

Fenilketonüri Hastalarının Tıbbi Beslenme Tedavisinde Glikomakropeptitlerin Kullanımı

Use of Glycomacropeptides in Medical Nutrition Therapy of Phenylketonuria Patients

Ülkü Civelek¹, Indrani Kalkan²

Geliş tarihi/Received: 10.07.2024 • Kabul tarihi/Accepted: 16.12.2024

ÖZET

Fenilketonüri (PKU), fenilalanin hidrosilaz enziminin yetersizliği nedeniyle kanda fenilalaninin yükseldiği bir hastalıktır. Hastalara fenilalanin kısıtlı diyet uygulanarak kanda fenilalanin seviyelerinin yükselmesi önlenir. Fenilalanin kısıtlı diyet tedavisinde doğal fenilalanin kaynağı olan proteinler diyetten çıkarılır. Hastanın protein ihtiyacını karşılamak için fenilalanin içermeyen amino asit bazlı protein ikameleri diyetten eklenir. Fakat bu protein ikamelerinin tatları genellikle beğenilmez. Bu nedenle alternatif protein ikamelerine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Peynir altı suyu bazlı doğal bir protein olan glikomakropeptit (GMP) içeriğinde kalıntı miktarda fenilalanin içerdiğinden alternatif protein ikamesi olarak düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı; PKU yönetiminde GMP'nin rolünü inceleyen çalışmaları değerlendirmektir. Yapılan incelemelerde protein ikamesi ihtiyacının tamamının GMP bazlı protein ikameleri ile karşılanmaması ve diyetten belli bir miktar fenilalanin içermeyen amino asit bazlı protein ikamelerine yer verilmesi gerektiği, çocuk PKU hastalarında GMP'nin içerdiği fenilalaninin riskli olduğu, çocuklarda kullanılabileceği fakat GMP'den gelen fenilalanin miktarının günlük fenilalanin alımından düşülmesi gerektiği, GMP'nin iştahı baskıladığı ve tadının iyi olduğu, kan fenilalanin ve tirozin seviyelerine, mikrobiyota ve kemik sağlığı üzerine olan etkilerini belirlemek için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Fenilalanin, fenilketonüri, glikomakropeptit, protein ikamesi

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is a disease in which phenylalanine in the blood rises due to deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase. Patients are prevented from increasing phenylalanine levels in the blood by applying a phenylalanine-restricted diet. In phenylalanine-restricted diet treatment, proteins, which are natural sources of phenylalanine, are removed from the diet. Amino acid-based protein substitutes that do not contain phenylalanine are added to the diet to meet the patient's protein needs. However, the taste of these protein substitutes is often disliked. For this reason, studies have been conducted on alternative protein substitutes. Glycomacropeptide (GMP), a natural whey-based protein, is considered as an alternative protein substitute because it contains residual amounts of phenylalanine. The aim of this review is to evaluate studies examining the role of GMP in the management of PKU. Studies have shown that the entire need for protein replacement should not be met with GMP-based protein substitutes and that a certain amount of amino acid-based protein substitutes that do not contain phenylalanine should be included in the diet, that the phenylalanine contained in GMP is risky in pediatric PKU patients, that it can be used in children but that the amount of phenylalanine coming from GMP should be deducted from the daily phenylalanine intake, and that GMP suppresses appetite. It was concluded that it has a good taste and that more studies are needed to determine its effects on blood phenylalanine and tyrosine levels, microbiota and bone health.

Keywords: Phenylalanine, phenylketonuria, glycomacropeptide, protein substitute

1. **İletişim/Correspondence:** İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ulkucivelek2001@gmail.com • <https://orcid.org/0009-0001-1146-0358>

2. İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-6020-349X>

GİRİŞ

Fenilketonüri (PKU), hepatik fenilalanin hidroksilaz enziminin yokluğu veya aktivitesinin azalması sonucunda yüksek plazma fenilalanin seviyelerine neden olan otozomal resesif geçişli amino asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır (1). Günümüzde PKU tedavisinin en önemli ayağını ömür boyu devam edecek olan fenilalanin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi oluşturur (2). Tıbbi beslenme tedavisinin hedefleri; kan fenilalanin seviyelerini hedef aralıkta tutarak hiperfenilalanineminin nörotoksik etkisini engellemek, protein sentezi için gerekli olan fenilalanin miktarını sağlamak, normal büyümeyi desteklemek ve protein katabolizmasını önlemek için yeterli enerji gereksinimlerini karşılamaktır (3,4). PKU hastalarında tıbbi beslenme tedavisi planlanırken kan fenilalanin seviyelerini hedef aralıkta tutmak için doğal protein ve fenilalanin alımı sınırlandırılır. Doğal protein ve fenilalanin alımı sınırlandırıldığında yalnızca fenilalanin değil diğer elzem amino asitlerin ve bazı vitamin ve minerallerin alımı da azalır (5,6). Bu nedenle protein ve mikro besin ögeleri ihtiyaçlarını karşılamak, metabolik kontrolü sağlamak ve normal büyümeyi desteklemek için diyetle fenilalanin içermeyen, tirozin ile desteklenmiş, elzem amino asitlerden zengin ve mikro besin ögelerini içeren protein ikameleri eklenir (7,8).

Günümüzde fenilalanin kısıtlı diyet tedavisine alternatif olabilen veya diyet tedavisindeki fenilalanin kısıtlamasını azaltabilen farmakolojik tedaviler ve gelişmekte olan gen tedavileri olmasına rağmen fenilalanin kısıtlı diyet tedavisi halen en yaygın ve en güvenilir tedavi yöntemidir (9,10). PKU hastalarında tıbbi beslenme tedavisine uyum zayıftır (4). Bu durum protein ikamelerinin istenmeyen tadı, dokusu, kokusu ve sosyal yaşamda kullanımının zor olması ile ilişkilendirilmiştir (6). Protein ikamelerinin organoleptik özelliklerini iyileştirmeye yönelik çalışmalar yapılmasına rağmen tat henüz istenilen düzeyde değildir ve tedaviye uyumu zorlaştırır (7).

Bu nedenle günümüzde fenilalanin kısıtlı diyetin kalitesini iyileştirmek için peynir altı suyunda bulunan ve saf halde iken fenilalanin içermeyen bir protein olan glikomakropeptit (GMP) üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (5).

Bu derlemenin amacı; PKU hastalarında GMP'nin kan fenilalanin ve tirozin seviyeleri, kemik sağlığı, bağırsak mikrobiyotası, iştah üzerine olan etkilerini ve GMP bazlı protein ikamelerinin lezzetini incelemektir.

Glikomakropeptit (GMP)

Kazeinomakropeptit olarak da bilinen GMP, peynir yapımı sırasında inek sütündeki kazein proteinlerinden biri olan κ -kazein'in kimozen (rennet) tarafından parçalanması sonucu peynir altı suyuna salınan 64 amino asitli biyoaktif bir glikofosfopeptittir (11,12). Saf GMP fenilalanin içermeyen fakat peynir altı suyundan izole edilirken üründe bir miktar fenilalanin kalıntısı kalır (4). GMP ürünü minimal düzeyde fenilalanin (2.0–5.0 mg/g), tirozin, triptofan, arjinin, histidin, lösin; diğer protein kaynaklarına göre 2-3 kat daha fazla izolösin, valin, treonin içerir (13-15). Sahip olduğu bu özellikleri sayesinde GMP'ler düşük fenilalaninli tıbbi gıdalara dönüştürülebilir ve fenilalanin kısıtlı diyetle protein kaynağı olarak kullanılabilir (16,17). GMP'de tüm elzem amino asitler bulunmadığından GMP bazlı protein ikameleri tirozin, triptofan, arjinin, histidin ve lösin ile desteklenir. PKU hastalarında fenilalanin kısıtlı diyetle çeşitliliği artırmak ve diyetle uyumu kolaylaştırmak için GMP bazlı ürünler (pudingler, krakerler, barlar, salata sosları, içecekler) geliştirilmiştir (18).

PKU fare modelinde düşük fenilalanin- aminoasit diyeti ile düşük fenilalanin- GMP diyetini kıyaslayan çalışmalarda düşük fenilalanin-GMP diyetinin plazma ve beyin fenilalanin konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı, kemik sağlığını iyileştirdiği, kısa zincirli yağ asitlerini arttıran ve inflamasyon

göstergelerini azaltan bir prebiyotik olduğu gözlenmiştir (19-21). GMP'nin PKU fare modellerinde gözlemlenen potansiyel faydalı etkilerine dayanarak PKU'lu insanlar üzerinde GMP'nin etkisini inceleyen

çalışmalar yürütülmüştür. PKU hastalarında GMP'nin klinik etkilerini ve GMP bazlı protein ikamelerinin lezzetini inceleyen çalışmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. PKU hastalarında GMP'nin klinik etkileri ve lezzeti ile ilgili yapılan çalışmaların özeti

Yazar, yıl	Ülke	Araştırma metodu	Örneklem	Müdahale	Sonuçlar
Bensi et al., 2022	İtalya	Prospektif çalışma	>9 yaşındaki PKU hastaları (n= 18)	6 ay boyunca hastaların diyetlerine GMP-Pİ (Toplam Pİ ihtiyacını ortalama %70 karşılayacak şekilde) eklenmiş.	Müdahaleden sonra başlangıca kıyasla; Kan PHE ve tirozin seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamış, Plazma D vitamini seviyeleri önemli ölçüde artmış, GMP-Pİ'nin kabul edilebilirliği, AA-Pİ'ye kıyasla daha yüksek bulunmuş.
Montanari et al.,2022	İtalya	Prospektif çalışma	7-38 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=9)	6 ay boyunca hastaların diyetinde AA-Pİ'nin bir kısmı GMP-Pİ (toplam protein alımının en az %30'u) ile değiştirilmiş.	Müdahalenin sonunda; Plazma D vitamini seviyeleri ve <i>Agathobacter</i> önemli ölçüde artmış. Alkalın fosfataz seviyeleri önemli ölçüde azalmış. Kan PHE seviyeleri önemli olmayan ölçüde artmış.
Daly et al., 2021	İngiltere	Prospektif boylamsal çalışma	5-16 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=48)	1. grup: Yalnızca PHE içermeyen, AA-Pİ 2. grup: Yalnızca GMP-Pİ 3. grup: AA-Pİ+ GMP-Pİ Hastalar 3 yıl boyunca takip edilmiş.	Müdahale öncesi ve sonrası gruplar içinde ve müdahale sonrası gruplar arasında kemik yoğunluğu ve kütlesi bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiş.
Pena et al., 2021	Portekiz	Retrospektif boylamsal çalışma	17- 42 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=11)	29 ay boyunca GMP-Pİ'nin toplam Pİ alımına katkısı: n=4, %100 n=4, %50 - <%100 n=3, <%50 İlk değerlendirme yalnızca AA-Pİ alımında gerçekleştirilmiş.	Çalışmanın sonunda; kan tirozin seviyeleri anlamlı ölçüde artmış, kan PHE seviyeleri ve hedef kan PHE seviyesinde olan hastaların yüzdesi önemli düzeyde değişmemiş.
Daly et al., 2020	İngiltere	Prospektif boylamsal çalışma	5-16 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=48)	1. grup: Yalnızca PHE içermeyen, AA-Pİ 2. grup: Yalnızca GMP-Pİ 3. grup: AA-Pİ+ GMP-Pİ	Müdahalenin sonunda başlangıca kıyasla 1. ve 3. grupta kan PHE seviyeleri anlamlı düzeyde artmış. Çalışma süresince tüm gruplarda ortalama kan PHE seviyesi hedef aralıkta kalmış.

AA-Pİ: Amino asit bazlı protein ikamesi, GMP-Pİ: Glikomakropeptit bazlı protein ikamesi, İK: İçecek karışımı, PHE: Fenilalanin, PKU: Fenilketonüri

Tablo 1. Devamı

Yazar, yıl	Ülke	Araştırma metodu	Örneklem	Müdahale	Sonuçlar
Daly et al., 2019	İngiltere	Prospektif boylamsal çalışma	5-16 yaş aralığındaki PKU hastaları (n= 48)	52 hafta boyunca; 1. grup: GMP-Pİ (GMP-Pİ kademeli olarak AA-Pİ'nin yerini almış) 2. grup: AA-Pİ	Çalışmanın sonunda, Katılımcıların %48'i Pİ ihtiyacının %100'ünü GMP-Pİ'den sağlamış. GMP-Pİ grubu toplam Pİ'nin %75'ini GMP-Pİ'den sağlamış. GMP-Pİ grubunda başlangıca kıyasla kan PHE seviyesi önemli ölçüde artmış. Gruplar arasında PHE, tirozin seviyelerinde ve PHE/tirozin oranında anlamlı farklılık bulunamamış.
Daly et al., 2019	İngiltere	Randomize kontrollü çalışma	6-16 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=18)	Faz 1 (14 gün): Pİ olarak yalnızca GMP-Pİ ve PHE kısıtlı olağan diyet Faz 2 (14 gün): Pİ olarak yalnızca GMP-Pİ ve GMP-Pİ'de bulunan PHE miktarının diyetteki PHE'den düşürüldüğü diyet Faz 3 (14 gün): AA-Pİ ve PHE kısıtlı olağan diyet 13 ve 14. günlerde 4 saatte bir PHE, tirozin seviyelerine bakılmış.	Faz 3'e kıyasla Faz 1 ve Faz 2'de tirozin seviyeleri önemli ölçüde daha yüksekmiş. - <12 yaş çocuklarda: Hedef aralıktan düşük kan PHE seviyeleri olanlar: Faz 1'de %7, Faz 2'de %22, Faz 3'te %35 Hedef aralıktan yüksek kan PHE seviyeleri olanlar: Faz 1'de %18, Faz 2'de %7, Faz 3'te %0 - ≥ 12 yaş çocuklarda: Faz 1 ve Faz 2'de tüm kan PHE seviyeleri hedef aralıkta kalmış. Faz 3'te 1 hasta hedef aralığın üzerinde, 1 hasta da hedef aralığın altında kalmış.
Ahring et al., 2018	Danimarka	Prospektif çalışma	15-48 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=6)	-İK 1: GMP-Pİ -İK 2: AA-Pİ (İK 1 ile eşdeğer amino asit profili) - İK 3: GMP-AA+ AA-Pİ -İK 4: AA-Pİ (İK 3'e eşdeğer fakat PHE içermeyen amino asit profili)	İK almından sonra ghrelin seviyeleri başlangıca kıyasla İK 1 için %7 azalmış, İK 2 için %10 ve İK 3 için %5 artmış, İK 4'te değişmemiş. Herhangi bir zamanda kan PHE seviyesi İK arasında farklı değilmiş.
Ney et al.; 2017	Amerika Birleşik Devletleri	Randomize kontrollü çalışma	15-49 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=18, 24 saatlik idrar numune analizinde n=9)	Katılımcılar, her biri 3 hafta süren AA-Pİ ve GMP-Pİ ile düşük PHE diyeti almış.	Tirozin ve triptofan alımı, AA-Pİ ile %50 daha yüksekmiş. GMP-Pİ ile kıyaslandığında AA-Pİ alımında tirozinden sentezlenen fenol sülfat ve triptofandan sentezlenen kinolinik asit mikrobiyom türevleri daha yüksekmiş.

AA-Pİ: Amino asit bazlı protein ikamesi, GMP-Pİ: Glikomakropeptit bazlı protein ikamesi, İK: İçecek karışımı, PHE: Fenilalanin, PKU: Fenilketonüri

Tablo 1. Devamı

Yazar, yıl	Ülke	Araştırma metodu	Örneklem	Müdahale	Sonuçlar
Zaki et al., 2016	Mısır	Prospektif çalışma	4-16 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=10)	1. aşama (9 hafta): %50 AA-Pİ, %50 GMP-AA 2. aşama (9. hafta): %100 AA-Pİ	Aşamalar arasında kan PHE seviyesinde ve PHE/tirozin oranında anlamlı fark bulunamamış. GMP-AA'nın AA-Pİ'ye kıyasla daha iyi tada sahip olduğu ve tokluk hissine neden olduğu belirtilmiş.
MacLeod et al., 2010	Amerika Birleşik Devletleri	Çapraz klinik çalışma	11-31 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=11)	1-4. günler: AA-Pİ 5-8. günler: GMP-Pİ AA-Pİ'nin tamamı GMP-Pİ ile değiştirilmiştir.	GMP bazlı kahvaltudan sonra ghrelin seviyesi, AA bazlı kahvaltuya kıyasla daha düşükmüş. Yemek sonrası daha düşük ghrelin seviyesi, daha fazla tokluk hissi ile ilişkilendirilmiştir.
van Calcar et al., 2009	Amerika Birleşik Devletleri	Çapraz klinik çalışma	11-31 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=11)	1-4. günler: AA-Pİ 5-8. günler: GMP-Pİ AA-Pİ'nin tamamı GMP-Pİ ile değiştirilmiştir.	10 katılımcı GMP-Pİ'yi AA-Pİ'ye tercih etmiş. 4. gün ve 8. gün kıyaslandığında yemek sonrası plazma PHE ve tirozin seviyelerinde anlamlı fark görülmemiş. AA-Pİ ile yemek sonrası kan PHE seviyesi açlık PHE seviyesine kıyasla önemli ölçüde artmış.
Lim et al., 2007	Amerika Birleşik Devletleri	Kesitsel çalışma	12-42 yaş aralığındaki PKU hastaları (n=49)	Katılımcılar; GMP bazlı (çilekli puding, çilekli meyve derisi, portakallı spor içeceği, çikolatalı içecek, kraker), AA bazlı (kraker, çikolatalı içecek) yiycek ve içecekler denemiş.	Yiyecek ve içeceklerin kabul edilebilirliği azalan sıra ile: GMP bazlı çilekli puding GMP bazlı kraker GMP bazlı çilekli meyve derisi GMP bazlı çikolatalı içecek GMP bazlı portakallı spor içeceği AA bazlı kraker AA bazlı çikolatalı içecek

AA-Pİ: Amino asit bazlı protein ikamesi, GMP-Pİ: Glikomakropeptit bazlı protein ikamesi, İK: İçecek karışımı, PHE: Fenilalanin, PKU: Fenilketonüri

GMP'nin Kan Fenilalanin ve Tirozin Seviyeleri Üzerine Etkileri

GMP bazlı protein ikameleri ile fenilalanin içermeyen protein ikamelerinin kan fenilalanin ve tirozin seviyelerine etkilerini kıyaslayan 2 çalışmayla yapılmış bir meta analiz sonucunda kan fenilalanin ve tirozin seviyelerinde protein ikameleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak fenilalanin içermeyen protein ikameleri ile tedavi edilen hastalarda fenilalanin seviyesinde azalma, tirozin seviyelerinde daha yüksek olma

eğilimi gözlenmiştir (22). Daly et al. (11) 3 yıl boyunca fenilalanin içermeyen protein ikameleri ile GMP bazlı protein ikamelerinin PKU hastalarına olan etkilerini inceledikleri çalışmada fenilalanin içermeyen protein ikameleri ve protein ikameleri ihtiyacının bir kısmını GMP bazlı protein ikamelerinden sağlayan grupta başlangıca kıyasla kan fenilalanin konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığını fakat tüm gruplarda ortalama kan fenilalanin seviyelerinin hedef aralıkta olduğunu bulmuştur. Bahsedilen gruplarda kan fenilalanin artışının nedeni olarak

çocukların ergenlik döneminde diyet uyumlarının zayıfladığı belirtilmiştir. Pinto et al. (23) ortalama 13 ay boyunca PKU'lu hastaların protein ikamesi ihtiyaçlarını kısmen ya da tamamen GMP bazlı protein ikameleri ile karşıladıkları çalışmada GMP'nin tirozin seviyelerini iyileştirdiğini, fenilalanin seviyelerini olumsuz etkilemediğini ve bu nedenle toplam protein ikame alımına kısmen katkıda bulunabileceğini göstermiştir. PKU'lu çocuklarda ve ergenlerde GMP bazlı protein ikamesinin kan fenilalanin seviyesindeki değişime etkisini inceleyen bir çalışmada ilk 14 gün (1. dönem) GMP bazlı protein ikamesi, 15-28. günlerde (2. dönem) GMP bazlı protein ikamesi ve bu ikamede bulunan fenilalanin miktarının yiyeceklerle alınan fenilalaninden düşürüldüğü bir diyet, 29-42. günlerde (3. dönem) fenilalanin içermeyen protein ikamesi verilmiştir. Çalışmanın sonunda kan fenilalanin seviyesinin <12 yaş çocuklarda 1. dönem hastaların %18'inde, 2. dönem %7'sinde hedef aralıktan (2-6 mg/dL) yüksek olduğu, 3. dönemde ise hiçbir hastada yüksek olmadığı; ≥ 12 yaş çocuklarda ise yalnızca 3. dönemde bir hastada hedef aralıktan (2-10 mg/dL) yüksek olduğu ve bu nedenle özellikle <12 yaş çocuklarda GMP bazlı protein ikamelerinin dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Kan fenilalanin seviyeleri 24 saat boyunca <12 yaş çocuklarda 1. dönemde %75, 2. dönemde %72, 3. dönemde %64; ≥12 yaş çocuklarda 1. dönemde ve 2. dönemde %100, 3. dönemde %64 oranında hedef aralıkta kaldığı ve buna dayanarak GMP bazlı protein ikamelerinin kan fenilalanin seviyelerinin korunmasında etkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda 1. dönem ve 2. dönem kan tirozin seviyelerinin 3. döneme kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu duruma fenilalanin içermeyen protein ikamelerinden elde edilen tirozinin GMP bazlı protein ikamelerine kıyasla daha düşük biyoyararlanımının neden olabileceği düşünülmüştür (24). Daha kısa süren benzer bir çalışmada hastalara ilk 4 gün fenilalanin içermeyen protein ikamesi, 5-8. günlerde ise GMP bazlı protein ikamesi verilmiştir.

Dördüncü ve 8. günler kıyaslandığında yemek sonrası (kahvaltıdan 2.5 saat sonra) kan fenilalanin ve tirozin seviyelerinde önemli bir fark görülmemiştir. Yemek öncesi ve sonrası kan fenilalanin seviyeleri GMP bazlı protein ikamesi ile önemli ölçüde değişmezken fenilalanin içermeyen protein ikamesi ile yemek sonrası fenilalanin seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Bu durum GMP bazlı protein ikamesinin amino asitlerin emilimini yavaşlatması ile ilişkilendirilmiştir (25). Hastaların 6 ay boyunca toplam protein ikamesi ihtiyacının ortalama %70'ini GMP ile karşılayan bir çalışmada kan fenilalanin ve tirozin seviyelerinin önemli ölçüde değişmediği bildirilmiştir (26). Ortalama 29 ay boyunca hastaların protein ikamesi ihtiyacının ortalama %66'sı GMP ile karşılandığında kan tirozin seviyelerinin önemli ölçüde arttığı, fenilalanin seviyelerinin benzer olduğu, kan fenilalanin seviyesi hedef aralıkta olan hasta yüzdesinin değişmediği bulunmuştur. Alınan miktarda artış olmamasına rağmen kan tirozin seviyelerindeki artışın, protein ikamesine uyumun artması ile ilişki olabileceği ve GMP bazlı protein ikamelerinin güvenilir olduğu belirtilmiştir (12). Zaki et al. (27) PKU'lu çocuklarla yapmış oldukları çalışmada ise protein ikamesi ihtiyacının en fazla %50'sinin GMP ile sağlandığında güvenilir olduğu, tek başına alımının PKU hastaları için uygun olmadığı, GMP'lerin fenilalanin içermeyen protein ikameleriyle birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Çocuklarda protein ikamesi kaynağı olarak tek başına GMP kullanımının etkisini inceleyen bir çalışmada GMP'de bulunan kalıntı fenilalaninin, kan fenilalanin seviyesini önemli ölçüde etkilediği ve hiperfenilalaninemiye neden olabileceğinden <12 yaş çocuklarda dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (28).

GMP'nin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri

D vitamini kanda kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenleyerek kemik sağlığında önemli bir rol oynar (29). Altı ay boyunca protein ikamesi ihtiyacının bir kısmının (%30-%100) GMP ile karşılandığı bir

çalışmada kemik sağlığı, plazma D vitamini ve kalsiyum seviyeleri ile negatif korelasyon gösteren alkalın fosfataz seviyelerinin azaldığı; plazma D vitamini seviyelerinin arttığı, bu sayede GMP'nin kemik sağlığı üzerine dolaylı faydalı bir etki gösterebileceği belirtmiştir. Bütirat üreten taksonlar D vitamini reseptörlerinin ekspresyonunu uyarır. Müdahale boyunca D vitamini alımları artmamasına rağmen plazma D vitamini seviyelerindeki bu artış, bütirat üreten *Agathobacter*'in sayısındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (30). Yapılan benzer bir çalışmada D vitamini seviyelerindeki artışın son değerlendirmenin yaz mevsimi sonrası yapılmasından veya GMP bazlı protein ikameleri ile yüksek D vitamini alımından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (26). PKU'lu çocuklarda 3 yıl boyunca fenilalanin içermeyen protein ikamesi ve GMP bazlı protein ikamesinin kemik kütlesi ve yoğunluğu üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada; tüm gruplarda kemik yoğunluğunun klinik olarak normal olduğu fakat popülasyon ortalamasından daha düşük olduğu ve kemik gelişimi açısından GMP'nin, fenilalanin içermeyen protein ikamesine göre hiçbir üstünlüğünün olmadığı bulunmuştur (31).

GMP'nin Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Altı ay boyunca protein ikamesi ihtiyacının %30 ila %100 oranında GMP'den sağlandığı bir çalışmada GMP müdahalesi sonrası bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda anlamlı bir değişimin olmadığı ve GMP'nin, yararlı bir bakteri olan ve bütirat üreten *Agathobacter spp.* üzerinde prebiyotik etkisi olduğu gözlenmiştir (30). GMP bazlı protein ikameleri ile fenilalanin içermeyen protein ikamelerini alan PKU hastalarında metabolomik analiz yapan bir çalışmada fenilalanin içermeyen protein ikamesi alımından sonra tirozinden sentezlenen (fenol sülfat) ve triptofandan sentezlenen (kinolinik asit) mikrobiyom türevli bileşiklerin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Fenilalanin kısıtlı protein ikamesinden alınan tirozinin, GMP'den alınana kıyasla bağırsak bakterileri tarafından daha çok parçalandığı ve bu nedenle biyoyararlanımının daha az olduğu sonucuna

varılmıştır. Nörotoksik olan kinolinik asidin PKU'lu hastalara etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (14).

GMP'nin İştah Üzerine Etkileri

Fenilalanin içermeyen protein ikamesi ile GMP bazlı protein ikamesinin her birinin 3 hafta boyunca uygulandığı bir çalışmada hastalar GMP aldıkları günde kendilerini daha tok hissettiklerini ve GMP'den fenilalanin içermeyen protein ikamesine geçtikten sonra açlık hissettiklerini bildirmiştir (16). Protein ikamesi ihtiyacının ilk 9 hafta %50'sinin GMP ile 10-18. haftalarda tamamının fenilalanin içermeyen protein ikamesi ile karşılandığı, PKU'lu çocuklarla yürütülen bir diğer çalışmada GMP bazlı protein ikamelerinin fenilalanin içermeyen protein ikamelerine göre daha çok tokluk hissi sağladığı gözlenmiştir (27). GMP'nin iştah üzerine olan etkisini açlık hormonu olan ghrelin ile birlikte değerlendiren bir çalışmada GMP bazlı protein ikamesinden sonra ghrelin seviyesinin %7 azaldığı, fenilalanin içermeyen protein ikamesinden sonra ise değişmediği tespit edilmiştir (15). Başka bir çalışmada GMP bazlı protein ikamesi ile yapılan kahvaltıdan 180 dakika sonra ölçülen ghrelin seviyesinin fenilalanin içermeyen protein ikamesine kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın, fenilalanin içermeyen protein ikamesine kıyasla GMP bazlı protein ikamesinin daha yavaş emilmesinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (32).

GMP Ürünlerinin Lezzeti

GMP ürünlerinin lezzetini inceleyen çalışmalarda PKU'lu hastaların GMP bazlı protein ikamelerini fenilalanin içermeyen protein ikamelerine kıyasla daha iyi lezzetinden dolayı daha iyi kabul ettikleri bulunmuştur (25,31-33). PKU'lu hastalarla yapılan bir çalışmada GMP bazlı protein ikamelerinin fenilalanin içermeyen protein ikamelerine kıyasla daha çok beğenildiği, GMP ile fenilalanin kısıtlı diyeteye uyumun daha kolay olduğu ve bu ürünlerin evden uzakta ve sosyal yaşamda kullanımının daha rahat olduğu belirtilmiştir (16).

SONUÇ VE ÖNERİLER

PKU hastalarında fenilalanin kısıtlı diyetle uyumu arttırmak ve metabolik kontrolü iyileştirmek için fenilalanin içermeyen protein ikamelerine alternatif olabilecek yeni ürünleri araştıran çalışmalar yürütülmektedir. Bu ürünlerden biri de GMP bazlı protein ikameleridir. Yapılan çalışmalarda GMP bazlı protein ikamelerinin kan fenilalanin ve tirozin seviyelerini hedef aralıkta tutmaya yardımcı olabileceği fakat GMP'nin kan fenilalanin seviyelerinde artışa neden olduğu, protein ikamesi ihtiyacını tamamen GMP ile karşılamanın özellikle çocuklarda hiperfenilalaninemi riskini arttırdığı görülmüştür. GMP'nin kemik sağlığına ve bağırsak mikrobiyotaya sağlığına yararlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır fakat bu çalışmaların sayısı yetersizdir. Çalışmaların sonucunda GMP'nin iştahı baskıladığı ve fenilalanin içermeyen amino asit bazlı protein ikamelerine kıyasla daha iyi bir tada sahip olduğu bulunmuştur.

PKU hastalarında, fenilalanin içermeyen amino asit bazlı protein ikamelerine kıyasla daha iyi bir tada sahip olmaları nedeniyle yaşam boyu sürecek olan fenilalanin kısıtlı diyetle uyumu kolaylaştırmak için protein ikamesinin ihtiyacının bir kısmı GMP ile karşılanabilir. Fakat GMP kullanıldığında hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, kan fenilalanin seviyeleri ve fenilalanin toleransı değerlendirilmeli ve diyetin fenilalanin miktarı düzenlenmelidir. Çocuklarda GMP alımını önermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. PKU'lu hastalarda GMP bazlı ürünlerin güvenilirliğini artırmak için bu ürünlerin fenilalanin içeriği azaltılmalıdır. GMP'nin PKU hastalarında kan fenilalanin ve tirozin seviyelerine, kemik sağlığına ve bağırsak mikrobiyotasına olan etkilerini açıklayabilmek için daha büyük örneklem gruplarıyla yapılmış, uzun vadeli, randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: ÜC, IK; İlgili literatürün taranması: ÜC; Makale taslağının oluşturulması: ÜC; İçerik için eleştirel gözden

geçirme: IK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: ÜC, IK. • Study design: ÜC, IK; Literature review: ÜC; Draft preparation: ÜC; Critical review for content: IK; Final approval of the version to be published: ÜC, IK.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.

KAYNAKLAR

1. Rocha ADFD, Martinez CC, Refosco LF, Tonon T, Schwartz IVD, Almeida ST. Feeding difficulties in patients with Phenylketonuria. *CoDAS*. 2023;35(6):e20210292.
2. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
3. Ubaldi F, Frangella C, Volpini V, Fortugno P, Valeriani F, Romano Spica V. Systematic review and meta-analysis of dietary interventions and microbiome in phenylketonuria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17428.
4. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):171.
5. Manta-Vogli PD, Dotsikas Y, Loukas YL, Schulpis KH. The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. *Nutr Neurosci*. 2020;23(8):628–39.
6. McWhorter N, Ndugga-Kabuye MK, Puurunen M, Ernst SL. Complications of the low phenylalanine diet for patients with phenylketonuria and the benefits of increased natural protein. *Nutrients*. 2022;14(23):4960.
7. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36.
8. Coşkun T, Çoker M, Mungan NÖ, Özel HG, Sivri HS. Recommendations on phenylketonuria in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2022;64(3):413-34.
9. Firman S, Witard OC, O'Keefe M, Ramachandran R. Dietary protein and protein substitute requirements in adults with phenylketonuria: A review of the clinical guidelines. *Clin Nutr*. 2021;40(3):702–9.
10. Lichter-Konecki U, Vockley J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs*. 2019;79(5):495–500.
11. Daly A, Evans S, Pinto A, Jackson R, Ashmore C, Rocha JC, et al. The impact of the use of glycomacropptide on satiety and dietary intake in phenylketonuria. *Nutrients*. 2020;12(9):2704.

12. Pena MJ, Pinto A, de Almeida MF, de Sousa Barbosa C, Ramos PC, Rocha S, et al. Continuous use of glycomacropeptide in the nutritional management of patients with phenylketonuria: a clinical perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):84.
13. Rondanelli M, Porta F, Gasparri C, Barrile GC, Cavioni A, Mansueto F, et al. A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU. *Clin Nutr.* 2023;42(5):732–63.
14. Ney DM, Murali SG, Stroup BM, Nair N, Sawin EA, Rohr F, et al. Metabolomic changes demonstrate reduced bioavailability of tyrosine and altered metabolism of tryptophan via the kynurenine pathway with ingestion of medical foods in phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):96–103.
15. Ahring KK, Lund AM, Jensen E, Jensen TG, Brøndum-Nielsen K, Pedersen M, et al. Comparison of glycomacropeptide with phenylalanine free-synthetic amino acids in test meals to PKU patients: No significant differences in biomarkers, including plasma PHE levels. *J Nutr Metab.* 2018;2018(1):6352919.
16. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, Murali SG, Rice GM, Rohr F, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):334–45.
17. Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: A novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(4):647–51.
18. Stroup BM, Ney DM, Murali SG, Rohr F, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Metabolomic insights into the nutritional status of adults and adolescents with phenylketonuria consuming a low-phenylalanine diet in combination with amino acid and glycomacropeptide medical foods. *J Nutr Metab.* 2017;2017(1):6859820.
19. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, Liu X, Etzel MR. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr.* 2008;138(2):316–22.
20. 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 glycomacropeptide diet. *PloS one.* 2012;7(9):e45165.
21. Sawin EA, De Wolfe TJ, Aktas B, Stroup BM, Murali SG, Steele JL, et al. Glycomacropeptide is a prebiotic that reduces *Desulfovibrio* bacteria, increases cecal short-chain fatty acids, and is anti-inflammatory in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(7):G590–G601.
22. Pena MJ, Pinto A, Daly A, MacDonald A, Azevedo L, Rocha JC, et al. The use of glycomacropeptide in patients with phenylketonuria: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(11):1794.
23. Pinto A, Almeida MF, Ramos PC, Rocha S, Guimas A, Ribeiro R, et al. Nutritional status in patients with phenylketonuria using glycomacropeptide as their major protein source. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(10):1230–4.
24. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Gingell C, et al. The effect of glycomacropeptide versus amino acids on phenylalanine and tyrosine variability over 24 hours in children with PKU: A randomized controlled trial. *Nutrients.* 2019;11(3):520.
25. 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):1068–1077.
26. Bensi G, Carbone MT, Schiaffino MC, Parolisi S, Pozzoli A, Biasucci G. Quality of life aspects of a low protein diet using GMP in patients with phenylketonuria. *J Int Med Res.* 2022;50(9):1–9.
27. Zaki OK, El-Wakeel L, Ebeid Y, Ez Elarab HS, Moustafa A, Abdulazim N, et al. The use of glycomacropeptide in dietary management of phenylketonuria. *J Nutr Metab.* 2016;2016(1):2453027.
28. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, Pinto A, Jackson R, et al. Glycomacropeptide: Long-term use and impact on blood phenylalanine, growth and nutritional status in children with PKU. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):44.
29. Lawley R, Syrop IP, Fredericson M. Vitamin D for improved bone health and prevention of stress fractures: A review of the literature. *Curr Sports Med Rep.* 2020;19(6):202–8.
30. Montanari C, Ceccarani C, Corsello A, Zuvadelli J, Ottaviano E, Dei Cas M, et al. Glycomacropeptide safety and its effect on gut microbiota in patients with phenylketonuria: A pilot study. *Nutrients.* 2022;14(9):1883.
31. Daly A, Högler W, Crabtree N, Shaw N, Evans S, Pinto A, et al. A three-year longitudinal study comparing bone mass, density, and geometry measured by DXA, pQCT, and bone turnover markers in children with PKU taking L-amino acid or glycomacropeptide protein substitutes. *Nutrients.* 2021;13(6):2075.
32. 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.
33. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, Gleason ST, Ney DM. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):176–8.