

Diagnostyka i opieka medyczna nad pacjentem
z wrodzoną wadą metabolizmu – rola lekarza POZ/pediatry

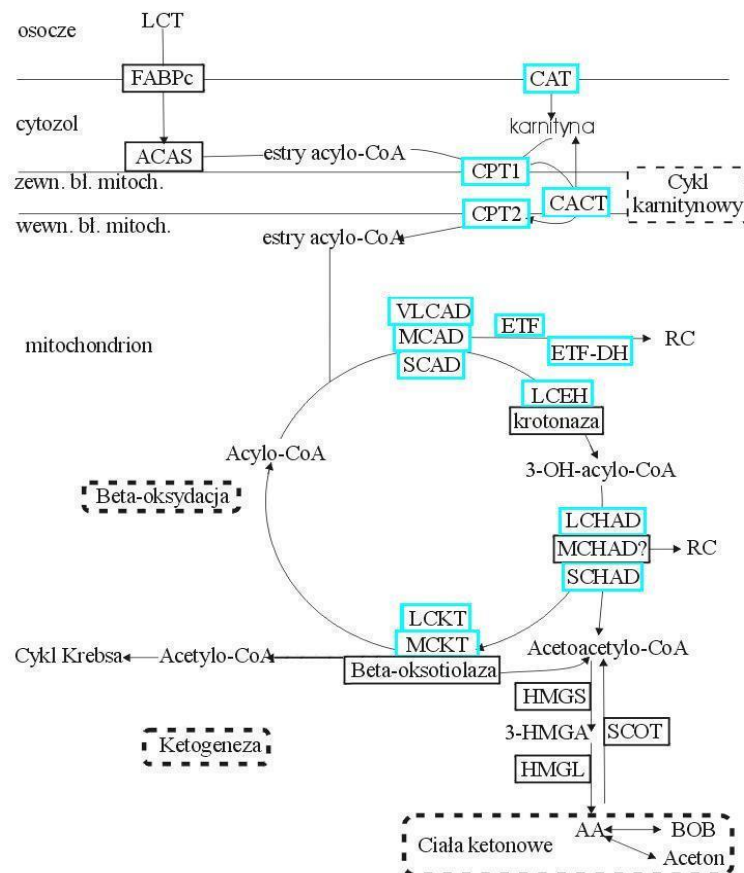
Jakie są zalecenia dietetyczne w zaburzeniach spalania tłuszczów?

Agnieszka Kowalik

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Warszawa. 01-02.10.2020r



Utlenianie (β -oksydacja) kwasów tłuszczowych (fatty acid oxydation, FAO)

- złożony, wieloetapowy proces
- 22 enzymy
- 16 różnych defektów zidentyfikowanych u ludzi
- dziedziczenie autosomalne recesywne

Patomechanizm zaburzeń FAO



produkcji energii

- upośledzenie ketogenezy
- kumulacja acylokarnityn o (potencjalnie) toksycznym wpływie na narządy wewnętrzne



Obraz kliniczny zaburzeń FAO

- Hipoglikemia hipoketotyczna
- Kwasica metaboliczna
- Objawy wątrobowe: zespół Reye'
- Objawy mięśniowe: męczliwość, powysiłkowe bóle kończyn dolnych z mioglobinurią, hipotonia, senność
- Kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca
- inne

Zaburzenia FAO objęte leczeniem dietetycznym

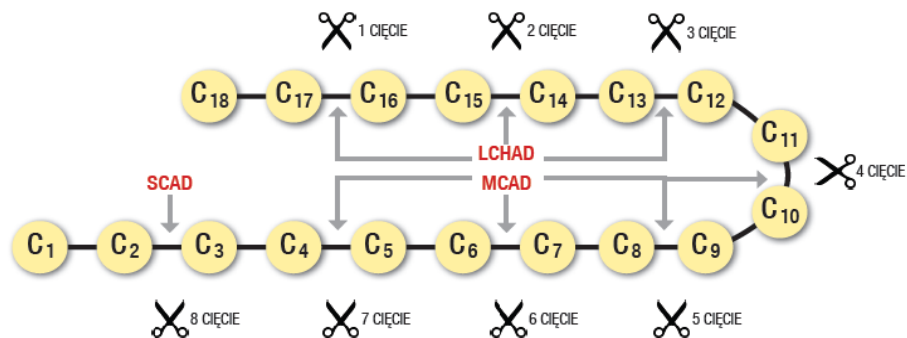
- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD)
- Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)
- Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA śreniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)

Deficyty:

PRAWIDŁOWY ROZKŁAD KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Całkowity rozkład kwasów tłuszczowych:

Enzym VLCAD/LCHAD rozpoczyna, enzym MCAD kontynuuje, enzym SCAD kończy



- VLCAD (> C 12)
- LCHAD (> C12)
- MCAD (C6-C12)

Różne podejścia do leczenia LCHADD i VLCADD: kryteria: deficyt enzymu i ciężkość postaci

	Pacjent bezobjawowy	Pacjent objawowy
Deficyt LCHAD	Dieta obowiązkowa	Dieta obowiązkowa
Deficyt VLCAD	Dieta częściowo modyfikowana	Dieta obowiązkowa

Brak konsensusu w zaleceniach dla VLCADD dotyczy zasadności i stopnia ograniczenia spożycia kwasów tłuszczowych długłańcuchowych (LCT) oraz włączenia lub nie średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) do codziennej diety.



Table 1

Dietary protocol, formalised 2013.

VLCAD deficiency: Follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria

Maureen Evans^a, Brage S. Andresen^{b,c}, Judy Nation^a, Avihu Boneh^{a,d,e,*}

^a Department of Metabolic Medicine, Royal Children's Hospital Melbourne, Australia

^b Research Unit for Molecular Medicine, Skejby Sygehus, Aarhus, Denmark

^c The Villum Center for Bioanalytical Sciences, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^d Department of Paediatrics, University of Melbourne, Australia

^e Metabolic research, Murdoch Childrens Research Institute, Australia

Asymptomatic patients

0–6 months	Breast feed +/- MCT formula
6–12 months	Breast feed +/- MCT formula + low LCT diet (~15% energy)
1–5 years	Low LCT diet: ~15–20% energy, MCT: 15–20% energy
5+ years	Healthy 'low-fat' diet (30% energy total fat, MCT used only at times of increased requirements; activity/illness)



Symptomatic patients

0–6 months	MCT formula
6–12 months	MCT formula + very low LCT diet (~10% energy)
1–5 years	Very low LCT diet (10% energy), MCT: 20–25% energy
5+ years	Very low LCT diet (10% energy), MCT: 20–25% energy



Zasady leczenia VLCADD, LCHADD

- unikanie przedłużonego głodzenia
- zmniejszenie udziału długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT) w diecie
- uzupełnienie diety średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT) w celu obejścia bloku enzymatycznego
- zapewnienie odpowiedniej podaży niezbędnych kwasów tłuszczowych
- zapobieganie hipoglikemii
- agresywne postępowanie w czasie infekcji
- suplementacja karnityny ?

Triheptanoina

Alternatywą, jeszcze w fazie badań klinicznych, jest triheptanoina (THP) zarejestrowana już w EMA (*European Medicines Agency*) i FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) w zaburzeniach spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

- Triheptanoina jest to ketoester, olej C7, który jest metabolizowany do acetylo-koenzymu A i propionylo-koenzymu A i jest źródłem ciał ketonowych, które są transportowane do mózgu.
- Zastępując niedobory produktów pośrednich cyklu Krebsa poprawia metabolizm energetyczny organizmu.
- W randomizowanym badaniu kontrolnym przeprowadzonym przez Gillingham wraz z zespołem uzyskano poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory, zmniejszenie masy lewej komory, a także poprawę tętna podczas próby wysiłkowej u tych pacjentów, u których stosowano triheptanoinę.

[Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. Gillingham MB et al 2017]



Założenia diety w LCHADD i VLCADD

- dieta normokaloryczna (w stanie zdrowia)
- udział energii:
 - z białka 12-14%,
 - z węglowodanów 58-68%,
 - z tłuszczu **18- 30% (> 1 r. ż.)**
 - w tym LCT 5 - max.10%
 - MCT **10 - 20%**
 - PUFA 3-4 %

Produkty wykluczone z diety

- oleje roślinne, margaryna
- masło, smalec
- produkty mleczne z zawartością tłuszczu > 0.5%
- mąka sojowa, owsiana, zarodki pszenne
- tłuste mięsa, ryby, wędliny
- kalmary, ślimaki
- żółtko jaja
- awokado, oliwki
- orzechy, czekolada
- produkty spożywcze zawierające tłuszcz

Produkty dozwolone

Dostępne w wolnej sprzedaży	produkty specjalistyczne
Odtłuszczone produkty mleczne	Preparaty o zmodyfikowanej kompozycji kwasów tłuszczowych: LCT -20% MCT-80%
Chude gatunki mięsa, ryb Krewetki, małże, ostrygi Białko jaja,	
Produkty zbożowe	Olej MCT
Warzywa	Inne preparaty : MCT Procal, Basic-f, Liquigen
owoce	
margaryna MCT	

Preparaty z MCT



MCT procal

1 saszetka (16g) zawiera 10g MCT, 2g białka, 112kcal



Liquigen

2 łyżki (2x10ml) zawierają 10g MCT, 0g białka, 90 kcal



MCT oil

1 łyżka (1 x 10ml) zawiera 9,5g MCT, 0g białka, 85,5kcal

kwasy tłuszczowe LCT występujące w żywności (g/100g)

Kwas tłuszczowy	długość łańcucha	Mleko 3.2%tł.	masło	Olej rzepakowy	Olej sojowy	łosoś świeży	Żółtko jaja (1szt)
masłowy	C4:0	0,1	2,49	0	0	0	0
kapronowy	C6:0	0,06	1,56	0	0	0	0
kaprylowy	C8:0	0,04	0,94	0	0	0	0
kaprynowy	C10:0	0,08	2,18	0	0	0	0
laurynowy	C12:0	0,11	2,73	0	0	0	0
mirystynowy	C14:0	0,34	8,73	0,02	0,02	0,83	0,08
palmitynowy	C16:0	0,79	20,27	4,51	10,43	1,75	1,2
stearynowy	C18:0	0,34	8,73	1,43	3,63	0,36	0,29
arachinowy	C20:0	0	0	0,52	0,30	0	0,13
palmitooleinowy	C16:1	0,08	2,1	0,29	0,08	0,81	0,26
oleinowy	C18:1	0,84	21,67	55,49	22,84	2,97	2,37
erukowy	C22:1	0	0	1,89	0,06	1,09	0,026
linolowy	C18:2	0,04	1,08	19,53	54,03	0,45	0,71
α-linolenowy	C18:3	0,04	1,17	11,18	8,17	0,55	0,022
arachidonowy	C20:4	0	0	0	0	0,3	0,04
eikozapentaenowy	C20:5	0	0	0	0	0,71	0
dokozapentaenowy	C22:5	0	0	0	0	0,44	0
dokozaheksaenowy	C22:6	0	0	0	0	2,15	0,06

kwasy tłuszczowe występujące w żywności (g/100g)

- nieznaczne ilości i tylko w produktach mlecznych średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT)
- dominujący udział kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (LCT), takich jak: mirystynowy (C14:0), palmitynowy (C16:0), oleinowy (C18:1), stearynowy (C18:0)
- wysoka zawartość LCT w produktach tłuszczowych

Źródła LA i ALA oraz DHA

Preparaty specjalistyczne	LA	ALA	DHA
g/100ml			
Lipistart	0.259	0.036	0.015
Monogen	0.151	0.0286	0.010
Liquigen	0	0	0
MCT procal	0	0	0
Basic-f	0	0	0
Olej MCT	0	0	0

Źródła LA i ALA

	Tłuszcz g/100g	LA + ALA g/100g
Kasza gryczana	3.1	1.1
Kasza jaglana	2.9	1.28
Kasza jęczmienna	2.2	1.01
Bułki grahamki	1.7	0.71
Makaron bezzajeczny	1.3-1.6	0.54
Chleb żytni	1.3-1.7	0.55
Chleb pszenny	1.4	0.6
Kasza manna	1.3	0.56
Ryż biały	0.7	0.26

Źródła LA, ALA i DHA (g/100g)

PRODUKT	TŁUSZCZ	LA+ALA	DHA
Morszczuk świeży	2.2	0.08	0.32
Halibut biały świeży	1.9	0.05	0.37
Flądra świeża	1.8	0.03	0.16
Sola świeża	1.4	0.06	0.16
Tuńczyk w wodzie	1.2	0.02	0.16
Okoń świeży	0.8	0.01	0
Szczupak świeży	0.8	0.08	0.17
Dorsz świeży, filet bez skóry	0.3	0.02	0.12
Sandacz świeży	0.7	0.02	0.05
Mintaj świeży	0.6	0.02	0.12



Jak suplementować LA, ALA, DHA w diecie?

Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. U
Spiekerkoetter, M Lindner, R Santer, M Grotzke et al. J Inherit Metab Dis 2009, 32; 498-505

wiek	% energii diety			Olej z orzecha włoskiego/olej sojowy/z kiełków pszenicy (g/dzień)
	n-6 Kwas linolowy	n-3 Kwas α-linolenowy	razem	
0 to <4 miesiące	4.0	0.5	4.5	3.5
4 -12 m-cy	3.5	0.5	4.0	5
1 - 4 lata	3.0	0.5	3.5	6
>4 lat	2.5	0.5	3.0	10

Suplementacja według zaleceń (D-A-CH)

DHA- dzieci <20kg dawka 60mg/dzień; dzieci >20kg dawka 120mg/dzień

**Zawartość
kwasu
linolowego
i kwasu
 α -linolenowego
w olejach
roślinnych
(g/ 100 g)**

Rodzaj oleju	Kwas linolowy (g)	Kwas α -linolenowy (g)	n6:n3
Olej z orzecha włoskiego	55	13	4:1
Olej z kiełków pszenicy	56	7,8	7:1
Olej sojowy	53	7,7	7:1
Olej kukurydziany	55	0,9	61:1
Olej szafranowy	75	0,5	150:1
Olej słonecznikowy	63	0,5	126:1
Olej rzepakowy	22	9,2	2:1
Oliwa z oliwek	8,3	0,9	9:1



Dieta dla niemowląt i dzieci do 3 roku życia z LCHADD/VLCADD



Wartość odżywcza pokarmu kobiecego w porównaniu do wybranych preparatów stosowanych w LCHADD/VLCADD (100ml)

	Pokarm kobiecy*	Bebilon pepti MCT**	Monogen	Lipistart
Wskazanie (wiek)	0-1 r.ż	niemowlęta	niemowlęta dzieci	0-10 lat
energia	72	66	74.6	68
Białko	1,3	1.8	2.2	2.1
węglowodany	7	6.8	11.6	8.3
tłuszcz	4,3	3.5	2.2	3.1
MCT g	0.27	1.75	1.84	2.48
LCT g %	4.03	1.75	0.36	0.57
MCT/LCT	6/94	50/50	84/16	80/20
Kwas linolowy (LA) g	0,3	0.476	0.151	0.259
Kwas α-linolenowy (ALA) g	0.03	0.088	0.0286	0.036
Kwas dokozaheksaenowy (DHA) g	0.02	0.007	0.010	0.015

* **Pokarm kobiecy jest przeciwwskazany**

** preparat stosowany w przypadku dodatkowo występującej u pacjenta alergii na białko mleka krowiego

Przykładowe schematy żywienia w LCHADD dla niemowląt w wieku 0-5 m-cy

MONOGEN	400– 800ml + 2-3 g oleju sojowego/z orzecha włoskiego
LIPISTART	400 – 800ml bez oleju sojowego



Przykładowe schematy żywienia w LCHADD/VLCADD dla niemowląt w wieku 6-12 m-cy

MONOGEN	700ml + 6 ml oleju MCT + 5ml oleju sojowego
LIPISTART	700ml + 6 ml oleju MCT + 3 ml oleju sojowego



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny





Przykładowe schematy żywienia w LCHADD/VLCADD dla dzieci w wieku 1-3 lata

MONOGEN	500ml + 15 ml oleju MCT + 6ml oleju sojowego
LIPISTART	500ml + 12 ml oleju MCT + 5 ml oleju sojowego

Olej MCT

- certyfikowany
- dostępny na wniosek o import docelowy
- wystandaryzowany skład
C6-C10 oraz C8: C10
- oleje MCT ogólniedostępne niezalecane



zalecany

Oleje MCT



niezalecany

Oleje i margaryna MCT



Uzupełniająco pod kontrolą



udział MCT w diecie



- MCT- 10-20%E
- dzienna dawka oleju MCT podzielona na 3-5 porcji
- możliwa obróbka termiczna (ostrożnie!)
- dodatkowa podaż MCT przed wysiłkiem fizycznym (5-10g + CHO)

Dieta > 3 roku życia

Jeśli z preparatem specjalistycznym to:

500ml pokrywa ZDS dla 5- 7 latka;

Wit. A ug RE	- 366 ug RE	tj.	81% RDA
Wit. E mg TE	- 5,5 mg TE		100% AI
	Fe – 7,5 mg		75% RDA
	Zn – 5 mg		100% RDA
	Se – 12,5 ug		42% RDA
	DHA – 50,5 mg		84% zal.

- Suplementacja LA+ALA z oleju z orzecha włoskiego/sojowego - uzupełniająco
- 1 x na 7-10 dni- 70g łososia świeżego zamiast 10ml oleju j.w
- Suplementacja DHA (indywidualnie) do rozważenia



Dieta > 3 roku życia

Jeśli **bez** preparatu specjalistycznego to:

- Suplementacja LA+ALA – 5-10ml oleju z orzecha włoskiego/sojowego
- 1 x na 7-10 dni- 70g łososia świeżego zamiast 10ml oleju j.w
- Suplementacja DHA (indywidualnie) – oznaczenie w fosfolipidach erytrocytów
- Urozmaicenie diety (ważne!)



Orientacyjna dzienna podaż MCT w diecie dla osób z deficytem LCHAD/VLCAD

wiek	Energia kcal	MCT 15% E g	MCT 20% E g
2 lata	1200	21	28
3 lata	1300	23	30
4 lata	1400	25	33
5 lat	1500	26	35
6 lat	1600	28	38
7 lat	1700	30	40
8 lat	1800	32	42
9 lat	1900	34	45
20 lat	2400	42	56



Emergency regimens

- **bezzwłoczne rozpoczęcie pojenia roztworami polimerów glukozy (w domu)**
- **utrzymanie dotychczasowego leczenia farmakologicznego**
- **utrzymanie dotychczasowych zaleceń dietetycznych z podażą tłuszczu MCT, jeśli tolerowane**
- **jeśli wymioty, biegunka, gorączka- bezzwłoczne przyjęcie do szpitala i bezzwłoczne rozpoczęcie podawania glukozy *iv***



J Inherit Metab Dis

DOI 10.1007/s10545-009-9041-6

CASE REPORT

Genotype–phenotype correlations: sudden death in an infant with very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Curtis R. Coughlin II • Can Ficicioglu

Rozpoznanie „łagodnego” VLCADD nie oznacza, że nie ma ryzyka dekompensacji

Noworodek zmarł w wieku 38h (przed NBS) z powodu hipoglikemii, bez zaburzeń funkcji serca.
Miał genotyp związany z łagodną chorobą.

Problemy żywieniowe / dekompensacje metaboliczne



Ocena dietetyczna

- Ocena wartości odżywczej bieżących jadłospisów
(E, tł. MCT, LCT, PUFA)
- Spożycie dozwolonych produktów naturalnych
- Dobowa ilość preparatu MCT i/lub oleju MCT oraz sposób przygotowania
- W jaki sposób podawany jest olej MCT?
- Jaka jest przerwa nocna?
- Dodatkowa podaż MCT przed wysiłkiem
- Spożycie w czasie infekcji/dekompensacji

ZABURZENIA MITOCHONDRIALNEGO UTLENIANIA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Praktyczne wskazówki w żywieniu niemowląt
i małych dzieci



Warszawa 2019

NASZA KUCHNIA Z MCT



MCADD

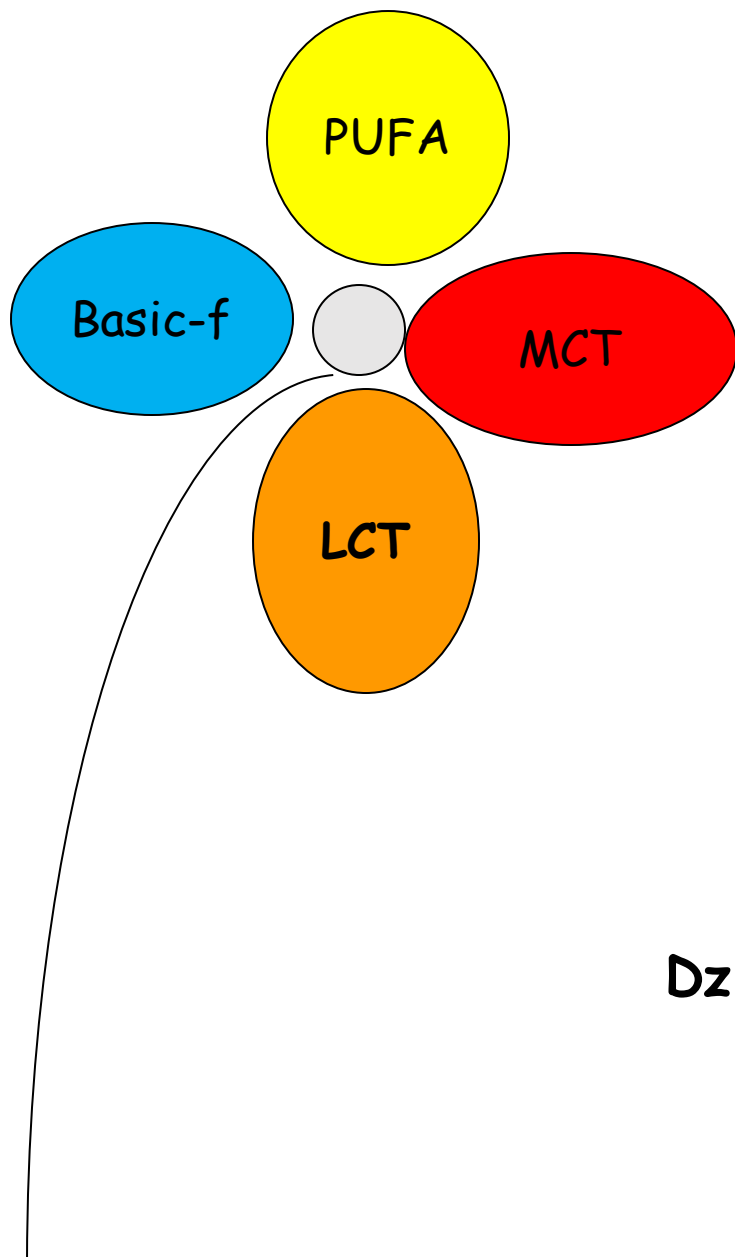
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA śreniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

MCADD – założenia diety

- dieta odpowiednia dla wieku
 podaż tłuszczu w diecie (różne podejście):
 - * jak dla zdrowych ale podaż nie większa niż 30- 35% E
 - * jak dla zdrowych ale bez kontroli podaży
- karmienie piersią dozwolone
- regularne posiłki (co 3-4 h)
- zalecane węglowodany złożone
- włączenie surowej skrobi kukurydzianej gdy brak równowagi metabolicznej
- włączenie węglowodanów prostych w sytuacji emergency
- preparaty z MCT i olej kokosowy- zabronione

Podsumowanie

- **Dieta w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych (MCADD, LCHADD, VLCADD) wymaga regularnego dostarczania energii z posiłkami w ciągu dnia (i nocy)**
- **unikanie przedłużonego głodzenia**
- **W MCADD dieta jak dla dzieci zdrowych (bez włączania MCT)**
- **W LCHADD i VLCADD ograniczenie LCT i włączenie MCT**
- **W LCHADD i VLCADD suplementacja PUFA (olej sojowy/z orzecha włoskiego) w zależności od stosowanego preparatu; zalecana zaczynając od 6 m-ca życia**
- **Niezwłoczne wdrożenie postępowania „emergency regimens” (MCADD,LCHADD, VLCADD) w domu lub szpitalu jest niezbędnym elementem zapobiegającym dekompensacji metabolicznej i/lub śmierci**



Dziękuję za uwagę