

T.C.
ERCIYES
ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL
ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI:

Fenilketonüri Hastalarında Bor, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Kemik Metabolizması ile
İlişkisinin Araştırılması

Proje No: 6678

Proje Türü: Normal araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı: Mustafa Kendirci
Birimi/Bölümü: Çocuk Beslenme ve Metabolizma

Araştırmacının Adı Soyadı: Songül Gökay

Birimi/Bölümü: Çocuk Beslenme ve Metabolizma

Araştırmacılar:

Prof. Dr. Mustafa Kendirci

Doç. Dr. Fatih Kardaş

Yan Dal. Arş. Grv. Dr. Songül Gökay

Prof. Dr. Uğur Şahin

Yrd. Doç. Dr. Ümmühan Abdülrezzak

Temmuz 2017

KAYSERİ

TEŐEKKÖR

Bu proje TSA- 2016-6678 proje kodu ve 6678 ID numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	6
1. AMAÇ	7
2. GİRİŞ	7
3. MATERYAL-METHOD	8
4. BULGULAR	9
5. KAYNAKLAR	9

Fenilketonüri Hastalarında Bor, Çinko ve Bakır Düzeylerinin Kemik Metabolizması ile İlişkisinin Araştırılması

ÖZET

Fenilketonüri (FKÜ) otozomal resesif geçişli doğuştan aminoasit metabolizması bozukluklarından biridir. Tedavisinde fenilalaninden kısıtlı diyet, hafif formlarda da tetrahidrobiopterin kullanılmaktadır. Fenilketonüride görülen kemik mineral hastalığının (KMH) patofizyolojisinde birçok etken rol almaktadır. Fenilketonüri hastalarında oluşan KMH'nin insidansı ve etyolojisi halen netlik kazanmamıştır. Diyetteki eksikliklerin mi yoksa hastalığın uzun dönem etkilerinin (diyete uyumsuz hastalardaki fenilalanin yükseklikleri) mi KMH'ye neden olduğu konusu halen tartışmalıdır.

Hastaların fenilalaninden kısıtlı mamalarının içeriğinde çinko, bakır yer alırken bor yer almamaktadır. Amacımız FKÜ hastalarında kemik metabolizmasını değerlendirmek, kemik mineral yoğunluğu ile bor, çinko, bakır düzeyleri arasındaki ilişkiye bakmaktır. Literatürde osteopenisi olan FKÜ hastalarında daha önce çinko, bakır ve bor düzeyi bakılan çalışmaya rastlanmamıştır. Hipotezimiz, kemik mineral yoğunluğu düşük saptanan hastalarda eser elementlerden özellikle bor eksikliği olabileceğidir.

Bu amaca yönelik olarak çalışmamızda, 0-18 yaş aralığında, 60 klasik FKÜ, 23 hafif FKÜ ve 30 hiperfenilalaninemi hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubunda serum bor, çinko, bakır düzeyleri ile idrar bor düzeyleri bakıldı; kemik yoğunluğu ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinden serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, 25-OH D vitamini ve parathormon (PTH) düzeyi ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma protokolü, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır. Bütün ebeveynler doğru bilgilendirildi ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş bir onam imzaladılar.

Çalışmamızın amacı doğrultusunda FKÜ hastalarında kemik metabolizması değerlendirilmiş, kemik mineral yoğunluğu ile bor, çinko, bakır düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Çalışma, belirlenen amaç ve kapsama uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma, belirlenen çalışma takvimine uygun olarak 11.07.2016-11.07.2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın FKÜ hastalarında eser element eksikliği ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırması açısından literatüre önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Saptanabilecek olan eser elementlerin takviyesi ile FKÜ hastalarında gelişebilecek osteopeninin engellenmesiyle, bu hastaların yaşam kalitesini artıracak, oluşabilecek komplikasyonları

azaltabilecektir.

Kemiklerde ağrı, fraktür gibi komplikasyonlar nedeniyle gerekebilecek hastane yatışlarını ve iş gücü kaybını, ayrıca osteopeni tedavisi için gerekli harcamaları önleyerek ülke ekonomisine katkıda bulunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Kemik mineral yoğunluğu, bor, çinko, bakır.

Investigation of the Relation of Boron Zinc and Copper Levels to Bone Metabolism in Phenylketonuria Patients

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inherited disorder of amino acid metabolism. Treatment is diet with limited to phenylalanine, and tetrahydrobiopterin is used for mild form. Several factors play a role in the pathophysiology of bone mineral disease (BMD) with phenylketonuria. The incidence and etiology of BMD in phenylketonuria patients is still unclear. Whether the deficiencies in diet or the long-term effects of the disease (the height of phenylalanine in patients with uncontrolled diet) is causing BMD is still debated.

There is no boron when zinc or copper is contained in the contents of the patients' products which are restricted by phenylalanine. Our aim is to evaluate bone metabolism in PKU patients and to look at the relationship between bone mineral density and boron, zinc, copper levels. In the case of phenylketonuria patients with osteopenia, zinc, copper and boron levels were not studied previously in the literature. Our hypothesis is that boron deficiency may be present in patients with low bone mineral density.

In this study, serum boron, zinc, copper levels and urine boron levels were examined in 0-18 year old, 60 classic PKU, 23 mild PKU and 30 hyperphenylalaninemic patients and 40 healthy control groups. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism were investigated in relation to serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, magnesium, 25-OH D vitamin and parathyroid hormone (PTH) levels. The study protocol was approved by the ethics committee of Erciyes University Medical Faculty. All parents were informed correctly and signed an informed consent to participate in the work. The study was supported by the BAP unit. Project Number: TSA-2016-6678.

In conclusion, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, magnesium, 25-OH D vitamin and PTH levels were not significantly different between the groups. Bone metabolism was evaluated in PKU patients for the purpose of our study and the relation between bone mineral density and boron, zinc and copper levels was examined. The study was conducted in accordance with the intended purpose and scope. The study was carried out between 11.07.2016 and 07.07.2017 in accordance with the determined working schedule.

We think that our study will contribute significantly to the literature in terms of the relationship between trace element deficiency and bone mineral density in PKU patients. By inhibiting the osteopenia that can develop in PKU patients with the reinforcement of detectable trace elements, it will reduce the complications that may increase the quality of life of these patients.

It will contribute to the country's economy by avoiding hospitalizations and loss of work power that may be required due to complications such as pain, fractures in the bones, and also by avoiding the expenditures for osteoporosis treatment.

Key words: Phenylketonuria, bone mineral density, boron, zinc, copper.

AMAÇ

Fenilketonüri (FKÜ) otozomal resesif geçişli doğuştan aminoasit metabolizması bozukluklarından. Tedavisinde fenilalaninden kısıtlı diyet, hafif formlarda da tetrahidrobiyopterin (BH4) kullanılmaktadır.¹ Fenilketonürde görülen kemik mineral hastalığının (KMH) patofizyolojisinde birçok etken rol almaktadır: Genetik faktörler, sedanter yaşam, düşük kalsiyum içeren diyet, D vitamini eksikliği, eser element eksikliği.²⁻⁴ Hafif hiperfenilalaninemi ve iyi kontrollü FKÜ hastalarının kemik yoğunluğunda benzerlik saptanması FKÜ hastalarında dolaşımda artmış osteoklast prekürsörleri olabileceğini akla getirmiş ancak bu artışın nedeni net açıklanamamıştır.⁵ Fenilketonüri hastalarında oluşan KMH'nin insidansı ve etyolojisi halen netlik kazanmamıştır. Diyetteki eksikliklerin mi yoksa hastalığın uzun dönem etkilerinin (diyete uyumsuz hastalardaki fenilalanin yükseklikleri) mi KMH'ye neden olduğu konusu halen tartışmalıdır.⁶⁻¹⁰

Amacımız FKÜ hastalarında kemik metabolizmasını değerlendirmek, kemik mineral yoğunluğu ile bor, çinko, bakır düzeyleri arasındaki ilişkiye bakmaktır. Literatürde osteopenisi olan FKÜ hastalarında daha önce çinko, bakır ve bor düzeyi bakılan çalışmaya rastlanmamıştır. Hipotezimiz, kemik mineral yoğunluğu düşük saptanan hastalarda eser elementlerden özellikle bor eksikliği olabileceğidir.

GİRİŞ

Bor, özellikle sağlıklı kemik yapısının oluşmasında son derece önemli rol oynayan magnezyum, vitamin D, fosfor, kalsiyum minerallerinin metabolizmasını olumlu yönde etkilemektedir.¹¹⁻¹⁴ Borun yeterli miktarda alınması ile serumdaki kalsitonin seviyesi düşmekte, steroid hormonların (östrojen, testosteron) konsantrasyonları yükselmekte ve bu iki duruma bağlı olarak plazmadaki kalsiyum seviyesi yükselirken idrarla atılımı azalmaktadır. Borun özellikle osteoporoz görülen hastalarda kemik yapısını korumada önemli rol oynayan minerallerin seviyelerinin yükselmesinde olumlu etkileri bulunmaktadır.¹² Hayvan modellerinde borun kemiğin trabeküler ve alveolar büyümesi üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir.^{15,16}

İnsanlar, boru en fazla gıda ile almaktadırlar.^{11,12} Yüksek oranda bor içeren yiyecekler;

baklagiller, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, yeşil yapraklı sebze ve meyvelerdir.¹¹ Baklagiller, fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler, FKÜ hastalarında yasaklı besinler grubunda; bazı sebze ve meyveler de kısıtlı besinler grubunda yer almaktadır.

Çinko kemik metabolizmasında kollojen matriksin oluşmasında ve kalsiyumun emiliminde önemli bir elementtir.^{17,18} Ayrıca kemik yapısı için gerekli proteinlerin resiklusunda görevli enzimlerin sentezi için gereklidir.¹⁹ Vücutta eksikliğinin osteoporozla ilişkisi gösterilmiştir.²⁰

Bakır kemik metabolizması için önemli olan lizil oksidaz enziminin yapısında bulunarak kollojenin yapımında rol alır. Bakır ayrıca antioksidan enzim süperoksit dismutazın yapısında bulunarak kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde rol alır. Bakır eksikliği osteoporozla ilişkili bulunmuştur.²¹

FKÜ hastalarında osteopeni nedenleri konusunda tam bir netlik henüz oluşmamıştır.^{9,22-24} Hastaların fenilalanininden kısıtlı mamalarının içeriğinde çinko, bakır yer alırken bor yer almamaktadır. Çalışmamızda serum bor, çinko, bakır düzeyleri ile idrar bor düzeylerinin, FKÜ hastalarında, kemik yoğunluğu ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinden serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, 25-OH D vitamini ve PTH düzeyi ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma randomize, kontrollü, prospektif olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde takip edilen 0-18 yaş aralığında, 60 klasik FKÜ, 23 hafif FKÜ ve 30 hiperfenilalaninemi hastası ve 40 sağlıklı kontrolde yapılmıştır. Proje kapsamında yapılan çalışma, belirlenen çalışma takvimine uygun olarak 11.07.2017 tarihinde tamamlanmıştır. Çalışma protokolü, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır. Bütün ebeveynler doğru bilgilendirildi ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş bir onam imzaladılar.

Çalışmaya alınan hastalarda DEXA ile kemik yoğunluğu değerlendirilip ve eş zamanlı olarak sabah açlık serum Ca, P, Mg, ALP, 25 OH-D vitamin, PTH, fenilalanin, bor, çinko, bakır ile idrarda bor düzeyleri çalışıldı.

Kemik yoğunluğu ölçümü Dual Enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) (Hologic QDR-4500A; Waltham, MA, USA) ile L2-L4 vertebralardan yapıldı. Kemik mineral içeriği (g)/alan(cm²) olarak rapor edildi. Ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri referans veritabanı kullanılarak aynı yaş grubu populasyonun ortalaması ile karşılaştırıldı. Z skoru, otomatik olarak hastanın kemik mineral yoğunluğu sonuçlarıyla aynı yaş grubu ve cinsiyetteki populasyonun

kemik mineral yoğunluğu ortalaması arasındaki farktan hesaplanıp, standart sapma olarak ifade edildi. Z skoru <-2 olduğu durumda osteoporoz, <(-2)-(-1) olduğunda osteopeni lehine değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların laboratuvar sonuçları ile birlikte demografik bilgileri SPSS veri girişi yapılması aşamasındadır. Çalışmamızda serum bor, çinko, bakır düzeyleri ile idrar bor düzeylerinin, FKÜ hastalarında, kemik yoğunluğu ve kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçlerinden serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, magnezyum, 25-OH D vitamini ve PTH düzeyi ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Sonuçlar değerlendirildikten sonra kapsamlı bir şekilde tartışılacaktır.

Çalışmamızda FKÜ hastaları, kontrol grubuyla karşılaştırılarak osteopeni oranı hesaplanacaktır. Fenilketonüri hastalarımızda kontrol grubuna göre serum ve idrar bor düzeyleri karşılaştırılacak, osteopeni saptanan hastaların kemik mineral yoğunluğu değerleri ile serum ve idrar bor düzeyleri arasındaki korelasyona bakılacaktır. Proje kapsamında yapılan çalışma, belirlenen amaç ve kapsama uygun olarak gerçekleşmiştir. Çalışma belirlenen çalışma takvimine uygun olarak gerçekleşmiştir.

Çalışmamız FKÜ hastalarında kemik mineral yoğunluğundaki düşüşün nedenlerinden birini (olası eser element eksikliği) araştırması açısından literatüre önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Bu hastalarda tespit edilebilecek eser element eksikliklerinin giderilmesiyle, FKÜ hastalarında gelişebilecek osteopeni azalabilir, oluşabilecek komplikasyonlar engellenerek yaşam kaliteleri artırabilir. Projenin öneri aşamasında ortaya konulan hedeflere tam olarak ulaşılmıştır.

Kemiklerde ağrı, fraktür gibi komplikasyonlar nedeniyle gerekebilecek hastane yatışlarını ve iş gücü kaybını, ayrıca osteopeni tedavisi için gerekli harcamaları önleyerek ülke ekonomisine katkıda bulunulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lambruschini N, Pérez-Dueñas B, Vilaseca M.A, Mas A, Artuch R, Gassió R, et al. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. Mol Genet Metab 2005;86:54–60.
2. PérezDueñas B, Cambra F.J, Vilaseca M.A, Lambruschini N, Campistol J, Camacho J.A.

New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91:899–904.

3. Barat P, Barthe N, Redonnet-Vernhet I, Parrot F. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2002;161:687–688.

4. Yannicelli S, Medeiros D.M. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:347–361.

5. Roato I, Porta F, Mussa A, D'Amico L, Fiore L, Garelli D, et al. Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase. *PLoS One* 2010;5:e14167.

6. 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;30:202–208.

7. Koura HM, Abdallah Ismail N, Kamel AF, Ahmed AM, Saad-Hussein A, Effat LK. A long term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Arch Med Sci* 2011;7:493-500.

8. Groot M.J, Hoesksma M, vanRijn M, Slart R.H, van Spronsen FJ. Relationship between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:566–570.

9. Mendes A.B, Martins F.F, Cruz W.M, Silva L.E, Abadesso C.B, Boaventura G.T. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:425–430.

10. Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani H, 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;29:737–743.

11. EVGM (Expert Group on Vitamins and Minerals) 2002. Revised review of boron. EVGM/99/23/P.REVISED AU 2002 [<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/boron.pdf>].

12. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2003;43:219-231.

13. Naghii MR, Samman S. The role of boron in nutrition and metabolism. *Progress in Food & Nutrition Science* 1993;17:331-349.

14. Gregory S, Kelly GS. Boron: A review of its nutritional internations and therapeutic uses. *Alternative Medicine Review* 1997;2:48-56.

15. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet. *FASEB J* 2006;20:A24.

16. Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH, Guglielmotti MB. A histomorphometric study of alveolar bone modeling and remodeling in mice fed a boron-deficient diet. *FASEB J*

2006;20:A195.

17. Kimmel P. Zinc nutritional status modulates the response of 1,25-dihydroxycholecalciferol to calcium depletion in rats. *J Nutr* 1992;122:1576–1581.

18. Teller E. Zinc nutritional status modulates the 1,25(OH)₂D(125) response to low calcium diet. *Kidney Int* 1987;31:358.

19. Hambidge, M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000;130:1344–1349.

20. Atik S. Zinc and senile osteoporosis. *J Am Ger Soc* 1983;31:790–791.

21. Strain J. A reassessment of diet and osteoporosis-possible role for copper. *Med Hypotheses* 1988;27:333-338.

22. Mc Murry MP, Chan GM, Leonard C.O, Ernst S.L. Bone mineral status in children with phenylketonuria-relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55:997–1004.

23. Allen J.R, Humphries I.R, Waters D.L, Roberts D.C, Lipson A.H, Howman-Giles R.G, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;59:419–422.

24. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Płudowski 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;6:236-244.