



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی و ارستگان

گروه علوم تغذیه

سمینار دوره کارشناسی

عنوان:

# استفاده از گلیکوماکروپپتید در مدیریت رژیم بیماری فنیل کتونوریا

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر منیره دهري

ارائه دهنده:

فاطمه تیموری

مهرماه ۱۳۹۹



**Varastegan**

**Institute of medical sciences**

Department of nutrition sciences

B.Sc.Seminar in Nutrition Sciences

Title:

**The use of glycomacropptide in dietary management of phenylketonuria**

By:

**Fateme Teymouri**

Supervisor:

**Dr.Monireh Dahri**



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

شماره اسلاید	عنوان
۱۰	تعریف و علت بیماری PKU
۱۱	علائم عدم درمان PKU
۱۲	انواع PKU
۱۳	تشخیص PKU
۱۴	شیوع PKU
۱۵-۱۹	درمان PKU
۲۰	هدف مطالعه
۲۲-۳۰	مطالعه اول
۳۱-۳۵	مطالعه دوم
۳۶-۴۱	مطالعه سوم
۴۲-۴۶	مطالعه چهارم
۴۷-۵۲	مطالعه پنجم
۵۳-۶۰	بحث
۶۱	نتیجه
۶۲-۶۳	برندهای فرمولاهای حاوی GMP
۶۴-۶۶	منابع

## فهرست مطالب



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

علامت اختصاری	معادل انگلیسی	معادل فارسی
PKU	Phenylketonuria	فنیل کتونوریا
PAH	phenylalaninhydroxylase	فنیل آلانین هیدروکسیلاز
HPA	Hyperphenylalaninemia	افزایش فنیل آلانین خون
GMP	Glycomacropeptide	گلیکوماکروپپتید
AA-MF	Aminoacid-medical food	غذای طبی بر پایه آمینو اسید
GMP-MF	Glycomacropeptide-medical food	غذای طبی بر پایه گلیکوماکروپپتید
NSE	Nutritional status evaluation	ارزیابی وضعیت تغذیه ای
PRAL	Potential renal acid load	قدرت بارگذاری اسید کلیه
RNAE	Renal Net Acide Excertion	دفع اسید کلیوی
BH4	Tetrahydrobiopterine	تتراهیدروبیوپترین
BH2	dihydrobiopterin	دی هیدرو بیوپترین
DHBR	Dihydrobiopterin reductase	دی هیدرو بیوپترین ردکتاز

اختصارات



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی وارستانگان

علامت اختصاری	معادل انگلیسی	معادل فارسی
Phe	Phenylalanine	فنیل الانین
Tyr	Tyrosine	تیروزین
Thr	Threonine	ترئونین
Leu	Leusine	لوسین
Ile	Isoleusine	ایزولوسین
Pro	Proline	پرولین
Glu	Glutamine	گلوتامین
Ser	Serine	سرین
Val	Valine	والین
Met	Methionine	متیونین
L-AA	L-Aminoacide	ال-آمینو اسید
CCK	Cholecystokinin	کوله سیستو کینین
PYY	Peptid Tyrozine Tyrozine	پپتید تیروزین تیروزین
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1	پپتید شبه گلوکاگون ۱
LAT 2	L-aminoacide Transporter2	ال-آمینو اسید ترانسپورتر ۲

اختصارات



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

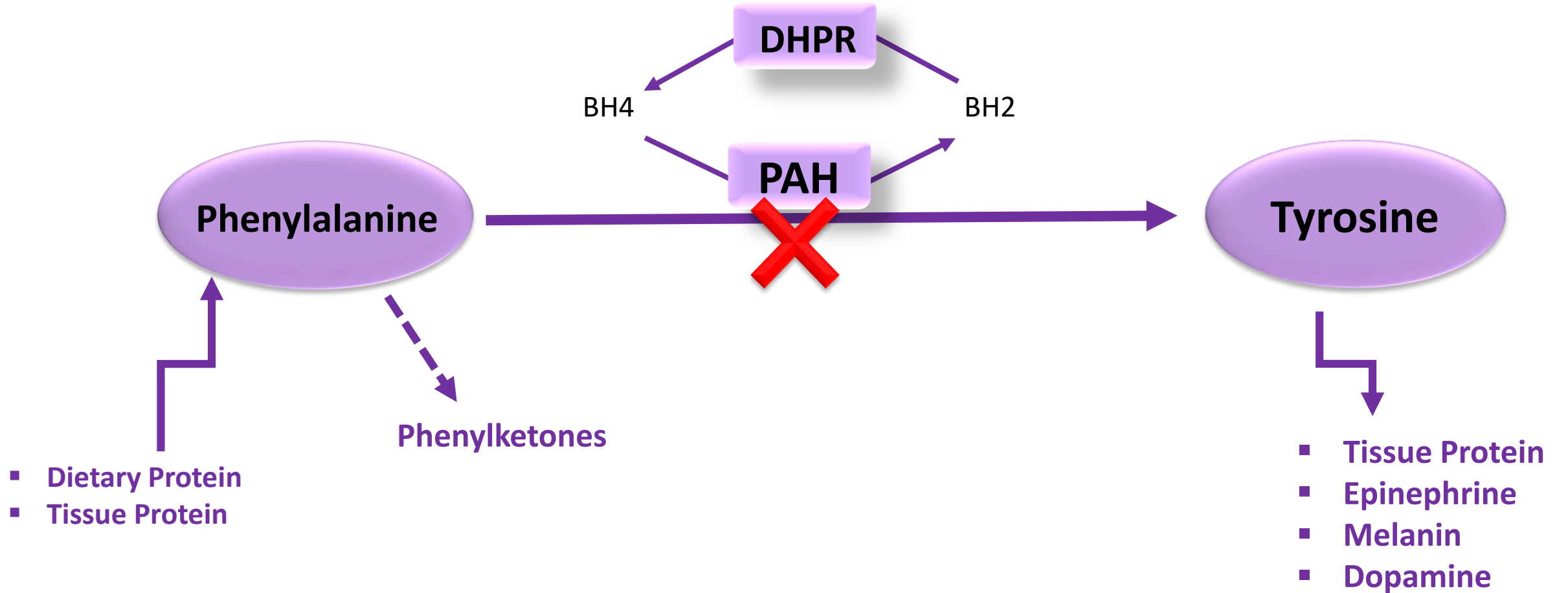


# مقدمه



# تعريف و علت بیماری PKU

مقدمه (ادامه):







مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

## علائم عدم درمان PKU

مقدمه (ادامه):



بوی بد تنفس، ادرار و پوست



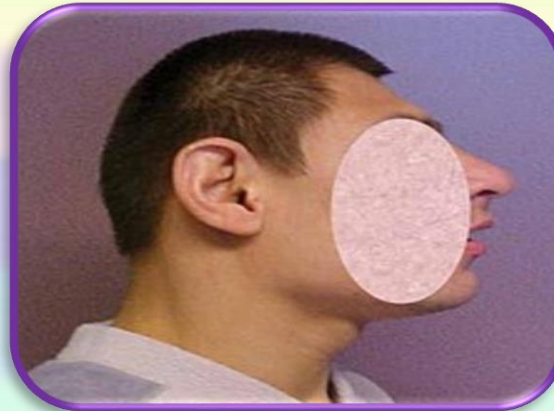
بیش فعالی



مشکلات عصبی



راش پوستی و اگزما



میکروسفالی



پوست بور و چشم های آبی

**HPA:** Blood Phe < 6 mg/dl

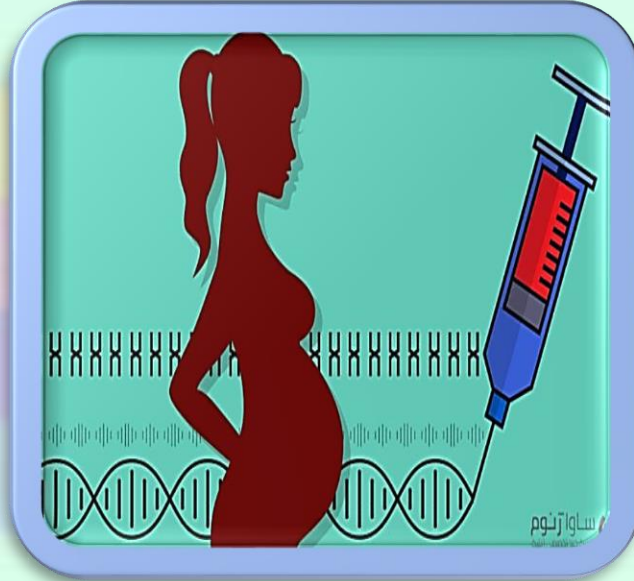
**Milde :**  $6 \leq \text{Blood phe} \leq 20$  mg/dl

**Classical :** Blood phe >20 mg/dl



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

مقدمه (ادامه):



# تشخیص PKU



# شیوع بیماری PKU

مقدمه (ادامه):

مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

جهان : ۱ نفر در ۱۰۰۰-۱۵۰۰ تولد زنده  
ایران : ۱ نفر در هر ۴۶۹۸ تولد زنده  
آمریکا و اروپا : ۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰-۲۰۰۰۰ تولد زنده



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

# درمان PKU

مقدمه (ادامه):

هدف درمان



کاهش Phe خون

$240-600 \mu\text{mol/L}$

سن بیشتر از ۱۲ سال

$240-360 \mu\text{mol/L}$

سن کمتر از ۱۲ سال

درمان اولیه و اصلی PKU



Phenylalanine





مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان



مواد غذایی



مقدمه (ادامه)



ASPARTAM



Denise M Ney et al, ASN, 2016

Denise.M.Ney et, NIH, 2012

<https://www.mayoclinic.org/>

مقدمه (ادامه)

AA-MF

Phe - free

فرمولای  
اصلی  
درمان PKU

منبع اصلی پروتئین

مشکلات AA-MF ؟

غنی شده با  
مواد مغذی



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

گلیکوفسفوپیتید قطبی  
با ۶۴ اسید آمینه

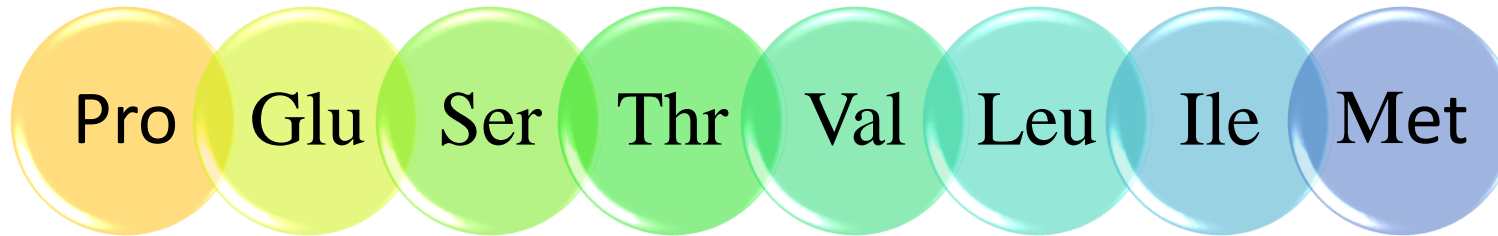
محصول جانبی در تولید پنیر از  
پروتئین Whey

مقدمه (ادامه)

**GMP**

حاوی مقدار کم Phe  
۱,۸ mg Phe/g PEs

۴۷٪ وزن GMP آمینواسیدها  
ی ضروری تشکیل می دهد



← GMP-MF نیازمند غنی سازی با آمینواسیدهای His, Leu, Met, Trp, Tyr



طعم و مزه  
بهتر

بهبود حس  
سیری

سلامت  
دستگاه گوارش

اسمولاریته  
پایین تر

مقرون به  
صرفه



مقایسه  $AA-MF$  و  $GMP-MF$  از نظر نحوه اثربخشی و پذیرش توسط

بیمار در رژیم غذایی بیمار مبتلا به PKU



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان



# بررسی متون





A Pinto et al, 2017



مطالعه گذشته نگر طولی

Retrospective Longitudinal Study



گزارش وضعیت تغذیه ای بیماران PKU دریافت کننده AA و GMP



۱۱ بیمار PKU (۸ خانم و ۲ آقا با انواع PKU/۲ بیمار با سن کمتر از ۱۸ سال)





## نتیجه

GMP می تواند به عنوان همه یا جزئی از پروتئین در رژیم بیمار PKU باشد و اثر منفی بر وضعیت تغذیه ای ندارد.

- افزایش سطح Tyr خون
- کاهش سطح Phe / Tyr





# مطالعه دوم

## بررسی متون (ادامه)

مطالعه آزمایشی آینده نگر  
Prospective 6 month pilot study



A . Daly et al,2017



آیا محتوای Phe گلیکوما کروپتید در کنترل Phe خون کودکان PKU تاثیر دارد؟



- ۲۲ کودک مبتلا به PKU (۱۳ دختر، ۹ پسر، با میانگین سن ۱۱ سال)
- گروه کنترل (۹ نفر): Phe-free L-Aa مصرف می کردند.
- گروه مطالعه (۱۲ نفر): CGMP-AA را براساس phe خون دریافت می کردند.
- مدت مطالعه: ۶ ماه





## نتیجه

- ترجیح GMP-AA به دلیل طعم ومزه وبافت بهترو حس سیری بیشتر
- افزایش غلظت Phe و Phe/Tyr خون در گروه مطالعه
- کاهش غلظت Tyr خون در گروه مطالعه





کارآزمایی بالینی متقاطع دو مرحله ای  
**Clinical trial-cross over**



Bridget M. Stroup et al, 2017



بررسی این فرضیه: AA-MF در مقایسه با GMP-MF با پوکی استخوان در بیماران PKU مرتبط است



- ۸ بیمار PKU (۴ مرد و ۴ زن، با سن ۱۶-۳۵ سال)
- شرکت کننده ها به مدت ۱-۳ هفته با رژیم کم Phe حاوی AA-MF یا PRAL بالا و GMP-MF با PRAL پایین تغذیه شدند.
- جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته و یادآمد غذایی ۲۴ ساعته بعد هریک از رژیم ها انجام شد.







- افزایش PRAL و RNAE با مصرف AA-MF باعث افزایش دفع ادراری کلسیم و منیزیم و در نتیجه افزایش ریسک شکستگی استخوان می گردد.
- کاهش دفع ادراری Ca و Mg با مصرف GMP-MF

نتیجه





# مطالعه چهارم

بررسی متون (ادامه)

Osama k zaki et al,2016



کارآزمایی بالینی

**Prospective ,Self Controlled Small Scale, Clinical Trial**



بررسی امکان جایگزینی فرمولاهای AA با GMP در کودکان PKU



فاز ۱	۹ هفته	%۵۰ GMP	%۵۰ AAF
فاز ۲	۹ هفته	%۰ GMP	%۱۰۰ AAF

۱۰ کودک مبتلا به pku (۶ دختر و ۴ پسر ، با سن ۴-۱۶ سال)  
پیگیری هفتگی سطح اسیدهای آمینه/پیگیری ماهانه تست بیوشیمیایی





# مطالعه چهارم

بررسی متون (ادامه)

## نتیجه

- ترجیح رژیم GMP بخاطر طعم و مزه بهتر حس سیری بیشتر توسط شرکت کننده ها
- افزودن ۵۰ درصد GMP به محصولات غذایی و استفاده کوتاه مدت آن بی خطر است.





Denise M Ney et al, 2016



بررسی اثربخشی وایمن بودن رژیم Low- Phe حاوی AA-MF یا GMP-MF



کارآزمایی تصادفی مداخله ای متقاطع

randomized, controlled, crossover trial



۳۰ بیمار PKU (شامل ۱۸ زن و ۱۲ مرد / ۵ کودک ۱۵-۱۷ ساله / ۲۵ بزرگسال ۱۸-۴۹ ساله)





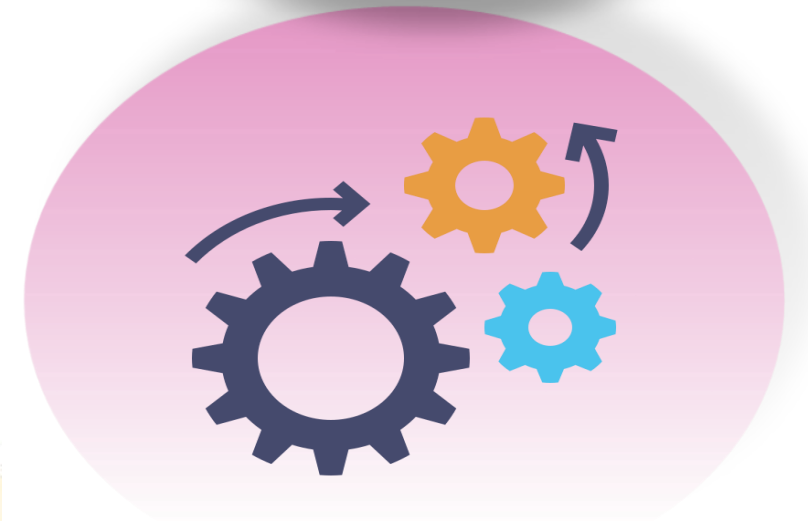
## نتیجه

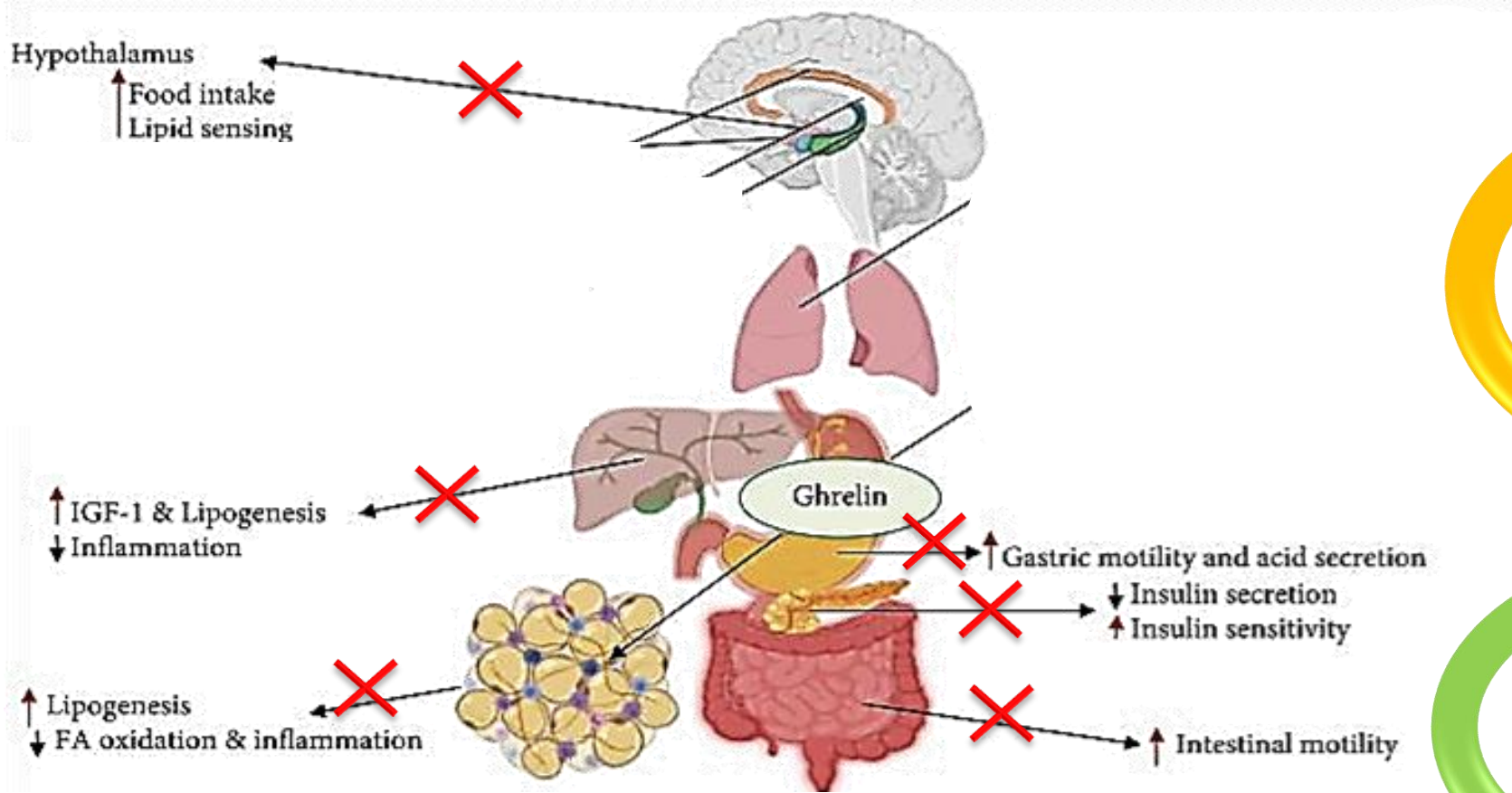
- ارجحیت GMP-MF نسبت به AA-MF به علت:
- کاهش مشکلات گوارشی و گرسنگی
  - عوارض جانبی کمتر





مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان





GMP-MF



پره بیوتیک  
پاتوژن ها ↓  
فلورنرمال ↑



CCK , PYY ,GLP-1 ↑



تنظیم اشتها و انرژی

Alina Kondrashina et all, J. Funct. Foods,2020

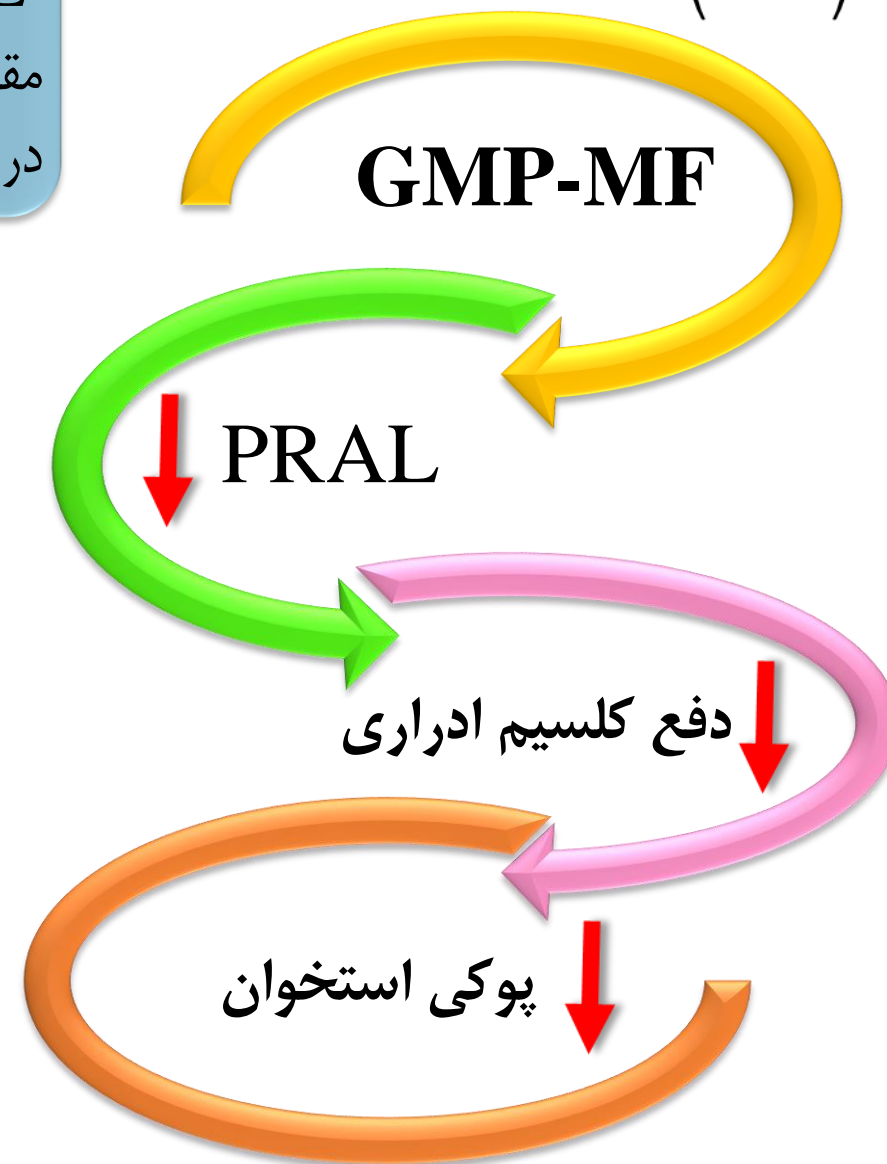
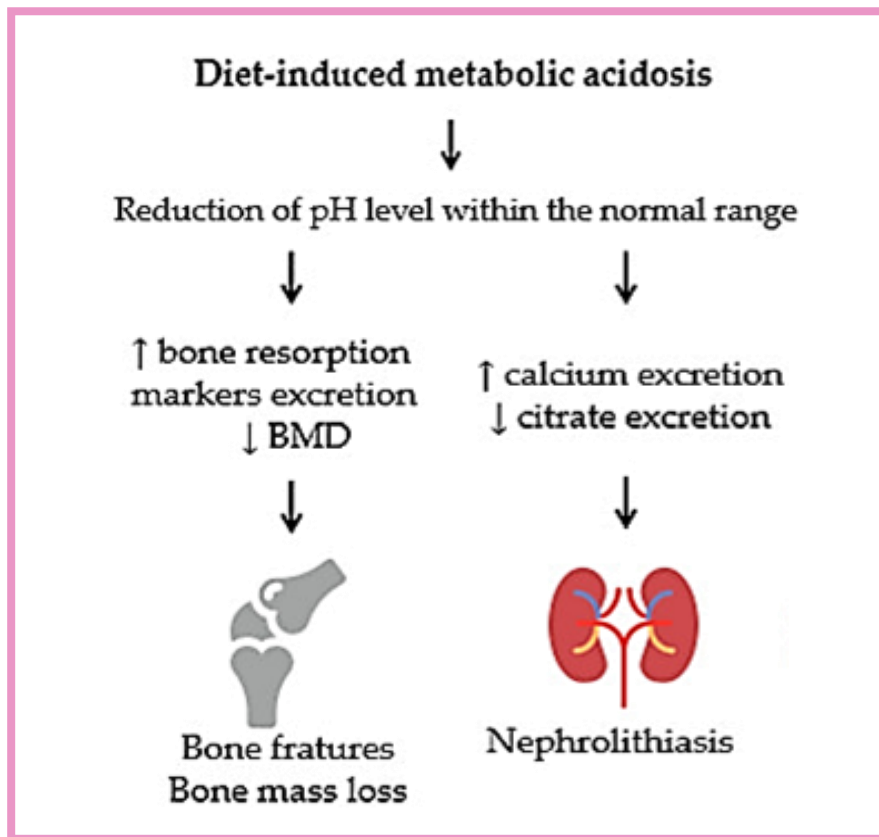
Laura Elena et all ,Nutrient ,2019

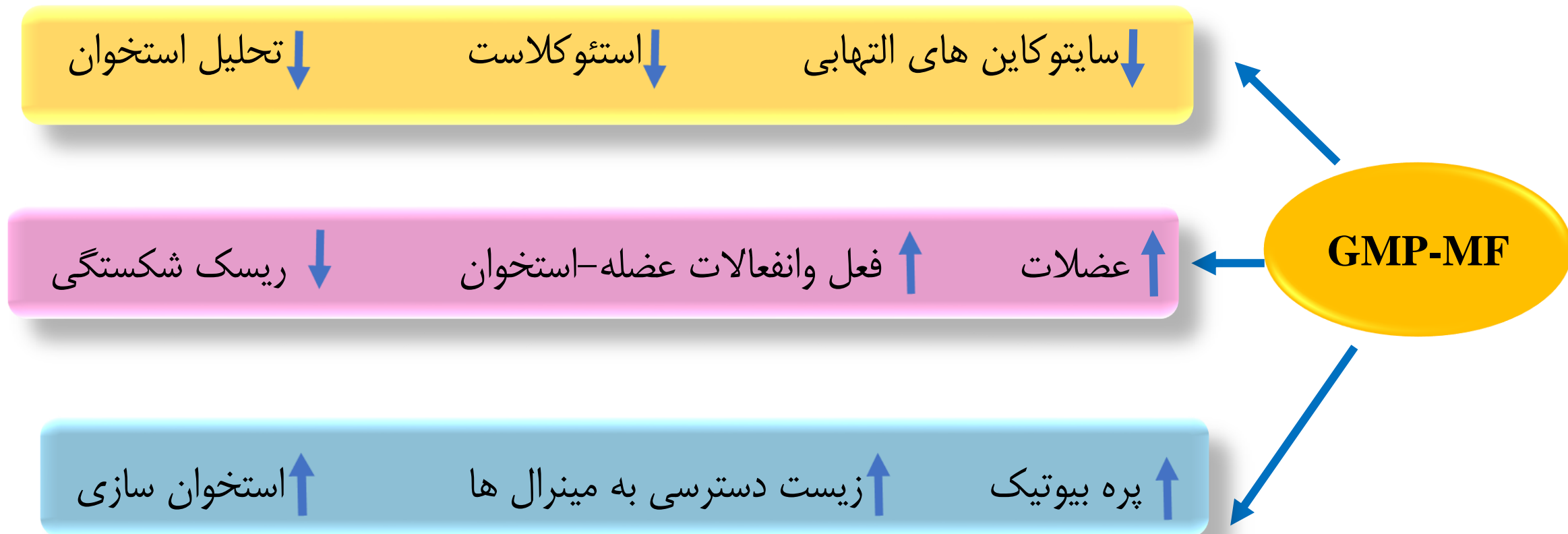
Anne Daly et all,nutrient,2020





PRAL: ظرفیت هر غذا برای تولید اسید یا باز است.  
مقادیر مثبت PRAL به معنی افزایش تولید اسید  
در بدن توسط آن ماده غذایی است.





## بهبود سطح Phe با مصرف GMP



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان



Denise M Ney et al , ASN,2016

A. Daly et all, Orphanet J. Rare Dis.,2019



GMP-MF

غلظت بالای آمینواسیدهای Ile, Leu, Thr

رقابت با Phe در جذب از طریق LAT2

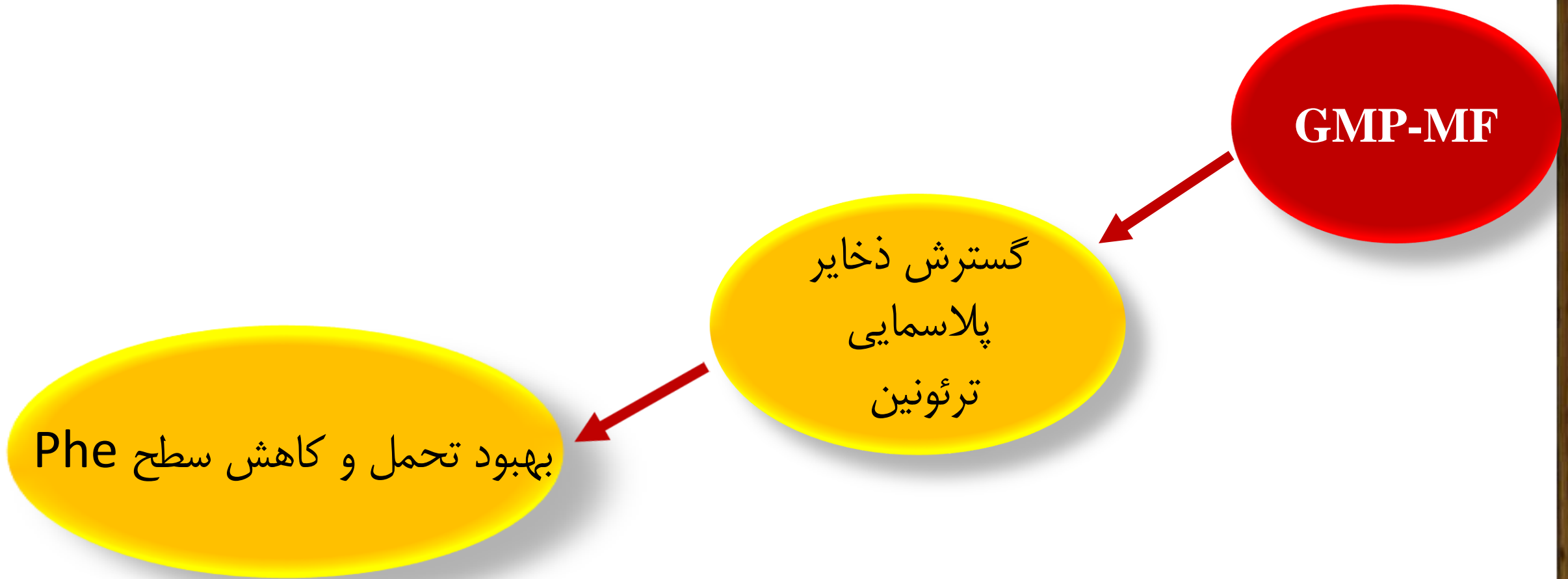
کاهش سطح Phe خون



مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

## بهبود سطح Phe با مصرف GMP

بحث (ادامه)





## GMP-MF

- می تواند به عنوان کل یا جزئی از پروتئین رژیم بیماران فنیل کتونوریا مصرف شود.
- به کاهش مشکلات گوارشی و اختلالات استخوان و گرسنگی کمک کرده است.
- به دلیل طعم وبافت بهتر مقبولیت بیشتری در بین بیماران PKU داشته است.

نتیجه گیری





مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

# GMP-MF

PhenylAde





مرکز آموزش عالی  
علوم پزشکی و ارستگان

# GMP-MF

**Glytactin®**





- Córdova-Dávalos, L., Jiménez, M. and Salinas, E. (2019). Glycomacropeptide Bioactivity and Health: A Review Highlighting Action Mechanisms and Signaling Pathways. *Nutrients*, 11(3), p.598.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S. and MacDonald, A. (2017). Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(4), pp.515–523.
- Daly, A., Evans, S., Chahal, S., Santra, S., Pinto, A., Jackson, R., Gingell, C., Rocha, J., Van Spronsen, F.J. and MacDonald, A. (2019). Glycomacropeptide: long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1).
- Daly, A., Evans, S., Pinto, A., Jackson, R., Ashmore, C., Rocha, J.C. and MacDonald, A. (2020). The Impact of the Use of Glycomacropeptide on Satiety and Dietary Intake in Phenylketonuria. *Nutrients*, 12(9), p.2704.
- Kondrashina, A., Brodkorb, A. and Giblin, L. (2020). Dairy-derived peptides for satiety. *Journal of Functional Foods*, 66, p.103801.
- MayoClinic.org. (2020). Mayo Clinic - Mayo Clinic. [online] Available at: <https://mayoclinic.org>.

- Morovatdar, N., Badiie Aval, S., Hosseini Yazdi, S.M.R., Norouzi, F. and Mina, T. (2015). Epidemiology and clinical study of phenylketonuria (PKU) patients in Khorasan Province; Northeast Iran. Iranian Journal of Neonatology IJN, [online] 6(1), pp.18–22. Available at: [http://ijn.mums.ac.ir/article\\_4151.html](http://ijn.mums.ac.ir/article_4151.html) [Accessed 14 Oct. 2020].
- Ney, D.M., Stroup, B.M., Clayton, M.K., Murali, S.G., Rice, G.M., Rohr, F. and Levy, H.L. (2016). Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial<sup>12</sup>. The American Journal of Clinical Nutrition, [online] 104(2), pp.334–345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4962165/> [Accessed 27 May 2020].
- Osuna-Padilla, I.A., Leal-Escobar, G., Garza-García, C.A. and Rodríguez-Castellanos, F.E. (2019). Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud. Nefrología, 39(4), pp.343–354.
- Pinto, A., Almeida, M.F., Ramos, P.C., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R., Martins, E., Bandeira, A., MacDonald, A. and Rocha, J.C. (2017). Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. European Journal of Clinical Nutrition, 71(10), pp.1230–1234.
- Stroup, B.M., Sawin, E.A., Murali, S.G., Binkley, N., Hansen, K.E. and Ney, D.M. (2017). Amino Acid Medical Foods Provide a High Dietary Acid Load and Increase Urinary Excretion of Renal Net Acid, Calcium, and Magnesium Compared with Glycomacropeptide Medical Foods in Phenylketonuria. Journal of Nutrition and Metabolism, 2017, pp.1–12.

- van Calcar, S.C. and Ney, D.M. (2012). Food Products Made with Glycomacropeptide, a Low-Phenylalanine Whey Protein, Provide a New Alternative to Amino Acid–Based Medical Foods for Nutrition Management of Phenylketonuria. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(8), pp.1201–1210.
- www.healthline.com. (n.d.). Healthline: Medical information and health advice you can trust. [online] Available at: <https://Healthline.com>.
- Zaki, O.K., El-Wakeel, L., Ebeid, Y., Ez Elarab, H.S., Moustafa, A., Abdulazim, N., Karara, H. and Elghawaby, A. (2016). The Use of Glycomacropeptide in Dietary Management of Phenylketonuria. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2016, pp.1–5.



از توجه شما سپاس گزارم.