

Grandi aminoacidi neutri (LNAA)

Questa voce è solo un abbozzo: sei libero di contribuire al suo sviluppo. Contribuisci a completarla e migliorarla, aggiungendo informazioni, traducendo e integrando i contenuti secondo le convenzioni di **PKUinfo**

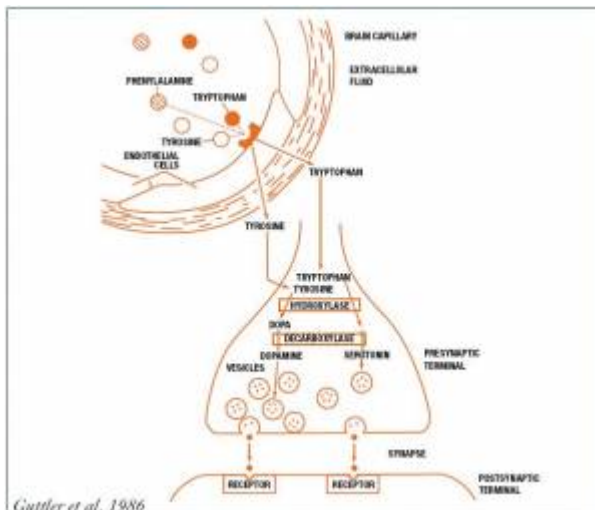
La neurotossicità da fenilalanina è favorita dal meccanismo di trasporto attraverso la barriera emato-encefalica, con una maggiore affinità per la fenilalanina rispetto agli altri grandi aminoacidi neutri che condividono lo stesso carrier.

La supplementazione dei grandi aminoacidi neutri (*Large neutral amino acids*: **LNAA**) nei pazienti con fenilchetonuria ha mostrato risultati interessanti.

Sebbene studi di lungo periodo siano necessari per determinare l'efficacia e la sicurezza dei supplementi dei grandi aminoacidi neutri, lo stato attuale delle conoscenze raccomanda la loro prescrizione a tutti i pazienti adulti fenilchetonurici che hanno una scarsa compliance nei confronti di una dieta a basso contenuto di fenilalanina.

La fenilalanina è un aminoacido aromatico non carico che viene trasportato all'interno delle cellule parenchimali attraverso un trasportatore L che è Na⁺ indipendente che copre anche il trasporto di altri aminoacidi aromatici e apolari ramificati. Però la fenilalanina può entrare e uscire dalla cellula attraverso un altro sistema che condivide con LNAA (large neutral aminoacid).

I risultati delle ricerche



PKU Treatment CNS Transmitter and Brain Function

La Phe e gli altri LNAA (tirosina, triptofano, treonina, isoleucina, leucina, valina, metionina e istidina) condividono un trasportatore comune a livello cerebrale; aumentando la quantità degli LNAA è possibile ridurre il trasporto della fenilalanina a livello della barriera emato-encefalica.

Su queste basi, in passato, sono stati condotti trial clinici per verificare l'efficacia della supplementazione della dieta di soggetti fenilchetonurici con un singolo aminoacido neutro (tirosina, leucina, isoleucina o valina), che non hanno evidenziato, tuttavia, risultati soddisfacenti (Pietz et al., 1995; Berry et al., 1990).

Più recentemente sono state pubblicate le conclusioni di studi condotti in pazienti fenilchetonurici utilizzando, piuttosto che un singolo aminoacido neutro, una miscela completa di LNAA. I risultati hanno dimostrato che, pur in presenza di livelli di Phe plasmatici invariati, la supplementazione con LNAA determina una netta riduzione della fenilalanina cerebrale e, in gruppo di pazienti diagnosticati tardivamente e non trattati, un netto miglioramento del comportamento, dell'aspetto emozionale e della socializzazione (Ahring et al., 2005). Una riduzione dei livelli della Phe plasmatici, con l'impiego di una miscela di LNAA è stato invece riportato nel topo (Matalon et al., 2003).

Questi risultati suggeriscono che l'impiego di una miscela con LNAA potrebbe essere proposto, in attesa dei risultati di altri studi, ai pazienti a dieta libera o con una cattiva "compliance" dietetica.

alcune ricerche che risalgono al 1980 hanno indicato che alti livelli di fenilalanina nel sangue inibiscono il trasporto di tirosina, triptofano e altri aminoacidi nel cervello, con la conseguenza di una sintesi alterata di dopamina e serotonina, i neurotrasmettitori che regolano l'umore, l'appetito, il sonno e altre funzioni cerebrali normali.

Ulteriori ricerche hanno dimostrato l'influenza dei livelli ematici aumentati di tirosina, triptofano e altri LNAA sulla captazione di fenilalanina nel cervello.

La supplementazione di LNAA blocca in parte l'assorbimento di fenilalanina, riducendo così la concentrazione di fenilalanina nel cervello. Ciò migliora anche l'assorbimento degli altri LNAA nel cervello.

Alcune ricerche presso il John F. Kennedy Institute in Danimarca, hanno dimostrato che la supplementazione dietetica con tirosina e triptofano in soggetti PKU non trattati, comporta un aumento della serotonina e della sintesi della dopamina con migliori prestazioni nei test comportamentali.

Ulteriori ricerche hanno documentato un miglioramento della funzioni neurologiche, cognitive e comportamentali, tra cui capacità di comunicazione e socializzazione, benessere generale e dello stato emotivo. Uno studio di Moseley ha evidenziato, in soggetti adulti non trattati, un miglioramento delle abilità di vita quotidiana e di una riduzione dell'uso dei farmaci durante l'utilizzo della terapia LNAA. Diverse ricerche hanno documentato che LNAA in grado di mantenere bassi i livelli di fenilalanina nel cervello in pazienti affetti da PKU che seguono una una dieta poco restrittiva.

Domande e risposte

by Prof. John Christodoulou, Head, Genetic Metabolic Disorders Service and Director, Western Sydney Genetics Program, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia. From the Winter 2008 issue of National PKU News

Come si controlla l'efficacia dei LNAA?

L'effetto atteso principale della terapia con LNAA è la riduzione dei livelli cerebrali di fenilalanina. Il sistema diretto per il monitoraggio dei livelli di Phe nel cervello sarebbe quello di utilizzare la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS). Tuttavia, questo metodo è ragionevole solo in pazienti con livelli ematici di fenilalanina molto elevati, oltre ad essere molto costosi e non facilmente accessibili a tutti. Alcuni test clinici permettono una misura indiretta dell'efficacia, utilizzando la risposta funzionale del cervello a test neuropsicologici. In ogni caso, è comunque molto difficile misurare l'efficacia di questi prodotti.

Nella sua ricerca, il Dr. Richard Koch, mostra che è utile per mantenere un livello di Phe nel sangue non superiore a 15 mg/dl durante il trattamento con prodotti LNAA, dal momento che quando il livello

è superiore a 20 mg/dl, i livelli cerebrali di fenilalanina aumentano sensibilmente. Elevate introduzioni di phe nella dieta, possono limitare l'efficacia dei preparati LNAA nel ridurre i livelli di Phe nel cervello.

Esistono effetti collaterali conosciuti?

Non ci sono effetti collaterali conosciuti associati all'uso di questi prodotti, ad eccezione di quanto descritto nella storia della ricerca (aumentato livello di ansia in alcuni pazienti). Gli effetti collaterali non sono ben studiati, ma non sono previsti perché gli LNAA sono una parte delle proteine naturali.

(da tradurre)

Q: Are the LNAA products FDA- approved?

They are considered a PKU "medical food," which does not require FDA approval. Thus, while the product are deemed "safe" for consumption, there are no guarantees of effectiveness for treating PKU.

Q: Do you need a prescription for purchasing the LNAA products? Will insurance companies reimburse the cost?

Patients have to be under medical supervision. Pharmacies will most likely ask for a prescription, but a prescription in the strict sense is not needed. These products are covered by insurance, just like traditional PKU formula, but reimbursement will depend on the specific policy and state; if patients order directly from any of the companies, they will need on file an updated consent form or prescription form from your clinician.

Q: Are there major differences between the various LNAA products?

Form and nutrient composition. All of the LNAA products except Lanaflex are in pill form. Lanaflex comes as an orange flavored powder to be mixed in water. Lanaflex is the only LNAA product containing vitamins, minerals and trace elements. Two stick packs provides the majority of vitamins and minerals recommended for adults.

In summer 2007, PreKUnil was reformulated to contain the amino acid, lysine (it was formerly deficient) as well as folic acid, vitamin B6, vitamin B12, and biotin.

The same amino acids are included in these preparations, but the concentrations vary.

PheBloc is virtually identical to PreKUnil but has a different coating that makes it easy to swallow.

Clinical response. Lanaflex has been clinically shown to have a "positive impact on brain function." Clinical research studies on PreKUnil have shown a decrease in the influx of phe to the brain. Additionally, studies on PKU mice given PreKUnil showed a decline in blood phe concentrations. NeoPhe is the one LNAA product that has been clinically proven in humans to inhibit the transport of phe from the gut into the blood, causing blood phe levels to decrease somewhat. For patients who consume large amounts of natural protein, however, no decrease in blood phe may occur.

Q: What is the typical dosage?

Lanaflex: Recommended dosage is 0.8 gm per kg body weight (three stick packs for most patients). More than 3 stick packs per day may be indicated for patients consuming increased amounts of whole protein. Clinicians who wish to prescribe more may do so with careful monitoring, including behavioral changes.

PheBloc and PreKUnil: Recommended dosage is weight-dependent, 0.5 tablet per kg/day. For example, 60 kg (132 lb.) X 0.5 = 30 tablets.

NeoPhe: Starting dosage is 1 tablet/kg/day, adjusted as needed, up to 2 mg/kg/day. For example, 60 kg (132 lb.) X 1-2 = 60- 120 tablets.

Q: What is the cost of the LNNA products?

Lanaflex. 40-15.8 gm stick packs, \$119 PreKUnil. Each 550-tablet bottle, \$250. NeoPhe. Each 550-tablet bottle, \$250. PheBloc. Each 550-tablet bottle, \$202. This may vary depending on how it is purchased.

Q: What are suitable ages for using the products?

PheBloc is recommended for age 13 and older. NeoPhe and PreKUnil are designed “for people who are able to swallow tablets.” The researchers feel that age 8 and older is appropriate. In Denmark, where there is most experience (with PreKUnil), recommended age is 18 and older.

Lanaflex is indicated for adults over age 18.

Q: Can pregnant women use LNAA products?

No. The LNAA products are not intended for use by pregnant women with PKU, where very low blood phe levels are imperative for optimal outcome in the baby.

The LNAA products can be used by women during childbearing age; however, it is strongly recommended that such women maintain their classic phe-restricted diet or use birth control.

Q: How often must LNAA products be taken?

Lanaflex. Each time a meal is consumed, with the tablets taken throughout the meal, dividing the dose into before the meal, during the meal, and after the meal (typically one stick pack with a meal three times per day). Take with meals containing food protein. Mix one stick pack with 2 fl. oz. cold water for a low-volume “shot.”

PreKUnil, NeoPhe, and PheBloc. Spread intake of the tablets throughout the day. The general recommendation is to divide the daily dose by 3 and take prior to each meal.

Q: How are the LNAA preparations prescribed for individual patients?

The clinic will first calculate how much total dietary protein is required for health maintenance. They will then prescribe the recommended amount of the LNAA product, based on age and weight, which will be subtracted from the total dietary protein. The difference will determine how much food protein (the source of dietary phe) is required.

It is important to note that use of an LNAA preparation does NOT mean patients are allowed a total relaxation of the diet. It is imperative that the clinician carefully calculates how much food protein/phe is allowed in the diet. Too much food protein and phe will limit the effectiveness of the LNAA preparations in reducing brain phe levels.

The diet should be rich in fruits and vegetables, whole grains, and may include some dairy and limited intake of meat/fish. The diet recommendation will depend on phe tolerance of the individual. Some people have been able to decrease their blood phe levels to goal range after running high blood phe

levels for years and also have been able to decrease low protein foods and traditional PKU formula.

[terapia, Inaa](#)

From:

<http://www.pkuinfo.it/> - **PKUInfo**

Permanent link:

<http://www.pkuinfo.it/lnaa>

Last update: **2014/05/22 13:02**

