



Ministero della Salute

LINEE GUIDA PER UNA CORRETTA PRESCRIZIONE DI PRODOTTI DIETETICI EROGABILI PER SOGGETTI CON FIBROSI CISTICA

I soggetti affetti da fibrosi cistica devono poter raggiungere parametri di crescita normali attraverso una dieta che garantisca adeguati apporti calorico-proteici e vitaminici. La valutazione dei fabbisogni energetici in questi soggetti è difficilmente standardizzabile, in quanto dipendente dal costante monitoraggio dei parametri di crescita individuali, in base ai quali successivamente fornire indicazioni dietetiche “su misura”. Alcune indicazioni nutrizionali, quali la frequente necessità di seguire una dieta ipercalorica ed iperlipidica, possono tuttavia essere più globalmente estese alla popolazione di soggetti affetti dalla malattia.

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, con riferimento alla corretta prescrizione dei prodotti dietetici a fini medici speciali attualmente disponibili.

FIBROSI CISTICA E NUTRIZIONE

La fibrosi cistica (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. 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 più di 1000 mutazioni, la delezione dell'aminoacido alanina in posizione 508 è la 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 universale 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.

Nel 2002 è stato pubblicato sul Journal of Cystic Fibrosis un Consensus Statement elaborato da European Nutrition Consensus Group della Società Europea Fibrosi Cistica ¹.

Le linee guida europee, elaborate appena dopo la pubblicazione di un consensus americano ², rappresentano un'esauriente revisione delle problematiche relative a deficit nutrizionali e di crescita in corso di FC 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 alla precocità della diagnosi e alla successiva gestione della patologia ³. 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.

La prevenzione della malnutrizione deve essere iniziata precocemente, immediatamente dopo la diagnosi: uno specialista esperto in management nutrizionale deve programmare, nei primi 12 mesi dopo la diagnosi, visite mensili che potranno successivamente avere luogo una volta ogni 3 mesi e quindi secondo le necessità individuali considerando il controllo del malassorbimento e la crescita ponderale di ogni singolo soggetto.

ALIMENTAZIONE NEL LATTANTE E NEL BAMBINO CON FC

Numerosi studi hanno messo in evidenza l'esistenza di una relazione tra peso corporeo e funzionalità polmonare.

Diverse sono le situazioni cliniche potenzialmente responsabili di un ridotto introito energetico: anoressia, disordini dell'alimentazione, depressione, presenza di esofagite, riduzione dell'appetito spesso connesso alle lunghe terapie antibiotiche e all'infiammazione polmonare cronica, compromissione delle condizioni generali.

Un intervento tempestivo è fondamentale nella prevenzione degli effetti negativi a lungo termine. Gli interventi possibili comprendono terapia comportamentale, supporto psicologico, consigli dietetici, supplementazione orale, alimentazione enterale con sondino naso-gastrico o gastrostomia e alimentazione parenterale.

L'obiettivo dell'assistenza nutrizionale dei soggetti con FC è quello di garantire una crescita normale e un adeguato stato nutrizionale.

Per i soggetti con insufficienza pancreatica, la terapia di rimpiazzo enzimatico e i supplementi di vitamine liposolubili sono usati per ottimizzare l'assimilazione di macro e micro-nutrienti. Tuttavia, difficilmente gli enzimi correggono completamente l'assimilazione dei nutrienti e la risposta ad essi può essere estremamente variabile a livello individuale. Una dieta altamente calorica e bilanciata dal punto di vista nutrizionale deve essere incoraggiata, con l'uso liberale di grassi per incrementare l'apporto calorico.

ALIMENTAZIONE ORALE

0-1 ANNO: l'alimentazione al seno rappresenta la migliore modalità di alimentare neonati e lattanti con FC. Le madri devono essere incoraggiate ad allattare frequentemente per mantenere uno stimolo attivo sulla produzione di latte e poter adeguatamente rispondere alla domanda energetica dei propri piccoli.

Le raccomandazioni della European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) ed della American Academy of Pediatrics (AAP) circa l'allattamento materno esclusivo nei primi 4-6 mesi di vita rimangono valide ed appropriate anche per i lattanti affetti da FC⁴.

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, lisozima, offre protezione nei confronti delle infezioni ed il contenuto di taurina, necessaria per la sintesi degli acidi biliari, può migliorare l'assorbimento dei lipidi.

In mancanza di latte materno, anche questi bambini devono essere alimentati con latti formulati e non deve essere somministrato latte vaccino fino al compimento dell'anno di età⁵.

Ai lattanti allattati artificialmente possono essere somministrate le comuni formule standard, affiancate all'occorrenza da supplementi di carboidrati e grassi, per arrivare ad un contenuto totale pari, rispettivamente, a 10-12 g/100 ml e a 5 g/100 ml e ad una densità energetica nell'ordine di 1 kcal/ml, in caso di rallentamento dell'incremento ponderale/scarso incremento ponderale.

Tale supplementazione dovrebbe essere gradualmente realizzata sino a raggiungere le concentrazioni sopra citate. Sono disponibili formule altamente energetiche che tuttavia risultano essere meno flessibili e più costose.

Per quanto riguarda la quantità di latte materno o formulato da somministrare, serve quella sufficiente a garantire normale incremento ponderale e velocità di crescita. Nei piccoli pazienti affetti da FC ciò potrebbe comportare la necessità di somministrare quantità di latte superiori a quelle sufficienti a neonati e lattanti sani.

L'utilizzo di idrolisati proteici non offre concreti vantaggi rispetto alle formule standard e dovrebbe essere considerato solo nell'alimentazione di quei lattanti che abbiano subito estese resezioni intestinali per ileo da meconio o per i pazienti intolleranti alle proteine del latte vaccino⁶.

Formule contenenti trigliceridi a media catena dovrebbero invece essere utilizzate in lattanti con colestasi o steatorrea incontrollata. Se il guadagno ponderale risulta comunque scarso, è appropriata la supplementazione calorica dei lattati formulati o l'utilizzo di formule altamente energetiche.

Il divezzamento dovrebbe essere iniziato, come per i lattanti sani, tra i 4 e i 6 mesi di vita.

Se il lattante mostra deficit di crescita è indicata una valutazione dietologica al fine di valutare l'opportunità di intraprendere una dieta iperlipidica. In alternativa possono essere utilizzate supplementazioni con formule modulari, contenenti singoli macronutrienti, da aggiungere all'alimentazione per os o alla miscela nutrizionale. In commercio sono disponibili varie formulazioni modulari a base di lipidi o di carboidrati (polimeri di glucosio, maltodestrine, ecc), che possono adattare in modo mirato la dietoterapia agli specifici vari fabbisogni dei singoli soggetti.

1-5 ANNI: se il soggetto è in buona salute e ha una minima malattia polmonare, le richieste energetiche difficilmente superano il 5-10% in più rispetto ai livelli raccomandati dai LARN.

Tuttavia, nei soggetti con malattia polmonare severa o con grave malassorbimento, le richieste energetiche possono essere significativamente aumentate, superando del 20-50% i LARN.

Per questi motivi, l'alimentazione di bambini di questa fascia di età può essere basata su una dieta normocalorica (1000-1300 Kcal/die) e normolipidica come per i bambini sani oppure, in presenza di un inadeguato stato nutrizionale o di scarsa crescita staturale-ponderale, deve fornire un apporto calorico più elevato (1300-1900 kcal/die).

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

A tal fine possono essere messe in atto strategie atte 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).

Anche in questo caso è possibile ottenere un incremento dell'apporto energetico complessivo con una dieta iperlipidica, fino a raggiungere un 40% circa di introito energetico derivante da lipidi. Concomitantemente possono essere utilizzate speciali formulazioni orali. Tali supplementazioni erano in passato difficilmente ben accettate da bambini di quest'età per via della scarsa palatabilità; recenti studi dimostrano come nuove formulazioni con migliore palatabilità risultino invece maggiormente gradite. Per ottenere risultati ottimali sul pattern di crescita è importante trovare un buon compromesso tra palatabilità, quantità e composizione delle formulazioni in modo da ottenere la migliore compliance da parte dei bambini.

Sono disponibili alimenti a fini medici speciali in forma liquida con una densità energetica pari a circa 2 kcal/ml in cui 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 quest'età, a complemento dell'alimentazione ordinaria, possono essere utilizzate formulazioni standard per adulti.

Un bambino di quest'età affetto da FC potrebbe necessitare di un apporto energetico di 2000-2800 kcal/die. Anche in questo caso la scelta dell'eventuale supplementazione dovrebbe essere guidata

dal gusto del soggetto e dall'accettabilità della somministrazione a lungo termine. Dovrebbero essere preferibilmente utilizzate formule altamente energetiche.

Una recente review pubblicata dalla Cochrane Collaboration nel 2007 ²² ha analizzato i risultati ottenuti da alcuni studi per identificare l'impatto di supplementazioni caloriche sull'introito energetico totale giornaliero, sul miglioramento dello stato nutrizionale e della funzione polmonare, sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita in soggetti affetti da FC.

La review si prefiggeva inoltre di confrontare l'efficacia dell'assunzione di supplementazioni caloriche rispetto all'aderenza a semplici consigli nutrizionali e di identificare possibili effetti collaterali associati all'utilizzo di questo tipo di supplementazione.

Sono stati identificati 21 studi randomizzati di cui solo 3 inclusi nella review (2 dei quali includevano esclusivamente soggetti in età pediatrica) per un totale di 131 soggetti analizzati.

Dopo 12 mesi di assunzione di latte o succhi di frutta ipercalorici è stato evidenziato, in uno dei 3 studi, un introito calorico totale significativamente più elevato nei soggetti supplementati rispetto a quelli che avevano semplicemente ricevuto consigli nutrizionali.

Non sono state identificate differenze significative per quanto riguarda il miglioramento del pattern di crescita e dello stato nutrizionale nei soggetti che avevano assunto la supplementazione calorica rispetto a quelli che avevano seguito semplici consigli nutrizionali.

Nessuna differenza significativa è stata inoltre messa in evidenza per quanto riguarda la composizione corporea, la funzionalità polmonare, il livello di attività e gli effetti collaterali a livello gastrointestinale.

Secondo la valutazione effettuata dalla Cochrane Collaboration non è possibile identificare alcun vantaggio dalla somministrazione di una supplementazione calorica rispetto al fornire semplici consigli nutrizionali e al follow-up dietologico del soggetto.

Sebbene possano essere utilizzate, le supplementazioni nutrizionali caloriche non devono essere considerate essenziali nel management nutrizionale di bambini affetti da FC moderatamente malnutriti.

ALIMENTAZIONE ENTERALE

L'alimentazione enterale del soggetto affetto da FC può essere realizzata mediante posizionamento di sondino naso-gastrico 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 in 50% circa delle calorie totali assunte durante la notte e in 50% assunte durante il giorno.

L'alimentazione enterale necessita di uno stretto follow-up per la possibile presenza di reflusso gastroesofageo, per cui è indicata l'esecuzione di un intervento di funduplicatio secondo Nissen prima del confezionamento di una gastrostomia.

Il reflusso gastroesofageo non rappresenta comunque una controindicazione all'alimentazione enterale se adeguatamente trattato. E' inoltre possibile che si verifichino episodi di iperglicemia notturna, soprattutto in soggetti con preesistente alterata tolleranza glucidica, per cui può essere necessaria la somministrazione di insulina.

Le formule attualmente disponibili per l'utilizzo in età pediatrica comprendono: miscele polimeriche o semielementari, miscele monometriche o elementari o predigerite, miscele a formulazione speciali (adatte a situazioni cliniche particolari).

Le miscele polimeriche o semielementari 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); inoltre, contengono micronutrienti (secondo fabbisogni codificati), sono virtualmente prive di lattosio e glutine (per evitare intolleranze ed allergie), in gran parte iso-osmolari.

Le miscele monometriche 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 semielementari 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 totale²³.

SUPPLEMENTAZIONE DI ACIDI GRASSI ESSENZIALI E ACIDI GRASSI POLINSATURATI A LUNGA CATENA

I soggetti affetti da FC presentano generalmente un deficit di acidi grassi essenziali caratterizzato da bassi livelli plasmatici di acido linoleico (LA) e acido docosaesaenoico (DHA) con incremento dei livelli di acido eicosatrienoico.

Il trattamento dietetico deve quindi garantire un livello sufficiente di acidi grassi essenziali e acidi grassi polinsaturi a lunga catena.

A tal fine è essenziale prevedere una supplementazione bilanciata di acidi grassi polinsaturi sia della serie n-3 che della serie n-6. La supplementazione con acidi grassi essenziali determina miglioramenti del quadro di steatosi epatica, della funzionalità renale e del meccanismo di trasporto del sodio⁸.

La supplementazione con acido grasso omega-3 eicosapentaenoico (EPA) riduce la liberazione di leucotrieni pro-infiammatori dai granulociti dei soggetti affetti da FC in vitro ed in vivo.

E' stata evidenziata una riduzione del danno d'organo in modelli murini di FC con supplementazione di elevate dosi di acido grasso omega-3 docosaesaenoico (DHA).

In un recente studio del 2006, la somministrazione di 50 mg/kg di DHA contenuto in olio d'alga ha determinato una riduzione della concentrazione plasmatica di acido arachidonico (ARA, pro-infiammatorio) ed un aumento della concentrazione di DHA stesso, sebbene non siano stati identificati miglioramenti della funzionalità polmonare ed epatica¹⁰.

Analogamente, in un altro studio, la somministrazione giornaliera di 200-400 mg di EPA + 100-200 mg di DHA per otto mesi ha determinato un decremento di ARA ed un aumento di DHA, in questo caso associati ad un contenuto ma significativo miglioramento del volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV-1)¹¹. Altri studi, pur confermando la possibilità di determinare un decremento della produzione di molecole pro-infiammatorie nei pazienti supplementati con acidi grassi, non hanno evidenziato miglioramenti significativi sulla funzione polmonare.

Tuttavia, sebbene i vantaggi clinici di tale supplementazione debbano ancora essere meglio chiariti e più estesamente studiati, si consiglia, sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, che i soggetti affetti da FC ricevano un'adeguata supplementazione di acidi grassi.

Table 2
Summary of clinical trials in which CF patients were supplemented with n-3 fatty acid [61]

Study	Subjects	Daily dose; duration	Results	Comments
Christophe et al. [29]	9 CF patients with pancreatic insufficiency (7–20 yr/o); 6 normal subjects	911 mg n-3 fatty acid (fish oil); 1 month	Enrichment of serum lipid classes (phospholipids, triglycerides, cholesterol esters, and free fatty acids) with n-3 fatty acids	The n-3 preparation contained lecithin (phosphatidylcholine) to increase fat absorption
Henderson et al. [56]	12 CF patients with pancreatic insufficiency; 13 normal subjects; double-blind study	3.2 g EPA & 2.2 g DHA as ethyl esters (8 g fish oil); compared fish oil vs. olive oil treatment; 6 weeks	Incorporation of n-3 fatty acids into plasma and RBC membrane phospholipids; no changes in platelet aggregation	2 out of 7 (fish oil group) & 2 out of 5 (olive oil group) CF patients withdrew from the study due to diarrhea or eructation
Lawrence and Sorrell [62]	8 CF patients (14–22 yr/o); 9 normal subjects	2.7 g EPA; 6 weeks	Number and ligand affinity of neutrophil leukotriene B4 (LTB4) receptors were depressed in CF patients; EPA treatment corrected the number and ligand affinity of high-affinity LTB4 receptors to normal	LTB4 is derived from AA and it is a potent chemotactic factor for neutrophils; receptor down-regulation is likely to be a negative feedback response to chronic overproduction of LTB4 in the lung; EPA treatment did not correct low-affinity LTB4 receptors
Kurlandsky et al. [63]	14 CF patients (6–16 yr/o); double-blind, cross-over study	(1) n-3 or n-6 fatty acid supplement for 6 weeks, (2) Washout period for 6 weeks, (3) The other supplement for 6 weeks; n-3 dose: 100–131 mg/kg (44% EPA, 24% DHA) as ethyl esters; 6 weeks	EPA and DHA levels were increased in the platelet phospholipids after n-3 fatty acid treatment; serum LTB4 level was reduced after n-3 fatty acid supplement	No significant differences in growth, clinical severity score, sweat test, or pulmonary function studies were found between the 2 supplements; no adverse effects were observed
Clandinin et al. [64]	23 CF patients with pancreatic insufficiency; 21 normal subjects	Patients and controls received 35 mg/kg n-3 fatty acids; 4 weeks	Cholesterol ester and PC pools transported the majority of essential fatty acids in both CF patients and controls	CF patients had smaller essential fatty acid pools in the cholesterol ester fractions of HDL and LDL; no differences in fatty acid content of VLDL between CF and controls
Katz et al. [65]	18 CF patients; randomized double-blind study	150 mg/kg intravenous lipid emulsion of either fish oil (study group: 9 CF patients) or control lipids rich in linoleic and oleic acids (control group: 9 CF patients); 6 months	No changes in pulmonary function tests; plasma levels of DHA & EPA increased significantly; no changes in plasma levels of n-6 fatty acids	All infusions were well tolerated; no adverse effects were noted
Thies[66]	5 CF patients with chronic lung disease; (4–16 yr/o); uncontrolled pilot study	1.8–2.7 g EPA & 1.2–1.8 g DHA; 6-week cycles separated by 6-week washout; 12 months	Overall, no change in number of hospital admissions and hospital treatment days; no significant changes in lung function tests	One patient died after 12 months; evaluation of remaining patients showed a significant decrease in number of hospital admissions

Table 2 (continued)

Study	Subjects	Daily dose; duration	Results	Comments
De Vizia et al. [57]	30 CF patients (0.8–24 yr/o)	1.28 g EPA & 0.93 g DHA; EPA and DHA provided 1.3% of total caloric intake; almost 30% of EPA & DHA obtained from seafood	Increase in EPA, DHA, LA, and a decrease AA levels in RBC membrane phospholipids; decrease in serum IgG and α -1 antitrypsin; improvement in FEV ₁ ; decreased duration of antibiotic therapy compared with the preceding 8 months	Enteric coated capsules were used to reduce the side effects associated with fish oil supplementation (e.g. diarrhea & nausea); no serious adverse effects were noted; the selected n-3 fatty acids dose has been reported to affect eicosanoid production without disturbing hemostasis
Fanchaud et al. [67]	17 CF patients (mean age 18 yr/o); double blind, randomized study	Patients were randomly assigned to receive liquid supplement enriched in EPA and DHA (570–1710 mg n-3 fatty acids/day) before or after placebo that contained the same supplement without the n-3 mixture; Two 6-month periods: one for the n-3 mixture treatment and the other for placebo treatment	Increased EPA and decreased LTB ₄ /LTB ₅ ratio in neutrophil membranes of CF patients taking the n-3 mixture supplement, indicating an anti-inflammatory effect for PUFA supplement	LTB ₅ is produced from EPA, and it is a much weaker chemotactic factor for neutrophils compared to LTB ₄
Lloyd-Still et al. [68]	19 CF patients; all have pancreatic insufficiency; 8–20 yr/o; randomized, double blind study	CF patients were assigned to receive capsules containing either algal oil to provide 50 mg/kg DHA or placebo that contains corn/soy oil; 6 months	No changes in lung function tests; increased plasma, RBC, and rectal DHA levels 4–5-folds; decreased blood AA levels and AA/DHA ratios in blood and tissue	Plasma DHA levels were used as indicator of supplement bioavailability and patient compliance; no adverse effects were noted
Jampser et al. [69]	5 CF patients (18–43 yr/o)	70 mg/kg DHA; 6 weeks	Increase in DHA content in the phospholipid fractions of plasma, RBC, and duodenal mucosal; no changes in lung function tests were observed	This study proves that an increase in tissue DHA levels in CF patients can be achieved by supplementing for 6 weeks of 70 mg/kg/day DHA

Da: 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 Nov-Dec;77(5-6):309-18.

SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINE

Raramente sono stati clinicamente evidenziati deficit vitaminici in soggetti affetti da FC e la necessità di somministrare una supplementazione vitaminica in tali pazienti non trova unanime consenso. Secondo il Consensus Europeo è consigliabile somministrare dosi supplementari di vitamine le cui concentrazioni a livello ematico siano al di sotto dei valori di normalità. Il dosaggio iniziale è quindi quello adatto a normalizzarne i livelli ematici senza il rischio di determinare ipervitaminosi.

VITAMINA A

Basse concentrazioni ematiche di vitamina A sono spesso osservate in soggetti affetti da FC non trattati, indipendentemente dall'età, dallo stato nutrizionale, dalla presenza di ileo da meconio, dallo score di Shwachman, dal genotipo e dalla funzionalità pancreatica esocrina¹².

La supplementazione di enzimi pancreatici per la correzione della steatorrea non sembra determinare una normalizzazione dei livelli serici di vitamina A e, ad ogni modo, l'evidenza dell'esistenza di un deficit anche in pazienti che non presentano steatorrea suggerisce l'esistenza di meccanismi patogenetici diversi, quali ad esempio un'alterazione della mobilizzazione epatica.

E' stata evidenziata una correlazione positiva tra proteina legante il retinolo (retinol binding protein, RBP) e concentrazione ematica di zinco¹³.

L'intake di vitamina A dovrebbe essere pari alla dose sufficiente per ottenere la normalizzazione delle concentrazioni ematiche senza determinare effetti collaterali. Tale obiettivo può essere generalmente raggiunto tramite somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 4000 e 10000 UI di preparazioni liposolubili¹⁴.

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.

Se la concentrazione ematica risulta deficitaria nonostante corretta supplementazione è necessario indagare relativamente alla compliance del soggetto ed eventualmente valutare i dosaggi ematici di RBP e zinco. In relazione alla potenziale tossicità della vitamina A il dosaggio non deve comunque mai superare le 20000 UI, se il livello di RBP risulta basso.

β-CAROTENE

In soggetti affetti da FC con insufficienza pancreatica è consigliata la somministrazione di una dose giornaliera di 0.5-1 mg/kg di β-carotene¹⁵. Tale supplementazione dovrebbe essere sufficiente a correggerne il deficit. Poco si conosce relativamente ad una eventuale tossicità da supplementazione cronica di β-carotene.

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 osservata in tali pazienti possa essere il risultato di un problema a carico dei meccanismi di trasporto della vitamina stessa¹⁶.

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.

Una dose giornaliera compresa tra 400 e 2000 UI è generalmente sufficiente a garantire concentrazioni ematiche nella norma. Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono, per i bambini affetti da FC, di mantenere la concentrazione ematica di vitamina D nella parte superiore del range di normalità al fine di mantenere un'ottimale salute delle ossa.¹⁷

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 nei pazienti affetti da FC a causa dell'infiammazione cronica a livello polmonare¹⁸. Quasi tutti i pazienti affetti da FC mostrano alla diagnosi un deficit di vitamina E, indipendentemente dalla funzionalità pancreatica esocrina. Sebbene il riscontro di concentrazioni ematiche di vitamina E inferiori alla norma sia frequente nei pazienti affetti da FC, raramente si osserva una sintomatologia clinica associata.

Tuttavia si è osservata una maggiore suscettibilità alla perossidazione lipidica in soggetti con deficit di vitamina E. Per questo motivo è raccomandata la supplementazione. La vitamina E non è tossica, possono quindi essere somministrate dosi giornaliere pari a 400 UI.

Non è stato dimostrato alcun vantaggio delle più costose formulazioni idrosolubili rispetto alle liposolubili se assunte concomitantemente agli enzimi pancreatici¹⁹.

Nel monitoraggio della terapia è importante valutare il rapporto tocoferolo/lipidi totali o tocoferolo/colesterolo come indici dello stato della vitamina E, poiché i fabbisogni di tale vitamina salgono con l'aumentare della concentrazione lipidica.

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'osso²⁰.

Un deficit di vitamina K è spesso osservato nei pazienti affetti da FC soprattutto in corso di insufficienza pancreatica non adeguatamente trattata. Inoltre, i pazienti affetti da FC sono frequentemente soggetti all'assunzione di terapie antibiotiche che possono interferire con la produzione di vitamina K da parte della microflora intestinale, aggravando un stato di deficit²¹.

Per tali motivi, pazienti con deficit sospetto o documentato dovrebbero essere supplementati con una dose pari a 5 mg settimanali. A tale scopo si preferisce la somministrazione orale mediante preparazioni idrosolubili; solo nei gravi casi di deficit sintomatico acuto è consigliata la somministrazione per via parenterale.

I pazienti che ricevono supplementazione devono essere monitorati con controlli della coagulazione e misurazione di biomarkers ossei.

VITAMINE IDROSOLUBILI

Soggetti che abbiano subito estese resezioni a carico dell'ileo terminale devono essere supplementati per tutta la durata della vita con 100 µg di vitamina B12 al mese, somministrata per via parenterale. Questi pazienti dovrebbero inoltre assumere almeno 100 mg di vitamina C al giorno soprattutto in caso di dieta sbilanciata carente in vitamina C.

Table 2 Fat-soluble vitamins in cystic fibrosis: current daily intake and monitoring recommendations

Vitamin	Age group	CF specific recommendations ^{a,b}	Dietary reference intakes ^c (Healthy US population)		CFF monitoring Recommendations ^{a,b}
			Age/sex group	RDA ^d /AI ^e UL ^f	
A	0–12 months	510 µg (1500 IU) ^k	0–6 months	400 µg ^{g,l} 600 µg	Serum retinol ^{a,b}
	1–3 years	1700 µg (5000 IU)	7–12 months	500 µg ^g 600 µg	
	4–8 years	1700–3400 µg (5000–10000 IU)	1–3 years	300 µg 600 µg	
	>8 years	3400 µg (10000 IU)	4–8 years	400 µg 900 µg	Serum retinol binding protein and retinyl esters should be measured in addition to serum retinol annually in the presence of liver disease ^b .
	Adult	3400 µg (10000 IU) ^g	9–13 years	600 µg 1700 µg	
			14–18 years (men)	900 µg 2800 µg	
			14–18 years (women)	700 µg 2800 µg	
			>19 years (men)	900 µg 3000 µg	
			>19 years (women)	700 µg 3000 µg	
	E	0–12 months	40–50 mg (40–50 IU) ^l	0–6 months	4 mg –
1–3 years		80–150 mg (80–150 IU)	7–12 months	5 mg –	
4–8 years		100–200 mg (100–200 IU)	1–3 years	6 mg 200 mg	
>8 years		200–400 mg (200–400 IU)	4–8 years	7 mg 300 mg	
Adult		200–400 mg (200–400 IU) ^{l,m,h}	9–13 years	11 mg 600 mg	
			14–18 years	15 mg 800 mg	
			>19 years	15 mg 1000 mg	
			0–6 months	5 µg 25 µg	
D	0–12 months	10 µg (400 IU) ^m	0–6 months	5 µg 25 µg	Annual measurement of serum 25(OH)D ^{a,b} in the late autumn or winter
	1–3 years	10–20 µg (400–800 IU)	7–12 months	5 µg 25 µg	
	4–8 years	10–20 µg (400–800 IU)	1–3 years	5 µg 50 µg	
	>8 years	10–20 µg (400–800 IU)	4–8 years	5 µg 50 µg	
	Adult	(10–20 µg) 400–800 IU with adequate sunlight exposure ^{h,i}	9–13 years	5 µg 50 µg	
			14–50 years	5 µg 50 µg	
			50–70 years	10 µg 50 µg	
			>70 years	15 µg 50 µg	
			0–6 months	2 µg ^g Not established	
	K	0–12 months	0.3–0.5 mg	0–6 months	
1–3 years		0.3–0.5 mg	7–12 months	2.5 µg ^g	
4–8 years		0.3–0.5 mg	1–3 years	20 µg	Repeat measurements 1–2 months following therapy if found to be deficient to confirm normalization ^b .
>8 years		0.3–0.5 mg	4–8 years	55 µg	
Adult		2.5–5 mg/week ^{h,i} Additional supplementation may be required during antibiotic therapy ^{a,b}	9–13 years	60 µg	
			14–18 years	75 µg	
			>19 years (men)	120 µg	
			>19 years (women)	90 µg	

CF, cystic fibrosis; CFF, Cystic Fibrosis Foundation; PIVKA, protein induced by vitamin K absence.

^aCF Pediatric Nutrition Consensus Report [2].

^bCF Adult Nutrition Consensus Report [3].

^cDietary reference intakes (DRIs) for healthy populations [10,45,66]; data for pregnant and/or lactating females not included.

^dRecommended dietary allowances (RDA): RDAs are set to meet the requirements of almost all (97–98%) healthy individuals in a healthy group.

^eAdequate intake (AI): for breastfed infants, this is the mean intake; for other age/sex stages, it is estimated to cover the needs for individuals in a group by expert consensus but with lack of data to specify precisely requirements. RDA and AI may be used to set goals for intake for healthy populations.

^fTolerable upper limit of intake (UL): the maximal dietary intake level that is most likely not to pose adverse health risks. For vitamin A, this is for preformed retinol, specifically.

^gIf serum retinol 15–20 µg/dl, may require 10 000–20 000 IU daily [3].

^hIf with significant liver disease, 400–1200 IU of water-soluble form of vitamin E supplementation (D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000-succinate specified) recommended [3].

ⁱIf with significant liver disease, 800–1600 IU daily of either vitamin D₂ or D₃ supplementation recommended [3]. There is no consensus currently on how to define significant liver disease in CF.

^j5–10 mg/week if with prolonged prothrombin time until it improves [3].

^k1 IU (International Unit) = 0.34 µg retinol activity equivalents (RAE); 1 RAE = 1 µg retinol = 12 µg β-carotene.

^l1 IU of vitamin E = 1 mg all-*rac*-α-tocopherol acetate = 0.67 mg RRR-α-tocopherol = 0.74 mg RRR-α-tocopherol acetate. The International Unit (IU) system is now outdated. Vitamin E intake as currently defined by the RDA is for α-tocopherol, specifically. This includes RRR-α-tocopherol (the only natural form in foods and supplements) and the 2R-stereoisomeric forms of α-tocopherol (that are present in fortified foods and supplements). As per the Dietary Reference Intakes, 1 IU of all-*rac*-α-tocopherol or its esters = 0.45 mg 2R-α-tocopherol; 1 IU RRR-α-tocopherol or its esters = 0.67 mg 2R-α-tocopherol [66]. Vitamin E in esterified form is protected from oxidation and normally has prolonged shelf life as compared with unesterified forms. Esters are normally hydrolyzed in the intestine and then absorbed in the unesterified form; this process may be impaired in malabsorptive states, including CF. The DRI recommendations do not include gamma tocopherol and other vitamin E compounds, secondary to a lack of evidence of health benefits in humans.

^m1 µg calciferol (vitamin D₂) = 40 IU vitamin D.

MINERALI E OLIGOELEMENTI

Una supplementazione di Na⁺ e Cl⁻ non è generalmente necessaria se non in caso di attività fisica intensa a temperature elevate, situazione che richiede un intake aggiuntivo di sali minerali, e nei lattanti allattati al seno per i quali non sempre i fabbisogni di sodio e cloro vengono soddisfatti, in particolare in situazioni di esposizione ad elevate temperature o di disidratazione in corso di malattie febbrili.

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

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

La necessità di somministrare ferro deve essere valutata sulla base della percentuale di saturazione della transferrina. Quando necessario, il ferro non deve essere somministrato contemporaneamente agli enzimi pancreatici.

Una supplementazione di zinco è invece raccomandata in presenza di ritardo di crescita e in caso di severa steatorrea.

ANTIOSSIDANTI

Oltre a quanto rappresentato per la vitamina E, una supplementazione con vitamina C e selenio e con derivati o precursori del glutatione ha mostrato alcuni benefici, sebbene siano necessari studi controllati per poterne consigliare l'impiego routinario.

SOMMINISTRAZIONE DI ENZIMI PANCREATICI

L'alterata funzione pancreatica esocrina nei soggetti con FC causa una riduzione della produzione dei secreti pancreatici e di bicarbonato che nell'85% dei casi determina insufficienza pancreatica con ostruzione dei dotti per la presenza di secreti densi. I soggetti con FC richiedono quindi la somministrazione di enzimi pancreatici.

Sono disponibili numerose specialità medicinali costituite da enzimi pancreatici che differiscono tra loro sulla base del contenuto enzimatico, della solubilità in relazione a pH e caratteristiche dei fluidi duodenali, della dimensione delle molecole e in funzione del riempimento gastrico in relazione ai pasti.

Alcune indicazioni pratiche quali l'adeguamento della dose sulla base dell'intake di grassi e la somministrazione in relazione ai pasti, devono essere attentamente considerate e possono avere un ruolo importante relativamente all'efficacia della supplementazione stessa. Le migliori formulazioni disponibili sono prodotte sotto forma di granuli o microsfele gastroprotetti in grado di resistere all'inattivazione da parte degli acidi gastrici. Con le preparazioni enzimatiche attualmente a disposizione si ottiene una percentuale di assorbimento di lipidi compresa tra l'85% e il 95% ⁷.

TABELLA RIASSUNTIVA:
 PRINCIPALI INDICAZIONI NUTRIZIONALI IN CORSO DI FC

	QUANDO CONSIGLIATO	DOSE
CALORIE	MALATTIA SEVERA MALASSORBIMENTO GRAVE	Fabbisogno 1300-1900 Kcal/die (2-5 anni) Fabbisogno 2000-2800 Kcal/die (> 5 anni)
ACIDI GRASSI POLINSATURI	SEMPRE	Almeno 0.3% dell'energia giornaliera totale (come consigliato per la popolazione pediatrica sana)
VITAMINA A	INSUFFICIENZA PANCREATICA BASSI LIVELLI EMATICI	400-10000 UI/die
VITAMINA D	INSUFFICIENZA PACREATICA BASSI LIVELLI EMATICI PAESI DEL NORD	400-800 UI/die (secondo i livelli plasmatici)
VITAMINA E	SEMPRE	100-400 UI/die
VITAMINA K	INSUFFICIENZA PANCREATICA COLESTASI	5 mg/ settimana
VITAMINA B12	RESEZIONE ILEALE	100 mcg/ mese im
ALTRE VITAMINE IDROSOLOBILI	MAI, SE INTAKE DIETETICO ADEGUATO	

BIBLIOGRAFIA

1. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002;2:51–75.
2. Casey SC. New recommendations for pediatric nutrition surveillance and management. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl 22:109–11.
3. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1–13.
4. Mearns MB. Growth and development. In: Hodson ME, Norman AP, Batten JC, editors. *Cystic fibrosis*. London: Bailliere Tindall; 1983. p. 183–96.
5. Holliday KE, Allen JR, Waters DL, et al. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118:77–9.
6. Hill SM, Phillips AD, Mearns M, Walker-Smith JA. Cows' milk sensitive enteropathy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1989;64:1251–5.
7. Brady MS, Rickard KA, Yu PL, et al. Effectiveness and safety of small vs. large doses of enteric coated pancreatic enzymes in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis: a randomized prospective study. *Pediatr Pulmonol* 1991;10:79–85.
8. Strandvik B, Hultcrantz R. Liver function and morphology during long-term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver* 1994;14:1–6.
9. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993;342:465–9.
10. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, et al. 2006. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 22:36–46
11. De Vizia B, Raia V, Spano C, et al. Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J Parent Enteral Nutr* 2003; 27:52–57
12. Lancellotti L, D'Orazio C, Mastella G, et al. Deficiency of vitamins E and A in cystic fibrosis is independent of pancreatic function and current enzyme and vitamin supplementation. *Eur J Pediatr* 1996;155:281–5.
13. Navarro J, Desquilbet N. Depressed vitamin A and Retinol binding protein in cystic fibrosis. Effects of zinc supplementation. *Am J Clin Nutr* 1998;34:1439–40.
14. Brooks HL, Driebe WT, Schemmer GG. Xerophthalmia and cystic fibrosis. *Arch Ophthalmol* 1990;108:354–7.
15. Rust P, Eichler I, Renner S, Elmadfa I. Effects of long-term oral β -carotene supplementation on lipid peroxidation in patients with cystic fibrosis. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:83
16. Coppenhaver D, Kneppers F, Schidlow D, et al. Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1981;57:399–403.
17. Vieth R. Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(7):553–5.
18. Brown RK, Wyatt H, Price JF, Kelly FJ. Pulmonary dysfunction in cystic fibrosis is associated with oxidative stress. *Eur Respir J* 1996;9:334–9.
19. Thomas PS, Bellamie M, Geddes D. Malabsorption of vitamin E in cystic fibrosis improved after ursodeoxycholic acid. *Lancet* 1995;346:1230–1.
20. Weber P. Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:350–6.
21. Durie PR. Vitamin K and the management of patients with cystic fibrosis. *CMAJ* 1994; 151:933–936.
22. Smyth RL, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000406. DOI:10.1002/14651858.CD000406.pub2.

23. Lester LA, Rothberg RM, Dawson G, et al. Supplemental parenteral nutrition in cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;102:89 –95.