

GMP in pazienti affetti da PKU: studio pilota sugli effetti sul microbiota intestinale e profilo di sicurezza

Elvira Verduci¹, Chiara Montanari¹, Camilla Ceccarani², Juri Zuvadelli³, Emerenziana Ottaviano⁴, Michele Dei Cas⁴, Giuseppe Banderali³, Elisa Borghi⁴ e Gianvincenzo Zuccotti¹

1 Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
2 Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale di Ricerca, Segrate (MI), Italia
3 Dipartimento di Pediatria, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italia
4 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Italia

Background

Il **glicomacropeptide** (GMP) è una fonte proteica naturale alternativa utilizzata nella dieta della fenilchetonuria (PKU). In modelli animali è stato osservato un effetto **prebiotico** per batteri benefici del microbiota intestinale. Lo scopo dello studio è stato valutare i possibili effetti sulla comunità microbica intestinale in pazienti affetti da PKU dopo 6 mesi di supplementazione, insieme al suo impatto clinico e biochimico

Tabella 1. Parametri biochimici a T0 e T1, p-values<0.05 sono stati considerati significativi

Variable	Median Value at T0; IQR (n = 9)	Median Value at T1; IQR (n = 9)	p-Value
Protein nutritional status			
Albumine (g/dL)	4.6; 0.3	4.5; 0.5	0.078
Transferrin (prealbumin) (mg/dL)	24.8; 3.3	24.2; 5.1	0.426
Total protein (mg/dL)	7.5; 0.3	7.5; 0.8	0.068
Vitamin and mineral status			
Vitamin D (25-OH) (ng/mL)	32.2; 11.7	44.7; 21.9	0.027
Calcium (mg/dL)	9.9; 0.3	9.7; 0.4	0.138
Phosphorus (mg/dL)	4; 0.6	3.7; 0.5	0.024
Vitamin B12 (pg/mL)	854; 255	846; 74	0.359
Folate (ng/mL)	9.7; 7.2	15; 6.1	0.059
Alkaline phosphatase (U/L)	102; 115	72; 52	0.027
Iron status			
Plasmatic iron (µg/dL)	90; 38	117; 74	0.250
Ferritin (ng/mL)	45.2; 23.9	46.3; 8.9	0.652
Transferrin (mg/dL)	258; 42.0	243; 32	0.075
Metabolic control			
Blood Phe values (µmol/L) ^a	300; 222.6	391.8; 94.8	0.496

^a median value of Phe levels assessed by DBS in the 6 months before the dietary intervention and the during study.

Metodi

In questo studio sono stati arruolati 9 pazienti con PKU (età: 7-38 anni).

Criteri di inclusione: diagnosi di PKU allo screening neonatale, età ≥ 6 anni e livelli medi di fenilalanina (Phe) in range per età (120-360 µmol/L in bambini di età inferiore a 12 anni e 120-600 µmol/L in adulti e bambini di età superiore a 12 anni).

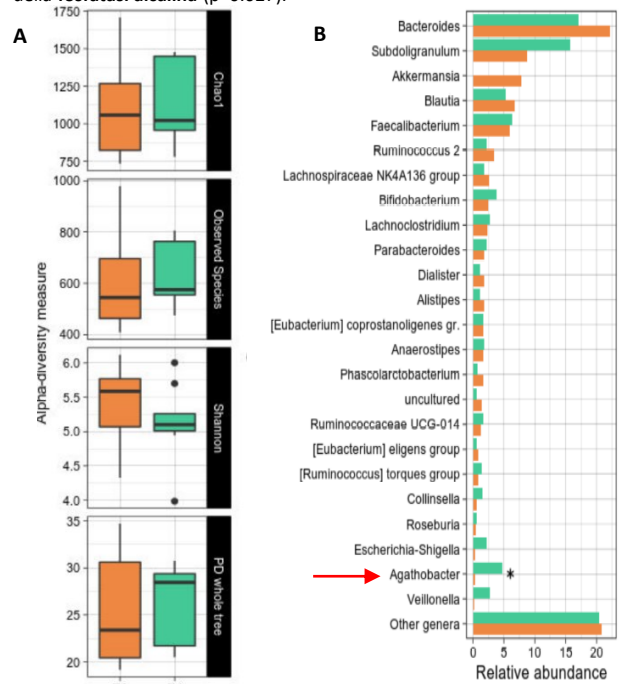
Criteri di esclusione: malformazioni congenite, malattie intestinali croniche o acute, disordini endocrini, recente terapia con antibiotici, biotici, o assunzione di GMP nei 3 mesi precedenti. A **T0 (baseline)** e a **T1 (dopo 6 mesi di GMP)** sono stati valutati: i valori antropometrici, la composizione corporea, il diario alimentare dei 3 giorni (indice e carico glicemico, apporti dietetici), gli esami ematochimici e il **microbiota intestinale** tramite sequenziamento 16S rRNA.

Risultati

Il **GMP** sembra essere sicuro sia dal punto di vista microbiologico che clinico. Infatti, non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella composizione del microbiota a T1, sia come alfa che beta diversità, ma è stato osservato uno **specifico effetto prebiotico** sulla specie *Agathobacter* (p = 0.008) e, in misura minore, sulla specie *Subdoligranulum*, entrambi batteri **butirrato produttori**.

Dal punto di vista clinico, l'assunzione di GMP non ha avuto un impatto significativo sui parametri nutrizionali e sul controllo

metabolico, in quanto i **valori di Phe** si sono mantenuti al di sotto dei target per l'età. I valori di Phe sono risultati negativamente correlati all'aumento di *Agathobacter*, in seguito alla somministrazione di GMP. Infine, è stato osservato un miglioramento nell'**omeostasi del calcio**, grazie ad un aumento significativo di **vitamina D plasmatica** (p=0.027) e una riduzione della **fosfatasi alcalina** (p=0.027).



Conclusioni

Il GMP rappresenta una **valida alternativa nutrizionale** nei pazienti con PKU: appare **sicuro** da un punto di vista microbiologico, non inducendo disbiosi, e sembra avere un **effetto prebiotico** su ceppi butirrato-produttori. Inoltre è sicuro da un punto di vista clinico, metabolico e sembra avere un ruolo benefico sul metabolismo calcio-fosforo.

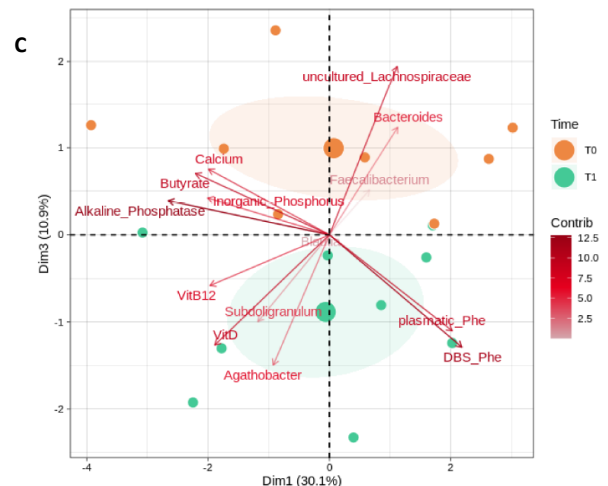


Figura A, boxplot che mostra le misure di alpha diversità; **Figura B** barplot dei principali generi batterici; **Figura C,** PCA delle correlazioni tra i generi più abbondanti, il butirrato e i principali parametri clinici dei pazienti PKU a T0 e T1