

*Ai miei nonni,
le radici della mia esistenza*

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO 1: COS'È LA FIBROSI CISTICA.....	6
1.1 Definizione.....	6
1.2 Epidemiologia.....	7
1.3 Eziologia.....	8
1.4 Diagnosi.....	10
1.5 Manifestazioni cliniche.....	12
1.5.1 Sistema respiratorio.....	13
1.5.2 Pancreas.....	15
1.5.3 Intestino.....	16
1.5.4 Fegato e vie biliari.....	16
1.5.5 Ossa.....	16
1.5.6 Ghiandole sudoripare.....	17
1.5.7 Organi riproduttivi.....	17
CAPITOLO 2: LO STATO NUTRIZIONALE IN FIBROSI CISTICA.....	18
2.1 Prevalenza della malnutrizione.....	18
2.2 Cause di malnutrizione.....	19
2.2.1 Elevato dispendio energetico.....	19
2.2.2 Aumentata perdita di nutrienti.....	19
2.2.3 Ridotto apporto calorico.....	20
2.3 Conseguenze della malnutrizione.....	21
2.4 Ruolo della nutrizione in Fibrosi Cistica.....	23

CAPITOLO 3: INTERVENTO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA.....	28
3.1 Importanza della valutazione dello stato nutrizionale.....	28
3.2 Fabbisogno calorico.....	29
3.3 Macronutrienti.....	29
3.4 Micronutrienti.....	30
3.5 Supplementazione salina	31
3.6 Terapia enzimatica sostitutiva.....	32
3.7 Intervento nutrizionale.....	33
3.7.1 Obiettivi nutrizionali.....	33
3.7.2 Stato nutrizionale nella norma.....	34
3.7.3 Stato nutrizionale subottimale.....	34
3.7.4 Stato di malnutrizione.....	36
CAPITOLO 4: L'AVVENTO DEI MODULATORI.....	41
4.1 Cosa sono i farmaci modulatori.....	41
4.1.1 I potenziatori.....	41
4.1.2 I correttori	43
4.1.3 Gli amplificatori	44
4.2 Impatto dei CFTRm sullo stato nutrizionale.....	46
4.3 Un nuovo volto della Fibrosi Cistica: cosa è cambiato.....	48
CAPITOLO 5: LO STUDIO SPERIMENTALE.....	53
5.1 Razionale dello studio.....	53
5.2 Obiettivi dello studio.....	53
5.3 Materiali e metodi.....	54

5.3.1 Disegno dello studio.....	54
5.3.2 Variabili osservate.....	54
5.3.3 Setting.....	55
5.3.4 Popolazione.....	55
5.3.5 Criteri di inclusione.....	55
5.3.6 Criteri di esclusione.....	56
5.3.7 Campionamento.....	56
5.3.8 Periodo di osservazione.....	56
5.3.9 Modalità di raccolta dati.....	56
5.3.10 Strumento di raccolta dati.....	56
5.3.11 Analisi dei dati.....	57
5.3.12 Tempistiche.....	57
5.3.13 Aspetti etici e tutela della riservatezza dei dati.....	57
5.3.14 Implicazioni per la pratica clinica futura.....	57
5.4 Risultati.....	57
5.5 Discussione.....	74
CONCLUSIONE.....	79
BIBLIOGRAFIA.....	82
ALLEGATI.....	89
RINGRAZIAMENTI.....	95

INTRODUZIONE:

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) che codifica per l'omonima proteina, portando ad un alterato trasporto degli elettroliti, secrezione di muco denso e viscoso e severe manifestazioni cliniche a carico del sistema respiratorio e dell'apparato gastrointestinale. ^[1]

La FC è da sempre correlata ad uno stato nutrizionale subottimale e, nei bambini, ad un arresto della crescita staturale correlati direttamente alla mutazione genetica di base e indirettamente a fattori quali un elevato dispendio energetico, aumentata perdita di nutrienti e introito dietetico inadeguato. ^[2]

Esiste un chiaro legame tra lo stato nutrizionale e la funzione respiratoria, tanto nei bambini quanto negli adulti affetti da FC: un basso Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI) risulta essere associato ad un basso Volume Espiratorio Forzato nel primo secondo (FEV1%) e ad una ridotta sopravvivenza; d'altra parte, un BMI nella norma è correlato a migliori outcomes clinici. ^[3]

Per questo motivo, l'obiettivo principale della terapia dietetica in FC è sempre stato quello di aumentare il BMI al fine di evitare o prevenire la malnutrizione e promuovere una crescita e uno sviluppo adeguati. Tuttavia, anche se frequentemente utilizzato nella pratica clinica per definire lo stato nutrizionale, il BMI non distingue le specifiche componenti della composizione corporea. In aggiunta, recenti studi hanno analizzato come la massa magra (Fat Free Mass, FFM) sia maggiormente associata alla funzione polmonare in FC rispetto al BMI e un accumulo anormale o eccessivo di massa grassa (Fat Mass, FM), secondo

l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ponga l'individuo a rischio di malattie cardiovascolari e croniche legate allo stile di vita. [4]

I nuovi progressi terapeutici hanno mostrato effetti favorevoli sulla qualità della vita e sulla longevità dei pazienti affetti da FC. L'avvento dei modulatori del CFTR, specialmente l'ultimo Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI), ha dimostrato di ridurre i livelli di cloro nel sudore e il rischio di esacerbazioni polmonari e di migliorare la funzionalità respiratoria e lo stato nutrizionale.

Questo risulta in un conseguente aumento di peso e BMI e, di conseguenza, il sovrappeso e l'obesità stanno diventando aree di interesse per i clinici e i ricercatori per la prima volta nella storia della FC. [5]

Attualmente, è noto che i modulatori del CFTR siano in grado di migliorare lo stato nutrizionale ed aumentare i parametri antropometrici, ma si sa ben poco su come influenzino la composizione corporea nel tempo. [6]

CAPITOLO 1: LA FIBROSI CISTICA

1.1 Definizione

La Fibrosi Cistica (detta anche mucoviscidosi o malattia fibrocistica del pancreas) è una malattia genetica autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) che codifica per l'omonima proteina, portando ad un alterato trasporto degli elettroliti, secrezione di muco denso e viscoso e severe manifestazioni cliniche a carico del sistema respiratorio e dell'apparato gastrointestinale. ^[1]

Si tratta di una grave malattia genetica caratterizzata principalmente da ostruzione cronica ed infezioni a carico delle vie aeree, da disturbi digestivi e dalle complicanze ad essi associate. Essa è causata da una mutazione dal gene CFTR localizzato a livello del cromosoma 7 che codifica per l'omonima proteina che consiste in un regolatore della conduttanza transmembrana AMPc-dipendente con funzione di canale per il cloro in grado di regolare il funzionamento di altri canali ionici. ^[8]

1.2 Epidemiologia

L'incidenza della FC è di circa 1 su 2.000-2.500 nati vivi e la frequenza di portatori sani è di 1:25. Si tratta della più comune malattia autosomica recessiva della razza caucasica. La prevalenza media negli Stati Uniti (USA) e in Unione Europea (UE) è simile: 0,74 e 0,80 in 10.000 persone. In Italia sono censiti nel Registro Nazionale Fibrosi Cistica più di 4300 pazienti. [7] [14]

La FC si manifesta quando un individuo eredita due copie alterate del gene CFTR, una da ciascun genitore. I genitori che hanno solamente una copia alterata del gene CFTR non hanno la FC, né evidenziano alcun sintomo della malattia e sono definiti portatori sani del gene della FC, possono però trasmettere il gene difettoso ai figli. Quando due genitori portatori sani hanno un figlio, esiste 1 probabilità su 4 che il bambino nasca con FC. [7] [14]

Quindi ad ogni gravidanza, due genitori portatori del gene difettoso hanno:

- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio malato. Questo succede quando entrambi trasmettono il gene difettoso,
- 1 probabilità su 4 (25%) di avere un figlio sano e non portatore. Ciò avviene quando nessuno dei due genitori trasmette il gene difettoso,
- 2 probabilità su 4 (50%) di avere un figlio portatore sano. Ciò avviene quando uno solo dei due genitori trasmette il gene difettoso (Figura 1: La Fibrosi Cistica - CDI Centro Diagnostico Italiano).

In Italia, come indicato nel Rapporto Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) relativo all'anno 2021, il numero totale di pazienti censiti nel 2021 è di 5.977 con una copertura del registro di circa il 98% rispetto alla popolazione FC italiana: sulla stima della copertura infierisce la mancanza del consenso alla trasmissione al registro dei propri dati da parte di una quota di pazienti e della registrazione dei pazienti residenti che afferiscono ai centri FC in Sardegna e Campobasso ^[13].

1.3 Eziologia

La FC è dovuta ad una mutazione del gene CFTR, localizzato sul cromosoma 7, che codifica per una proteina-canale del cloro presente sulla membrana apicale delle cellule epiteliali denominata “Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator” (CFTR). Il 99.9% dei pazienti è stato sottoposto ad analisi genetica: sono state identificate il 98.4% delle alterazioni del gene CFTR. Ad oggi sono state scoperte oltre 2000 mutazioni, ma la mutazione più frequente è la [delta]F508 (43.9%) che determina la delezione di tre nucleotidi che si traduce in una perdita della fenilalanina nella posizione 508 della proteina, mentre il 17.8% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione che conserva una funzione residua di CFTR ^[13] (Figura 2: RIFC, rapporto anno 2021).

La patologia si sviluppa quando non vi è alcun allele in grado di esprimere una proteina CFTR funzionante. Nel 1989, Francis Collins, Lap-Chee Tsui e John R. Riordan (Kerem et al., 1989) identificarono il gene CFTR e la sua mutazione più frequente, F508del, come causa della FC. Il gene CFTR è situato sul braccio lungo del cromosoma 7 e la sua struttura comprende 27 esoni (Figura 3: Il gene della FC,

LIFC). Dopo lo splicing dei grandi introni, i suoi esoni sono necessari per produrre una proteina CFTR funzionale. ^[15] È noto che la proteina CFTR agisce come un canale del cloruro (Cl⁻) espresso nelle ghiandole esocrine di diversi sistemi corporei dove regola anche altri canali ionici, incluso il canale epiteliale del sodio (Na⁺) (ENaC) che svolge un ruolo chiave nel sale assorbito. Questa funzione è essenziale per l'equilibrio osmotico del muco e la sua viscosità. Tuttavia, la proteina CFTR regola anche numerose altre vie, come il trasporto di HCO₃⁻, glutatione e tiocianato, le cellule immunitarie e il metabolismo dei lipidi. Influenza l'omeostasi del pH del liquido superficiale delle vie aeree e quindi la clearance mucociliare, nonché l'immunità innata che porta a infezioni croniche e infiammazioni, tutte considerate caratteristiche fisiopatologiche chiave della FC. ^[16]

Inoltre tale proteina agisce diversamente in base alla sua localizzazione; infatti, a livello della membrana cellulare di alcune ghiandole (salivari, pancreatiche), delle vie respiratorie, dell'intestino, delle vie biliari, dei vasi deferenti regola il trasporto verso l'esterno del cloro, seguito da sodio ed acqua; mentre a livello delle ghiandole sudoripare il meccanismo è inverso, in quanto la proteina CFTR funzionante permette il recupero da parte delle ghiandole degli elettroliti sopra citati.

In base al genotipo, e quindi al tipo di mutazione del gene CFTR, cambiano anche le manifestazioni cliniche della patologia e la gravità della stessa.

Va da sé che anche l'iter terapeutico risulterà differente in base al genotipo. Essendo note molteplici mutazioni, a cui vengono ad aggiungersene di nuove, queste sono state categorizzate in diverse classi. Sono state create inizialmente 5 classi principali di mutazioni CFTR in base alle loro conseguenze sulla funzione CFTR,

arrivando a 7 classi che comprendono: mutazioni che interferiscono con la sintesi proteica, mutazioni che influenzano la maturazione proteica, mutazioni che alterano la regolazione del canale, mutazioni che influenzano la conduttanza del cloro e mutazioni che riducono il livello di CFTR normalmente funzionante sulla membrana apicale. È stata proposta una sesta classe composta da mutazioni che riducono la stabilità del CFTR presente sulla membrana plasmatica o che influenzano la regolazione di altri canali, ma è stata scarsamente studiata. ^[15]

Poiché le mutazioni di classe I, II, III provocano un difetto maggiore nella proteina CFTR, si può ritenere che provochino maggiori manifestazioni cliniche. Ma si è visto che gli effetti genetici sul singolo dipendono, oltre che dall'interazione nella coppia di mutazioni CFTR che costituiscono il genotipo, anche dall'influsso dei geni modificatori delle mutazioni del gene CFTR, scoperti di recente. Sono presenti quindi geni che possono aggravare o alleggerire l'effetto delle mutazioni CFTR ^[17] (Figura 4: De Boeck K., Lancet Med. 2016).

1.4 Diagnosi

La valutazione della disfunzione del regolatore della conduttanza transmembrana della FC (CFTR) è di fondamentale importanza nella definizione della diagnosi. ^[18]

Ci sono diverse modalità per la diagnosi della FC, di seguito elencati:

1. Screening neonatale: tale test è praticato in molti paesi sviluppati e consente di identificare la malattia nei primi giorni di vita. Il test di screening più comune è il dosaggio della tripsina immunoreattiva (IRT) sul sangue prelevato dal tallone del neonato. Se i livelli di IRT sono elevati, si procede

con test genetici per confermare la presenza di mutazioni del gene CFTR. Nel nostro Paese, l'attuazione del Programma Nazionale di Screening Neonatale è stata resa possibile grazie all'articolo 6 della legge quadro 5 febbraio 1992, n. 104, con cui si inserisce non solo lo screening per la FC, ma anche lo screening neonatale per ipotiroidismo congenito e fenilchetonuria.

Ci sono due protocolli messi in atto dopo il test di base (IRT) su goccia di sangue del neonato, prelevato al terzo giorno di vita essiccato su cartoncino.

Se il risultato è positivo (IRT sopra al valore soglia di 50ng/ml):

- 1° protocollo: il neonato viene richiamato dopo un mese per ripetere il test e, solo se questo si conferma positivo, si passa al test del sudore ed eventualmente a quello genetico, per la conferma o esclusione di diagnosi
 - 2° protocollo: a seguito del test IRT positivo, si fa subito sulla stessa goccia di sangue essiccato il test genetico per ricercare le mutazioni del gene della FC ^[18]
2. Test del sudore: tale test è lo standard utilizzato per la diagnosi di FC. Si tratta della misurazione della quantità di cloro nel sudore, che è tipicamente elevata nelle persone con FC. Si stimola la sudorazione applicando una piccola corrente elettrica e un farmaco sulla pelle, poi si raccoglie il sudore per l'analisi. Un risultato è considerato positivo per FC se il livello di cloro è superiore a 60 mmol/L dopo i 6 mesi di vita e 50 mmol/L nei primi 3 mesi di vita. Valori di cloro inferiori a 40 mmol/L o inferiori a 30 mmol/L nei

primi 3 mesi di vita escludono la malattia. Se si presentano valori borderline si procede con l'analisi genetica ^[18]

3. Test genetici: tali test possono identificare specifiche mutazioni del gene CFTR. Sono utilizzati sia per confermare una diagnosi clinica di fibrosi cistica sia per la consulenza genetica dei familiari.

Ad oggi l'algoritmo diagnostico, in presenza di uno screening neonatale positivo o di sintomi clinici di FC o di storia familiare di FC, prevede quanto segue:

- FC confermata: con determinazione del cloruro nel sudore ≥ 60 mmol/l o identificazione di 2 mutazioni che causano fibrosi cistica nel test trans e nel sudore con cloruro > 30 mmol/l
- FC probabile: quando i valori di cloruro nel sudore sono compresi tra 30 e 59 mmol/l in due diverse determinazioni. In questi casi, dovrebbe essere eseguito uno studio approfondito delle mutazioni CFTR, sequenziamento e/o analisi funzionale (DPN o MCI). Diagnosi irrisolta
- FC improbabile: quando il valore di cloruro nel sudore è inferiore a 30 mmol/l. ^[18]

1.5 Manifestazioni cliniche

I segni e sintomi della FC possono essere differenti da paziente a paziente anche in base alla classe di mutazione di cui il paziente è affetto.

La proteina CFTR, se ben funzionante, regola il movimento del cloro all'interno e all'esterno della cellula. Qualora essa fosse alterata quello che ne consegue è un'anomalia nel trasporto di cloro che non viene correttamente trasportato fuori

dalla cellula. Al contempo il sodio, che segue il movimento del cloro, viene riassorbito in eccesso con conseguente movimento verso l'interno anche dell'acqua. La principale conseguenza di questo trasporto alterato è la produzione di muco molto denso.

A livello delle ghiandole sudoripare il meccanismo risulta contrario a quello sopra descritto, ovvero vi è un'incapacità da parte della proteina CFTR di recuperare cloro e sodio che vengono eliminati in eccessive quantità tramite produzione di sudore a elevata concentrazione di NaCl.

Risulta doveroso sottolineare che la FC è una patologia multiorgano poiché la proteina CFTR è localizzata sulla membrana apicale delle cellule epiteliali che rivestono dotti e cavità di molti organi e ghiandole. ^[2]^[14]

Le conseguenze multiorgano che possono instaurarsi sono quindi moltissime e le principali si manifestano a carico del sistema respiratorio e dell'apparato digerente (Figura 5: Fibrosi Cistica, patologia multi-sistemica – LIFC).

1.5.1 Sistema respiratorio: la patologia polmonare deriva dall'ostruzione delle vie aeree che è a sua volta causata dall'accumulo di muco e dall'infiammazione cronica. Tali fattori, infatti, provocano patologie polmonari anche molto importanti. Bronchi e polmoni sono interessati da bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, innescate dai cocci Gram-positivi, come *Staphylococcus aureus*, dai bacilli Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae*, e Gram-negativi non fermentanti, come *Pseudomonas aeruginosa* (ad oggi il 43.2% dei pazienti con età ≥ 18 anni ne è colonizzato ^[13]) e *Burkholderia cepacia* (resistente a molti antibiotici).

Oltre ai polmoni e ai bronchi queste problematiche interessano anche i seni paranasali, anch'essi presentano un eccesso di muco che può provocare occlusione delle vie e conseguenti infezioni. Questo può causare dolore facciale, febbre, scolo nasale, cefalea e aumentare le difficoltà respiratorie. [20]

La permanenza di questi batteri determina infezione e infiammazione cronica dei polmoni, con un progressivo deterioramento della funzionalità polmonare, fino all'insufficienza respiratoria (limitazione critica dell'ossigenazione e dell'eliminazione di anidride carbonica).

Il tutto si manifesta con tosse persistente, dispnea, tachipnea, abbondante espettorazione di materiale muco-purulento, febbre, e si accompagna con forte inappetenza, perdita di peso, rallentamento della crescita staturale-ponderale scarsa resistenza allo sforzo e malessere generale che rendono complicato eseguire anche le più comuni attività quotidiane.

Inoltre, con il perpetuare di tali manifestazioni cliniche, possibili alterazioni caratteristiche dell'apparato respiratorio sono: bronchiectasie (dilatazioni dei bronchi), enfisemi ostruttivi (intrappolamento d'aria in alcune zone del polmone a causa di ostruzioni parziali di alcuni bronchi), atelettasie (zone polmonari addensate per collasso degli alveoli dovuto dalle ostruzioni dei bronchi). Possibili complicanze sono invece: pneumotorace (fuoriuscita di aria nella cavità pleurica), emottisi (emissione di sangue con espettorazione), aspergilloso broncopolmonare allergica (infiammazione dovuta a reazione immunitaria verso le sostanze del fungo *Aspergillus fumigatus*), poliposi nasale, mucocele, rinosinusite cronica [21]

1.5.2 Pancreas: come accade per il sistema respiratorio, le secrezioni esocrine possono compromettere irreversibilmente anche la funzionalità pancreaticata.

L'85-90% dei soggetti affetti da FC presenta insufficienza pancreaticata dovuta all'incapacità di secernere enzimi digestivi e bicarbonato e si manifesta alla nascita nel 50% dei casi e nei primi mesi o nei primi anni di vita nei casi restanti.

L'incapacità da parte del pancreas di secernere enzimi digestivi e bicarbonato in quantità sufficienti a digerire gli alimenti e permettere il loro assorbimento a livello intestinale si traduce con una importante escrezione di nutrienti con le feci (steatorrea), perdita di peso, rallentamento della crescita e carenza di vitamine liposolubili.

Allo scopo di prevenire queste complicanze, si raccomanda la somministrazione di enzimi digestivi ad ogni pasto in relazione alla quota di lipidi ingerita, al peso corporeo, all'alvo e alla consistenza delle feci.

I soggetti pancreas sufficienti, che rappresentano il 10-15% della popolazione con Fibrosi Cistica, possono andare incontro ad episodi ricorrenti di pancreatite acuta fino al progressivo deterioramento dell'organo che provoca l'insorgenza di pancreatite cronica ricorrente, gli enzimi pancreatici si attivano all'interno dei dotti pancreatici causando infiammazione e danneggiando l'organo.

Con il passare del tempo, anche il pancreas endocrino, responsabile della produzione di insulina, può essere irreversibilmente danneggiato e sostituito da tessuto fibroso con la successiva insorgenza di una ridotta tolleranza glucidica o di un vero e proprio diabete che prende il nome di CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes).

1.5.3 Intestino: il ristagno cronico di muco eccessivamente denso a livello della mucosa intestinale può ridurre l'assorbimento dei nutrienti ed impedire il fisiologico transito delle feci provocando ileo da meconio alla nascita ed ostruzioni intestinali in età successive (fino alla Sovracrescita Batterica Intestinale o SIBO e/o alla Sindrome da Ostruzione dell'Intestino Distale o DIOS).

Se il trattamento medico con clisteri o l'assunzione orale di soluzioni osmotiche evacuative non risolvono l'ostruzione intestinale, è necessario ricorrere alla terapia chirurgica.

A tal proposito, è fondamentale garantire un alvo regolare mediante un adeguato approccio dietetico, una rivalutazione della supplementazione salina e del dosaggio degli enzimi pancreatici e, se necessario, attraverso il supporto di lassativi.

1.5.4 Fegato e vie biliari: a livello epatico, la bile densa, disidratata e acida può non scorrere correttamente all'interno dei dotti biliari e provocare l'insorgenza di complicazioni di varia natura, dalla steatosi epatica alla cirrosi biliare, piuttosto rara, e all'insufficienza epatica.

1.5.5 Ossa: il malassorbimento del calcio e della vitamina D contenuti negli alimenti, lo stato di malnutrizione, l'elevata sedentarietà a cui molti pazienti sono costretti e le terapie mediche a base di steroidi possono interferire negativamente con il metabolismo del calcio e del fosforo, aumentando il rischio di osteoporosi e di fratture ossee.

1.5.6 Ghiandole sudoripare: l'elevata concentrazione di sale nel sudore predispone tutti i pazienti ad un aumentato rischio di carenza di sodio e di cloro e, dunque, alla necessità di ricorrere ad una supplementazione salina quotidiana da incrementare in condizioni specifiche.

1.5.7 Organi riproduttivi: l'elevata concentrazione di sale nel sudore predispone tutti i pazienti ad un aumentato rischio di carenza di sodio e di cloro e, dunque, alla necessità di ricorrere ad una supplementazione salina quotidiana da incrementare in condizioni specifiche.

Il principale parametro che viene utilizzato per classificare la severità della patologia è la funzionalità respiratoria.

La funzione respiratoria viene valutata mediante il volume di aria espirata durante il primo secondo di una espirazione forzata, detto FEV1 o Forced Expiratory Volume in the first second.

Il FEV1% viene espresso come percentuale rispetto al valore della popolazione di riferimento di eguale sesso, età ed altezza.

In figura (Figura 6: RIFC, rapporto anno 2021) sono riportati i valori mediani di FEV1% per classi di età in pazienti di età superiore o uguale a 6 anni non sottoposti a trapianto polmonare.

L'andamento della curva descrive la progressiva riduzione del FEV1% dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia, con una stabilizzazione dei valori mediani nella quarta decade di vita ^[13].

Dal RIFC Report del 2021 è possibile osservare l'andamento della compromissione della funzione respiratoria (normale >70%; moderata 40-70%; grave <40%) nei bambini e negli adulti.

In particolare, l'83.5% dei pazienti di età compresa fra i 6 ed i 17 anni ha un valore di FEV1% normale o lievemente ridotto ($\geq 70\%$), mentre nell'età adulta un FEV1 superiore o uguale al 70% del predetto si osserva nel 54.4% dei pazienti. ^[13]
(Figura 7: RIFC, rapporto anno 2021)

CAPITOLO 2: IL RUOLO DELLA NUTRIZIONE IN FIBROSI CISTICA

2.1 Prevalenza della malnutrizione

Nonostante i progressi terapeutici ed assistenziali degli ultimi decenni, come sostenuto dal Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC), una comorbidità molto frequente tra i pazienti affetti da FC è la malnutrizione.

Infatti, dal Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) relativo all'anno 2021, emerge un tasso di prevalenza della malnutrizione pari a circa il 27% nei bambini con età compresa tra gli 0 e i 2 anni considerando un rapporto peso/lunghezza inferiore al 10° pct, pari al 17,5% nei bambini più grandi fino ai 18 anni di età considerando un percentile del BMI inferiore al 10° pct e pari al 21,4% nel caso di soggetti adulti considerando, in questo caso, un BMI inferiore a 20 kg/m².

La condizione di malnutrizione impatta negativamente sulla muscolatura respiratoria, sul sistema immunitario del paziente e sull'aumento del rischio di mortalità.

2.2 Cause di malnutrizione

Come accade in altri contesti patologici, anche in questo caso, la malnutrizione presenta una eziologia multifattoriale.

I numerosi e complessi meccanismi che possono determinare uno squilibrio energetico e compromettere gravemente lo stato nutrizionale di un soggetto possono essere riassunti in tre gruppi.

2.2.1 Elevato dispendio energetico: il dispendio energetico a riposo (REE) nei soggetti con Fibrosi Cistica è maggiore del 10-30% rispetto alla popolazione sana. Tale incremento può essere spiegato dall'aumentato lavoro a carico del polmone, soprattutto in presenza di esacerbazioni respiratorie, ed è particolarmente evidente nei soggetti con insufficienza pancreatica, anche se, in questo caso, i meccanismi che ne sono alla base non sono ancora del tutto noti.

2.2.2 Aumentata perdita di nutrienti: lo stato di insufficienza pancreatica, che colpisce circa l'85-90% dei soggetti con Fibrosi Cistica, può essere imputato come principale causa di maldigestione e malassorbimento dei nutrienti e loro conseguente perdita nelle feci.

La ridotta, o completamente assente, concentrazione di enzimi pancreatici e di bicarbonato nel succo pancreatico provoca una riduzione del pH all'interno del lume duodenale con la mancata attivazione degli enzimi pancreatici, se presenti, e, di conseguenza, una alterata digestione del chimo.

A ciò si aggiunga la presenza di uno strato eccessivamente denso di muco sulla parete intestinale che riduce ulteriormente l'assorbimento dei nutrienti, tra i quali troviamo gli acidi biliari con conseguenti anomalie del loro metabolismo.

Ad aggravare la situazione, possono intervenire disordini intestinali come la Sindrome da Contaminazione Batterica (SIBO ossia Small Intestinal Bacterial Overgrowth) o la Sindrome da Ostruzione dell'Intestino Distale (DIOS ossia Distal Intestinal Obstruction Syndrome), alterazioni della funzionalità pancreatiche come una ridotta tolleranza glucidica (IGT ossia Impaired Glucose Tolerance), Diabete Correlato alla Fibrosi Cistica (CFRD) con insulino-resistenza, iperglicemia e glicosuria o alterazioni della funzionalità epatica con cirrosi biliare ed ipertensione portale.

Anche il vomito continuo, causato dal Reflusso Gastro Esofageo (RGE) o dalla tosse persistente, può contribuire notevolmente alla perdita dei nutrienti.

Il RGE è la complicanza gastrointestinale più frequente tra i soggetti affetti da Fibrosi Cistica in quanto provocato dalla tosse e dall'aumentata pressione dei muscoli addominali, soprattutto durante esacerbazioni respiratorie, che determinano incontinenza della valvola cardiale.

2.2.3 Ridotto apporto calorico: Le ricorrenti infezioni ed infiammazioni polmonari con dispnea, tosse persistente, deposito di muco a livello delle alte vie respiratorie

e l'aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie sono in grado di provocare un forte senso di inappetenza con conseguente inadeguato introito dietetico e malnutrizione.

Anche sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, gonfiore e dolore addominale derivanti da disordini intestinali come SIBO o DIOS possono compromettere significativamente l'appetito.

Infine, ma non meno importante, è bene considerare l'aspetto psico-sociale della patologia: la presa di coscienza riguardo la propria condizione, il basso tono dell'umore e una alterata percezione della propria immagine corporea (distorta dalla presenza di cicatrici da PEG o da ileo da meconio) limitano comprensibilmente l'interesse nei confronti del cibo.

2.3 Conseguenze della malnutrizione

La malnutrizione impatta negativamente sulla muscolatura respiratoria, sulla tolleranza allo sforzo e sul sistema immunitario.

Nei neonati e nei bambini con Fibrosi Cistica, uno scarso stato nutrizionale determina un significativo rallentamento della crescita staturale-ponderale e, se non trattato, anche una riduzione delle capacità cognitive, della funzionalità polmonare e della sopravvivenza.

Nell'adolescente e nell'adulto con Fibrosi Cistica, comorbidità come il diabete possono aggravare lo stato di malnutrizione instaurando un circolo vizioso con grave compromissione della qualità di vita e aumento del rischio di mortalità.

Studi scientifici hanno evidenziato che la malnutrizione è strettamente correlata a una ridotta capacità polmonare e ad un aumento delle esacerbazioni respiratorie nei

pazienti con fibrosi cistica ^[44]. Questo deterioramento della funzione polmonare è particolarmente preoccupante, poiché un BMI inferiore al 50° percentile è stato associato a una maggiore mortalità, dimostrando l'importanza di mantenere un adeguato stato nutrizionale nei pazienti con FC ^[43]. La malnutrizione, inoltre, aggrava ulteriormente l'infiammazione cronica e le infezioni polmonari, creando un circolo vizioso che accelera il declino della capacità respiratoria.

Pertanto, un precoce ed aggressivo intervento dietetico nel primo anno di vita accompagnato da uno scrupoloso follow up nelle età successive è d'obbligo per garantire un aumento della quantità e qualità di vita.

La gestione nutrizionale dei pazienti con fibrosi cistica è infatti cruciale. Un adeguato apporto calorico è essenziale per sostenere il metabolismo aumentato e contrastare la perdita di peso. In particolare, è stato osservato che l'integrazione con enzimi pancreatici che permettano la corretta digestione, insieme ad una dieta ipercalorica ed iperlipidica, è un intervento chiave per migliorare l'outcome clinico ^[45]. Inoltre, la supplementazione di vitamine liposolubili è necessaria per prevenire e/o trattare le carenze che possono ulteriormente compromettere la salute ossea e la funzione immunitaria.

In sintesi, la malnutrizione rappresenta una delle principali sfide nella gestione della FC, con un impatto diretto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti. L'approccio terapeutico deve essere multidisciplinare, integrando la terapia nutrizionale con il trattamento delle infezioni respiratorie e l'ottimizzazione della funzione polmonare.

2.4 Ruolo della nutrizione in fibrosi cistica

Il ruolo della nutrizione in Fibrosi Cistica è stato ampiamente studiato e, altrettanto ampiamente, è stato valutato il suo rapporto con la funzionalità respiratoria.

La relazione tra il BMI ed il FEV1% è un tema centrale nella gestione della fibrosi cistica, poiché entrambi i parametri sono strettamente associati allo stato di salute e alla progressione della malattia. Il BMI è un indicatore dello stato nutrizionale, mentre il FEV1% rappresenta una misura chiave della funzione polmonare. Numerosi studi recenti hanno confermato che esiste una correlazione significativa tra questi due fattori nei pazienti con FC.

Secondo un recente studio, un BMI più elevato è associato a un FEV1% migliore, evidenziando l'importanza di un buono stato nutrizionale per la preservazione della funzione polmonare nei pazienti con fibrosi cistica ^[46].

Questo sottolinea l'importanza di mantenere un BMI adeguato a sostenere la capacità respiratoria. Inoltre, è stato osservato che un BMI inferiore al 50° percentile è frequentemente correlato a un declino più rapido del FEV1%, indicando un rischio maggiore di deterioramento della funzione respiratoria ^[47].

Le variazioni del BMI nel tempo giocano un ruolo cruciale nel prevedere i cambiamenti nella funzione polmonare. Un altro studio ha rilevato che la riduzione del BMI è spesso un precursore del declino del FEV1%, suggerendo che il monitoraggio regolare del BMI potrebbe servire come strumento per prevenire il deterioramento della funzione polmonare ^[48].

Questo evidenzia la necessità di interventi nutrizionali tempestivi per mantenere un BMI che supporti una funzione respiratoria ottimale.

In aggiunta, è stato osservato come un buono stato nutrizionale in età pediatrica sia associato a migliori outcomes clinici in età adulta; in particolare, è stato dimostrato come una condizione di normopeso a 4 anni sia correlata con buona crescita staturale, una migliore funzionalità respiratoria, una minore incidenza di complicanze, una minore durata della degenza ospedaliera ed una aumentata sopravvivenza a 18 anni.

Da qui ne deriva il determinante ruolo svolto dallo screening neonatale che permette non solo di individuare precocemente piccoli affetti da Fibrosi Cistica ma anche di poterli trattare, soprattutto dal punto di vista nutrizionale, fin dai primi giorni di vita; tale screening è attivo in Italia dal 1992 (Legge n.104 del 5 febbraio 1992).

Pertanto, un buono stato nutrizionale correla positivamente con una maggiore funzionalità polmonare e, di conseguenza, con una prognosi migliore, d'altra parte, un declino della funzionalità polmonare può essere associato ad uno scarso stato nutrizionale e ad un aumento della mortalità. In conclusione, la correlazione tra BMI e FEV1% nei pazienti con fibrosi cistica dimostra l'importanza di una gestione nutrizionale rigorosa come parte integrante del trattamento. Un BMI adeguato non solo favorisce una migliore funzione polmonare, ma può anche prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da fibrosi cistica. Tuttavia, si tratta di un parametro grossolano che non tiene conto di importanti variabili come la composizione corporea, la distribuzione del grasso, e la massa muscolare. Ad esempio, un individuo con alta massa muscolare potrebbe avere un

BMI elevato pur essendo in perfetta salute, mentre un individuo con un BMI normale potrebbe avere un eccesso di grasso viscerale.

Le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024 sulla cura nutrizionale per la FC forniscono raccomandazioni aggiornate e dettagliate sulla gestione della composizione corporea, in particolare sul ruolo della massa muscolare (SMM) e della FM nei pazienti affetti da questa malattia genetica.

Nella FC, il mantenimento di una buona quantità di SMM è cruciale per la qualità della vita e la prognosi del paziente. La ridotta capacità respiratoria, l'infiammazione cronica e l'aumento del dispendio energetico possono portare a una perdita di SMM nei pazienti con FC, con un impatto negativo sulla loro salute generale e, in particolare, sulla funzione polmonare.

Le linee guida affermano chiaramente che la SMM è un indicatore chiave dello stato di salute nei pazienti con FC. Infatti, è stato dimostrato che un adeguato mantenimento della SMM è associato ad una migliore funzione respiratoria e ad una maggiore sopravvivenza. Secondo le linee guida, l'ottimizzazione della SMM è cruciale, poiché la sua riduzione si correla fortemente con la diminuzione della capacità respiratoria e un aumento della morbilità nei pazienti con FC ^[7].

Una delle raccomandazioni chiave, infatti, è quella di monitorare regolarmente la SMM tramite tecniche come la bioimpedenziometria (BIA), strumento che consente di valutare in modo accurato la composizione corporea e l'evoluzione della stessa nel tempo. Le linee guida sottolineano che una perdita di SMM può essere più insidiosa e non sempre evidente dalla sola misurazione del peso corporeo o dal BMI.

Inoltre, la gestione della SMM nei pazienti con FC non riguarda solo l'apporto calorico e proteico, quindi l'approccio nutrizionale, ma implica anche l'attività fisica. Viene raccomandato l'esercizio fisico regolare come strumento efficace per migliorare e mantenere la SMM, in aggiunta ad una dieta bilanciata con il giusto apporto proteico, implementando una dieta di stile Mediterraneo.

Questo si fonda su evidenze secondo cui l'attività fisica è un intervento fondamentale per stimolare la sintesi proteica e prevenire la perdita di massa muscolare, migliorando al contempo la funzione polmonare ^[7].

Per quanto riguarda la FM, le linee guida indicano che un adeguato livello di tessuto adiposo è importante per i pazienti con FC, ma deve essere bilanciato per evitare l'eccesso. La FC porta spesso a un aumento del dispendio energetico a causa delle infezioni croniche e dell'aumento del lavoro respiratorio, per cui l'accumulo di FM è un segnale positivo di bilancio energetico. Tuttavia, esiste una soglia oltre la quale un eccesso di massa grassa può comportare svantaggi.

In particolare, le linee guida riconoscono che un BMI elevato può non riflettere la composizione corporea effettiva del soggetto, poiché un aumento del grasso corporeo può coesistere con una perdita di SMM, definendo una condizione definita obesità sarcopenica^[7]. In questa situazione, la FM può mascherare una perdita significativa di muscolo, con conseguenze negative per la funzionalità respiratoria e metabolica.

L'obiettivo, quindi, è mantenere un equilibrio tra SMM e FM. Nei pazienti con un BMI nella norma o sovrappeso, è fondamentale valutare non solo il peso corporeo, ma anche la distribuzione della massa corporea per identificare eventuali deficit muscolari. La composizione corporea deve essere monitorata regolarmente per

prevenire l'accumulo di eccessiva FM, soprattutto in pazienti con FC che assumono farmaci modulatori del CFTR, che possono ridurre le infezioni croniche e migliorare il bilancio energetico, portando a un aumento della FM.

Le linee guida raccomandano inoltre, che i pazienti con un aumento del BMI a seguito del trattamento con farmaci modulatori siano attentamente monitorati per evitare un eccessivo accumulo di FM e mantenere l'equilibrio tra grasso e muscolo. Si legge infatti che i pazienti in terapia con modulatori CFTR dovrebbero essere monitorati per un aumento di peso e un cambiamento nella composizione corporea, con un focus particolare sull'equilibrio tra SMM e FM ^[7].

Le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS 2024 sottolineano quindi, che la gestione della composizione corporea nei pazienti con fibrosi cistica è un aspetto centrale della cura nutrizionale. È fondamentale monitorare e ottimizzare la SMM, in quanto strettamente correlata alla funzionalità respiratoria e alla prognosi del paziente. Al tempo stesso, il bilancio della FM deve essere gestito con attenzione, poiché un eccesso di tessuto adiposo, soprattutto in pazienti con BMI elevato, può nascondere una perdita muscolare, compromettendo la salute generale. Le raccomandazioni incoraggiano l'uso di tecniche di valutazione della composizione corporea, l'adozione di una dieta bilanciata e l'inclusione di attività fisica come strategie integrate per mantenere un equilibrio ottimale tra SMM e FM nei pazienti con FC.

CAPITOLO 3: INTERVENTO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA

L'intervento nutrizionale nei pazienti con fibrosi cistica (FC) è fondamentale per migliorare la prognosi e la qualità della vita. Le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024 forniscono raccomandazioni aggiornate basate sull'evidenza per la gestione nutrizionale di questi pazienti, evidenziando l'importanza di una strategia individualizzata.

3.1 Importanza della valutazione dello stato nutrizionale

La valutazione nutrizionale deve essere eseguita regolarmente, considerando peso, altezza, BMI e percentili di crescita nei bambini. È essenziale monitorare i livelli di vitamine liposolubili (A, D, E, K), minerali, e acidi grassi essenziali, poiché i pazienti con FC sono a rischio di deficit nutrizionali a causa del malassorbimento intestinale. Ad oggi risulta fondamentale l'utilizzo di strumenti quali Bioimpedenziometria e Calorimetria Indiretta, tecniche avanzate che permettono di attuare un'analisi precisa e dettagliata della composizione corporea e del dispendio energetico a riposo dei pazienti. Anche dalle linee guida ESPEN aggiornate nel 2024, risulta evidente come il solo utilizzo di peso, altezza, BMI e percentili non sia esaustivo al fine di implementare, ove necessario, un intervento nutrizionale efficace e personalizzato che permetta il raggiungimento di un ottimale stato nutrizionale del paziente.

3.2 Fabbisogno calorico

Le linee guida europee raccomandano di raggiungere un fabbisogno calorico pari al 120-150% del fabbisogno calorico della popolazione sana, mentre le linee guida australiane e statunitensi propongono un range più ampio pari al 110-200%.

Tuttavia, attenersi a queste percentuali, nella pratica clinica, non è semplice.

Ad esempio, secondo i LARN, un ragazzo di 14 anni potrebbe necessitare di un fabbisogno calorico pari a circa 3000 kcal; di conseguenza, un ragazzo di 14 anni, affetto però da Fibrosi Cistica, secondo le linee guida europee potrebbe necessitare di un fabbisogno calorico medio pari a circa 4000 kcal; ma raggiungere un fabbisogno calorico tanto elevato in presenza di sintomi gastrointestinali o respiratori ad elevato impatto nutrizionale o di particolari condizioni psicosociali risulta essere piuttosto complesso se non impossibile.

Pertanto, sarebbe auspicabile calcolare il metabolismo basale di ciascun paziente attraverso l'utilizzo della Calorimetria Indiretta e moltiplicarlo per un LAF ed un fattore specifico per patologia adeguati.

3.3 Macronutrienti

Il fabbisogno proteico di un soggetto affetto da Fibrosi Cistica è superiore rispetto a quello di un soggetto sano, di pari età, sesso e peso corporeo al fine di contrastare un aumento del catabolismo muscolare e la deplezione della massa magra.

Secondo le linee guida europee, le proteine devono rappresentare il 20% delle calorie totali (2-3gr/kg/die).

Le linee guida europee raccomandano inoltre un apporto lipidico pari al 35-40% delle calorie totali, evitando di scendere al di sotto del 30%.

Una quota lipidica tanto elevata può essere giustificata dalla necessità di aumentare la densità calorica dei pasti senza incrementarne notevolmente il volume, di migliorare la palatabilità degli alimenti e fornire una importante fonte di vitamine liposolubili e di acidi grassi essenziali.

Per quanto riguarda la qualità dei grassi da assumere, le linee guida europee non si espongono, mentre quelle australiane propongono di preferire gli acidi grassi mono e poli-insaturi ai più dannosi saturi.

Attualmente, non esistono evidenze riguardo l'integrazione di acidi grassi essenziali.

Secondo le linee guida europee, il 45-50% delle calorie totali dovrebbe essere costituito da carboidrati, prevalentemente complessi, con una limitazione degli zuccheri semplici pari a quella proposta per la popolazione generale in quanto il paziente con Fibrosi Cistica presenta una predisposizione aumentata nello sviluppare alterazioni del metabolismo glucidico.

Attualmente, non esiste un apporto giornaliero di fibra raccomandato.

3.4 Micronutrienti

Quanto alle vitamine, quelle liposolubili (A, D, E, K), rispetto alle idrosolubili, richiedono sicuramente un'attenzione maggiore, in quanto una condizione di insufficienza pancreatica può predisporre molto spesso ad una loro carenza, soprattutto di vitamina D.

Per quanto riguarda i minerali e gli oligoelementi, al primo posto si colloca la supplementazione salina (NaCl) e di notevole importanza può essere anche

l'integrazione di ferro e calcio e in maniera minore di altri minerali come selenio e zinco.

3.5 Supplementazione salina

La fibrosi cistica è una malattia genetica che compromette, tra le varie manifestazioni cliniche, il fisiologico meccanismo di trasporto a livello delle ghiandole sudoripare. Vi è un'incapacità da parte della proteina CFTR di recuperare cloro e sodio che vengono eliminati in eccessive quantità tramite produzione di sudore a elevata concentrazione di NaCl.

Al fine di correggere tali squilibri, uno degli aspetti essenziali della gestione della fibrosi cistica è la necessità di una supplementazione salina.

Studi scientifici hanno dimostrato che i pazienti con fibrosi cistica perdono quantità elevate di sale attraverso il sudore, in particolare in condizioni di calore o durante l'esercizio fisico. Secondo un articolo pubblicato su *Frontiers in Pediatrics*, "la perdita eccessiva di sodio e cloruro attraverso il sudore nei pazienti con fibrosi cistica può portare a una significativa deplezione di elettroliti, con conseguente disidratazione e iponatriemia, che richiedono un'adeguata integrazione salina" [49].

La supplementazione con cloruro di sodio è quindi essenziale non solo per prevenire questi problemi, ma anche per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Un altro studio pubblicato su *Journal of Cystic Fibrosis* sottolinea che "l'integrazione di sale è cruciale per mantenere l'equilibrio elettrolitico nei pazienti con fibrosi cistica, specialmente durante periodi di maggiore perdita di liquidi" [50] come durante la stagione estiva, in condizioni di iperventilazione (che aumenta la sudorazione) o febbre, durante attività fisica intensa, ecc.

Queste evidenze sottolineano l'importanza di una gestione attenta dell'apporto di sali nei pazienti affetti da questa patologia (Figura 8: Sodium supplementation, ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis del 2024). Come è altrettanto importante riconoscere eventuali segni e sintomi clinici che possono far sospettare una mancata aderenza alla supplementazione salina o un suo scarso dosaggio, quali: iponatriemia ed ipocloremia, riduzione dell'appetito, nausea e vomito, crampi muscolari, stanchezza, scarsa concentrazione ed irritabilità, mal di testa e vertigini, presenza di cristalli di sale sulla pelle.

3.6 Terapia enzimatica sostitutiva

La terapia enzimatica sostitutiva (PERT ossia Pancreatic Enzyme Replacement Therapy) va iniziata quando la diagnosi di insufficienza pancreatica è stata confermata e va somministrata in concomitanza di qualsiasi pasto, anche durante l'allattamento materno o artificiale, nonostante il latte materno contenga lipasi in grado di compensare parzialmente la carenza di enzimi pancreatici.

Alcuni segni e sintomi di maldigestione e malassorbimento dei nutrienti possono essere scarsa crescita ponderale nonostante un buon appetito, perdita di peso, dolore e distensione addominale, frequenti evacuazioni con abbondante emissione di feci poco formate, untuose e maleodoranti.

Gli enzimi digestivi possono essere somministrati sotto forma di: 1) granuli (Creon 5000 UD) che possono essere aggiunti ad un cucchiaino di latte o di un alimento semi solido acido come lo yogurt o la purea di mela; 2) capsule gastroresistenti attualmente disponibili in commercio in tre diversi dosaggi (Creon 10000 UI e 25000 UI e Creonipe 35000 UI) da deglutire con l'acqua, senza masticarle ne

frantumarle. È importante ricordare che la durata d'azione degli enzimi è di circa 20-30 minuti.

Il dosaggio della terapia enzimatica viene effettuato prendendo in considerazione le unità di lipasi e i grammi di grasso ingeriti.

Per il dosaggio degli enzimi digestivi si fa riferimento alle ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis del 2024 (Figura 9: Pancreatic enzyme lipase replacement therapy, ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis del 2024).

3.7 Intervento nutrizionale

Ogni intervento nutrizionale si pone l'obiettivo di raggiungere e mantenere un adeguato stato nutrizionale e, pertanto, necessita di una accurata valutazione nutrizionale che tenga conto, in particolar modo, dei parametri antropometrici e dell'anamnesi alimentare.

3.7.1 Obiettivi nutrizionali

Secondo le Linee Guida Europee ESPEN-ESPGHAN-ECFS su Nutrizione e Fibrosi Cistica, gli obiettivi nutrizionali per un soggetto affetto da Fibrosi Cistica sono gli stessi di un soggetto sano, di pari età e sesso. I targets nutrizionali di riferimento sono i seguenti:

- Età 0-2 anni: percentile del peso per età, della lunghezza per età e del rapporto peso/altezza per età pari al 50° pct secondo le curve di crescita del WHO (World Health Organization)

- Et  2-18 anni: percentile del BMI pari al 50° pct secondo le curve di crescita del CDC (Centers for Disease Control and Prevention)
- Et  > 18 anni: BMI pari a 22 kg/m² per le femmine e pari a 23 kg/m² per i maschi.

3.7.2 Stato nutrizionale nella norma

Nel caso di un paziente con uno stato nutrizionale nella norma, ossia con:

- Percentile del peso/lunghezza superiore al 50° pct nei soggetti di et  inferiore ai 2 anni.
- Percentile del BMI superiore al 50° pct nei soggetti di et  compresa tra i 2 e i 18 anni.
- BMI compreso tra 18.5-22 kg/m² per le femmine e tra 18.5-23 kg/m² per i maschi di et  superiore ai 18 anni o in assenza di calo ponderale.

Si consiglia di fornire indicazioni nutrizionali finalizzate al raggiungimento e mantenimento del peso corporeo ideale, ottimizzando l'alimentazione ed incentivando, se possibile, l'attivit  fisica attraverso un accurato counseling nutrizionale preventivo.

3.7.3 Stato nutrizionale subottimale

Nel caso di un paziente con uno stato nutrizionale subottimale, ossia con:

- Percentile del peso/lunghezza compreso tra il 10-50° pct nei soggetti di et  inferiore ai 2 anni

- Percentile del BMI compreso tra il 10-50° pct nei soggetti di età compresa tra i 2 ed i 18 anni o in presenza di un calo ponderale non volontario nei 2-4 mesi precedenti
- BMI inferiore a 18.5 kg/m² per i soggetti di età superiore ai 18 anni o in presenza di un calo ponderale non volontario del 5% nei 2 mesi precedenti.

Si raccomanda una modifica della dieta attuale allo scopo di aumentare la densità calorica dei pasti senza incrementare notevolmente il volume. Pertanto, risulta necessario aggiungere bevande e alimenti ad elevato potere calorico (olio, burro, panna, latte intero, maionese, frutta secca, olive, formaggi stagionati) nella preparazione e cottura degli alimenti.

Inoltre, si consiglia di distribuire l'alimentazione in tre pasti principali (colazione, pranzo e cena) e in tre spuntini (metà mattina, metà pomeriggio e, se possibile, dopo cena), a distanza di almeno 2-3 ore l'uno dall'altro.

Se ciò non fosse sufficiente, sarebbe opportuno ricorrere alla integrazione della dieta con Supplementi Nutrizionali Orali (ONS).

Nel lattante, l'allattamento materno esclusivo per i primi mesi di vita rappresenta il metodo nutrizionale migliore anche per il paziente con Fibrosi Cistica, in quanto contiene enzimi digestivi (lipasi) in grado di compensare parzialmente il deficit pancreatico del bambino e consente un miglior assorbimento dei nutrienti rispetto ai latti formulati; se l'allattamento materno non è possibile o è insufficiente, si ricorre al latte artificiale.

Il latte materno e artificiale e, in generale, la dieta del bambino a partire dallo svezzamento possono essere integrati con alimenti ad elevato potere calorico, evitando quelli non consentiti come il miele e il latte vaccino al di sotto dell'anno

di età. Ad esempio, si consiglia di preferire le carni omogeneizzate singole perché apportano più nutrienti rispetto a quelle miste con le verdure o di aggiungere maltodestrine o olio MCT, con un sapore meno intenso e più digeribile rispetto all'olio extravergine d'oliva, al latte.

In età pediatrica, accanto alla consulenza nutrizionale, può risultare molto utile anche un supporto psicologico che fornisca consigli su come comportarsi con il bambino nel momento del pasto.

I Supplementi Nutrizionali Orali entrano in gioco quando la supplementazione calorica con alimenti naturali non è più in grado di garantire un adeguato stato nutrizionale oppure durante gli episodi di infezione respiratoria per compensare la ridotta alimentazione.

Si raccomanda la somministrazione di integratori ipercalorici (1,5-2 kcal/ml), iperlipidici, iperproteici ed ipoglicidici, a ridotto contenuto di zuccheri e di fibre, in polvere, liquidi o semisolidi a seconda delle preferenze del paziente, da accompagnare con un estratto pancreatico adeguato al contenuto di grassi del prodotto.

3.7.4 Stato di malnutrizione

Nel caso di un paziente malnutrito, ossia con:

- Percentile del peso/lunghezza inferiore al 10° pct nei soggetti di età inferiore ai 2 anni
- Percentile del BMI inferiore al 10° pct nei soggetti di età compresa tra i 2 e i 18 anni o in presenza di un calo ponderale pari a due punti percentili rispetto al controllo precedente o in caso di arresto di crescita

- BMI stabilmente inferiore a 18.5 kg/m^2 per i soggetti di età superiore ai 18 anni o in presenza di un calo ponderale non volontario maggiore del 5%.

Si ricorre alla nutrizione enterale (NE) e/o nutrizione parenterale (NP).

La NE dovrebbe essere preferita a quella parenterale in quanto più fisiologica, correlata a minor rischio di complicanze, soprattutto infettive, e meno costosa.

La scelta della via di somministrazione, della formula della miscela e del timing di infusione dei nutrienti dipende dalle preferenze del paziente, dalle sue condizioni cliniche ma anche dall'esperienza del centro.

La gastrostomia (PEG) viene generalmente preferita al sondino naso-gastrico (SNG) o duodenale (SND), specialmente in caso di trattamenti nutrizionali a lungo termine, in quanto potrebbe interferire meno con il posizionamento di presidi in grado di supportare la funzione respiratoria, come la ventilazione meccanica non invasiva (NIV).

Le formule polimeriche, se tollerate, dovrebbero essere preferite a quelle semi-elementari ed elementari; tuttavia, queste ultime, rispetto alle altre, non necessitano di terapia enzimatica.

La terapia enzimatica rappresenta un grande limite per la NE in FC in quanto la breve durata d'azione degli enzimi digestivi rende piuttosto complessa la gestione della nutrizione, soprattutto in caso di infusione continua e/o notturna dei nutrienti.

A tal proposito, in America e non ancora in Italia, è entrato in commercio Relizorb, un dispositivo in grado di ovviare a tale problematica in quanto permette di somministrare gli enzimi digestivi direttamente nella miscela durante l'infusione dei nutrienti.

Se la NE non fosse possibile o tollerata dal paziente, si procederebbe con la NP anche se non comunemente raccomandata in FC; tuttavia, la NP può apportare benefici nel caso di pazienti severamente compromessi in attesa di trapianto o come supporto nutrizionale temporaneo in regime di ricovero per terapia antibiotica endovenosa. Inoltre, la NP risulta essere la prima scelta in caso di neonati con ileo da meconio che necessitano di intervento chirurgico, tali pazienti dovrebbero essere supportati da NP per supportare la loro crescita. La scelta della formulazione di NP in questi casi può favorire un profilo lipidico antinfiammatorio che includa trigliceridi a catena media (MCT) e olio di pesce per ridurre al minimo il rischio di colestasi.^[7]

Tuttavia, nella pratica clinica la Nutrizione Artificiale (NA) non viene quasi mai praticata, ad eccezione dei casi sopra indicati.

Infatti, per quanto riguarda la NE:

- il SNG o SND è un supporto nutrizionale che non ha rischi infettivi, ma si tratta di un supporto di breve termine; se si intervenisse con una NE in un paziente FC, si presumerebbe che egli abbia una malnutrizione importante che non possa essere trattata con una NA di breve termine. Inoltre, come sopra spiegato, tale supporto potrebbe interferire con la meccanica respiratoria
- la PEG è un supporto nutrizionale con non pochi rischi di tipo infettivo, infiammatorio, ulcerativo, perforativo, dislocativo. Inoltre, la PEG è responsabile di un incremento della pressione intraddominale, già aumentata dalla NIV, pratica spesso utilizzata in pazienti FC gravi. Poiché si presume che la NE venga presa in considerazione per pazienti con FC

severa, risulta molto probabile che ci si trovi spesso di fronte a pazienti che abbiano già implementato l'utilizzo della NIV; quindi, il rischio di incrementare notevolmente la pressione intraddominale, con entrambe le pratiche, è fortemente rilevante.

Per quanto riguarda la NP, la scarsa praticabilità di tale tipologia di somministrazione nutrizionale deriva soprattutto dai rischi infettivi importanti ch'essa comporta. È molto importante inoltre considerare le persistenti infezioni e infiammazioni che incombono in questi pazienti, dovute dalla cronica permanenza di batteri che trovano un ambiente fertile, per la loro sopravvivenza e crescita, nel muco che continuamente si accumula a livello sistemico nell'organismo. Per cui, in questi pazienti che si trovano ad essere già "abitati" da popolazioni batteriche, il rischio di incorrere in infezioni nel sito di accesso della NP risulta essere fortemente aumentato.

Dati i notevoli limiti e rischi nell'implementazione della NA, anche in caso di malnutrizione spesso vengono utilizzati gli ONS sopra descritti, nonostante anche questi abbiano dei limiti, poiché medicalizzano l'alimentazione ed in genere non sono molto palatabili, come riportano spesso i pazienti che utilizzano il termine di "sapore chimico".

È inoltre importante tenere conto del fatto che i pazienti FC quotidianamente hanno un'ingente mole di terapie da assumere (Figura 10: Esempio di piano terapeutico di paziente FC afferente al Centro FC dell'AOU delle Marche) considerando farmaci, supplementi salini, integrazioni vitaminiche, enzimi digestivi, ecc; ragion per cui frequentemente tendono ad essere meno complianti nell'assumere eventuali ONS calorici prescritti.

Proprio a causa della politerapia, cui si aggiunge anche l'implementazione della fisioterapia giornaliera (di durata fino a 3 ore/die non consecutive), risulta chiaro il motivo per cui spesso accade che l'aderenza alla terapia nutrizionale sia molto bassa. Per le ragioni sopra esposte, ad oggi, il counseling nutrizionale è l'intervento migliore, salvo le condizioni sopra indicate in cui la NA è la prima scelta. Il counseling nutrizionale viene eseguito ad ogni visita (i pazienti FC si recano al Centro FC per visite di controllo ogni 3/6 mesi) e ad ogni controllo viene indagato l'aspetto nutrizionale tramite storia dietetica, al fine di monitorare l'introito alimentare del paziente e di applicare delle modifiche, dove necessario, partendo sempre dalle abitudini alimentari del paziente. Questo favorisce, oltre che l'implementazione di interventi nutrizionali precisi, efficaci e personalizzati sull'alimentazione e la condizione del paziente, l'accettazione ed una maggiore aderenza da parte del paziente nei confronti di eventuali accorgimenti da mettere in atto a tavola ed infine permette di far vivere serenamente il momento del pasto, evitando di ridurre l'alimentazione all'ennesima terapia che il paziente quotidianamente deve affrontare e che si aggiunge all'incombente mole di terapie ch'egli deve assumere.

In sintesi, risulta evidente come il management nutrizionale nella fibrosi cistica secondo le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024 sia un processo dinamico e complesso che richiede un approccio olistico e su misura per migliorare la salute e la qualità di vita dei pazienti.

CAPITOLO 4: L'AVVENTO DEI FARMACI MODULATORI (CFTRm)

I farmaci modulatori rappresentano una classe innovativa di terapie sviluppate per il trattamento della fibrosi cistica (FC), una malattia genetica ereditaria che colpisce principalmente i polmoni e il sistema digestivo. La fibrosi cistica è causata da mutazioni nel gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), che codifica per una proteina responsabile del trasporto di cloruro e sodio attraverso le membrane cellulari. Le mutazioni del gene CFTR portano a una disfunzione della proteina, causando l'accumulo di muco denso e appiccicoso nei polmoni, pancreas e altri organi. I farmaci modulatori agiscono direttamente sulla proteina CFTR difettosa, migliorandone la funzione e, di conseguenza, alleviando le manifestazioni cliniche della malattia.

4.1 Cosa sono i farmaci modulatori

I farmaci modulatori della proteina CFTR sono molecole progettate per migliorare la funzionalità della proteina CFTR alterata nelle persone con FC.^[22] Questi farmaci possono essere classificati in diverse categorie in base al loro meccanismo d'azione.

4.1.1 I potenziatori:

La prima categoria è quella dei potenziatori. I farmaci potenziatori migliorano la funzionalità della proteina CFTR presente sulla superficie cellulare.

I farmaci modulatori della fibrosi cistica appartenenti alla classe dei potenziatori sono specificamente progettati per aumentare la funzionalità del canale CFTR presente nelle cellule epiteliali.

I potenziatori del CFTR agiscono specificamente su quelle mutazioni che permettono alla proteina CFTR di raggiungere la superficie cellulare, ma che non funzionano in modo ottimale una volta lì. Una delle mutazioni più comuni trattabili con i potenziatori è la G551D, dove la proteina CFTR è presente sulla superficie cellulare, ma ha una ridotta capacità di trasportare ioni cloruro. Il primo farmaco di questa categoria approvato è stato l' Ivacaftor, che agisce sulla mutazione G551D del gene CFTR. Questo farmaco aumenta la probabilità che il canale CFTR resti aperto, permettendo un miglior flusso di ioni cloruro.

Ivacaftor potenzia quindi il trasporto del cloruro mediato da CFTR nelle cellule epiteliali bronchiali che esprimono G551D-CFTR aumentando la probabilità di apertura del canale ^[26].

In questo modo, si riduce l'accumulo di muco nei polmoni e si migliorano i sintomi respiratori associati alla FC.

Come riporta, lo studio Ramsey et al. (2011) nei pazienti con almeno una mutazione G551D-CFTR, il trattamento con Ivacaftor è stato associato a un significativo miglioramento della funzionalità polmonare, misurata dalla percentuale prevista del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1). ^[27]

Gli studi clinici hanno dimostrato che l'uso di potenziatori come Ivacaftor può portare a miglioramenti significativi della funzionalità polmonare, del peso corporeo e della qualità della vita dei pazienti. Sempre dallo studio di Ramsey et al. (2011) si è evidenziato che Ivacaftor ha ridotto significativamente le concentrazioni

di cloruro nel sudore, aumentato il peso corporeo e migliorato la qualità della vita dei pazienti, come misurato dal punteggio del dominio respiratorio del Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R).^[27]

Tuttavia, questi farmaci sono efficaci solo in presenza di specifiche mutazioni del gene CFTR e quindi, la loro somministrazione richiede una precisa identificazione genetica dei pazienti.

4.1.2 I correttori:

Un'altra categoria di farmaci modulatori è quella dei correttori. Questi farmaci aiutano la proteina CFTR difettosa a raggiungere la superficie della cellula. Un esempio di correttore è il Lumacaftor, utilizzato in combinazione con Ivacaftor per trattare i pazienti con la mutazione F508del, la mutazione più comune nella fibrosi cistica.

Nello specifico i modulatori CFTR di tipo correttore agiscono correggendo il misfolding (errata piegatura) della proteina CFTR causato da specifiche mutazioni, come la F508del, la mutazione più comune nella fibrosi cistica. Questa mutazione provoca il misfolding della proteina, impedendone il corretto trasporto alla membrana cellulare e quindi la sua funzione come canale ionico. I correttori stabilizzano la proteina CFTR durante il suo processo di maturazione nel reticolo endoplasmatico, aumentando la quantità di proteina funzionale che raggiunge la superficie cellulare.

I correttori CFTR agiscono stabilizzando la proteina CFTR mutata, permettendole di superare il controllo di qualità cellulare e di raggiungere la membrana plasmatica, dove può esercitare la sua funzione di canale ionico.^[52]

Quindi il trattamento con correttori CFTR migliora la quantità e la funzione della proteina CFTR sulla membrana cellulare, mitigando così i sintomi clinici della fibrosi cistica e migliorando la qualità di vita dei pazienti. ^[53]

Tuttavia, la correzione non è perfetta; spesso, una combinazione di più modulatori (come correttori di prima e seconda generazione) viene utilizzata per ottenere un miglioramento clinico significativo.

Un altro punto importante sottolineato nella letteratura è che i correttori CFTR sono particolarmente efficaci quando combinati con potenziatori CFTR, che migliorano la funzione della proteina già localizzata sulla membrana cellulare, rendendo la terapia più efficace nel ripristinare la funzione del canale ionico in pazienti con mutazioni specifiche come la F508del. ^[54]

4.1.3. Gli amplificatori:

Attualmente in fase di sviluppo, questi farmaci aumentano la quantità di proteina CFTR prodotta dalla cellula, anche se essa è difettosa.

Gli amplificatori agiscono aumentando la quantità di RNA messaggero (mRNA) disponibile per la sintesi della proteina CFTR. Questo processo è particolarmente utile per le mutazioni che riducono la quantità di proteina CFTR funzionale prodotta, ma non ne alterano in modo significativo la funzione.

Questi modulatori sono studiati principalmente in combinazione con altre terapie CFTR, come correttori e potenziatori, che agiscono su altri aspetti della disfunzione della proteina CFTR. L'idea alla base dell'uso combinato è che gli amplificatori possono aumentare la quantità di proteina CFTR che viene successivamente corretta e potenziata dalle altre classi di modulatori. ^[55]

Gli amplificatori CFTR aumentano l'espressione della proteina CFTR migliorando la trascrizione del gene e/o la stabilità dell'mRNA, risultando in un incremento della quantità di proteina disponibile per essere corretta e attivata da altre classi di modulatori.

Un altro punto rilevante è che gli amplificatori sono considerati particolarmente promettenti per le mutazioni che portano a una riduzione della quantità di proteina CFTR, come la mutazione di splicing, poiché possono aumentare il numero di proteine funzionali che raggiungono la membrana cellulare. ^[56]

Infine, un articolo di revisione scientifica sottolinea come l'uso degli amplificatori in combinazione con correttori di prima e seconda generazione potrebbe rappresentare una strategia terapeutica fondamentale per migliorare la funzionalità residua della proteina CFTR in pazienti con mutazioni severe. ^[57]

Dal 2021 in Italia, l'uso dei modulatori ha visto una significativa espansione grazie all'approvazione di combinazioni di farmaci, come il Trikafta (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor), che ha mostrato un'efficacia notevole nei pazienti con una o due copie della mutazione F508del.

Ad oggi in Italia le terapie con farmaco modulatori sono di quattro tipi.

L'elenco riporta la percentuale di pazienti sottoposti a terapia con farmaci modulatori del gene CFTR nel 2021:

- Ivacaftor (Kalideco©) 3.28 %
- Lumacaftor+Ivacaftor (Orkambi©) 10.72 %
- Tezacaftor+Ivacaftor (Symkevi©) 2.48 %
- Elexacaftor+Tezacaftor+Ivacaftor (Kaftrio©) 21.87 %. ^[13]

In particolare, le ultime autorizzazioni di AIFA all'immissione in commercio a spese del SSN, che risalgono al 5 luglio 2021, hanno riconsiderato tutti i modulatori in commercio:

- Kalydeco per le mutazioni di gating a partire da un'età di 12 mesi e la mutazione R117H solo per gli adulti;
- Orkambi per la doppia mutazione F508del a partire da un'età di 2 anni: ciò riguarda circa 1.100 persone con FC, pari al 20,2%;
- Symkevi per la doppia mutazione F508del e gli eterozigoti per F508del e per una di 14 tra le mutazioni a funzione residua, a partire da un'età uguale o superiore ai 12 anni: ciò riguarda circa 1.170 persone, pari al 21,3%;
- Kaftrio per la doppia mutazione F508del e gli eterozigoti per F508del e una mutazione a funzione minima sul secondo allele a partire da un'età uguale o superiore ai 6 anni: ciò riguarda circa 1750 persone, pari al 31,9%. ^[51]

4.2 Impatto dei CFTRm sullo stato nutrizionale

I farmaci modulatori non solo hanno migliorato la funzione polmonare, ma hanno anche avuto un impatto significativo sui parametri antropometrici dei pazienti, come peso, altezza e BMI. La fibrosi cistica, infatti, è spesso associata a una crescita stentata e a problemi di malnutrizione a causa della scarsa funzionalità pancreatica, che porta a un ridotto assorbimento dei nutrienti.

Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti trattati con modulatori CFTR, come la combinazione Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, hanno registrato miglioramenti significativi nel BMI e nell'aumento ponderale. ^[23] Questo effetto è dovuto non solo al miglioramento della funzione respiratoria, che riduce il fabbisogno energetico

del corpo, ma anche a un miglioramento nella digestione e nell'assorbimento dei nutrienti, grazie alla riduzione della viscosità del muco che occlude i dotti pancreatici.

Questi risultati sono particolarmente importanti nei pazienti pediatrici, in cui una crescita adeguata è essenziale per il corretto sviluppo. Il miglioramento dei parametri antropometrici è quindi un ulteriore indicatore del successo dei farmaci modulatori nel trattamento della fibrosi cistica.

Gli effetti dei modulatori del CFTR sui parametri antropometrici dipendono dalla formulazione, della terapia, dalla mutazione bersaglio e dalle condizioni cliniche del paziente. In particolare Ivacaftor (Kalydeco) potrebbe contribuire ad un incremento di peso e BMI in pazienti con mutazioni di classe III (gating mutations), Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi) potrebbe provocare un significativo incremento di BMI in pazienti omozigoti per la mutazione di classe II F508del, Ivacaftor/Tezacaftor (Symdeko/Symkevi + Kalydeco) causerebbe un trascurabile incremento in peso e BMI in pazienti omo-/eterozigoti per la mutazione F508del, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio + Kalydeco) produrrebbe un significativo incremento in peso e BMI in pazienti omo-/eterozigoti per la mutazione F508del.
[59]

I nostri risultati indicano che la terapia con CFTRm ETI è altamente efficace nel migliorare l'aumento di peso nei soggetti sottopeso con FC. Tuttavia, i dati suggeriscono anche la necessità di un attento monitoraggio dell'eccessivo aumento di peso per prevenire potenziali complicazioni cardiometaboliche. [28]

Infatti, la prevalenza di sovrappeso e obesità tra i pazienti FC nel 2001 vedeva un incremento medio annuo di circa il 1,5%, mentre analizzando il periodo dal 2018-

2021, l'incremento medio annuo di sovrappeso/obesità si è aggirato intorno al 3,5% (Figura 12).^[32]

È importante notare che si è preso come riferimento l'anno 2018 poiché, nonostante i modulatori siano entrati in commercio nel 2021, già a partire dal 2018 alcuni pazienti hanno iniziato la terapia con modulatori ad uso compassionevole.

4.3 Un nuovo volto della Fibrosi Cistica: cosa è cambiato

L'introduzione dei farmaci modulatori ha segnato una svolta epocale nel trattamento della fibrosi cistica, modificando radicalmente la gestione della malattia e migliorando significativamente la qualità di vita dei pazienti. Prima dell'introduzione di questi trattamenti, le terapie si concentravano principalmente sulla gestione dei sintomi e delle complicanze, come le infezioni polmonari ricorrenti e le difficoltà digestive, piuttosto che sulla causa sottostante della malattia.

I modulatori CFTR, invece, affrontano direttamente il difetto molecolare alla base della FC, riducendo la produzione di muco denso e migliorando la funzione polmonare. Questo ha comportato una diminuzione delle esacerbazioni polmonari, una riduzione del tasso di declino della funzione respiratoria e, in alcuni casi, ha permesso di evitare o posticipare il trapianto di polmone. Inoltre, i pazienti trattati con questi farmaci riportano un miglioramento nella loro capacità di svolgere attività quotidiane, una maggiore energia e un generale miglioramento del benessere psicologico.

Da recenti studi i CFTRm hanno un impatto positivo anche sulla funzionalità pancreatica, in particolare Ivacaftor potrebbe migliorare la funzione pancreatica esocrina (l'indice di funzionalità pancreatica è l'elastasi fecale) in pazienti con età compresa tra 2-5 anni con FC e mutazioni gating ^[61], ed Ivacaftor e Lumacaftor potrebbero migliorare la funzione pancreatica esocrina in pazienti con età compresa tra 2-5 anni con FC e omozigoti per la mutazione F508del ^[62]. Quindi, dalla letteratura scientifica a nostra disposizione, i modulatori del CFTR potrebbero migliorare la funzionalità pancreatica esocrina, ma solo se avviati precocemente ovvero ad un'età di massimo 2-5 anni.

Ma, se i CFTRm migliorano la funzionalità pancreatica esocrina e di conseguenza incrementano il peso corporeo ed il BMI nei pazienti pediatrici, ci si è interrogati su quali possano essere invece i meccanismi alla base dell'aumento del peso corporeo e del BMI nei pazienti adolescenti ed adulti.

Ad oggi, i meccanismi che sono alla base della correlazione tra farmaci modulatori e incremento del peso corporeo sono:

- una probabile riduzione del dispendio energetico correlata ad una riduzione del carico di lavoro cui il polmonare deve perennemente sottostare
- una riduzione dei sintomi gastrointestinali e respiratori
- un aumentato assorbimento dei nutrienti, dimostrato dalla riduzione dell'indice calprotectina fecale, parametro che esprime il grado di flogosi intestinale
- un aumento appetito ed interesse nei confronti del cibo, correlato anche ad un miglioramento del tono dell'umore

- la necessità di assumere il farmaco modulatore affianco ad una quota di grassi di circa 10-15 g nei bambini e 15-20 g negli adulti per il corretto assorbimento del farmaco (tale indicazione non viene riportata nelle ESPEN-ESPGHAN guidelines ma esiste un accordo a livello nazionale che coinvolge tutti i dietisti dei Centri FC in Italia).

Date le nuove evidenze scientifiche per quel che riguarda i modulatori ed i loro effetti sullo stato nutrizionale, per la nuova popolazione di pazienti FC in trattamento con farmaco modulatore, vi è un nuovo approccio nutrizionale che ad oggi viene utilizzato e che è conforme alle indicazioni per la popolazione sana, ovvero implementare uno stile di vita che sia quanto più congruo possibile alla Dieta Mediterranea (DM). La DM è stata riconosciuta come Patrimonio Culturale Immateriale dell'Umanità dall'UNESCO, in quanto rappresenta un modo di vivere sano e sostenibile che promuove la biodiversità e il rispetto per la tradizione culinaria locale. La composizione bromatologica della DM è la seguente: 55–60% di carboidrati, di prevalenza complessi (zuccheri semplici < 10%), 15% di proteine, 25–30% di grassi con una percentuale di grassi saturi inferiore al 10% ed infine 30 g/die di fibra.

I capisaldi della DM sono (Figura 11: Piramide alimentare, Fondazione Umberto Veronesi):

- il mantenimento di un'attività fisica costante al fine di preservare e/o migliorare una performante massa muscolo-scheletrica (SMM) e di mantenere entro i range di normalità il valore di massa grassa (FM)

- un apporto idrico giornaliero pari ad almeno 2 litri al fine di garantire un buono stato d'idratazione
- il rispetto della località e della stagionalità dei prodotti
- l'importanza della convivialità del pasto
- il consumo prevalente di alimenti di origine vegetale quali: frutta e verdura, cereali prevalentemente integrali, legumi, frutta secca e semi
- l'utilizzo dell'olio extravergine d'oliva come principale fonte di grassi, poiché è ricco di acidi grassi monoinsaturi, in particolare l'acido oleico, e di antiossidanti, come i polifenoli, che sono associati a numerosi benefici per la salute, come la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari
- il moderato consumo di pesce e carne. Inoltre, le proteine animali nella DM provengono principalmente dal pesce, in particolare il pesce azzurro come sardine, sgombro e acciughe, che sono ricchi di grassi omega-3
- il basso consumo di carne rossa e prodotti trasformati. Le fonti proteiche privilegiate sono il pesce, il pollame e i legumi, il che contribuisce a ridurre l'assunzione di grassi saturi e colesterolo
- il consumo moderato di latticini, che forniscono calcio e proteine, ma senza eccedere nelle quantità per evitare l'apporto eccessivo di grassi saturi
- l'utilizzo di erbe aromatiche e spezie che permettono di insaporire i piatti e di ridurre il consumo di sale.

È importante osservare che, considerando l'ampia variabilità dello stato nutrizionale osservato all'interno della popolazione con FC, non è possibile raccomandare una dieta ideale da seguire, soprattutto nel contesto dei modulatori del CFTR, pertanto, si suggerisce di intervenire mediante un approccio nutrizionale

individualizzato focalizzando sempre di più l'attenzione sulla qualità della dieta, prendendo in considerazione la sopra citata DM, al fine di promuovere uno stile di vita più sano e prevenire l'insorgenza di malattie croniche.

Inoltre, grazie allo stile di vita Mediterraneo, in correlazione all'utilizzo dei nuovi farmaci modulatori, ad oggi sempre meno è necessario ricorrere a supplementazioni di sali, integrazioni caloriche, integrazioni vitaminiche, ecc e questo risulta essere un enorme passo in avanti, poiché, i piani terapeutici di questa popolazione di pazienti FC, seppur sempre ingenti, risultano notevolmente ridotti rispetto alla mole di farmaci ed integrazioni che veniva quotidianamente somministrata ai pazienti nell'era pre-modulatori o che viene ancora oggi somministrata in quei pazienti non compatibili con i modulatori in commercio a cui quindi non possono accedere, che in Italia si aggirano intorno al 30% dei pazienti FC totali. Per questo 30% di pazienti valgono le raccomandazioni e l'iter terapeutico analizzati nel capitolo precedente.

Con il significativo incremento dei parametri antropometrici e l'aumentata aspettativa di vita, il sovrappeso e l'obesità e le complicanze ad essi associate stanno diventando, per la prima volta nella storia della Fibrosi Cistica, argomento di forte interesse nei centri di cura e tra i ricercatori. L'obesità è un accumulo anomalo ed eccessivo di grasso che pone il soggetto a rischio di salute.

Quindi, nonostante la correlazione positiva esistente tra il BMI e la funzione polmonare, recenti studi hanno dimostrato come il sovrappeso e l'obesità, al pari del sottopeso, potrebbero compromettere la funzionalità respiratoria.

La valutazione della composizione corporea rappresenta dunque, un elemento fondamentale del trattamento nutrizionale del paziente FC.

CAPITOLO 5: LO STUDIO SPERIMENTALE

5.1 Razionale dello studio

La malnutrizione per difetto rappresenta una delle comorbidità più frequenti tra i pazienti FC e la sua eziologia è multifattoriale: aumentato dispendio energetico a riposo, malassorbimento dei nutrienti e loro conseguente perdita nelle feci, inappetenza ed inadeguato introito dietetico.

Tuttavia, recenti progressi terapeutici hanno dimostrato di migliorare gli outcomes clinici e la sopravvivenza dei pazienti FC. In particolare, l'avvento dei modulatori del CFTR ha determinato un miglioramento della funzionalità respiratoria e dello stato nutrizionale, con un conseguente aumento del peso, del BMI e del rischio di sviluppare sovrappeso e obesità.

Ad ogni modo, se l'impatto dei modulatori del CFTR sui parametri antropometrici è ormai noto, i dati relativi alla composizione corporea sono ancora carenti.

Pertanto, l'obiettivo di questo studio è quello di valutare lo stato nutrizionale, e più precisamente la composizione corporea e le abitudini alimentari, dei pazienti FC in terapia con ETI afferenti al Centro Regionale Fibrosi Cistica di Ancona al fine di prevenire l'insorgenza di obesità e malattie croniche mediante un adeguato intervento dietetico.

5.2 Obiettivi dello studio

Lo studio clinico proposto è uno studio osservazionale senza rischi per il paziente e prospettico, ovvero uno studio di ricerca in cui gli sperimentatori si limitano ad eseguire le valutazioni che rientrano nella normale pratica clinica dello stato

nutrizionale. Difatti, l'obiettivo di questo studio è quello di valutare lo stato nutrizionale, in particolare la composizione corporea, il dispendio energetico a riposo e le abitudini alimentari, dei pazienti FC in terapia con Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) afferenti al Centro Regionale Fibrosi Cistica di Ancona al fine di fornire, se necessario, un intervento dietetico personalizzato e, di conseguenza, prevenire l'insorgenza di sovrappeso, obesità e sue comorbidità, quali patologie metaboliche, cardiovascolari e oncologiche.

5.3 Materiali e metodi

5.3.1 Disegno dello studio: lo studio clinico proposto è uno studio osservazionale di tipo prospettico.

5.3.2 Variabili osservate:

VARIABILE	TIPO DI VARIABILE	SCALA DI MISURAZIONE
SESSO (modalità M/F)	Qualitativa	Nominale
FORZA DI PRESA DELLA MANO (kg) mediante Dinamometro per la valutazione della Forza Muscolare	Quantitativa	Discreta
PARAMETRI ANTROPOMETRICI: peso (kg), altezza (m), BMI (kg/m ²) ¹	Quantitativa	Continuativa
COMPOSIZIONE CORPOREA: FMI (kg/m), FFMI (kg/m), SMM (kg), TBW (L), ECW (L) ² mediante BIA ³	Quantitativa	Continuativa
VALUTAZIONE DEL DISPENDIO ENERGETICO A RIPOSO	Quantitativa	Continuativa

mediante "Calorimetria indiretta" ⁴		
ABITUDINI ALIMENTARI: calorie (kcal/die), macronutrienti (proteine, grassi, carboidrati, zuccheri (g, %kcal tot), fibra (g)), acqua (L/die) mediante storia dietetica	Qualitativa	Nominale

1: BMI (Body Mass Index): parametro antropometrico ottenuto mediante peso (kg) fratto altezza al quadrato (m²)

2: FMI (Fat Mass Index): massa grassa; FFMI (Fat Free Mass Index): massa magra; SMM (Skeletal Muscle Mass): massa muscolare-scheletrica; TBW (Total Body Water): acqua corporea totale; ECW (Extra Cellular Water): acqua corporea extracellulare

3: BIA (Bioelectric Impedance Analysis): metodo di analisi empirico della composizione corporea generale che stima la massa magra, la massa grassa e l'acqua corporea totale

4: Calorimetria Indiretta: esame non invasivo che consente di misurare, attraverso l'utilizzo di un apposito strumento, il dispendio energetico a riposo di un individuo.

5.3.3 Setting: SOS Fibrosi Cistica dell'AOU delle Marche.

5.3.4 Popolazione: documentazione assistenziale dei pazienti FC afferenti alla SOS Fibrosi Cistica.

5.3.5 Criteri di inclusione:

- Pazienti con Fibrosi Cistica afferenti alla SOS Fibrosi Cistica (AOU delle Marche)
- Pazienti in trattamento con ETI
- Pazienti sottoposti ad una valutazione dello stato nutrizionale
- Entrambi i sessi
- Età \geq 20 anni

5.3.6 Criteri di esclusione:

- Pazienti trapiantati
- Pazienti gravide
- Pazienti con esacerbazione polmonare
- Pazienti non aderenti alla terapia ETI

5.3.7 Campionamento: totale, ovvero tutti i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione e che hanno ricevuto una valutazione nutrizionale.

5.3.8 Periodo di osservazione: sono state consultate le cartelle cliniche compilate da gennaio 2024 a luglio 2024.

5.3.9 Modalità di raccolta dati: la raccolta dei dati è avvenuta tramite consultazione della documentazione assistenziale dei pazienti con Fibrosi Cistica della SOS Fibrosi Cistica dell'AOU delle Marche, compilata dal personale sanitario della SOS Fibrosi Cistica, e trascrizione in un database appositamente predisposto in un foglio di calcolo Excel. Tutte le variabili osservate sono desumibili dalla documentazione utilizzata per la raccolta dati.

5.3.10 Strumento di raccolta dati: è stato appositamente predisposto un database in un foglio di calcolo Excel, contenente tutte le variabili di interesse, che verrà compilata direttamente per via informatica.

5.3.11 Analisi dei dati: i dati sono stati elaborati in forma aggregata con forma descrittiva tramite Excel.

5.3.12 Tempistiche: la raccolta e l'analisi dei dati è avvenuta da agosto 2024 ad ottobre 2024.

5.3.13 Aspetti etici e tutela della riservatezza dei dati: i dati raccolti sono stati trattati in forma anonima secondo la normativa vigente in materia di protezione dei dati personali (regolamento UE n. 769/2016 e D. Lgs. N. 101/2018). L'anonimato è stato garantito mediante l'utilizzo di un codice costituito dalle prime due lettere del cognome e quelle del nome seguite da un codice numerico progressivo a partire da 01 di essi es. Mario Bianchi sarà MaBiO1).

5.3.14 Implicazioni per la pratica clinica futura: con l'implementazione di valutazioni nutrizionali dettagliate sarà possibile applicare interventi dietetici personalizzati finalizzati al raggiungimento e/o mantenimento di un adeguato stato nutrizionale ed alla prevenzione o trattamento di eventuali comorbidità associate ad una condizione di sovrappeso o obesità, quali patologie metaboliche, cardiovascolari e oncologiche.

5.4 Risultati

Hanno partecipato allo studio 38 pazienti adulti affetti da FC in trattamento con ETI. I pazienti si sono recati presso la SOS Fibrosi Cistica per effettuare le visite mediche di routine e nelle stesse date si sono recati presso la SOD di Dietetica e

Nutrizione Clinica per valutare le abitudini alimentari ed effettuare la Bioimpedenziometria (BIA) per l'analisi della composizione corporea, la Calorimetria Indiretta per la valutazione del dispendio energetico a riposo ed il Dinamometro per la rilevazione della forza muscolare. Si specifica che tali procedure rientrano nella normale pratica clinica.

I risultati delle valutazioni nutrizionali sono stati analizzati dividendo i pazienti in base al sesso (22: femmine, 16: maschi).

L'analisi dei dati che segue vede l'interpretazione di 2 barcharts, per ogni sesso, che mettono in relazione la frequenza % di FMI e la frequenza % di SMM in base alla classe di BMI (normopeso o sovrappeso, non sono state inserite le classi di sottopeso ed obesità poiché non esistono osservazioni che si collocano in tali classi).

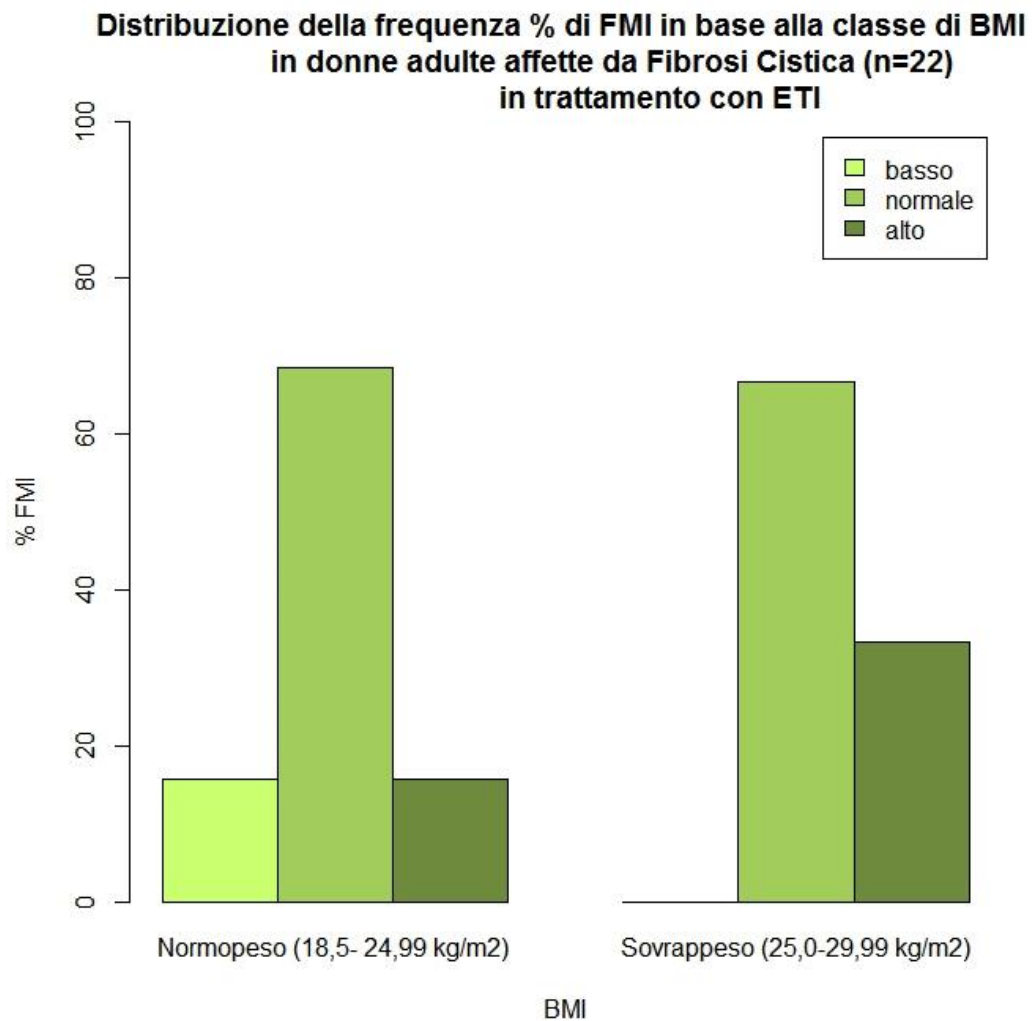


Grafico1: Distribuzione della frequenza % di FMI in base alla classe di BMI in donne adulte affette da FC (n=22) in trattamento con ETI.

Dall'interpretazione del *Grafico1*, che rappresenta la distribuzione % di FMI in donne adulte con FC in trattamento con ETI, suddivise per classe di BMI (normopeso e sovrappeso), emergono le seguenti osservazioni:

1. Donne normopeso (BMI 18,5-24,99 kg/m²):

- La maggior parte delle donne normopeso ha un FMI normale, con una percentuale del 68,4%
- Un piccolo gruppo ha un FMI basso, che rappresenta il 15,8%

- Infine, una percentuale più bassa di donne normopeso ha un FMI alto, del 15,8%

2. Donne sovrappeso (BMI 25,0-29,99 kg/m²):

- Anche nelle donne sovrappeso, la maggior parte ha un FMI normale, con una percentuale simile a quella delle donne normopeso del 66,7%
- Tuttavia, un numero maggiore di donne sovrappeso presenta un FMI alto rispetto alle donne normopeso, con una percentuale del 33,3%
- Non ci sono donne sovrappeso con un FMI basso.

Interpretazione complessiva:

- Le donne normopeso mostrano una distribuzione relativamente equilibrata tra FMI normale e FMI alto, con una ridotta presenza di FMI basso
- Nelle donne sovrappeso, invece, si osserva una tendenza più marcata verso un FMI alto, senza presenza di FMI basso. Questo suggerisce che, nelle donne con FC in trattamento con farmaci modulatori, un aumento del BMI è spesso associato ad un incremento della massa grassa, anche se una buona percentuale di donne sovrappeso mantiene comunque un FMI normale.

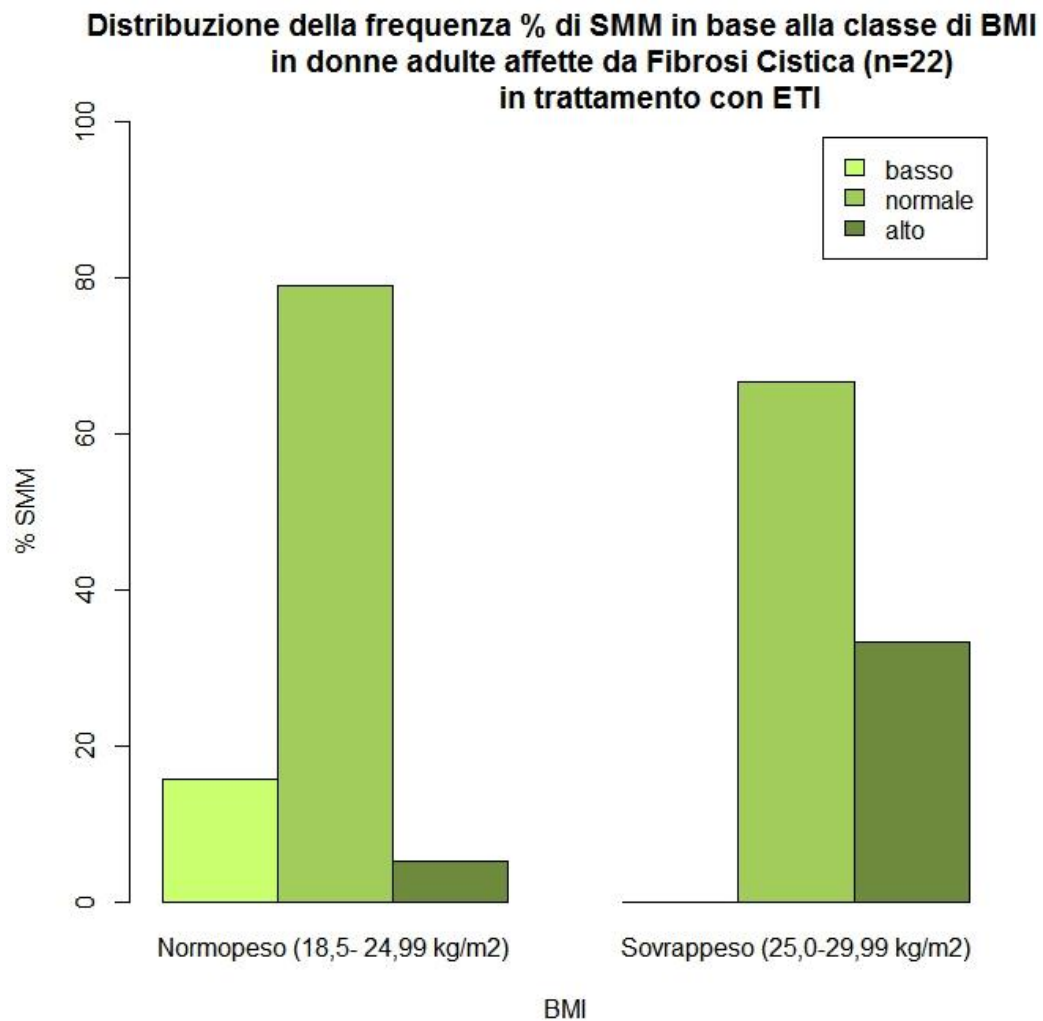


Grafico2: Distribuzione della frequenza % di SMM in base alla classe di BMI in donne adulte affette da FC (n=22) in trattamento con ETI

Dall'interpretazione del grafico che rappresenta la distribuzione percentuale di SMM nelle donne adulte con FC in trattamento con farmaci modulatori, suddivise per classe di BMI (normopeso e sovrappeso), emergono i seguenti risultati:

1. Donne normopeso (BMI 18,5-24,99 kg/m²):

- La maggior parte delle donne normopeso ha una SMM normale, con una percentuale del 78,9%
- Una piccola percentuale, circa il 15,8%, presenta una SMM bassa

- Solo una minima parte di queste pazienti ha una SMM alta, indicata da una percentuale del 5,3%

2. Donne sovrappeso (BMI 25,0-29,99 kg/m²):

- Anche in questa categoria, la maggioranza delle pazienti sovrappeso ha una SMM normale, con una percentuale del 66,7%
- Una quota più significativa di donne sovrappeso, rispetto a quelle normopeso, presenta una SMM alta, che si attesta intorno al 33,3%
- Non ci sono pazienti sovrappeso con una SMM bassa.

Interpretazione complessiva:

- Nelle donne normopeso, la maggioranza mantiene una SMM normale, con una distribuzione abbastanza equilibrata tra SMM bassa e alta, seppur con una prevalenza per la normalità
- Nelle donne sovrappeso, una percentuale significativa di pazienti presenta una SMM alta, mentre la maggior parte ha una SMM nella norma, suggerendo che nonostante il BMI le classifichi come sovrappeso, queste donne non presentano necessariamente una riduzione della massa muscolo-scheletrica.

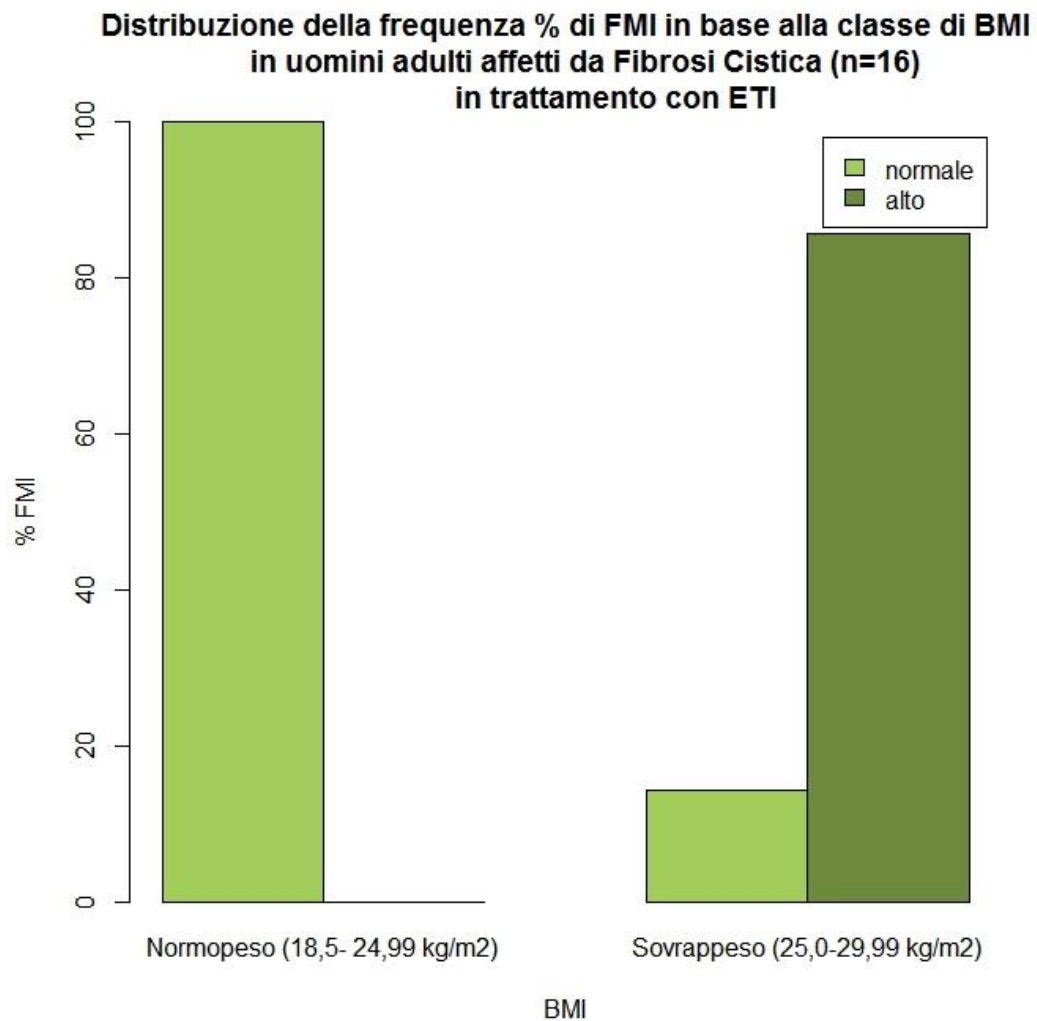


Grafico3: Distribuzione della frequenza % di FMI in base alla classe di BMI in uomini adulti affetti da FC (n=16) in trattamento con ETI

L'interpretazione del *Grafico3* mostra la distribuzione % di FMI nei pazienti di sesso maschile affetti da FC, suddivisi per classe di BMI (normopeso e sovrappeso) in trattamento con ETI, ed emergono i seguenti risultati:

1. Uomini normopeso (BMI 18,5-24,99 kg/m²):

- Nel gruppo normopeso, tutti i pazienti (100%) presentano un FMI nella categoria normale. Non ci sono individui con un FMI elevato o basso, il che indica che, in base alla composizione corporea, questi pazienti non mostrano

un eccesso di massa grassa, rispecchiando la classificazione secondo BMI di normopeso.

2. Uomini sovrappeso (BMI 25,0-29,99 kg/m²):

- il 14,3% dei pazienti ha un FMI nella norma. Questo suggerisce che una piccola percentuale dei pazienti classificati come sovrappeso non presenta un eccesso di massa grassa
- l'85,7% presenta un FMI elevato rispecchiando la classificazione secondo BMI.

Interpretazione complessiva:

- Negli uomini normopeso il 100% che presenta FMI nella norma, conferma la classificazione di BMI e la non necessità di intervento nutrizionale per quanto riguarda la FMI
- Negli uomini sovrappeso, la maggioranza ha una FMI elevata e ciò rispecchia la categoria di BMI, seppure ci sia una piccola percentuale che nonostante sia sovrappeso, secondo BMI, presenta una FMI nella norma e non necessita quindi di ridurla, cosa che si potrebbe prendere in considerazione se fosse stato valutato solo il parametro del BMI.

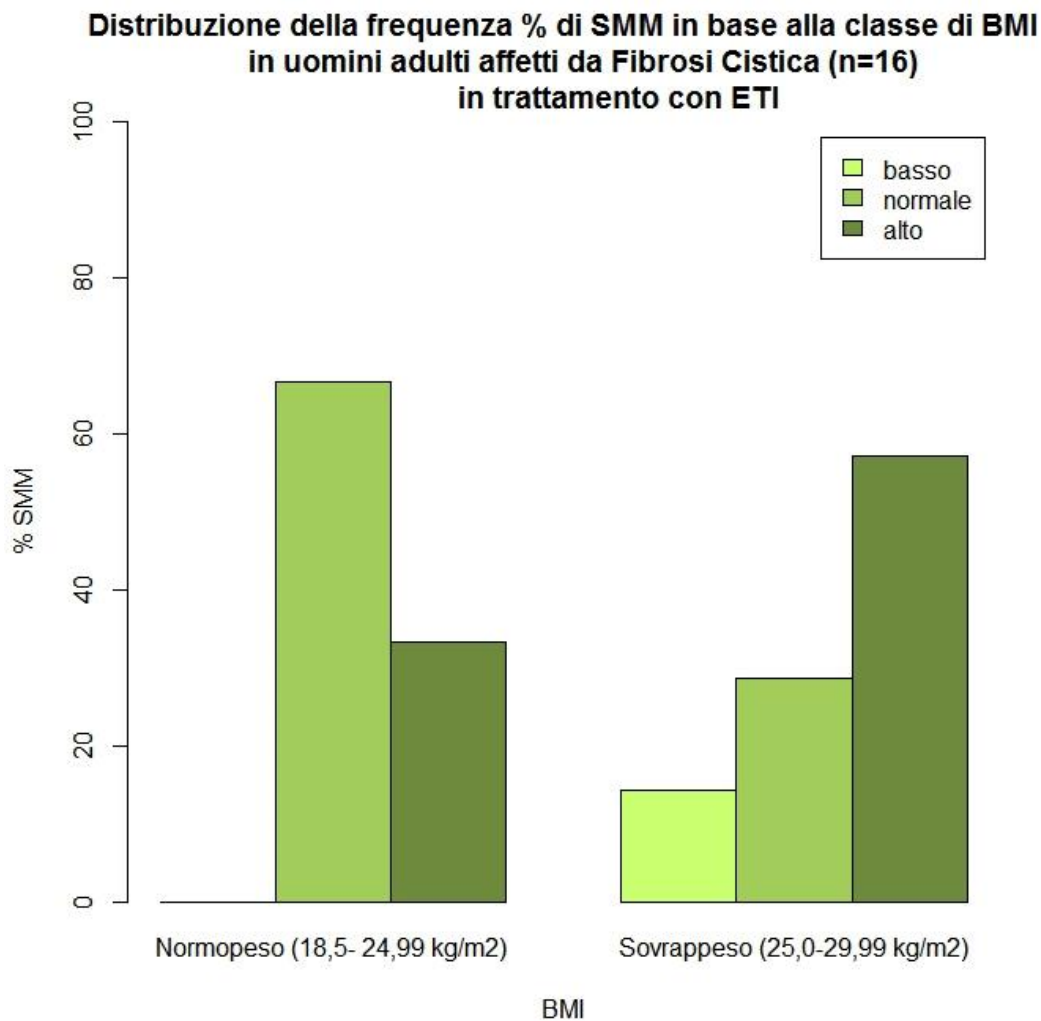


Grafico4: Distribuzione della frequenza % di SMM in base alla classe di BMI in uomini adulti affetti da FC (n=16) in trattamento con ETI

L'interpretazione del *Grafico4* mostra la distribuzione % di SMM nei pazienti di sesso maschile affetti da FC, suddivisi per classe di BMI (normopeso e sovrappeso) in trattamento con ETI, ed emergono i seguenti risultati:

1. Uomini normopeso (BMI 18,5-24,99 kg/m²):

- La maggior parte dei pazienti normopeso ha una SMM normale, infatti il 66,7% presenta una SMM classificata come "normale"
- Solo una parte (circa il 33,3%) ha una SMM alta

- Nessuno dei pazienti normopeso presenta una SMM bassa

2. Uomini sovrappeso (BMI 25,0-29,99 kg/m²):

- Il 14,3% di questi presenta una SMM bassa,
- Il 28,6% di essi presenta una SMM nei range di normalità, nonostante siano classificati come sovrappeso secondo il BMI
- Circa il 57,1% di essi ha una SMM elevata, indice positivo per la funzionalità respiratoria

Interpretazione complessiva:

- Negli uomini normopeso il 100% che presenta SMM nella norma o elevata, conferma la classificazione di BMI e la non necessità di intervento nutrizionale per quanto riguarda la SMM
- Nei pazienti sovrappeso la distribuzione della SMM è più varia. Infatti, sorprendentemente circa il 30% dei pazienti ha una SMM normale, e una % elevata (più del 50%) mostra una SMM alta. Questo indica che una parte significativa dei pazienti sovrappeso ha un'alta SMM.

Per quanto riguarda l'HandGrip Strength test (HS) è stato utilizzato lo strumento del Dinamometro e sono state eseguite 3 prove sulla mano dominante e 3 prove sulla mano non dominante, è stata poi eseguita una media e sono stati valutati i dati, dividendo anche il tal caso i pazienti per sesso. Di seguito sono riportati i barcharts per ogni sesso.

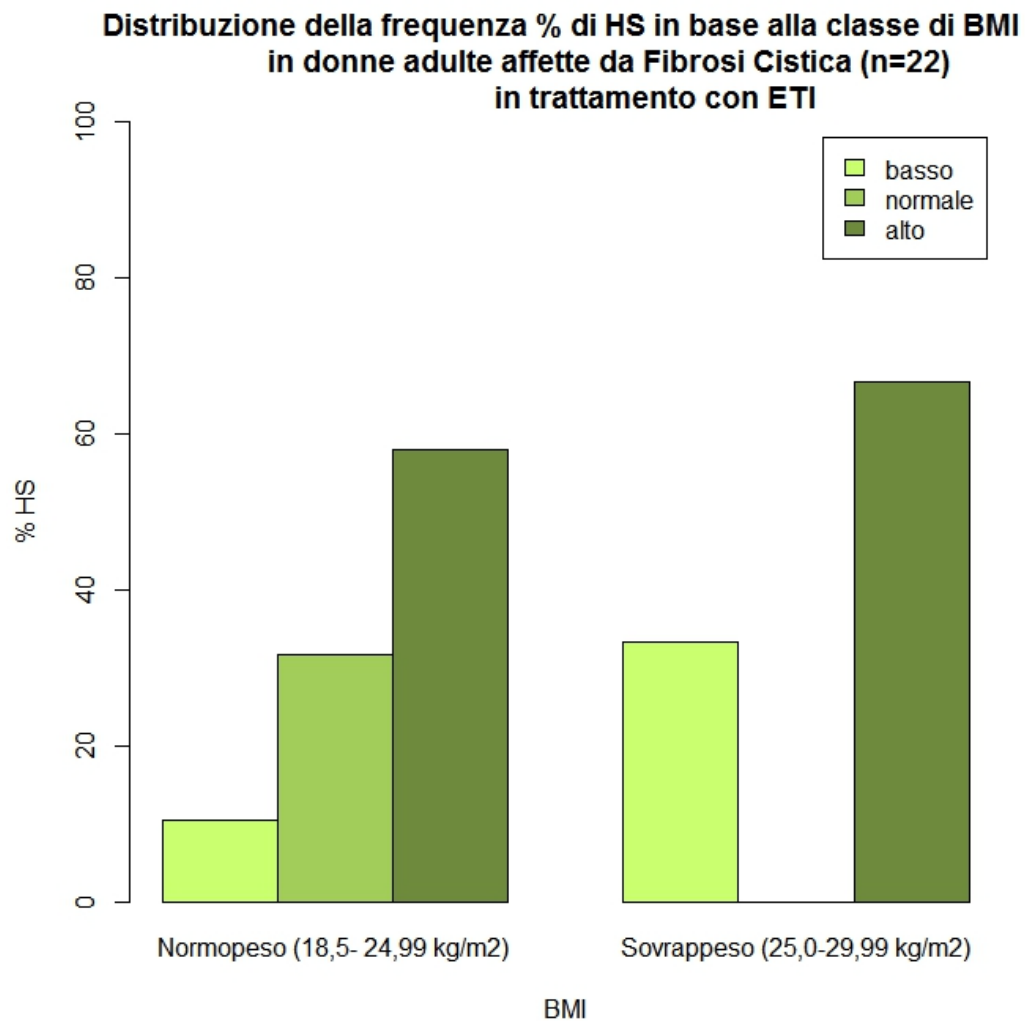


Grafico 5: distribuzione della frequenza % di HS in base alla classe di BMI in donne adulte affette da FC (n=22) in trattamento con ETI

Dall'analisi del *Grafico5* che rappresenta la distribuzione percentuale della forza di presa della mano (HS) nelle donne adulte con FC, suddivise per categorie di BMI (normopeso e sovrappeso), si osserva quanto segue:

1. Donne normopeso (BMI 18,5 - 24,99 kg/m²):
 - Tra le donne normopeso, una piccola % (circa il 10,5%) ha una HS bassa, mentre il 31,6% circa ha una HS normale. La maggior parte, il 57,9%, ha

una HS elevata. Questo indica che la maggior parte delle donne normopeso mantiene una buona forza muscolare, nonostante la malattia

2. Donne sovrappeso (BMI 25,0 - 29,99 kg/m²):

- Nelle donne sovrappeso, circa il 33,3% ha una HS normale, mentre una % significativamente più alta (circa il 66,7%) mostra una HS elevata. Non ci sono donne sovrappeso con HS bassa, il che suggerisce che queste donne mantengono una forza muscolare buona o molto buona.

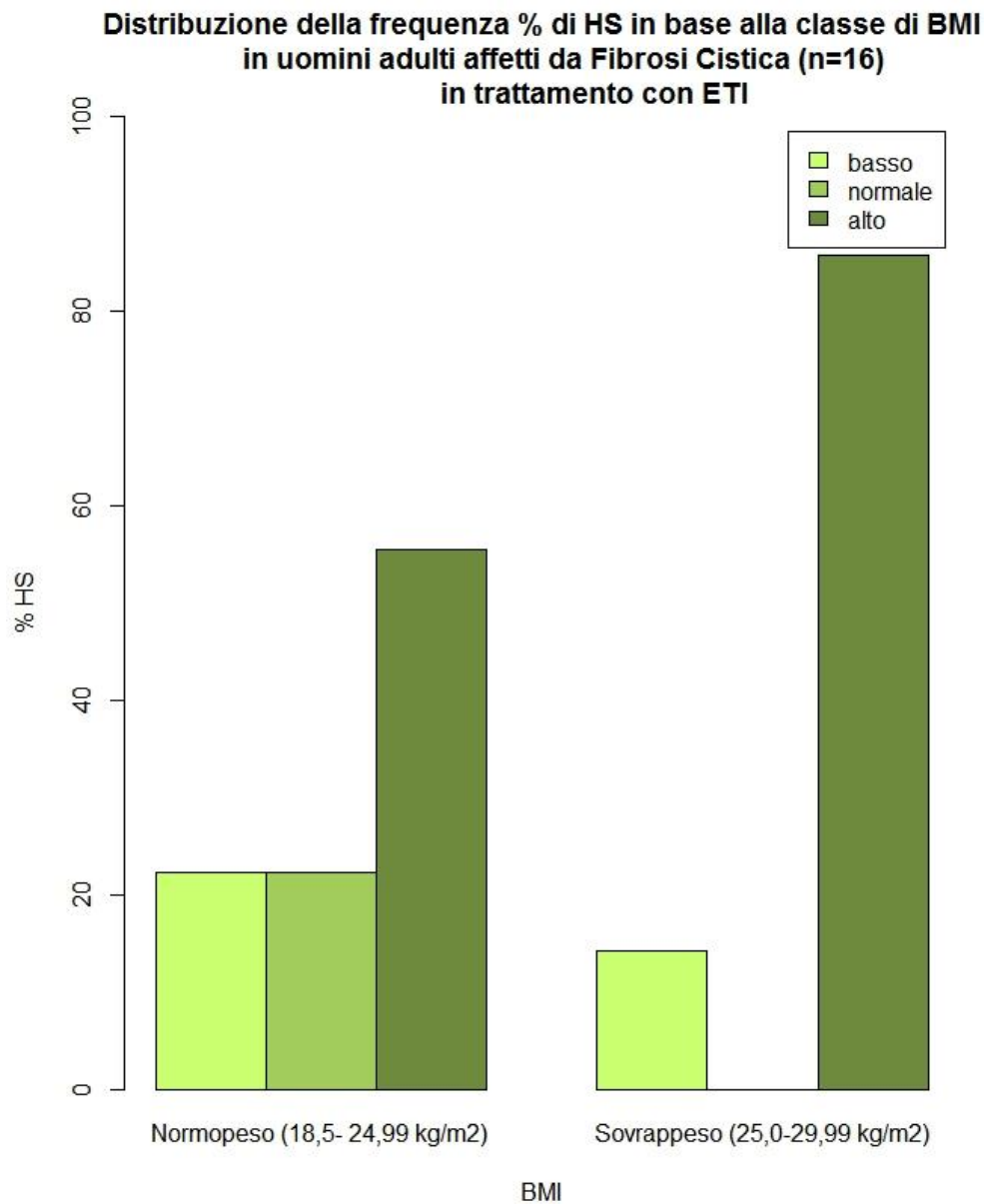


Grafico 6: distribuzione della frequenza % di HS in base alla classe di BMI in uomini adulti affetti da FC (n=16) in trattamento con ETI

Dall'analisi del *Grafico6* che rappresenta la distribuzione percentuale della forza di presa della mano (HS) negli uomini con FC, suddivisi per categorie di BMI (normopeso e sovrappeso), si osserva quanto segue:

1. Uomini normopeso (BMI 18,5 - 24,99 kg/m²):

- La distribuzione della forza muscolare tra i pazienti normopeso è piuttosto varia. Il 22,2% ha una HS bassa, un altro 22,2% ha una HS normale, mentre la maggior parte, pari al 55,5%, mostra una forza di presa elevata (HS alta). Questo indica che la forza muscolare può essere preservata o addirittura aumentata in pazienti normopeso con FC

2. Uomini sovrappeso (BMI 25,0 - 29,99 kg/m²):

- Nei pazienti sovrappeso, la situazione è più omogenea: circa il 14,3% ha una HS bassa, mentre l'85,7% ha una forza di presa elevata (HS alta). Questo dato riflette una significativa presenza di forza muscolare in pazienti classificati come sovrappeso.

Anche per quanto riguarda l'esame della Calorimetria Indiretta (CI) che consente di misurare, attraverso l'utilizzo di un apposito strumento, il dispendio energetico a riposo (REE) di un individuo, i dati raccolti sono stati suddivisi in base al sesso.

Di seguito sono riportate due tabelle che indicano i valori di media, mediana, valore massimo e valore minimo del REE nel campione di pazienti analizzato.

mediana	media	max	min
101,50	102,15	126,00	83,00

Tabella1: REE in donne adulte affette da FC (n=22) in trattamento con ETI

mediana	media	max	min
110,00	110,94	141,00	91,00

Tabella2: REE in uomini adulti affetti da FC (n=16) in trattamento con ETI

La mediana è il dato con maggiore rilevanza, sia nei maschi che nelle femmine, data l'asimmetria nella distribuzione dei valori. Infatti, la distanza significativa tra i valori minimo e massimo potrebbe influenzare la media, mentre la mediana fornisce una rappresentazione più accurata del campione analizzato.

Nel caso specifico, la mediana del REE degli individui di sesso femminile risulta pari al 101% e la mediana del REE degli individui di sesso maschile risulta pari al 110%, rispetto al valore predetto dal macchinario, che utilizza la formula di Harris-Benedict. Questa formula stima il dispendio energetico in base a fattori quali età, sesso, peso, altezza e BMI del paziente. Le due mediane del 101% e 110% indicano che il dispendio energetico misurato è leggermente superiore alla stima iniziale, soprattutto per quel che riguarda la mediana relativa alle pazienti FC, ma non raggiunge i livelli significativamente elevati previsti per i pazienti con FC non in trattamento con farmaci modulatori. Secondo lo studio "Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis" di Zani E.M. del 2023, i pazienti FC avrebbero un REE del 10-30% rispetto al REE della popolazione sana ^[65]. Tuttavia, tali dati si riferiscono a pazienti FC non in terapia con modulatori; infatti, nei pazienti in trattamento con modulatori, il REE presenta una mediana inferiore, come evidenziato dai risultati della calorimetria, con valori che si mantengono intorno al 101% nelle donne ed intorno al 110% negli uomini, salvo rare eccezioni legate a condizioni cliniche più severe (come dimostrato dai valori massimi delle distribuzioni).

Per quanto riguarda la raccolta delle abitudini alimentari, questa è stata eseguita tramite lo strumento della Storia Dietetica. Sono stati analizzati i dati dei 38 pazienti

in % ed eseguita una media dei 3 macronutrienti. Sono stati infine inseriti nel grafico sottostante, che è poi stato confrontato con la composizione bromatologica della DM, stile dietetico che ad oggi viene raccomandato alla popolazione generale.

Composizione bromatologica media delle abitudini alimentari di pazienti FC in trattamento con ETI (n=38)

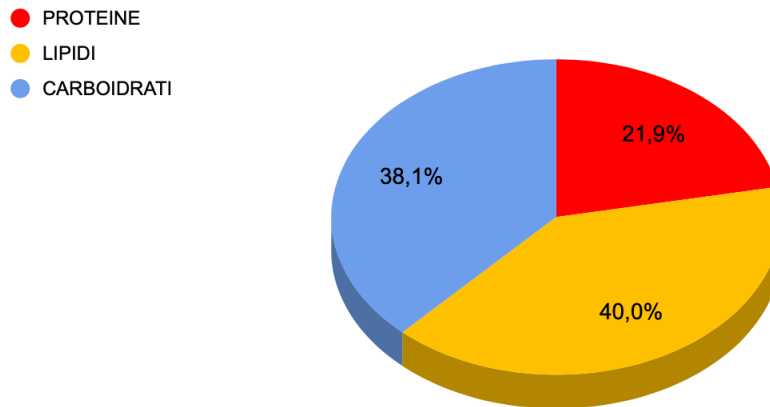


Grafico 7: Composizione bromatologica media delle abitudini alimentari di pazienti FC in trattamento con ETI

Composizione bromatologica della Dieta Mediterranea

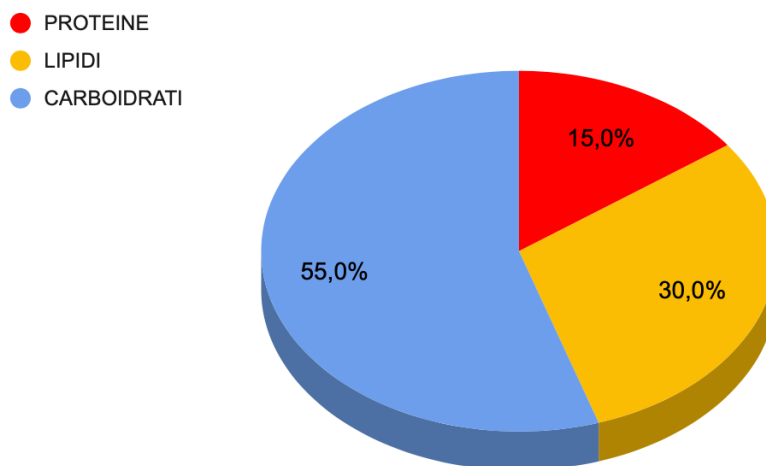


Grafico 8: Composizione bromatologica della Dieta Mediterranea

In merito al confronto tra la composizione bromatologica media delle abitudini alimentari, raccolte durante le valutazioni nutrizionali, della popolazione di pazienti con FC in trattamento con ETI (n=38) esaminati, emerge chiaramente dal *Grafico7* che tale composizione non rispecchia quella della DM (*Grafico8*), attualmente raccomandata alla popolazione generale.

Dall'analisi degli apporti calorici dei pazienti FC analizzati, è emerso che, in media, tali apporti soddisfano i rispettivi fabbisogni energetici stimati per la popolazione generale (indicati nelle tabelle LARN e suddivisi in base ad età, sesso, altezza e livello di attività fisica), raggiungendo mediamente il 101% dei fabbisogni. Ciò indica che l'apporto calorico medio è in linea con i fabbisogni standard. Di conseguenza, la raccomandazione delle linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2016, secondo cui il fabbisogno energetico di pazienti FC dovrebbe aggirarsi intorno al 120-150% rispetto a quello stimato per la popolazione generale, è stata giustamente bypassata. Infatti, tali linee guida non tenevano conto dell'avvento dei farmaci modulatori entrati in commercio successivamente, tappa fondamentale che ha segnato un nuovo iter terapeutico nei pazienti FC, che ad oggi dovrebbero assumere un apporto calorico basandosi sui fabbisogni stimati per la popolazione generale, o, ancor meglio, basandosi sull'esame della Calorimetria Indiretta.

Nonostante gli apporti calorici siano mediamente adeguati, dall'analisi dei due grafici a torta, si evidenzia come le abitudini alimentari dei pazienti FC del Centro siano caratterizzate da una dieta a basso contenuto di carboidrati (38,1%), con un eccesso di lipidi (40%) e proteine (21,9%), composizione bromatologica in linea con quanto raccomandato dalle precedenti linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2016 che non tenevano conto dell'utilizzo dei nuovi farmaci modulatori poiché

non ancora in commercio. Questa composizione bromatologica si discosta significativamente dalla DM, che prevede un apporto del 55-60% di carboidrati, del 15% di proteine e del 25-30% di lipidi.

Inoltre, è stata eseguita una media del contenuto di fibra nelle abitudini alimentari dei pazienti FC analizzati ed è stato riscontrato che essi siano notevolmente carenti nell'apporto di fibra con 19,50 g/die, anziché rimanere sui 30 g/die, come raccomandato per la popolazione generale.

5.5 Discussione

Lo studio dimostra l'importanza fondamentale di una dettagliata valutazione nutrizionale, rispetto al solo utilizzo del BMI, per classificare lo stato nutrizionale di pazienti con FC in trattamento con farmaci modulatori. Infatti, l'analisi della composizione corporea ha rivelato che quasi il 20% delle donne normopeso presenta un FMI alto, mentre un altro 20% ha un FMI basso, nonostante il loro BMI le collochi all'interno dei valori di normopeso.

Per quanto riguarda la categoria sovrappeso delle pazienti di sesso femminile, l'analisi mostra che quasi il 70% di esse ha un FMI nella norma, indicando che, nonostante il BMI le classifichi come sovrappeso, non vi è un eccesso di massa grassa. Anche in questo caso, il solo utilizzo del BMI avrebbe potuto portare a sovrastimare la necessità di interventi nutrizionali volti a ridurre il peso, mentre l'analisi della composizione corporea suggerisce che un intervento di riduzione della massa grassa non è necessario per la maggior parte di queste pazienti.

L'analisi della SMM ha evidenziato che si rischierebbe di non riconoscere che una piccola percentuale di donne normopeso presenta una SMM bassa, indicando la necessità di un intervento nutrizionale specifico per migliorare la massa muscolare. D'altra parte, nelle pazienti sovrappeso, il 70% ha una SMM nella norma, il che suggerisce che, nonostante un BMI elevato, non c'è necessariamente una carenza di massa muscolare.

L'analisi della composizione corporea degli uomini adulti FC ha rivelato che una piccola percentuale di pazienti classificati come sovrappeso in base al BMI presenta in realtà un FMI normale, circa il 15% dei pazienti sovrappeso non ha un eccesso di massa grassa, pur essendo inseriti nella categoria di sovrappeso.

Infine, prendendo in considerazione la SMM in uomini adulti con FC, una % di uomini sovrappeso ha una SMM normale, nonostante la classificazione di sovrappeso. In aggiunta, una % elevata di pazienti sovrappeso presenta una SMM alta, un dato che correla positivamente con la funzionalità respiratoria, come confermato dalle linee guida ESPEN del 2024.

Inoltre, i risultati hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti in studio che presentano una FMI elevata, hanno al tempo stesso una SMM bassa, condizione conosciuta come Normal-Weight Obesity Syndrome, caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo in individui con un BMI nella norma ^[66]; mentre pazienti con FMI nella norma, classificati come sovrappeso, presentano una SMM elevata. Tale dato dimostra come risulti sommaria una valutazione nutrizionale esclusivamente basata su parametri antropometrici e BMI.

Senza l'analisi dettagliata della composizione corporea, tutti questi aspetti non sarebbero emersi, mascherando la necessità di interventi nutrizionali specifici per correggere gli squilibri nella massa grassa o magra.

In conclusione, questi risultati sottolineano l'importanza di considerare la composizione corporea e non solo il BMI per valutare correttamente le esigenze nutrizionali di pazienti con FC, al fine di elaborare interventi personalizzati e più mirati ed anche al fine di evitare un eccessivo accumulo di massa grassa che potrebbe avere effetti negativi sulla salute, in particolare nei pazienti con FC in trattamento con farmaci modulatori.

Per quanto riguarda l'utilizzo del Dinamometro per l'HandGrip Strength test, l'analisi evidenzia che la maggior parte delle donne con FC, sia normopeso che sovrappeso, in terapia ETI, mantiene una forza muscolare elevata. L'analisi della forza muscolare nella categoria degli uomini ha invece evidenziato come una % considerevole di pazienti, sia normopeso che sovrappeso, mostri una forza muscolare elevata.

Inoltre, confrontando le SMM dei pazienti in oggetto, esiste una correlazione con la forza muscolare valutata; infatti, SMM nei range al di sotto della norma correlano con una forza muscolare ridotta ed SMM elevate correlano con una forza muscolare nella norma o elevata.

Questi dati sono importanti, poiché la forza muscolare è strettamente correlata con la funzionalità respiratoria nei pazienti con FC. Le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024 raccomandano di monitorare e sostenere la forza muscolare in questi pazienti, poiché una muscolatura ben sviluppata non solo migliora la qualità della vita, ma aiuta anche a ottimizzare la funzione polmonare e a ridurre il rischio di

complicanze respiratorie. Mantenere un'adeguata forza muscolare è quindi essenziale per il benessere a lungo termine di questi pazienti.

Un altro fondamentale aspetto, che è stato valutato e che spesso non viene considerato nelle valutazioni nutrizionali, è l'esame della Calorimetria Indiretta, tecnologia fondamentale per la valutazione del REE.

Questo strumento permette di misurare il REE del paziente in condizioni di digiuno, tipicamente nelle prime ore del mattino, per garantire una stima quanto più possibile vicina alla realtà.

I dati raccolti dimostrano chiaramente l'importanza della calorimetria indiretta, che nella pratica clinica viene eseguita circa una volta all'anno nei pazienti con FC.

Nonostante la sua importanza, è interessante notare che in letteratura scientifica vi sono pochi studi che impiegano questo strumento per valutare il dispendio energetico in modo così dettagliato. La calorimetria indiretta è essenziale per una valutazione nutrizionale personalizzata e accurata. Se ci si affidasse esclusivamente alle stime delle linee guida generali, si rischierebbe di prescrivere un fabbisogno calorico eccessivo, con conseguenti rischi di sovrappeso e obesità, nonché delle comorbidità associate.

Grazie ai dati raccolti con la calorimetria, possiamo quindi evitare di sovraccaricare i pazienti con piani nutrizionali non necessari, e allo stesso tempo elaborare strategie dietetiche mirate, calibrate sulle reali esigenze energetiche di ciascun individuo. Questo approccio permette di prevenire condizioni di sovrappeso, ottimizzando così la salute complessiva del paziente.

Infine, considerando l'aspetto delle abitudini alimentari dei 38 pazienti FC analizzati in questo studio, i risultati ottenuti sottolineano come l'approccio

nutrizionale storicamente adottato nei pazienti FC privi di modulatori sia tuttora mantenuto, nonostante questi pazienti abbiano avviato la terapia con ETI. Come già evidenziato, l'introduzione di questi farmaci ha radicalmente modificato il quadro clinico della FC, rendendo non più vantaggioso l'approccio nutrizionale "tradizionale" basato su una dieta ipercalorica, iperlipidica e normoproteica. Al contrario, l'eccesso di lipidi potrebbe aumentare l'FMI e, come indicano le linee guida ESPEN-ESPGHAN del 2024, una maggiore percentuale di massa grassa è associata negativamente alla prognosi della fibrosi cistica, con un potenziale incremento del rischio di comorbidità, inclusi sovrappeso e obesità.

Le stesse linee guida sottolineano invece la correlazione positiva tra massa muscolare e funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da FC, evidenziando l'importanza di un bilanciamento proteico adeguato al fine di favorire il mantenimento della massa muscolare, cruciale per il supporto della funzionalità polmonare. A fronte di queste evidenze, l'eccesso di lipidi e il ridotto apporto di carboidrati attualmente riscontrati nelle abitudini alimentari dei pazienti in trattamento con ETI potrebbero risultare controproducenti.

Dunque, si può affermare con sicurezza che lo stile alimentare di tipo mediterraneo, raccomandato alla popolazione generale, risulta essere benefico anche per questi pazienti, promuovendo la salute muscolare e contribuendo alla prevenzione di patologie cardiovascolari, metaboliche e delle comorbidità correlate.

CONCLUSIONE

Lo studio condotto ha avuto l'obiettivo di valutare lo stato nutrizionale di pazienti affetti da FC in trattamento con il farmaco modulatore ETI, una classe di farmaci relativamente recente il cui impatto sulla composizione corporea dei pazienti è ancora oggetto di approfondimento scientifico. I risultati dello studio hanno confermato l'importanza di eseguire valutazioni nutrizionali dettagliate per comprendere al meglio lo stato di salute dei pazienti in trattamento con questi farmaci, superando l'approccio tradizionale basato esclusivamente sul BMI.

I dati raccolti evidenziano come, nonostante molti pazienti risultino normopeso secondo il BMI, presentino una composizione corporea alterata, con una distribuzione non ottimale di massa grassa e massa muscolo-scheletrica. Alcuni pazienti classificati come sovrappeso secondo il BMI, ad esempio, hanno mostrato una massa muscolo-scheletrica elevata ed una massa grassa nella norma, dimostrando quanto il solo uso del BMI possa fornire un quadro incompleto e potenzialmente fuorviante della salute nutrizionale di questi soggetti. La BIA e la calorimetria indiretta, due strumenti diagnostici che permettono di valutare rispettivamente la composizione corporea e il REE, si sono rivelati fondamentali per offrire una valutazione più precisa e dettagliata dello stato nutrizionale dei pazienti.

Le Linee Guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024 sottolineano l'importanza di eseguire una valutazione approfondita della composizione corporea nei pazienti con FC, in quanto una massa grassa eccessiva può aggravare il decorso della malattia.

Infatti, un accumulo di massa grassa al di fuori dei range di normalità è associato a una maggiore infiammazione sistemica e ad un peggioramento della funzionalità polmonare, fattori che possono complicare ulteriormente il quadro clinico della fibrosi cistica. Al contrario, la massa muscolo-scheletrica svolge un ruolo cruciale, in quanto correlata positivamente con la funzionalità respiratoria e, di conseguenza, con una migliore qualità della vita nei pazienti FC.

Il mantenimento di una buona quantità di massa muscolo-scheletrica è quindi un obiettivo primario nel trattamento nutrizionale di questi pazienti, come sottolineato dalle stesse linee guida.

Così come fondamentali sono l'HandGrip test, che permette di valutare la forza muscolare, ed una valutazione dettagliata delle abitudini alimentari di questi pazienti.

Un ulteriore risultato dello studio è stato l'evidente necessità di un approccio dietetico personalizzato, basato sui dati emersi dalle valutazioni. La possibilità di identificare con precisione le esigenze nutrizionali di ogni paziente permettono di sviluppare interventi dietetici mirati, capaci di migliorare sia la composizione corporea che la gestione della malattia. In accordo con le linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024, un intervento nutrizionale per i pazienti FC in trattamento con modulatori dovrebbe prevedere una dieta bilanciata, per sostenere il mantenimento o, se necessario, l'aumento della massa muscolo-scheletrica e il mantenimento di una massa grassa nei range di normalità.

Le linee guida sottolineano anche l'importanza di includere fonti proteiche di alta qualità nella dieta quotidiana per favorire il mantenimento della massa magra, così come l'assunzione adeguata di grassi, vitamine e minerali, con particolare

attenzione alle vitamine liposolubili (A, D, E e K) per evitare carenze comuni nei pazienti affetti da FC ^[7]. Anche l'idratazione adeguata e il monitoraggio dei livelli di sodio sono aspetti fondamentali per questi pazienti, poiché la FC altera il bilancio idrosalino ^[7].

In conclusione, lo studio ha raggiunto il suo obiettivo, evidenziando come una valutazione nutrizionale approfondita e individualizzata possa contribuire in modo significativo a migliorare la gestione dei pazienti con FC in trattamento con farmaci modulatori. L'adozione di un'accurata anamnesi alimentare, insieme all'utilizzo di tecniche avanzate di analisi della composizione corporea come la bioimpedenziometria, la calorimetria indiretta e l'HandGrip Strength test, combinate con un approccio dietetico personalizzato, risulta essere la strategia più efficace per supportare la salute e la qualità di vita di questi pazienti, in linea con le raccomandazioni delle linee guida ESPEN-ESPGHAN-ECFS del 2024.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Elborn J. S., Cystic Fibrosis, The Lancet, 2016
- 2) Turk D. et al., ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis, Nutrients, 2016
- 3) Altman K. et al., Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future, Pediatric Pulmonology, 2019
- 4) Soltman S. et al., Body composition in individuals with cystic fibrosis, Journal of Clinical & Translational Endocrinology, 2021
- 5) Bailey J. et al., The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity, Nutrients, 2022
- 6) Bailey J. et al., Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review, Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2020
- 7) M. Wilschanski et al., ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis, 2024
- 8) Ministero della Salute, Linee guida per una corretta prescrizione di alimenti a fini medici speciali erogabili per soggetti con fibrosi cistica, 2019
- 9) Myer H. et al., Cystic Fibrosis: Back to the Basics, Neonatal Network, 2023
- 10) Ong T et al., Cystic Fibrosis: A Review, JAMA, 2023
- 11) Dickinson KM et al., Cystic Fibrosis, Pediatric Review, 2021
- 12) Diab Cáceres L. et al., Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, Med Clin (Barc), 2023
- 13) Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC), Rapporto anno, 2021

- 14) Binetti P. et al., Manuale di nutrizione clinica e scienze dietetiche applicate, 2016
- 15) Fanen P. et al., Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies, Int J Biochem Cell Biol, 2014
- 16) Hanssens LS. et al., CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel?, Cells, 2021
- 17) Drumm ML. et al., Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis, N Engl J Med, 2005
- 18) Comité Nacional de Neumonología et al., Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis, Arch Argent Pediatr, 2021
- 19) Flume P.A. et al., Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines- Pulmonary complications: Hemoptysis and Pneumothorax, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010
- 20) Ramsey B. et al., Impact of sinusitis in cystic fibrosis, J. Allergy Clin. Immunol., 1992
- 21) Girish D Sharma, Cystic Fibrosis, Medscape Reference, 2013
- 22) Bell, S.C. et al., New pharmacological approaches for cystic fibrosis: correctors and potentiators”, The European Respiratory Journal, 2019
- 23) Zemanick, E.T. et al., Impact of CFTR modulator therapy on weight and growth in cystic fibrosis”, Journal of Cystic Fibrosis, 2021
- 24) Southern K.W. et al., Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis, Journal of Cystic Fibrosis, 2023

- 25) Ratjen F. et al., Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017
- 26) Van Goor F. et al., Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009
- 27) Ramsey B.W., et al, A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation, *New England Journal of Medicine*, 2011
- 28) Gramegna A. et al., Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Respiratory Research*, 2023
- 29) Francalanci, M. et al., Nutritional Status and Circulating Levels of Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study and Evaluation of the Effect of CFTR Modulators, *Children* 2023,
- 30) Snowball J.E. et al., A paradigm shift in cystic fibrosis nutritional care: Clinicians' views on the management of patients with overweight and obesity, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023
- 31) Leonard A. et al., Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023
- 32) Cian Greaney et al., What do people with cystic fibrosis eat? Diet quality, macronutrient and micronutrient intakes (compared to recommended guidelines) in adults with cystic fibrosis—A systematic review, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023

- 33) Mouzaki M. et al., Weight increase in people with cystic fibrosis on CFTR modulator therapy is mainly due to increase in fat mass, *Frontiers in Pharmacology*, 2023
- 34) Caley L.R. et al., Body mass index and nutritional intake following Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor modulator therapy in adults with cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023
- 35) Fila L. et al., Elexacaftor- tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis ineligible for clinical trials: a 24-week observational study, *Frontiers in Pharmacology*, 2023
- 36) Frantzen, T. et al., Evolving Nutritional Needs in Cystic Fibrosis, *Life*, 2023
- 37) Sutharsan S. et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry, 2023
- 38) Gaschignard M. et al., Nutritional impact of CFTR modulators in children with cystic fibrosis, *Frontiers in Pediatrics*, 2023
- 39) Daley T.C. et al., Quality of dietary macronutrients is associated with glycemic outcomes in adults with cystic fibrosis, *Frontiers in Nutrition*, 2023
- 40) Leonard A. et al., Nutritional considerations for a new era: A CF foundation position paper, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023
- 41) Gaschignard M. et al., Dietary intake assessment in children with cystic fibrosis using 3-day food diaries: a single-centre study, *Frontiers in Pediatrics*, 2023
- 42) McBennett K.A. et al., Toward a Broader Understanding of Cystic Fibrosis Epidemiology and Its Impact on Clinical Manifestations. *Clinic in Chest Medicine*, 2022

- 43) Konstan M. W. et al., The Impact of Malnutrition on Morbidity and Mortality in Cystic Fibrosis Patients, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003
- 44) Stallings V. A. et al., Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults With Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency, *Journal of the American Dietetic Association*, 2008
- 45) Steinkamp G. et al., Relationship Between Nutritional Status and Lung Function in Cystic Fibrosis: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses from the German CF Quality Assurance (CFQA) Project, *Thorax*, 2002
- 46) Nagy R. et al., BMI and pulmonary function in cystic fibrosis: The impact of nutritional status on respiratory health, *Pediatric Pulmonology*, 2021
- 47) Madde A. et al., Nutritional status and lung function in children with pancreatic-sufficient cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2022
- 48) Stephenson A.L. et al., Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study, *Journal of Clinical Nutrition*, 2013
- 49) Donaldson S.H. et al., A four-week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: Effect on mucociliary clearance and clinical outcomes, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2020
- 50) Farrell P. M. et al., Cystic Fibrosis: Integrating the Latest Evidence-Based Treatment Guidelines, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016
- 51) Campagna G. et al., Registro Italiano Fibrosi Cistica, Report 2017- 2018
- 52) De Boeck K. et al., Progress in therapies for cystic fibrosis, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016

- 53) Quon, B.S. et al., New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2016
- 54) Clancy J.P. et al., CFTR modulator therapies: One size does not fit all, *Gastroenterology*, 2019
- 55) O'Connor C. et al., CFTR amplifiers: Opportunities and challenges in cystic fibrosis drug development, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2020
- 56) Veit G. et al., From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations, *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2020
- 57) Elborn J.S. et al., Cystic fibrosis: A clinical casebook, *Journal of Clinical and Translational Science*, 2020
- 58) McDonald C.M. et al., Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline, *Journal of Academy of Nutrition and Dietetics*, 2021
- 59) Bailey et al., Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2021
- 60) Davies et al., Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2016
- 61) McNamara et al., Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacator combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study, *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019

- 62) Stallings V.A. et al., Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations, *The Journal of Pediatrics*, 2018
- 63) Tonak HA et al., Correlation of hand functionality and grip strengths with anthropometric measurements, *Work*, 2021
- 64) Amaral CA et al., Hand grip strength: Reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil, *Public Library of Science*, 2019
- 65) Zani E.M. et al., Nutritional Care in Children with Cystic Fibrosis, *Nutrients*, 2023
- 66) Franco L.P. et al., Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications, *Nutrition Reviews*, 2016

ALLEGATI:

Figura 1: La Fibrosi Cistica - CDI Centro Diagnostico Italiano)

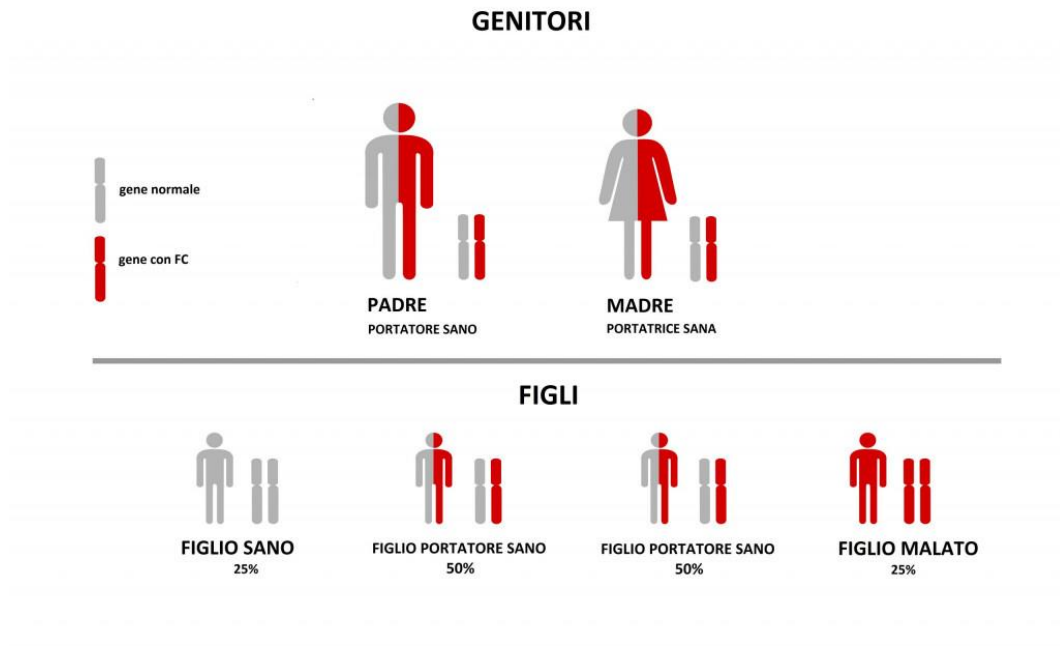
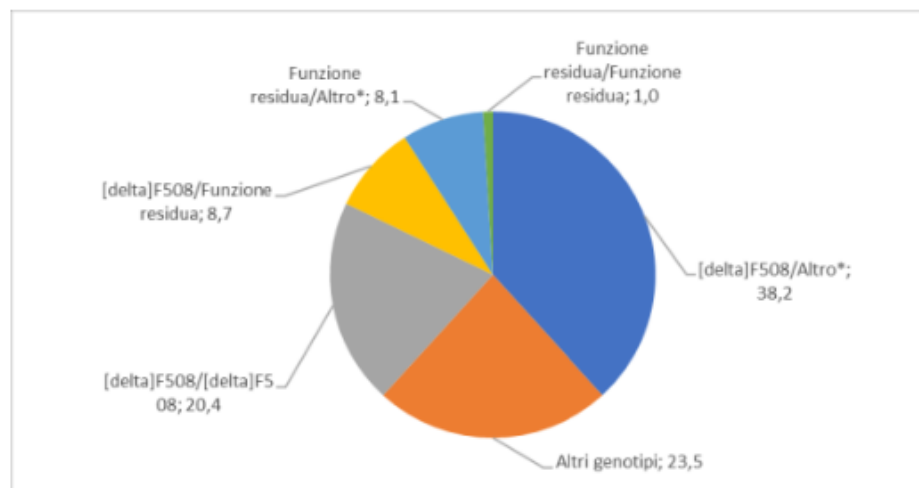


Figura 2: RIFC, rapporto anno 2021



* Altro include tutte le mutazioni non [delta]F508 e funzione residua

Figura 3: Il gene della FC, LIFC

Chromosome 7

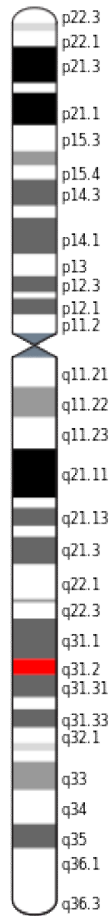


Figura 4: De Boeck K., Lancet Respir Med 2016

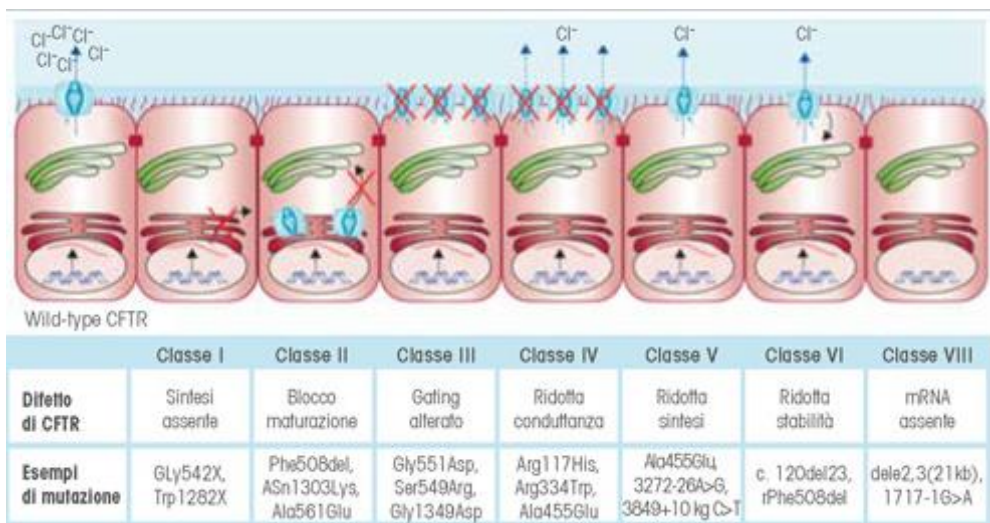


Figura 5: Fibrosi Cistica, patologia multi-sistemica - LIFC

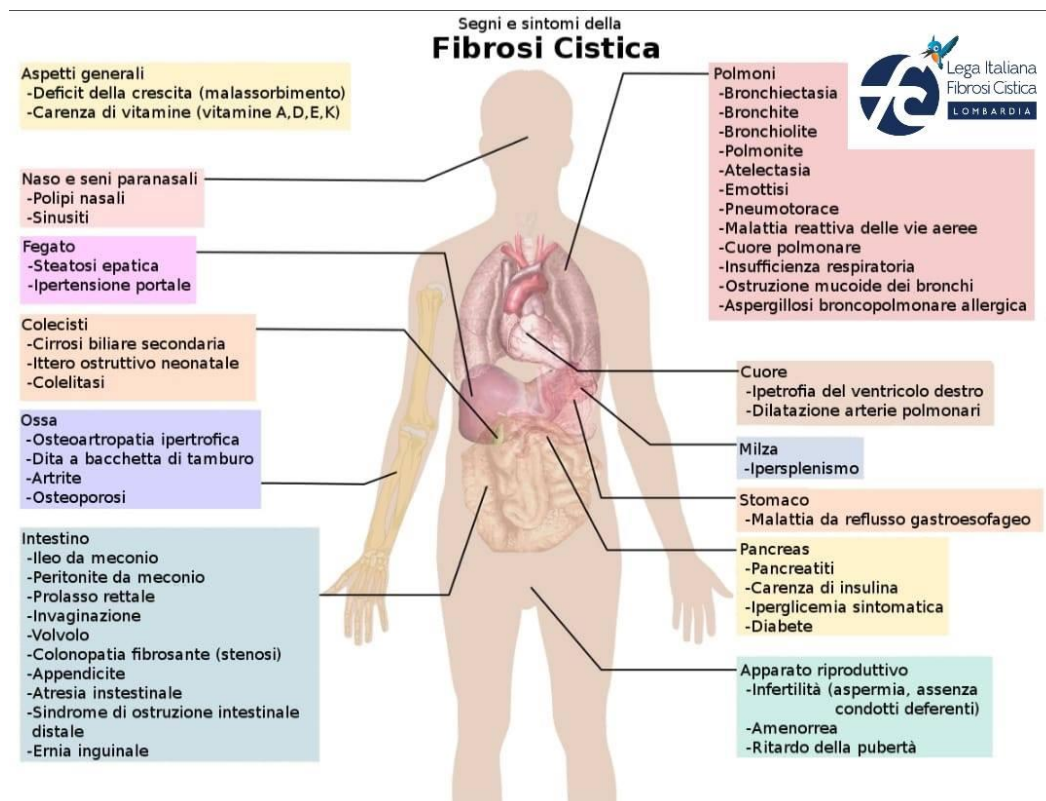


Figura 6: RIFC, rapporto anno 2021

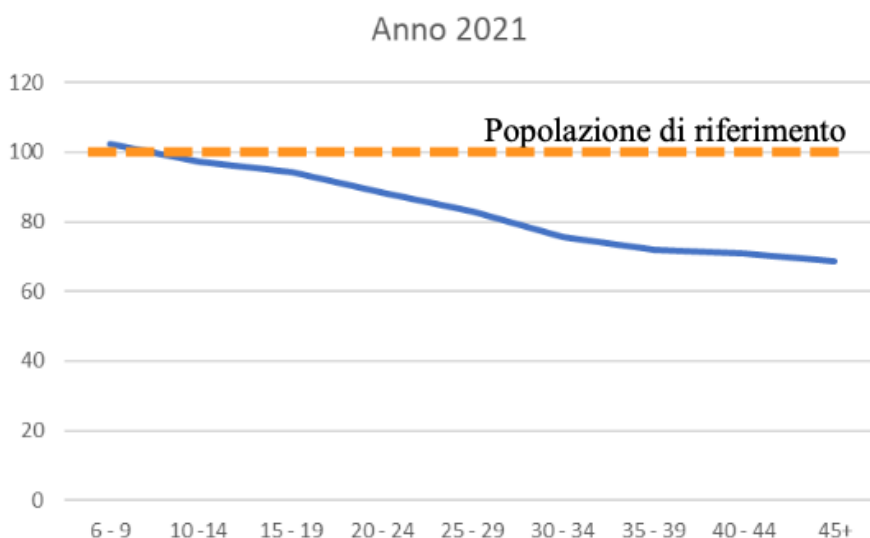


Figura 7: RIFC, rapporto anno 2021

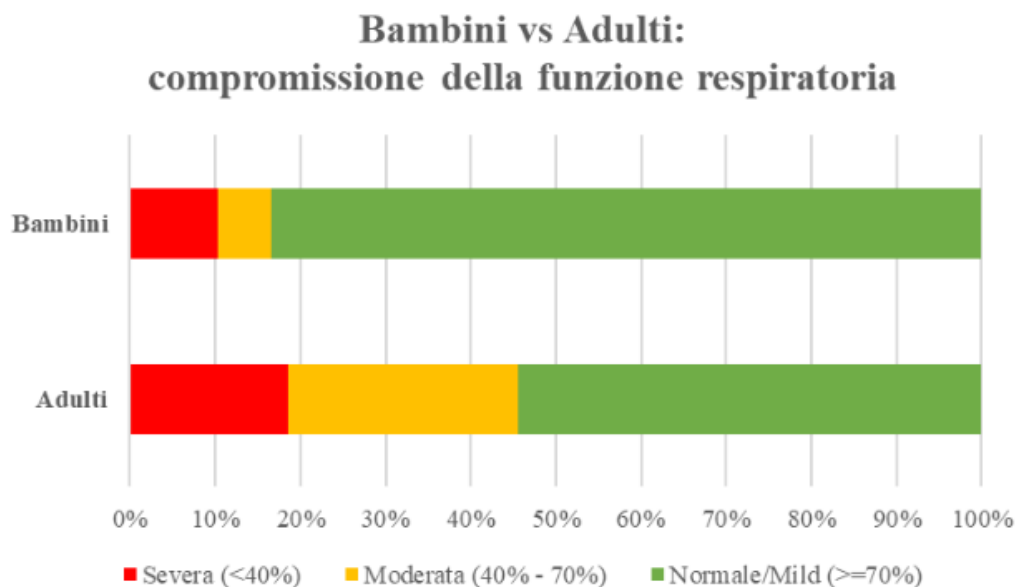


Figura 8: Sodium supplementation, linee guida ESPEN-ESPGHAN, 2024

Table 7
Sodium supplementation.

Age	Sodium supplementation ^a	Detail
Breastfed infants 0–6 months	1–2 mmol per kg/d	For infants at risk of sodium deficiency give salt in small portions throughout the day, diluted in water or fruit juice
For infants with special considerations (see detail, right)	Up to 4 mmol per kg/d	Increase intake for infants living in hot ambient temperatures; or for those with increased fluid loss due to vomiting, fever, diarrhea, or tachypnea; or infants with ostomies
Older children until adulthood	Salty foods, sodium chloride capsules/vials	Supplement in stress situations when excessive sweating is expected (i.e., fever, exercise/sports, hot weather).

^a To convert mol to mg of sodium, chloride, or sodium chloride, multiply mmol by 23, 35, or 58 (the molecular weights of sodium, chloride, and sodium chloride), respectively.

Figura 9: Pancreatic enzyme lipase replacement therapy, ESPEN-ESPGHAN-ECFS, 2024

Table 4
Pancreatic enzyme lipase replacement therapy: consensus guideline.

Age	Suggested supplementation
Infants (up to 12 months)	2000–4000 U lipase/120 mL formula or estimated breast milk intake and approximately 2000 U lipase/gram dietary fat in food
Children 1–4 years	2000–4000 U lipase/gram dietary fat, increasing dose upward as needed (maximum dose 10,000 U lipase/kg/d)
Children >4 years and adults	Consider starting at 500 U lipase/kg/meal, titrating upward to a maximal dose of: - 1000–2500 U lipase/kg per meal, or - 10,000 U lipase/kg/d, or - 2000–4000 U lipase/gram dietary fat taken with all fat-containing meals, snacks and drinks.

Figura 10: Esempio di piano terapeutico di paziente FC afferente al Centro FC dell'AOU delle Marche.

TERAPIA BASE MENSILE RICETTA RIPETIBILE PER 12 MESI

Nome prodotto	Prescrizione
• Creon 10.000 UI	25 cps/die
• Kledax cps	1 cps/die
• Liquigen	30 ml x 2 v/die
• Deursil 300 mg	1 cpr x 2 volte/die
• Lavaggi nasali quotidiani con Lavonase sacche 250 ml	1/die
• Integratori salini tipo Dicoдрal	
• Ventolin puff	2 puff /die
• Atimos puff	2 puff/die
• Rinorex FC	2 fiala/die
• Pulmozyme fiale	2 fiale/die
• Nutrinidrink multi fibre 1-2 flaconi/die	
• Physiomer 1 spruzzo x narice	1-2 volte/die
• Deltacortene cp 25 mg	al bisogno
• Dicoflor 60	1 cp x 2 al bisogno
• Antra 20 mg	1 cp x 2 al bisogno
• Brufen cp 400 mg	1 cp x2 al bisogno
• Contour Next Strisce Reattive Misurazione della Glicemia, 50 Pezzi	1 confezione/mese
• Aghi BD Micro-Fine 0.23x4mm Pentapoint	al bisogno
• WADI 1-4 cp/die	
• Vantobra 1 fiala (170 mg/1,7 ml) somministrata due volte al giorno x 3 mesi.	
• Lantus SoloStar 100 unità/ml: 2 UI/die	
• Lancette glucoject	
• Aghi per penna BD microfine da 4 mm	
• Glucome LX-sensor 2 confezioni da 50	

Figura 11: Piramide alimentare, Fondazione Umberto Veronesi

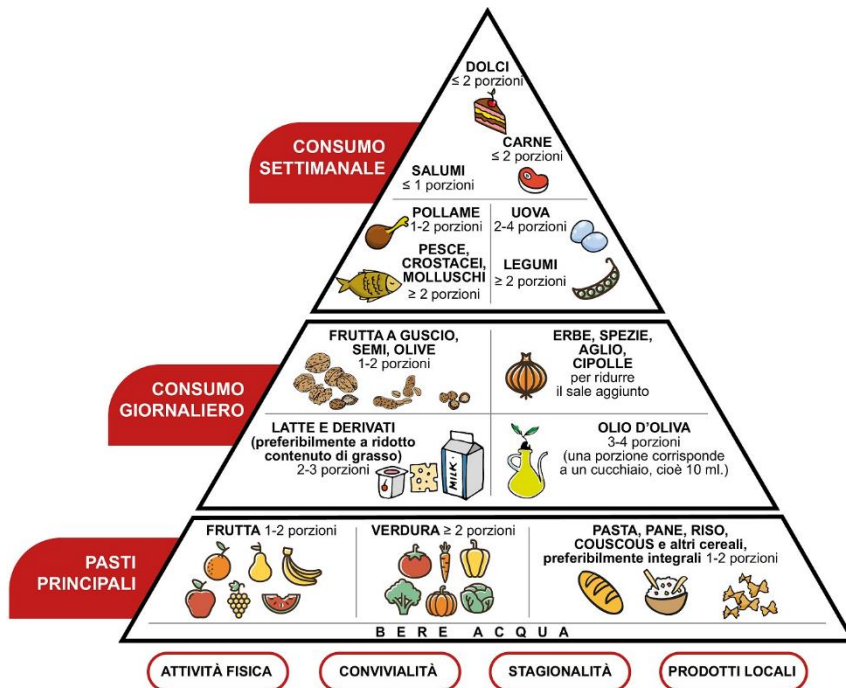
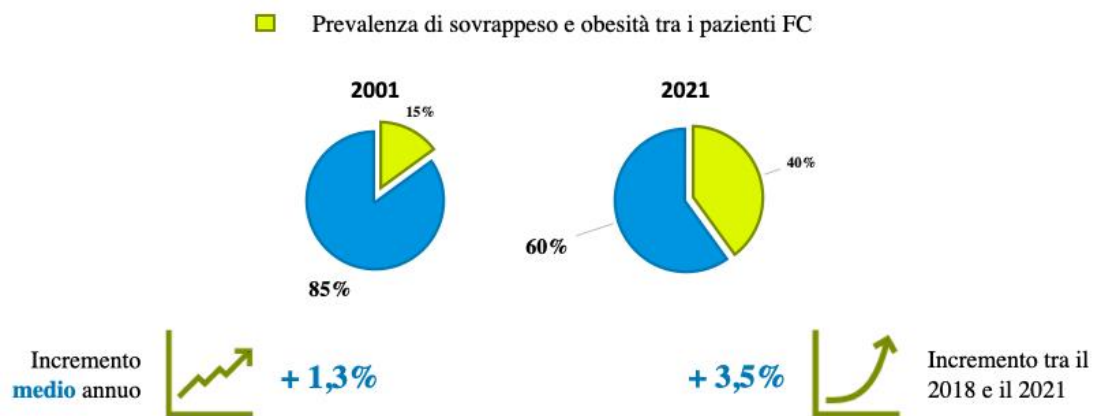


Figura 12: Prevalenza di sovrappeso/obesità, Greaney et al., Journal of Cystic Fibrosis, 2023



RINGRAZIAMENTI:

La stesura di questa tesi rappresenta la conclusione di un percorso intenso e formativo che non avrei mai potuto affrontare da sola. È quindi con grande emozione che desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno sostenuto e accompagnato in questa fase della mia vita, rendendo possibile il raggiungimento di questo importante traguardo.

Un grazie di cuore va alla mia relattrice, la dottoressa Marina Taus, che ho avuto la fortuna di affiancare durante il lungo tirocinio a Torrette e che ho potuto conoscere anche in ambito universitario. La sua professionalità, la sua passione per l'insegnamento e il suo approccio rigoroso ma sempre disponibile, mi hanno permesso di crescere e di imparare moltissimo.

Un altro ringraziamento speciale è dedicato a Veronica, la dietista che mi ha accompagnata nella realizzazione di questo progetto di tesi. Sin dall'inizio, è stata un punto di riferimento costante e prezioso, facendomi sentire sempre sostenuta e mai sola. Il suo affiancamento è stato inestimabile, non solo dal punto di vista professionale, ma anche umano. Mi ha trasmesso la passione per il suo lavoro, con una dedizione che è stata per me grande fonte di ispirazione. Desidero inoltre esprimere un sincero ringraziamento a tutto il personale del Centro di Fibrosi Cistica di Torrette, che mi ha accolto e supportato durante questo progetto. Un ringraziamento particolare va alla dottoressa Benedetta Fabrizzi, responsabile del Centro, che mi ha sempre incoraggiata, anche nei momenti in cui il progetto sembrava essere più grande di me. Grazie per il suo supporto costante e per la sua capacità di farmi vedere le difficoltà come opportunità di crescita.

Un profondo ringraziamento va alla mia famiglia. Grazie di cuore a mamma e babbo, che mi hanno dato l'opportunità di inseguire questa mia passione. Mi avete sempre sostenuta, incoraggiata e spronata a non arrendermi, credendo in me anche quando io stessa facevo fatica a farlo. Grazie per avermi fatto sentire sicura, amata e per avermi insegnato l'importanza della determinazione e del sacrificio. Siete e sarete per sempre il mio porto sicuro, il mio punto di riferimento. Non posso esprimere a parole l'amore e la riconoscenza che provo nei vostri confronti.

Un ringraziamento speciale va ai miei fratelli, Matteo e Tommaso, che, a modo loro, mi hanno sempre fatta sentire amata e protetta. Matteo, grazie perché ci sei sempre stato per me, col tuo modo un po' burbero, ma sicuramente protettivo e forte, mi hai sempre fatta sentire accompagnata e mai sola. Tommaso, grazie per aver travolto le nostre vite con la tua personalità dolce e spumeggiante. Auguro ad entrambi di non perdere mai la vostra luce e di realizzare tutti i vostri sogni.

Grazie ai miei quattro splendidi nonni: Onelia, Antonietta, Quinto e Sergio. Voi siete le mie radici, coloro che mi hanno sempre amata incondizionatamente. Il vostro amore e la vostra presenza costante nella mia vita sono stati un sostegno inestimabile. Grazie per avermi dato l'esempio di cosa significa affrontare la vita con amore, coraggio e perseveranza.

Un capitolo speciale nei miei ringraziamenti lo riservo ai miei amici. Insieme abbiamo condiviso momenti indimenticabili, spensierati, ma anche i momenti più difficili, che siamo riusciti a superare sempre insieme. Ognuno di voi ha avuto un ruolo speciale nel rendere questi anni un'esperienza unica e irripetibile. La vostra amicizia è stata e sarà per sempre un pilastro fondamentale nella mia vita.

Un ringraziamento particolare va alle mie carissime amiche Angelica ed Eleonora. Grazie ad Angi, che per prima mi ha spronata a provare il test di ammissione a dietistica. Sei stata la persona che ha creduto in me anche quando io avevo dei dubbi, e per questo ti sarò sempre grata. Abbiamo condiviso tante esperienze, superato momenti difficili e gioito insieme per le nostre conquiste. Sei una delle persone più spettacolari che io conosca e mi sento infinitamente fortunata ad averti incontrata.

Grazie ad Ele, da sempre la compagna delle mille avventure. Grazie perché ci sei sempre per me, perché mi sopporti anche quando divento pesante e logorroica, perché mi ascolti anche quando hai le tue cose per la testa, per le innumerevoli esperienze fatte insieme e per quelle che verranno. È impagabile essere consapevole di avere una persona meravigliosa come te nella mia vita.

Infine, un grazie speciale a me stessa. Per non aver mai smesso di credere nei miei sogni, per la tenacia con cui ho affrontato ogni sfida e per la passione che mi ha guidata lungo questo percorso. Con dedizione e diligenza, ho intrapreso questo cammino, e ora spero che mi conduca a diventare una professionista all'altezza delle aspettative, capace di offrire il meglio ai miei futuri pazienti. Questo traguardo è solo l'inizio di un nuovo meraviglioso viaggio.