 8410)	5001 (3674 - 9377)	0,682
Későbbi gondolkodási idő (SOC Subsequent)	693,2 (186 - 1822)	4,7 (0 - 363)	<b>&lt;0,001</b>
Helyesen megoldott feladatok száma (SOC problem solving skills)	7 (6 - 8,7)	10 (9 - 11)	<b>&lt;0,001</b>
Összes hiba (SWM errors)	47 (19 - 57)	14 (8 - 26)	<b>&lt;0,001</b>
Stratégia (SWM strategy)	36,5 (33 - 38)	28 (22 - 33)	<b>&lt;0,001</b>

Születésig visszamenőleg 33 PKU betegnek voltak elérhetőek a Phe szintjeik, 12-18 év közötti időszakról 35 egyénnek. Az európai irányelvek alapján javasolt korcsoportokra lebontott Phe tartományok 0-12 év között 120-360  $\mu\text{mol/L}$ , 12-18 év között: 120-600  $\mu\text{mol/L}$ . A CANTAB teszteken elért eredményeket a tartományokat betartó illetve az azokat meghaladó csoportok között hasonlítottuk össze.

A 0-12 év között a javasolt Phe tartományt meghaladó csoport szignifikánsan rosszabb eredményeket ért el az összes hibában (SWM errors) és Stratégiában (SWM strategy) (mindkettő esetében  $p < 0,001$ ) (4.1.6 táblázat).

Korrelációs vizsgálatainkban nem találtunk szignifikáns összefüggést a vér Phe, Tyr és a CANTAB teszteken elért eredmények között a PKU csoportokban.

#### 4.1.6 táblázat: Korcsoportokra lebontott céltartományok alapján csoportosított PKU CANTAB teszt eredmények

Az értékek medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. \* szignifikáns különbség a 0-12 éve közötti Phe szintek 120-360  $\mu\text{mol/L}$  és 360  $\mu\text{mol/L}$  meghaladó csoportok között ( $p < 0,001$ ).

	Átlag Phe szintek 0-12 év között		Átlag Phe szintek 12-18 év között		Átlag Phe szintek 18 év fölött	
	120 - 360 $\mu\text{mol/L}$ n=10	> 360 $\mu\text{mol/L}$ n=23	< 600 $\mu\text{mol/L}$ n=20	> 600 $\mu\text{mol/L}$ n=15	< 600 $\mu\text{mol/L}$ n=20	> 600 $\mu\text{mol/L}$ n=26
Válaszadás gyorsasága (MOT Latency)	655 (588 - 727)	675 (592 - 741)	655 (562 - 717)	639 (594 - 746)	610 (562 - 717)	681,6 (597 - 761)
Érintés pontossága (MOT Error)	10,1 (8,8 - 11,6)	9,2 (8 - 11)	9,5 (8,5 - 11,3)	10 (8,4 - 11)	10 (8,9 - 11,9)	9,1 (8,3 - 11)
Kezdeti gondolkodási idő (SOC Initial)	7480 (5520 - 10913)	5421 (3950 - 9329)	7176 (4626 - 8940)	7256 (3721 - 10948)	7176 (4626 - 7772)	7576 (3898 - 11652)
Későbbi gondolkodási idő (SOC Subsequent)	1072 (306 - 1866)	1637 (382 - 3023)	1145 (526 - 2038)	1311 (152 - 2587)	949,4 (186 - 1985)	1414 (338 - 2587)
Helyesen megoldott feladatok száma (SOC problem solving skills)	7 (6 - 8)	7 (6 - 8)	7 (6 - 8)	8 (5 - 8)	7 (6 - 8)	7,5 (6 - 8)
Összes hiba (SWM errors)	17 (7 - 26)	<b>53* (38 - 65)</b>	46,5 (19 - 57)	42 (27 - 65)	47 (20 - 57)	42 (27 - 63)
Stratégia (SWM strategy)	29,5 (22 - 34)	<b>37* (35 - 39)</b>	35 (29 - 38)	38 (32 - 40)	37 (33 - 38)	36 (29 - 39)

## 4.2 Pajzsmirigyfunkció és jódeháztartás vizsgálata PKU felnőttek körében

A vizsgálatba bevont 77 beteg közül 8 beteg kizárásra került (5 beteg elutasította a vizsgálatban való részvételt, 2 beteg esetében ismert és szubsztituált pajzsmirigy alulműködés szerepelt az anamnézisben, és 1 betegnél nem volt elérhető adat a Phe értékekre). További 2 beteg esetében újonnan felfedezett pajzsmirigy diszfunkció igazolódott. Az első betegnél szubklinikus hipotireózis, illetve a másodiknál primer pajzsmirigy túlműködésre derült fény, ezen páciensek a vizsgálat további feldolgozásából kizárásra kerültek. A vizsgálatban maradt PKU (n=67, medián életkor 28, interkvartilis tartomány 21-36 év, férfi/nő 52/48 %) és kontroll személy (n=50, medián interkvartilis tartomány 26-31, férfi/nő 44/56 %) eutireoid állapotban voltak. A BMI a PKU csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest (p=0,003). A TSH szint szignifikánsan alacsonyabb (p=0,002), amíg a fT4 szignifikánsan magasabb (p=0,022) volt a PKU csoportban a kontroll csoporthoz képest (4.2.1 táblázat).

#### 4.2.1 táblázat: Alapadatok, pajzsmirigy funkció és jódot ellátottság összehasonlítása a PKU és kontroll csoport között

Az értékek átlag  $\pm$  SD, vagy medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin, fT<sub>3</sub>: szabad trijód-tironin, fT<sub>4</sub>: szabad tiroxin, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon, TgAb: tireoglobulin elleni antitest, TPOAb: tiro-peroxidáz elleni antitest, Tg: tireoglobulin, UIC: vizelet jódot koncentráció, UIC/UCr: kreatininre normalizált vizelet jódot koncentráció, USeC/UCr: kreatininre normalizált vizelet szelén koncentráció.

	<b>PKU (n=67)</b>	<b>Kontroll (n=50)</b>	<b>P-érték</b>
Életkor (év)	28 (21 - 36)	28 (26 - 31)	0,186
Nem (férfi/nő, n)	35/32	22/28	0,455
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 $\pm$ 5,6	22,4 $\pm$ 2,7	<b>0,003</b>
TSH (mu/l)	1,2 (0,8 - 1,6)	1,5 (1,2 - 2)	<b>0,002</b>
fT <sub>3</sub> (pmol/l)	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,5	0,941
fT <sub>4</sub> (pmol/l)	13,4 $\pm$ 1,5	12,7 $\pm$ 1,1	<b>0,022</b>
fT <sub>3</sub> /fT <sub>4</sub> (pmol/l)	0,34 (0,3 - 0,4)	0,36 (0,3 - 0,4)	0,143
Pajzsmirigy méret (ml)	8,3 (6,5 - 11,1)	7,8 (6,4 - 9,7)	0,462
Pajzsmirigy göb előfordulás, n(%)	12 (17,9 %)	4 (8%)	0,174
TgAb pozitivitás, n(%)	4 (5,9%)	1 (2%)	0,236
TPOAb pozitivitás, n(%)	3 (4,4%)	2 (4%)	0,999
Tg (ng/ml)	14,6 (8,6 - 19,3)	12,9 (7,2 - 18,3)	0,270
Tg > 40 ng/ml, n(%)	1 (1,49%)	0 (0%)	0,999
UIC (μg/L)	120,1 (52 - 201)	145,9 (95 - 233)	0,117
UIC/UCr (μg/g)	172,6 (74 - 249)	120,9 (83 - 190)	0,220
USeC/UCr (μg/g)	17,9 (14 - 22)	21,1 (17 - 26)	0,113
	(n=30)	(n=15)	

#### 4.2.1 Diéta alapján történő csoportosítás

Az átlag Phe szintek alapján a PKU betegeket megfelelően diétázó (n=37, éves átlag Phe  $488,3 \pm 121,2$   $\mu\text{mol/L}$ ) és laza diétát tartó (n=30, éves átlag Phe érték  $895,6 \pm 155$   $\mu\text{mol/L}$ ) csoportra osztottuk. A két csoportot a kontroll csoporttal hasonlítottuk össze. Szignifikáns eltérést nemben és életkorban nem észleltünk. A három csoport között szignifikáns eltérést találtunk a BMI-ben ( $p=0,001$ ), post hoc tesztek alapján a lazább diétát tartó csoportban szignifikánsabban magasabb volt a BMI a kontroll csoporthoz képest ( $P<0,001$ ). A rendszeres tápszer fogyasztás szignifikánsan alacsonyabb volt a laza diétát tartó PKU csoportban a megfelelően diétázó csoporthoz képest ( $p<0,001$ ). Az aktuális Phe ( $p<0,001$ ) és éves átlag Phe ( $p=0,001$ ) szintek szignifikánsabban magasabbak, míg az aktuális Tyr ( $p=0,025$ ) és az éves átlag Tyr ( $p<0,001$ ) szignifikánsan alacsonyabb volt a lazábban diétázó csoportban a jól diétázó csoportokhoz képest. A szérum TSH szignifikánsan eltért a három csoportban ( $p = 0,006$ ), post hoc tesztek alapján a laza diétát tartó csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a megfelelően diétázó ( $p = 0,018$ ) és a kontroll csoporthoz ( $p<0,001$ ) képest (4.2.1. ábra). A medián UIC és a kreatininre normalizált UIC szignifikánsan eltért mind a három csoportban (mindkettő estében  $p<0,001$ ). Post hoc tesztek alapján a laza diétát tartó csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az UIC a megfelelően diétázó ( $p<0,001$ ) és kontroll csoporthoz ( $p<0,001$ ) képest. Az UIC/Cr szignifikánsan magasabb volt a megfelelően diétázó csoportban a laza diétát tartó ( $p < 0,001$ ) és kontroll csoporthoz képest ( $p = 0,001$ ) (4.2.2 táblázat, 4.2.1 ábra).

**4.2.2 táblázat: Alapadatok, aminosav szintek, pajzsmirigy funkció, jód és szelén státusz diéta alapján csoportosított PKU betegek és kontroll személyek esetében.**

*Az értékek átlag  $\pm$ SD, vagy medián (25 – 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Több csoport folytonos változók esetén ANOVA, nem folytonos változók esetén Kruskal-Wallis tesztet használtunk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin fT3: szabad trijód-tironin, fT4: szabad tiroxin, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon, TgAb: tireoglobulin elleni antitest, TPOAb: tiro-peroxidáz elleni antitest, Tg: tireoglobulin, UIC: vizelet jód koncentráció, UIC/UCr: kreatininre normalizált vizelet jód koncentráció.*

	<i>Laza diéta</i> (n=30)	<i>Megfelelő diéta</i> (n=37)	<i>Kontroll</i> (n=50)	<i>P- érték</i>
<i>Életkor (év)</i>	29 (21,7 – 36,5)	27 (21 - 36)	28 (26 – 31,2)	0,334
<i>Nem (férfi\ nő, n)</i>	15\15	20\17	22\28	0,700
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	26,4 ± 6,1 <sup>b</sup>	24,6 ± 5,2	22,4 ± 2,7	<b>0,001</b>
<i>Tápszert fogyasztás (n, %)</i>	15 (50%)	36 (97.2%)	n.a.	<b>&lt;0,001</b>
<i>Phe szint (μmol/L)</i>	906,9 ± 167	520,9 ± 183	n.a.	<b>&lt;0,001</b>
<i>Tyr szint (μmol/L)</i>	29,6 (26 - 41)	46 (29 - 68)	n.a.	<b>0,025</b>
<i>Éves átlag Phe szint (μmol/L)</i>	851,6 (770 - 1025)	533,9 (424 - 586)	n.a.	<b>0,001</b>
<i>Éves átlag Tyr szint (μmol/L)</i>	31,5 (28- 48)	57,7 (44 -70)	n.a.	<b>&lt;0,001</b>
<i>TSH (mu/L)</i>	0,9 (0,7 – 1,4)	1,4 (1 – 1,9)	1,5 (1,2 – 2,0)	<b>&lt;0,001</b>
<i>fT<sub>3</sub> (pmol/L)</i>	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,5	0,874
<i>fT<sub>4</sub> (pmol/L)</i>	13,2 ± 1,3	13,5 ± 1,6	12,7 ± 1,1	0,053
<i>fT<sub>3</sub>/fT<sub>4</sub> (pmol/L)</i>	0,35 (0,3 - 0,4)	0,34 (0,3 - 0,4)	0,36 (0,3 - 0,4)	0,401
<i>Pajzsmirigy méret (ml)</i>	8,3 (6,3 - 11)	7,8 (6,4 - 9,7)	7,8 (6,4 - 9,7)	0,603
<i>Pajzsmirigy göb előfordulás, n(%)</i>	7 (23,3%)	5 (13,3%)	4 (8%)	0,157
<i>TgAb pozitivitás, n(%)</i>	1 (3,3%)	3 (8,1%)	1 (2%)	0,340
<i>TPOAb pozitivitás, n(%)</i>	1 (3,3%)	2 (5,4%)	2 (4%)	0,620
<i>Tg (ng/ml)</i>	16,5 (10 - 23)	12,6 (7 - 18)	12,9 (7 - 18)	0,039
<i>Tg&gt;40 ng/ml, n(%)</i>	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,250
<i>UIC (μg/L)</i>	61,1 (32 - 127)	165,9 (105 - 291)	145,9 (95 - 233)	<b>&lt;0,001</b>
<i>UIC/UCr (μg/g)</i>	90,6 (60 - 156)	210,8 (160 - 364)	120,9 (83 - 190)	<b>&lt;0,001</b>

#### **4.2.2 Aminosavkészítmény fogyasztás alapján történő csoportosítás**

AAM készítmény fogyasztás alapján a PKU betegeket megfelelő AAM fogyasztó (n=42) és csökkent AAM fogyasztó (n=25) csoportokra osztottuk, és az adataikat a kontroll csoporttal hasonlítottuk össze. Nemben és életkorban nem volt szignifikáns eltérés a három csoport között. A BMI szignifikánsan eltért a három csoport között ( $p < 0,001$ ), post hoc vizsgálatok alapján a kontroll csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a BMI a csökkent AAM fogyasztó ( $p < 0,001$ ) csoporthoz és a megfelelő AAM fogyasztóhoz képest ( $p = 0,028$ ) (4.2.3 táblázat, 4.2.1 ábra).

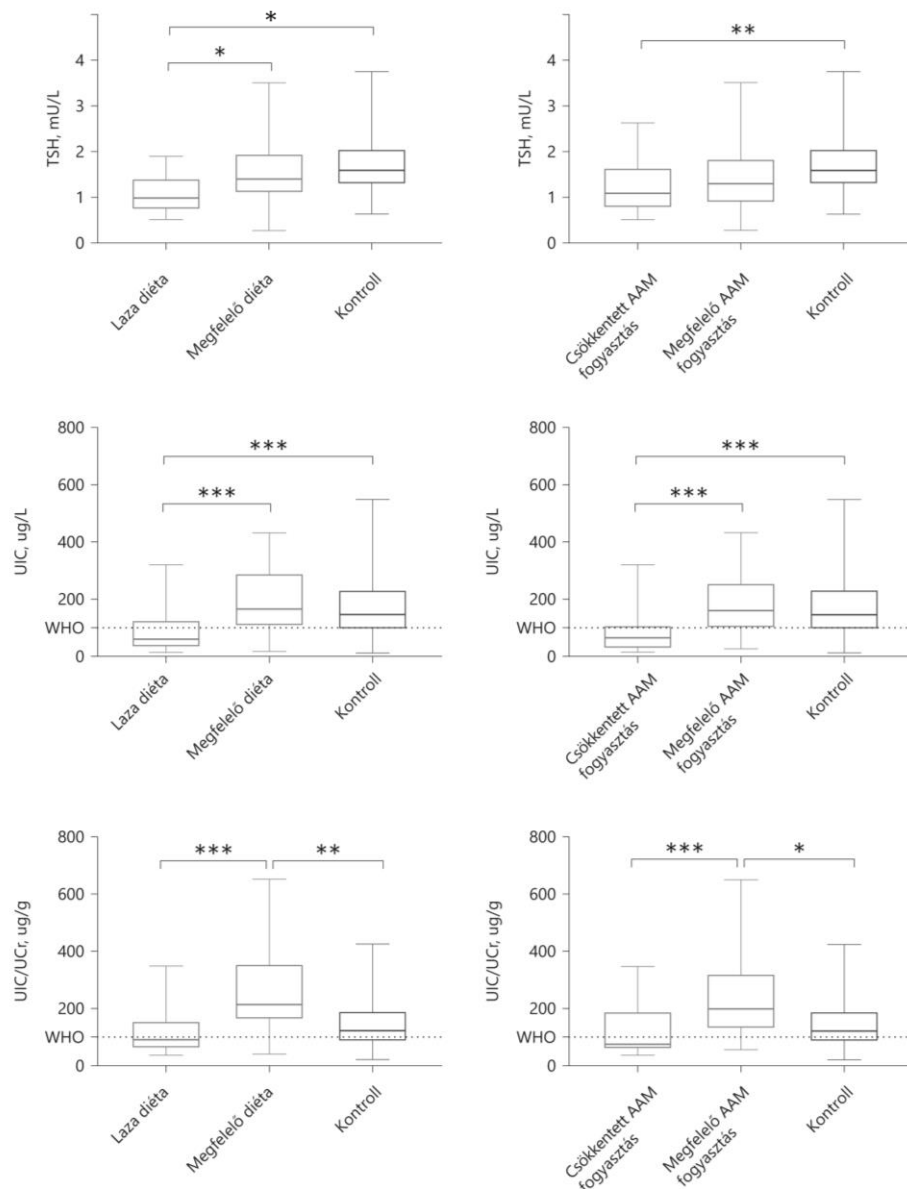


**4.2.3 táblázat: Alapadatok, aminosav szintek, pajzsmirigy funkció, jód és szelén státusz az AAM fogyasztás alapján csoportosított PKU betegek és kontroll személyek esetében.**

*Az értékek átlag  $\pm$  SD, vagy medián (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Két csoport folytonos változóinak összehasonlításához a Student-féle kétmintás t-tesztet, nem folytonos változók esetében a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Több csoport folytonos változók esetén ANOVA, nem folytonos változók esetén Kruskal-Wallis tesztet használtunk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin  $fT_3$ : szabad trijód-tironin,  $fT_4$ : szabad tiroxin, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon, TgAb: tireoglobulin elleni antitest, TPOAb: tiro-peroxidáz elleni antitest, Tg: tireoglobulin, UIC: vizelet jód koncentráció, UIC/UCr: kreatininre normalizált vizelet jód koncentráció.*

	<b>Csökkenet AAM fogyasztás (n=25)</b>	<b>Megfelelő AAM fogyasztás (n=42)</b>	<b>Kontroll (n=50)</b>	<b>p- érték</b>
<i>Életkor (év)</i>	31 (22 - 36)	26 (20 - 36)	28 (26 - 31)	0,179
<i>Nem (férfi/nő, n)</i>	13/12	22/20	22/28	0,701
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	26,7 ± 6,6	24,9 ± 5,1	22,4 ± 2,7	< <b>0,001</b>
<i>Tápszer fogyasztás (n, %)</i>	9 (36%)	42 (100%)	n.a.	< <b>0,001</b>
<i>Phe szint (μmol/L)</i>	853,6 ± 230	598,6 ± 233	n.a.	< <b>0,001</b>
<i>Tyr szint (μmol/L)</i>	32 (25 - 42)	41,5 (29 - 68)	n.a.	0,055
<i>Éves átlag Phe szint (μmol/L)</i>	828,9 (725 - 1338)	562,1 (451 - 595)	n.a.	< <b>0,001</b>
<i>Éves átlag Tyr szint (μmol/L)</i>	36,3 (27 - 48)	55 (38 - 67)	n.a.	<b>0,001</b>
<i>TSH (mu/L)</i>	1 (0,7 - 1,6)	1,3 (0,8 - 1,8)	1,5 (1,2 - 2)	<b>0,006</b>
<i>fT<sub>3</sub> (pmol/L)</i>	4,5 (3,9 - 4,8)	4,8 (4,3 - 5,1)	4,7 (4,3 - 5)	0,057
<i>fT<sub>4</sub> (pmol/L)</i>	13,3 ± 1,4	13,4 ± 1,5	12,7 ± 1,1	0,066
<i>fT<sub>3</sub>/fT<sub>4</sub> (pmol/L)</i>	0,34 (0,3 - 0,4)	0,36 (0,3 - 0,4)	0,36 (0,3 - 0,4)	0,120
<i>Pajzsmirigy méret (ml)</i>	8,3 (5,7 - 11,4)	8,3 (5,6 - 11,4)	7,8 (6,4 - 9,7)	0,924
<i>Pajzsmirigy göb előfordulás, n(%)</i>	5 (20%)	7 (16.6%)	5 (10%)	0,292
<i>TgAb pozitivitás, n(%)</i>	2 (8%)	2 (4.7%)	1 (2%)	0,357
<i>TPOAb pozitivitás, n(%)</i>	1 (4%)	2 (4.7%)	2 (4%)	0,999
<i>Tg (ng/ml)</i>	16,5 (8,5 - 24,4)	14,2 (8,5 - 18,1)	12,9 (7,2 - 18,3)	0,281
<i>Tg&gt;40 ng/ml, n(%)</i>	1 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,213
<i>UIC (μg/L)</i>	65,1 (26 - 110)	160,2 (98 - 257)	145 (95 - 233)	< <b>0,001</b>
<i>UIC/UCr (μg/g)</i>	75,6 (57 - 189.6)	198,2 (129 - 322)	120,9 (83 - 190)	<b>0,001</b>

Az AAM fogyasztás szignifikánsabban magasabb volt a megfelelő mennyiségű tápszert fogyasztó csoportban ( $p < 0,001$ ) a csökkent AAM fogyasztó csoporthoz képest. A vizsgálat napján és az éves átlag Phe szint szignifikánsabban magasabb volt a csökkent AAM fogyasztó csoportban (mindkét esetben,  $p < 0,001$ ) a megfelelő AAM fogyasztó csoporthoz képest. Az éves átlag Tyr szint szignifikánsabban magasabb volt a megfelelő AAM fogyasztó csoportban ( $p = 0,001$ ) a csökkent AAM fogyasztó csoporthoz képest. A TSH szignifikánsan különbözött a három csoport között ( $p = 0,006$ ), post hoc tesztek alapján a csökkent AAM fogyasztó csoportban szignifikánsabban alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest ( $p = 0,007$ ) (4.2.1 ábra). A medián UIC és UIC/Cr szignifikánsan eltért a három csoport között (mindkettő esetében  $p < 0,001$ ). Post hoc tesztek alapján a csökkent AAM fogyasztó csoportban szignifikánsabban alacsonyabb volt az UIC a megfelelő AAM fogyasztó és kontroll csoporthoz képest (mindkettő esetében  $p < 0,001$ ). Az UIC/Cr szignifikánsabban magasabb volt a megfelelő AAM fogyasztó csoportban az csökkent AAM fogyasztó ( $p < 0,001$ ) és a kontroll csoporthoz ( $p = 0,010$ ) képest (4.2.1 ábra).



**4.2.1 ábra: Post hoc vizsgálatok a TSH, vizelet jód koncentráció és kreatininre korrigált vizelet jód koncentráció esetében.**

*Box-plot ábra részletek: a vízszintes vonalak a medián értéket, a dobozok az interkvartilis tartományt, a bajuszok 5–95% tartományt, a pontozott vonalak a WHO által meghatározott optimális jódellátottság alsó határa jelölik. Kruskal Wallis H tesztet követő poszt hoc teszt eredményei: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon; UIC: vizelet jód koncentráció; UIC/UCr: kreatininre normalizált vizelet jód koncentráció.*

A medián USe/Cr szignifikánsan eltért a három csoportban ( $p=0,007$ ), a post hoc tesztek alapján az alacsony adherenciájú csoportban (lazább diéta és csökkent AAM fogyasztás,  $16,9 \mu\text{g/g}$ , IQR 14,1–18,3,  $n = 15$ ) szignifikánsabban alacsonyabb volt a jó adherenciájú (jól diétázó és megfelelő AAM fogyasztó,  $21 \mu\text{g/g}$ , IQR 17,4–28,  $n = 15$ ,  $p = 0,019$ ) és a kontroll csoporthoz képest ( $21,1 \mu\text{g/g}$ , IQR 17,5–26,2,  $n = 15$ ,  $p = 0,017$ ). Pajzsmirigy ultrahang vizsgálat normális pajzsmirigy szerkezetet (echogén és homogén) igazolt minden esetben, gyulladásra utaló jelek nem voltak megfigyelhetők. Pajzsmirigy méretben és pajzsmirigy göb előfordulásban szignifikáns eltérés nem volt a PKU és kontroll csoportok között ( $p=0,462$  és  $p=0,174$ ). A PKU betegek diéta ( $p=0,603$ ,  $p=0,157$ ) és AAM fogyasztás alapján ( $p=0,924$ ,  $p=0,292$ ) történő csoportosítást követően sem volt szignifikáns eltérés a pajzsmirigy méret és göb előfordulásban (4.2.2 és 4.2.3 táblázat).

Összefüggést kereső vizsgálatok a BMI és a pajzsmirigy méret között pozitív korrelációt igazoltak a PKU ( $r_p=0,36$ ,  $p=0,002$ ) és a kontroll csoportban ( $r_p=0,43$ ,  $p=0,007$ ). A PKU csoportban a TSH és Phe szintek között szignifikánsan negatív korreláció igazolódott ( $r_s= -0,34$ ,  $p = 0,005$ ). A napi AAM fogyasztás (gramm/nap) szignifikánsan pozitív korrelációt mutatott az UIC értékével ( $r_s=0,51$ ,  $p<0,001$ ) és a UIC/Cr hányadossal ( $r_s=0,36$ ,  $p=0,003$ ).

### **4.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban**

A vizsgálatban résztvevő 12 PKU és 10 kontroll személy jellemzőit az 4.3.1 táblázatban foglaltuk össze. A két csoport között életkorban, BMI, testösszetételben szignifikáns különbség nem volt. A Phe szint mindkét vizsgálati nap szignifikánsan magasabb volt a PKU csoportban (mindkettő esetében  $p < 0,001$ ), a Tyr szint azonban hasonló volt mindkét csoportban. A 30 perc nyugalmi periódust követően levett bázis katekolamin szintek hasonlóak voltak a két csoportban (4.3.1 táblázat).

**4.3.1 táblázat: Alapadatok és laborértékek a PKU és kontroll csoportban.**

Az értékek median (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin, NA: noradrenalin, A: adrenalin. A két csoport változóinak összehasonlításához a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

	<b>Kontroll (n = 10)</b>	<b>PKU (n = 12)</b>	<b>p-érték</b>
<i>Életkor (év)</i>	26 (24,7 - 27)	26 (20,2 - 36,7)	0,958
<i>Magasság (cm)</i>	181 (175 - 184)	179,3 (174 - 183)	0,615
<i>Testtömeg (kg)</i>	74,7 (66 - 87)	69,5 (65 - 80)	0,221
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	22,5 (21 - 26)	23,15 (20 - 25)	0,710
<i>Testzsír (%)</i>	16,6 (13 - 20)	16,1 (11 - 25)	0,909
<i>Izom tömeg (%)</i>	47,3 (45 - 48)	47,5 (42 - 49)	0,497
<i>Csont tömeg (%)</i>	4,6 (4,4 - 4,8)	4,5 (4-4,8)	0,328
<i>Reziduális (%)</i>	31,3 (29 - 32)	31,3 (29 - 32)	0,949
<i>Nyugalmi pulzus (ütés/perc)</i>	68,5 (57 - 76)	63 (56 - 73)	0,685
<i>Nyugalmi szisztolés RR (Hgmm)</i>	123,5 (118 - 126)	119,5 (110 - 123)	0,178
<i>Nyugalmi diasztolés RR (Hgmm)</i>	69,5 (64 - 74)	66,5 (64 - 70)	0,328
<i>Phe (μmol/L)</i>	43,4 (39 - 58)	562,1 (361 - 727)	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Tyr (μmol/L)</i>	47,4 (42 - 55)	39,4 (32 - 79)	0,719
<i>NA (pg/ml)</i>	344,4 (191 - 414)	224,1 (201 - 265)	0,203
<i>A (pg/ml)</i>	27,4 (21 - 38)	34,2 (30 - 41)	0,274

#### 4.3.1 Hideg presszor teszt

A teszt során a pulzus és vérnyomás változás a PKU és kontroll csoportban azonos volt. Hasonlóan azonos változásokat figyeltünk meg a vér aminosav és katekolamin szintekben a két csoport között (4.3.2 táblázat).

#### 4.3.2 táblázat: Pulzus, vérnyomás és laborparaméterek változása a hideg presszor teszt alatt.

Az értékek median (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin, NA: noradrenalin, A: adrenalin. A két csoport változóinak összehasonlításához a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.  $\Delta$ : a kezdeti és a teszt végén mért értékek különbsége

	<b>Kontroll (n = 10)</b>	<b>PKU (n = 12)</b>	<b>p-érték</b>
$\Delta$ Pulzus (ütés/perc)	25 (17 - 32)	21,5 (14 - 30)	0,473
$\Delta$ Szisztolés RR (Hgmm)	16 (5,5 - 23)	16,5 (14 - 24)	0,472
$\Delta$ Diasztolés RR (Hgmm)	12 (4,5 - 20)	15,5 (8,5 - 17,7)	0,638
$\Delta$ Phe ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,8 (- 2,7 - 2)	7,3 (- 12,9 - 48,7)	0,764
$\Delta$ Tyr ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,4 (- 5,5 - 3,1)	3,2 (- 1,6 - 11,6)	0,211
$\Delta$ NA (pg/ml)	61,6 (22 - 190)	81,9 (31 - 103)	0,915
$\Delta$ A (pg/ml)	10,9 (7,4 - 45,4)	17,9 (8,7 - 53,8)	0,680

#### 4.3.2 Izometriás kézszorító teszt

A teszt során a pulzus és vérnyomás változásban a PKU és kontroll csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk. Hasonlóképpen a vér aminosav és katekolamin szintek változásban a két csoport között szignifikáns eltérés nem volt. (4.3.3 táblázat).



### 4.3.3. táblázat: Pulzus, vérnyomás és laborparaméterek változása az izometriás kézzszorító teszt alatt.

Az értékek median (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre. Phe: fenilalanin, Tyr: tirozin, NA: noradrenalin, A: adrenalin. A két csoport változóinak összehasonlításához a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.  $\Delta$ : a kezdeti és a teszt végén mért értékek különbsége.

	<b>Kontroll (n = 10)</b>	<b>PKU (n = 12)</b>	<b>p-érték</b>
$\Delta$ Pulzus (ütés/perc)	20 (15 - 24)	16 (12 - 25)	0,491
$\Delta$ Szisztolés RR (Hgmm)	23,5 (7,7 - 48,2)	36,5 (19 - 43)	0,261
$\Delta$ Diasztolés RR (Hgmm)	18 (10 - 40)	13,5 (4,7 - 19,5)	0,371
$\Delta$ Phe ( $\mu\text{mol/L}$ )	2,7 (- 1,3 - 5,9)	11,1 (-33 - 37)	0,242
$\Delta$ Tyr ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,4 (- 5,5 - 3,1)	- 1,4 (- 8,2 - 0,9)	0,645
$\Delta$ NA (pg/ml)	61,2 (34 - 209)	40,6 (17 - 98)	0,999
$\Delta$ A (pg/ml)	14,5 (5,4 - 53)	14,2 (4,9-27)	0,541

### 4.3.3 Teljes kifáradásig tartó futószalagos terhelés

Az összes résztvevő teljesítette a terhelési tesztet. Az aerob és anaerob tartományban töltött idők között a PKU és kontroll csoport között szignifikáns eltérés nem volt. A maximális pulzus szignifikánsabban magasabb volt a kontroll csoportban a PKU csoporthoz viszonyítva ( $p = 0,037$ ). A vérnyomás változásokban szignifikáns eltérést nem észleltünk a két csoport között. A relatív aerob kapacitás  $\text{VO}_{2\text{max}}$ -ban kifejezve hasonló volt a két csoportban. A kumulatív teljesítmény Wattban kifejezve szignifikánsabban magasabb volt a kontroll csoportban a PKU csoporthoz képest ( $p = 0,002$ ), ezzel ellentétben a testtömeghez viszonyított teljesítmény metabolikus egységben (MET) mérve hasonló volt. A PKU csoportban alacsonyabb laktát szinteket mértünk a terhelést követően, azonban ez a szignifikancia határát nem érte el. A PKU csoportban a terhelés során a Phe szintek 4,9%-ban emelkedtek, ami szignifikánsabban magasabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva ( $p = 0,027$ ). A katekolamin szintek a maximális terhelést követően hasonlóak voltak a két csoport között (4.3.4 táblázat).

#### 4.3.4 táblázat: Pulzus, vérnyomás és laborparaméterek változása a futószalagos teszt alatt.

Az értékek median (25 - 75 percentilis) által kerültek feltüntetésre.  $\Delta$ : eltérés,  $VO_{2max}$  maximális oxigén fogyasztás,  $RQ$  respirációs kvóciens, *Phe*: fenilalanin, *Tyr*: tirozin, *NA*: noradrenalin, *A*: adrenalin. A két csoport változóinak összehasonlításához a Mann-Whitney *U*-tesztet alkalmaztuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

	<b>Kontroll (n = 10)</b>	<b>PKU (n = 12)</b>	<b>p-érték</b>
<i>Aerob idő (másodperc)</i>	556 (480 - 683)	498 (285 - 664)	0,883
<i>Anaerob idő (másodperc)</i>	177 (129 - 204)	154 (140 - 271)	0,247
<i>Nyugalmi pulzus (ütés/perc)</i>	71,5 (65 - 73)	67 (64 - 73)	0,228
<i>Maximális pulzus (ütés/perc)</i>	197,5 (191 - 203)	188,5 (185 - 199)	<b>0,037</b>
<i>Szisztolés RR (Hgmm)</i>	126 (112 - 134)	120,5 (109 - 126)	0,153
<i>Max Szisztolés RR (Hgmm)</i>	172 (165 - 191)	168 (162 - 172)	0,426
$\Delta$ <i>Szisztolés RR (Hgmm)</i>	46,5 (36 - 65)	51 (46 - 57)	0,657
<i>Nyugalmi diasztolés RR</i>	71,5 (66 - 83)	72,5 (67 - 83)	0,708
<i>Maximális diasztolés RR (Hgmm)</i>	89 (84 - 97)	90 (73 - 100)	0,974
$\Delta$ <i>Diasztolés RR (Hgmm)</i>	17,5 (6 - 26)	20 (6 - 35)	0,703
<i>VO<sub>2max</sub>(ml/perc)</i>	3970 (3758 - 4108)	3080 (2813 - 3768)	<b>0,004</b>
<i>Relative VO<sub>2max</sub>(ml/kg/perc)</i>	48,5 (46 - 59)	45 (36 - 52)	0,174
<i>Kumulatív teljesítmény (MET)</i>	13,8 (13 - 16)	12,8 (10 - 15)	0,185
<i>Kumulatív teljesítmény (Watt)</i>	336,5 (316 - 380)	253,5 (207 - 303)	<b>0,003</b>
<i>Max RQ</i>	1,08 (1,0 - 1,1)	1,1 (1,08 - 1,1)	0,070
<i>Nyugalmi laktát (mM)</i>	1,4 (1 - 1,7)	1,2 (0,9 - 1,7)	0,285
<i>Maximum laktát (mM)</i>	10,9 (9,3 - 11,8)	9,3 (6,9 - 10,8)	0,140
<i>Tesztet követő 5' laktát (mM)</i>	11,3 (10,4 - 13,4)	9,1 (8,0 - 11,9)	0,093
<i>Nyugalmi Phe (μmol/L)</i>	43,7 (37 - 57)	542 (469 - 709)	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta$ <i>Phe terhelés (μmol/L)</i>	1,8 (- 3 - 7)	26,7 (-2,8 - 65)	<b>0,027</b>
$\Delta$ <i>Phe terhelést követő (μmol/L)</i>	- 7,9 (- 20 - 2,9)	- 2,5 (- 50 - 22)	0,882
<i>Nyugalmi Tyr (μmol/L)</i>	46,6 (39 - 54)	37,6 (29 - 49)	0,199
$\Delta$ <i>Tyr terhelés (μmol/L)</i>	- 1,45 (- 2,8 - 0,8)	- 3,5 (- 5,2 - 2)	0,899
$\Delta$ <i>Tyr terhelést követő (μmol/L)</i>	- 4,5 (- 6 - 1,7)	- 1 (- 5,7 - 2,5)	0,111
<i>Nyugalmi NA (pg/ml)</i>	300 (250 - 442)	287,5 (190 - 404)	0,614
<i>NA terhelés (pg/ml)</i>	5008 (3482 - 11689)	3726 (2401 - 4760)	0,140
$\Delta$ <i>NA (pg/ml)</i>	4745 (3175 - 11159)	3448 (2151 - 4324)	0,122
<i>Nyugalmi A (pg/ml)</i>	54,5 (44 - 80)	66 (51 - 74)	0,662
<i>Terhelés A (pg/ml)</i>	507 (280 - 1327)	457 (317 - 1306)	0,956
$\Delta$ <i>A (pg/ml)</i>	428,5 (164 - 1170)	386 (250 - 1238)	0,771

## 5 Megbeszélés

### 5.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban

A PKU legsúlyosabb szövődménye a központi idegrendszer károsodása, ami szoros összefüggést mutat a magas Phe szintekkel illetve a neurotranszmitter szint eltérésekkel.

A károsodások korai felfedezése fontos lehet a betegek hosszútávú neuropszichológiai gondozásában. Vizsgálatunkban születésük óta kezelésben részesülő PKU betegek végrehajtoi funkcióinak felmérését végeztük CANTAB számítógépes neuropszichológiai tesztekkel. A betegek eredményeit diéta alapján csoportosítva vizsgáltuk, illetve egészséges kontroll személyek teljesítményével is végeztünk összehasonlítást. Korábbi vizsgálatokkal megegyezően, a PKU betegek esetén kognitív deficitet tudunk igazolni, a munkamemóriában, problémamegoldó készségben és a stratégiában a kontroll személyekhez képest (157, 158). Vizsgálatunkban a PKU csoport esetében a válaszadás gyorsasága valamint az előzetes gondolkodási idő, ami szintén a válaszadás gyorsaságának egy mutatója, megegyezett a kontroll csoportéval. Több gyermek és serdülő PKU egyén vizsgálata alapján az információ feldolgozásának sebessége rosszabb a hozzájuk életkorban illesztett egészséges kontrollokéhoz képest. (35, 142, 159-162). Az életkor előrehaladtával az információ feldolgozó sebesség variabilitásának csökkenését figyelték meg. Érdekes megfigyelésnek tartjuk, hogy vizsgálatunkban a feldolgozó sebesség megegyezett a PKU és a kontroll csoportban (163). A funkcionális agyi képalkotó vizsgálatok alapján a válaszadási gyorsaságért felelős agyi régiók az anterior striatum, az elülső része a kiegészítő motoros területnek, a premotoros régió és a dorsolaterális prefrontális cortex (164). Korábbi vizsgálatok alapján a lassúbb feldolgozó sebesség PKU-ban a fehérállomány károsodások következtében az idegsejtek közötti jelátvitel gyorsaságának csökkenésével függhet össze (159, 163). Ezzel ellentétben két nemrég megjelent vizsgálat hasonlóan jó feldolgozó sebességet talált a vizsgált PKU egyéneknél a kontroll csoporthoz képest, ami a PKU populáció relatív jó metabolikus kontrolljával volt magyarázható. Lehetséges, hogy a feldolgozó képességek károsodása, csak extrém magas Phe szintek esetében jelentkeznek (51, 144).

A nemzetközi ajánlások alapján a biztonságos Phe tartományok eltérnek (46). Hazánkban az európai ajánlásokkal egyhangzóan a felnőtt PKU esetében a Phe felső határértéke 600  $\mu\text{mol/L}$  (37). Ennek megfelelően a 600  $\mu\text{mol/L}$  határértéket figyelembe véve PKU betegeket átlag Phe értékei alapján két csoportra bontottuk (“megfelelő” diétát tartó és “laza” diétát tartó). Érdekes módon a csoportosítást követően a jobb metabolikus kontroll nem járt együtt jobb neurokognitív teljesítménnyel a CANTAB tesztek során. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a CANTAB tesztek érzékenysége nem megfelelő az enyhe kognitív deficitiek feltérképezésére. Ennek a hipotézisnek alátámasztásához további vizsgálatokban ugyanazon PKU populációban alternatív neurokognitív tesztek párhuzamos alkalmazására lenne szükséges. Továbbá nem találtunk összefüggést a vér aminosav (Phe és Tyr) szintek és a teszten elért eredmények között. A „jól diétázó” csoport CANTAB teszteken elért eredményeit összehasonlítva a kontroll csoporttal, a válaszadás gyorsaságot (MOT latency és correct latency) és kezdeti gondolkodási időt (SOC Initial) kivéve szignifikánsabban rosszabb eredményt értek el. Ennek alapján felmerülhet, hogy az aktuálisan jó metabolikus kontroll nem elegendő a jobb kognitív teljesítmény eléréséhez. Ezt támasztja alá Griffiths és munkatársainak vizsgálata, amely alapján az neuropszichológiai teszteken elért eredmények szorosabb összefüggést mutatnak a korábbi Phe szintekkel, mint a vizsgálat napján mért értékkel (165). Széles körben elismert, hogy a korai, tartós szigorú diéta jobb kognitív teljesítményt eredményez. Vizsgálatunkban a 0-12 év közötti Phe céltartományt betartó egyének kevesebbet hibáztak, és jobb stratégiai pontszámot értek el a CANTAB tesztek során a céltartományt meghaladó Phe átlag értékekkel rendelkező társaikhoz képest.

Eredményeink alapján felmerülhet, hogy az európai irányelvek által javasolt serdülő és felnőttkori Phe 600  $\mu\text{mol/L}$  felső határérték nem elegendő a további neurokognitív funkciók károsodásának megelőzéséhez (37). Ezt erősíti meg Jahja és munkatársainak vizsgálata, amely alapján egy alacsonyabb felső Phe határ jobb neurokognitív teljesítményt eredményez PKU-ban (48). Az amerikai irányelvek élethosszig egy szigorúbb 360  $\mu\text{mol/L}$  felső Phe határértéket javasolnak, a magas Phe szintek következtében kialakuló neurokognitív szövődmények elkerülése érdekében (36). Fontos megjegyezni, hogy a 360  $\mu\text{mol/L}$  felső határérték jelentősen szigorúbb diétás megkorlátozásokat követel, emiatt a diéta adherencia csökken. Az európai irányelvek 600

$\mu\text{mol/L}$  határértéke mellett szól, hogy hosszútávon a magasabb határérték jobb adherenciát eredményez (61). A felső határérték pontos meghatározását tovább nehezíti az a tény, hogy kevés olyan neurokognitív vizsgálat született PKU-ban, amely 360-600  $\mu\text{mol/L}$  tartományban vizsgálta a Phe szint hatásait (166). Felnőttkori PKU-ban magas színvonalú vizsgálatok hiánya miatt a 360, 600  $\mu\text{mol/L}$  vagy ennél is magasabb Phe határérték szakértői körökben élénk vita tárgyát képezi (167).

### **5.1.1 Limitációk**

A vizsgálat limitációját képezi, hogy az összes PKU beteg IQ pontszáma nem volt elérhető, emiatt ez nem került feldolgozásra. A PKU csoporthoz életkorban és nemben nem pontosan illesztett kontroll csoportot használtunk fel a vizsgálatban. Továbbá a laza diétát tartó egyének átlag Phe szintje közel volt a 600  $\mu\text{mol/L}$  felső határértékhez. A neurokognitív funkció összehasonlításához a „diétázó,” és „nem diétázó,” lehetett volna az optimális, azonban a vizsgált PKU populációban ez nem volt kivitelezhető.

## 5.2 Pajzsmirigyfunkció és jódeháány vizsgálata PKU felnőttek körében

Széleskörben ismert, hogy a világon a jódeháány az egyik legfontosabb és megelőzhető oka a szellemi fogyatéknak (168). A jódeháány növelését célzó programoknak köszönhetően a súlyos jódeháány előfordulása jelentősen csökkent. Napjainkban a jódeháány csak veszélyeztetett populációkban, újszülöttek, termékeny életkorban levő nők és speciális diétákat folytató személyek esetében figyelhető meg [18, 19]. A WHO/UNICEF/ICCIDD meghatározott kritériumok alapján a vizsgált PKU és kontroll populációban a jódeháány megfelelő volt (medián UIC >100 µg/L, és UIC/Cr >100 µg/g) (149). Terápia alapján csoportosítva (fehérjeszegény diéta betartása és AAM fogyasztás) az alacsonyabb adherenciát mutató csoportok esetében rosszabb jódeháányt találtunk. A megfelelő diétát és tápszert fogyasztó csoportok esetében volt a legmagasabb medián UIC és UIC/Cr, azonban ez nem haladta meg a WHO által meghatározott túlzott jódeháány epidemiológiai kritériumának határértékét (medián UIC  $\geq$ 300 µg/L) (149). Ennek értelmében a fehérjeszegény diéta kiegészítve a rendszeres AAM fogyasztással megfelelő napi jódeháányt biztosíthat PKU felnőttek esetében. A fehérjeszegény diétát lazán tartó betegek esetében a nagyobb fehérjebevitel nem biztosított megfelelő jódeháányt PKU populációban. Megfigyelésünk megfelel a korábban megjelent fehérje és nyomelem bevitel felmérő vizsgálatok eredményeivel, amelyekben a diéta lazítása növelte a nyomelem hiány rizikóját PKU egyénekben (88, 169). Jól lehet, hogy az élelmiszerek jódeháánytartalmának növelésével világszerte a jódeháány jelentős mértékben csökkent, azonban a vizsgálatunk eredményei alapján a jódeháány fő forrása a rendszeres AAM fogyasztás a felnőtt PKU-ban (170). Kiemelendő, hogy a szigorú diéta mellett a megfelelő AAM fogyasztás elengedhetetlen a gyermekvállalást tervező PKU nőknél. Terhesség alatt a jódeháányigény fokozódik, ellenben a diéta szigorúbbá válik a Phe szint magzatkárosító hatásának megelőzése érdekében (61, 146). A terhesség alatti enyhe jódeháány hosszútávon befolyásolja a gyermekek kognitív funkcióját és iskolai teljesítményét, amely tovább ronthatja az amúgy is veszélyeztetett PKU anyáktól származó gyermekek kognitív képességeit (171, 172).

A jódeháányon túl, a másik jódeháányi mutató a szérumban a Tg szint. Vizsgálatunkban a szérumban a Tg szint hasonló volt a kontroll és a PKU csoportok, valamint

a PKU alcsoportok között, ami arra utal, hogy a Tg szint nem alkalmas a jódehállottság felmérésére felnőtt PKU-ban. A szabad T<sub>4</sub> szintek magasabbak voltak a PKU csoportban a kontroll csoportokhoz képest, amely megegyezik a korábban szelénium deficiens gyermekek és serdülő PKU populációkban végzett vizsgálatok eredményeivel (173, 174). Ezekhez hasonlóan vizsgálatunkban is alacsonyabb vizelet szelénium koncentrációt mértünk az alacsony adherenciájú csoportban a jó adherenciájú és a kontroll csoportokhoz képest. Ennek ellenére a fT<sub>3</sub> és fT<sub>3</sub>/fT<sub>4</sub> arány a vizsgált csoportokban hasonló volt, amely megfelelő dejodináz enzim működésre utal. Érdekes módon a TSH szintek az alacsony adherenciájú csoportokban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a jó adherenciájú csoportokhoz képest, továbbá a PKU csoportban a Phe és TSH negatív korrelációja igazolódott. A Tyr előterméke a pajzsmirigy hormonoknak, ebből kiindulva a szignifikánsan eltérő Tyr szintek potenciálisan hatással lehetnek a pajzsmirigy hormontermelésre (175). A magas Phe és alacsony Tyr szint esetleges kihatása a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengelyre további vizsgálatokat igényel. A PKU csoportban a TgAb és TPOAb pozitívítási aránya hasonlóan mutatkozott a kontroll csoportban és az átlag populációban megfigyelt arányokkal, ami arra enged következtetni, hogy a PKU felnőttek körében az autoimmun pajzsmirigybetegségek előfordulása nem gyakoribb az átlag populációhoz képest (176). A PKU és kontroll csoport TSH, fT<sub>4</sub> és UIC szintekben meglévő különbségek ellenére, klinikailag releváns pajzsmirigy diszfunkció a PKU betegek körében nagyon alacsony volt. Megfigyelésünk korábbi vizsgálatok eredményeivel megegyezik (177). A pajzsmirigy ultrahang vizsgálatok alapján a pajzsmirigy méret, struktúra és gób előfordulás nem tért el a két csoport között, illetve nem mutatott összefüggést a jóde státusz és vér aminosav szintekkel.

### 5.2.1 Limitációk

Vizsgálatunk fő limitációit az alacsony esetszám, valamint a kontroll csoportnak a PKU csoporthoz kor és nem szerinti illesztésének a hiánya képezi. További limitáló tényező, hogy a vizelet jóde koncentráció nem gyűjtött vizeletből, hanem egyszeri vizelet mintavételből került meghatározásra. A pajzsmirigyfunkció vizsgálatokor szabad hormonszintek kerültek meghatározásra, totál T<sub>4</sub> és T<sub>3</sub> valamint a tiroxin-kötő fehérje nem került meghatározásra.

### 5.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban

Vizsgálatunk mérte fel elsőként a PKU egyének metabolikus és katekolamin válaszát többlépcsős stressz tesztek során. A vizsgálatba csak felnőtt férfiakat vontunk be, elkerülve a nemi- és életkorbeli különbségek stressz indukált katekolamin válaszra kifejtett hatását (178, 179).

A stresszhelyzet által kiváltott alkalmazkodás elengedhetetlen az emberi szervezetben, az élettani válasz károsodása súlyos következményekkel járhat. A stressz hormonok, a kortizol kivételével, a Tyr-ből szintetizálódnak. A kezeletlen vagy laza diétát tartó PKU egyéneknél az enzimblokk következtében a magas vér Phe szint mellett a Tyr szint alacsony az egészséges populációhoz képest (180, 181). A Tyr csökkent elérhetősége, továbbá a Phe potenciális direkt szupprimáló hatása a katekolamin szintézisben résztvevő enzimekre csökkentheti a katekolamin szintézisét (182).

A természetes fehérjében csökkentett diétával csökkenteni lehet a vér Phe szinteket, miközben az AAM fogyasztással növelni lehet a vér Tyr szinteket. A Phe-ből enzimatis úton képződő Tyr-al szemben a tápszerrel bevitt Tyr hátránya, hogy vérben mért szintjei jelentős ingadozást mutatnak a fogyasztás időpontjától függően (182). A ETPKU betegekben megfigyelt magas Phe és a jelentős fluktuációt mutató Tyr szintek hatása a katekolamin metabolizmusra nem ismert. Vizsgálatunkban stresszorként három tesztet alkalmaztunk a katekolamin válasz felméréséhez. Mazzola és munkatársainak eredményeivel megegyezően vizsgálatunkban a nyugalmi katekolamin szintek a felnőtt PKU és az egészséges kontroll csoport között hasonlóak voltak (153). Gyermek PKU populációkban azonban egészséges populációhoz képest alacsonyabb katekolamin szinteket figyeltek meg, ami alapján felmerülhet, hogy a katekolamin metabolizmus PKU-ban lehetséges, hogy csak gyermekkorban érintett (183, 184). A hideg presszor és az izometriás kézzszorító teszteket egy közepes stresszinger, a teljes kifáradásig tartó futópados terhelést pedig egy intenzív stresszinger kiváltásra használtuk. A nyugalmi katekolamin szintekhez hasonlóan a katekolamin szint változás a stressz tesztek során statisztikailag alátámasztott különbséget nem értek el a két csoport között. Ugyanígy a vérnyomás és pulzus változások között sem volt szignifikáns különbség a vizsgált csoportok között. A teljes kifáradásig tartó terhelés kimerítő jellegét igazolja a jelentős laktát szint emelkedés. A futópados terhelés során a PKU csoport gyengébben teljesített,



ezt a kontroll csoporthoz képest, szignifikánsan alacsonyabb  $VO_{2max}$  és wattban mért kumulatív teljesítmény igazolja. A testtömeget is figyelembe vevő MET-ben kifejezett kumulatív teljesítmény a két csoportban azonos volt. A két csoport teljesítménye közötti különbség egy lehetséges magyarázta a két csoport eltérő diétája, ennek a megerősítéséhez további vizsgálatok szükségesek.

A terhelés befejezésének pillanatában mért katekolamin szintek azonosak voltak a PKU és kontroll csoportban, amely intakt katekolamin metabolizmusra utal a vizsgált PKU egyéneknél.

Vizsgálatunkban a vér aminosav, Phe és Tyr szint változások megegyeztek korábbi terheléses vizsgálatok eredményeivel (185). Nagy intenzitású terhelés során a fehérje katabolizmus miatt a vér aminosav szintek emelkednek, amit a nyugalmi periódusban fehérjeszintézis követ (185, 186). A futópados terhelés alatt a Phe szint nagyobb mértékben emelkedett a PKU csoportban, amit a csökkent Phe metabolizmusával lehet magyarázni. A Phe szint emelkedésnek mértéke nyugalmi állapothoz viszonyítva 4.9% volt, amely egy táplálkozást követő szint változáshoz hasonló (187). A Tyr szintek hasonlóak voltak a kontroll és a PKU csoportban, és a terhelések alatt stabilak maradtak mindkét csoportban. Más kutatócsoportok ettől kissé eltérő eredményre jutottak. Egy közelmúltban megjelent vizsgálatban egy órával az ergometriás teszt előtt és azt követően mérték a Phe szinteket, melyek között szignifikáns különbséget nem tapasztaltak, de a Tyr szintek enyhe csökkenését írták le (188). A korábban említett Mazzola és munkatársai által végzett vizsgálatban sem mutatkozott változás a vér Phe szintekben szubmaximális terhelést követően (153). Az eltérés az említett vizsgálatok és a saját eredményeink között feltételezhetően az eltérő mintavételi időpontoknak és a terhelés intenzitás közötti különbségnek tulajdonítható.

### 5.3.1 Limitációk

A kutatás limitációja, hogy a résztvevők száma viszonylag alacsony volt, és életkorban való illesztése a kontroll csoporthoz nem történt meg. Ennek oka a PKU ritka előfordulása, a vizsgálat férfi résztvevőkre való korlátozása, másrészt az utazásokkal, szervezéssel kapcsolatos időráfordítások nagysága voltak. Továbbá a plazma dopamin szintek mérése technikai nehézségek miatt nem volt kivitelezhető.

## **6 Következtetések**

### **6.1 Neurokognitív funkció vizsgálata PKU-ban**

1. A CANTAB tesztek alkalmasak lehetnek a PKU betegek kognitív funkcióinak utánkövetésére ambuláns körülmények között.
2. A válaszadás gyorsaságának kivételével a PKU egyének esetében több kognitív funkció (finommozgás koordinációja, munkamemória, a tervező-szervező készség, a „kereső” stratégia, térbeli problémamegoldó és tervező készség) diétától függetlenül érintett.
3. Az aktuális Phe szintek nem befolyásolják a betegek teljesítményét neurokognitív tesztek során
4. 0-12 év közötti Phe céltartományt betartó PKU betegek egyes kognitív funkciói (munkamemória, a tervező-szervező készség és a „kereső” stratégia) kevésbé érintettek az ebben az életkorban rosszul diétázó társaikhoz képest.

### **6.2 Pajzsmirigyfunkció és jódeállottság vizsgálata PKU felnőttek körében**

1. Klinikailag releváns pajzsmirigy diszfunkció előfordulási gyakorisága a PKU betegek körében megegyezik az átlag populációéval.
2. A természetes fehérjében szegény diéta rendszeres AAM fogyasztással kiegészítve optimális jódbevitelt nyújthat felnőtt PKU-ban.
3. Megfelelő jódeállottságú régiókban is, mint Magyarország a diéta lazítása, az AAM bevitel csökkentése a fehérje bevitel növelése ellenére jódehiányhoz vezethet ETPKU betegeknél.

### **6.3 Stressz indukált metabolikus és katekolamin válasz felnőtt PKU-ban**

1. A stressz tesztek által kiváltott hormonális válaszok hasonlóak voltak a PKU és a kontroll csoportokban, ami arra enged következtetni, hogy a PKU egyének katekolamin metabolizmusa megfelelő.
2. Az emelkedett Phe szint nem befolyásolta a Tyr dependens katekolamin metabolizmust.
3. Az intenzív terheléses gyakorlat következtében a fehérje katabolizmus nem okozott jelentős Phe szint emelkedést, emiatt az ilyen típusú gyakorlat biztonságos a PKU betegek körében.

## 7 Összefoglaló

Doktori munkám során a születésüktől kezelt felnőtt PKU-ban a kóros Phe és Tyr anyagcserének hatásait vizsgáltuk az idegrendszer működésére, a pajzsmirigyhormon és katekolamin metabolizmusra. A PKU személyek kognitív teljesítményét CANTAB számítógépes neuropszichológiai tesztekkel mértük fel. A CANTAB tesztek előnye, hogy a PKU-ban gyakori finom kivitelező funkció eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. Eredményeink alapján a válaszadás gyorsasága és a kezdeti gondolkodási idő kivételével a PKU egyének szignifikánsabban rosszul teljesítettek a kontroll személyekhez képest. A PKU csoportban az aktuális Phe szintek nem befolyásolták a teszteken elért eredményeket, azonban gyermekkorban a rossz metabolikus kontrollal rendelkező betegek a teszteken szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a szigorú diétát betartó betegtársaikhoz képest. További kutatómunkánk során vizsgáltuk a Tyr-ból képződő pajzsmirigy hormon szintjét és a jódeitellátottságot a PKU betegek körében. Eredményeinkkel megerősítettük korábbi vizsgálatok megfigyeléseit, amelyek szerint a pajzsmirigy hormon metabolizmusa a PKU-ban nem érintett. Fontos megfigyelés volt, hogy a PKU egyének jódeitellátottsága szorosan összefügg a diétával, és ezen belül az orvosi tápszer fogyasztással. Következtetésként levonható, hogy a diétát lazán tartó és tápszert rendszertelenül fogyasztó felnőtt egyének jódeitellátottságuk állapotoknak lehetnek kitéve. A következőkben a Tyr KIR- és mellékvesevelőben termelődő katekolaminok metabolizmusát, valamint Phe és Tyr változásokat vizsgáltuk fokozatosan emelkedő intenzitású dinamikus tesztek keretén belül. Eredményeink alapján a szimpatikus stimulációt követő katekolamin válasz hasonló PKU férfiakban az egészséges kontroll személyekhez képest. Továbbá kiemelhetjük megfigyeléseink alapján, hogy a PKU egyéneknél az intenzív fizikai aktivitás érdemben nem befolyásolja a Phe szinteket.

## 8 Summary

The objective of my doctoral thesis was to assess the impact of the defective Phe and Tyr metabolism and the low protein diet on cognitive functions, thyroid hormone and catecholamine metabolism in early treated adult PKU patients. CANTAB computer-based neuropsychological tests were used to evaluate the cognitive function of PKU patients. The CANTAB were chosen due to their ability to effectively measure executive function, which is frequently affected in patients with PKU. Our results have shown that excepting response speed and initial thinking time the performance of PKU patients was significantly worse compared to the healthy controls. Actual Phe levels did not influence the results of the test, however, lifetime Phe measurements have confirmed that PKU patients with higher Phe values during childhood performed significantly worse compared to patients with good metabolic control. Taking into consideration that Tyr is the substrate of thyroid hormones in our next study we evaluated the thyroid hormone metabolism and iodine status of adult PKU patients. We found that thyroid function is not affected in PKU, which is in line with previous findings. An important finding was the strong relationship between the low protein diet completed with amino acid mixture consumption and iodine status of PKU patients. An important highlight of the study was that patients with loose diet and irregular amino acid mixture consumption are at risk of iodine deficiency. Similarly, Tyr constitutes the substrate of catecholamines produces in the central nervous system and adrenal glands. To evaluate the catecholamine metabolism in PKU patients we conducted a series of dynamic test with increasing intensity. Our results have shown that catecholamine response to sympathetic stimuli is similar in male patients with PKU compared to healthy controls. Phe did not increase significantly during intense exercise in PKU patients, so intensive sport activity can be safe for this population.

## 9 Irodalomjegyzék

1. Clarke JT. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge University Press 2005
2. Garrod AE, Harris H. (1909) Inborn errors of metabolism.
3. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. (2018) Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*, 65: 179-208.
4. Saudubray JM, Sedel F. (2009) Inborn errors of metabolism in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*, 70: 14-24.
5. Addison G. (2001) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th Edition 2001. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 24: 519.
6. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. (2010) Phenylketonuria. *The Lancet*, 376: 1417-1427.
7. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. (2006) Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*, 29: 261-274.
8. Saudubray J-M. (2001) Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*: 1327-1403.
9. Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ. (2008) A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab*, 95: 11-16.
10. Pey AL, Pérez B, Desviat LR, Martínez MA, Aguado C, Erlandsen H, Gámez A, Stevens RC, Thóroúlfsson M, Ugarte M, Martínez A. (2004) Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Hum Mutat*, 24: 388-399.
11. Blau N, Shen N, Carducci C. (2014) Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert review of molecular diagnostics*, 14: 655-671.
12. Fernstrom JD, Fernstrom MH. (2007) Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr*, 137: 1539S-1547S; discussion 1548S.
13. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest BA. (2009) Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 66: 1493-1506.

14. Yen PM. (2001) Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*, 81: 1097-1142.
15. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 2011
16. Tank AW, Lee Wong D. (2015) Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*, 5: 1-15.
17. Chinta SJ, Andersen JK. (2005) Dopaminergic neurons. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37: 942-946.
18. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. (1994) Na(+)-I- symport activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I(-)-transporting cultured thyroid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91: 3789-3793.
19. Bizhanova A, Kopp P. (2009) Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology*, 150: 1084-1090.
20. Milanesi A, Brent GA. Chapter 12 - Iodine and Thyroid Hormone Synthesis, Metabolism, and Action. In: Collins JF (szerk.), *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press, Boston, 2017: 143-150.
21. Farishian RA, Whittaker JR. (1980) Phenylalanine lowers melanin synthesis in mammalian melanocytes by reducing tyrosine uptake: implications for pigment reduction in phenylketonuria. *J Invest Dermatol*, 74: 85-89.
22. Loeber JG. (2007) Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 30: 430-438.
23. El-Metwally A, Yousef Al-Ahaidib L, Ayman Sunqurah A, Al-Surimi K, Househ M, Alshehri A, Da'ar OB, Abdul Razzak H, AlOdaib AN. (2018) The Prevalence of Phenylketonuria in Arab Countries, Turkey, and Iran: A Systematic Review. *BioMed research international*, 2018: 7697210-7697210.
24. Abiri M, Talebi S, Uitto J, Youssefian L, Vahidnezhad H, Shirzad T, Salehpour S, Zeinali S. (2016) Co-existence of phenylketonuria either with maple syrup urine disease or Sandhoff disease in two patients from Iran: emphasizing the role of consanguinity. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 29: 1215-1219.

25. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, de la Chapelle A. (1995) Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *Journal of medical genetics*, 32: 976-978.
26. Okano Y, Hase Y, Lee DH, Furuyama J, Shintaku H, Oura T, Isshiki G. (1992) Frequency and distribution of phenylketonuric mutations in Orientals. *Hum Mutat*, 1: 216-220.
27. Schuler Á, Cs S, Kiss E, Milánkovics I, Törös A, Ujvári A, Csókay B, Kámory E, Fodor F, Németh K. (2007) Veleszületett anyagcserebetegségek nyugat-magyarországi újszülöttkori szűrése és gondozása 1988-2006 között a Budai Gyermekkorházban. *Gyermekgyógyászat*, 58: 103-107.
28. Folling A. (2004) Phenylketonuria The Excretion of Phenylpyruvic Acid in the Urine, an Anomaly of Metabolism in Connection with Imbecility (1934). *OXFORD MONOGRAPHS ON MEDICAL GENETICS*, 51: 22-28.
29. Christ SE. (2003) Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*, 12: 44-54.
30. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 265: 812-813.
31. Guthrie R, Susi A. (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 32: 338-343.
32. Szabó L HZ, Soltysiak J, Boda D. (1974) Phenylketonuria szűrővizsgálatok Magyarországon. *Orv Hetil.*, 115: 498–504.
33. Schuler A, Somogyi C, Toros I, Nagy A, Kiss E, Varadi I, Woo SLC, Eisensmith RC, Fekete G. Twenty years of experience with phenylketonuria in Hungary Vol. 111996
34. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. (2011) Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 104 Suppl: S2-9.
35. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. (2009) Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 33: 414-421.
36. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, Bodamer OA, Brosco JP, Brown CS, Burlina AB, Burton BK, Chang CS, Coates PM,



- Cunningham AC, Dobrowolski SF, Ferguson JH, Franklin TD, Frazier DM, Grange DK, Greene CL, Groft SC, Harding CO, Howell RR, Huntington KL, Hyatt-Knorr HD, Jevaji IP, Levy HL, Lichter-Konecki U, Lindegren ML, Lloyd-Puryear MA, Matalon K, MacDonald A, McPheeters ML, Mitchell JJ, Mofidi S, Moseley KD, Mueller CM, Mulberg AE, Nerurkar LS, Ogata BN, Pariser AR, Prasad S, Pridjian G, Rasmussen SA, Reddy UM, Rohr FJ, Singh RH, Sirrs SM, Stremer SE, Tagle DA, Thompson SM, Urv TK, Utz JR, van Spronsen F, Vockley J, Waisbren SE, Weglicki LS, White DA, Whitley CB, Wilfond BS, Yannicelli S, Young JM. (2014) Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*, 112: 87-122.
37. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH, MacDonald A. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*, doi:10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
38. Lehoczyk T, Sós J, Halasy M. (1967) Studies on phenylketonuria. Neurological changes observed in albino rats. *Acta Neurol Scand*, 43: 389-398.
39. Blau N, Erlandsen H. (2004) The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 82: 101-111.
40. Guldborg P, Levy HL, Hanley WB, Koch R, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, de la Cruz F, Henriksen KF, Güttler F. (1996) Phenylalanine hydroxylase gene mutations in the United States: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *American journal of human genetics*, 59: 84-94.
41. Patel D, Kopec J, Fitzpatrick F, McCorvie TJ, Yue WW. (2016) Structural basis for ligand-dependent dimerization of phenylalanine hydroxylase regulatory domain. *Sci Rep*, 6: 23748.
42. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. (2007) Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. *Am J Hum Genet*, 81: 1006-1024.

43. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. (1998) A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *American journal of human genetics*, 63: 71-79.
44. Szabó L, Somogyi C, Máté M. (1985) Experience based on 800,000 newborn screening tests of the Budapest Phenylketonuria Centre. *Acta Paediatr Hung*, 26: 113-125.
45. Williamson ML, Koch R, Azen C, Chang C. (1981) Correlates of intelligence test results in treated phenylketonuric children. *Pediatrics*, 68: 161-167.
46. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA. (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 16: 188-200.
47. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. (2010) Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S86-89.
48. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. (2014) Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr*, 164: 895-899.e892.
49. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. (2009) Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis*, 32: 46-51.
50. Harding CO, Winn SR, Gibson KM, Arning E, Bottiglieri T, Grompe M. (2014) Pharmacologic inhibition of L-tyrosine degradation ameliorates cerebral dopamine deficiency in murine phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis*, 37: 735-743.
51. González MJ, Polo MR, Ripollés P, Gassió R, Ormazabal A, Sierra C, Roura RC, Artuch R, Campistol J. (2018) White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13: 188.

52. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Antonozzi I, Burrioni M, Carnevale F, Chiarotti F, Popolizio T, Giannatempo GM, D'Alesio V, Scarabino T. (2007) The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inherit Metab Dis*, 30: 209-216.
53. Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo ME, Brouwers MC, Hofstede FC, de Vries MC, Janssen MC, van der Ploeg AT, Langendonk JG, Huijbregts SC. (2016) Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis*, 39: 355-362.
54. Manti F, Nardecchia F, Chiarotti F, Carducci C, Leuzzi V. (2016) Psychiatric disorders in adolescent and young adult patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 117: 12-18.
55. Smith CB, Kang J. (2000) Cerebral protein synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 11014-11019.
56. van Vliet D, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, Casas K, Didycz B, Djordjevic M, Federico A, Feillet F, Gizewska M, Gramer G, Hertecant JL, Hollak CEM, Jorgensen JV, Karall D, Landau Y, Leuzzi V, Mathisen P, Moseley K, Mungan NO, Nardecchia F, Ounap K, Powell KK, Ramachandran R, Rutsch F, Setoodeh A, Stojiljkovic M, Trefz FK, Usurelu N, Wilson C, van Karnebeek CD, Hanley WB, van Spronsen FJ. (2018) Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet J Rare Dis*, 13: 149.
57. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. (2017) Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology*, 31: 255-267.
58. Fonnesbeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. (2013) Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*, 36: 757-766.
59. Hanley WB. (2004) Adult phenylketonuria. *Am J Med*, 117: 590-595.

60. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, Bremer HJ. (1998) Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 157: 824-830.
61. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch A, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*, 12: 162.
62. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, Antonozzi I. (2004) Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inher Metab Dis*, 27: 115-125.
63. Waisbren SE, Prabhu SP, Greenstein P, Petty C, Schomer D, Anastasoae V, Charette K, Rodriguez D, Merugumala S, Lin AP. (2017) Improved Measurement of Brain Phenylalanine and Tyrosine Related to Neuropsychological Functioning in Phenylketonuria. *JIMD Rep*, 34: 77-86.
64. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. (2013) Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep*, 2013.
65. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I, Marchal C, Goizet C, Mesli S, Gonzalez C, Gin H, Rigalleau V. (2013) Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep*, 10: 83-85.
66. White DA, Antenor-Dorsey JA, Grange DK, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Christ SE. (2013) White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 110: 213-217.
67. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, Schneiberg B, Amilkiewicz J, Bilar A, Gizewska M, Lange A, Starostecka E, Chrobot A, Wojcicka-Bartlomieczyk BI, Milanowski A. (2008) Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inher Metab Dis*, 31 Suppl 2: S415-418.
68. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, Benmedjahed K, Regnault A. (2015) Assessment of the impact of

- phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 80.
69. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CEM, Bosch AM, Singh RH. (2015) Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 10: 17-17.
  70. Roato I, Porta F, Mussa A, D'Amico L, Fiore L, Garelli D, Spada M, Ferracini R. (2010) Bone Impairment in Phenylketonuria Is Characterized by Circulating Osteoclast Precursors and Activated T Cell Increase. *PLOS ONE*, 5: e14167.
  71. Greeves L, Magee A. (1997) Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatrica*, 86: 242-244.
  72. Carson DJ, Greeves LG, Sweeney LE, Crone MD. (1990) Osteopenia and phenylketonuria. *Pediatr Radiol*, 20: 598-599.
  73. Gündüz M, Çakar S, Kuyum P, Makay B, Arslan N. (2016) Comparison of atherogenic risk factors among poorly controlled and well-controlled adolescent phenylketonuria patients. *Cardiology in the Young*, 26: 901-908.
  74. Azabdaftari A, van der Giet M, Schuchardt M, Hennermann JB, Plöckinger U, Querfeld U. (2019) The cardiovascular phenotype of adult patients with phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14: 213.
  75. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro M-J, Aldámiz-Echevarría L, Correcher P, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Hermida A, Martínez-Olmos M, Leis R. (2018) Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet journal of rare diseases*, 13: 103-103.
  76. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, Plöckinger U, Mönch E, Querfeld U. (2013) Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 36: 747-756.
  77. Rocha JC, Martins MJ. (2012) Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *Journal of inherited metabolic disease*, 35: 381-398.
  78. Schulpis K, Karikas G, Papakonstantinou E. (2002) Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta Paediatrica*, 91: 905-909.
  79. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, Fernández-Marmiesse A, Roca I, Llarena M, Sánchez-Pintos P, Leis R, Hermida A. (2016) Lipid profile status and

- other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet journal of rare diseases*, 11: 123.
80. Rocha JC, Martins MJ. (2012) Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis*, 35: 381-398.
  81. Soltanizadeh N, Mirmoghtadaie L. (2014) Strategies Used in Production of Phenylalanine-Free Foods for PKU Management. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13: 287-299.
  82. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Güttler F, Levy HL. (1999) Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc*, 99: 1559-1563.
  83. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 12: 162.
  84. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, Ney DM. (2009) Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*, 89: 1068-1077.
  85. Walter JH. (2011) Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 104 Suppl: S52-54.
  86. Hansen KE, Ney D. (2014) A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 37: 875-880.
  87. Krajcovicova-Kudlackova M, Buckova K, Klimes I, Sebkova E. (2003) Iodine deficiency in vegetarians and vegans. *Ann Nutr Metab*, 47: 183-185.
  88. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mutze U, Kiener C, Gerloff J, Baerwald C, Schultz S, Heller C, Muller AS, Kiess W, Beblo S. (2014) PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr*, 68: 119-124.
  89. Thiele AG, Rohde C, Mütze U, Arelin M, Ceglarek U, Thiery J, Baerwald C, Kiess W, Beblo S. (2015) The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH4)

- therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. *Mol Genet Metab Rep*, 4: 62-67.
90. Al Hafid N, Christodoulou J. (2015) Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*, 4: 304-317.
  91. Crujeiras V, Aldamiz-Echevarria L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I, Leis R, Fernandez-Marmiesse A, Couce ML. (2015) Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab*, 115: 145-150.
  92. Bókay J, Kiss E, Simon E, Szőnyi L. (2013) Maternal phenylketonuria. *Orvosi hetilap*, 154: 683-687.
  93. Levy HL, Ghavami M. (1996) Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*, 53: 176-184.
  94. Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. (2001) Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*, 49: 636-642.
  95. Bokay J, Kiss E, Simon E, Szonyi L. (2013) [Maternal phenylketonuria]. *Orv Hetil*, 154: 683-687.
  96. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldberg P, Guttler F. (1999) Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 67: 148-155.
  97. (2001) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*, 108: 972-982.
  98. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Guttler F, Nelson M, de la Cruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J, Azen C. (2002) Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis*, 25: 333-346.
  99. Rocha JC, MacDonald A. (2018) Treatment options and dietary supplements for patients with phenylketonuria. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 6: 667-681.
  100. Araújo ACMF, Araújo WMC, Marquez UML, Akutsu R, Nakano EY. (2017) Table of Phenylalanine Content of Foods: Comparative Analysis of Data Compiled in Food Composition Tables. *JIMD reports*, 34: 87-96.

101. Cleary M, Walter JH. (2001) Assessment of adult phenylketonuria. *Ann Clin Biochem*, 38: 450-458.
102. Joint W. (2007) Protein and amino acid requirements in human nutrition. World health organization technical report series: 1.
103. Macleod EL, Ney DM. (2010) Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle Eng*, 68: 58-69.
104. Walter JH, White FJ. (2004) Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health*, 16: 41-45.
105. MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch AM, Gizewska M, van Spronsen FJ. (2012) Adherence Issues in Inherited Metabolic Disorders Treated by Low Natural Protein Diets. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61: 289-295.
106. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, Rae C, Green K, Wilcken B, Christodoulou J. (2007) The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Molecular genetics and metabolism*, 91: 48-54.
107. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Hall K, Ryder L, Chakrapani A. (2009) Long-term efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*, 22: 422-427.
108. Ievers-Landis CE, Hoff AL, Brez C, Cancilliere MK, McConnell J, Kerr D. (2005) Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *J Dev Behav Pediatr*, 26: 186-193.
109. Solverson P, Murali SG, Litscher SJ, Blank RD, Ney DM. (2012) Low bone strength is a manifestation of phenylketonuria in mice and is attenuated by a glycomacropeptide diet. *PLoS One*, 7.
110. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Boesch C, Bremer HJJTJoci. (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. 103: 1169-1178.
111. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P, Kema IP, Heiner-Fokkema MR, van Anholt RD, van der Zee EA, van Spronsen FJ. (2015) Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through



- Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. *PLoS One*, 10: e0143833.
112. Pena MJ, de Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, Robert M, Rocha JC. (2016) Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: access and nutritional composition. *European Journal Of Clinical Nutrition*, 70: 785.
  113. Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, Bushueva TV, Cerone R, Chien Y-H, Chiesa A, Coşkun T, de las Heras J, Feillet F, Katz R, Lagler F, Piazzon F, Rohr F, van Spronsen FJ, Vargas P, Wilcox G, Bhattacharya K. (2019) International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 127: 1-11.
  114. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, Trefz FK, van Spronsen FJ. (2009) Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 96: 158-163.
  115. Rohr F, Wessel A, Brown M, Charette K, Levy HL. (2015) Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114: 25-28.
  116. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, Couce ML, Feillet F, Cerone R, Lotz-Havla AS, Muntau AC, Bosch AM, Meli CAP, Billette de Villemeur T, Kern I, Riva E, Giovannini M, Damaj L, Leuzzi V, Blau N. (2013) Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics*, 131: e1881-e1888.
  117. Kuvan® (sapropterin dihydrochloride) Tablets; Highlights of prescribing information, 2014. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022181s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022181s013lbl.pdf).
  118. European Medicines Agency, Kuvan : EPAR - Summary for the Public, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000943/WC500045034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000943/WC500045034.pdf) (2007).
  119. Evers RAF, van Vliet D, van Spronsen FJ. (2019) Tetrahydrobiopterin treatment in phenylketonuria: A repurposing approach. *J Inherit Metab Dis*, doi:10.1002/jimd.12151.

120. Bell SM, Wendt DJ, Zhang Y, Taylor TW, Long S, Tsuruda L, Zhao B, Laipis P, Fitzpatrick PA. (2017) Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *PloS one*, 12.
121. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, Rice GM, Dorenbaum A, Neuenburg JK, Musson DG, Gu Z, Sile S. (2014) Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: an open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 384: 37-44.
122. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, Harding CO, Bilder DA, Weng HH, Olbertz J, Merilainen M, Jiang J, Larimore K, Gupta S, Gu Z, Northrup H. (2018) Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*, 124: 27-38.
123. Gupta S, Lau K, Harding CO, Shepherd G, Boyer R, Atkinson JP, Knight V, Olbertz J, Larimore K, Gu Z, Li M, Rosen O, Zoog SJ, Weng HH, Schweighardt B. (2018) Association of immune response with efficacy and safety outcomes in adults with phenylketonuria administered pegvaliase in phase 3 clinical trials. *EBioMedicine*, 37: 366-373.
124. Lichter-Konecki U, Vockley J. (2019) Phenylketonuria: Current Treatments and Future Developments. *Drugs*, 79: 495-500.
125. Vajro P, Strisciuglio P, Houssin D, Huault G, Laurent J, Alvarez F, Bernard O. (1993) Correction of Phenylketonuria after Liver Transplantation in a Child with Cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 329: 363.
126. Strisciuglio P, Concolino D. (2014) New Strategies for the Treatment of Phenylketonuria (PKU). *Metabolites*, 4: 1007-1017.
127. Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FWR. (2016) Immunological aspects of liver cell transplantation. *World journal of transplantation*, 6: 42-53.
128. Bottino R, Wijkstrom M, van der Windt DJ, Hara H, Ezzelarab M, Murase N, Bertera S, He J, Phelps C, Ayares D, Cooper DKC, Trucco M. (2014) Pig-to-monkey islet xenotransplantation using multi-transgenic pigs. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14: 2275-2287.

129. Soltys KA, Setoyama K, Tafaleng EN, Soto Gutiérrez A, Fong J, Fukumitsu K, Nishikawa T, Nagaya M, Sada R, Haberman K, Gramignoli R, Dorko K, Tahan V, Dreyzin A, Baskin K, Crowley JJ, Quader MA, Deutsch M, Ashokkumar C, Shneider BL, Squires RH, Ranganathan S, Reyes-Mugica M, Dobrowolski SF, Mazariegos G, Elango R, Stolz DB, Strom SC, Vockley G, Roy-Chowdhury J, Cascalho M, Guha C, Sindhi R, Platt JL, Fox IJ. (2017) Host conditioning and rejection monitoring in hepatocyte transplantation in humans. *Journal of hepatology*, 66: 987-1000.
130. Fanti M, Gramignoli R, Serra M, Cadoni E, Strom SC, Marongiu F. (2017) Differentiation of amniotic epithelial cells into various liver cell types and potential therapeutic applications. *Placenta*, 59: 139-145.
131. Kotterman MA, Chalberg TW, Schaffer DV. (2015) Viral Vectors for Gene Therapy: Translational and Clinical Outlook. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 17: 63-89.
132. Ding Z, Georgiev P, Thöny B. (2006) Administration-route and gender-independent long-term therapeutic correction of phenylketonuria (PKU) in a mouse model by recombinant adeno-associated virus 8 pseudotyped vector-mediated gene transfer. *Gene Ther*, 13: 587-593.
133. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, Clark H, Goebel-Daghighi E, Bird A, Koeberl DD. (2006) Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene therapy*, 13: 457-462.
134. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A, Kojima K, Matsubara Y, Kobayahi E, Okada T, Hoshika A, Ozawa K, Kume A. (2004) Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther*, 11: 1081-1086.
135. Oh H-J, Park E-S, Kang S, Jo I, Jung S-C. (2004) Long-Term Enzymatic and Phenotypic Correction in the Phenylketonuria Mouse Model by Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer. *Pediatric Research*, 56: 278-284.
136. Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H, Yoshikawa H, Ozawa K, Kume A. (2011) Complete restoration of phenylalanine oxidation in

- phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J Gene Med*, 13: 114-122.
137. Richards DY, Winn SR, Dudley S, Nygaard S, Mighell TL, Grompe M, Harding CO. (2019) AAV-Mediated CRISPR/Cas9 Gene Editing in Murine Phenylketonuria. *Molecular therapy. Methods & clinical development*, 17: 234-245.
  138. Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H, Ringnalda F, Pogliano CB, Allegri G, Fingerhut R, Häberle J, Matos J, Robinson MD, Thöny B, Schwank G. (2018) Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. *Nature Medicine*, 24: 1519-1525.
  139. Stroup BM, Held PK, Williams P, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Ney DM. (2016) Clinical relevance of the discrepancy in phenylalanine concentrations analyzed using tandem mass spectrometry compared with ion-exchange chromatography in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep*, 6: 21-26.
  140. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. (2008) Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr*, 88: 700-705.
  141. Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A, Feillet F, Muntau AC, Belanger-Quintana A, Burlina A, Demirkol M, Giovannini M, Gasteyerger C. (2015) Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr*, 174: 119-127.
  142. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. (2007) Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*, 17: 91-101.
  143. Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. (2012) Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *J Dev Behav Pediatr*, 33: 229-235.
  144. Bik-Multanowski M, Pietrzyk JJ. (2011) [Use of computerized neuropsychological tests and of nuclear magnetic resonance spectroscopy in clinical assessment of adult patients with phenylketonuria]. *Przegl Lek*, 68: 127-131.

145. Bik-Multanowski M, Pietrzyk JJ, Mozrzymas R. (2011) Routine use of CANTAB system for detection of neuropsychological deficits in patients with PKU. *Mol Genet Metab*, 102: 210-213.
146. Zimmermann MB, Andersson M. (2012) Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev*, 70: 553-570.
147. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thöny B, Blau N, Baumgartner MR, Rohrbach M. (2012) Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab*, 106: 264-268.
148. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A, Dokoupil K, Ozel HG, Goyens P, Feillet F. (2013) Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 110 Suppl: S1-5.
149. Organization WH. (2007) Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers.
150. Ma ZF, Venn BJ, Manning PJ, Cameron CM, Skeaff SA. (2016) Iodine Supplementation of Mildly Iodine-Deficient Adults Lowers Thyroglobulin: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 101: 1737-1744.
151. Ma ZF, Skeaff SA. (2014) Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid*, 24: 1195-1209.
152. Schulpis KH, Papakonstantinou ED, Tzamouranis J. (2000) Plasma leptin concentrations in phenylketonuric patients. *Horm Res*, 53: 32-35.
153. Mazzola PN, Teixeira BC, Schirmbeck GH, Reischak-Oliveira A, Derks TGJ, van Spronsen FJ, Dutra-Filho CS, Schwartz IVD. (2015) Acute exercise in treated phenylketonuria patients: Physical activity and biochemical response. *Mol Genet Metab Rep*, 5: 55-59.
154. Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M. (2000) Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem*, 46: 529-536.
155. Tang KT, Wang FF, Fu SS, Braverman LE, Lin JD, Won GS. (2015) A Simple Microplate Method with Improved Low Iodine Concentration Sensitivity in Urinary Iodine Measurement. *Thyroid*, 25: 1173-1174.

156. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. (1995) Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*, 27: 1292-1301.
157. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D. (2010) Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1: S33-40.
158. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Legemaat AM, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo ME, Brouwers MC, Hofstede FC, de Vries MC, Janssen MC, van der Ploeg AT, Langendonk JG, van Spronsen FJ. (2017) Cognitive Profile and Mental Health in Adult Phenylketonuria: A PKU-COBESO Study. *Neuropsychology*, doi:10.1037/neu0000358.
159. Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Anderson V, Boneh A. (2007) Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol*, 32: 645-668.
160. Channon S, Mockler C, Lee P. (2005) Executive functioning and speed of processing in phenylketonuria. *Neuropsychology*, 19: 679-686.
161. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J. (2005) Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents and young adults. *J Inher Metab Dis*, 28: 445-455.
162. Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR. (2007) A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29: 436-441.
163. Janos AL, Grange DK, Steiner RD, White DA. (2012) Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology*, 26: 735-743.
164. Perri RL, Berchicci M, Lucci G, Cimmino RL, Bello A, Di Russo F. (2014) Getting ready for an emotion: specific premotor brain activities for self-administered emotional pictures. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8: 197-197.
165. Griffiths P, Tarrini M, Robinson P. (1997) Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with

- historical and concurrent phenylalanine levels. *J Intellect Disabil Res*, 41 ( Pt 4): 317-323.
166. Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, Harms E, Möller HE. (2001) Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria. *Ann Neurol*, 50: 463-467.
  167. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M. (2017) Issues with European guidelines for phenylketonuria—Authors' reply. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5: 683-684.
  168. Zimmermann MB, Boelaert K. (2015) Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3: 286-295.
  169. Montoya Parra GA, Singh RH, Cetinyurek-Yavuz A, Kuhn M, MacDonald A. (2018) Status of nutrients important in brain function in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 13: 101.
  170. Stroup BM, Ney DM, Murali SG, Rohr F, Gleason ST, van Calcar SC, Levy HL. (2017) Metabolomic Insights into the Nutritional Status of Adults and Adolescents with Phenylketonuria Consuming a Low-Phenylalanine Diet in Combination with Amino Acid and Glycomacropeptide Medical Foods. *J Nutr Metab*, 2017: 6859820.
  171. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. (2013) Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*, 382: 331-337.
  172. Waisbren SE, Rohr F, Anastasoae V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, Petrides S, Wessel A, Levy HL. (2015) Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD Rep*, 21: 23-33.
  173. van Bakel MM, Printzen G, Wermuth B, Wiesmann UN. (2000) Antioxidant and thyroid hormone status in selenium-deficient phenylketonuric and hyperphenylalaninemic patients. *Am J Clin Nutr*, 72: 976-981.
  174. Jochum F, Terwolbeck K, Meinhold H, Behne D, Menzel H, Lombeck I. (1999) Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU-

- children? \*\*German Collaboratory Study Group for Children with Phenylketonuria (PKU). *Nutrition Research*, 19: 349-360.
175. Tóth G, Noszál B. (2013) Thyroid hormones and their precursors I. Biochemical properties. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 83: 35.
  176. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43: 55-68.
  177. Stewart RM, Hemli S, Daniels GH, Kolodny EH, Maloof F. (1976) The pituitary-thyroid axis in adults with phenylketonuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 42: 1179-1181.
  178. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. (2008) Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med*, 38: 401-423.
  179. Pullinen T, Mero A, Huttunen P, Pakarinen A, Komi PV. (2002) Resistance exercise-induced hormonal responses in men, women, and pubescent boys. *Med Sci Sports Exerc*, 34: 806-813.
  180. Hanley WB, Lee AW, Hanley AJ, Lehotay DC, Austin VJ, Schoonheydt WE, Platt BA, Clarke JT. (2000) "Hypotyrosinemia" in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 69: 286-294.
  181. Kindt E, Lunde HA, Gjessing LR, Halvorsen S, Lie SO. (1988) Fasting plasma amino acid concentrations in PKU children on two different levels of protein intake. *Acta Paediatr Scand*, 77: 60-66.
  182. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, Heymans HS. (1996) Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*, 64: 916-921.
  183. Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. (2004) Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3983-3987.
  184. Schulpis KH, Papassotiriou I, Tsakiris S, Vounatsou M, Chrousos GP. (2005) Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with



- phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. *Metabolism*, 54: 1350-1355.
185. Henriksson J. (1991) Effect of exercise on amino acid concentrations in skeletal muscle and plasma. *Journal of Experimental Biology*, 160: 149.
186. Tipton KD, Wolfe RR. (1998) Exercise-induced changes in protein metabolism. *Acta Physiol Scand*, 162: 377-387.
187. Fingerhut R, De Jesus Silva Arevalo G, Baumgartner MR, Häberle J, Rohrbach M, Figueroa AW, Fresse EM, Polanco OL, Torresani T. (2010) Postprandial changes of amino acid and acylcarnitine concentrations in dried blood samples. *J Inherit Metab Dis*, 33: S235-239.
188. Grünert SC, Brichta CM, Krebs A, Clement HW, Rauh R, Fleischhaker C, Hennighausen K, Sass JO, Schwab KO. (2013) Diurnal variation of phenylalanine and tyrosine concentrations in adult patients with phenylketonuria: subcutaneous microdialysis is no adequate tool for the determination of amino acid concentrations. *Nutr J*, 12: 60.

## 10 Saját publikációk jegyzéke

### 10.1 Az értekezés alapját képező közlemények

1. **Sumánszki Cs**, Kiss E, Simon E, Galgóczi E, Soós A, Patócs A, Kovács B, Nagy EV, Reismann P, (2019). The Association of Therapy Adherence and Thyroid Function in Adult Patients with Phenylketonuria. *Annals of Nutrition And Metabolism* 75 : 16-23.

**Impakt faktor 2019: 2,848**

2. **Sumánszki Cs**, Kovács K, Karvaly GB, Kiss E, Simon E, Patócs A, Tóth M, Komka Zs, Reismann P, (2020). Metabolic and catecholamine response to sympathetic stimulation in early-treated adult male patients with phenylketonuria *Hormones (Athens)* 19: 395-402.

**Impakt faktor 2019: 1,962**

3. Bartus A, Palasti F, Juhasz E, Kiss E, Simon E, **Sumánszki Cs**, Reismann P, (2018). The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolic Brain Disease* 33 : 1609-1615.

**Impakt faktor 2018: 2,411**

## 10.2 Az értekezés témájához kapcsolódó közlemény

4. **Sumánszki Cs**, Barta AG, Reismann P, (2017). Phenylketonuria felnőttkorban [Adult phenylketonuria]. Orvosi Hetilap 158 : 1857-1863.

**Impakt faktor 2017: 0,322**

5. Barta AG, **Sumanszki Cs**, Reismann P, (2017). Csontanyagcsere felnőtt phenylketonuriás pácienseknél – hazai adatok [Bone metabolism in adults with phenylketonuria - Hungarian data]. Orvosi Hetilap 158 : 1868-1872.

**Impakt faktor 2017: 0,322**

6. Barta AG, **Sumanszki Cs**, Turgonyi Zs, Kiss E, Simon E, Serfozo Cs, Reismann P, (2020). Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. Molecular Genetics and Metabolism Reports 23: 100589.

**Impakt faktor 2019: 2,020**

7. Serfozo Cs, Barta AG, Horvath E, **Sumanszki Cs**, Csakany B, Resch M, Nagy ZZ, Reismann P (2020). Altered visual functions, macular ganglion cell and papillary retinal nerve fiber layer thickness in early-treated adult PKU patients. Molecular Genetics and Metabolism Reports 25: 100649.

**Impakt faktor 2019: 2,020**

## 11 Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak akik ezen disszertáció elkészítésében segítségemre voltak.

Első sorban szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Reismann Péternek a bizalmat, hogy lehetőséget adott arra, hogy munkacsoportjában dolgozzam, és irányításával segítette munkámat.

Köszönöm Dr. Rácz Károly egyetemi tanár úrnak, hogy Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinikáján a munkámat elkezdhettem és egy kiváló emberi és szakmai közösség tagja lehettem.

Köszönöm Dr. Patócs Attila egyetemi tanár úrnak, hogy az Endokrin Genetika Laborban számomra helyet biztosított, továbbá köszönöm rendkívül értékes szakmai segítségét és támogatását.

Köszönöm továbbá az Endokrin Genetika Labor minden dolgozójának, posztdoktor kutatóinak Dr. Butz Henriettnek, Dr. Doleschall Mártonnak, Dr. Nyíró Gábornak és a PhD programban résztvevő és végzett hallgatóknak Dr. Kövesdi Annamáriának, Fülöpné Németh Kingának, Krokker Lillának, Dr. Decmann Ábelnek, Dr. Sarkadi Balázsnak, Dr. Perge Pálnak, Dr. Grolmusz Vincének a meleg fogadtatást és hogy bármikor segítségért fordulhattam hozzájuk. Továbbá meg szeretném köszönni a Szteroid és Izotóp laboratórium és Klinika összes dolgozójának a mérésekben és mintavételekben nyújtott segítséget.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekgyógyászati Klinika dietetikusainak, Kiss Erikának, Simon Erikának és Szilfai Nikolettnek a rendkívül hasznos szakmai tanácsokat és a vizsgálatok megszervezésében nyújtott segítségüket.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Komka Zsoltnak, Patikás Krisztinának és Szendrei Eszternek a Testnevelési Egyetem dolgozóinak, hogy a terheléses vizsgálatok elvégzésében nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak.

Továbbá köszönöm a Semmelweis Egyetem Központi Labor dolgozóinak Dr. Karvaly Gellértnek és Kovács Krisztiánnak a katekolamin szintek meghatározásában nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom Dr. Nagy V. Endre tanár úrnak, Molnár Zsanettnek és Galgóczi Erikának a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet endokrinológia Tanszék dolgozóinak a vizelet jód koncentráció meghatározásában nyújtott segítségért. Továbbá Dr. Kovács Béla egyetemi tanárnak és Soós Áronnak a Debreceni Egyetem Élelmiszertudományi Intézet munkatársainak a vizelet nyomelem meghatározásokban nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, édesanyámnak a feltétel nélküli szeretetükért és állandó, önzetlen és önfeláldozó támogatásukért a kutatómunkám éve alatt.