

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu

Leczenie dietetyczne w zaburzeniach cyklu moczniowego

Agnieszka Kowalik

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii
Instytut Matki i Dziecka
Warszawa.17-19.VI.2020r.

Zaburzenia cyklu mocznikowego

- deficyty enzymów cyklu mocznikowego prowadzą do pierwotnej hiperamonemii, której wystąpienie związane jest z degradacją białka spożytego z dietą i/lub endogennych białek ulegających zwiększonemu rozpadowi

Podstawą leczenia tych postaci jest:

- **dieta niskobiałkowa,**
- **wysokokaloryczna,**
- **z dodatkową podażą argininy lub cytruliny (deficyty OTC/CPS1)**

REVIEW

Open Access

Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders

Johannes Häberle^{1*}, Nathalie Boddaert², Alberto Burlina³, Anupam Chakrapani⁴, Marjorie Dixon⁵, Martina Huemer⁶, Daniela Karall⁷, Diego Martinelli⁸, Pablo Sanjurjo Crespo⁹, René Santer¹⁰, Aude Servais¹¹, Vassili Valayannopoulos¹², Martin Lindner^{13*†}, Vicente Rubio^{14*†} and Carlo Dionisi-Vici^{8*†}

↑ Amoniak we krwi powoduje u chorych

- senność**
- splątanie**
- dezorientację**
- przyspieszony lub pogłębiony oddech**
- pobudzenie/agresję**
- ból głowy**
- drżenie mięśni**
- zaburzenia poznawcze**
- encefalopatię**

Postępowanie w ostrej hiperamonemii: początkowe postępowanie

- *Czasowe zminimalizowanie spożycia białka i zapobieganie endogennemu katabolizmowi białka, z równoczesnym dostarczeniem wystarczającej ilości energii
- postępowanie jak w tab. poniżej
- gdy wymioty- wlewy glukozy + insulina + lipidy (2g/kg)
- gdy poprawa to powolny powrót do diety (białko/EAA)- nie dłużej niż po 24-48h

Häberle et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:32
<http://www.ojrd.com/content/7/1/32>

Page 12 of 30

Table 6 Emergency regimen for protein-free feeding in infants and children

Age	Glucose polymer concentration (% carbohydrates)	Energy/100ml		Suggested daily intake	Feeding frequency
		kcal	kJ		
up to 6 m	10	40	167	150ml/kg	2 to 3 hourly oral/bolus
7-12 m	10-15	40-60	167-250	120ml/kg	day and night
1 y	15	60	250	1200ml	or continuous tube
2-9 y	20	80	334	Estimate as indicated ^a	feeds using enteral
>10 y	25	100	418	Estimate as indicated ^a	feeding pump

Adapted from Clinical Pediatric Dietetics [106]. *Grade of recommendation, C-D.*

^a For children >10 kg emergency regimen fluid requirements can be calculated as:

11–20 kg: 100ml/kg for the first 10 kg, plus 50ml/kg for the next 10 kg.

>20 kg: 100ml/kg for the first 10 kg, plus 50ml/kg for the next 10 kg, plus 25ml/kg thereafter up to a maximum of 2500ml/day.

Długoterminowe postępowanie w UCD

- niskobiałkowa dieta (indywidualna tolerancja)
- suplementacja niezbędnych aminokwasów
- suplementacja witamin i skł. mineralnych
- leki
- emergency regimen w czasie infekcji
- transplantacja wątroby w określonych przypadkach

Table 7 Selected values from FAO/WHO/UNU safe levels of protein intake and energy requirements of children and adults, as well as during pregnancy and lactation, for the healthy population [109]

[illegible]

bw: body weight.

Zalecane dzienne spożycie składników odżywczych dla OTC*

wiek	Białko całkowite= białko naturalne + białko ekwiwalent
miesiące	g/kg masy ciała
0 -12	1,8 – 2,0
lata	g/ kg masy ciała
1 - 6	1,2 – 1,5
➤6	1,0
dorośli	< 0,5 (0,8 WHO)

*Na podstawie E.Mönch., R.Link: Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstrungen, SPS Publications, 2002

Zaburzenia cyklu mocznikowego

zasady leczenia dietetycznego

- Źródła białka naturalnego
HBV; *hight biological value* i LBV; *low biological value*
- bezpieczne spożycie minimalne **w g/kg m.c**

3 – 6 mc	1,86
6 – 12 mc	1,65 – 1,48
1 – 3 lata	1,26 – 1,13
4 – 5 lat	1,09
- EAA niezbędne gdy tolerancja białka naturalnego jest zbyt niska do osiągnięcia prawidłowego rozwoju i równowagi metabolicznej (20-30-50% Bcałk. w 3-4 dawkach/dobę)
- BCAA w osoczu mogą być obniżone u pacjentów otrzymujących duże dawki fenylomaślanu sodu, co uzasadnia suplementację EAA

Preparaty różnych firm stosowane w zaburzeniach cyklu mocznikowego

	wiek	Energia Kcal/100g	Białko ekwiwalent g /100 g
Milupa UCD 1	0-1 r. życia	280	50
Milupa UCD 2 prima	> 1 r. życia	260	50
Milupa UCD 2 secunda	> 8 r. życia	293	60
Milupa UCD 3 advanta	> 15 r. życia	295	60
Dialamine	> 6 m-ca życia	360	25
UCD Anamix Infant	0-3 r. życia	74/100ml	1,1/100ml
UCD Anamix Junior	1-10 r.życia	385	12
Essential Amino Acid	niemowlęta, dzieci, dorośli	316	79
EAA supplement	powyżej 3 r. życia	33/sasz	5/sasz
UCD amino	> 3 r. życia	20/sasz	5/sasz



Zaburzenia cyklu mocznikowego

zasady leczenia dietetycznego

- **wymienniki białkowe**

1 g białka

30ml mleka

50g ziemniaków

6 g białka

50g jaja

35g dorsz świeży

- Ostatni posiłek powinien dostarczać ok. 25% dziennej ilości E, białka naturalnego (EAA jeżeli stosowane) cytrulinę i/lub argininę w celu zminimalizowania katabolizmu podczas nocnej przerwy i zapewnienia optymalnej wydolności cyklu mocznikowego

Długoterminowe postępowanie w UCD

- Suplementacja witaminowo-mineralna powinna być po okresie niemowlęcym (ryzyko, niedoboru Fe, Zn, Cu, Ca, B12 oraz PUFA, DHA)
- Problemy żywieniowe (anoreksja, wymioty) zwiększają ryzyko niezbilansowania diety i niewyrównania metabolicznego. Włączenie suplementów glukozy i/lub emulsji tłuszczowych (do sondy) może być niezbędne
- Okres dojrzewania wymaga szczególnej uwagi i częstego monitorowania (↑apetytu, ↑zapotrzebowania na składniki odżywcze)

Preparat Milupa basic -p

- należy do środków spożywczych specjalnego medycznego przeznaczenia (FSMP; Food for Special Medical Purpose)
- jest dostępny na wniosek o import docelowy
- stanowi dobrą bazę do planowania diety w okresie diagnostycznym
- w prosty sposób może uzupełnić dietę w pozostałe składniki odżywcze
- jest pomocny w prawidłowym zbilansowaniu diety
- łatwy do przygotowania
- jest bezpieczny, gdyż nie zawiera ograniczanego w danej diecie składnika
- nie może stanowić wyłącznego źródła pożywienia
- do stosowania wyłącznie pod nadzorem lekarza i/lub dietetyka



Preparat Dialamine

- Dostępny na wniosek o import docelowy (FSMP)
- Smak pomarańczowy
- Zawiera 30% niezbędnych aminokwasów, węglowodany, niewiele składników mineralnych
- Dla niemowląt >6 m. ż, dzieci i **dorośli**, jako suplement w leczeniu dietetycznym zaburzeń cyklu mocznikowego

INDICATIONS

Dialamine can be given to infants over 6 months, children and adults as an essential amino acid supplement for the dietary management of the following conditions:

1. Advanced chronic renal failure.
2. Certain urea cycle disorders e.g. OTC and CPS deficiency.

SUGGESTED INTAKE

The quantity of **Dialamine** should be determined by a clinician or dietitian and is dependent on the age, bodyweight and medical condition of the patient.

PREPARATION AND ADMINISTRATION

The recommended dilution is 1 to 5 (i.e. 20g **Dialamine** plus 100ml water). Osmotically sensitive patients may require an initial dilution of 1 to 7.

1. Add a small amount of water to the prescribed amount of **Dialamine**. Stir with a fork until a smooth paste is obtained.
2. Continue stirring whilst adding the remaining volume of water.

Dialamine is now ready for use.

Dialamine is best served as a chilled drink.

OSMOLALITY

The osmolality of **Dialamine** at a 1 to 5 dilution is 900 mosm/kg.

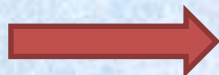
PRECAUTIONS

Use under medical supervision.
Not suitable for use as a sole source of nutrition.
Not for parenteral use.

STORAGE

Store in cool, dry place.
Always replace the container lid after use.
Once opened, use within one month.

NUTRITION INFORMATION	per 100g powder	per 100ml*
Energy kJ	1530	264
kcal	360	62.1
Protein Equivalent g	25	4.3
Total Amino Acids g	30	5.2
Carbohydrate g	65	11.2
of which sugars g	59	10.2
Fat g	nil added	
of which saturates g	nil added	
Fibre g	nil added	
Amino Acid Profile	g per 100g powder	
L-Cystine	1.2	
L-Histidine	1.2	
L-Isoleucine	3.3	
L-Leucine	5.13	
L-Lysine	4.2	
L-Methionine	1.2	
L-Phenylalanine	1.8	
L-Threonine	3.6	
L-Tryptophan	0.75	
L-Tyrosine	3.0	
L-Valine	4.62	
Minerals	per 100 g powder	per 100ml*
Sodium mg	<10	<1.7
mmol	<0.4	<0.07
Potassium mg	<10	<1.7
mmol	<0.27	<0.05
Chloride mg	<20	<3.5
mmol	<0.57	<0.1
Calcium mg	<5	<0.86
Phosphorus mg	<5	<0.86
Magnesium mg	<5	<0.86
Vitamins	per 100 g powder	per 100ml*
Vitamin C mg	125	21.6



IMPORTANT NOTICE

Must only be given to patients with proven inborn errors of metabolism under strict medical supervision.

Suitable from 3 years of age.

Not to be used as a sole source of nutrition.

For enteral use only.

Nutritional Information

		Per 100g	Per Basecal200 43g
Energy	kJ	1952	839
	kcal	465	200
Fat	g	20.7	8.9
of which saturates	g	2.1	0.90
mono-unsaturates	g	13	5.6
polyunsaturates	g	4.7	2.0
Carbohydrate	g	69.8	30
of which sugars	g	9.5	4.1
Protein	g	0	0
Salt	g	0.49	0.21
Vitamins, minerals and trace elements			
Vitamin A (RE)	µg	302	130
Vitamin D	µg	7.9	3.4
Vitamin E (αTE)	mg	9.3	4.0
Vitamin K	µg	26.5	11.4
Vitamin C	mg	69.8	30
Thiamin	mg	0.51	0.22
Riboflavin	mg	0.72	0.31
Vitamin B6	mg	0.60	0.26
Niacin	mg (mg NE)	5.1 (5.1)	2.2 (2.2)
Folic acid	µg	86	37
Vitamin B12	µg	1.3	0.56
Pantothenic Acid	mg	2.6	1.1
Biotin	µg	16.3	7.0



Nutritional Information

		Per 100g	Per Basecal200 43g
Sodium	mg	195	84
	mmol	8.4	3.6
Chloride	mg	260	112
	mmol	7.3	3.1
Potassium	mg	465	200
	mmol	11.6	5.0
Calcium	mg	270	116
	mmol	6.8	2.9
Phosphorus	mg	195	84
	mmol	6.2	2.7
Magnesium	mg	47.4	20.4
	mmol	1.9	0.8
Iron	mg	4.7	2.0
Zinc	mg	4.7	2.0
Copper	mg	0.33	0.14
Iodine	µg	79.1	34
Selenium	µg	14	6.0
Manganese	mg	0.47	0.20
Chromium	µg	13	5.6
Molybdenum	µg	22.3	9.6
Others			
Choline	mg	95.8	41.2
Inositol	mg	51.2	22
DHA	mg	74	32
AA	mg	74	32



Propozycja dziennej racji pokarmowej dla kobiety z OTC

Założenia diety: m. ciała 42 kg wiek 22 lata

Energia - 2000 kcal

Białko całkowite: 0,85 – 1.0g/kg m.ciała = 36 - 42g/d

Białko zwierzęce: 50%

Białko roślinne : 50%

produkt	ilość	Energia kcal	Białko g	
Mleko lub jogurt	200g	128	6,6	Białko zwierzęce= 21,6g
Ser żółty lub ½ jaja	20g=1 plaster lub ½ sztuki	62	5,5	
Mięso lub ryba lub wędlina	50g	150	9	
śmietana	20	57	0,5	
chleb	120g= 4 kromki	300	8,4	Białko roślinne= 21,2g
masło	20g	146	0	
Ryż, makaron bezjajeczny	30g suchego= 1/3 torebki	108	3	
ziemniaki	200	154	3,8	
Warzywa różne	200	30	4	
olej	20	180	0	
Banan lub inne owoce	200	200	2	
Cukier, dżem, miód	30	120	0	
Basecal 200	2x 1 saszetka	400	0	
	razem	2035	42,8	

Postępowanie Emergency w UCD

- każde opóźnienie w rozpoczęciu postępowania Emergency ↑ ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń neurologicznych
- **emergency postępowanie** dostarcza energii
 - doustne roztwory polimerów glukozy
 - IV glukoza
- niezbędne do zmniejszenia produkcji potencjalnie toksycznych metabolitów i promowania anabolizmu

Znaczenie węglowodanów w Emergency

- włączenie polimerów glukozy
- zatrzymanie podaży białka naturalnego
- węglowodany skutecznie pomagają **przywrócić bilans azotowy i ograniczyć wydalanie azotu**
- zmniejszają katabolizm aminokwasów w fazie po posiłkowej



Długoterminowe postępowanie w UCD

Żywienie przez sondę dożołądkową niezbędne w przypadku:

- ostrych wymiotów, refluksu
- słabego apetytu
- odmowy jedzenia, przyjmowania EAA lub leków
- okresowych infekcji
- gdy sonda niezbędna dłużej to zalecana jest gastrostomia

Długoterminowe postępowanie w UCD

Ciąża i okres laktacji wymagają

- zwiększenia udziału składników odżywczych
- unikania niedoboru białka
- ścisłego monitorowania w czasie ciąży i do 5 dni po porodzie – ryzyko hiperamonemii

Dorośli pacjenci powinni wiedzieć, że

- potrzebują pozostawać na diecie niskobiałkowej i regularnej jej kontroli przez całe życie (jeśli nie otrzymają przeszczepu wątroby)
- ze względu na ryzyko osteoporozy kontrola DEXA jest zalecana



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Monitorowanie leczenia w zaburzeniach cyklu moczniowego

- Ocena spożycia (3 dniowe raporty)
(spożycie płynów > 1 000 ml/d)
- Wywiad dietetyczny
- Badania biochemiczne:
 - oceniające funkcje wątroby
 - $\text{NH}_3 < 80 \mu\text{mol/l}$ (136 $\mu\text{g/dl}$)
 - stężenie aminokwasów rozgałęzionych (ile > 25 $\mu\text{mol/l}$)
 - $\text{Gln} < 800 \mu\text{mol/l}$
 - gospodarka mineralna, PUFA



Dziękuję za uwagę



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



www.edu-metgen.imid.med.pl