

მიღებულია „კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაციებისა (გაიდლაინები) და კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტების (პროტოკოლები) შემუშავების, შეფასების და დანერგვის ეროვნული საბჭოს“ 2020 წლის 8 სექტემბრის №2 სხდომის გადაწყვეტილების შესაბამისად

დამტკიცებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის მინისტრის 2020 წლის 4 დეკემბრის №01-589/ო ბრძანებით

ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში

კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია
(გაიდლაინი)

სარჩევი

აბრევიატურა.....	3
1. გაიდლაინის დასახელება: ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში..	3
2. გაიდლაინით მოცული კლინიკური მდგომარეობა და ჩარევები	3
3. გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია.....	3
4. გაიდლაინის მიზანი	3
5. სამიზნე ჯგუფი.....	4
6. ვისთვის არის გაიდლაინი განკუთვნილი.....	4
7. სამედიცინო დაწესებულებაში გაიდლაინის გამოყენების პირობები.....	4
8. რეკომენდაციები და ეპიდემიოლოგია.....	4
8.1 ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა	6
8.2 გენოტიპირება.....	6
8.3 ფენილკეტონურიის კლასიფიკაცია.....	7
8.4 მკურნალობის ინიცირება და მკურნალობა მთელი ცხოვრების განმავლობაში	7
8.5 მკურნალობის მიზანი და პაციენტის მონიტორინგი.....	8
8.6 დიეტოთერაპია.....	12
8.7 კვებითი მოთხოვნილება	15
8.8 ავადობა.....	17
8.9 პაციენტის მხარდაჭერა	17
8.10 სპეციფიურ პაციენტთა ჯგუფების მკურნალობა.....	17
8.11 უწყვეტი მკურნალობა და დიეტოთერაპია	19
8.12 ფარმაკოლოგიური მკურნალობა	19
9. მოსალოდნელი შედეგები.....	21
10. აუდიტის კრიტერიუმები	21
11. გაიდლაინის გადახედვის ვადები.....	22
12. გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი.....	22
ცხრილი № 1 ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი	22
13. რეკომენდაციები გაიდლაინის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე	24
14. გაიდლაინის ავტორები.....	24

აბრევიატურა:

1. BH4 - ტეტრაჰიდრობიოპტერინი
2. PKU - ფენილკეტონურია
3. BMD - ძვლის მასის სიმკვრივე
4. BMI - სხეულის მასის ინდექსი
5. PAH - ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზა
6. ფ.ა. - ფენილალანინი

1. გაიდლაინის დასახელება: ფენილკეტონურიის მართვა ბავშვებსა და ზრდასრულებში

2. გაიდლაინით მოცული კლინიკური მდგომარეობა და ჩარევები

დასახელება	კოდი
კლინიკური მდგომარეობის დასახელება	ICD 10
1 კლასიკური ფენილკეტონურია	E70.0
2 სხვა ჰიპერფენილალანინიმები	E70.1
ჩარევის დასახელება	NCSP
1 ნეიროსონოსკოპია	AADE5H
2 ელექტროენცეფალოგრაფია	AAFE12
3 ძვლის დენსიტომეტრია	NXDA6Q
ლაბორატორიული მომსახურების დასახელება	
1 სისხლის საერთო ანალიზი	LB.6
2 შარდის საერთო ანალიზი	UR.7
3 საერთო ცილისა და ცილის ფრაქციების განსაზღვრა სისხლში	LB.7.1; LB.7.2
4 ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში	BL.8.1.8
5 ფელინგის ტესტი	UR.2.14.12

3. გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია

წარმოდგენილი გაიდლაინი შემუშავებულია The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment (2017) გაიდლაინის მიხედვით.

გაიდლაინის ავტორთა ჯგუფს რაიმე ცვლილება ორიგინალური გაიდლაინის რეკომენდაციებში არ შეუტანია.

4. გაიდლაინის მიზანი

გაიდლაინის მიზანია ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საერთაშორისო მიდგომების და რეკომენდაციების გამოყენება ქართული პოპულაციისთვის. გაიდლაინის საშუალებით მოხდება სტანდარტიზებული მეთოდების დანერგვა. ასევე გაიდლაინის მიზანს წარმოადგენს ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტის დროული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, რათა არ მოხდეს დაავადებისთვის დამახასიათებელი შეუქცევადი ჯანმრთელობის მდგომარეობის განვითარება.

5. სამიზნე ჯგუფი

სამიზნე ჯგუფს წარმოადგენენ ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტები დაბადებიდან სიცოცხლის ბოლომდე. გაიღვანა არ ითვალისწინებს ფენილკეტონურიით დაავადებული ორსული პაციენტების მართვას.

6. ვისთვის არის გაიღვანა განკუთვნილი

გაიღვანა განკუთვნილია ექიმი გენეტიკოსებისათვის, შინაგანი მედიცინის სპეციალისტებისთვის, ოჯახის ექიმებისთვის, პედიატრებისთვის, ნეონატოლოგებისთვის, ენდოკრინოლოგებისთვის, ზოგადად იმ ექიმი-სპეციალისტებისთვის, რომლებსაც პროფესიული საქმიანობიდან გამომდინარე შეხება აქვთ ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებთან და დასაქმებულნი არიან პირველადი ჯანდაცვის რგოლსა და ჰოსპიტალურ სექტორში, ასევე, ჯანდაცვის მენეჯერებისთვის.

7. სამედიცინო დაწესებულებაში გაიღვანის გამოყენების პირობები

გაიღვანა გამოიყენება ამბულატორიულ და სტაციონარულ დაწესებულებებში, სადაც ხორციელდება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა სამედიცინო მომსახურება. გაიღვანის გამოყენება იწყება სამშობიარო სახლიდან ახალშობილთა სკრინინგის ჩატარებისთანავე, სისხლში მომატებული ფენილალანინის გამოვლენის შემთხვევაში და პაციენტების მეთვალყურეობა გრძელდება ზრდასრულ ასაკშიც.

8. რეკომენდაციები და ეპიდემიოლოგია

დაავადება ფენილკეტონურია არის მემკვიდრული ტიპის, სიცოცხლისათვის საშიში დაავადება, რომლის დროსაც გვხვდება ფერმენტ ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზის ნაკლებობა ან არარსებობა, მისი სინთეზის დარღვევის გამო. ფენილკეტონურია არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მეტაბოლური დაავადება, რომლის სიხშირე მერყეობს და სხვადასხვა პოპულაციისთვის შეიძლება იყოს ინდივიდუალური. საქართველოს პოპულაციაში ეს ციფრი შეადგენს 1:6,060 ცოცხალ ახალშობილზე, ევროპის ქვეყნებისთვის საშუალოდ 1:10,000 ახალშობილზე. ფენილკეტონურიით დაავადებული არანამკურნალები პაციენტების უმეტეს ნაწილს უვითარდება გონებრივი გავითარების შეფერხება ან/და სხვა ტიპის ნევროლოგიური სიმპტომატიკა. შესაბამისად, ფენილკეტონურიის დროული დიაგნოსტიკა და მართვა მნიშვნელოვანია როგორც სამედიცინო, ისე სოციალური თვალსაზრისით.

ევროპის მრავალ ქვეყანაში, მათ შორის, საქართველოში, ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა ხდება ახალშობილობის პერიოდში, თანდაყოლილ მეტაბოლურ დაავადებებზე სკრინინგის შედეგად. საქართველოში 2003 წლიდან ხორციელდება ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამა, რომლის ფარგლებშიც ხდება პაციენტების უფასო დიაგნოსტიკა, ახალშობილთა სკრინინგი, ფენილკეტონურიით დიაგნოსტირებული პაციენტების მკურნალობა და მონიტორინგი (ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამაში დღეისთვის ჩართულია 200-ზე მეტი პაციენტი).

2003 წლიდან საქართველოში დანერგილ ახალშობილთა სკრინინგის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში საქართველოში დაბადებულ ყველა ახალშობილს უტარდება სავალდებულო სკრინინგი 3 გენეტიკურ დაავადებაზე, რომლიდან ერთ-ერთიც ფენილკეტონურია. ქვეყანაში ახალშობილთა სკრინინგის დანერგვამ საშუალება მისცა ექიმებს, ადრეულ სტადიაზე გამოავლინონ დაავადების არსებობა და დაიწყონ მკურნალობა პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე, რასაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს ფენილკეტონურიის წარმატებული მართვისთვის. გამოვლენილი პაციენტები მკურნალობას აგრძელებენ ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამაში, სადაც ამჟამად მკურნალობას იტარებს 184 პაციენტი (წარმოდგენილი ცხრილი ასახავს სახელმწიფო პროგრამის დანერგვის შედეგად წლების მიხედვით ახალშობილებში სკრინინგის ფარგლებში გამოვლენილი ფენილკეტონურიით დაავადებულთა რაოდენობას).

წელი	ახალშობილი	PKU
2004	40388	8
2005	43574	8
2006	44965	11
2007	47464	6
2008	53519	13
2009	59053	6
2010	60021	6
2011	55271	9
2012	56464	11
2013	56845	9
2014	58777	8
2015	60408	10
2016	56149	6
2017	52799	10
2018	42652	8
2019	47903	9

პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დაავადება და არ უტარდებათ მკურნალობა ფენილალანინის შემზღვეველი დიეტოთერაპიით, გამოუვლინდებათ ჯანმრთელობის სხვადასხვა მდგომარეობა, როგორცაა: კანის და თვალის პიგმენტის ნაკლებობა, მიკროცეფალია, კრუნჩხვა, ზრდისა და განვითარების ეტაპების ჩამორჩენა. ახალშობილთა სკრინინგმა

საშუალება მისცა პაციენტებს, ადრეულ სტადიაზე გამოვლინდეს დაავადების არსებობა და დაიწყოს მკურნალობა პირველადი სიმპტომების გამოვლენამდე, რასაც არსებითი მნიშვნელობა აქვს ფენილკეტონურიის წარმატებული მართვისთვის. დაავადების დიაგნოსტიკისთვის მნიშვნელოვანი და გარდამტეხი ასპექტი იყო ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას (PAH) მაკოდირებელი გენის აღმოჩენა. დღესდღეობით აღწერილია გენის 900-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის მუტაცია. ისინი განსხვავდება ერთმანეთისგან და დაკავშირებულია დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რომელიც თავისთავად პირდაპირ კავშირშია ფერმენტის აქტივობასთან და მის რაოდენობასთან. დაავადების მკურნალობის ძირითად მეთოდთა რჩება ფენილალანინის შემზღვეველი დიეტოთერაპია და ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება დიეტოთერაპიასთან კომბინაციაში.

8.1 ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკა

გამოქვეყნებული ლიტერატურა და მოძიებული წყაროები ადასტურებს, რომ ახალშობილთა სკრინინგი ფენილკეტონურიაზე აკმაყოფილებს ყველა კრიტერიუმს და ამართლებს ხარჯებს, რომელიც დაკავშირებულია სამშობიარო სახლში მშრალი სისხლის წვეთის შეგროვებასთან და მის ტესტირებასთან. ახალშობილთა სკრინინგის ჩასატარებლად აუცილებელია:

1. ინფრასტრუქტურა, რომელიც საშუალებას მოგვცემს ახალშობილებში შეგროვდეს სისხლის მშრალი წვეთი დაბადებიდან 24-72 საათიან ინტერვალში.
2. სათანადოდ აღჭურვილი სამედიცინო ლაბორატორია, სადაც მოხდება სინჯების ტესტირება ყველა სტანდარტის დაცვით.

სკრინინგით გამოვლენილი დადებითი შემთხვევების გადამისამართება უნდა მოხდეს სპეციალიზირებულ ცენტრში, სადაც არსებობს გამოცდილება და ცოდნა დიაგნოსტიკური და სამკურნალო პროცედურების, რომელიც აუცილებელია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის. პაციენტები, რომელთაც არ აქვთ ჩატარებული სკრინინგის პროცედურა, აღენიშნებათ განვითარების შეფერხება და ფენილკეტონურიასთან დაკავშირებული სიმპტომები, საჭიროებენ სისხლში ამინომჟავების განსაზღვრას.

რეკომენდაცია 1 - ახალშობილთა სკრინინგი განიხილება, როგორც სახელმწიფოებრივი ვალდებულება, რადგან სკრინინგის ხარჯთეფექტურობა დადასტურებულია.

8.2 გენოტიპირება

ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას (PAH) მაკოდირებელი გენი მოთავსებულია მე-12 ქრომოსომის გრძელ მხარზე. მასზე მოთავსებულია 13 ეგზონი და 12 ინტრონი. აღწერილია PAH გენის 900-ზე მეტი მუტაცია. გენოტიპირება არ წარმოადგენს აუცილებლობას დაავადების დიაგნოსტიკისთვის, მაგრამ გენოტიპმა შესაძლოა, განსაზღვროს ცილის დისფუნქციის ხარისხი, PAH აქტივობა და მეტაბოლური ფენოტიპი. PAH გენოტიპირება საშუალებას იძლევა, მოხდეს დაავადების უკეთესი მენეჯმენტი და BH4-ის მიმართ დადებითი პასუხის მქონე პაციენტების გამოვლენა.

რეკომენდაცია 2 – გენოტიპირება გამოიყენება BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკისთვის. გენოტიპირება განიხილება როგორც დამატებითი ტესტი მეტაბოლური ფენოტიპის განსაზღვრისათვის.

8.3 ფენილკეტონურიის კლასიფიკაცია

რეკომენდაცია 3 - პაციენტები PAH უკმარისობით კლასიფიცირებული უნდა იყვნენ 2 ჯგუფად:

ა) პაციენტები, რომლებიც არ საჭიროებენ მკურნალობას;

ბ) პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ დიეტოთერაპიას ან/და BH4-ით მკურნალობას.

8.4 მკურნალობის ინიცირება და მკურნალობა მთელი ცხოვრების განმავლობაში

რეკომენდაცია 4 - მკურნალობა უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება ადრეულ ასაკში, იდეალურია მკურნალობის დაწყება 10 დღემდე ასაკში.

რეკომენდაცია 5 - მკურნალობა არ არის რეკომენდებული თუ არანამკურნალები პაციენტის სისხლში ფენილალანინის (ფ.ა.) რაოდენობა <360მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია 6 - ყველა პაციენტს, რომელსაც არანამკურნალებ შემთხვევაში სისხლში ფ.ა შემცველობა აქვს >360მკმოლ/ლ, ესაჭიროება მკურნალობა.

რეკომენდაცია 7 - პაციენტებს, რომლებსაც არანამკურნალებ შემთხვევაში ფ.ა. შემცველობა სისხლში აქვთ 360-600მკმოლ/ლ-მდე, მკურნალობა აუცილებელია გაგრძელდეს მინიმუმ 12 წლის ასაკამდე.

8.4.1 მკურნალობა მთელი ცხოვრების მანძილზე

ახალშობილთა სკრინინგის და მკურნალობის ადრეული ეტაპიდან დაწყების ფონზე პაციენტებს აღარ აღენიშნებათ შეუქცევადი გონებრივი განვითარების შეფერხება. ბოლო 40 წლის მანძილზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ არასასურველია მკურნალობის შეჩერება 18 წლამდე ასაკში. ამჟამად არ არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ დიეტის შეწყვეტა უსაფრთხოა ჯანმრთელობისთვის. დიეტაზე დაბრუნება არის რთული პროცესი, რის გამოც აუცილებელია პაციენტის მოტივაციის ამაღლება, რომ არ შეწყვიტოს მკურნალობის კურსი.

რეკომენდაცია 8 - მკურნალობა მთელი ცხოვრების მანძილზე რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის, რომელსაც დიაგნოსტიკური აქვს ფენილკეტონურია.

რეკომენდაცია 9 - ყველა ზრდასრული ადამიანი, რომელსაც დიაგნოსტიკური აქვს დაავადება ფენილკეტონურია, მთელი ცხოვრების განმავლობაში უნდა იმყოფებოდეს მეთვალყურეობის ქვეშ სპეციალიზირებულ ცენტრში, სპეციფიური რისკების არსებობის გამო, რომელიც შეიძლება განვითარდეს ზრდასრულობის დროს.

8.5 მკურნალობის მიზანი და პაციენტის მონიტორინგი

მკურნალობის პირველად მიზანს წარმოადგეს პაციენტისთვის ნორმალური ნეიროკოგნიტური და ფსიქოსოციალური ფუნქციის შენარჩუნება. სისხლში ფენილალანინის მონიტორინგი არის მნიშვნელოვანი ასპექტი, რათა მოხდეს ფერმენტის ასაკობრივი ნორმის ფარგლებში შენარჩუნება. რეკომენდაცია, ფენილალანინის ზედა ზღვართან დაკავშირებით, გამოყვანილია სხვადასხვა კვლევის შედეგების საშუალო მაჩვენებლით.

8.5.1 ფენილალანინის სამიზნე რაოდენობა ბავშვებში, მოზარდებსა და ზრდასრულ პაციენტებში

რეკომენდაცია 10 - მკურნალობის პროცესში 0-12 წლამდე ასაკის ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლის ფ.ა. შემცველობა უნდა იყოს 120-360მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია 11 - მკურნალობის პროცესში ≥ 12 წლის ასაკის PKU პაციენტთა სისხლის ფ.ა შემცველობა უნდა იყოს 120-600 მკმოლ/ლ. (D)

8.5.2 ბიოქიმიური მარკერი რომელიც გამოიყენება მეტაბოლური შეფასებისა და დაავადების კონტროლისათვის

რეკომენდაცია 12 - სისხლში ფ.ა. მონიტორინგი აუცილებელია მეტაბოლური კონტროლისათვის, რადგან ფ.ა. წარმოადგენს ბიოქიმიურად ყველაზე რელევანტურ ბიომარკერს.

8.5.3 ფენილალანინის განსაზღვრის და ექიმთან ვიზიტის სიხშირე

პაციენტების მონიტორინგი ხდება სახლში ფ.ა. სინჯის აღებით და ექიმთან ვიზიტით. ხშირი და რეგულარული ვიზიტები სიცოცხლის პირველ წელიწადს არის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი დადებითი შედეგის მისაღებად. მოზარდობის პერიოდშიც ასევე მნიშვნელოვანია სისხლში ფ.ა. განსაზღვრა. პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია, რომ აიმაღლონ პასუხისმგებლობა საკუთარ თავზე ზრუნვის კუთხით, ასევე, რეგულარულად განისაზღვრონ ფ.ა. შემცველობა სისხლში და რეგულარულად იარონ ვიზიტზე ექიმ-სპეციალისტთან.

რეკომენდაცია 13 - ფ.ა. განსაზღვრის მინიმალური სიხშირე უნდა შეადგენდეს:

1. 0-1 წლამდე კვირაში 1-ჯერ;
2. 1-12 წლამდე 2 კვირაში 1-ჯერ;
3. >12 წლამდე თვეში 1-ჯერ.

ორსულობამდე და ორსულობისას:

1. ჩასახვამდე კვირაში 1-ჯერ;
2. ორსულობისას კვირაში 2-ჯერ.

რეკომენდაცია 14 - პაციენტის ექიმთან ვიზიტის სიხშირე უნდა შეადგენდეს:

1. 0-1წ. 2თვეში 1-ჯერ;
2. 1-12 წ. წელიწადში 2-ჯერ;
3. >18 წ. წელიწადში 1-ჯერ;
4. ორსულობისას 1-ჯერ ყოველ ტრიმესტრში.

რეკომენდაცია 15 - დრო პაციენტის ტესტირებასა და შედეგის მიღებას შორის არ უნდა აღემატებოდეს 5 სამუშაო დღეს.

8.5.4 სპეციალისტების გუნდი და პაციენტის გადამისამართება

ყველა პაციენტის მკურნალობა უნდა ხორციელდებოდეს სპეციალიზებულ მეტაბოლურ ცენტრში, რომელსაც გააჩნია სათანადო მეტაბოლური ლაბორატორია. აღნიშნულ ცენტრში მომუშავე ჯანდაცვის პერსონალს უნდა ჰქონდეს მეტაბოლური დაავადებების მართვის გამოცდილება.

რეკომენდაცია 16 - ყველა PKU პაციენტის მონიტორინგი უნდა მოხდეს სპეციალიზირებულ მეტაბოლურ ცენტრში, ზრდასრული პაციენტები უნდა გადამისამართდნენ ზრდასრულთა მეტაბოლურ ცენტრში.

რეკომენდაცია 17 - გადამისამართება უნდა მოხდეს სტრუქტურული პროცედურების გათვალისწინებით. გადამისამართებისთვის მზადება უნდა დაიწყოს მოზარდობის პერიოდში.

რეკომენდაცია 18 - ყველა PKU პაციენტისთვის უნდა იყოს ხელმისაწვდომი შემდეგი სპეციალისტების მომსახურება: ექიმი-გენეტიკოსი/ექიმი-სპეციალისტი, რომლის კომპეტენციაშიც შედის მეტაბოლური დაავადებების მართვა, ნუტრიციოლოგი, ფსიქოლოგი.

8.5.5 კვების მონიტორინგი

პაციენტის კვებითი სტატუსი განსხვავდება PKU-ს სიმძიმის მიხედვით. მათი უმრავლესობა იმყოფება ცილების შემზღუდველ დიეტაზე. მიკროელემენტების ძირითად რაოდენობას პაციენტები იღებენ ამინომჟავური ფორმულიდან.

რეკომენდაცია 19 - ყოველწლიური კვებითი შეფასება აუცილებელია პაციენტებისთვის, რომლებიც არიან ცილების შემზღუდველ დიეტოთერაპიაზე.

შეფასება უნდა შეიცავდეს კლინიკური და ანთროპომეტრული მონაცემების შეფასებას (წონა, სიმაღლე, BMI).

რეკომენდებულია ასევე პლაზმაში ამინომჟავების, პლაზმაში ჰომოცისტეინის და ფერიტინის განსაზღვრა.

საჭიროების შემთხვევაში ასევე შესაძლებელია მიკროელემენტების, ვიტამინების, მინერალების და ჰორმონების განსაზღვრა.

8.5.6 ძვლის სიმკვრივე

ძირითადი ფაქტორები რომელიც ზეგავლენას ახდენს ძვლის სიმკვრივეზე, წარმოადგენს კალციუმი (Ca) და ვიტამინი D. ასევე მნიშვნელოვანია ფიზიკური აქტივობა, ენდოკრინული სტატუსი, გენეტიკური და გარემო ფაქტორები.

რეკომენდაცია 20 - აუცილებელია კალციუმის და D ვიტამინის ადეკვატური მიღება, ფიზიკური აქტივობების გაზრდა და ბუნებრივი ცილის მიღების ოპტიმიზაცია ძვლის ჯანმრთელობის შესანარჩუნებლად PKU პაციენტებში.

რეკომენდაცია 21 – ძვლის სიმკვრივის გაზომვა მნიშვნელოვანია ფენილკეტონურიის დროს. ძვლის სიმკვრივის გაზომვა პირველად უნდა მოხდეს გვიან მოზარდობის პერიოდში. როდესაც ძვლის სიმკვრივე არ არის ნორმაში, ამ შემთხვევაში გამოკვლევა უნდა გამეორდეს 1 წლის თავზე. თუ ოსტეოპოროზი პერსისტირებს დიეტის და ფიზიკური აქტივობის ოპტიმიზაციის მიუხედავად (BMD <2.5), აუცილებელია ოსტეოპოროზის სხვა მიზეზების კვლევა. მკურნალობა (მათ შორის, ბიფოსფონატების გამოყენებით) უნდა მოხდეს ოსტეოპოროზის სიმძიმის მიხედვით. თუ BMD დაბალია, მაგრამ არ პერსისტირებს, ყოველწლიური კვლევა საჭირო არ არის. თუ BMD ნორმაშია, განმეორებითი კვლევა საჭირო აღარ არის. განმეორებითი კვლევა საჭირო ხდება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ გამოვლინდა კლინიკური სურათი.

8.5.7 თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა

ფენილკეტონურიას ახასიათებს ტვინის თეთრი ნივთიერების ცვლილებები. დაზიანების სიმწვავე დაკავშირებულია პაციენტის ასაკსა და დიეტაზე (ფ.ა. რაოდენობა სისხლში). რაც უფრო დიდია პაციენტის ასაკი და რაც უფრო მეტად ირღვევა დიეტა, მით უფრო დიდია ცვლილებები. აღნიშნული ცვლილებების კლინიკური მნიშვნელობა დადასტურებული არ არის.

რეკომენდაცია 22 - მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა არ გამოიყენება როგორც რუტინული კვლევა PKU დროს. აღნიშნული კვლევა გამოიყენება მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც უვლინდებათ ატიპური ნევროლოგიური სიმპტომები ან/და მონაწილეობენ სამეცნიერო კვლევაში.

8.5.8 ნეიროკოგნიტური ფუნქცია

PKU პაციენტებს გააჩნიათ მაღალი რისკი, განუვითარდეთ ნეიროკოგნიტური პრობლემები. სხვადასხვა კვლევებმა გამოავლინა, რომ ამ პაციენტებს აქვთ უფრო მეტი პრობლემები სკოლაში, ვიდრე ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფს. მიუხედავად იმისა, რომ ადრეულ ასაკში ნამკურნალებ პაციენტებს აქვთ მიღწევები სწავლაში და კარიერაში, ისინი მაინც განიცდიან სოციალურ და ემოციურ სირთულეებს. რუტინული ნეიროკოგნიტური შეფასება უნდა მოხდეს 12 და 18 წლის ასაკში. ასევე კონტროლის ჩატარება მოწოდებულია ყველა შემთხვევაში, როდესაც ირღვევა დიეტა ან იცვლება პაციენტის ყოფითი სიტუაცია.

რეკომენდაცია 23 - ნეიროკოგნიტური შეფასება უნდა მოხდეს მინიმუმ 2-ჯერ 12 და 18 წლის ასაკში.

თუ ვლინდება რომელიმე რისკ ფაქტორი (ქვემოთ ჩამოთვლილთაგან):

1. არაოპტიმალური ფ.ა. რაოდენობა: >50% შემთხვევებში შედეგი ცდება ნორმულ მაჩვენებელს (6-12 თვემდე პერიოდში);
2. პრობლემები სკოლასა ან სამსახურში, თუ ბოლო 6 თვე არ არის წინსვლა;
3. თუ არის მშობლის ან მეურვის ჩივილი;
4. თუ არის პაციენტის ჩივილი;
5. თუ არის მკურნალი ექიმის ჩივილი.

უნდა ჩატარდეს პაციენტის დამატებითი შეფასება.

ნეიროკოგნიტური ტესტის კომპონენტები: IQ, აღქმა, ინჰიბიტორული კონტროლი, სამუშაო მეხსიერება, კოგნიტური მოქნილობა და მოძრაობის კონტროლი.

8.5.9 ფსიქოსოციალური ფუნქცია

რეკომენდაცია 24 - მნიშვნელოვანია, რომ მოხდეს ფსიქოსოციალური ფუნქციის შეფასება და პაციენტის კეთილდღეობის განხილვა ექიმთან ვიზიტების დროს, რადგან ასეთი მიდგომა შეფასდა როგორც პოზიტიური, სხვა ქრონიკული დაავადებების მსგავსად. ამის მიღწევა შესაძლებელია ინტერვიუს ან წერილობითი ტესტის მეშვეობით.

რეკომენდაცია 25 - ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული სიცოცხლის ხარისხის განხილვა უნდა მოხდეს მინიმუმ ყოველწლიურად პაციენტის ექიმთან ვიზიტის დროს. ასევე მნიშვნელოვანია კითხვარის გამოყენება (საუკეთესო შემთხვევაში სპეციფიკური კითხვარი PKU-სთვის) მინიმუმ 1-ჯერ ბავშვობის, მოზარდობის, ზრდასრულობის და ცხოვრებაში მნიშვნელოვანი ცვლილებების დროს.

8.5.10 ფსიქიკური ჯანმრთელობის პრობლემები ადრეულ ასაკში ნამკურნალები PKU-ს დროს

კორელაციის დადგენა ფსიქიკურ ჯანმრთელობასა და ფენილკეტონურიას შორის რთულია. ამის მიზეზს წარმოადგენს მრავალი განსხვავებული ტერმინის არსებობა ქცევითი სირთულეების, ფსიქიატრიული ჯანმრთელობის და ფსიქიკური სიმპტომებისათვის. ადაპტაციური ქცევა არის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ტერმინი, რომელიც აერთიანებს კონცეპტუალურ, სოციალურ და პრაქტიკულ ჩვევებს, რომელიც აუცილებელია ყოველდღიურ ცხოვრებაში ნორმალური ფუნქციონირებისთვის. სხვადასხვა კითხვარებით ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა სხვადასხვა ტიპის სიმპტომები, როგორცაა ნევროზი, დეპრესია, დაბალი თვითშეფასება და ყურადღების დეფიციტი. თუმცა, როცა მოხდა შედეგების შედარება სხვა ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტების შედეგებთან, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა.

რეკომენდაცია 26 - ქცევითი პრობლემები უნდა განიხილებოდეს ყოველწლიურად. მისი შეფასება აუცილებელია 12 და 18 წლის ასაკში ნეიროკოგნიტური ფუნქციის შესწავლასთან

ერთად. ადაპტირებული ქცევის შემთხვევაში აუცილებელია პაციენტის გადამისამართება ფსიქოლოგთან.

8.5.11 ოქსიდაციური სტრესი

არსებობს კორელაცია დაქვეითებულ მეტაბოლურ ფუნქციას, მიკროელემენტების დეფიციტსა და ოქსიდაციურ სტრესს შორის. ამ დროს რაიმე კონკრეტული ბიოქიმიური მონიტორინგი რეკომენდებული არ არის. ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი სისხლში მნიშვნელოვნად ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს PKU პაციენტებში.

რეკომენდაცია 27 - ოქსიდაციური სტრესის რუტინული მონიტორინგი არ არის რეკომენდებული, რადგან მის მიერ გამოწვეული ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ ინფორმაცია მწირია. აუცილებელია ფ.ა. ნორმალური რაოდენობის შენარჩუნება და მიკროელემენტების ნაკლებობის თავიდან აცილება, რათა არ მოხდეს ოქსიდაციური სტრესის განვითარება.

8.6 დიეტოთერაპია

დიეტოთერაპია არის ფენილკეტონურიის მართვის მთავარი კომპონენტი. ის შედგება 3 ნაწილისგან: ბუნებრივი ცილების შეზღუდვა, ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება და დაბალცილიანი საკვების მოხმარება. მიუხედავად იმისა, რომ დაბალცილიანი დიეტის გამოიყენება დიდი ხანია რაც გამოიყენება ფენილკეტონურიის სამკურნაოდ, მხოლოდ ბოლო წლებში ჩატარდა გაფართოებული კვლევები მისი ეფექტურობის დასადგენად.

8.6.1 ბუნებრივი ცილების შეზღუდვა

ფენილალანინი წარმოადგენს არომატულ ამინომჟავას. ის აუცილებელია ცილის სინთეზისათვის და ამიტომ მისი მიწოდება ორგანიზმისთვის აუცილებელია ზრდისა და განვითარების პროცესის შეუფერხებლად წარმართვის მიზნით.

8.6.2 ფენილალანინის მიმართ მოთხოვნილება

იმისათვის, რომ მოხდეს ცილის სინთეზის პროცესი, აუცილებელია, პაციენტს მიეცეთ ბუნებრივი ცილის მაქსიმალური რაოდენობა, რომლის ტოლერირებაც შეუძლია მას. პაციენტებში ფენილალანინის მიმართ ტოლერანტობა გამოწვეულია სხვადასხვა მრავალი ფაქტორით: დაავადების სიმწვავეთ, ცილის კატაბოლიზმის და სინთეზის შეფარდებით, ენერჯის მოხმარების, ფ.ა. დოზირებით და დისტრიბუციით. ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობის დეფინიციას წარმოადგენს ფენილალანინის ის რაოდენობა კგ წონაზე, რომელიც არ გამოიწვევს სისხლში ფ.ა. რაოდენობის მომატებას ზღვრულ მაჩვენებელზე ზევით. ფ.ა. მიმართ ტოლერანტობა ყველაზე მაღალია ახალშობილობის პერიოდში. 1 წლის შემდეგ ტოლერანტობა თანდათანობით იკლებს. პაციენტები, რომელთაც აქვთ ფენილკეტონურიის კლასიკური ფორმა, შეუძლიათ 200-500მგ-მდე ფ.ა. ტოლერირება 24 საათის განმავლობაში. აუცილებელია პერიოდულად მოხდეს ფ.ა. ტოლერანტობის მონიტორინგი ინდივიდუალურად ყველა პაციენტთან. პაციენტები, რომლებიც იმყოფებიან BH4 მკურნალობაზე, გააჩნიათ თითქმის 2-4-ჯერ მეტი ტოლერანტობა, ვიდრე

სხვა პაციენტებს. მიღებული და გამოწერილი ფ.ა.-ის ოდენობის რეგულარული შეფასება აუცილებელია ტოლერანტობის დადგენისათვის.

8.6.3 ფენილალანინის ნაკლებობა

არსებობს სხვადასხვა შემთხვევის აღწერა, რომელიც გამოწვეულია ფ.ა.-ის ნაკლებობის გამო. სიმპტომებს მიეკუთვნება: ანორექსია, აპათიურობა, ალოპეცია, გამონაყარი, ზრდის შეფერხება, ბიოქიმიურ ანალიზში ამინოაციდურია. ამის გამო მნიშვნელოვანია თავიდან ავიცილოთ არასაჭირო დიეტის გამკაცრება.

რეკომენდაცია 28 - ფ.ა. მიღების მატება ხდება მეთოდურად, იქამდე სანამ პაციენტი არ მიაღწევს სისხლში ფ.ა.-ის მაქსიმალურ დასაშვებ ნორმას. მნიშვნელოვანია პაციენტმა მიიღოს დასაშვები ნორმის მაქსიმუმი ბუნებრივი ცილა. ფ.ა. ნაკლებობა უნდა იყოს თავიდან აცილებული.

8.6.4 ცილების მოხმარება ზრდისა და ფიზიოლოგიური საჭიროებებისთვის

2007 წელს მოხდა ცილის მოხმარების გადახედვა. ცილის მოხმარება ახალშობილებში შემცირდა 25-27%-ით, ბავშვებში 1-5წ 17-21%-მდე, ბავშვებში 6-10 წლამდე 8-13%-ით. ფენილკეტონურიის შემთხვევაში ასეთი ციფრების გამოყენების პოზიტიურობა ჯერჯერობით დადგენილი არ არის და არ გამოიყენება პრაქტიკაში. ბევრი მეტაბოლური ცენტრი ევროპაში იყენებს:

1. 2-3 გრ/კგ/დღ 0-1წ;
2. 1.5-2გრ/კგ/დღ 1-10წ;
3. 1გრ/კგ/დღ >10წ.

არ არის რეკომენდებული 20%-ზე მეტი ენერჯის მოწოდება ცილის ხარჯზე.

8.6.5 ამინომჟავების მონელება

ამინომჟავებს გადამუშავება არ სჭირდება, ისინი იმყოფებიან ბუნებრივ ფორმაში და პირდაპირ შეიწოვებიან წვრილ ნაწლავში. ამას მივყავართ სწრაფ შეწოვამდე. ასეთ პირობებში ხდება როგორც სისხლში ამინომჟავების კონცენტრაციის სწრაფი მატება, ასევე მათი სწრაფი კლება. არსებობს ასევე ოქსიდაციის მომატების რისკი, როდესაც ამინომჟავური ფორმულის მიღება ხდება დიდი რაოდენობით და ერთჯერადად. ამინომჟავური დანამატები თავისთავად ნაკლებად ეფექტურია, ვიდრე ბუნებრივად მიღებული ცილები. არსებობს მსჯელობა იმის შესახებაც, რომ აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის 20%-ით მეტი რაოდენობის მიღება, რადგან მოხდეს ცილების დანაკლისის სრული კომპენსაცია. აუცილებელია 20%-ით მეტი ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება, რათა მოხდეს დაკარგული რაოდენობის კომპენსირება, რისი მიზეზიც შეიძლება იყოს შეწოვის პრობლემა. შესაბამისად, დამატებითი რაოდენობა შეადგენს 40%-ს.

ფორმულა: მაგალითად თუ პაციენტის სხეულის წონაა 70კგ და დაშვებულია 6გრ/დღ ბუნებრივი ცილა, მაშინ მისაღები ამინომჟავური ფორმულის რაოდენობა გამოითვლება შემდეგნაირად: $70(\text{წონა}) \times 0.8(\text{ცილის უსაფრთხო რაოდენობა}) = 56\text{გრ/დღ}$. ამინომჟავური ფორმულის კალკულაცია: თუ საერთო ცილის მიღება არის 56გრ/დღ- აქედან ბუნებრივი ცილის მიღება არის 6გრ/დღ = 50გრ/დღ. ამ რაოდენობას ემატება 40% ამინომჟავების ოდენობა ამინომჟავური ფორმულიდან = $50\text{გრ/დღ} \times 1.4 = 70\text{გრ/დღ}$.

ამინომჟავური ფორმულის დათვლისას აუცილებელია იდეალური სხეულის მასის გამოყენება, რომელიც ითვლება ასაკის და სიმაღლის მიხედვით. ეს მნიშვნელოვანია ჭარბწონიან პაციენტებში, რადგან თუ მხოლოდ სხეულის მასით მოხდება დაანგარიშება, ცილების მიღება იქნება ნორმალურზე მეტი.

8.6.6 ამინომჟავური ფორმულის გამოყენებისას განვითარებული მწვავე მოვლენები

ფენილკეტონურიის მკურნალობისას აუცილებელია ნებისმიერი ჯანმრთელობის მწვავე მდგომარეობის გათვალისწინება, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს ამინომჟავური ფორმულის მუდმივი გამოყენებით. ფორმულის ოსმალობა გათვლილია პედიატრიულ ასაკზე. ფორმულის ხანგრძლივი მოხმარება ასევე ასოცირებულია პროტეინურიასთან და გლომერული ფილტრაციის შეფერხებასთან ზრდასრულ პაციენტებში. სამომავლოდ საჭიროა კვლევების გაღრმავება რათა დადგინდეს ამ მიმართულებით პაციენტზე ზრუნვის გაუმჯობესება. პირის ღრუს პრობლემები ასევე დაკავშირებულია ამინომჟავური დანამატის გამოყენებასთან, მისი მაღალი მჟავიანობის გამო.

რეკომენდაცია 29 - საერთო ცილების მიღება უნდა მოიცავდეს ასაკით გათვალისწინებულ ცილის უსაფრთხო რაოდენობას, რომელიც მოწოდებულია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის 2007 წლის გადახედვის შედეგად. საერთო ცილის რაოდენობას უნდა დაემატოს ამინომჟავური ფორმულა, რომელიც უნდა შეადგენდეს საერთო ცილის რაოდენობის 40%-ს.

8.6.7 ამინომჟავური ფორმულის დამატება

PKU პაციენტებში აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება, რადგან ბუნებრივად მიღებული ცილის რაოდენობა არის მკაცრად შეზღუდული. ცილების ჩანაცვლება ხდება აღნიშნული ფორმულით, რათა მოხდეს ცილების უკმარისობის თავიდან აცილება და მეტაბოლური კონტროლის ოპტიმიზაცია. ცილის შემცველის ძირითად მოცულობას პაციენტი იღებს ამინომჟავური ფორმულიდან. მისი მიღება უნდა მოხდეს თანაბრად, მთელი დღის განმავლობაში, რათა არ მოხდეს ოქსიდაციის გზით მისი დაკარგვა, და ასევე მოხდეს ფენილალანინის რაოდენობის ოპტიმალურ მაჩვენებელზე შენარჩუნება, მისი ფლუქტუაციის თავიდან აცილების გზით.

რეკომენდაცია 30 - ამინომჟავური ფორმულის მიღება ხდება 3 ჯერადად, თანაბარი ზომის პორციების გზით. რეკომენდაციები მისი მიღების და დოზირების წესების შესახებ პაციენტმა უნდა მიიღოს თავისი მკურნალი ექიმისგან.

მრავალ ამინომჟავურ ფორმულას დამატებული აქვს ნახშირწყლები, ვიტამინები, მინერალები და ცხიმოვანი მჟავები. ამის მიზანს წარმოადგენს პაციენტის ასაკისთვის შესაფერისი მოთხოვნილების შევსება. ამინომჟავურ ფორმულაში ნუტრიენტების გამოყენება ამცირებს ვიტამინებისა და მინერალების ნაკლებობას.

რეკომენდაცია 31 - აუცილებელია პაციენტისთვის იყოს ხელმისაწვდომი ასაკისთვის შესაბამისი ამინომჟავური დანამატი.

რეკომენდაცია 32 - ამინომჟავური ფორმულის გამოყენება უნდა მოხდეს ყველა პაციენტთან, რომელიც იღებს იმაზე ნაკლები ოდენობით ბუნებრივ ცილას, ვიდრე მოწოდებულია 2007 წლის უსაფრთხო ცილის მიღების დადგენილებით.

ამინომჟავური ფორმულის მიღება უნდა მოხდეს მინიმუმ 3-ჯერ დღეში, დღიური ნორმის თანაბარი გადანაწილებით.

რათა მოხდეს მიღების გაადვილება აუცილებელია, ყველა პაციენტს ჰქონდეს შესაძლებლობა, გააკეთოს არჩევანი ასაკობრივი ჯგუფისთვის შესაფერის ამინომჟავურ ფორმულაზე.

8.7 კვებითი მოთხოვნილება

რეკომენდაცია 33 - ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში მიღებული ენერჯის, მაკრო და მიკრონუტრიენტების რაოდენობა უნდა შეესაბამებოდეს ჯანმრთელი ადამიანების მიერ მოხმარებულ რაოდენობას.

ყველა ასაკობრივ ჯგუფში უნდა მოხდეს კვებითი ელემენტების ბალანსირებული მიღება, რათა თავიდან იყოს აცილებული კატაბოლური მოვლენები ან მისი ნაკლებობა. ასევე უნდა იყოს გათვალისწინებული ტოქსიურობა, დიდი რაოდენობით კვებითი ელემენტების ჭარბი მიღებისას. ნუტრიენტების მიღება საჭიროა, მოხდეს მინიმუმ იმ რაოდენობით, რომელიც აუცილებელია ჯანმრთელი პოპულაციისთვის.

ყოველდღიური კვებითი რაციონის შეფასება აუცილებელია ყველა პაციენტთან, განსაკუთრებით მათთან, რომლებიც არიან ნუტრიენტების დეფიციტის განვითარების მაღალ რისკში.

8.7.1 დაბალცილიანი კვება, ხილის და ბოსტნეულის გამოყენება

მრავალი დაბალცილიანი პროდუქტი იწარმოება ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისთვის. ეს მნიშვნელოვანია პაციენტის შიმშილის გრძობის დასაკმაყოფილებლად და რაციონის მრავალფეროვნებისთვის. დაბალცილიან სპეციალურ პროდუქტებში ფ.ა. შემცველობა <50მგ/100გ. ასეთი პროდუქტი წარმოადგენს ენერჯის ძირითად წყაროს, თუმცა ისინი არ უნდა შეიცავდნენ იმაზე მეტ ცხიმს, ნახშირწყალს და გლუკოზას, ვიდრე ცილის ექვივალენტი. ყველა პაციენტს უნდა ჰქონდეს არჩევანი და ხელმისაწვდომობა უცილო პროდუქტებზე (პური, მაკარონი, ფქვილი, კვერცხი, რძე). ხილის უმეტესობას აქვს 30-40 მგ ფ.ა. შემცველობა 1გ ცილაზე. არსებობს მტკიცება იმის შესახებ, რომ ხილი და ბოსტნეული (75—100მგ/100გრ პროდუქტში) არ ამაღლებს სისხლში

ფ.ა. შემცველობას, თუ პაციენტი იღებს მცირე პორციებად. პაციენტს ეძლევა საშუალება მიიღოს ულიმიტო ოდენობით ხილი და ბოსტნეული თუ მისი ფ.ა. შემცველობა არის <75მგ/100გ. ერთადერთ გამონაკლისს წარმოადგენს კარტოფილი, რადგან მისი ტესტირება ჯერ არ მომხდარა.

რეკომენდაცია 34 - ხილი და ბოსტნეული (კარტოფილის გარდა), რომელიც შეიცავს ფ.ა. <75მგ/100გ, შესაძლებელია პაციენტმა მიიღოს განუსაზღვრელად, ფ.ა. კონცენტრაციის ცვლილების გარეშე. ასეთი ხილის და ბოსტნეულის მიღება წახალისებული უნდა იყოს, რათა ჩამოყალიბდეს ჯანსაღი კვების კულტურა.

8.7.2 ძუძუთი კვება

ძუძუთი კვებას გააჩნია კვებითი, ფიზიოლოგიური და პრაქტიკული უპირატესობები. რძეში არის ფ.ა. დაბალი შემცველობა 46მგ/100მლ. ბევრმა კვლევამ დაადგინა ძუძუთი კვების უპირატესობა ფენილალანინის კონტროლისთვის. არსებობს ძუძუთი კვების სხვადასხვა მიდგომები, თუმცა აუცილებელია ამინომჟავური ფორმულის და დედის რძის კომბინირებული გამოყენება.

რეკომენდაცია 35 - აუცილებელია, ამინომჟავურ ფორმულასთან ერთად შენარჩუნდეს დედის რძის გამოყენება დასაშვები რაოდენობით, რათა მოხდეს ფ.ა. ნორმალური რაოდენობის შენარჩუნება სისხლში და ზრდა-განვითარების პროცესის შეუფერხებელი წარმართვა.

8.7.3 ასპარტამი

ასპარტამი არის დამატკობელი, რომელიც შეიცავს ფ.ა.(50%), ასპარტამის მჟავას(40%) და ეთანოლს(10%). იგი ფენილალანინის წყაროა და ხშირად გამოიყენება გაზიანი სასმელების, ტკბილეულის, დესერტების და ჟელატინის დასატკობად.

რეკომენდაცია 36 - ასპარტამის მოხმარება არ არის რეკომენდებული პაციენტებისთვის, რომლებიც იმყოფებიან დაბალცილიან დიეტაზე.

8.7.4 თიროზინის დამატება

რეკომენდაცია 37 - თიროზინი დამატებულია ყველა ამინომჟავურ ფორმულაში და მისი დამატებით დანიშვნა პაციენტებისთვის არ წარმოადგენს აუცილებლობას.

8.7.5 დიდი ნეიტრალური ამინომჟავები

რეკომენდაცია 38 - არ არსებობს მტკიცებულება დიდი ნეიტრალური ამინომჟავების მიღების აუცილებლობის შესახებ. პაციენტებში <12წ და ორსულ პაციენტებში მისი მიღება რეკომენდებული არ არის.

8.8 ავადობა

ცნობილია რომ ფ.ა. მაჩვენებლის მომატება სისხლში დამახასიათებელია დაავადებისთვის. სანამ სიმპტომები არსებობს, სისხლში ფ.ა. მაჩვენებელი რჩება მომატებული. რადგან ადრეულ ასაკში ავადობა უფრო ხშირია, პაციენტები იმყოფებიან ფ.ა. მომატების რისკის ქვეშ. მკურნალობის კურსი არ განსხვავდება ჯანმრთელი პოპულაციისგან, მაგრამ აუცილებელია ზოგიერთი დებულების გათვალისწინება. როდესაც სახეზეა მწვავე ინფექცია, ორგანიზმი მოიხმარს მეტ ენერგიას და ცილას. მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ინფექციისას ენერგიის მოხმარება იმატებს 20-30%-ით. მწვავე ინფექცია კი ზრდის ენერგიის მოხმარებას 50%-მდე. ბუნებრივი ცილის შეზღუდვა ავადობის დროს აუცილებელი არ არის, თუმცა ზოგ შემთხვევაში შეიძლება ჰქონდეს დადებითი ეფექტი. სიცხის დამწვევი პრეპარატების მიღება აუცილებელია მხოლოდ მაღალი ცხელების დროს. მედიკამენტების მიღება რეკომენდებულია, თუ ის არ შეიცავს ასპარტამს. მნიშვნელოვანია განხორციელდეს გეგმიური ვაქცინაცია, ვაქცინაციის ეროვნული კალენდრის მიხედვით.

რეკომენდაცია 39 - ავადობისას ფენილკეტონურიის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია ამინომჟავური ფორმულის და ნახშირწყლოვანი პროდუქტის მიღება, რათა შეფერხდეს სისხლში ფენილალანინის სწრაფი მატება.

8.9 პაციენტის მხარდაჭერა

ხანგრძლივი და მკაცრი დიეტის ფონზე შეიძლება გაჩნდეს სხვადასხვა ტიპის კვებითი პრობლემები. აღნიშნული სტრესულია როგორც პაციენტისთვის, ასევე, მისი მშობლებისთვის. აღნიშნული პრობლემები უფრო მეტად დამახასიათებელია მცირეწლოვან ბავშვებში. კვებითი ნეოფობია ასევე მეტად დამახასიათებელია ფენილკეტონურიით დაავადებული პაციენტებისათვის, ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით. ადრეულ ასაკში ჩარევა, ფსიქოლოგის დახმარება მნიშვნელოვანია ასეთ პრობლემებთან გამკლავებისთვის. სტრატეგია, რომელიც გამოიყენება კვებითი პრობლემების დროს, დამყარებულია პოზიტიური როლის შესრულებაზე მზრუნველისგან, რომლის დროსაც აუცილებელია ახალი საკვების გასინჯვა და კვებითი ქცევის ჩამოყალიბება. აღწერილია მრავალი შემთხვევა, როდესაც ბავშვები უარს ამბობენ ამინომჟავური ფორმულის მიღებაზე. კვლევამ აჩვენა, რომ ეს პრობლემა აღნიშნებოდა პაციენტების 50%-ს, იმის მიუხედავად, რომ ეს პაციენტები ამინომჟავურ ფორმულას იღებდნენ ახალშობილობის პერიოდიდან. მოზარდებსა და ზრდასრულებში კვებითი პრობლემები შედარებით იშვიათია. მნიშვნელოვანია მკურნალობის კურსის დროს პაციენტს ჰქონდეს მუდმივი მხარდაჭერა თავისი მკურნალი ექიმისგან.

რეკომენდაცია 40 - ჯანდაცვის სპეციალისტის მხარდაჭერა აუცილებელია მთელი ცხოვრების განმავლობაში, რათა პაციენტმა შეძლოს დაბალცილიანი დიეტის და ჯანმრთელი კვების შენარჩუნება.

8.10 სპეციფიურ პაციენტთა ჯგუფების მკურნალობა

8.10.1 დაგვიანებული დიაგნოზი და არანამკურნალები ფენილკეტონური

არსებობს სხვადასხვა დეფინიცია, რომელიც აღწერს არანამკურნალეზ ფენილკეტონურიას. ყველაზე რელევანტურია გვიან დიაგნოსტირებული და არანამკურნალეზი შემთხვევები. გვიან დიაგნოსტირებული შემთხვევა არის, როდესაც დიაგნოზი დასმულია 3 თვიდან 7 წლამდე ასაკში. არანამკურნალეზი ეწოდება პაციენტს თუ სიცოცხლის პირველი 7 წლის განმავლობაში არ ჩატარებია მკურნალობა. არსებობს დაავადების მრავალი არანამკურნალეზი და გვიან დიაგნოსტირებული შემთხვევები, პაციენტთა მიგრაციის და ასევე სკრინინგის არარსებობის ან სკრინინგში გაპარული შემთხვევების გამო. ზოგიერთ შემთხვევაში დიაგნოზი ისმება ზრდასრულ ასაკში, პაციენტებში, რომელთაც გააჩნიათ ნევროლოგიური ანამნეზი.

8.10.2 გვიან დიაგნოსტირებული ფენილკეტონურია

გვიან დიაგნოსტირებულ პაციენტებში დაბალცილიანი დიეტოთერაპია არის ძალიან ეფექტური, რადგან შეიძლება გამოიწვიოს გონებრივი განვითარების გაუმჯობესება. პროცესის გაუმჯობესება უფრო ხშირია პაციენტებში 4-6წ ასაკში. ზოგიერთ შემთხვევაში გაუმჯობესება ასევე აღინიშნებოდა 8 წლის და უფრო მეტი ასაკის ბავშვებში.

8.10.3 არანამკურნალეზი ფენილკეტონურია

არანამკურნალეზ პაციენტებს, რომელთაც აქვთ მწვავე გონებრივი შეფერხება შეიძლება ჰქონდეთ დადებითი შედეგი დიეტოთერაპიაზე გადაყვანისას. არსებობს მრავალი კვლევა რომელიც აღწერს სხვადასხვა სიმპტომების ცვლილებებს დიეტოთერაპიის შემდგომ, თუმცა დედებითი დინამიკა ყველა პაციენტში ნაწილობრივ არ არის. განსაკუთრებულად გაუმჯობესდება მოტორული ფუნქცია და ქცევითი თავისებურება. აღინიშნება ასევე ყურადღების გაუმჯობესება. აღინიშნება როგორც პოზიტიური ასევე ნეგატიური სიმპტომები, როგორცაა ხასიათის ცვლილება, ჰიპერაქტიურობა, წონის ცვლილება, გულისრევა და პირღებინება. პაციენტის მკურნალობა ასევე ამცირებს პაციენტის მოვლის ხარჯებს, ნაკლები ჰოსპიტალიზაციის და სხვადასხვა ხარჯების არარსებობის გამო.

8.10.4 დიეტოთერაპია და მონიტორინგი არანამკურნალეზი და გვიან დიაგნოსტირებული დაავადების დროს

სანამ დაიწყება დიეტოთერაპიის ინიციაცია, აუცილებელია, ინდივიდუალური მიდგომა პაციენტთან და მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობის გათვალისწინება, განსაკუთრებით თუ მას აქვს გონებრივი განვითარების შეფერხება და ქცევითი პრობლემები. არანამკურნალეზ პაციენტებში დიეტოთერაპია უნდა დაიწყოს ზედამხედველობის ქვეშ. მეურვემ უნდა გაითვალისწინოს დიეტის სირთულეები და სიმკაცრე. მეურვეს ასევე უნდა განემარტოს დიეტოთერაპიის პოზიტიური მხარეები. დიეტოთერაპიის მენეჯმენტს სჭირდება მონიტორინგი, რადგან მოხდეს ფ.ა., საერთო ცილის, მიკრონუტრიენტების და კალორიების ადეკვატური მიღება. ასევე აუცილებელია ამინომჟავურ ფორმულასთან მიჩვევის პროცესი. ზოგიერთ შემთხვევაში გასათვალისწინებელია, რომ დიეტოთერაპიის ფონზე შეიძლება განვითარდეს პაციენტის აგრესიულობა და კრუნჩხვები. პაციენტის ქცევის წინასწარ დადგენა შეუძლებელია. ქცევის ცვლილებები შეიძლება განვითარდეს დიეტის რამდენიმე კვირასა თუ თვეში. დიეტის შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილება

მიიღება მხოლოდ 6 თვის შემდეგ გაუმჯობესების არარსებობის შემთხვევაში. მკურნალობის პროცესში ფ.ა. მონიტორინგი რეკომენდებულია ყოველკვირეულად. სამიზნე ფ.ა. დონე სისხლში, იქამდე არანამკურნალებ პაციენტებში, არის <600მკმოლ/ლ.

რეკომენდაცია 41 - რადგან გვიან დიაგნოსტირებული და არანამკურნალები ფენილკეტონურია იწვევს ნევროლოგიურ სიმპტომატიკას, კრუნჩხვას და გონებრივი განვითარების შეფერხებას ბავშვებსა და მოზარდებში, აუცილებელია ნებისმიერი ასეთი სიმპტომის არსებობისას დიაგნოსტიკური ტესტების ჩატარება, რომ გამოირიცხოს ფენილკეტონურია.

რეკომენდაცია 42 - გვიან დიაგნოსტირებული ფენილკეტონურიის შემთხვევაში აუცილებელია მკურნალობა, რათა ფ.ა. მაჩვენებელი სისხლში იყოს ნორმაში. მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში.

არანამკურნალებ შემთხვევაში აუცილებელია მკურნალობის და მისი ბენეფიტების შესახებ ინფორმაციის მიწოდება, მაგრამ მკურნალობის ინიციაციისათვის აუცილებელია ინდივიდუალური და პერსონალიზირებული მიდგომა.

8.11 უწყვეტი მკურნალობა და დიეტოთერაპია

ქრონიკული დაავადებებისათვის დამახასიათებელია პაციენტის მიერ მკურნალობის კურსის შეწყვეტა. მკურნალობის მნიშვნელობის ცოდნა და ამის თაობაზე ინფორმაციის მიწოდება პაციენტებისთვის უზრუნველყოფს მკურნალობის კურსის შენარჩუნებას. ინფორმაციის მიწოდება შესაძლებელია კონსულტაციით და სხვადასხვა სოციალური პროგრამით, საზაფხულო სკოლების მოწყობით, თუმცა ეს არ აუმჯობესებს მეტაბოლურ კონტროლს და მკურნალობის შეუწყვეტლად მიმდინარეობას. მოტივაცია შეიძლება იყოს უფრო მეტად ეფექტური, ვიდრე განათლება.

რეკომენდაცია 43 - რათა პაციენტმა არ შეწყვიტოს მკურნალობის კურსი, აუცილებელია როგორც ცოდნის ამაღლება, ასევე მოტივაცია.

რეკომენდაცია 44 - პაციენტებში <12წ, როდესაც >50% შემთხვევაში ფ.ა. რაოდენობა არ არის ნორმის ფარგლებში 6 თვის განმავლობაში აუცილებელია:

- 1) უნდა გაიზარდოს ფ.ა. განსაზღვრის სიხშირე და პაციენტების ვიზიტები კლინიკაში;
- 2) ფსიქოლოგის და სოციალური მუშაკის ჩართვა;
- 3) შეიძლება განხილულ იქნას პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია.

თუ პაციენტს 100% შემთხვევაში არ აქვს ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი სისხლში 6 თვის განმავლობაში, პაციენტი არ იცავს დიეტოთერაპიას და არ მოდის ვიზიტზე ექიმთან, მაშინ აუცილებელია სოციალური სერვისების და ბავშვის უფლებების დაცვის სპეციალისტის ჩართვა.

8.12 ფარმაკოლოგიური მკურნალობა

8.12.1 BH4 მკურნალობა

BH4 გამოიყენება ფენილკეტონურიით დაავადებულთა კონკრეტული ჯგუფის სამკურნალოდ. ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას ფერმენტის მაღალი რეზიდუალური აქტივობის მქონე პაციენტებში მკურნალობა მეტად შედეგიანია. BH4 ზოგიერთ ევროპულ ქვეყანაში რეგისტრირებული არ არის. კვლევებმა აჩვენა რომ BH4 მკურნალობა ეფექტურია სისხლში ფ.ა. რაოდენობის შემცირებისთვის, იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ პასუხი BH4 მკურნალობაზე. იგივე შედეგი იყო BH4 ხანგრძლივი მკურნალობის დროს. მნიშვნელოვანია ასევე სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში. BH4 მკურნალობის ხარჯთეფექტურობა დადგენილი არ არის, რადგან უცილო პროდუქტები და ამინომჟავური ფორმულის მოხმარება მაინც საჭიროა. BH4 მიმართ დადებითი პასუხი განისაზღვრება ბუნებრივი ცილის მიმართ 100%-ით ტოლერანტობის მატებით, სისხლში ფენილალანინის ნორმალური მაჩვენებლის შენარჩუნების ფონზე. ასევე BH4 მიმართ დადებითი პასუხი არის გაუმჯობესებული მეტაბოლური კონტროლი >75%-ით და სისხლში ფ.ა. დონე რჩება ნორმაში ბუნებრივი ცილის მოხმარების შემცირების გარეშე. BH4 დანიშვნა ხდება მხოლოდ დადასტურებული დადებითი პასუხის შემთხვევაში პრეპარატის მიმართ. თუ მკურნალობის პერიოდში გაუმჯობესება არ არის, მაშინ აუცილებელია პრეპარატის მოხსნა.

რეკომენდაცია 45 - ფენილალანინ-ჰიდროქსილაზას უკმარისობის მქონე პაციენტებს, რომელთაც აქვთ დადებითი პასუხი BH4 მკურნალობაზე, გამოუვლინდებათ ფ.ა. მიმართ მაღალი ტოლერანტობა და გაუმჯობესებული მეტაბოლური კონტროლი.

რეკომენდაცია 46 - BH4 მკურნალობა ითვლება ეფექტურად, თუ ბუნებრივი ცილის მიმართ ტოლერანტობა იზრდება 100%-ით, სისხლში ნორმალური ფ.ა. ფონზე, ან გაუმჯობესებული მეტაბოლური ფუნქციის მიღწევისას (>75% შემთხვევებში ფ.ა. ნორმალური მაჩვენებელი).

8.12.2. BH4 მკურნალობა და ორსულობა

მედიკამენტების კლინიკური კვლევა ორსულობისას არაეთიკურია, შესაბამისად ცნობები არასაკმარისია ორსულობისას BH4 გამოყენების. არ არსებობს კვლევა და BH4 დოზირების შესახებ ინფორმაცია ორსულობისას. სხვადასხვა კვლევებმა, რომელშიც ორსულები ჩასახვამდე და ორსულობისას იღებდნენ BH4-ის დოზას 3-17მგ/კგ სხეულის წონაზე, არ გამოავლინა ნაყოფის რაიმე პათოლოგია. ასევე გამოვლინდა, რომ BH4-ით ნამკურნალები პაციენტების ახალშობილებს ჰქონდა უკეთესი ჯანმრთელობის მდგომარეობა. BH4-ით მკურნალობა შესაძლებელია გაგრძელდეს ორსულობაშიც, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი არის მკურნალობაზე დადასტურებულად დადებითი პასუხის მქონე. BH4-ზე დადებითი პასუხის პოტენციურობა ვლინდება გენოტიპირებით და BH4-ით დატვირთვის ტესტით.

რეკომენდაცია 47 - თუ პაციენტს უჭირს სამიზნე ფ.ა. რაოდენობის მიღწევა სისხლში ჩასახვამდე და ორსულობისას, აუცილებელია განხილული იყოს პაციენტთან BH4 გამოყენება.

8.12.3 BH4-ით დატვირთვის ტესტი და მკურნალობა

მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია პაციენტის შეფასება, არის თუ არა BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონე. ამის გარკვევა შესაძლებელია პაციენტის გენოტიპირებით ან BH4-ით დატვირთვის ტესტით. ყველა პაციენტი, გარდა პაციენტებისა, რომელთაც აქვთ 2 მუტაცია ნულოვანი ტოლერანტობით, შეიძლება გაიტესტოს BH4-ზე. მოკლევადიანი ტესტირება გრძელდება 48 საათი ევროპაში და 28 დღე ამერიკაში, რადგან დადებითი პასუხი მკურნალობაზე შეიძლება განვითარდეს დატვირთვიდან რამდენიმე კვირაში ან ზოგჯერ თვეში. 24 საათიანი ტესტი ახალშობილებში გამოავლენს როგორც მკურნალობაზე პასუხს, ასევე BH4-ის ნაკლებობას. >30%-იანი ფ.ა. შემცირება სისხლში განიხილება როგორც დადებითი პასუხი. ტესტის ჩატარებისას აუცილებელია პაციენტის ინდივიდუალური თვისებების გათვალისწინება, განსაკუთრებით პაციენტებში, რომელთაც აქვთ დაბალი ფ.ა., საწყისი სამკურნალო დოზა არის 10-20მგ/კგ. დოზის დაზუსტებას შეიძლება დასჭირდეს ხანგრძლივი პერიოდი. BH4-ით მკურნალობისას ხდება ბუნებრივი ცილის მატება და ეტაპობრივად ამინომჟავური ფორმულის დაკლება. ბოლო ნაბიჯია BH4 დოზის მინიმალურამდე დაწევა, ისე რომ ფ.ა. რაოდენობა სისხლში დარჩეს ნორმის ფარგლებში. ბუნებრივი ცილების მატება უნდა მოხდეს ექსკლუზიურად, არაცხოველური ცილების ხარჯზე.

რეკომენდაცია 48 - მნიშვნელოვანია, ყველა პაციენტს მიეცეს საშუალება, იცოდეს როგორი იქნება მისი მკურნალობის პასუხი BH4-ის მიმართ. თუ პაციენტს გენოტიპირებით გამოუვლინდა 2 მუტაცია, რომელთაც აქვთ ნულოვანი ტოლერანტობა ფ.ა. მიმართ, ამ შემთხვევაში BH4-ით ტესტირება მოწოდებული არ არის. თუ პაციენტს აქვს 2 მუტაცია, რომელიც ითვლება BH4-ით მკურნალობაზე დადებითი პასუხის მქონედ, მაშინ აუცილებელია დატვირთვის ტესტის ჩატარება.

რეკომენდაცია 49 - BH4-ით დატვირთვის ტესტი კეთდება იმისთვის, რომ გამოვლინდნენ პაციენტები, რომელთაც ექნებათ დადებითი პასუხი მკურნალობაზე. BH4-ზე ტესტირება ხდება ფ.ა. განსაზღვრით ერთჯერადი BH4-ის დოზის მიღების შემდეგ (20მგ/კგ). ტესტირება უნდა იყოს 48 საათიანი, მეორე დოზას პაციენტი მიიღებს 24 საათში. ახალშობილებში ტესტირება უნდა მოხდეს დიაგნოზის დადასტურებისთანავე, მაგრამ არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს, რადგან თავიდან ავიცილოთ მკურნალობის დაწყების დაგვიანება.

9. მოსალოდნელი შედეგები

გაიდლაინის დანერგვა აუცილებელია დაავადების ეფექტური მართვისთვის, რადგან გაიდლაინში გაწერილია ფენილკეტონურიის მართვა დაავადების დიაგნოსტიკებიდან პაციენტის სიცოცხლის ბოლომდე. ასევე მისი გამოყენება გახდის ხარჯთეფექტურს და სტანდარტიზებულს დაავადების მართვას. გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ფენილკეტონურია წარმოადგენს ქრონიკულ მემკვიდრულ დაავადებას და მისი მართვა გრძელდება მთელი ცხოვრების განმავლობაში, ამიტომ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია გაიდლაინი იყოს ორიენტირებულია როგორც პაციენტის კეთილდღეობაზე და უწყვეტ მკურნალობაზე, ასევე იყოს ხარჯთეფექტური.

10. აუდიტის კრიტერიუმები

1. რამდენი პაციენტი დიაგნოსტირებული დაავადება ფენილკეტონურიით?

2. რამდენი პაციენტია დიაგნოსტირებული კეთილთვისებიანი ჰიპერფენილლანინემიით?
3. რეგისტრირებული პაციენტებიდან რამდენი მკურნალობს სახელმწიფო ფენილკეტონურიის პროგრამაში?
4. რამდენი პაციენტის დიაგნოსტიკა მოხდა სახელმწიფო სკრინინგის პროგრამით?
5. სკრინინგით გამოვლენილი საექვო შემთხვევების რამდენ პროცენტში გამოვლინდა დაავადება?
6. რამდენი დაგვიანებული და არანამკურნალები შემთხვევა გამოვლინდა 2003 წლის შემდეგ?
7. რამდენი პაციენტი აცხადებს უარს მკურნალობაზე?
8. რამდენი პაციენტი იღებს უფასოდ ამინომჟავურ ფორმულას?
9. რამდენ პაციენტს არ სჭირდება მკაცრი დიეტოთერაპია?
10. რამდენ პაციენტს აქვს ჩატარებული გენეტიკური კვლევა და დადასტურებული დიაგნოზი მოლეკულური მეთოდებით?
11. საშუალოდ რამდენი ორსულობა გვხვდება ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტთა ოჯახებში, რომლებიც უარს ამბობენ პრენატალურ დიაგნოსტიკაზე?
12. რამდენად ხშირია ფ.ა. მაღალი მაჩვენებელი ფენილკეტონურიით დაავადებულ პაციენტებში?
13. ფენილკეტონურიის სახელმწიფო პროგრამაში აღრიცხვაზე მყოფ რამდენ პაციენტს აღენიშნება გონებრივი განვითარების შეფერხება?

11. გაიდლაინის გადახედვის ვადები

გაიდლაინის გადახედვა და განახლება უნდა მოხდეს 3 წლის შემდეგ.

12. გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო რესურსი

გაიდლაინის დანერგვისთვის საჭირო ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი მოცემულია ცხრილში №1.

ცხრილი № 1 ადამიანური და მატერიალურ-ტექნიკური რესურსი

რესურსი	ფუნქციები/მნიშვნელობა	შენიშვნა
ადამიანური		
ექიმი გენეტიკოსი	კონსულტაცია დაავადების შესახებ კლინიკური შეფასება დიაგნოზის დადასტურება მკურნალობა მონიტორინგი ამინომჟავური ფორმულის რეცეპტის გაცემა დიეტოთერაპიის კონტროლი	სავალდებულო
	პაციენტის ნეიროკოგნიტური მონიტორინგი	სავალდებულო სასურველი

	ნეიროსონოსკოპიის პროცედურის ჩატარება და დასკვნის მომზადება	სასურველი
	ელექტროენცეფალოგრამის პროცედურის ჩატარება და დასკვნის მომზადება	სასურველი
ფსიქოლოგი	ძვლის სიმკვრივის დადგენა და დასკვნის მომზადება	
ნეიროსონოსკოპისტი		
ნევროლოგი		
რადიოლოგი		
ექთანი	სისხლის აღება და სხვადასხვა მანიპულაციების შესრულება პაციენტების ისტორიის მენეჯმენტი	სავალდებულო
რეგისტრატორი	პაციენტების რეგისტრაცია პაციენტების არღიცხვა	სასურველი
მენეჯერი/ადმინისტრატორი	გაიდლაინის დანერგვის ხელშეწყობა, დანერგვაზე მეთვალყურეობა; აუდიტის ჩატარება და შედეგების ანალიზი	სასურველი
მატერიალურ-ტექნიკური		
რისკის შეფასების სქემა	რისკის პროფილის შეფასება	სავალდებულო
ლაბორატორია	პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის შეფასება	სავალდებულო
სისხლის საერთო ანალიზი	პაციენტის ეფექტურობის მონიტორინგი	მკურნალობის სასურველი
შარდის საერთო ანალიზი		სასურველი
ფენილალანინის განსაზღვრა სისხლში		სავალდებულო
ცილა და ცილის ფრაქციების განსაზღვრა სისხლში		სასურველი
ფელინგის ტესტი შარდში		სასურველი

სადიაგნოსტიკო აღჭურვილობა	პაციენტის მდგომარეობის შეფასება მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგი	სასურველი
ელექტროენცეფალოგრაფია		სასურველი
ნეიროსონოსკოპია		სასურველი
ძვლისსიმკვრივის განსაზღვრა		სასურველი
პაციენტის ლებლო მასალები	საგანმანათ- პაციენტის ინფორმირება	სასურველი

13. რეკომენდაციები გაიდლაინის ადაპტირებისთვის ადგილობრივ დონეზე

გაიდლაინის ადაპტირებისთვის აუცილებელია შემდეგი ღონისძიებების განხორციელება:

- გაიდლაინის ელექტრონული ვერსიის განთავსება საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დავის სამინისტროს ვებ-გვერდზე (www.moh.gov.ge);
- გაიდლაინის ბეჭდური ვერსიის გავრცელება ჯანდაცვის სხვადასხვა რგოლის სპეციალისტებში;
- გაიდლაინის საფუძველზე უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამის შემუშავება და ჯანდაცვის პერსონალისთვის ტრენინგების ორგანიზება;
- გაიდლაინის პრაქტიკაში დანერგვის შეფასება კლინიკური აუდიტის საშუალებით.

14. გაიდლაინის ავტორები

დოდო აგლაძე - პედიატრიული ქირურგიის ცენტრის KidCo გენეტიკის დეპარტამენტის ექიმი-გენეტიკოსი, კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტის ონკოლოგიური გენეტიკის განყოფილების ხელმძღვანელი;

ლალი მარგველაშვილი - პედიატრიული ქირურგიის ცენტრის KidCo გენეტიკის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, ექიმი-გენეტიკოსი, ნუტრიციოლოგი;

ოლეგ ქვლივიძე - ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის პროფესორი, საქართველოს იმჟიათ და გენეტიკურ დაავადებათა ფონდის დირექტორი.

15. გამოყენებული ლიტერატურა

1. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–27.
2. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S86–9.
3. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*. 2011;104(Suppl):S2–9.
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):430–8.
5. Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2–3):99–109.
6. Ahring K, Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr*. 2009;28(3):231–6.
7. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):109–15.
8. van Spronsen FJ, Ahring KK, Gizewska M. PKU—what is daily practice in various centres in Europe? Data from a questionnaire by the scientific advisory committee of the European Society of Phenylketonuria and Allied Disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):58–64.
9. van Spronsen FJ. Phenylketonuria management from an European perspective: a commentary. *Mol Genet Metab*. 2010;100(2):107–
10. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(6):673–9.
11. Hagedorn TS, van Berkel P, Hammerschmidt G, Lhotakova M, Saludes RP. Requirements for a minimum standard of care for phenylketonuria: the patients' perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:191.
12. Weingarten S. Translating practice guidelines into patient care: guidelines at the bedside. *Chest*. 2000;118(2 Suppl):4S–7S.
13. Cabana MD, Kiyoshi-Teo H. The broader picture on guideline adherence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(6):593–4.
14. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.
15. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017.
16. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsborne D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):575–9.
17. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):179–86.
18. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med*. 1998;20(3):331–43.
19. Dhondt JL. Strategy for the screening of tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninaemic patients: 15-years experience. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(2):117–27.

20. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(6):963–73.
21. Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zacchello F, Burlina AB. A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr.* 1995; 126(3):401–5.
22. Bonafe L, Thony B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):269–77.
23. Niederwieser A, Ponzzone A, Curtius HC. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1985;8(Suppl 1):34–8.
24. Opladen T, Abu Seda B, Rassi A, Thony B, Hoffmann GF, Blau N. Diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency using filter paper blood spots: further development of the method and 5 years experience. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(3):819–26.
25. Cao YY, Qu YJ, Song F, Zhang T, Bai JL, Jin YW, et al. Fast clinical molecular diagnosis of hyperphenylalaninemia using next-generation sequencing based on a custom AmpliSeq panel and ion torrent PGM sequencing. *Mol Genet Metab.* 2014;113(4):261–6.
26. Trujillano D, Perez B, Gonzalez J, Tornador C, Navarrete R, Escaramis G, et al. Accurate molecular diagnosis of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficient hyperphenylalaninemias using high-throughput targeted sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(4):528–34.
27. Simaite D, Kofent J, Gong M, Ruschendorf F, Jia S, Arn P, et al. Recessive mutations in PCBD1 cause a new type of early-onset diabetes. *Diabetes.* 2014;63(10):3557–64.
28. Ferre S, de Baaij JH, Ferreira P, Germann R, de Klerk JB, Lavrijsen M, et al. Mutations in PCBD1 cause hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(3):574–86.
29. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW. Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Genet.* 2015;52(3):175–85.
30. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):71–9.
31. Pey AL, Stricher F, Serrano L, Martinez A. Predicted effects of missense mutations on native-state stability account for phenotypic outcome in phenylketonuria, a paradigm of misfolding diseases. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(5):1006–24.
32. Wettstein S, Underhaug J, Perez B, Marsden BD, Yue WW, Martinez A, et al. Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(3):302–9.
33. Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK, Messing DD, Woidy M, Pinkas D, et al. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Hum Mol Genet.* 2011;20(13):2628–41.
34. Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat.* 2008;29(1):167–75.
35. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, Bosch AM, Hollak CE, Rubio-Gozalbo E, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8: 103.
36. Trefz FK, Scheible D, Gotz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32(1):22–6.
37. Blaskovics ME, Schaeffler GE, Hack S. Phenylalaninaemia. Differential diagnosis. *Arch Dis Child.* 1974;49(11):835–43.

38. Guttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1980;280:1–80.
39. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Unit PKUF-u. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(5): 405–8.
40. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, Hoeksma M, Bosch AM, Mulder MF, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):27–31.
41. Guttler F, Guldborg P. The influence of mutations of enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S6–10.
42. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1990;65(5):472–8.
43. Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, Fuste E, Boix C, Sans A, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(7): 443–8.
44. Berlin CM LH, Hanley WB. Delayed increase in blood phenylalanine concentration in phenylketonuric children initially classified as mild hyperphenylalaninemia. 1995;4:35–9.
45. Schulze A, Mayatepek E, Hoffmann GF. Evaluation of 6-year application of the enzymatic colorimetric phenylalanine assay in the setting of neonatal screening for phenylketonuria. *Clin Chim Acta.* 2002;317(1–2):27–37.
46. van Spronsen FJ. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):651–6.
47. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1994;153(4):260–3.
48. Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1997;62((4):i-v):1–208.
49. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, Koch HG, Zschocke J, Hoffmann G, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res.* 2001;49(4):532–6.
50. Smith ML, Saltzman J, Klim P, Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *Am J Ment Retard.* 2000;105(2):69–80.
51. Widaman KF. Phenylketonuria in children and mothers: genes, environments, behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* 2009;18(1):48.
52. Fonnesebeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S, Lindegren ML, Reimschisel T. Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):757–66.
53. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1–2):63–70.
54. Azen CG, Koch R, Friedman EG, Berlow S, Coldwell J, Krause W, et al. Intellectual development in 12-year-old children treated for phenylketonuria. *Am J Dis Child.* 1991;145(1):35–9.
55. Cabalska B, Duczynska N, Borzymowska J, Zorska K, Koslacz-Folga A, Bozkowa K. Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1977;126(4):253–62.
56. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(1):29–34.
57. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and

- its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):59.
58. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. 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.* 2015;10(1):80.
59. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a metaanalysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):414–21.
60. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Moller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S44-S48.
61. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L, Cichy W, et al. Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(Suppl 2):S415–8.
62. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:25.
63. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, et al. Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):449–54.
64. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child.* 2007;92(3):213–8.
65. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(5):333–46.
66. Daelman L, Sedel F, Tourbah A. Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood. *Rev Neurol.* 2014;170(4):280–7.
67. Anwar MS, Waddell B, O'Riordan J. Neurological improvement following reinstatement of a low phenylalanine diet after 20 years in established phenylketonuria. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
68. Rubin S, Piffer AL, Rougier MB, Delyfer MN, Korobelnik JF, Redonnet-Vernhet I, et al. Sight-threatening phenylketonuric encephalopathy in a young adult, reversed by diet. *JIMD Rep.* 2013;10:83–5.
69. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S82–6.
70. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):165–71.
71. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet? *Acta Paediatr.* 2003;92(12):1474–8.
72. van Spronsen FJ, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V. Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in earlytreated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S45-51.
73. Perez-Duenas B, Valls-Sole J, Fernandez-Alvarez E, Conill J, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol.* 2005;252(11):1328–34.
74. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab.* 2011;104 Suppl:S26-30.

75. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mutze U, Kiener C, et al. PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(1):119–24.
76. Gokmen H, Ozel KA, Bélanger-Quintana A. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:483–6.
77. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch E, Donald S, Adam S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(Suppl 1):1–6.
78. MacDonald A, Ahring K, Almeida MF, Belanger-Quintana A, Blau N, Burlina A, et al. The challenges of managing coexistent disorders with phenylketonuria: 30 cases. *Mol Genet Metab.* 2015.
79. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:17.
80. Donati A, Vincenzi C, Tosti A. Acute hair loss in phenylketonuria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(5):613–5.
81. Pode-Shakked B, Shemer-Meiri L, Harmelin A, Stettner N, Brenner O, Abraham S, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S66–70.
82. van Spronsen FJ, van Rijn M, van Dijk T, Smit GP, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Plasma phenylalanine and tyrosine responses to different nutritional conditions(fasting/postprandial) in patients with phenylketonuria: effect of sample timing. *Pediatrics.* 1993;92(4):570–3.
83. De Silva V, Oldham CD, May SW. L-phenylalanine concentration in blood of phenylketonuria patients: a modified enzyme colorimetric assay compared with amino acid analysis, tandem mass spectrometry, and HPLC methods. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(9):1271–9.
84. Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med.* 2007;9(11):761–5.
85. Wibrand F. A microplate-based enzymatic assay for the simultaneous determination of phenylalanine and tyrosine in serum. *Clin Chim Acta.* 2004;347(1–2):89–96.
86. Mo XM, Li Y, Tang AG, Ren YP. Simultaneous determination of phenylalanine and tyrosine in peripheral capillary blood by HPLC with ultraviolet detection. *Clin Biochem.* 2013;46(12):1074–8.
87. Groselj U, Murko S, Zerjav Tansek M, Kovac J, Trampus Bakija A, Repic Lampret B, et al. Comparison of tandem mass spectrometry and amino acid analyzer for phenylalanine and tyrosine monitoring—implications for clinical management of patients with hyperphenylalaninemia. *Clin Biochem.* 2015; 48(1–2):14–8.
88. Holub M, Tuschl K, Ratschmann R, Strnadova KA, Muhl A, Heinze G, et al. Influence of hematocrit and localisation of punch in dried blood spots on levels of amino acids and acylcarnitines measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2006;373(1–2):27–31.
89. Kand'ar R, Zakova P. Determination of phenylalanine and tyrosine in plasma and dried blood samples using HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2009;877(30):3926–9.
90. Lawson AJ, Bernstone L, Hall SK. Newborn screening blood spot analysis in the UK: influence of spot size, punch location and haematocrit. *J Med Screen.* 2016;23(1):7–16.
91. Prinsen HC, Holwerda-Loof NE, de Sain-van der Velden MG, Visser G, Verhoeven-Duif NM. Reliable analysis of phenylalanine and tyrosine in a minimal volume of blood. *Clin Biochem.* 2013;46(13–14):1272–5.
92. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci C, Levi G, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):115–25.

93. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(6):697–712.
94. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, van Spronsen FJ. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr.* 2014;164(4):895–9. e2
95. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(2):91–101.
96. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):177–82.
97. Bick U, Ullrich K, Stober U, Moller H, Schuierer G, Ludolph AC, et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr.* 1993;152(12):1012–20.
98. Kono K, Okano Y, Nakayama K, Hase Y, Minamikawa S, Ozawa N, et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology.* 2005;236(2):630–6.
99. Lou HC, Toft PB, Andresen J, Mikkelsen I, Olsen B, Guttler F, et al. An occipito-temporal syndrome in adolescents with optimally controlled hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis.* 1992;15(5):687–95.
100. Manara R, Burlina AP, Citton V, Ermani M, Vespignani F, Carollo C, et al. Brain MRI diffusion-weighted imaging in patients with classical phenylketonuria. *Neuroradiology.* 2009;51(12):803–12.
101. Sanayama Y, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohura T, Sakamoto O, Ito T, et al. Experimental evidence that phenylalanine is strongly associated to oxidative stress in adolescents and adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;103(3):220–5.
102. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188–200.
103. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW. Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):412–7.
104. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Phenylketonuria: plasma phenylalanine responses to different distributions of the daily phenylalanine allowance over the day. *Pediatrics.* 1996;97(6 Pt 1):839–44.
105. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S. Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1–2):17–20.
106. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):445–51.
107. Vilaseca MA, Lambruschini N, Gomez-Lopez L, Gutierrez A, Fuste E, Gassio R, et al. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):60–6.
108. Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, Furtado LV, Longo N. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(4):963–71.
109. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):418–23.

110. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet.* 2009;75(2):169–74.
111. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. A preliminary investigation of the role of the phenylalanine:tyrosine ratio in children with early and continuously treated phenylketonuria: toward identification of "safe" levels. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(1):57–65.
112. Sharman R, Sullivan K, Young RM, McGill J. Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene.* 2012;504(2):288–91.
113. Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-totyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Dev.* 2001;72(6):1637–52.
114. van Spronsen FJ, van Dijk T, Smit GP, van Rijn M, Reijngoud DJ, Berger R, et al. Large daily fluctuations in plasma tyrosine in treated patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(6):916–21.
115. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):627–37.
116. Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A, Feillet F, Muntau AC, Belanger- Quintana A, et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):119–27.
117. Mutze U, Roth A, Weigel JF, Beblo S, Baerwald CG, Buhrdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):701–9.
118. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):42–8.
119. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger- Quintana A, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S1–5.
120. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Belanger-Quintana A, MacDonald A, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S6–17.
121. Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT, Schoonheydt W, Austin V. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Lancet.* 1993;342(8877):997.
122. Lee P, Smith I, Piesowicz A, Brenton D. Spastic paraparesis after anaesthesia. *Lancet.* 1999;353(9152):554.
123. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificacao AC, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res.* 2008;28(3):208–11.
124. Prochazkova D, Jarkovsky J, Vinohradska H, Konecna P, Machacova L, Dolezel Z. Controlled diet in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia may cause serum selenium deficiency in adult patients: the Czech experience. *Biol Trace Elem Res.* 2013;154(2):178–84.
125. Arnold GL, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(1):65–70.
126. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: a population at risk for iron-deficiency anaemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):140–3.

127. Wiig I, Motzfeldt K, Loken EB, Kase BF. Nutritional consequences of adhering to a low phenylalanine diet for late-treated adults with PKU : low Phe diet for adults with PKU. *JIMD Rep.* 2013;7:109–16.
128. Miranda da Cruz BD, Seidler H, Widhalm K. Iron status and iron supplementation in children with classical phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(5):531–6.
129. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema MR, Reijngoud DJ, van Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab.* 2011;102(1):13–7.
130. Stolen LH, Lilje R, Jorgensen JV, Bliksrud YT, Almaas R. High dietary folic acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2014;13:83–90.
131. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, El-Hajj Fuleihan G, Kecskemethy HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):225–42.
132. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57.
133. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):875–80.
134. Greeves LG, Carson DJ, Magee A, Patterson CC. Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1997;86(3):242–4.
135. Perez-Duenas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr.* 2002;91(8):899–904.
136. Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1999;88(12):1348–51.
137. Miras A, Boveda MD, Leis MR, Mera A, Aldamiz-Echevarria L, Fernandez- Lorenzo JR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab.* 2013;108(3):149–54.
138. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, Sanayama Y, Takayanagi M, Ohura T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(6):737–43.
139. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(2):202–8.
140. Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A, Spada M. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):345–50.
141. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Pludowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(2):236–44.
142. Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadesso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):425–30.
143. Solverson P, Murali SG, Litscher SJ, Blank RD, Ney DM. Low bone strength is a manifestation of phenylketonuria in mice and is attenuated by a glycomacropptide diet. *PLoS One.* 2012;7(9):e45165.
144. Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S3–9.
145. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab.* 2014;112(2):87–122.

146. Peng H, Peck D, White DA, Christ SE. Tract-based evaluation of white matter damage in individuals with early-treated phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(2):237–43.
147. Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):125–31.
148. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet*. 1994;344(8915): 87–90.
149. Hood A, Antenor-Dorsey JA, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, et al. Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2015;114(1):19–24.
150. Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, et al. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):209–16.
151. Pietz J, Kreis R, Schmidt H, Meyding-Lamade UK, Rupp A, Boesch C. Phenylketonuria: findings at MR imaging and localized in vivo H-1 MR spectroscopy of the brain in patients with early treatment. *Radiology*. 1996; 201(2):413–20.
152. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain*. 1993;116(Pt 4):811–21.
153. White DA, Connor LT, Nardos B, Shimony JS, Archer R, Snyder AZ, et al. Age-related decline in the microstructural integrity of white matter in children with early- and continuously-treated PKU: a DTI study of the corpus callosum. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S41–6.
154. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JP. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr*. 1995;127(2):251–5.
155. White DA, Antenor-Dorsey JA, Grange DK, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):213–7.
156. Battistini S, De Stefano N, Parlanti S, Federico A. Unexpected white matter changes in an early treated PKU case and improvement after dietary treatment. *Funct Neurol*. 1991;6(2):177–80.
157. Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl BD, Rylance G, Davidson DC, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet*. 1990;336(8715):602–5.
158. Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):267–71.
159. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3): 231–4.
160. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S47–51.
161. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1):S22–32.
162. Liemburg GB, Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, Bosch AM, et al. Is BRIEF a useful instrument in day to day care of patients with phenylketonuria? *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):425–30.
163. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B, Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr*. 2002;140(5):516–21.
164. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U. Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5): 767–72.

165. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S49-56.
166. Cotugno G, Nicolo R, Cappelletti S, Goffredo BM, Dionisi Vici C, Di Ciommo V. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):1144-9.
167. Engelen V, Detmar S, Koopman H, Maurice-Stam H, Caron H, Hoogerbrugge P, et al. Reporting health-related quality of life scores to physicians during routine follow-up visits of pediatric oncology patients: is it effective? *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(5):766-74.
168. Takeuchi EE, Keding A, Awad N, Hofmann U, Campbell LJ, Selby PJ, et al. Impact of patient-reported outcomes in oncology: a longitudinal analysis of patient-physician communication. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2910-7.
169. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):714-24.
170. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1521-6.
171. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, et al. Follow-up results on monitoring and discussing healthrelated quality of life in adolescent diabetes care: benefits do not sustain in routine practice. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(3):175-81.
172. Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, Nicolo R, Bernabei SM, Caviglia S, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(6):392-8.
173. Hendriks MM, van der Schot LW, Slijper FM, Huisman J, Kalverboer AF. Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *Eur J Pediatr.* 1994;153(11):832-5.
174. Jusiene R, Kucinskas V. Familial variables as predictors of psychological maladjustment in Lithuanian children with phenylketonuria. *Med Sci Monit.* 2004;10(3):CR102-7.
175. Weglage J, Grenzebach M, Pietsch M, Feldmann R, Linnenbank R, Denecke J, et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(5):487-96.
176. Wu W, Sheng D, Shao J, Zhao Z. Mental and motor development and psychosocial adjustment of Chinese children with phenylketonuria. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(7):441-7.
177. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CE, et al. Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S57-61.
178. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria register. *J Pediatr.* 1988;112(3):403-8.
179. Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, Rupp A. Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:108-10.
180. Sullivan JE. Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria. *J Pediatr Psychol.* 2001;26(8):477-84.
181. Weglage J, Funders B, Ullrich K, Rupp A, Schmidt E. Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S101-4.

182. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orłowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):137–43.
183. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015; 114(3):415–24.
184. Baieli S, Pavone L, Meli C, Fiumara A, Coleman M. Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord.* 2003;33(2):201–4.
185. Sirtori LR, Dutra-Filho CS, Fitarelli D, Sitta A, Haeser A, Barschak AG, et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1740(1):68–73.
186. Lombeck I, Jochum F, Terwolbeck K. Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(Suppl 1):S140–4.
187. Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CA, et al. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31(3):429–36.
188. Donlon JSC, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine Hydroxylase deficiency. In: BA VD, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Scriver CR, Sly WS, Bunz F, Gibson KM, Mitchell G, editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1–14.
189. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle.* 2010;68(2):58–69.
190. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):331–7.
191. Rohde C, Mutze U, Weigel JF, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(5):633–8.
192. Acosta PB, Wenz E, Williamson M. Nutrient intake of treated infants with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(2):198–208.
193. Burlina A, Blau N. Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):40–5.
194. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Belanger- Quintana A, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1881–8.
195. van Rijn M, Hoeksma M, Sauer PJ, Modderman P, Reijngoud DJ, vanSpronsen FJ. Adult patients with well-controlled phenylketonuria tolerate incidental additional intake of phenylalanine. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(2):94–100.
196. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:66–7.
197. Kindt E, Motzfeldt K, Halvorsen S, Lie SO. Protein requirements in infants and children: a longitudinal study of children treated for phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(5):778–85.
198. Macdonald A, Davies P, Daly A, Hopkins V, Hall SK, Asplin D, et al. Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria? *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(4):351–8.
199. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):747–56.
200. MacDonald A. Diet and compliance in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl 2):S136–41.

201. Yi SH, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD004731.
202. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;935:1–265. back cover
203. FAO. Dietary protein quality evaluation in human nutrition. Report of an FAO Expert Consultation, 2013. From a meeting on 31–2 April, 2011. Auckland, New Zealand. FOA Food and Nutrition Paper 92. 2013.
204. van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inher Metab Dis.* 2009;32(1):46–51.
205. Acosta PB, Trahms C, Wellman NS, Williamson M. Phenylalanine intakes of 1-to 6-year-old children with phenylketonuria undergoing therapy. *Am J Clin Nutr.* 1983;38(5):694–700.
206. Acosta PB, Yannicelli S, Marriage B, Mantia C, Gaffield B, Porterfield M, et al. Nutrient intake and growth of infants with phenylketonuria undergoing therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(3):287–91.
207. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(9):1167–73.
208. Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J, Vitoria I, et al. Tetrahydrobiopterin therapy vs phenylalanine-restricted diet: impact on growth in PKU. *Mol Genet Metab.* 2013;109(4):331–8.
209. Allen JR, Baur LA, Waters DL, Humphries IR, Allen BJ, Roberts DC, et al. Body protein in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50(3):178–86.
210. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr.* 2002;141(2):243–6.
211. Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):480–4.
212. Dhondt JL, Largilliere C, Moreno L, Farriaux JP. Physical growth in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 1995;18(2):135–7.
213. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2003;26(1):1–11.
214. Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(6):845–54.
215. Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(5):694–9.
216. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimaraes JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab.* 2013;110 Suppl:S40-3.
217. Schaefer F, Burgard P, Batzler U, Rupp A, Schmidt H, Gilli G, et al. Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1994;83(5):534–41.
218. van Spronsen FJ, Verkerk PH, van Houten M, Smit GP, van der Meer SB, Bakker HD, et al. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU steering committee. *Acta Paediatr.* 1997;86(8):816–8.

219. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The national PKU steering committee. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):114–8.
220. Weglage J, Bramswig JH, Koch HG, Karassalidou S, Ullrich K. Growth in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1994;153(7):537–8.
221. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements, Report of a Joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 1985. Contract No.: WHO Technical Report Series 724
222. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Belanger Quintana A, Bigot S, et al. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: no uniformity of approach. *Mol Genet Metab*. 2015;115(1):17–22.
223. Acosta PB. Recommendations for protein and energy intakes by patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl 1):S121–4.
224. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37(1):1–17.
225. Gropper SS, Acosta PB. Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15(1):48–53.
226. Gropper SSS, J.L. Advanced nutrition and human metabolism, Wadsworth Cengage Learning. 2013. California, USA, pp California USA: Wadsworth, Cengage Learning; 2013.
227. Jones BJ, Lees R, Andrews J, Frost P, Silk DB. Comparison of an elemental and polymeric enteral diet in patients with normal gastrointestinal function. *Gut*. 1983;24(1):78–84.
228. Daenzer M, Petzke KJ, Bequette BJ, Metges CC. Whole-body nitrogen and splanchnic amino acid metabolism differ in rats fed mixed diets containing casein or its corresponding amino acid mixture. *J Nutr*. 2001;131(7):1965–72.
229. Monch E, Herrmann ME, Brosicke H, Schoffer A, Keller M. Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1996;155(Suppl 1):S115–20.
230. Metges CC, El-Khoury AE, Selvaraj AB, Tsay RH, Atkinson A, Regan MM, et al. Kinetics of L-[1-(13)C]leucine when ingested with free amino acids, unlabeled or intrinsically labeled casein. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(6):E1000–9.
231. Acosta PBMK. Nutritional Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism. In: Acosta PB, editor. *Nutritional Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Boston: Jones and Bartlett; 2010. p. 56.
232. Duran GP, Rohr FJ, Slonim A, Guttler F, Levy HL. Necessity of complete intake of phenylalanine-free amino acid mixture for metabolic control of phenylketonuria. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(12):1559–63.
233. MacDonald A, Chakrapani A, Hendriksz C, Daly A, Davies P, Asplin D, et al. Protein substitute dosage in PKU: how much do young patients need? *Arch Dis Child*. 2006;91(7):588–93.
234. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(4):319–26.
235. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):48–54.
236. Hidalgo IJ, Borchardt RT. Transport of a large neutral amino acid (phenylalanine) in a human intestinal epithelial cell line: Caco-2. *Biochim Biophys Acta*. 1990;1028(1):25–30.
237. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(2):153–8.

238. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria PKU). *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(6):732–8.
239. Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res*. 1998;23(5):635–44.
240. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1169–78.
241. Pratt OE. A new approach to the treatment of phenylketonuria. *J Ment Defic Res*. 1980;24(3):203–17.
242. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P, Kema IP, et al. Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in Phenylketonuria mice. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143833.
243. MacDonald ARG, Asplin D, Harris G, Booth IW. Abnormal feeding behaviours in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 1997;10:163–70.
244. Kilpatrick NM, Awang H, Wilcken B, Christodoulou J. The implication of phenylketonuria on oral health. *Pediatr Dent*. 1999;21(7):433–7.
245. Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, Daly A, MacDonald A. Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S64–7.
246. Gokmen-Ozel H, MacDonald A, Daly A, Hall K, Ryder L, Chakrapani A. Longterm efficacy of 'ready-to-drink' protein substitute in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(5):422–7.
247. Ievers-Landis CE, Hoff AL, Brez C, Cancilliere MK, McConnell J, Kerr D. Situational analysis of dietary challenges of the treatment regimen for children and adolescents with phenylketonuria and their primary caregivers. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(3):186–93.
248. Prince AP, McMurray MP, Buist NR. Treatment products and approaches for phenylketonuria: improved palatability and flexibility demonstrate safety, efficacy and acceptance in US clinical trials. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(4): 486–98.
249. MacDonald A, Lilburn M, Cochrane B, Davies P, Daly A, Asplin D, et al. A new, low-volume protein substitute for teenagers and adults with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(2):127–35.
250. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al. 'Ready to drink' protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):526–31.
251. Evans S, Daly A, Chahal S, MacDonald J, MacDonald A. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(4):427–33.
252. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL, Etzel MR, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32–9.
253. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA, et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1068–77.
254. MacLeod EL, Clayton MK, van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;100(4):303–8.
255. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O'Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):797–801.

256. MacDonald A. Diet and PKU [PHD]: University of Birmingham; 1999.
257. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012;107(4):659–63.
258. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2012;107(1–2):43–8.
259. McBurnie MA, Kronmal RA, Schuett VE, Koch R, Azeng CG. Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol.* 1991;18(4):357–68.
260. Garza C, Scrimshaw NS, Young VR. Human protein requirements: the effect of variations in energy intake within the maintenance range. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(3):280–7.
261. Illsinger S, Lucke T, Meyer U, Vaske B, Das AM. Branched chain amino acids as a parameter for catabolism in treated phenylketonuria. *Amino Acids.* 2005;28(1):45–50.
262. Todd KS, Butterfield GE, Calloway DH. Nitrogen balance in men with adequate and deficient energy intake at three levels of work. *J Nutr.* 1984; 114(11):2107–18.
263. Iyengar A, Narasinga Rao BS. Effect of varying energy and protein intake on nitrogen balance in adults engaged in heavy manual labour. *Br J Nutr.* 1979; 41(1):19–25.
264. Iyengar AK, Rao BS, Reddy V. Nitrogen balance in Indian preschool children receiving the safe level of protein at varying levels of energy. *Br J Nutr.* 1981;46(2):295–300.
265. Jackson AA, Golden MH, Byfield R, Jahoor F, Royes J, Soutter L. Whole-body protein turnover and nitrogen balance in young children at intakes of protein and energy in the region of maintenance. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1983;37(6):433–46.
266. Galli C, Agostoni C, Mosconi C, Riva E, Salari PC, Giovannini M. Reduced plasma C-20 and C-22 polyunsaturated fatty acids in children with phenylketonuria during dietary intervention. *J Pediatr.* 1991;119(4):562–7.
267. Rose HJ, White F, Macdonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J Hum Nutr Diet.* 2005;18(5): 395–400.
268. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Hanebutt FL. Omega-3 LC-PUFA supply and neurological outcomes in children with phenylketonuria (PKU). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(Suppl 1):S2–7.
269. Giovannini M, Agostoni C, Biasucci G, Rottoli A, Luotti D, Trojan S, et al. Fatty acid metabolism in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S132–5.
270. Poge AP, Baumann K, Muller E, Leichsenring M, Schmidt H, Bremer HJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocyte membrane lipids of children with phenylketonuria after controlled linoleic acid intake. *J Inher Metab Dis.* 1998;21(4):373–81.
271. Sanjurjo P, Perteagudo L, Rodriguez Soriano J, Vilaseca A, Campistol J. Polyunsaturated fatty acid status in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 1994;17(6):704–9.
272. Agostoni C, Masetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, et al. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr.* 2000;137(4):504–9.
273. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B. Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr.* 2007;150(5):479–84.
274. Cochrane B, Schwahn B, Galloway P, Robinson P, Gerasimidis K. A questionnaire survey on the usage of low protein staple foods by people with phenylketonuria in Scotland. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(6):533–41.

275. Weetch E, Macdonald A. The determination of phenylalanine content of foods suitable for phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*. 2006;19(3):229–36. and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):327–38.
277. Rohde C, Mutze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U, Thiery J, et al. Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(3):401–3.
278. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thony B, Blau N, et al. 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*. 2012;106(3):264–8.
279. MacDonald A, Depondt E, Evans S, Daly A, Hendriksz C, Chakrapani AA, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2–3):299–303.
280. Agostoni C, Verduci E, Massetto N, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Plasma long-chain polyunsaturated fatty acids and neurodevelopment through the first 12 months of life in phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(4): 257–61.
281. Banta-Wright SA, Shelton KC, Lowe ND, Knafl KA, Houck GM. Breast-feeding success among infants with phenylketonuria. *J Pediatr Nurs*. 2012;27(4):319–27.
282. Francis DEM SI. Breast-feeding regime for the treatment of infants with phenylketonuria. In: C. B, editor. *Applied Nutrition*. London: John Libbey; 1981. p. 82–83.
283. McCabe L, Ernest AE, Neifert MR, Yannicelli S, Nord AM, Garry PJ, et al. The management of breast feeding among infants with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12(4):467–74.
284. Motzfeldt K, Lilje R, Nylander G. Breastfeeding in phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(432):25–7.
285. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2003;162(5):323–6.
286. Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(4):451–62.
287. Trefz F, de Sonnevile L, Matthis P, Benninger C, Lanz-Englert B, Bickel H. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Hum Genet*. 1994;93(4):369–74.
288. Caballero B, Mahon BE, Rohr FJ, Levy HL, Wurtman RJ. Plasma amino acid levels after single-dose aspartame consumption in phenylketonuria, mild hyperphenylalaninemia, and heterozygous state for phenylketonuria. *J Pediatr*. 1986;109(4):668–71.
289. Koch R, Shaw KN, Williamson M, Haber M. Use of aspartame in phenylketonuric heterozygous adults. *J Toxicol Environ Health*. 1976;2(2):453–7.
290. Mackey SA, Berlin CM Jr. Effect of dietary aspartame on plasma concentrations of phenylalanine and tyrosine in normal and homozygous phenylketonuric patients. *Clin Pediatr*. 1992;31(7):394–9.
291. Stegink LD, Filer LJ Jr, Baker GL, Bell EF, Ziegler EE, Brummel MC, et al. Repeated ingestion of aspartame-sweetened beverage: effect on plasma amino acid concentrations in individuals heterozygous for phenylketonuria. *Metab Clin Exp*. 1989;38(1):78–84.
292. Stegink LD, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE, Tephly TR, Krause WL. Repeated ingestion of aspartame-sweetened beverages: further observations in individuals heterozygous for phenylketonuria. *Metab Clin Exp*. 1990;39(10): 1076–81.
293. Stegink LD, Koch R, Blaskovics ME, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric heterozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/kg body weight. *Toxicology*. 1981; 20(1):81–90.

294. Stegink LD, Wolf-Novak LC, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE, Krause WL, et al. Aspartame-sweetened beverage: effect on plasma amino acid concentrations in normal adults and adults heterozygous for phenylketonuria. *J Nutr.* 1987;117(11):1989–95.
295. Wolf-Novak LC, Stegink LD, Brummel MC, Persoon TJ, Filer LJ Jr, Bell EF, et al. Aspartame ingestion with and without carbohydrate in phenylketonuric and normal subjects: effect on plasma concentrations of amino acids, glucose, and insulin. *Metab Clin Exp.* 1990;39(4):391–6.
296. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol.* 2014;51(4):611–21.
297. van Spronsen FJ, van Rijn M, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2):153–7.
298. Bross R, Ball RO, Clarke JT, Pencharz PB. Tyrosine requirements in children with classical PKU determined by indicator amino acid oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E195–201.
299. Sharman R, Sullivan KA, Young RM, McGill JJ. Tyrosine monitoring in children with early and continuously treated phenylketonuria: results of an international practice survey. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S417–20.
300. Mazzocco MM, Yannicelli S, Nord AM, van Doorninck W, Davidson-Mundt AJ, Greene CL. Cognition and tyrosine supplementation among schoolaged children with phenylketonuria. *Am J Dis Child.* 1992;146(11):1261–4.
301. Pietz J, Landwehr R, Kutscha A, Schmidt H, de Sonnevill L, Trefz FK. Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. *J Pediatr.* 1995;127(6):936–43.
302. Smith ML, Hanley WB, Clarke JT, Klim P, Schoonheydt W, Austin V, et al. Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 1998; 78(2):116–21.
303. Webster D, Wildgoose J. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001507.
304. Moats RA, Moseley KD, Koch R, Nelson M Jr. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1575–9.
305. Christensen HN. Metabolism of amino acids and proteins. *Annu Rev Biochem.* 1953;22:233–60.
306. Gardiner K, Barbul A. Intestinal amino acid absorption during sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17(3):277–83.
307. Smith JSSW. Nutritional aspects of trauma, post surgical care. In: F. B, editor. *Nutritional aspects of clinical management of chronic disorders and diseases.* Florida: CRC press; 2003. p. 227–63.
308. Keusch GT, Farthing MJ. Nutrition and infection. *Annu Rev Nutr.* 1986;6:131–54.
309. Dubois E. The basal metabolism in fever. *J Am Med Assoc.* 1921;77:352–5.
310. Tulikoura I, Huikuri K. Changes in nitrogen metabolism in catabolic patients given three different parenteral nutrition regimens. *Acta Chir Scand.* 1981; 147(7):519–24.
311. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S163–9.
312. Ballhausen D, Egli D, Bickle-Graz M, Bianchi N, Bonafe L. Born at 27 weeks of gestation with classical PKU: challenges of dietetic management in a very preterm infant. *Pediatric Rep.* 2011;3(4):e26.

313. Cole DE, Landry DA. Parenteral nutrition in a premature infant with phenylketonuria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8(1):42–4.
314. Lin HJ, Kwong AM, Carter JM, Ferreira BF, Austin MF, Devarajan K, et al. Extremely high phenylalanine levels in a newborn on parenteral nutrition: phenylketonuria in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol: official journal of the California Perinatal Association*. 2011;31(7):507–10.
315. Salvarinova-Zivkovic R, Hartnett C, Sinclair G, Dix D, Horvath G, Lillquist Y, et al. The use of parenteral nutrition for the management of PKU patient undergoing chemotherapy for lymphoma: a case report. *Mol Genet Metab*. 2012;105(4):571–4.
316. Kaluzny L, Szczepanik M, Siwinska-Mrozek Z, Borkowska-Klos M, Cichy W, Walkowiak J. Parenteral nutrition in patients with inborn errors of metabolism - a therapeutic problem. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(11):1579–82.
317. Antisdell JE, Chrisler JC. Comparison of eating attitudes and behaviors among adolescent and young women with type 1 diabetes mellitus and phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr*. 2000;21(2):81–6.
318. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1202–8.
319. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The maternal Phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics*. 2003; 112(6 Pt 2):1523–9.
320. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res*. 2001;49(5):636–42.
321. Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(2):326–33.
322. Rouse B, Matalon R, Koch R, Azen C, Levy H, Hanley W, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2000;136(1):57–61.
323. Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, et al. Maternal Phenylketonuria collaborative study (MPKUUS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet*. 1997; 69(1):89–95.
324. Levy HL, Waisbren SE, Lobbregt D, Allred E, Schuler A, Trefz FK, et al. Maternal mild hyperphenylalaninaemia: an international survey of offspring outcome. *Lancet*. 1994;344(8937):1589–94.
325. Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1548–52.
326. Waisbren SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 2):1544–7.
327. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom registry 1978–97. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):143–6.
328. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):374–82.
329. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144(2):235–9.

330. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):700–5.
331. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):993–9.
332. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. <https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf>: Group Health Cooperative 2013. p. 16.
333. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):198–201.
334. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: part 2: inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(12):765–76.
335. Rohr F, Munier A, Sullivan D, Bailey I, Gennaccaro M, Levy H, et al. The resource mothers study of maternal Phenylketonuria: preliminary findings. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(2):145–55.
336. Hall JG. When is careless conception a form of child abuse? Lessons from maternal phenylketonuria. *J Pediatr.* 2000;136(1):12–3.
337. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *StudFam Plan.* 2010;41(4):241–50.
338. Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S68–74.
339. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology.* 1996;53(3):176–84.
340. Waisbren SE, Shiloh S, St James P, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: prevention of unplanned pregnancies. *Am J Public Health.* 1991;81(3):299–304.
341. Charron-Prochownik D, Feron-Hannan M, Sereika S, Becker D. Randomized efficacy trial of early preconception counseling for diabetic teens (READYgirls). *Diabetes Care.* 2008;31(7):1327–30.
342. Fischl AF, Herman WH, Sereika SM, Hannan M, Becker D, Mansfield MJ, et al. Impact of a preconception counseling program for teens with type 1 diabetes (READY-girls) on patient-provider interaction, resource utilization, and cost. *DiabetesCare.* 2010;33(4):701–5.
343. Kohlschutter B, Ellerbrok M, Merkel M, Tchirikov M, Zschocke J, Santer R, et al. Phenylalanine tolerance in three phenylketonuric women pregnant with fetuses of different genetic PKU status. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(Suppl 1): S1–4.
344. Trefz F, Maternal PKU. PKU and BH4-Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin SPS Verlagsgesellschaft. In: Blau N, editor. ; 2006. p. 261–176.
345. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1534–6.
346. Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):339: e1–14.
347. Clark BJ, Cockburn F. Management of inborn errors of metabolism during pregnancy. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;373:43–52.
348. Michals K, Acosta PB, Austin V, Castiglioni L, Rohr F, Wenz E, et al. Nutrition and reproductive outcome in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1996; 155(Suppl 1):S165–8.
349. Feillet F, Abadie V, Berthelot J, Maurin N, Ogier H, Vidailhet M, et al. Maternal phenylketonuria: the French survey. *Eur J Pediatr.* 2004;163(9):540–6.

350. Acosta PB, Matalon K, Castiglioni L, Rohr FJ, Wenz E, Austin V, et al. Intake of major nutrients by women in the maternal Phenylketonuria (MPKU) study and effects on plasma phenylalanine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(4):792–6.
351. Thompson GN, Francis DE, Kirby DM, Compton R. Pregnancy in phenylketonuria: dietary treatment aimed at normalising maternal plasma phenylalanine concentration. *Arch Dis Child.* 1991;66(11):1346–9.
352. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1010–27.
353. Nutrition TSACo. Dietary reference values for energy. SACN reports and position statements [internet]. 2011.
354. WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1995;73 Suppl:1–98.
355. Maritz CMC H, Ellerton C. Dietary management of Maternal Phenylketonuria: A practical guide; 2010. p. 1–27.
356. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(11):1022–9.
357. Morin KH. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1998;27(4):431–40.
358. Coutts J. The dietary management of phenylketonuria. *Proc Nutr Soc.* 1979; 38(3):315–20.
359. Michals-Matalon KMR, Acosta P, Azen C. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: effects of blood phenylalanine and nutrient intake. *MRDD Res Rev.* 1999;5:121–4.
360. Yano S, Moseley K, Bottiglieri T, Arning E, Azen C. Maternal Phenylketonuria international collaborative study revisited: evaluation of maternal nutritional risk factors besides phenylalanine for fetal congenital heart defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(1):39–42.
361. Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, Mofidi S, Ogata B, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2014;16(2):121–31.
362. Acosta PB, Blaskovics M, Cloud H, Lis E, Stroud H, Wenz E. Nutrition in pregnancy of women with hyperphenylalaninemia. *J Am Diet Assoc.* 1982; 80(5):443–50.
363. Brenton DP, Lilburn M. Maternal phenylketonuria. A study from the United Kingdom. *Eur J Pediatr.* 1996;155(Suppl 1):S177–80.
364. Davidson DC. Maternal phenylketonuria. *Postgrad Med J.* 1989;65(Suppl 2): S10–20.
365. Koch R, Friedman EG, Wenz E, Jew K, Crowley C, Donnell G. Maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9(Suppl 2):159–68.
366. Komrower GM, Sardharwalla IB, Coutts JM, Ingham D. Management of maternal phenylketonuria: an emerging clinical problem. *Br Med J.* 1979; 1(6175):1383–7.
367. Lenke RR, Koch R, Fishler K, Platt LD. Tyrosine supplementation during pregnancy in a woman with classical phenylketonuria. A case report. *J Reprod Med.* 1983;28(6):411–4.
368. Robertson LVM, A.; Ripley, S.; Adams, S.; Chan, H.; Ellerton, C.; Maritz, C.; Mestravick, N.; Micciche, A.; Terry, A.; Weetch, E.; Wildgoose, J., editor *Maternal Phenylketonuria (PKU) Practical Management in UK Metabolic Centers.* SSIEM; 2010; Istanbul: Springer JIMD.
369. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, Bailey IV, Ampola MG, Benacerraf B, et al. New England maternal PKU project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr.* 1987;110(3):391–8.
370. Rohr FJ, Lobbregt D, Levy HL. Tyrosine supplementation in the treatment of maternal phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):473–6.

371. Sheil ODN, Saul IP, Naughten ER. Maternal phenylketonuria with increased tyrosine supplements. *J Inherit Metab Dis*. 1986;9(Suppl 2):3.
372. Bessman SP. Genetic failure of fetal amino acid "justification": a common basis for many forms of metabolic, nutritional, and "nonspecific" mental retardation. *J Pediatr*. 1972;81(4):834–42.
373. Levy HL, Lenke RR, Koch R. Lack of fetal effect on blood phenylalanine concentration in maternal phenylketonuria. *J Pediatr*. 1984;104(2):245–7.
374. Lewis SA, Lyon IC, Elliott RB. Outcome of pregnancy in the rat with mild hyperphenylalaninaemia and hypertyrosinaemia: implications for the management of human maternal PKU. *J Inherit Metab Dis*. 1985;8(3):113–7.
375. Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum—a 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):e184–92.
376. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, Seamon MJ, Lukaszczyk JJ, Martin ND, et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(4): 407–18.
377. Schworer JAOL, Van Calcar S, Heighway S, Bankowski H, Williams P, Rice G. Use of Gastrostomy tube to prevent maternal PKU syndrome. *JIMD Rep*. 2012;6:6.
378. Group MVS. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet*. 1991;338(8760):131–7.
379. Health. Do. Folic acid and the prevention of disease. Report of the committee on medical aspects of food and nutrition policy. In: Report on health and social subjects 50. London: The Stationery Office; 2000.
380. Wald NJ, Law M, Hoffbrand AV. Folic acid fortification in the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1665. author reply –6
381. Foods SCo. Tolerable upper intake level of Folate. European Scientific Committee on Foods. 2000.
382. Medicine Io. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Washinton, D.C.: The National Academies Press; 2005. Available from: <https://www.nap.edu/read/10490/chapter/1>
383. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693–8.
384. Giovannini M, Biasucci G, Agostoni C, Bellu R, Riva E. Fatty acid supplementation in a case of maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(5):630–1.
385. Eilander A, Hundscheid DC, Osendarp SJ, Transler C, Zock PL. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2007;76(4):189–203.
386. Koletzko B, Boey CC, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(1):49–80.
387. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(4):437–50.
388. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol*. 1985;2(2):138–41.
389. Kuvan®, inventor Summary of Product Characteristics. 13/11/2013.
390. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr*. 1997;36(9): 539–42.

391. MacDonald A WF. Disorders of Amino acid Metabolism. In: V. S, editor. Clinical Paediatric Dietetics. Wiley Blackwell; 2014.
392. Hall Moran V, Lowe N, Crossland N, Berti C, Cetin I, Hermoso M, et al. Nutritional requirements during lactation. Towards European alignment of reference values: the EURRECA network. *Matern Child Nutr.* 2010;6(Suppl 2): 39–54.
393. FAO/WHO/UNU. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/ UNU expert consultation. October 17–24, 2001. Rome, Italy. *Public Health Nutr.* 2004;8(7A):929–1228.
394. Dewey KG. Energy and protein requirements during lactation. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:19–36.
395. Centers for Disease C, Prevention. Barriers to dietary control among pregnant women with phenylketonuria–United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(6):117–20.
396. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab.* 2010;99(Suppl 1):S64–7.
397. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, Frazier DM, Singh R, Rohr F, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med.* 2002;4(2):84–9.
398. Waisbren SE, Hamilton BD, St James PJ, Shiloh S, Levy HL. Psychosocial factors in maternal phenylketonuria: women's adherence to medical recommendations. *Am J Public Health.* 1995;85(12):1636–41.
399. Koch R, Moseley K, Ning J, Romstad A, Guldborg P, Guttler F. Long-term beneficial effects of the phenylalanine-restricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999;67(2):148–55.
400. Trefz FK, Cipic-Schmidt S, Koch R. Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159(Suppl 2):S145–8.
401. Dan B, Christiaens F, Mewasingh LD, De Laet C, Goyens P. Late-treated phenylketonuria mimicking Angelman syndrome. *Am J Med Genet.* 2001; 104(4):345–6.
402. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):42–5.
403. Holtzman C, Slazyk WE, Cordero JF, Hannon WH. Descriptive epidemiology of missed cases of phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 1986;78(4):553–8.
404. Narayanan D, Barski R, Henderson MJ, Luvai A, Chandrajay D, Stainforth C, et al. Delayed diagnosis of phenylketonuria - a case report of two siblings. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt 3):406–8.
405. Kasim S, Moo LR, Zschocke J, Jinnah HA. Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(6):795–7.
406. Rosini F, Rufa A, Monti L, Tirelli L, Federico A. Adult-onset phenylketonuria revealed by acute reversible dementia, prosopagnosia and parkinsonism. *J Neurol.* 2014;261(12):2446–8.
407. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry.* 2008;193(6):501–2.
408. Gizewska M. Phenylketonuria : selected genetic aspects and sequelae of hyperphenylalaninemia. Habilitation thesis. *Ann Acad Med Stetin.* 2008;supl. 132.
409. Mazur A, Jarochowicz S, Oltarzewski M, Sykut-Cegielska J, Kwolek A, O'Malley G. Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed phenylketonuria. *Acta Biochim Pol.* 2009;56(4):613–8.
410. Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42(Pt 1):97–9.
411. Gizewska M, Cabalska B, Cyrytowski L, Nowacki P, Zekanowski C, Walczak M, et al. Different presentations of late-detected phenylketonuria in two brothers with the same R408W/R111X genotype in the PAH gene. *J Intellect Disabil Res.* 2003;47(Pt 2):146–52.

412. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev.* 2010;81(1):200–11.
413. Holmgren G, Blomquist HK, Samuelson G. Positive effect of a late introduced modified diet in an 8-year-old pku child. *Neuropadiatrie.* 1980; 11(1):76–9.
414. Baumeister AA, Baumeister AA. Dietary treatment of destructive behavior associated with hyperphenylalaninemia. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(1):18–27.
415. Bruhl HH, Arnesen JF, Bruhl MG. Effect of a low-phenylalanine diet on older Phenylketonuria patients (long range controlled study). *Am J Ment Defic.* 1964;69:225–35.
416. Dion EP, M.J., Carriere, S.; Babin, C.; Goisneau, J. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *Br J Dev Disabil.* 2001;47(1).
417. Dolan BEK, R.; Bekins, C.; Schuett, V. Diet Intervention Guidelines for Adults with Untreated PKU. <http://pkunews.org/adults/guide.htm> 1998.
418. Fitzgerald B, Morgan J, Keene N, Rollinson R, Hodgson A, Dalrymple-Smith J. An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2000;44(Pt 1):53–9.
419. Harper M, Reid AH. Use of a restricted protein diet in the treatment of behaviour disorder in a severely mentally retarded adult female phenylketonuric patient. *J Ment Defic Res.* 1987;31(Pt 2):209–12.
420. Hoskin RG, Sasitharan T, Howard R. The use of a low phenylalanine diet with amino acid supplement in the treatment of behavioural problems in a severely mentally retarded adult female with phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1992;36(Pt 2):183–91.
421. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):631–5.
422. Marholin D 2nd, Pohl RE 3rd, Stewart RM, Touchette PE, Townsend NM, Kolodny EH. Effects of diet and behavior therapy on social and motor behavior of retarded phenylketonuric adults: an experimental analysis. *Pediatr Res.* 1978;12(3):179–87.
423. Merrick J, Aspler S, Schwarz G. Phenylalanine-restricted diet should be life long. A case report on long-term follow-up of an adolescent with untreated phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health.* 2003;15(2):165–8.
424. Pavone L, Meli C., Nigro F., Lisi R., Di Raimondo S., Mollica F. Late diagnosed phenylketonuria patients: clinical presentation and results of treatment. *Dev Brain Dysfunct.* 1993;6.
425. Williams K. Benefits of normalizing plasma phenylalanine: impact on behaviour and health. A case report. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(8):785–90.
426. Yannicelli S, Ryan A. Improvements in behaviour and physical manifestations in previously untreated adults with phenylketonuria using a phenylalanine-restricted diet: a national survey. *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18(2):131–4.
427. Hambræus L, Holmgren G, Samuelson G. Dietary treatment of adult patients with phenylketonuria. *Nutr Metab.* 1971;13(5):298–317.
428. Giffin FD, Clarke JT, d'Entremont DM. Effect of dietary phenylalanine restriction on visual attention span in mentally retarded subjects with phenylketonuria. *Can J Neurol Sci.* 1980;7(2):127–31.
429. Schuett VE, Brown ES, Michals K. Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *Am J Public Health.* 1985;75(1):39–42.
430. Brown MC, Guest JF. Economic impact of feeding a phenylalanine-restricted diet to adults with previously untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1999;43(Pt 1):30–7.

431. Hoskin R. Dietary treatment of the untreated adult PKU. 2000. Available from: <http://www.nspku.org/publications/publication/dietary-treatmentuntreated-adult-pku>.
432. Kalkanoglu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Moller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1218–22.
433. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2010;100(3):229–33.
434. Bekhof J, van Spronsen FJ, Crone MR, van Rijn M, Oudshoorn CG, Verkerk PH. Influence of knowledge of the disease on metabolic control in phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):440–2.
435. Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *J Hum Nutr Diet.* 2008;21(5):474–85.
436. Singh RH, Kable JA, Guerrero NV, Sullivan KM, Elsas LJ 2nd. Impact of a camp experience on phenylalanine levels, knowledge, attitudes, and health beliefs relevant to nutrition management of phenylketonuria in adolescent girls. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(7):797–803.
437. Waisbren SE, Rokni H, Bailey I, Rohr F, Brown T, Warner-Rogers J. Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *J Inher Metab Dis.* 1997;20(1):21–7.
438. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2001;24(3):561–87.
439. Burton BK, Leviton L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):146–8.
440. van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, et al. When should social service referral be considered in phenylketonuria? *Mol Genet Metab Rep.* 2015;2:4.
441. Taylor A. The impact of parental substance misuse on child development. In: *Research in practice*; 2013.
442. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(5):700–7.
443. Couce ML, Boveda MD, Valerio E, Perez-Munuzuri A, Fraga JM. Long-term pharmacological management of phenylketonuria, including patients below the age of 4 years. *JIMD Rep.* 2012;2:91–6.
444. Elsas LJ, Greto J, Wierenga A. The effect of blood phenylalanine concentration on Kuvan response in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;102(4):407–12.
445. Hennermann JB, Buhner C, Blau N, Vetter B, Monch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S86–90.
446. Lambruschini N, Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S54–60.
447. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;370(9586):504–10.

448. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A systematic review of BH4 (Sapropterin) for the adjuvant treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep.* 2013;8:109–19.
449. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2122–32.
450. Singh RH, Quirk ME. Using change in plasma phenylalanine concentrations and ability to liberalize diet to classify responsiveness to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):485–91.
451. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH(4) therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year followup. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):689–95.
452. Thiele AG, Weigel JF, Ziesch B, Rohde C, Mutze U, Ceglarek U, et al. Nutritional changes and micronutrient supply in patients with Phenylketonuria under therapy with Tetrahydrobiopterin (BH(4)). *JIMD Rep.* 2013;9:31–4
453. Zurfluh MR, Fiori L, Fiege B, Ozen I, Demirkol M, Gartner KH, et al. Pharmacokinetics of orally administered tetrahydrobiopterin in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):725–31.
454. Leuret O, Barth M, Kuster A, Eyer D, de Parscau L, Odent S, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):975–81.
455. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Longterm safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):557–63.
456. Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, et al. Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genet Med.* 2015;17(5):365–73.
457. Shintaku H, Ohura T. Sapropterin is safe and effective in patients less than 4-years-old with BH4-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 2014;165(6):1241–4.
458. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD008005.
459. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2009;154(5):700–7.
460. Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4- responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab.* 2010;101(2–3):110–4.
461. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1999;135(3):375–8.
462. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):315.
463. Trefz FK, Blau N. Potential role of tetrahydrobiopterin in the treatment of maternal phenylketonuria. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 2):1566–9.
464. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S75–80.

465. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan((R)) adult maternal paediatric European registry (KAMPER) multinational observational study: baseline and 1-year data in Phenylketonuria patients responsive to Sapropterin. *JIMD Rep.* 2015;23:35–43.
466. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *NeuroImage Clinical.* 2013;3:539–47.
467. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):753–62.
468. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):9–16.
469. Koch R, Moseley K, Guttler F. Tetrahydrobiopterin and maternal PKU. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S139–41.
470. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):158–63.
471. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterin-responsiveness among hyperphenylalaninemias: a study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab.* 2002;77(4):304–13.
472. Fiege B, Bonafe L, Ballhausen D, Baumgartner M, Thony B, Meili D, et al. Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Mol Genet Metab.* 2005;86(Suppl 1):S91–5.
473. Trefz F, Lichtenberger O, Blau N, Muntau AC, Feillet F, Belanger-Quintana A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in neonates with hyperphenylalaninemia: a semi-mechanistically-based, nonlinear mixedeffect modeling. *Mol Genet Metab.* 2015;114(4):564–9.
474. Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. *Adv Ther.* 2013;30(3):212–28.
475. Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, et al. 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. *Lancet.* 2014;384(9937):37–44.
476. Hamman KJ, Winn SR, Harding CO. Hepatocytes from wild-type or heterozygous donors are equally effective in achieving successful therapeutic liver repopulation in murine phenylketonuria (PKU). *Molecular genetics and metabolism.* 2011;104(3):235–40.
477. Viecelli HM, Harbottle RP, Wong SP, Schlegel A, Chuah MK, VandenDriessche T, et al. Treatment of phenylketonuria using minicircle-based naked-DNA gene transfer to murine liver. *Hepatology.* 2014;60(3):1035–43.
478. Awiszus D, Unger I. Coping with PKU: results of narrative interviews with parents. *Eur J Pediatr.* 1990;149(Suppl 1):S45–51.
479. Zwiesele S, Bannick A, Trepanier A. Parental strategies to help children with phenylketonuria (PKU) cope with feeling different. *American journal of medical genetics Part A.* 2015;167A(8):1787–95.
480. Di Ciommo V, Forcella E, Cotugno G. Living with phenylketonuria from the point of view of children, adolescents, and young adults: a qualitative study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP.* 2012;33(3):229–35.

481. Vegni E, Fiori L, Riva E, Giovannini M, Moja EA. How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study. *Child Care Health Dev.* 2010;36(4):539–48.
482. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO, Ernst SL. Living with phenylketonuria: perspectives of patients and their families. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(5): 639–49.
483. Bernstein LE, Helm JR, Rocha JC, Almeida MF, Feillet F, Link RM, et al. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27(Suppl 2):4–11.
484. Gross PA, Greenfield S, Cretin S, Ferguson J, Grimshaw J, Grol R, et al. Optimal methods for guideline implementation: conclusions from Leeds Castle meeting. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II85–92.
485. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. 2007.
486. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Archives of disease in childhood.* 1993;68(3):426–427
487. French Guidelines. Phenylketonuria: National Diagnosis and Treatment Protocol. 2010.
488. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2009;21(6):521–6.
489. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients.* 2013;5(10):3920–47.