

**PROGETTO**



**ALIMENTI DESTINATI A FINI MEDICI SPECIALI**

## SOMMARIO

<b><i>INTRODUZIONE</i></b>	<b>3</b>
<b>MALNUTRIZIONE</b>	<b>6</b>
<b>MALATTIA DI CROHN</b>	<b>8</b>
<b>USTIONI</b>	<b>9</b>
<b>MALATTIE RARE</b>	<b>10</b>
<b>IPERFENILALANINEMIA</b>	<b>11</b>
<b>GALATTOSEMIA</b>	<b>13</b>
<b>CRITERI UTILIZZATI PER LA FORMULAZIONE DELLE “INDICAZIONI INTESA”</b>	<b>14</b>
<b><i>BIBLIOGRAFIA</i></b>	<b>15</b>



## **INTRODUZIONE**

Le linee guida per una sana alimentazione raccomandano di seguire una dieta variata che contenga i diversi alimenti secondo quanto indicato nella piramide alimentare e assicuri così l'apporto di tutti i nutrienti in quantità adeguate rispetto alle richieste dell'organismo. Solo con una dieta equilibrata esso può mantenersi in buono stato di salute.

Le linee guida, dirette alla generalità degli individui sani, raccomandano sia l'apporto di calorie in modo che provengano per il 55-65% dai glucidi, per il 30% dai lipidi e per il 15% dai protidi sia l'apporto di tutti i nutrienti essenziali secondo i livelli di assunzione raccomandati (LARN). Vi sono però individui che non si trovano in buono stato di salute e per i quali l'assunzione di una dieta normalmente ritenuta equilibrata può risultare dannosa e portare addirittura ad un peggioramento dello stato di salute. Questi individui richiedono pertanto diete specifiche, in particolare o più ricche di calorie o addizionate di un determinato nutriente o viceversa prive (o a ridotto contenuto) di un qualche particolare alimento o nutriente.

E' noto, per esempio, che gli individui affetti da diabete devono limitare l'assunzione di alimenti contenenti glucosio, che i celiaci devono escludere dalla dieta i cereali che contengono glutine e che chi soffre di fenilchetonuria deve assumere fenilalanina in quantità controllata. In generale, si può considerare che esistono individui che soffrono di una patologia o si trovano in una condizione particolare a causa della quale devono alimentarsi in modo diverso rispetto agli individui sani; per questo necessitano di alimenti particolari che sono stati definiti dal legislatore come "alimenti dietetici destinati a fini medici speciali", la cui preparazione e commercializzazione è regolamentata da uno specifico decreto.

Il Decreto del Presidente della Repubblica n.57 del 20 marzo 2002, regolamento di attuazione della direttiva 1999/21/CE sugli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali, all'articolo 2 definisce: *"alimenti dietetici destinati a fini medici speciali": i prodotti alimentari per fini nutrizionali particolari, lavorati o formulati in maniera speciale e destinati alla dieta di pazienti, da utilizzare sotto controllo medico. Tali prodotti sono destinati all'alimentazione completa o parziale di pazienti che presentano alterazioni, disturbi o disordini della capacità di assunzione, digestione, assorbimento, metabolismo o escrezione di alimenti comuni o di determinati nutrienti contenuti negli alimenti o di metaboliti. Essi sono altresì destinati a pazienti con altre esigenze nutrizionali dettate da motivi clinici e il cui equilibrio alimentare non può essere raggiunto semplicemente modificando il normale regime dietetico, nè mediante altri alimenti a fini nutrizionali particolari, nè con una combinazione di entrambi.*

Pertanto, per alimenti dietetici destinati a fini medici speciali, si devono intendere alimenti che rispondono alle particolari esigenze nutrizionali di individui definiti "pazienti" in quanto affetti da un problema di salute e raggruppati in due diverse categorie:

- a. pazienti che presentano alterazioni, disturbi o disordini della capacità di assunzione, digestione, assorbimento, metabolismo o escrezione di alimenti comuni o di determinate sostanze nutritive in essi contenute o di metaboliti da esse derivati;
- b. pazienti che hanno, su base clinica, esigenze nutrizionali particolari alle quali è possibile rispondere con una modifica del normale regime alimentare, con alimenti destinati ad una alimentazione particolare o con una combinazione di entrambi.

Per quanto riguarda gli alimenti destinati a fini medici speciali, essi si distinguono in tre categorie:

1. alimenti completi dal punto di vista nutrizionale che possono costituire l'unica fonte di nutrimento;
2. alimenti completi dal punto di vista nutrizionale, che possono costituire l'unica fonte di nutrimento, con una formulazione di sostanze nutritive adattata specificatamente ad una determinata malattia, disturbo o stato patologico;
3. alimenti incompleti dal punto di vista nutrizionale, che non sono adatti a essere utilizzati come unica fonte di nutrimento, con una formulazione standard o adattata ad una determinata malattia, disturbo o stato patologico.

Gli alimenti appartenenti alle prime due categorie, essendo completi dal punto di vista nutrizionale, possono essere utilizzati per sostituire completamente o in parte l'alimentazione del paziente cui sono destinati.

Secondo il legislatore, la formulazione di alimenti dietetici destinati a fini medici speciali deve basarsi su principi medici e nutrizionali ragionevoli. Il consumo di tali alimenti, seguendo le istruzioni del fabbricante, deve risultare sicuro e salutare e rispondere efficacemente alle particolari esigenze nutrizionali dei pazienti.

La commercializzazione di un alimento dietetico destinato a fini medici speciali, che soddisfi i requisiti di legge, è semplicemente soggetta alla notifica al Ministero della Salute accompagnata da un modello dell'etichetta con la quale il prodotto viene contestualmente messo in commercio. Sull'etichetta o imballaggio devono essere riportate importanti diciture tra cui:

- ✓ la denominazione specifica **«alimento dietetico destinato a fini medici speciali»**;
- ✓ l'indicazione del valore energetico, espresso in kJ e kcal, il tenore di proteine, carboidrati e lipidi, nonché l'indicazione del tenore medio di tutti i sali minerali e tutte le vitamine contenuti nel prodotto e previsti negli allegati al Decreto, per 100g o 100ml di prodotto destinato alla vendita o, se del caso, per 100g o 100ml di prodotto pronto al consumo secondo le istruzioni del fabbricante; tale informazione può essere fornita anche per razione somministrata;
- ✓ informazioni sull'origine e la natura delle proteine o degli idrolisati proteici presenti nel prodotto;
- ✓ menzione: **«Indicato per il regime alimentare di...»** completata dal nome della malattia, del disturbo o dello stato patologico ai quali il prodotto è destinato;
- ✓ descrizione delle proprietà o caratteristiche a cui il prodotto deve la sua utilità, se del caso con indicazioni sull'aumento, sulla riduzione, sull'eliminazione o comunque sulla modifica di determinate sostanze nutritive, come pure i motivi che giustificano l'uso del prodotto.

Per il corretto uso specifico del prodotto, se utili, possono venir riportate:

- ✓ informazioni sull'osmolalità e sull'osmolarità del prodotto;
- ✓ menzioni riguardanti le precauzioni da prendere e le controindicazioni;
- ✓ avvertenze che il prodotto non deve essere somministrato per via parenterale.

L'etichetta deve inoltre recare importanti indicazioni, segnalate dalla dicitura «**Avvertenza importante**» (o da una formulazione equivalente), quali:

- ✓ il prodotto deve essere utilizzato sotto sorveglianza medica;
- ✓ se il prodotto sia adatto o meno a essere utilizzato come unica fonte di nutrimento;
- ✓ se il prodotto è destinato a persone di una determinata fascia d'età;
- ✓ se del caso, che il prodotto può comportare rischi per la salute qualora consumato da persone che non presentino la malattia, il disturbo o lo stato patologico specifici ai quali il prodotto è destinato.

Sono numerosissime le malattie che richiedono il consumo di alimenti destinati a fini medici speciali. Saranno qui descritti alcuni tra i più comuni stati patologici o condizioni particolari che richiedono il consumo di alimenti dietetici destinati a fini medici speciali.

## MALNUTRIZIONE

La **malnutrizione** è determinata dalla prolungata assunzione o disponibilità di uno o più nutrienti in livelli **non adeguati** (in eccesso o in difetto) rispetto ai fabbisogni dell'organismo. Quando la disponibilità di nutrienti è inferiore rispetto alle richieste dell'organismo si determina uno stato di **sottonutrizione** e si instaurano sindromi da carenza; quando, al contrario, l'apporto di nutrienti è troppo elevato, vengono a verificarsi stati di **sovranutrizione** che si manifestano come sindromi da eccesso.

La malnutrizione, sia essa sottonutrizione o sovranutrizione, si sviluppa gradualmente con modifiche iniziali dei livelli ematici e tissutali dei nutrienti; seguono variazioni intracellulari delle funzioni biochimiche e strutturali e infine si manifestano i sintomi della sindrome che può portare addirittura alla morte dell'individuo.

La **sottonutrizione** è la conseguenza di difetti di nutrizione protratti nel tempo, ovvero di una diminuzione di assunzione o assorbimento di nutrienti o calorie. La sottonutrizione può pertanto essere causata da ipoalimentazione; questa condizione è spesso associata alla povertà e alle privazioni sociali ed è diffusa soprattutto nelle popolazioni meno abbienti. Uno stato di sottonutrizione può essere determinato anche da inefficiente assorbimento di nutrienti oppure da una loro eccessiva perdita dovuta a cause diverse quali etilismo, dipendenza da droghe o, diversamente, da eccessiva richiesta di nutrienti, come si verifica per esempio nel caso degli ustionati gravi. Anche patologie o condizioni particolari quali: insufficienza renale, diarrea, malattie infettive di vario tipo (da patogeni intestinali, HIV, tubercolosi), emorragie, eccessiva sudorazione e stati mentali particolari possono provocare gravi stati di sottonutrizione. Infine va ricordata la possibile interazione nutrienti-farmaci.

Il rischio di sottonutrizione risulta aumentato in determinate fasi della vita dell'individuo quali infanzia, adolescenza e vecchiaia. Per quanto riguarda le donne, il rischio aumenta anche durante i periodi di gravidanza e allattamento.

La **sovranutrizione** è associata con la continua e abbondante disponibilità di cibo e con lo stile di vita sedentario. Tale fenomeno è comune nei paesi più sviluppati nei quali sono sempre più diffusi stati di sovrappeso e obesità, aumentando di conseguenza il rischio di sviluppare malattie croniche. La sovranutrizione è pertanto solitamente causata da iperalimentazione, ma contribuiscono anche insufficiente esercizio fisico, eccessiva prescrizione di diete terapeutiche (compresa la nutrizione parenterale), eccessiva assunzione di vitamine e di oligoelementi sotto forma di integratori alimentari.

Categorie di individui a particolare rischio di malnutrizione:

- **Infanti e adolescenti.** A causa dell'elevata richiesta di energia e di nutrienti essenziali, i lattanti e i bambini sono particolarmente a rischio di sottonutrizione.
- Nel **neonato**, per esempio, la carenza di vitamina K provoca la malattia emorragica che può risultare fatale.
- Nei **bambini**, la sottonutrizione proteico-energetica, dovuta ad una inadeguata assunzione di proteine, calorie e altre sostanze nutritive, risulta particolarmente grave perché causa ritardo nella crescita e nello sviluppo. Neonati e bambini, non adeguatamente alimentati, possono manifestare carenze di ferro, acido folico, vitamina C, rame, zinco e vitamina A.
- Nel **periodo dell'adolescenza** si può instaurare uno stato di sottonutrizione dovuto all'aumento dei fabbisogni che si verifica per l'elevato tasso di crescita ma anche, in alcuni casi, alla volontà, sempre più diffusa, di limitare l'assunzione di calorie. E' oggi frequente l'anorexia nervosa che colpisce in particolare le adolescenti.

- **Soggetti anziani.** Diversi fattori quali handicaps fisici e mentali, immobilità, malattie croniche e anche il senso di solitudine o semplicemente un diminuito senso del gusto e dell'odorato, possono alterare la capacità e la voglia di alimentarsi. A ciò si aggiunge che, con l'avanzare dell'età, si riduce la capacità di assorbimento a livello intestinale che può contribuire a provocare diversi stati patologici. Tra i più comuni si possono ricordare l'anemia dovuta a carenza di ferro e l'osteoporosi dovuta a carenza di calcio e di vitamina D (e scarsa esposizione alla luce solare).  
D'altro canto bisogna considerare che con l'avanzare dell'età si verifica una progressiva riduzione della massa magra, del metabolismo basale, del peso corporeo totale, della massa scheletrica e dell'altezza, mentre aumenta il grasso corporeo sia negli uomini che nelle donne, pur se in percentuale diversa. Tutto ciò, unitamente alla ridotta attività fisica, determina una diminuzione del fabbisogno energetico e proteico che può portare ad uno stato di sovranutrizione.
- **Donne in gravidanza e nutrici.** Durante la gravidanza e l'allattamento aumenta il fabbisogno di tutti i nutrienti. Nelle donne in gravidanza è frequente l'anemia da carenza di acido folico e pertanto ne è raccomandata l'integrazione, fin da prima del concepimento, per prevenire difetti del tubo neurale (per esempio spina bifida) nel feto. Date le elevate richieste di ferro in questo periodo è normale la supplementazione della dieta con integratori di questo minerale. Particolare è il caso della **gravida alcolista** che può generare un bambino handicappato e sottosviluppato a causa della sindrome fetale da alcol causata, oltre che dagli effetti diretti dell'etanolo, anche dalla malnutrizione materna che non assicura al feto un adeguato apporto di nutrimenti. E' noto infatti che l'abuso di alcol causa carenze che interessano soprattutto le vitamine del gruppo B.  
Carenza di vitamina B<sub>12</sub> si può sviluppare, invece, nel neonato allattato esclusivamente al seno qualora la **nutrice** sia **vegetariana**.

### **Soggetti che si sottopongono a diete squilibrate.**

E' oggi frequente il ricorso a particolari regimi dietetici allo scopo di ridurre il peso corporeo oppure mantenere o migliorare lo stato di benessere. Spesso si tratta di diete auto-prescritte, non equilibrate che possono portare a stati di carenza o tossicità. Diete ipocaloriche, protratte per lunghi periodi, determinano spesso carenze di vitamine, di minerali e di proteine che provocano disturbi cardiaci, renali e metabolici, a volte addirittura fatali. E' oggi frequente anche il ricorso a integratori di oligoelementi minerali che, se assunti in eccesso, possono provocare stati di tossicità.

Rischi particolari riguardano i **vegetariani** che, escludendo completamente gli alimenti di origine animale, tendono a sviluppare carenza di ferro, calcio, zinco e inoltre di vitamina B<sub>12</sub>. La carenza di questa vitamina può, però, essere prevenuta mediante l'assunzione di estratto di lievito e di cibi fermentati quali per esempio i derivati della soia.

Una dieta poi che ammetta solamente la frutta è carente di proteine e di molti micronutrienti.

### **Soggetti alcol o tossico-dipendenti.**

La dipendenza da alcol o da droghe causa stili di vita particolari nei quali l'adeguata alimentazione assume un'importanza secondaria. A questo si aggiunge un'alterazione della capacità di assorbimento e del metabolismo che porta spesso a gravi stati di carenza negli individui che ne sono affetti. Particolare è il caso dei bevitori di birra che solitamente continuano ad alimentarsi regolarmente correndo il rischio di sviluppare uno stato di obesità. Diversamente gli alcolisti che consumano elevate quantità di bevande alcoliche, trascurando l'alimentazione,



sono a forte rischio di sottanutrizione. L'alcolismo è la causa più comune della carenza di vitamine del gruppo B, di magnesio e zinco. Anche i tossicodipendenti sono portati a trascurare l'alimentazione e pertanto in generale soffrono di uno stato di sottanutrizione che conferisce loro un aspetto emaciato. I rischi per la prole delle donne tossicodipendenti risultano simili a quelli su esposti considerando le gravide alcoliste.

### **Pazienti cronici.**

Gli individui affetti da malattie croniche o sottoposti a interventi chirurgici presentano solitamente una ridotta capacità di assorbimento che può portare a stati di carenza in particolare per quanto riguarda le vitamine liposolubili, il calcio e il ferro.

Coloro che presentano patologie epatiche vedono compromesso il normale metabolismo di alcune vitamine (per esempio A e B<sub>12</sub>) e addirittura dei macronutrienti.

I pazienti con malattie renali, compresi quelli sottoposti a dialisi, tendono a sviluppare carenza di proteine, ferro e vitamina D. Alcuni pazienti colpiti da patologie neoplastiche e quelli affetti da HIV solitamente diventano anoressici. La nutrizione parenterale a lungo protratta comporta il rischio di sviluppare carenza di biotina, vitamina K, selenio, molibdeno, manganese e zinco.

In numerosi casi le carenze alimentari che portano a stati di malnutrizione possono essere colmate seguendo una dieta corretta o assumendo alimenti destinati ad una alimentazione particolare (integratori) o utilizzando una combinazione di entrambi. Diversamente, nel caso di numerose patologie dove intervengono fattori genetici o quando la malnutrizione è secondaria a particolari malattie, la correzione dello stato di malnutrizione richiede la prescrizione di alimenti dietetici destinati a fini medici speciali. Verranno considerati il **morbo di Crohn** e le **ustioni** quali esempi di patologie che possono determinare uno stato di malnutrizione che richiede l'assunzione di alimenti dietetici destinati a fini medici speciali.

## **MALATTIA DI CROHN**

E' una patologia infiammatoria cronica dell'apparato digerente che colpisce più frequentemente il tratto intestinale. In genere si manifesta con disturbi del tratto terminale dell'ileo e del colon spesso associati a disturbi auto-immunitari a livello sistemico, come ulcere orali e forme di artrite. Alcuni gruppi etnici e, in particolare, al loro interno alcuni gruppi famigliari, soffrono di questa patologia con una incidenza più elevata rispetto alla media. Questo dato epidemiologico starebbe ad indicare un possibile coinvolgimento di fattori genetici, fenomeno a tutt'oggi non ancora dimostrato con certezza.

In generale si ritiene che le malattie infiammatorie intestinali siano provocate dall'interazione di tre cofattori fondamentali: predisposizione genetica, fattori ambientali (flora intestinale e fattori nutrizionali) e risposta immunitaria individuale. Studi recenti indicano come probabile fattore scatenante un batterio oro-faringeo che, in individui che presentano una predisposizione genetica, determina un aumento della permeabilità della mucosa dell'intestino piccolo provocando una debole reazione infiammatoria. Successivamente un ceppo antiaderente invasivo di E. coli penetra la mucosa scatenando una reazione infiammatoria acuta nella parete intestinale e infine un'invasione batterica secondaria che causa l'infiammazione cronica tipica. Quando la malattia colpisce in particolare il piccolo intestino, l'occlusione è una complicanza frequente che richiede l'intervento chirurgico.

La malattia risulta maggiormente diffusa negli adulti di sesso femminile ma si sta verificando la tendenza a una maggiore diffusione anche tra i giovani. La patologia si manifesta con crampi addominali, diarrea o stitichezza e febbre, sintomi che portano a una restrizione del regime

dietetico e di conseguenza uno stato di deficit nutrizionale. Tale condizione, aggravata dal malassorbimento intestinale tipico della malattia, si manifesta in età pediatrica con vistoso calo ponderale e ritardo della crescita. Il deficit nutrizionale porta ad anemia microcitica o megaloblastica, ipoprotidemia, edema, demineralizzazione ossea, ipokaliemia e disidratazione. La dieta è importante nelle malattie infiammatorie dell'intestino sia per quanto riguarda la prevenzione che il trattamento della malnutrizione. Nel morbo di Crohn, in particolare, una alimentazione appropriata può portare alla remissione della malattia e a evitare ricadute. Per quanto riguarda il coinvolgimento della dieta nell'eziologia delle patologie infiammatorie intestinali, anche se manca ancora la certezza definitiva, vengono oggi considerati probabili fattori di rischio il consumo di latte vaccino in età pediatrica e, successivamente, il consumo di elevate quantità di zuccheri raffinati e di grassi, compresi quelli ad elevato contenuto di  $\omega$ -6 (l'acido linolenico è il precursore dell'acido arachidonico e quindi dei leucotrieni B<sub>4</sub> ad azione pro-infiammatoria). Diversamente, un potenziale ruolo protettivo è attribuito al consumo di alcuni tipi di frutta e verdura e fibra e di grassi ricchi di acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3. Per quanto riguarda gli alimenti vegetali non è stato ad oggi definitivamente accertato se il loro potenziale ruolo protettivo sia da attribuire alla fibra e/o a particolari sostanze in essi contenute.

Gli individui affetti dal morbo devono seguire una dieta appropriata, in generale priva di alimenti ricchi di grassi, tuttavia ad elevato contenuto calorico, ricca di proteine e micronutrienti biodinamici con un adeguato rapporto  $\omega$ -6/  $\omega$ -3. Sulla base di queste indicazioni generali, ogni paziente deve, attraverso l'approccio sperimentale, costruirsi individualmente la propria dieta eliminando gli alimenti che risultano irritanti per l'intestino. Studi recenti indicano fra gli alimenti più frequentemente irritanti per l'intestino i derivati del latte, le verdure della famiglia delle crocifere come cavoli e cavolfiori, inoltre mais, grano, pomodori, agrumi e uova. Per quanto riguarda gli acidi grassi essenziali, un rapporto corretto  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 si può ottenere aggiungendo olio di lino o di pesce (ricchi di  $\omega$ -3) agli oli di semi (ricchi di  $\omega$ -6). Alimenti ricchi di fibre grezze, in genere ben tollerate, sono frutta e verdura cruda, cereali integrali, in particolare il riso non brillato. Per diminuire l'irritazione delle pareti intestinali, pur mantenendo un'alimentazione adeguata, alcuni dietologi consigliano di integrare la dieta con crusca, di consumare verdura cruda o cotta a vapore eventualmente frullata o anche alimenti per bambini (1-2).

## USTIONI

Un'altra condizione che presenta particolari richieste nutrizionali è quella che si instaura in seguito a gravi ustioni.

L'ustione è una lesione più o meno profonda dei tessuti del derma che può essere determinata da diversi agenti. Tra questi il calore risulta il più comune, ma causa frequente di ustioni sono anche elettricità, radiazioni o prodotti chimici.

Le ustioni sono classificate secondo tre gradi di gravità.

- L'ustione di primo grado interessa solo lo strato superficiale della pelle che appare arrossata
- quella di secondo grado comporta la formazione di vesciche e
- l'ustione di terzo grado determina la distruzione dell'intero spessore della pelle ed eventualmente del muscolo sottostante.

Nell'organismo, in seguito a gravi ustioni, si verificano perdite importanti di proteine, sodio, potassio, azoto e di liquidi tali da determinare, nel loro insieme, l'insorgere di uno stato di shock.

L'ustione grave determina febbre, perdita di calore attraverso le lesioni della cute, stress ormonale e formazione di metaboliti tossici derivanti dai tessuti lesi. Tutti questi fattori sommati ad eventuali infezioni, a cui il paziente è esposto, generano uno stato di ipermetabolismo che va a coinvolgere soprattutto le proteine causando un grave danno alla massa corporea. In tale situazione un'adeguata alimentazione diminuisce il rischio di esiti letali.

La dieta dell'ustionato deve essere ricca di calorie per compensare le perdite energetiche e ricca di proteine necessarie per la ricostruzione dei tessuti lesi. E' essenziale anche l'assunzione di una quantità di liquidi proporzionale a quella dei liquidi persi. Considerando i micronutrienti, sembrano particolarmente importanti la vitamina C, che favorisce la rimarginazione delle ferite (alte dosi di questa vitamina accelerano la guarigione delle ustioni della cornea), le vitamine del complesso B, cofattori enzimatici necessari per soddisfare l'aumentato fabbisogno metabolico dell'organismo, e la vitamina A, per la sua azione protettiva nei confronti della pelle.

## **MALATTIE RARE**

Una malattia rara, per essere definita tale, deve interessare meno di cinque individui ogni diecimila abitanti. Tuttavia, considerando il numero elevato di malattie rare (oggi se ne conoscono oltre 7000), esse interessano nel loro insieme almeno due milioni di persone in Italia e trenta milioni in Europa dove, ogni anno, si registrano circa ventimila nuovi casi. Le malattie rare presentano, pur nella loro peculiarità, problematiche comuni siano esse sociali, psicologiche, economiche, assistenziali e, soprattutto, terapeutiche. La cura delle malattie rare richiede spesso l'uso di farmaci preparati ad hoc che però, in genere, non rispondono all'interesse economico delle aziende farmaceutiche produttrici, dato il numero esiguo di soggetti colpiti da ogni singola patologia.

Nell'Aprile del 1999 (Decisione n. 1295/1999/CE) è stato adottato un Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nell'ambito degli interventi della sanità pubblica per il quadriennio 1999-2003. Nel 2000 è stato pubblicato il Regolamento n. 141/2000 relativo ai medicinali orfani con l'istituzione della procedura comunitaria per l'assegnazione di tale qualifica. In Italia, il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 indicava fra le priorità la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e, tra gli interventi prioritari, la realizzazione di una rete nazionale delle malattie rare. Tali indicazioni hanno portato nel maggio 2001 all'emanazione del Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 160 del 12/7/2001 - Suppl. Ordinario n.180/L.

Dal Luglio 2002 è stato istituito, nell'ambito della conferenza Stato-Regioni, un gruppo tecnico interregionale permanente al quale partecipano il Ministero della Salute e l'ISS. Nel maggio 2007 è stato siglato il secondo accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano in merito al riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovraregionali per le patologie a bassa prevalenza ed all'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare.

Riconosciuta la fondamentale importanza della cooperazione tra gli Stati membri, nel 2009 il Consiglio dei ministri della Sanità dell'Unione europea ha adottato la strategia europea sulle malattie rare raccomandando agli Stati membri di attuare piani nazionali per le malattie rare entro la fine del 2013.

Tale strategia richiede un'azione concertata a livello europeo e nazionale al fine di:

- assicurare che le malattie rare siano codificate e classificate in modo adeguato;
- potenziare la ricerca nel campo delle malattie rare;
- identificare i centri di competenza e promuovere la loro partecipazione nelle reti di riferimento europeo;
- sostenere le competenze acquisite a livello europeo;
- condividere le valutazioni sull'aggiunto valore clinico dei farmaci orfani;
- promuovere l'autonomia e la consapevolezza del paziente, coinvolgendo lui stesso e i suoi rappresentanti in tutte le fasi del processo decisionale;
- garantire la sostenibilità delle infrastrutture sviluppate per le malattie rare.

La gran parte delle malattie rare sono costituite da malattie metaboliche ereditarie (circa 5000) dovute a errori congeniti del metabolismo. Sono causate dal deficit parziale o totale di una specifica attività enzimatica o di una proteina che ha funzione di carrier. La via metabolica cui partecipa l'enzima risulta bloccata o almeno inibita con conseguente accumulo dei composti (metaboliti) a monte e carenza o assenza di prodotti finali a valle del difetto. Spesso l'organismo è in grado di attivare vie metaboliche "collaterali" che, tuttavia, non sempre costituiscono un rimedio efficace al blocco e talvolta addirittura producono metaboliti tossici.

Le malattie metaboliche ereditarie comprendono sia forme neonatali a rapida evoluzione, che provocano morte o sviluppo di gravi handicap neurologici irreversibili, sia forme a lenta progressione la cui sintomatologia si manifesta in età successive con ritardo nello sviluppo neuromotorio (ritardo nella deambulazione autonoma e/o nello sviluppo del linguaggio, crisi convulsive, coma improvviso, rifiuto dell'alimentazione, vomito, segni di insufficienza epatica, ipotonia muscolare, alterazioni scheletriche, segni di insufficienza del midollo osseo). Spesso una determinata malattia colpisce più individui all'interno della stessa famiglia; risultando più colpite le famiglie con unioni tra consanguinei. Per le forme più frequenti di malattie metaboliche ereditarie, nei Paesi più sviluppati è previsto lo screening alla nascita che ne permette la diagnosi precoce limitando così i danni nel paziente.

Molte patologie metaboliche ereditarie sono curabili eliminando dalla dieta le fonti alimentari dei metaboliti interessati dal blocco enzimatico e mediante l'assunzione di farmaci e cofattori enzimatici (vitamine ad alte dosi) che favoriscono l'eliminazione dai prodotti tossici.

## **IPERFENILALANINEMIA**

La fenilchetonuria (pku) o oligofrenia fenilpiruvica viene indicata anche come iperfenilalaninemia. La fenilalanina è un amminoacido necessario per la sintesi proteica che l'organismo umano non è in grado di sintetizzare e pertanto, come tutti i nutrienti essenziali, deve essere assunto con la dieta. Tuttavia la fenilalanina, quando presente in eccesso nel sangue, risulta tossica; in condizioni normali viene trasformata in tirosina, un altro amminoacido necessario per la sintesi proteica. La fenilchetonuria, la più comune malattia pediatrica genetica, è dovuta a mutazioni recessive (che si trasmettono solo ad alcuni discendenti) del gene che codifica la fenilalanina idrossilasi, enzima che permette la trasformazione della fenilalanina in tirosina. In assenza di questo enzima la fenilalanina si accumula determinando fenilchetonuria e iperfenilalaninemia, mentre l'organismo risulta carente di tirosina.

Un individuo sano presenta valori di fenilalanina inferiori a 2mg per decilitro di sangue. Un individuo portatore sano, dal momento che ha maggiore difficoltà a metabolizzare la fenilalanina, presenta valori più alti (non di molto superiori ai 2mg/dl) rispetto alle persone sane. La malattia si presenta in diverse forme e con differente gravità. Si parla di fenilchetonuria classica (o severa) quando i valori di fenilalanina nel sangue, a dieta libera, sono superiori a 20mg/dl e l'individuo metabolizza quantità di fenilalanina inferiori a 250-350mg. In situazione di eccesso la fenilalanina viene in parte eliminata con le urine e in parte convertita in acido fenilpiruvico, sostanza fortemente tossica che può provocare ritardo mentale, ritardo nell'accrescimento e morte precoce. Per quanto riguarda la tirosina la sua carenza si ripercuote sulla possibilità di sintetizzare proteine fondamentali come la melanina e gli ormoni tiroxina e adrenalina. Gli individui affetti da questa malattia presentano pertanto carnagione e occhi chiari per carenza di melanina e livelli assai bassi di adrenalina.

Negli stati americani ed europei tutti i neonati vengono sottoposti a indagini (test di Guthrie) per la diagnosi precoce che permette di evitare le conseguenze più gravi della malattia (3).

Le pazienti nelle quali, grazie alla diagnosi precoce, viene individuata tempestivamente la fenilchetonuria, se sottoposte a dieta appropriata raggiungono l'età fertile. In caso di gravidanza con partner non portatori, continuando a seguire una dieta controllata, partoriscono in genere figli normali sui quali la patologia della madre non determina effetti negativi. Diversamente, nel caso di gravidanze non programmate quando le madri fenilchetonuriche non seguono una dieta controllata fin dal concepimento, i nascituri presentano problemi gravi poiché gli elevati livelli ematici di fenilalanina della madre possono avere effetti teratogeni sul feto determinando nei primi due mesi difetti cardiaci e, successivamente, microcefalia. Dal 4°-5° mese di gravidanza, la tolleranza alla fenilalanina aumenta progressivamente grazie all'attività epatica del feto che, se sano (sarà un eterozigote per la malattia), è in grado di metabolizzare e smaltire sia la propria fenilalanina sia quella che la madre gli fornisce in eccesso.

Una dieta adeguatamente povera di fenilalanina si ottiene eliminando gli alimenti più ricchi di proteine che devono essere sostituiti con preparazioni contenenti una miscela dei singoli aminoacidi, a cui va aggiunta la fenilalanina (in quanto amminoacido essenziale), nella quantità strettamente necessaria per permettere all'organismo la normale sintesi proteica. Gli alimenti da escludere dalla dieta sono carni, pesci, formaggi, uova, frutta secca e semi ricchi di proteine. Sono permessi, pur se in quantità limitata, alimenti più poveri di proteine quali patate e cereali. Le quantità sono diverse da individuo a individuo e per uno stesso paziente possono variare nel tempo a seconda dei tassi ematici di fenilalanina che vanno misurati regolarmente. La gran parte della frutta, vegetali (tra cui insalate), zuccheri, marmellate e grassi possono essere assunti normalmente.

Sono oggi disponibili molti alimenti quali pane, pasta, biscotti, farina appositamente preparati per i fenilchetonurici, consentendo così a loro una dieta variata.

Questi pazienti devono porre particolare attenzione a non assumere alimenti e bevande che in etichetta riportino la dicitura "contiene fonti di fenilalanina" e farmaci che contengano come dolcificante aspartame (4-7).

## **GALATTOSEMIA**

Errore congenito del metabolismo del galattosio in glucosio caratterizzato da elevati livelli di galattosio nel sangue.

Il galattosio è uno zucchero, componente fondamentale del sistema nervoso centrale dove si trova sotto forma di galattocerebrosidi. Il galattosio nell'organismo può venire sintetizzato, pur se in quantità limitata, a partire dal glucosio; non è pertanto un nutriente essenziale, tuttavia è normalmente importante un suo adeguato apporto con la dieta. Esso si trova nel lattosio del latte e in alcuni vegetali. Il lattosio nell'intestino viene scisso nei suoi componenti glucosio e galattosio; quest'ultimo viene poi convertito in glucosio nell'intestino, nel fegato e nel rene grazie all'azione successiva di tre enzimi: galattochinasi, galattosio-1-fosfato, uridiltransferasi e uridindifosfatogalattosio-4-epimerasi. Il deficit di uno di questi enzimi provoca accumulo di galattosio e/o dei suoi metaboliti nel sangue.

La Galattosemia è pertanto una malattia a carattere ereditario che colpisce uno su circa 20000 nati. La malattia si presenta in diverse forme ed è caratterizzata da elevati livelli ematici di galattosio che viene eliminato in grandi quantità con le urine.

Nel caso di deficit di chinasi e transferasi, la terapia è basata sulla totale eliminazione dalla dieta del galattosio. Diversamente, se il deficit riguarda l'epimerasi, un minimo apporto di galattosio diventa indispensabile perché nell'organismo non è possibile la conversione del glucosio in galattosio. In ogni caso dalla dieta dei galattosemici vanno esclusi il latte e i suoi derivati, le carni trattate e conservate (salumi), per la cui preparazione viene di solito addizionato lattosio, e le parti animali quali fegato, rene, cervello perché ricchi di galattosio. Verdure come legumi e barbabietole potranno essere assunte in quantità limitata perché contengono piccole quantità di galattosio. Per quanto riguarda gli alimenti a base di soia, ne sono permessi alcuni come il latte di soia (con un contenuto di galattosio inferiore a 2mg/100ml) e i derivati di soia non fermentati (per esempio il tofu), nei quali il galattosio è in forma non biodisponibile. Diversamente sono da evitare gli alimenti a base di soia fermentati (salsa di soia, miso), dove il galattosio è reso biodisponibile dall'azione dei microrganismi.

Quando entrambi i genitori sono portatori del deficit è stimata del 25% la probabilità che il figlio sia galattosemico.

Quando viene effettuata la diagnosi prenatale, la futura madre deve evitare di assumere lattosio e galattosio dal momento che quest'ultimo zucchero attraversando la placenta raggiunge il feto. La galattosemia non riconosciuta durante il periodo neonatale può provocare danni gravi al fegato, all'apparato visivo, al sistema nervoso centrale ed ai reni.

La malattia si presenta di solito nei primi giorni di vita in seguito all'ingestione di latte materno o formulato. I primi segni della galattosemia sono, di norma, vomito, epatosplenomegalia, cirrosi, cataratta, deficit neurologici, aminoaciduria, albuminuria. Si possono presentare anche infezioni batteriche, irritabilità, diarrea e calo nella crescita.

Il trattamento si basa soprattutto sull'eliminazione del galattosio dalla dieta, pertanto il latte materno o formulato vanno sostituiti con alimenti privi di lattosio e galattosio. La dieta priva di tali zuccheri va seguita per anni e, in alcuni casi, per tutta la vita. Tuttavia, nonostante la stretta osservanza di una dieta ben formulata, i pazienti galattosemici possono presentare disturbi neurologici quali tremori, atassia, ritardo mentale e disturbi del linguaggio. Nelle femmine si può manifestare anche ipogonadismo ipogonadotropo (8-10).

## CRITERI UTILIZZATI PER LA FORMULAZIONE DELLE “INDICAZIONI INTESA”

Le “indicazioni intesa” approntate per gli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali sono state formulate, tenendo conto delle prescrizioni del DPR 20 marzo 2002, n. 57, sia per quanto riguarda **gli alimenti completi** che **incompleti** dal punto di vista nutrizionale, come sotto riportato.

### Alimenti completi dal punto di vista nutrizionale:

- Valori di Vitamine, minerali e oligoelementi secondo quanto riportato nell' Allegato I, tab. 1 e 2
- Conformità dell'etichettatura alle prescrizioni del DPR 20 marzo 2002, n. 57

### Alimenti incompleti dal punto di vista nutrizionale:

- Conformità dell'etichettatura alle prescrizioni del DPR 20 marzo 2002, n. 57

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

### **Questo lavoro è stato realizzato con la consulenza di:**

**Prof. Gabriella Gazzani:** docente di Chimica degli Alimenti presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia.

**Dott. Maria Daglia:** docente di Prodotti Dietetici presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia.

**Dott. Adele Papetti:** docente di Alimenti e Dietetici presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia.

Coordinamento scientifico a cura di **Unifarm S.p.A.**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. A.J. Lucendo, L.C. De Rezende, Importance of nutrition in inflammatory bowel disease, *World J. Gastroenterol*, 2009, 15, 2081-2088.
2. C. Hartman, R. Eliakim, R. Shamir, Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol*, 2009, 15, 2570-2578.
3. CR.J. Potter, Newborn blood spot screening: new opportunities, old problems, *J. Inherit Metab. Dis.* 2009, 32, 395-399.
4. R.A. Williams, C. Mamotte, J.R. Burnett, Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism, *Clin. Biochem. Rev.* 2008, 29, 31-41.
5. J.C. Rocha, F.Martel, Large neutral amino acids supplementation in phenylketonuric patients, *J. Inherit Metab. Dis.* 2009, 32, 472-480.
6. F.J. van Spronsen, M. Hoeksma, D.J. Reijngoud, Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause?, *J. Inherit Metab. Dis.* 2009, 32, 46-51;
7. M.P.A. Hoeks, M.den Heijer, M.C.H. Janssen, Adult issues in phenylketonuria, Departments of General Internal Medicine and Endocrinology, Radboud University, Netherlands, 2009, 67.
8. J.H. Walter, J.E. Collins, J.V. Leonard, On behalf of the UK Galactosaemia Steering Group, recommendations of the management of galactosaemia, *Arch. Dis. Child* 1999, 80, 93-96.
9. K. Lai, M. Tang, M.S.X. Yin, H. Klapper, K.Wierenga, L.J. Elses, ARHI: a new target of galactose toxicity in classical galactosaemia, *Biosci. Hypotheses* 2008, 1, 263-271.
10. T. Forges, P. Monnier-Barbarino, B. Leheup, P. Jouvret, Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia, *Human Reproduction Update* 2006, 12, 573-584.



**Finito di stampare**  
**Marzo 2011**