



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE PER L'IGIENE E LA SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E LA
NUTRIZIONE - UFFICIO 4

Linee guida per una corretta prescrizione di alimenti a fini medici speciali erogabili per soggetti con fibrosi cistica

Revisione gennaio 2019

Il presente documento ha la finalità di identificare i problemi nutrizionali più rilevanti e fornire linee guida generali per una adeguata gestione della dieta nei soggetti affetti da fibrosi cistica (FC), nell'ottica di favorire l'individuazione e la corretta prescrizione degli alimenti a fini medici speciali (AFMS) attualmente disponibili per il trattamento dietetico di tale patologia, erogabili a carico del SSN.

I soggetti affetti da FC devono poter raggiungere parametri di crescita normali attraverso una dieta che garantisca adeguati apporti calorico-proteici e vitaminico-minerali. Il fabbisogno energetico e di nutrienti è difficilmente standardizzabile perché dipende dai parametri di crescita individuali, che richiedono indicazioni dietetiche "su misura". Alcune indicazioni nutrizionali, comunque, quali la frequente necessità di una dieta ipercalorica ed iperlipidica, possono essere più generalmente estese alla popolazione di soggetti affetti dalla malattia.

Fibrosi cistica e nutrizione

La FC è una grave malattia ereditaria multisistemica caratterizzata principalmente da ostruzione cronica ed infezioni a carico delle vie aeree, da disturbi digestivi e dalle complicanze ad essi associate. Si tratta della più frequente malattia genetica nella popolazione caucasica, dove presenta un'incidenza di 1/3500. La FC è causata da una mutazione di un singolo gene localizzato a livello del cromosoma 7 che codifica per il regolatore della conduttanza transmembranaria CF, una proteina di membrana AMPc-dipendente con funzione di canale per il Cl⁻ in grado di regolare il funzionamento di altri canali ionici.

Sebbene siano state identificate oltre 1000 mutazioni, la delezione dell'aminoacido alanina in posizione 508 è quella più frequentemente osservata. Nei bambini, la FC rappresenta la causa principale di gravi malattie polmonari croniche ed è responsabile della maggior parte delle insufficienze pancreatiche esocrine.

Nelle ultime quattro decadi è stato osservato un significativo miglioramento della sopravvivenza dei soggetti affetti da FC. Numerosi sono i fattori che hanno contribuito a raggiungere tale risultato, tra

i quali la gestione specialistica dei pazienti, il miglioramento delle tecniche di mantenimento della pervietà delle vie aeree, l'ampia disponibilità di antibiotici, la diagnosi precoce già in epoca neonatale grazie allo screening neonatale obbligatorio ed il miglioramento della gestione dei problemi nutrizionali.

Nonostante tali progressi, ancora oggi la prognosi dei soggetti con FC può essere negativamente influenzata da problematiche connesse a deficit nutrizionali e di crescita, che restano di comune osservazione.

La malnutrizione è presente in circa il 50% dei pazienti ed è dovuta allo squilibrio tra calorie assunte e dispendio energetico, causato in parte dal malassorbimento ed in parte dall'aumentato consumo energetico. La malnutrizione, a sua volta, può determinare una riduzione della funzione muscolare respiratoria e deficit immunitari.

Le linee guida europee sulla nutrizione dei bambini e degli adulti con FC rappresentano un'esauriente revisione delle problematiche relative a deficit nutrizionali e di crescita e forniscono le più attuali indicazioni relativamente al management nutrizionale.

I deficit di crescita e nutrizionali in soggetti pediatrici con FC risultano essere strettamente connessi all'età, alla diagnosi e alla successiva gestione della patologia.

Un buon controllo delle complicanze a livello respiratorio e del tratto digestivo, ed un corretto trattamento del malassorbimento, si associano a migliori outcomes in termini di crescita e di bilancio nutrizionale.

Alimentazione nel lattante e nel bambino con FC

Alimentazione orale

0-1 ANNO

L'allattamento al seno rappresenta la migliore modalità di alimentare neonati e lattanti con FC.

Le raccomandazioni del World Health Organization (WHO), riprese dall'European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), dall'American Academy of Pediatrics (AAP) e dal Ministero della Salute circa l'allattamento materno esclusivo nei primi 6 mesi di vita, da continuare almeno fino al compimento dell'anno anche dopo la diversificazione dell'alimentazione, sono valide ed appropriate anche per i lattanti affetti da FC.

Il latte materno possiede un contenuto ottimale di aminoacidi ed acidi grassi essenziali e contiene lipasi ed amilasi che possono compensare la diminuita secrezione pancreatica. Inoltre, la presenza di immunoglobuline, lattoferrina e lisozima offre protezione nei confronti delle infezioni, mentre il contenuto di taurina, necessaria per la sintesi degli acidi biliari, può migliorare l'assorbimento dei lipidi.

In caso di impossibilità all'allattamento materno, l'utilizzo di AFMS come formule altamente energetiche o idrolisati proteici va valutato dal medico, considerando le specifiche condizioni ed esigenze nutrizionali del neonato o del lattante.

Il divezzamento va iniziato, come per i lattanti sani, non prima della 17° settimana di vita e non dopo la 26° settimana. E' necessaria la consulenza nutrizionale da parte di personale specializzato che indirizzi l'alimentazione, coinvolgendo anche la famiglia.

1-5 ANNI

Il fabbisogno energetico delle persone affette da FC necessario ad assicurare una crescita adeguata è superiore rispetto a quello delle persone in buona salute del 120-150%. Il 35-40% delle calorie dovrebbe derivare dai grassi, non oltre il 20% dalle proteine e il restante 40-45% dai carboidrati. In caso di aumentato intake energetico, in linea generale, queste percentuali andrebbero mantenute piuttosto che preferire un'unica classe di nutrienti.

Se necessario, per bambini che abbiano compiuto l'anno di età sono disponibili formule polimeriche di vario tipo per la somministrazione orale.

Possono anche essere messe in atto strategie volte a migliorare l'apporto nutritivo attraverso l'arricchimento calorico dei pasti regolari e tramite l'aggiunta di piccoli pasti supplementari (sono raccomandate tre merende quotidiane).

Sono disponibili AFMS in forma liquida con una densità energetica pari a circa 2 kcal/ml, dove i grassi rappresentano circa il 40% dell'energia totale, le proteine il 15% e i carboidrati il 45%. Quando correttamente somministrate, le formulazioni orali ipercaloriche possono determinare un considerevole incremento ponderale e in taluni casi possono anche sostituire l'alimentazione enterale con gastrostomia.

DAI 5 ANNI

A partire da questa età, a complemento dell'alimentazione ordinaria, possono essere utilizzati AFMS costituiti da supplementi nutrizionali, scegliendo quelli con il profilo compositivo più adatto a far fronte alle specifiche esigenze e carenze nutrizionali del bambino.

ALIMENTAZIONE ENTERALE

L'alimentazione enterale del soggetto affetto da FC è consigliata quando la nutrizione orale supplementata non è in grado di assicurare una crescita soddisfacente o uno stato nutrizionale adeguato. L'alimentazione enterale può essere realizzata mediante posizionamento di sondino nasogastrico o attraverso confezionamento di una gastrostomia, con una scelta generalmente guidata dalla preferenza dello stesso soggetto. L'alimentazione enterale dovrebbe essere eseguita preferibilmente durante la notte, con la finalità di raggiungere un'equilibrata suddivisione dell'apporto calorico giornaliero totale (circa 50% di notte e 50% di giorno).

Tra gli AFMS le formule attualmente disponibili per la nutrizione enterale in età pediatrica comprendono: miscele polimeriche o semi-elementari, miscele monometriche o elementari o predigerite, miscele a formulazione speciale (adatte a situazioni cliniche particolari). Le miscele polimeriche o semi-elementari contengono principi nutritivi facilmente digeribili, tutti (o in parte) in forma complessa, variabilmente associati: proteine intere, oligosaccaridi (< 10 molecole di glucosio) o polisaccaridi (> 10 molecole di glucosio), trigliceridi a media o lunga catena (MCT o LCT). Contengono inoltre vitamine e minerali, sono virtualmente prive di lattosio e glutine (per evitare intolleranze ed allergie), ed in gran parte iso-osmolari.

Le miscele monomeriche o elementari sono costituite da nutrienti già praticamente pronti per l'assorbimento (non richiedendo alcun lavoro digestivo preliminare): L-aminoacidi cristallini od oligopeptidi, monosaccaridi, MCT o LCT, minerali, vitamine. Sono prevalentemente iperosmolari. Generalmente vengono utilizzate formule semi-elementari ipercaloriche. Se non tollerate, alcuni soggetti possono comunque trovare beneficio dalla somministrazione di formule elementari o formule contenenti MCT. Viene solitamente associata la somministrazione di enzimi pancreatici appena prima dell'inizio e durante l'alimentazione enterale notturna. In caso di risveglio è indicata la somministrazione di dosi ulteriori.

Nutrizione parenterale totale

La nutrizione parenterale totale non è raccomandata come trattamento a lungo termine, ma può essere utile come supporto nutrizionale di breve durata in bambini che abbiano subito interventi chirurgici maggiori a carico dell'apparato gastroenterico o nei soggetti con malattia molto severa in attesa di trapianto di polmone o di fegato. Alcuni studi hanno messo in evidenza miglioramenti dello stato nutrizionale in soggetti sottoposti a nutrizione parenterale totale.

Supplementazione di acidi grassi essenziali e acidi grassi polinsaturi a lunga catena

La plausibilità biologica della supplementazione con acido docosaesaenoico (DHA) nei soggetti affetti da FC si basa sostanzialmente:

- sul riscontro di bassi livelli plasmatici di acido linoleico (LA) e acido docosaesaenoico (DHA), con incremento dei livelli di acido eicosatrienoico;
- sui risultati di alcuni studi che riportano un aumento dei livelli plasmatici di DHA, un miglioramento della funzionalità piastrinica, una riduzione del numero di episodi infettivi e della durata della terapia antibiotica in pazienti affetti da FC che hanno ricevuto una supplementazione orale con tale acido grasso.

Le linee guida ESPEN/ESPGHAN/ESCF ritengono le evidenze epidemiologiche disponibili non conclusive e contrastanti per raccomandare la supplementazione di DHA in tutti i pazienti con FC. Si osserva comunque che i risultati contrastanti dei trials clinici condotti al riguardo dipendono dalla disomogeneità dei protocolli sperimentali (composizione della supplementazione, dose, durata dello studio ed outcomes primari e secondari), più che da una reale mancanza di effetto della supplementazione in sé.

Pertanto, in linea generale, si ritiene che la supplementazione di DHA a dosaggi di almeno 1 gr/die negli adulti e 100 mg/kg/die nel primo anno di vita possa dare dei benefici clinici ottimizzando il trattamento nutrizionale della FC, e si rimanda al medico la valutazione della sua prescrizione e della sua durata.

Supplementazione di vitamine

L'alterato assorbimento intestinale nella FC determina un deficit di vitamine liposolubili, in particolare A, K, E e meno frequentemente D. Sebbene si verifichi in circa il 35% dei bambini con FC, il deficit di vitamine liposolubili è raramente evidente a livello clinico. Pertanto, il dosaggio plasmatico delle vitamine dovrebbe essere effettuato almeno una volta l'anno. Tra gli AFMS sono disponibili supplementi vitaminici ad alta concentrazione di vitamine liposolubili espressamente destinati al trattamento dietetico della FC

Vitamina A

Basse concentrazioni ematiche di vitamina A sono spesso osservate in soggetti affetti da FC, indipendentemente dall'età, dallo stato nutrizionale, dalla presenza di ileo da meconio. Si consiglia pertanto di effettuare una supplementazione orale per ottenere i livelli della vitamina raccomandati per gli individui in buona salute. L'assorbimento e il metabolismo della vitamina A possono variare tra diversi individui, per cui è opportuno valutarne le concentrazioni sieriche almeno una volta all'anno e 3-6 mesi dopo ogni adeguamento del dosaggio.

Vitamina D

Circa un quarto dei lattanti affetti da FC identificati mediante test di screening universale mostra bassi livelli di 25-OH-colecalciferolo nei primi 3 mesi di vita, prima che venga somministrato qualsiasi trattamento. Tale evidenza potrebbe trovare la propria spiegazione nei bassi livelli di proteina legante la vitamina D nei pazienti omozigoti, suggerendo quindi come l'ipovitaminosi D possa essere il risultato di un problema a carico dei suoi meccanismi di trasporto. Essendo la luce solare il più importante determinante della produzione di vitamina D, i livelli ematici dipendono grandemente dalla produzione cutanea endogena e variano anche sensibilmente tra diversi individui. La supplementazione dovrebbe essere dosata per mantenere un livello plasmatico sopra 20 ng/ml.

Vitamina E

L' α -tocoferolo è un potente antiossidante in grado di salvaguardare l'integrità di lipoproteine e membrane cellulari. Lo stress ossidativo è particolarmente accentuato nella FC a causa dell'infiammazione cronica a livello polmonare. Quasi tutti i pazienti ne mostrano un deficit alla diagnosi, indipendentemente dalla funzionalità pancreatica esocrina. Sebbene il riscontro di concentrazioni ematiche di vitamina E inferiori alla norma sia frequente, raramente si osserva una sintomatologia clinica associata. Essendo comunque maggiore la suscettibilità alla perossidazione lipidica, la supplementazione di vitamina E è raccomandata, somministrando dosi giornaliere utili a mantenere il rapporto tocoferolo/colesterolo pari a 5.4.

Vitamina K

Recenti studi enfatizzano l'importanza della vitamina K come cofattore coinvolto nella carbossilazione non soltanto della protrombina, molecola implicata nei meccanismi della coagulazione, ma anche dell'osteocalcina, importante nel metabolismo dell'osso. Un deficit di vitamina K è spesso osservato nella FC, soprattutto in corso di insufficienza pancreatica non adeguatamente trattata. Inoltre, i pazienti sono frequentemente soggetti all'assunzione di terapie antibiotiche che possono interferire con la produzione di vitamina K da parte della microflora intestinale e aggravare uno stato di deficit. Per tali motivi, i pazienti con deficit di vitamina K dovrebbero essere supplementati con una dose pari a 0.3 - 1 mg/die fino a tre anni e successivamente 1 - 10 mg/die.

Vitamine idrosolubili

I deficit di vitamine idrosolubili sono rari nella FC. Alcuni dei pazienti che hanno subito estese resezioni a carico dell'ileo terminale devono ricevere in permanenza, per via parenterale, 100 μ g di vitamina B12 al mese.

Il deficit di vitamina C, se non corretto con consigli nutrizionali, richiede la supplementazione di 100 mg di vitamina C al giorno.

Per la supplementazione di acido folico in gravidanza, valgono le stesse raccomandazioni della popolazione generale: 400 mcg al giorno nel periodo preconcezionale e nel primo trimestre.

Minerali

Una supplementazione di Na⁺ e Cl⁻ non è generalmente necessaria. Può essere indicata a livello individuale: in caso di attività fisica intensa a temperature elevate, situazione richiedente un intake aggiuntivo di sali minerali; nei lattanti allattati al seno. Le dosi giornaliere consigliate vanno da 1-2 mg/kg di cloruro di sodio nei lattanti, a 4 mg/kg fino a 3 anni. Nelle età successive e negli adulti è sufficiente consumare alimenti ad alto contenuto di sodio.

Una supplementazione di calcio o zinco è necessaria solo qualora la dieta ne risulti carente.

La supplementazione di magnesio si rende necessaria in caso di terapie prolungate a base di aminoglicosidi o in pazienti con malassorbimento severo.

La necessità della somministrazione di ferro deve essere valutata sulla base della percentuale di saturazione della transferrina. La somministrazione va comunque effettuata dopo risoluzione di eventuali episodi infiammatori in corso.

BIBLIOGRAFIA

Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, Santini B, Magazzù G, Biffi A, Risé P, Galli C, Tirelli AS, Loi S, Valmarana L, Cirilli N, Palmas T, Vieni G, Bianchi ML, Agostoni C, Colombo C. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88:163-9

Al-Turkmani MR, Freedman SD, Laposata M. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007;77:309-18.

Hanssens L, Thiébaud I, Lefèvre N, Malfroot A, Knoop C, Duchateau J, Casimir G. The clinical benefits of long-term supplementation with omega-3 fatty acids in cystic fibrosis patients - A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;108:45-50.

Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, Robberecht E, Stern M, Strandvik B, Wolfe S, Schneider SM, Wilschanski M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2013;32:557-77.

Van Biervliet S, Devos M, Delhayé T, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Oral DHA supplementation in DeltaF508 homozygous cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78:109-15.

Véricel E, Mazur S, Colas R, Delaup V, Calzada C, Reix P, Durieu I, Lagarde M, Bellon G. Moderate intake of docosahexaenoic acid raises plasma and platelet vitamin E levels in cystic fibrosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;115:41-47.