



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
Presidente: Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**CARATTERISTICHE DIETETICHE, OUTCOMES NUTRIZIONALI E
COMPETENZE IN UNA COORTE DI PAZIENTI ADULTI CON MALATTIA
METABOLICA EREDITARIA AL MOMENTO DELLA TRANSIZIONE**

Relatore

Ch.mo prof. Paolo Spinella

Correlatori

Dott.ssa Ilaria Fasan, Dott. Nicola Vitturi

Laureanda

Giada Zanella

Anno accademico 2021-2022

INDICE

ABSTRACT.....	3
CAPITOLO 1. INTRODUZIONE	5
1.1 Le Malattie Metaboliche Ereditarie	5
1.2 Diagnosi.....	6
1.3 Clinica	6
CAPITOLO 2. DIETOTERAPIA	8
2.1 La dietoterapia nelle principali Malattie Metaboliche Ereditarie	8
2.1.1 Disordini Del Ciclo Dell’Urea	8
2.1.2 Glicogenosi	10
2.1.3 Fruttosemie	12
2.1 Dieta d’emergenza	14
CAPITOLO 3. LA TRANSIZIONE.....	16
3.1 La transizione nelle patologie croniche e specificità nei pazienti metabolici	16
3.1 L’educazione alimentare nei pazienti con Malattie Metaboliche Ereditarie.....	21
CAPITOLO 4. OBIETTIVI DELLO STUDIO	24
CAPITOLO 5. PAZIENTI, STRUMENTI E METODI.....	25
5.1 I pazienti.....	25
5.2 Dati nutrizionali.....	25
5.3 Dati antropometrici	26
5.4 Dati sul questionario	27
6.1 Caratteristiche del campione	29
6.2 Dati nutrizionali.....	29
6.2.1 Dati generali.....	29
6.2.2 Dati relativi alle Glicogenosi	31
6.2.3 Dismetabolismi Proteici	32

6.3 Dati relativi all'intervento dietoterapico	33
6.4 Dati antropometrici	34
6.5 Questionario sulla transizione	35
CAPITOLO 7. DISCUSSIONE	44
CAPITOLO 8. CONCLUSIONI	46
APPENDICE/ALLEGATI	48
BIBLIOGRAFIA	62

ABSTRACT

INTRODUZIONE

L'attuale capacità diagnostica delle Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) e le maggiori opzioni terapeutiche consentono a un numero crescente di pazienti di raggiungere l'età adulta. L'istituzione di centri specialistici per la cura del paziente adulto con MME ha permesso la transizione dei pazienti dal setting pediatrico. L'obiettivo dello studio è indagare i cambiamenti della dietoterapia e degli outcomes nutrizionali, dopo la prima valutazione nutrizionale di presa in carico.

METODI E PAZIENTI

Sono stati valutati i soggetti afferenti all'ambulatorio Multidisciplinare per adulti con MME dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Attraverso l'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche e la somministrazione di un questionario, lo studio ha indagato i cambiamenti negli intake dietetici e dei parametri antropometrici dopo il primo intervento nutrizionale (V1), l'autonomia e le conoscenze relative alla dietoterapia.

RISULTATI

Il campione è composto da 55 pazienti (27F, 28M), con età media a V1 di 29 anni (range 18-49). Le patologie più prevalenti sono Disturbi del Ciclo dell'Urea (25%), Glicogenosi (20%), Acidurie Organiche (9%), Fruttosemia (11%). Dopo V1, la media del BMI (kg/mq) varia da 23.5 ± 4.0 a $23,8 \pm 4,2$ l'energia media (kcal/kg/die) da $26.1 \pm 11,0$ a $26,9 \pm 6,3$. A V1 la valutazione nutrizionale ha compreso anche la BIA in 39 % del campione. L'intervento nutrizionale è consistito in: educazione alimentare per il 100% del campione, modifica dello schema dietetico grammatto per il 38%, aumento della varietà alimentare (talvolta con sistema di equivalenti) per il 24%. Del 47% del campione che ha risposto al questionario, il 35% non è autonomo nella gestione della dieta, il 50% dichiara di conoscere le complicanze nutrizionali ed il 71% la dieta di emergenza.

DISCUSSIONE

Dopo il primo intervento dietetico, non si rilevano sostanziali modifiche degli intake nutrizionali o dello stato nutrizionale. L'intervento dietetico maggiormente utilizzato nel

nostro campione è l'educazione nutrizionale, per favorire l'autonomia e la varietà alimentare. Nonostante la presa in carico nutrizionale, le conoscenze dichiarate dai pazienti circa la dieta risultano ancora parziali, così come l'autonomia nella gestione della dietoterapia.

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

1.1 Le Malattie Metaboliche Ereditarie

Le Malattie Metaboliche Ereditarie (MME) sono un gruppo di patologie genetiche causate da deficit enzimatici, che determinano l'accumulo di metaboliti e la carenza di substrati energetici e strutturali. La maggior parte delle MME si trasmette per via autosomica recessiva, i deficit enzimatici sono causati da alterazioni a livello genetico, che alterano la produzione di specifici enzimi, di conseguenza la cellula funziona in maniera anomala. La genetica può inoltre, indicare la gravità della malattia e quindi il trattamento più adeguato. Si conoscono ad oggi 1250 tipi di Malattie Metaboliche Ereditarie e si stima che in Italia un nato ogni 500 sia affetto da una di queste patologie [1]. Questi disordini congeniti possono interessare le vie metaboliche del catabolismo di tutti i macronutrienti. Le principali sono:

-Le Malattie Metaboliche Ereditarie del Metabolismo Proteico, suddivise in Amminoacidopatie, Acidemie Organiche e Difetti del Ciclo dell'Urea,

-Le Malattie Metaboliche Ereditarie del Metabolismo Glucidico, come le Glicogenosi, la Fruttosemia e la Galattosemia,

-Le Malattie Metaboliche Ereditarie del Metabolismo Lipidico, come i Difetti della Beta Ossidazione degli Acidi Grassi e i Difetti primitivi di Carnitina.

L'accumulo dei metaboliti che si sviluppa a causa dell'impossibilità di metabolizzarli, può portare a gravi danni da intossicazione acuta o cronica, che colpiscono diversi apparati come il fegato, i muscoli, il rene e il sistema nervoso centrale. Le complicanze possono impattare notevolmente sulla prognosi dei pazienti, con conseguenze importanti come l'arresto della crescita, l'intolleranza all'esercizio fisico, atrofia muscolare, edema cerebrale, danni diffusi cerebrali che possono portare anche alla perdita di vista, udito e coordinazione motoria. In alcuni casi i danni dati da intossicazione possono diventare permanenti e impattare notevolmente sulla vita dei pazienti. Da qui si comprende l'importanza di un trattamento tempestivo e adeguato al fine di evitare le possibili conseguenze negative sulla salute. Il trattamento cardine per queste patologie è la dietoterapia, oltre all'utilizzo di farmaci specifici, che si basa sulla limitazione della sostanza che non viene catabolizzata dall'organismo e dal rifornimento di tutte quelle

sostanze che invece, risultano carenti e sono necessarie per il corretto accrescimento e funzionamento dell'individuo stesso.

1.2 Diagnosi

La diagnosi delle MME si basa sugli screening neonatali, che permettono un riconoscimento tempestivo delle patologie. In Italia lo screening neonatale si effettua per 47 Malattie Metaboliche Ereditarie, che comprendono le Aminoacidemie, le Acidurie Organiche, i Difetti degli acidi grassi e le Malattie Lisosomiali. Nelle prime 48-72 ore di vita per tutti i neonati a termine viene prelevato del sangue dal tallone, che viene successivamente inviato ad un centro analisi tramite un cartoncino particolare, il cosiddetto spot. Nel caso in cui il test dovesse risultare positivo, verranno effettuati ulteriori test di conferma diagnostica, come il test del sangue, delle urine e anche genetici. Il test di screening per le Malattie Metaboliche Ereditarie è stato reso obbligatorio dal 2016, questo permette una migliore qualità di vita futura per i bambini, poiché il trattamento delle patologie prima della loro manifestazione permette una diminuzione delle complicanze a lungo termine. Questo screening oltre ad essere obbligatorio, è anche un diritto per tutti i neonati e viene eseguito presso il punto nascita, cercando di anticipare i possibili sintomi delle patologie MME. In Italia è presente, inoltre, il programma di Screening Neonatali Esteso o Allargato, che attraverso l'utilizzo della spettrometria di massa permette il riconoscimento di un maggior numero di MME. Le Malattie Metaboliche Ereditarie sono state inserite nei LEA, i Livelli Essenziali di Assistenza, questo permette una presa in carico del paziente da parte dei centri di riferimento per una migliore gestione di queste patologie. Per le malattie che non sono comprese dal Test di Screening, la diagnosi si effettua attraverso la clinica.

1.3 Clinica

Queste patologie possono manifestarsi già nelle prime ore di vita dei neonati e senza un trattamento tempestivo possono portare il neonato anche alla morte o al coma. In altri casi invece, la malattia si manifesta durante lo svezzamento, con l'introduzione di nuovi cibi che non vengono metabolizzati. Nei neonati la manifestazione tipica è l'intossicazione, dovuta dall'accumulo del metabolita che l'organismo non riesce a catabolizzare a causa della carenza degli enzimi specifici.

Alcune di queste patologie possono manifestarsi con l'introduzione di nuovi cibi, nei divezzi la manifestazione più tipica di queste patologie è il rifiuto del cibo, possono verificarsi anche altri sintomi, che spesso sono aspecifici e difficili quindi da ricondurre ad una Malattia Metabolica Ereditaria, questi ultimi possono essere letargia, inappetenza, vomito, afasia...

Le manifestazioni cliniche delle patologie possono impattare notevolmente sullo sviluppo sia neurologico che staturponderale del bambino, se non trattate tempestivamente. Poiché infatti, i metaboliti che si accumulano risultano tossici per il nostro organismo e possono impattare su molti organi come il cuore, il fegato, i reni e il sistema nervoso centrale. Oltre a ciò, queste patologie comportano anche un deficit di substrati energetici o strutturali che impediscono una corretta crescita o un fisiologico funzionamento dell'organismo.

Anche nei pazienti trattati possono verificarsi degli episodi di scompenso della patologia, causati da diverse circostanze, nelle quali il paziente non riesce ad alimentarsi, come digiuni, stress, malattie influenzali, ecc. che provocano così un'alterazione dello stato di equilibrio tra catabolismo e anabolismo. Di fondamentale importanza è la dieta di emergenza in quelle patologie che possono provocare uno scompenso acuto, a causa di livelli elevati dei metaboliti nel sangue. Questa dieta si basa sull'eliminazione temporanea dei nutrienti che non vengono catabolizzati dal paziente, successivamente vengono poi reinseriti gradualmente, una volta passata la fase acuta. Alcune patologie non presentano manifestazioni acute, ma possono rilevarsi nel sangue degli elevati livelli di metaboliti che nel lungo termine possono portare a gravi conseguenze, per questo vengono utilizzate delle diete "wash out", con lo scopo di riportare i livelli ematici all'interno dei range di normalità.

CAPITOLO 2. DIETOTERAPIA

La dietoterapia nei pazienti con MME si basa sulla limitazione dei metaboliti potenzialmente tossici e sul fornimento dei substrati carenti, che non si formano in maniera sufficiente a causa della carenza enzimatica. Molti pazienti con queste patologie necessitano di seguire la dietoterapia fin dai primi giorni di vita. Le diete di questi pazienti spesso si basano su schemi dietetici con alimenti grammati, poiché un'eccessiva quantità di nutrienti che non vengono catabolizzati può portare a un aumento dei metaboliti a livello ematico con conseguente possibile intossicazione. L'adesione alla dietoterapia è di fondamentale importanza per poter ridurre il più possibile gli episodi di scompenso, che spesso portano all'ospedalizzazione. In queste diete è necessario dare un supporto, oltre agli alimenti naturali, tramite l'utilizzo di integratori specifici che garantiscono il raggiungimento dei fabbisogni. La dietoterapia si evolve lungo la vita del paziente e se nel centro pediatrico è principalmente gestita dalla famiglia tramite l'utilizzo di schemi dietetici, nell'adulto si punta maggiormente all'indipendenza nella gestione della dietoterapia tramite l'educazione alimentare. Gli obiettivi della dietoterapia in tutte le MME sono quelli di garantire i nutrienti necessari per le attività dell'organismo, stimolare l'anabolismo e fornire la dose tollerata dei nutrienti potenzialmente tossici.

2.1 La dietoterapia nelle principali Malattie Metaboliche Ereditarie

Le principali patologie che sono presenti nel campione preso in considerazione dallo studio sono: Disordini Del Ciclo Dell'Urea, le Glicogenosi e le Fruttosemie.

2.1.1 Disordini Del Ciclo Dell'Urea

Le patologie dei Disordini Del Ciclo dell'Urea sono delle patologie genetiche determinate dalla carenza degli enzimi deputati alla trasformazione dell'ammonio in urea. Queste patologie determinano l'accumulo dell'ammonio, che può portare ad episodi di iperammoniemia che a loro volta possono comportare gravi danni neurologici anche permanenti e possono risultare anche letali. La dietoterapia di queste patologie si basa sulla restrizione proteica, per prevenire le possibili intossicazioni acute. Nonostante ciò, è comunque indispensabile coprire i fabbisogni proteici per evitare la malnutrizione proteica, che rappresenta una possibile complicanza del trattamento dietetico. La

malnutrizione proteica si manifesta con perdita di capelli, scarsa crescita e rash cutanei, queste sono conseguenze reversibili se viene instaurato un trattamento dietetico che soddisfa i fabbisogni proteici del paziente.

La dietoterapia si basa sulla dieta ipoproteica, nella quale vi è una riduzione dell'apporto di proteine rispetto alla popolazione generale, la prescrizione proteica si basa sui "Safe Levels of Protein Intake" della WHO/FAO 2007 [Tabella 2.1] che determinano il fabbisogno proteico minimo da soddisfare per non incorrere nella malnutrizione proteica e per permettere la crescita nei bambini [2].

Tabella 2.1 "Safe Levels of Protein Intake" WHO/FAO 2007

ETA' (anni)	2007 SAFE LEVELS WHO/FAO/ONU g/kg
0-1 mese	1,77
1-2 mesi	1,5
2-3 mesi	1,36
5-6 mesi	1,14
1	1,14
2	0,97
3	0,90
4	0,86
5	0,85
6	0,89
7	0,91
8	0,92
9	0,92
10	0,91

Inoltre, il fabbisogno proteico viene sempre personalizzato sulla base di numerose variabili come l'età, il sesso, la crescita, l'attività fisica, ecc. Per permettere la copertura di adeguati fabbisogni proteici e per non incorrere nel rischio di scompenso della patologia si tende a mediare tra le fonti animali e quelle vegetali di proteine, solitamente nei centri italiani si tende a favorire fonti proteiche quali i latticini e i legumi, in questo modo si trova un compromesso tra le proteine presenti nei latticini ad alto valore biologico e quelle vegetali che presentano degli aminoacidi limitanti, che potrebbero limitare la sintesi proteica. Nel caso in cui l'assunzione tramite alimenti naturali non sia sufficiente a soddisfare i fabbisogni proteici è necessario ricorrere alla supplementazione di proteine artificiali tramite l'utilizzo di specifici integratori, specialmente nel caso in cui il paziente

utilizzi farmaci come il Fenilbutirrato in concomitanza. Inoltre, in queste diete vengono utilizzati i prodotti a proteici per poter soddisfare il fabbisogno calorico, questi alimenti possono essere naturalmente privi di proteine come l'olio d'oliva, il miele, la frutta oppure possono essere alimenti lavorati dall'industria come i cereali e i dolci a proteici. Successivamente per poter soddisfare gli apporti di micronutrienti, che spesso in questi pazienti risultano carenti, vengono utilizzati degli integratori specifici per patologia di vitamine e minerali.

La dieta risulta così composta da fonti di cereali a proteici, secondi piatti grammati e l'utilizzo di integratori specifici di proteine sintetiche e di vitamine e minerali per garantire il raggiungimento dei fabbisogni.

2.1.2 Glicogenosi

Le Glicogenosi sono un gruppo di patologie che coinvolgono il metabolismo dei carboidrati e riguardano in maniera specifica l'utilizzo del glicogeno nella via metabolica della glicogenolisi, che è la via deputata alla degradazione del glicogeno in glucosio. A seconda di quale enzima viene alterato dalla mutazione genetica, esistono 11 tipologie di Glicogenosi [**Tabella 2.2**], che vengono anche suddivise in base alla sintomatologia che causano ai pazienti. Le Glicogenosi tipo 1, 3, 6, 9 e 11 sono di tipo epatico e possono dare ipoglicemie, tremori, pallore, iperlattacidemia, ipertrigliceridemia e obesità centrale, dovuti dall'accumulo di glicogeno che una volta stoccato nel fegato non è più in grado di essere catabolizzato in glicogeno, attraverso il fenomeno della glicogenolisi. Le Glicogenosi tipo 2, 3, 4, 5 e 7 sono di tipo muscolare e possono dare crampi, dolori muscolari e cardiomiopatia. Il trattamento dietetico delle Glicogenosi si basa sul favorire un buon andamento glicemico, infatti, queste patologie causano una ridotta tolleranza al digiuno, tale da causare ipoglicemie severe e complicanze renali ed epatiche importanti nel lungo termine. La via metabolica della glicogenolisi viene attivata subito dopo l'esaurimento della glicolisi, a soli 3 ore dal pasto principale.

Tabella 2.2 Tipologie di Glicogenosi

Tipo	Enzima	Organi coinvolti
0	Glycogen synthase	Fegato
I a	Glucose-6-phosphatase	Fegato-rene
I b	G-6-translocase	
II	Acid maltase	Muscolo
III	Debrancher	Fegato/muscolo
IV	Brancher	Fegato cuore
V	Phosphorylase	Muscolo
VI	Phosphorylase	Fegato
VII	PFK-1	Muscolo
IX	Phosphorylase kinase	Fegato
XII	GLUT2	Fegato-rene

Il trattamento dietetico nelle due tipologie principali di Glicogenosi è diverso, la forma che colpisce il fegato è quella più grave, poiché altera i meccanismi di omeostati glucidica e di conseguenza la capacità da parte del fegato di regolare le glicemie sanguigne. La forma muscolare, invece, è meno grave e la caratteristica principale è l'intolleranza all'esercizio fisico. La dietoterapia ha quindi come obiettivo quello di mantenere un buon controllo glicemico ed evitare l'ipertrigliceridemia e l'iperlattacidemia. Spesso viene consigliato ai pazienti l'utilizzo di un Holter glicemico, che ha il vantaggio di controllare le glicemie in maniera continua nell'arco della giornata. L'Holter è uno strumento formato da un sistema di monitoraggio sottocutaneo dotato di sensore e di un monitor esterno, il vantaggio principale è quello di poter monitorare le glicemie e il loro andamento nell'arco della giornata, ma in questo modo si induce una compliance forzata nel paziente. La dieta è sempre personalizzata in base al paziente e tiene in considerazione le caratteristiche principali come sesso, età, peso per poter stimare il fabbisogno calorico.

In base al fabbisogno calorico vengono frazionati i pasti, che devono essere somministrati in maniera rigorosa ogni tre ore nell'arco della giornata e possibilmente isoglicidici, in

modo da favorire un buon controllo glicemico. La dieta contiene circa un 65-70% di carboidrati complessi rispetto alle calorie totali stimate, il paziente va educato a preferire come fonte glucidica i carboidrati complessi che garantiscono un miglior profilo glicemico, evitando il più possibile gli alimenti ricchi di zuccheri semplici che possono dare iperglicemie e successivamente ipoglicemie. Rispetto alla quantità di carboidrati complessi calcolati nella dieta circa metà proviene da alimenti naturali, l'altra metà da maizena o maltodestrine che vanno somministrati ad un'ora dai pasti principali, con lo scopo di prevenire le ipoglicemie.

La maizena può essere assunta dopo l'anno di vita del paziente e permette di controllare le glicemie, va somministrata cruda in acqua in rapporto maizena/acqua 1:2. L'alimentazione va supportata anche in orario notturno, sempre con lo scopo di prevenire le ipoglicemie, per questo nell'arco della notte i pazienti devono comunque effettuare degli spuntini a base di maizena o maltodestrine. Nel lattante e nel divezzo i pasti notturni vanno effettuati ogni 3 ore, nel paziente adulto anche ogni 6 ore sempre seguendo la tolleranza al paziente ai digiuni.

In alcuni centri di cura viene utilizzato il sondino naso gastrico per garantire l'alimentazione notturna, in questo modo vi è la certezza assoluta che il paziente non andrà in ipoglicemia e si alimenterà in maniera costante, d'altro canto la maizena rappresenta però un trattamento meno invasivo per la somministrazione dei pasti, ma è sempre presente il rischio di non svegliarsi di notte per l'assunzione dell'integratore. Questa dietoterapia risulta molto difficile per i pazienti e spesso c'è una scarsa compliance, dovuta dalla rigidità delle porzioni e degli orari dei pasti che i pazienti sono costretti ad osservare in maniera rigorosa.

2.1.3 Fruttosemie

La Fruttosemia è una patologia del metabolismo dei carboidrati, come le Glicogenosi, è causata dalla carenza dell'enzima aldolasi B, questo enzima permetta la conversione del fruttosio-1-fosfato in piruvato. L'impossibilità di poter formare piruvato, a causa della carenza dell'enzima deputato a tale reazione, determina l'accumulo di fruttosio-1-fosfato che a sua volta inibisce le vie metaboliche della gluconeogenesi e glicogenolisi, con conseguente accumulo del metabolita nel fegato. Questa patologia non

è inserita all'interno dello screening neonatale e la diagnosi è possibile solo dopo l'introduzione di cibi contenenti fruttosio. Solitamente nei bambini divezzi si sviluppano sintomi come disturbi metabolici (ipoglicemia, acidosi lattica) e sintomi clinici (nausea, vomito, ritardo di crescita) dopo l'introduzione delle pappe con lo svezzamento. La sintomatologia più importante è l'epatopatia acuta e l'ipoglicemia che possono nuocere in maniera grave la salute del paziente stesso. La Fruttosemia si manifesta prevalentemente durante lo svezzamento de bambino, il quale sviluppa molto spesso un'avversione importante ai cibi dolci, spesso è proprio questa avversione che porta poi alla diagnosi finale di MME.

La dietoterapia si basa sull'esclusione di tutti i cibi naturali e industriali che contengono fruttosio, uno zucchero monosaccaride, cioè composto da una unità, ed è uno zucchero naturale presente nella frutta, verdura e miele. Dall'industria alimentare vengono utilizzati i dolcificanti come sucralosio, mannitolo, maltitolo, isomaltosio che vengono convertiti in fruttosio dall'organismo. Dall'alimentazione quotidiana va evitato anche il saccarosio, il cosiddetto zucchero da tavola, poiché formato da fruttosio e glucosio. Il paziente e la famiglia vengono istruiti a leggere con attenzione le etichette per poter identificare gli additivi contenenti fruttosio. Si raccomanda attenzione anche ai farmaci, soprattutto quelli specifici per i bambini che spesso contengono fruttosio per nascondere il gusto dei farmaci, agli sciroppi e ai dentifrici. L'apporto giornaliero di fruttosio non deve superare i 2g al giorno, per questo gli alimenti che i pazienti possono mangiare sono: cereali e farine raffinati, vanno evitati i cereali integrali, latte e latticini bianchi senza zuccheri aggiunti, biscotti e dolci solo con ingredienti permessi, per questo solitamente si consiglia di prepararli a casa, vanno evitati frutta, verdura e legumi, vanno escluse le carni trasformate addizionate di saccarosio e le preparazioni a base di pesce già pronte, evitare condimenti confezionati come maionese, ketchup, salse pronte e succo di limone e aceto, evitare alcuni semi come i semi di zucca, di girasole, le erbe aromatiche fresche o secche e lo zenzero, vanno escluse dalla dieta le bevande in bottiglia e alla spina, come acqua tonica, birra, vino, succhi di frutta, preparazioni istantanee zuccherate solubili, possono essere consumati i polioli (eritrolo, xilitolo, lattitolo), glucosio, destrosio, maltosio, stevia pura.

A causa di questa dieta povera di fibre e micronutrienti, spesso viene consigliato ai pazienti l'utilizzo di integratori multivitaminici per evitare le possibili carenze dovute dalla dietoterapia restrittiva.

2.1 Dieta d'emergenza

La dieta d'emergenza è un regime dietetico particolare da attuare nel caso di rischio di scompenso metabolico o di ipoglicemia delle MME. I sintomi dello scompenso metabolico variano da paziente a paziente e alcune volte possono presentarsi in maniera subdola. I sintomi più comuni sono letargia, inappetenza, pallore e spossatezza e solitamente sono causati dall'impossibilità del paziente di assumere la dieta abituale, come infezioni, vomito, diarrea, interventi chirurgici, ecc. che provocano così uno stato di catabolismo dell'organismo ed un possibile rischio di intossicazione del paziente. Lo scompenso metabolico della patologia rappresenta quindi un momento critico e di assoluta necessità per la salute del paziente stesso. L'obiettivo della dieta d'emergenza è quello di mantenere il fabbisogno calorico ed evitare il digiuno, in modo da convertire il catabolismo e ridurre o evitare il rischio di intossicazione e di sviluppo di metaboliti tossici. Questa dieta può essere intrapresa già a domicilio dai primi segnali di catabolismo e costituisce un piano dietetico temporaneo, della durata di al massimo 24-48 ore. Successivamente il paziente può procedere alla graduale reintroduzione della dietoterapia abituale. La dieta d'emergenza a domicilio si basa sull'utilizzo di acqua e maltodestrine, queste ultime risultano particolarmente adatte per coprire i fabbisogni calorici, poiché sono costituite da carboidrati e si dissolvono facilmente in acqua. Per la dieta d'emergenza il fabbisogno calorico è stimato del 100- 130% rispetto del fabbisogno basale del paziente, in modo da prevenire o convertire il catabolismo, l'intake proteico è invece azzerato. L'apporto di acqua e maltodestrine si basano sui fabbisogni dei pazienti pediatrici e adulti,

-il fabbisogno idrico: sotto l'anno 150ml/Kg, da 1 a 2 anni 1200ml/day, oltre i 2 anni per i primi 10Kg: 100ml/Kg, dai 10 ai 20Kg +50ml/Kg, oltre i 20Kg +25ml/Kg [3]

-la percentuale di maltodestrine: sotto l'anno 10-15%, da 1 a 2 anni 15%, da 2 a 6 anni 20%, da 6 a 10 anni 20-25%, oltre i 10 anni 25-30% [4]

Una volta terminate le 24-48 ore, per evitare il rischio di catabolismo proteico il regime d'emergenza va sciolto e il paziente può reinserire gradualmente la quota proteica, seguendo con gradualità 1/3 nel primo giorno e 2/3 delle proteine totali oppure $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$ e $\frac{3}{4}$ in successione giornaliera fino al raggiungimento della quota proteica prevista a regime ordinario dalla dietoterapia.

In alcuni pazienti affetti da patologie come Leucinosi o Glutarico Aciduria tipo 1, oltre all'utilizzo di acqua e maltodestrine vengono utilizzati in aggiunta le proteine sintetiche prive di aminoacidi ramificati, per il trattamento della Leucinosi o miscele specifiche per la Glutarico Aciduria tipo 1, per rimuovere gli aminoacidi o gli acidi presenti in eccesso a livello ematico.

Esistono inoltre, alcune patologie che non danno scompensi acuti, ma che possono comunque presentare dei livelli ematici di metaboliti tossici fuori dai range necessari per mantenere lo stato di salute dei pazienti. In queste patologie non sono previste delle diete d'emergenza, ma vengono comunque attuate le diete "wash out" per riportare i marker ematici ai livelli di normalità. Un esempio è la Fenilchetonuria, che non porta a intossicazione o scompensi acuti, ma se non trattata i metaboliti potenzialmente tossici possono alterare lo sviluppo motorio e intellettuale del paziente, anche in maniera irreversibile.

Una volta attuata la dieta d'emergenza, nel caso in cui quest'ultima non sia sufficiente ad alleviare i sintomi di scompenso, è necessario che il paziente venga trattato tempestivamente in ospedale, dove riceverà la nutrizione artificiale per via parenterale, con somministrazione di glucosata al 10% ed eventuale somministrazione di insulina se è presente simultaneamente un'intolleranza glucidica. La nutrizione artificiale garantisce la copertura dei fabbisogni e inibisce il catabolismo, inoltre vengono utilizzati farmaci come il sodio benzoato e bicarbonati con lo scopo di ridurre l'intossicazione e detossificare l'iperammoniemia. Nei casi più gravi può essere necessario ricorrere alla dialisi per detossificare l'organismo da elevati livelli di ammonio.

CAPITOLO 3. LA TRANSIZIONE

La transizione è il passaggio di cure dal centro pediatrico al nuovo centro per adulti. Questo passaggio è un processo critico e fragile per molti aspetti, si inserisce infatti in un periodo di vita come quello dell'adolescenza, che già di per sé rappresenta un momento di difficoltà sia per i giovani adulti che per le famiglie, inoltre il passaggio delle cure può rappresentare un punto critico e può comportare l'abbandono al follow up e al trattamento, a causa del nuovo ambiente in cui il giovane paziente si dovrà interfacciare. Lo scopo della transizione è quello di rendere questo passaggio il più fluido possibile, in modo da poter creare una buona relazione tra gli operatori sanitari e i pazienti. Per poter raggiungere tale obiettivo è necessario che la transizione sia un programma standardizzato e con degli obiettivi specifici e definiti, come numerose linee guida nazionali e straniere consigliano [5], [6],[14]. Grazie alla comunicazione tra i due centri di cura e con le famiglie e i pazienti, si può garantire l'efficacia di questo passaggio, evitando così l'abbandono delle cure e quindi un possibile rischio per la salute dei pazienti.

3.1 La transizione nelle patologie croniche e specificità nei pazienti metabolici

La transizione nelle patologie croniche viene definita come un processo organizzato e programmato di adolescenti e giovani adulti da un sistema di cure pediatrico ad uno orientato all'adulto. La transizione è un passaggio multidisciplinare, che coinvolge tutte le figure professionali che partecipano al supporto del paziente, secondo le linee guida questo passaggio dovrebbe avvenire in maniera graduale da un team all'altro, in modo da poter permettere al paziente di potersi ambientare nel nuovo centro di cura [5], [6], [7]. Il processo di transizione ha lo scopo di facilitare la presa in carico del paziente da parte dei centri per gli adulti e allo stesso tempo garantire la continuità dell'assistenza degli adolescenti, con l'obiettivo di una presa in carico globale del paziente stesso [8], [9], [10].

La maggiore attenzione dedicata a questa fase nasce dall'evoluzione delle conoscenze mediche che hanno nettamente migliorato la prognosi e la aspettanza di vita di molte patologie croniche. Questa considerazione tocca in particolar modo le Malattie Metaboliche Ereditarie, che grazie agli screening neonatali hanno migliorato nettamente

la prognosi e la qualità di vita dei pazienti, rendendo così la necessità di centri di cura per adulti un problema relativamente recente.

Visto il miglioramento della speranza di vita, sono molti più i pazienti che raggiungono l'età adulta e quindi si rende necessaria la creazione di setting di cura specifici per l'adulto su cui transitare. La transizione rappresenta un momento critico nella vita degli adolescenti con patologie croniche, per questo motivo può risultare particolarmente problematica e può comportare disagio alla famiglia e al paziente stesso. Alcuni studi sottolineano come la percezione dei pazienti per la transizione sia spesso legata ad una sensazione di preoccupazione per il futuro [11], [12], [13]. Inoltre, il passaggio da un centro il cui modello di cura è basato sulla famiglia ad un centro nel quale la gestione della patologia si basa sul paziente stesso, può portare ad un senso di paura e smarrimento da parte dei giovani pazienti. Oltre a ciò, l'attaccamento da parte del paziente al centro di cura pediatrico può complicare ulteriormente il passaggio da un team di cura all'altro.

Per favorire quindi questo processo nel modo meno traumatico possibile, la transizione dovrebbe avvenire in maniera graduale e flessibile, tenendo in considerazione che l'età massima per far avvenire formalmente il passaggio è quella dei 18 anni. Il processo di transizione dovrebbe quindi avvenire tra i 16 e 18 anni d'età, dopo aver effettuato un percorso che comporta gradualmente ad una maggiore indipendenza del paziente nella gestione della propria patologia [6], [9], [14]. Questo percorso di educazione comporta la capacità di presa coscienza della propria malattia e successivamente di indipendenza nella gestione stessa, a ciò consegue l'autonomia nella gestione di visite, appuntamenti, somministrazione dei farmaci, ecc. Secondo la letteratura, l'educazione dei pazienti può supportare la transizione e questo periodo di preparazione dovrebbe essere iniziato già nella prima parte dell'adolescenza, in modo da poter preparare i pazienti adolescenti alla fase di transizione e ad acquisire maggiore autonomia [15], [16].

Di fondamentale importanza è la disponibilità del paziente al trasferimento, che si ottiene anche grazie all'illustrazione da parte del personale ospedaliero dei motivi che rendono necessario lo spostamento ad un centro di cura specializzato per gli adulti. Secondo la letteratura, i fattori più importanti per il successo della transizione sono: la possibilità di fare incontri in cui siano presenti sia il team pediatrico che il team dell'adulto, la

possibilità di visitare il nuovo centro prima di effettuare la transizione, la possibilità da parte del paziente di poter prenotare da soli il primo appuntamento [17], [18].

Dal punto di vista dell'organizzazione, il passaggio da un team di cura all'altro dovrebbe prevedere la trascrizione di un protocollo di transizione con il paziente, nel quale vengono definite le tempistiche e le modalità del passaggio. Il centro pediatrico e dell'adulto dovrebbero sviluppare delle procedure condivise per poter standardizzare il processo di transizione. Inoltre, verranno previste delle visite in condivisione tra i due team di cura, in modo da garantire il passaggio di informazioni e la presa in carico del paziente. La progettazione della transizione deve venir comunicata in anticipo al paziente e alle famiglie, in modo da garantire un passaggio graduale e fluido.

È di fondamentale importanza che l'adulto venga seguito da un centro specializzato, questo non solo per garantire l'autonomia del paziente, ma anche per permettere una presa in carico con una prospettiva diversa da quella pediatrica. Nei centri per adulti l'obiettivo principale è quello di prevenire le complicanze nel lungo termine, che possono essere causate sia dalla patologia cronica, ma anche dalle terapie utilizzate. Alcuni studi in letteratura riportano come gli adolescenti con MME che non seguono il follow up hanno performance più basse nell'attenzione e nella memoria e più in generale nelle abilità intellettuali [19], [20], [21]. Le linee guida per il trattamento della Fenilchetonuria raccomandano un trattamento "life-long" in centri specializzati, per poter trattare in maniera specifica le complicanze che possono insorgere con l'età adulta [22], [23].

I centri pediatrici sono orientati alla gestione condivisa della patologia con la famiglia del paziente, gli obiettivi primari del centro per gli adulti sono quindi il raggiungimento dell'autonomia del paziente, con il suo coinvolgimento nella gestione della propria patologia. Per questo, la presenza di adulti nei setting pediatrici può ostacolare il raggiungimento di un ruolo adulto e autonomo, che è uno degli obiettivi di tutti i giovani adolescenti. I rischi della mancanza di un processo di transizione sono quelli della perdita del paziente nel follow up, con conseguente peggioramento dello stato di salute.

Nei pazienti MME spesso la dietoterapia è molto restrittiva e per questo può causare deficit di nutrienti che nel lungo termine possono sfociare in anemie e in patologie come l'osteoporosi. Oltre a ciò, alcuni casi in letteratura riportano come i pazienti con MME vadano incontro più facilmente a eccesso ponderale, dislipidemie e sindrome metabolica.

Una dieta restrittiva può comportare sia nel breve che nel lungo termine un deficit di nutrienti e micronutrienti, un'alterazione della composizione corporea e dei marker ematici di interesse nutrizionale come del metabolismo fosfocalcico e del metabolismo dei grassi. Alcuni studi hanno rilevato come nelle patologie MME che interessano il metabolismo delle proteine è presente un maggior numero di osteoporosi e osteopenia rispetto ai controlli sani [24], [25], [26]. Altri studi hanno osservato come siano presenti delle correlazioni tra diete restrittive in proteine e una maggior massa grassa, una bassa densità ossea e una minor altezza [27], [28].

Se da una parte la transizione è fondamentale per gestire le complicanze del paziente adulto, dall'altra è altrettanto importante per quanto riguarda la qualità di vita di questi pazienti. Uno studio ha analizzato la percezione da parte dei pazienti con Fenilchetonuria sulla transizione e sottolinea come sia importante che l'adolescente si senta coinvolto nella transizione e nella cura della propria malattia, questo con lo scopo di facilitare il processo. Lo studio inoltre sottolinea come gli adulti con PKU possano sviluppare nel tempo depressione, isolamento sociale e deficit nello stabilire relazioni. Lo studio suggerisce come una transizione programmata possa migliorare le conoscenze del paziente, la sicurezza e l'autoefficacia, inoltre, gli adulti che partecipano alla transizione desiderano essere coinvolti, ricevere maggiori informazioni riguardo alla propria patologia e desiderano anche che gli operatori sanitari siano attenti alle loro esigenze [21].

Parte di un protocollo di transizione è quello di ricevere i feedback da parte dei pazienti per quanto riguarda l'avvenuto passaggio. Prendere in considerazione la percezione dei pazienti in merito all'avvenuta transizione è necessario per poter migliorare le eventuali problematiche rilevate e per poter gestire nella maniera più efficace le possibili complicanze riscontrate, come la scarsa compliance ai trattamenti.

L'obiettivo del centro per adulti è quello di trattare o prevenire le complicanze associate alle patologie nel lungo termine, esse possono essere legate a problematiche presenti prima della transizione o al manifestarsi di nuove complicanze. Alcune delle possibili complicanze correlate alle patologie MME possono essere: osteoporosi, epatomegalia, steatosi epatica, cirrosi, insufficienza renale...

Una delle possibili complicanze nella gestione nel lungo termine dei pazienti adulti è la compliance alle cure e al trattamento dietetico, alcuni studi hanno dimostrato come ci sia una relazione tra età e livelli del metabolita potenzialmente tossico nel sangue, dal quale si è evinto come nei giovani adulti la percentuale di pazienti con marker metabolico sopra il range di normalità sia nettamente superiore rispetto ai bambini. Questo risultato non sembra però correlato alla qualità di vita, anche se solo pochi studi hanno analizzato questa associazione [29]. Le possibili cause di una poca compliance al trattamento sono da riferirsi alla restrizione nella vita sociale, allo stress associato alla preparazione del cibo e alle tempistiche rigide nell'assumere i pasti. Nonostante le possibili difficoltà che il paziente può riscontrare nella gestione della propria patologia, il follow up per tutta la vita è necessario non solo per il benessere fisico, ma anche per la qualità di vita del paziente stesso. Gli outcomes sociali sono degli importanti indicatori di successo nel trattamento delle MME e alcuni studi hanno analizzato la qualità di vita dei pazienti e l'aderenza alle cure [29], [30]. Da questi ultimi sono emersi risultati interessanti, alcuni studi hanno riscontrato una relazione tra un maggior livello di scolarizzazione e un maggior controllo dei metaboliti potenzialmente tossici nel sangue, un altro studio dimostra come la discontinuità nelle cure possa portare più facilmente a problemi neurologici e di come aumenti la qualità di vita nei pazienti che ritornano ad aderire alla dieta restrittiva, altri ancora hanno analizzato come le coppie nelle quali uno dei due partner sia affetto da MME abbiano un minor numero di figli, questo probabilmente è dovuto all'incertezza di una maternità con una patologia MME e agli eventuali rischi, dall'altra parte però questa potrebbe essere una ragione interessante per incrementare il processo di transizione. I pazienti trattati in maniera continuativa e controllata, percepiscono come soddisfacente la loro qualità di vita e svolgono una vita relativamente normale.

Il successo della transizione dipende sia dal centro pediatrico che dal centro per adulti, per questo è necessario che sia presente un protocollo condiviso in modo da agevolare il processo [31], [32]. Parte del protocollo dovrebbe comprendere lo svolgimento di visite condivise in presenza sia del team pediatrico, che è familiare al paziente, che del team dell'adulto, la condivisione del protocollo di transizione con la famiglia e il coinvolgimento del paziente nel processo stesso. L'insieme di queste azioni può comportare una maggior accettazione da parte del paziente in merito al passaggio di cure,

poiché ne comprenderà le ragioni alla base, una maggior qualità di vita ed un trattamento efficace per tutte quelle complicanze che si manifestano nel lungo termine.

3.1 L'educazione alimentare nei pazienti con Malattie Metaboliche Ereditarie

L'educazione alimentare nelle MME è necessaria per aiutare i pazienti a raggiungere l'autonomia nella gestione della dieta quotidiana. L'intervento è quasi sempre personalizzato e specifico in base alla tipologia di malattia e può mirare a diversi obiettivi, che possono essere distinti o multipli, come:

- gestione delle diete d'emergenza,
- ampliare la varietà alimentare,
- educazione alla sana alimentazione,

In letteratura sono scarsi gli studi che analizzano questo aspetto della dietoterapia, probabilmente la causa è da ricondursi anche alla relativa giovinezza dei centri per adulti nelle patologie MME. L'educazione alimentare è una strategia utile per addestrare il paziente alla gestione della propria alimentazione, quest'ultimo viene inoltre coinvolto nella propria terapia, aumentando quindi la compliance del paziente stesso che si sente parte integrante del proprio trattamento.

La dieta d'emergenza è di fondamentale importanza nel caso in cui il paziente presentasse un episodio di scompenso acuto, perciò addestrarlo a perseguire l'adeguata dieta d'emergenza è vitale e necessario per ristabilire nei tempi più brevi possibili il controllo metabolico. A ciò si aggiunge anche il fatto che la gestione della dietoterapia è nelle mani del paziente adulto e non più dei genitori/care giver, per questo illustrare al paziente le modalità necessarie da attuare nei casi di scompenso della propria patologia è parte degli obiettivi specifici che un centro per adulti dovrebbe perseguire.

Un altro approccio utile è l'educazione alimentare per ampliare la varietà alimentare. In alcuni studi relativamente recenti è stato identificato come i pazienti sottoposti ad una dieta restrittiva per molti anni, sviluppassero un'ulteriore selettività alimentare rispetto alle già poche tipologie di alimenti permessi. Lo scopo di aumentare le tipologie di alimenti, cioè la varietà alimentare, è quello di poter aumentare la scelta e quindi anche diminuire la ripetitività degli stessi cibi nella quotidianità, ma anche di poter apportare

uno spettro diverso e più ampio di micro e macronutrienti. Le ragioni dello sviluppo di questa selettività alimentare sono da ricondursi alla sensazione di ansia e paura che questi pazienti provano nei confronti di nuovi alimenti, spesso l'esordio di queste patologie, di cui abbiamo accennato nel primo capitolo, è traumatico e incide molto nella salute dei neonati o bambini. Si sviluppa così negli anni un senso di rifiuto nei confronti dei nuovi cibi, alimentato anche dai genitori stessi del paziente che per primi hanno riscontrato gli effetti negativi di un possibile scompenso della patologia del figlio.

Con lo scopo di aumentare la varietà alimentare, a seconda della patologia sono state adottate diverse strategie: per i pazienti affetti da Dismetabolismi Proteici sottoposti a dieta ipoproteica, viene utilizzato il sistema degli equivalenti proteici, mentre per i pazienti con Fruttosemia vengono consegnate le liste di scambio da 1g di fruttosio **(Allegato 1)**.

La gestione degli equivalenti proteici è una strategia utile per i pazienti che hanno una restrizione proteica, spesso necessaria nei pazienti con MME del metabolismo proteico e hanno lo scopo di insegnare ai pazienti come identificare le porzioni corrette di fonti proteiche e di ampliare la varietà alimentare, in modo da garantire l'adeguato apporto di proteine. Grazie all'utilizzo di tabelle con i valori bromatologici degli alimenti il paziente può impostare una proporzione e calcolare la porzione di alimento adeguata in base alla quantità di proteine definita nella dietoterapia. Questo permette una maggior libertà nella gestione dell'alimentazione quotidiana da parte del paziente e una maggiore autonomia, inoltre, consente una minor pressione nell'adesione alla dieta prescritta poiché il paziente è libero di scegliere cosa poter mangiare **(Allegato 2)**.

Per i pazienti affetti da Fruttosemia si consegnano le liste di scambio di verdura e frutta, ciascuna porzione contiene 1g di fruttosio. Lo scopo è quello di ampliare la varietà alimentare al fine di aumentare l'intake di frutta e verdura, che questi pazienti solitamente escludono completamente dalla dieta.

L'educazione alimentare che si basa sulla sana alimentazione, come da Linee Guida Creanut del 2018 [33], è un altro importante approccio che spesso viene utilizzato parallelamente agli altri. In queste Linee Guida viene sottolineata l'importanza di consumare frutta e verdura, almeno nella quantità di cinque porzioni al giorno, limitare il consumo di bevande zuccherate, limitare il consumo di insaccati e affettati, preferire

l'utilizzo dei legumi come secondo piatto ed una serie di suggerimenti alla popolazione sana per poter ridurre il rischio di un eccesso ponderale, dovuto da un insieme di fattori quali l'alimentazione e lo stile di vita. L'educazione ad una alimentazione più varia e salutare viene utilizzata per i pazienti con MME poiché alcune complicanze che si riscontrano nel lungo termine, come l'eccesso ponderale e la sindrome metabolica, sono riscontrabili anche in questi soggetti.

Il compito quindi dell'educazione alimentare è sicuramente arduo e difficile, ma potrebbe apportare dei miglioramenti nella gestione dell'alimentazione da parte del paziente e un aiuto nel raggiungimento dell'autonomia, che è parte integrante degli obiettivi dei centri per adulti.

CAPITOLO 4. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo studio ha come obiettivo quello di indagare diversi aspetti della transizione dei pazienti con MME, quali le caratteristiche dietetiche, gli outcomes nutrizionali e le competenze acquisite dai pazienti affetti da MME. Gli aspetti indagati coinvolgono la dietoterapia e i diversi approcci utilizzati come l'educazione alimentare specifica per la patologia o per le complicanze associate, la variazione o l'impostazione di schemi dietetici grammati, la variazione degli intake nutrizionali da parte dei pazienti stessi con un confronto tra l'anamnesi alimentare all'ingresso e la successiva al primo intervento dietetico effettuato dopo la presa in carico nutrizionale. Sono stati presi in considerazione dallo studio anche i parametri antropometrici all'ingresso nel centro per adulti e i successivi all'intervento nutrizionale dopo la presa in carico. Per valutare le competenze dei pazienti in merito alla propria patologia e alla gestione della dietoterapia, è stato effettuato un questionario che indaga sia le conoscenze che la capacità dei pazienti stessi di attuare e mettere in pratica le conoscenze acquisite nella gestione della propria dieta, con un'attenzione particolare all'autonomia dei pazienti, che è lo scopo principale del centro per adulti.

CAPITOLO 5. PAZIENTI, STRUMENTI E METODI

5.1 I pazienti

Lo studio ha coinvolto i pazienti afferenti all'ambulatorio delle MME per adulti dell'Azienda Ospedale di Padova, in totale sono stati considerati 55 pazienti (**Allegato 3**), che soddisfano i seguenti criteri d'inclusione:

- a transizione avvenuta,
- diagnosi di MME ricevuta precedentemente alla transizione,
- con età maggiore di 16 anni,
- firma del consenso informato al trattamento di dati personali e sensibili,

ai pazienti coinvolti nello studio è stato comunicato che la partecipazione è su base volontaria, ma il loro contributo è stato fondamentale per poter avviare lo studio e per poter contribuire al miglioramento dei servizi offerti. Inoltre, il team di ricerca è rimasto a disposizione per chiarire ogni eventuale dubbio.

5.2 Dati nutrizionali

I dati nutrizionali raccolti dallo studio indagano principalmente due aspetti della dietoterapia dei pazienti affetti da MME: l'anamnesi alimentare relativa all'ingresso nel centro per adulti (V0), e l'anamnesi alimentare successiva all'intervento nutrizionale dopo la presa in carico nutrizionale dall'ambulatorio per adulti per le MME (V1). Per le anamnesi alimentari sono stati valutati i seguenti macronutrienti e micronutrienti: energia (Kcal/Kg/die), proteine (g/Kg/die), lipidi (g/die), carboidrati totali (g/die), zuccheri semplici (g/die), fibre (g/die), calcio (mg/die), sodio (mg/die), potassio (mg/die), vitamina D (ng/die) e B12 (ng/die).

Per i pazienti affetti da Glicogenosi è stato indagato, inoltre, il consumo di integratori a base di maizena, che questi pazienti utilizzano quotidianamente come parte della dietoterapia per poter prevenire i digiuni e le eventuali ipoglicemie.

Per i pazienti con Dismetabolismi Proteici, come Acidurie Organiche, Difetti Del Ciclo Dell'Urea e Aminoacidopatie, è stato analizzato in maniera approfondita l'intake di proteine al giorno (g/Kg/die). Questi pazienti, infatti, sono sottoposti a dietoterapie restrittive negli apporti proteici fin dalla nascita per poter prevenire gli scompensi acuti che queste patologie possono causare.

Inoltre, è stato analizzato un gruppo particolare di pazienti, ossia quelli che hanno subito un trapianto di fegato e successivamente la loro dieta è stata liberalizzata. Questo gruppo ristretto di pazienti ha delle caratteristiche particolare, poiché la loro dietoterapia è stata liberalizzata successivamente al trapianto di fegato (OLTx), dopo anni di diete rigide e restrittive.

Inoltre, sono stati raccolti i dati relativi alla tipologia di intervento dietoterapico utilizzato nel centro per adulti, sono stati presi in considerazione i seguenti interventi:

- schema dietetico grammato, ovvero la predisposizione di una dieta con le porzioni in grammi di alimenti da consumare, suddivisa nei pasti da consumare nell'arco della giornata con le diverse alternative proposte,
- educazione alimentare, si intende l'intervento alimentare con lo scopo di modificare l'alimentazione o alcuni aspetti della dieta del paziente, tale educazione alimentare può essere indirizzata verso diversi aspetti quali la sana alimentazione [33], l'utilizzo di equivalenti proteici per i dismetabolismi proteici, la riduzione di zuccheri semplici e l'incoraggiamento al consumo di carboidrati complessi per le Glicogenosi, le liste di scambio per le Fructosemie,
- dieta d'emergenza ed educazione alimentare correlata ad essa, per quei pazienti affetti da patologie MME che possono dare scompensi acuti,

I dati sono stati raccolti attraverso l'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti.

5.3 Dati antropometrici

I dati relativi ai parametri antropometrici e agli esami ematochimici di interesse nutrizionale sono stati raccolti grazie all'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti. I dati antropometrici presi in considerazione dallo studio sono:

- Peso corporeo (Kg) misurato a V0 e V1,
- Altezza (cm) misurata a V0 e V1,
- BMI (Kg/cm²) a V0 e V1,
- BIA se presente a V0 e V1 con Reattanza, Resistenza e Angolo di Fase (Rz, Xc, PA)

5.4 Dati sul questionario

Il questionario “La transizione nelle Malattie Metaboliche Ereditarie” è stato inviato a tutti i pazienti coinvolti nello studio tramite il formato Google Form (**Allegato 4**). Il questionario ha come obiettivo quello di indagare le competenze e l’autonomia dei pazienti affetti da MME e si sviluppa in una serie di domande iniziali relative ai dati generali come sesso, età, tipologia di MME, successivamente indaga le conoscenze relative alla transizione e alla propria patologia ed infine richiede al paziente se è in grado di attuare le conoscenze e realizzarle in competenze relative alla gestione della propria patologia, come la dietoterapia e la dieta d’emergenza.

Lo scopo principale del centro per adulti è quello di poter sviluppare nei propri pazienti un maggior senso di autonomia ed indipendenza sulla gestione della propria patologia, il questionario infatti, indaga l’autonomia nella gestione della dietoterapia e della prenotazione di visite ed appuntamenti. Oltre a ciò, sono presenti delle domande che indagano le competenze relative alla dieta d’emergenza, di fondamentale importanza, poiché la capacità di affrontare un momento di scompenso acuto è responsabilità del paziente stesso e non più della famiglia come avveniva nel team pediatrico.

L’ideazione del Questionario sulla Transizione è avvenuta a seguito di una ricerca nel database scientifico di Pubmed relativa ai questionari utilizzati sulla transizione dal centro pediatrico al centro per adulti nelle patologie croniche [31], [32]. Dalla ricerca è emerso come i questionari maggiormente utilizzati in questo ambito indagano diversi aspetti, quali: l’autonomia, le conoscenze relative alla propria patologia, la transizione e le eventuali paure e difficoltà correlate ad essa [**Tabella 5.1**].

Tabella 5.1 Esempi domande sulla transizione

Esempi di domande	
Conoscenze	So descrivere la mia condizione
Salute e stile di vita	Ho capito che è importante fare esercizio fisico per la mia salute e per le mie condizioni
Vita quotidiana	So preparare i miei pasti/spuntini
Scuola e futuro	So cosa voglio fare una volta finiti gli studi
Tempo libero	Vedo i miei amici dopo scuola
Gestire le proprie emozioni	So come gestire le emozioni come rabbia o ansia
Transizione	Ho capito il significato del termine “transizione”

In alcuni paesi sono presenti dei protocolli di transizione che comportano la predisposizione di più questionari, somministrati in diversi anni fino alla transizione, per permettere la valutazione dell’acquisizione delle conoscenze e delle competenze relative alla transizione, rispettando l’età del paziente, con lo scopo di poter accompagnare in maniera graduale il paziente al nuovo centro per adulti. Inoltre, viene predisposto un percorso che il paziente seguirà a tappe, nel quale acquisirà gradualmente le conoscenze rispetto alla propria patologia, alla gestione in maniera autonoma delle terapie e farmaci, al significato della “transizione”, al periodo di tempo stimato nel quale avverrà effettivamente il passaggio e l’organizzazione della transizione stessa.

Oltre alla predisposizione di un percorso che consenta l’acquisizione delle competenze necessarie per poter gestire in autonomia la propria patologia e per poter comprendere la necessità del passaggio al centro per adulti, le linee guida per la transizione raccomandano di somministrare ai pazienti, una volta conclusa la transizione, un questionario di gradimento del processo stesso, in modo da poter trarre degli spunti di miglioramento e poter raccogliere la percezione da parte dei pazienti e le difficoltà rilevate da essi stessi.

CAPITOLO 6. RISULTATI

6.1 Caratteristiche del campione

Lo studio è stato rivolto ai pazienti che afferiscono all'ambulatorio delle MME per adulti dell'Azienda Ospedale di Padova dal 2017 al 2022, che abbiano soddisfatto i criteri di inclusione definiti in precedenza. Il campione coinvolto nello studio è di 55 pazienti, di questi 28 sono maschi (51%) e 27 sono femmine (49%), l'età media alla prima visita dell'Ambulatorio Multidisciplinare per Adulti per le MME dell'Azienda Ospedale di Padova è di 29 anni.

Le patologie prevalenti del campione sono: 25% Difetti del Ciclo Dell'Urea, 20% Glicogenosi, 11% Fruttosemie, 9% Acidurie Organiche [Fig.6.1].

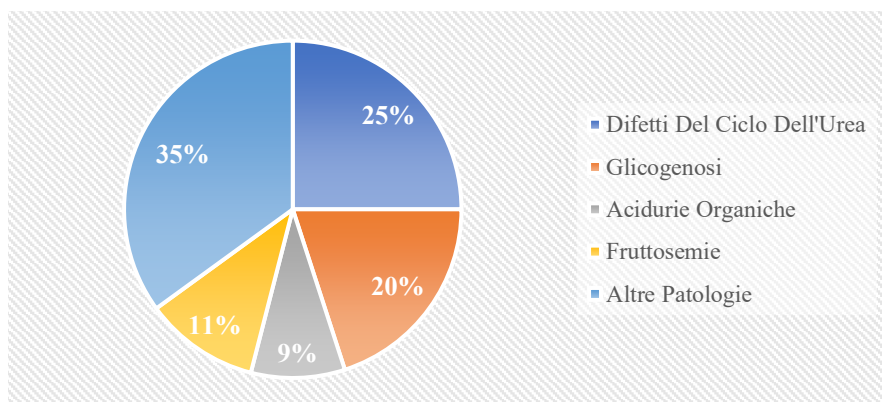


Fig. 6.1 Distribuzione delle patologie MME nel campione

Dei pazienti coinvolti nello studio 54 su 55 si alimentano per bocca naturalmente, un paziente si alimenta per nutrizione enterale parziale e per quest'ultimo sono stati effettuati dei piani di induzione di nutrizione enterale personalizzati.

6.2 Dati nutrizionali

6.2.1 Dati generali

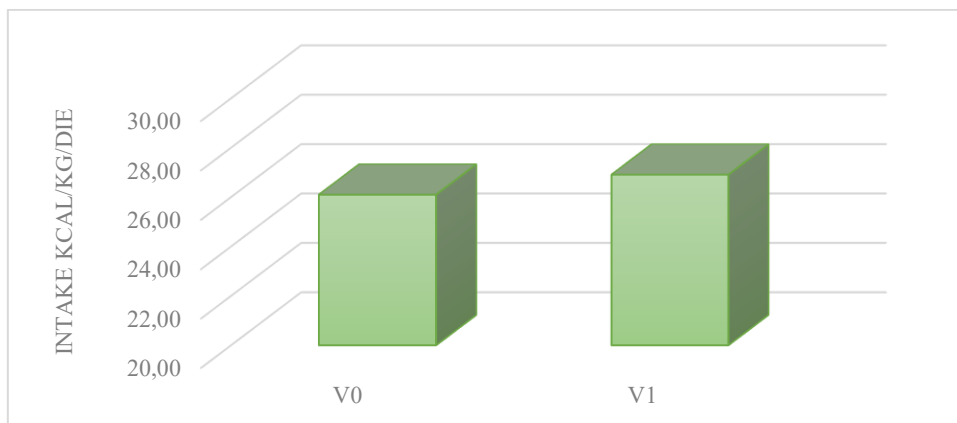


Fig.6.2 Variazione da V0 a V1 dei valori di energia (Kcal/Kg/die)

- L'energia varia da 26,1 (kcal/Kg/die) \pm 11,0 a 26,9 (Kcal/Kg/die) \pm 6,3,
- le proteine totali variano da 63,4 (g/die) \pm 27,9 a 62,7 (g/die) \pm 23,6,
- i lipidi variano da 56,5 (g/die) \pm 23,0 a 55,4 (g/die) \pm 19,5,
- carboidrati totali da 242 (g/die) \pm 84,3 a 256 (g/die) \pm 103,2 mentre gli zuccheri semplici da 60,6 (g/die) \pm 42,4 a 59,3 (g/die) \pm 36,8,
- le fibre da 18,7 (g/die) \pm 25,5 a 15,5 (g/die) \pm 8,3.

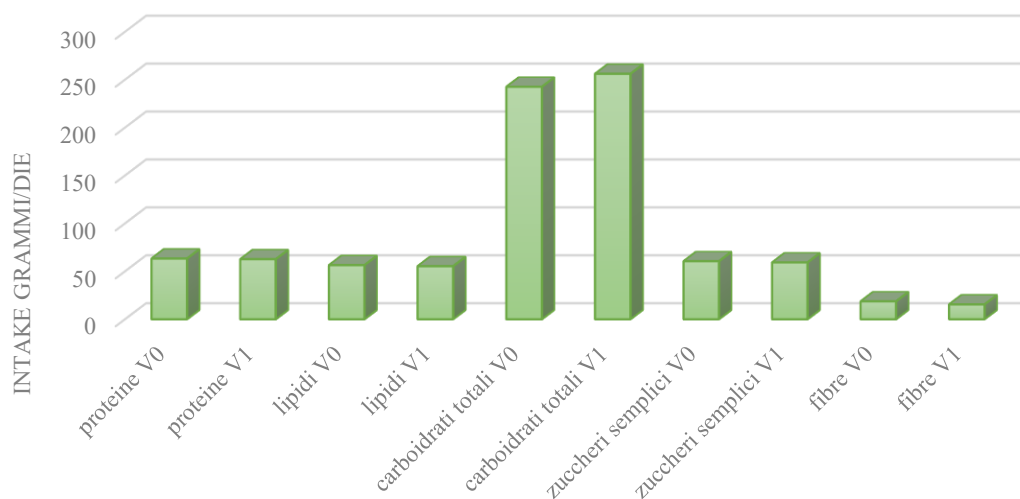


Fig. 6.3 Variazione da V0 a V1 dei valori di macronutrienti (g/die)

Dai risultati ottenuti analizzando i dati generali dei 55 pazienti, non sono sorti risultati statisticamente significativi, i valori dei dati nutrizionali sostanzialmente rimangono stabili da V0 a V1.

6.2.2 Dati relativi alle Glicogenosi

Il 20% del campione è affetto da Glicogenosi, patologie che colpiscono il metabolismo dei carboidrati.

Dai risultati ottenuti dal campione di pazienti affetti da Glicogenosi, l'energia espressa in Kcal/die varia da 1760,5 a V0 a 1759 a V1, L'energia pro chilo di peso corporeo rimane sostanzialmente stabile varia infatti da 28,5 Kcal/kg/die a 28,4 Kcal/Kg/die.

Nel grafico sottostante è raffigurata la variazione dei carboidrati totali e degli zuccheri semplici, nei due momenti presi in considerazione dallo studio, ossia V0 e V1 [Fig.6.4].

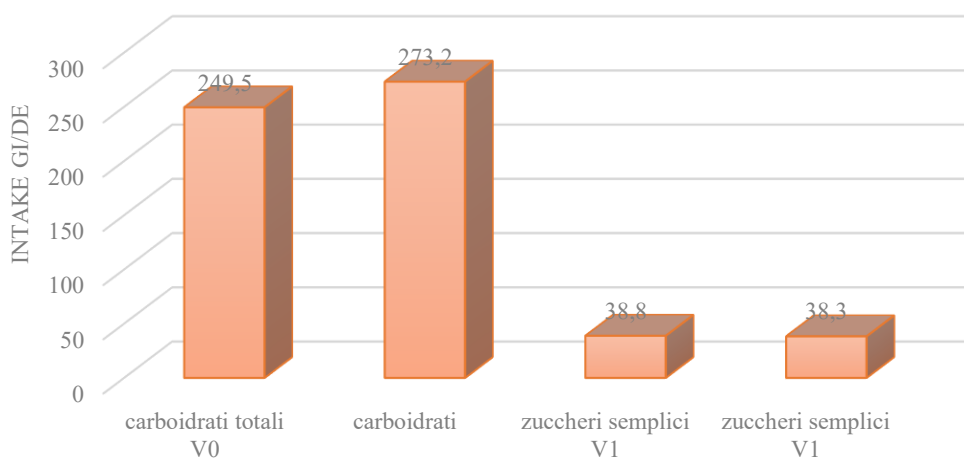


Fig.6.4 Variazione a V0 e V1 dei valori di carboidrati totali (g/die) e zuccheri semplici (g/die)

I carboidrati totali variano da 249,5g±116,9 a 273,2g ±93,2 al giorno, gli zuccheri semplici da 38,8g a 38,3g al giorno. La variazione dei valori descritti non risulta significativa a livello statistico.

Successivamente è stata analizzata la variazione degli intake degli intergatori di maizena o glycosade a V0 e V1. La variazione è statisticamente significativa con p value inferiore a 0,05 [Fig. 6.5].

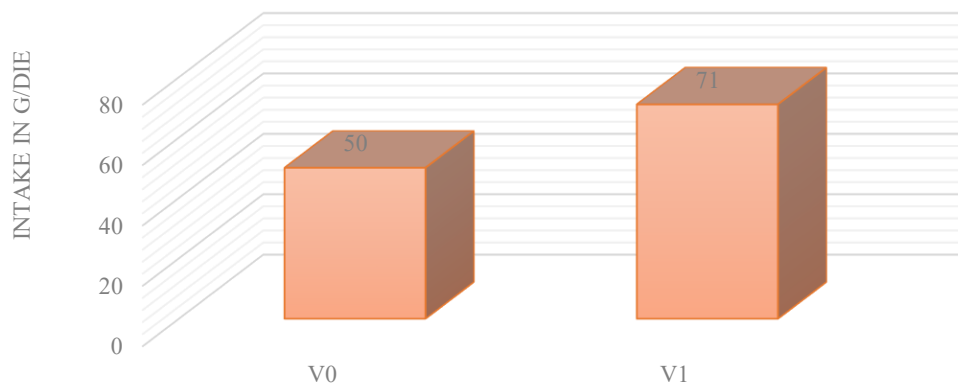


Fig.6.5 Variazione a V0 e V1 dei valori di integratore maizena (g/die)

Gli introiti giornalieri degli integratori di maizena variano da 49,9g/die a 71,4g/die.

6.2.3 Dismetabolismi Proteici

Nel campione considerato dallo studio i pazienti affetti da Dismetabolismi Proteici, che comprendono Difetti Del Ciclo Dell'Urea, Aminoacidopatie e Acidurie Organiche sono 21. La maggior parte di questi pazienti è sottoposta a dietoterapia ipoproteica per evitare gli scompensi acuti e tutte le eventuali conseguenze negative sulla salute che queste patologie possono causare.

Lo studio ha indagato la variazione a V0 e V1 dei valori delle proteine (g/Kg/die), ottenuti dalle anamnesi alimentari. Le proteine variano da 0,63g/Kg/die \pm 0,23 a 0,66 g/Kg/di \pm 0,33 e tale variazione non è statisticamente significativa [Fig.6.6].

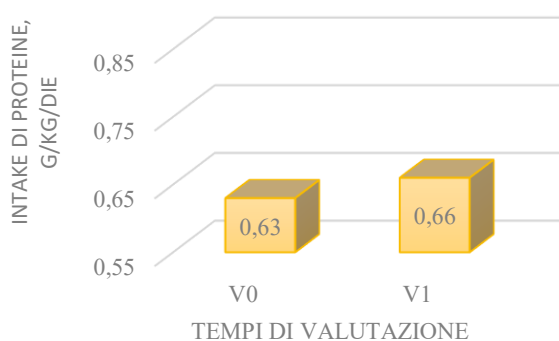


Fig.6.6 Variazione da V0 a V1 dei valori di proteine (g/Kg/die) nei pazienti affetti da Dismetabolismi Proteici

6.3 Dati relativi all'intervento dietoterapico

Sono stati presi in considerazione diverse tipologie di intervento dietoterapico a V1 (dopo la presa in carico nutrizionale dall'ambulatorio per MME per adulti). Le principali sul campione totale di pazienti sono [Fig.6.7]:

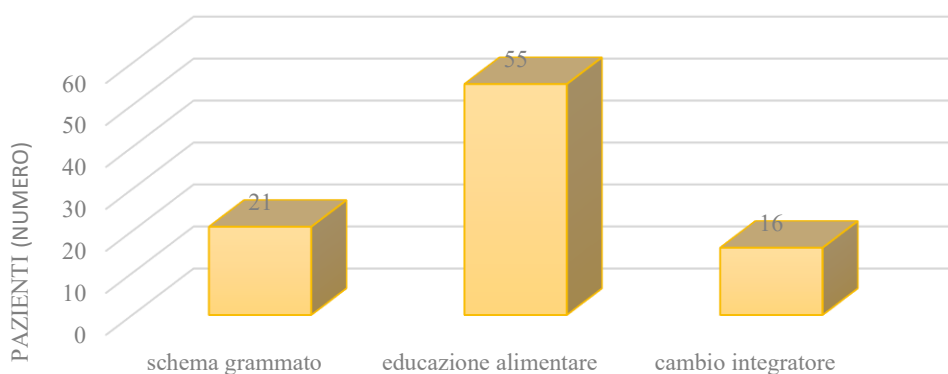


Fig. 6.7 Tipologie di intervento nutrizionale attuate nel campione a V1

- schema dietetico grammato, nel quale sono stati raccolti gli schemi dietetici elaborati e consegnati ai pazienti, il 38,2% del campione ha ricevuto uno schema dietetico grammato a V1,

- cambiamento o inserimento di integratori, a circa il 29,1% dei pazienti coinvolti nello studio è stato consigliato a V1 di cambiare o inserire uno o più integratori rispetto a quelli precedenti,

- educazione nutrizionale, sono stati analizzati gli interventi di educazione alimentare che avevano come scopi la varietà alimentare, la sana alimentazione e la dieta d'emergenza

A tutti i pazienti è stato proposto un intervento di educazione alimentare, questo può essere stato associato parallelamente ad altri interventi come schemi dietetici o ad altre forme di educazione alimentare, per esempio per la dieta d'emergenza.

Nel 29% dei pazienti coinvolti nello studio, è stato effettuato un intervento di educazione alimentare allo scopo di ampliare la varietà alimentare, sono stati inseriti sia gli interventi

proposti per l'educazione agli equivalenti proteici sia le liste di scambio per le Fructosemie.

Nel 32,7% del campione totale a V1 è stato proposto un intervento di educazione alimentare con lo scopo di insegnare i principi della sana alimentazione, gli interventi maggiormente effettuati sono quelli per ridurre gli zuccheri semplici nell'alimentazione quotidiana.

Nell'11% dei pazienti è stata effettuata l'educazione alimentare per istruire alla gestione della dieta d'emergenza a V1.

6.4 Dati antropometrici

Dal campione preso in considerazione dallo studio sono stati analizzati i seguenti dati antropometrici: peso corporeo, altezza, BMI (indice di massa corporea) e BIA (Reattanza, Resistenza e Angolo di fase) a V0 e V1 (dopo la presa in carico nutrizionale).

Il peso varia da V0 a V1 da 64,5Kg a 65,2Kg, mentre l'altezza rimane 1,65cm sia a V0 che a V1.

Per quanto riguarda il BMI non sono presenti differenze significative tra V0 e V1, varia da 23,5 Kg/cm² a 23,8 Kg/cm², rimane sostanzialmente stabile nei due momenti temporali presi in considerazione **[Fig.6.8]**.

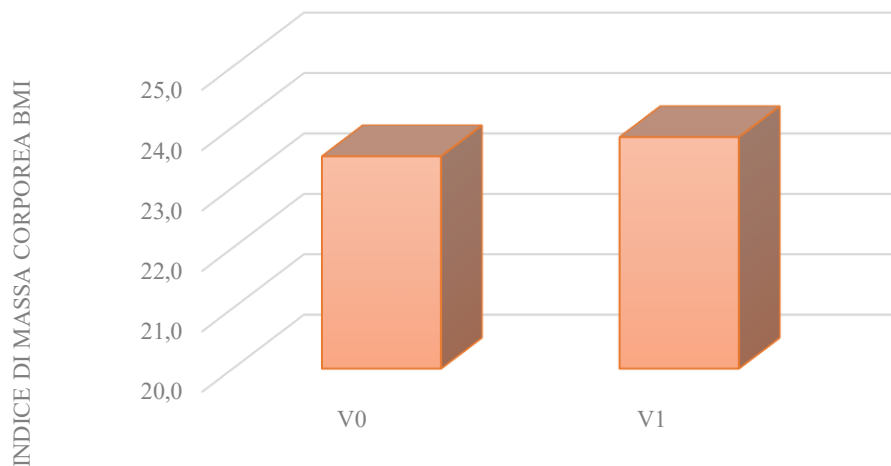


Fig.6.8 Variazione a V0 e V1 dei valori di BMI (Kg/cm²)

Per la BIA invece, si assiste ad un aumento di misurazioni a V1, a V0 il 22% dei pazienti è stato sottoposto a BIA, mentre a V1 circa il 39% del campione totale ha effettuato la BIA. La media dei valori di Reattanza, Resistenza e Angolo di fase a V1 è di:

- Reattanza: 520,5Ohm
- Resistenza: 55,8Ohm
- Angolo di fase: 6,49

6.5 Questionario sulla transizione

Il 47% del campione coinvolto nello studio, ovvero 26 pazienti, ha risposto al “Questionario sulla Transizione”. Il questionario è suddiviso in diverse aree tematiche che indagano:

- dati generali,
- dati sulla transizione,
- dati sull'autonomia nella gestione della patologia,
- dati sulle competenze del paziente,

del campione che ha risposto al questionario, 14 sono maschi (54%) e 12 sono femmine (46%), l'età media alla compilazione del questionario è di 31 anni [Fig.6.9].

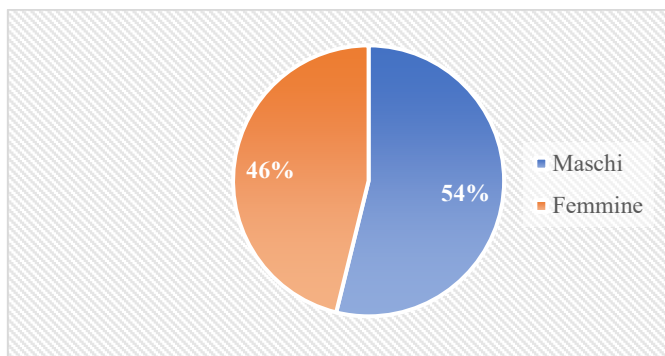


Fig.6.9 Distribuzione del sesso nel campione che ha risposto al questionario

Del campione considerato dal questionario, l'età riferita di diagnosi di MME è prevalentemente neonatale (0-1 mese dopo la nascita) [Fig.6.10].

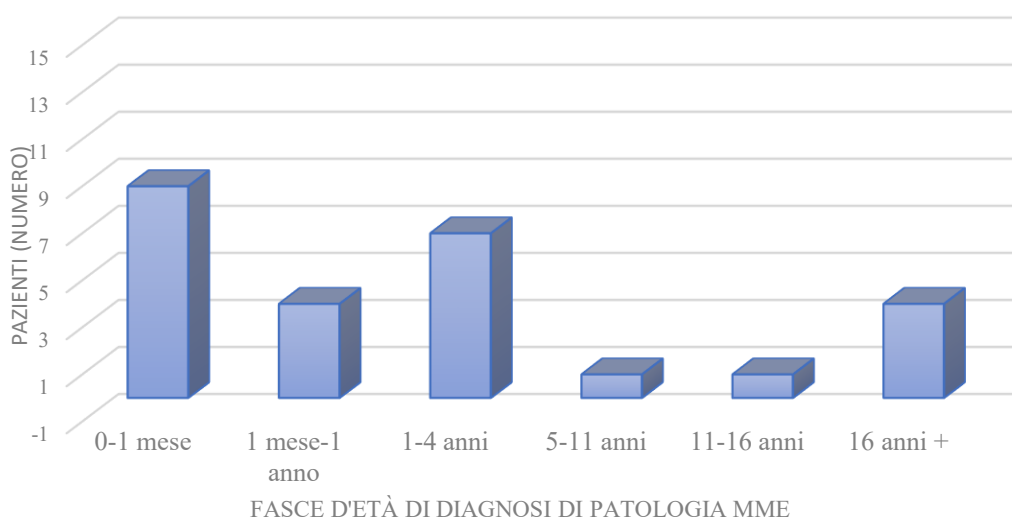


Fig.6.10 Distribuzione dell'età di diagnosi di patologia MME nel campione che ha risposto al questionario

Sono presenti altre due fasce d'età nelle quali vi è un picco di diagnosi, che sono la fascia 1-4 anni, cioè in età infantile e la fascia maggiore dei 16 anni e quindi in età adolescenziale.

Il questionario è stato compilato prevalentemente dai pazienti stessi (66%), è presente comunque una buona percentuale dei pazienti che non ha compilato il questionario in maniera autonoma [Fig.6.11].

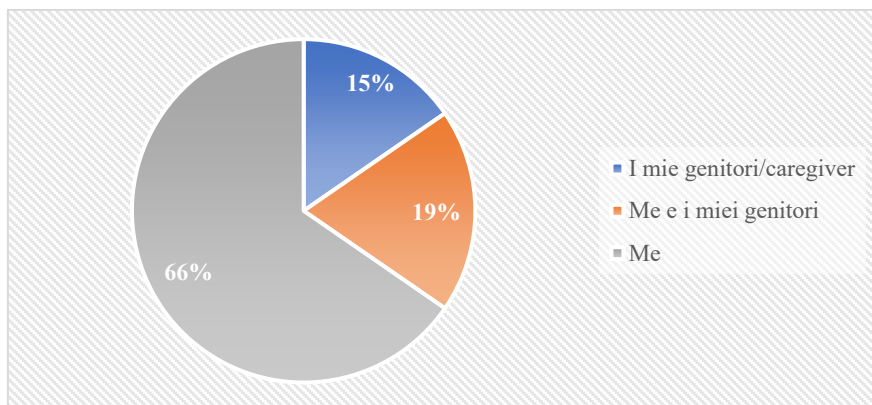


Fig.6.11 Distribuzione delle risposte alla domanda “Questo questionario è compilato da...” del campione che ha risposto al questionario

Dai dati generali si è osservato come il 50% dei pazienti che ha risposto al questionario è attualmente in possesso del diploma di scuola superiore di secondo grado, il 23% è in possesso del titolo di laurea e l’11,5% della licenza di scuola media [Fig.6.12].

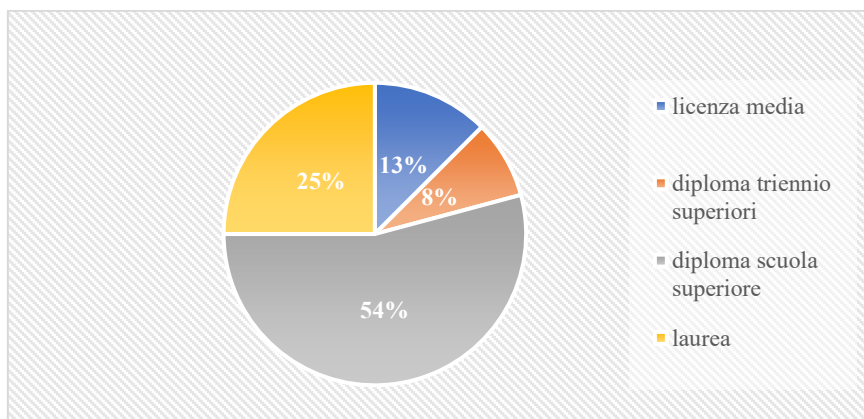
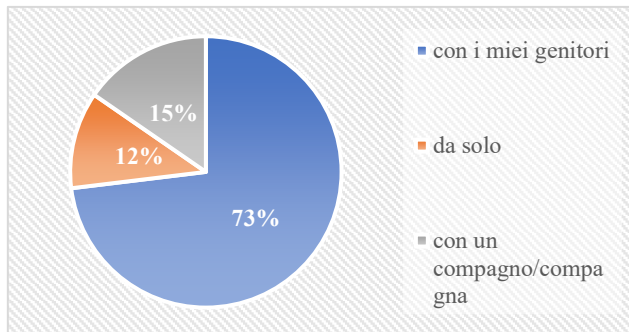


Fig.6.12 Distribuzione del titolo di studi nel campione che ha risposto al questionario

Successivamente il questionario ha indagata la situazione di vita dei pazienti, sono state poste le domande “Vivo con ...” e “Al momento lavoro...”.

Alla prima domanda 19 pazienti su 26 totali vivono con i propri genitori, mentre 3 pazienti vivono da soli e 4 con un compagno/compagna [Fig.6.13].

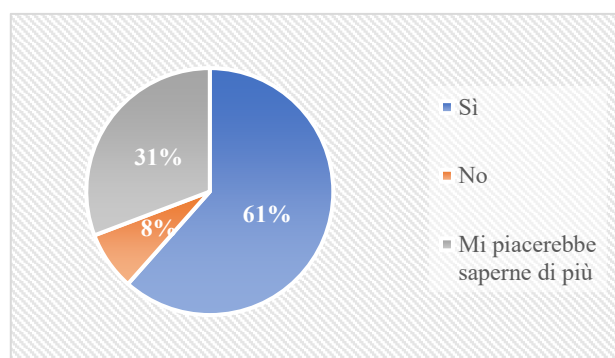
Fig.6.13 Distribuzione delle risposte alla domanda “Vivo con...” nel campione che ha risposto al questionario



Alla seconda domanda, su 26 pazienti totali, 12 lavorano Full Time (46%), 6 pazienti lavorano Part Time (23%) e 8 attualmente non lavorano (31%).

Per quanto riguarda le domande che indagano più nello specifico l'aspetto inerente alla transizione, alla domanda “So cosa vuol dire transizione dal centro pediatrico al centro per gli adulti”, la maggior parte di pazienti (61%) ha risposto di conoscere il significato di “transizione”, mentre al 31% dei pazienti piacerebbe ricevere maggiori informazioni in merito all'argomento [Fig.6.14].

Fig.6.14 Distribuzione delle risposte alla domanda “so cosa vuol dire transizione dal centro pediatrico al centro per gli adulti” del campione che ha risposto al questionario



Nel caso di risposta affermativa a questa domanda, è stato chiesto successivamente di descrivere brevemente quale fosse il significato di “transizione”. Di seguito si riportano alcuni esempi delle risposte date dai pazienti stessi [Tabella 6.1].

Tabella 6.1 Esempi di risposte alla domanda "Descriva brevemente il significato di "Transizione"

Esempi di risposte alla domanda "Descriva brevemente il significato di "Transizione"
"È un passaggio che determina la chiusura di un periodo e se ne apre un altro da adulto con esigenze diverse"
"Passaggio dalla fase bambini alla fase adulto, dove non avevo gli stessi medici che mi conoscevano fino dalla nascita"
"Periodo di cambiamento dal medico pediatra al medico per adulti"
"La mia malattia non verrà più seguita nel reparto di pediatria, vista la mia età ma dal reparto per adulti"

In successione è stata indagata l'età di transizione dei pazienti che hanno risposto al questionario, la fascia d'età con il maggior numero di pazienti è 20-25 (38%), la seconda fascia è 16-19 anni (31%) [Fig.6.15].

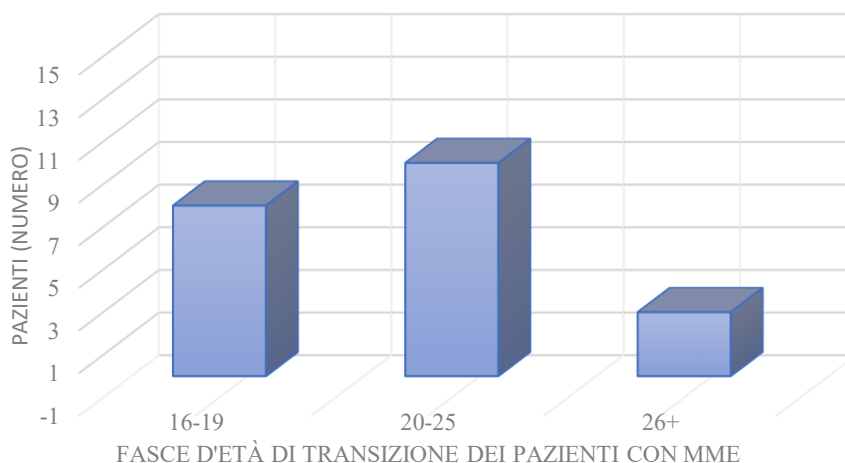


Fig.6.15 Distribuzione dell'età di transizione del campione che ha risposto al questionario

È stata indagata la percezione da parte dei pazienti sulla preoccupazione in merito alla transizione, in quanto può essere percepita come un avvenimento di passaggio da una situazione nota come il centro pediatrico ad un centro nuovo come quello per gli adulti.

I risultati alla domanda del questionario “Al momento della transizione al centro per gli adulti mi sono sentito preoccupato”, i pazienti indicano la propria risposta su una scala da 1 (per niente preoccupato) e 5 (molto preoccupato), la media delle risposte indica come la maggior parte del campione non si sia sentita molto preoccupata in merito alla transizione, 31% ha risposto “Per niente preoccupato” e solamente il 3,8% ha risposto “Molto preoccupato” [Fig.6.16].

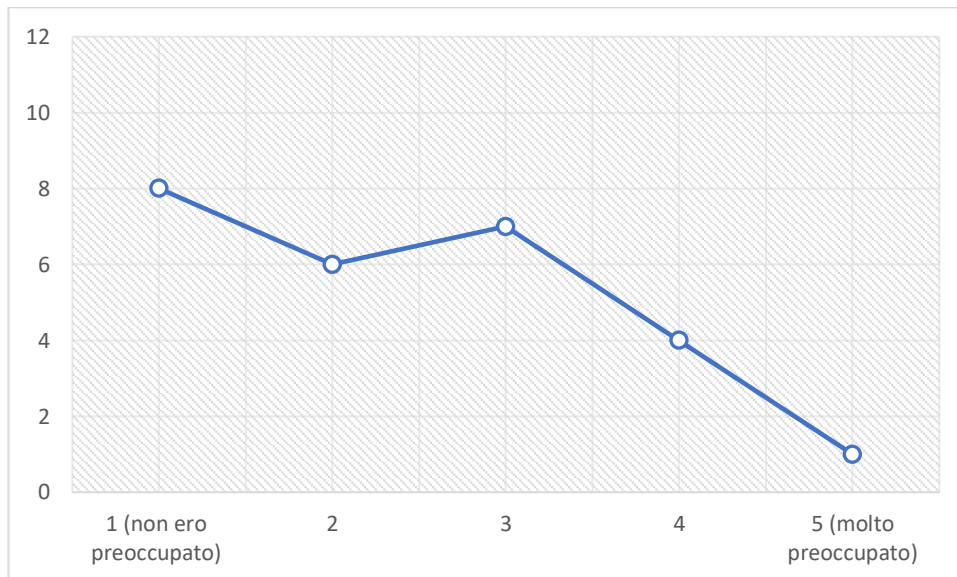


Fig.6.16 Distribuzione delle risposte alla domanda “Al momento della transizione mi sono sentito preoccupato” del campione che ha risposto allo studio

Successivamente sono state poste delle domande che hanno indagato l’autonomia del paziente nella gestione della propria patologia. Le domande vertono su diversi campi come la capacità di gestire gli appuntamenti, saper conoscere l’effetto delle cure e terapie proposte, saper riconoscere i ruoli dei professionisti che seguono i pazienti e il saper affrontare la visita ambulatoriale senza la presenza dei genitori [Fig.6.17].

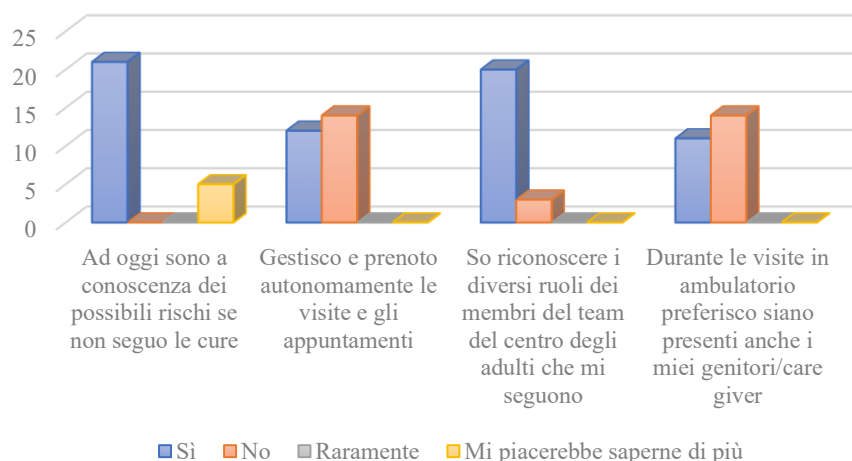


Fig.6.17 Confronto di risposte alle domande del questionario sull'autonomia nel campione di pazienti adulti con MME

L'81% dei pazienti che hanno risposto al questionario afferma di saper i possibili rischi se non segue le cure programmate, nessun paziente ha risposto di non sapere i rischi per la propria salute nel caso in cui non segua le cure e il 19% vorrebbe ricevere maggiori informazioni in merito.

Il 46% dei pazienti gestisce in autonomia la prenotazione di visite ed appuntamenti, mentre il 54% ammette di non riuscire a gestire le prenotazioni autonomamente.

Il 77% dei pazienti alla domanda "So riconoscere i diversi ruoli dei membri del team del centro degli adulti che mi seguono" ha risposto affermativamente, mentre solamente l'11,5% ha risposto di non saper riconoscere i diversi professionisti che lavorano nel team del centro per gli adulti, sempre l'11,5% afferma di saperli riconoscere solo parzialmente.

Il 42% dei pazienti preferisce che siano presenti anche i genitori/caregiver alle visite ambulatoriali, circa il 58% afferma invece di preferire che lo svolgimento delle visite avvenga in presenza del solo paziente.

In conclusione, sono state indagate in dettaglio la gestione e l'autonomia dei pazienti in merito alla propria dietoterapia. Le domande rivolte hanno indagato la gestione dell'alimentazione durante la giornata, la gestione della dieta d'emergenza e l'alimentazione fuori casa da parte dei pazienti [Fig.6.18].

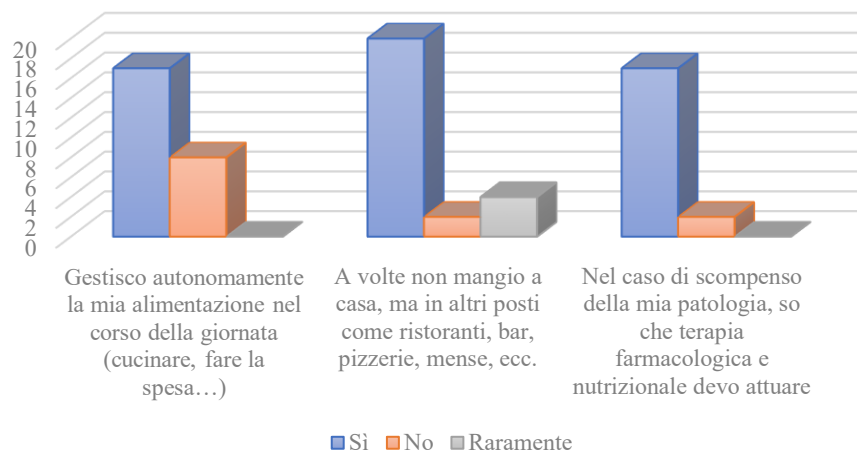


Fig.6.18 Confronto di risposte alle domande del questionario sulla gestione della dietoterapia nel campione di pazienti adulti con MME

Circa il 65% dei pazienti afferma di gestire in modo autonomo la propria alimentazione nell’arco della giornata, mentre il 31% ha risposto di non saper gestire autonomamente la propria alimentazione.

Il 77% dichiara di mangiare fuori casa in posti come ristoranti, bar, pizzerie, mense, ecc...mentre l’8% non mangia mai fuori casa e il 15% solo raramente.

Ai pazienti che hanno risposto di mangiare fuori casa è stato chiesto se il pasto è stato preparato e portato da casa o se si è riusciti ad ordinare tra le varie proposte presenti, di seguito si inseriscono alcuni esempi delle risposte date dai pazienti stessi [Tabella 6.2].

Tabella 6.2 Esempi di risposte alla domanda “Sei riuscito ad ordinare tra le varie proposte presenti o hai portato il pasto da casa?”

Esempi di risposte alla domanda “Sei riuscito ad ordinare tra le varie proposte presenti o hai portato il pasto da casa?”
“Sono riuscito ad ordinare tra le varie proposte presenti”
“Ordino tra le varie proposte presenti, avendo cura di scegliere ciò che posso mangiare”
“Spesso mi porto il pasto da casa, altrimenti ceno a casa e nel ristorante mi prendo un’insalata o altro che non abbia le proteine”
“Mi porto il pasto da casa”

Alla domanda “Nel caso di scompenso della mia patologia, so che terapia farmacologica e nutrizionale devo attuare” il 65% dei pazienti ha risposto in modo affermativo, l’8% ha risposto in modo negativo e nell’11% dei pazienti che hanno risposto al questionario la loro patologia non dà rischi di scompenso acuto.

In conclusione, è stato chiesto se sono state percepite alcune difficoltà nel seguire il follow up consigliato (venire alle visite, fissare appuntamenti, contattare il personale ecc.) [Fig.6.19].

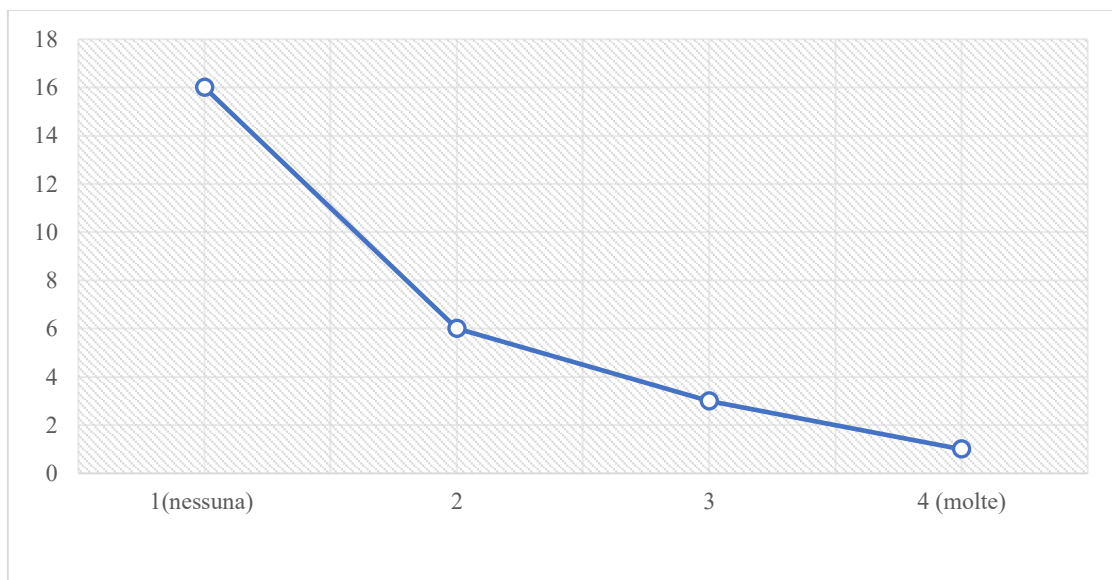


Fig.6.19 Distribuzione delle risposte alla domanda “Hai riportato qualche difficoltà a seguire il follow up consigliato (venire alle visite, fissare appuntamenti, contattare il personale ecc)?”

La gran parte dei pazienti ha risposto di non aver riportato difficoltà nel seguire il follow up consigliato dal centro per adulti (69,5%), solamente 1 paziente (3,8%) ha riportato molte difficoltà.

CAPITOLO 7. DISCUSSIONE

Il campione coinvolto nello studio ha effettuato la prima visita nell'Ambulatorio Multidisciplinare dell'adulto dell'Azienda Ospedale di Padova ad un'età media di 29 anni. Dopo il primo intervento dietetico non si rilevano sostanziali modifiche degli intake nutrizionali o dello stato nutrizionale. L'unica variazione significativa è presente nel campione di pazienti affetto da Glicogenosi, per i quali vi è una modifica negli introiti di maizena a V1 rispetto a V0.

L'intervento dietetico maggiormente utilizzato è l'educazione alimentare per favorire l'autonomia e ampliare la varietà alimentare. L'intervento di educazione alimentare ha avuto come principali obiettivi l'ampliamento della varietà alimentare, la sana alimentazione e la dieta d'emergenza, per quelle patologie che possono dare scompensi acuti. L'educazione alimentare è stata personalizzata in base alla patologia del paziente, per i Dismetabolismi Proteici è stato utilizzato il sistema degli equivalenti proteici, mentre per le Fruttosemie sono state illustrate le liste di scambio da 1g di fruttosio. Parallelamente all'educazione alimentare sono stati attuati anche altri interventi come la predisposizione di uno schema dietetico nel 38% e nel 29% la variazione o l'inserimento di un integratore.

Nonostante la presa in carico nutrizionale, le conoscenze dichiarate dai pazienti circa la dieta risultano ancora parziali, così come l'autonomia nella gestione della dietoterapia e degli appuntamenti e visite.

Per quanto riguarda i dati generali dei pazienti che hanno compilato il questionario per quanto riguarda le conoscenze circa la transizione, il 31% dei pazienti vorrebbe ricevere maggiori informazioni in merito al significato di transizione, la volontà da parte dei pazienti di voler ricevere maggiori informazioni in merito alla transizione riflette una necessità di educarli maggiormente in merito alla transizione stessa. Circa l'autonomia dei pazienti, il 46% del campione gestisce autonomamente la prenotazione di visite ed appuntamenti, il 42% preferisce sia presente alle visite ambulatoriali anche il care giver o genitore, da questi risultati si deduce come l'autonomia dei pazienti sia parziale, circa la metà di questi ultimi necessita di un genitore o care giver per poter gestire la prenotazione e il colloquio stesso delle visite in ambulatorio. Il 65% del campione gestisce in modo autonomo la propria dieta nell'arco della giornata, il 77% dichiara di

mangiare fuori casa e la maggior parte è riuscita ad ordinare tra le varie proposte presenti all'interno del menù. I pazienti non hanno riscontrato difficoltà nel seguire il follow up consigliato e non hanno dichiarato di aver percepito come un momento di tensione l'avvenimento della transizione. Da questi ultimi dati, invece, si può notare come la gestione dell'alimentazione durante la vita quotidiana avvenga per la maggior parte dei pazienti in maniera autonoma, è presente comunque una parte che non gestisce l'alimentazione in modo autonomo.

CAPITOLO 8. CONCLUSIONI

La transizione è un momento di inevitabile cambiamento, ma è necessaria per far maturare l'autonomia e le competenze dei pazienti. Le linee guida nazionali ed europee raccomandano che la transizione sia un passaggio programmato e concordato con il paziente e la famiglia dello stesso, questo allo scopo di diminuire il senso di disorientamento che può derivare da un passaggio di cure repentino. Il processo di transizione prevede la predisposizione di un protocollo concordato e di almeno una visita in presenza dei due team di cura. Inoltre, prevede un programma di educazione dei pazienti in modo da poter far comprendere le ragioni che rendono necessario il passaggio di cure al setting per adulti. I pazienti con MME rientrano in un gruppo particolare di patologie croniche ed eterogenee, per i quali la transizione e la presa in carico dall'ambulatorio per adulti è un passaggio che avviene solo recentemente, grazie ai progressi della medicina e agli screening neonatali. Il trattamento delle MME richiede un intervento e un follow up per tutta la vita, con variazioni delle terapie anche frequenti a seconda dell'andamento clinico della patologia. Il trattamento life long di questi pazienti è indispensabile per evitare il più possibile il rischio di scompensi acuti e le complicanze nel lungo termine. Le complicanze possono essere causate da più fattori, tra i quali gli scompensi acuti, la patologia MME e la stessa dietoterapia, che in molti casi è restrittiva e può comportare carenze significative con conseguente maggior rischio di altre patologie future.

Lo studio ha analizzato diversi aspetti della transizione dei pazienti, con un focus specifico sulla dietoterapia, tra i quali gli aspetti nutrizionali, i parametri antropometrici, le tipologie di intervento nutrizionale e le competenze acquisite e dichiarate tramite la somministrazione di un questionario.

I risultati relativi ai dati nutrizionali mostrano una sostanziale stabilità, da quest'ultima si può dedurre come la transizione e quindi il passaggio attuato non abbia alterato la dietoterapia dei pazienti, ma dagli interventi attuati a V1 si prevedevano delle variazioni più significative degli indici nutrizionali. Dai risultati dello studio non emergono variazioni significative, eccetto la variazione dell'intake di maizena, nonostante la presa in carico nutrizionale dall'Ambulatorio per MME per l'adulto dell'Azienda Ospedale di Padova. Questi pazienti affetti da MME, a causa delle patologie stesse che in alcuni casi

possono dare problematiche a livello neurologico e in altri casi possono portare ad un senso di diffidenza nei confronti delle nuove terapie, risultano molto resistenti agli interventi nutrizionali proposti. La difficoltà che questi pazienti presentano al cambiamento delle terapie è dedotta dalla costanza degli indici nutrizionali e antropometrici che questo studio ha analizzato, nonostante gli interventi nutrizionali mirati e personalizzati. Le competenze circa la dietoterapia che i pazienti hanno dichiarato sono parziali, ma è presente un forte interesse nell'acquisire maggiori informazioni, come è stato riscontrato dal questionario somministrato. Per quanto riguarda nello specifico l'acquisizione dell'autonomia dei pazienti, la letteratura dimostra come i pazienti che abbiano ricevuto un programma di educazione sulla transizione siano più autonomi nella gestione della patologia [17]. Dai risultati, l'autonomia nella gestione della dietoterapia dei pazienti con MME risulta ancora parziale, il care giver è ancora molto presente negli aspetti della patologia del paziente. Probabilmente per questa tipologia di pazienti è necessario maggior tempo per poter acquisire le conoscenze e le competenze necessarie per poter raggiungere una maggiore autonomia.

In conclusione, si possono constatare alcuni limiti presenti in questo studio, infatti sono stati analizzati retrospettivamente solo due punti temporali della storia clinica dei pazienti, tralasciando tutti gli interventi e i cambiamenti che sono avvenuti successivamente a V1. Oltre agli ambiti presi in considerazione in questo studio, che ha analizzato principalmente l'aspetto nutrizionale, si potrebbero approfondire in futuro anche altri aspetti delle patologie MME, come l'aspetto psicologico e medico. Un ulteriore spunto per successive ricerche, potrebbe rivelarsi quello di studiare più interventi dietoterapici che sono stati proposti ai pazienti, poiché un solo intervento non si è dimostrato efficace per comportare delle variazioni significative.

La transizione potrebbe rappresentare oltre ad un passaggio critico nella vita di questi pazienti, anche un'occasione per poter approfondire degli aspetti della propria patologia ed acquisire maggiori informazioni in merito ad essa. Rappresenta anche per i professionisti un momento di condivisione con le famiglie dei pazienti e con il team di cura precedente, diventando così un punto fondamentale per la presa in carico, per delineare gli obiettivi del centro per adulti e per poter comunicare con tutte le persone che si prendono cura dei pazienti in ogni aspetto della vita.

APPENDICE/ALLEGATI

Allegato 1

Lista di alimenti a basso contenuto di fruttosio/saccarosio/sorbitolo

1 PORZIONE=1 g di fruttosio

N.B. Tutti i pesi in grammi indicati sono da considerarsi a crudo e al netto degli scarti, se non diversamente specificato.

Alimenti	Porzione in grammi contenente 1g di fruttosio
Patate	330
Patate novelle	165
Patate fritte classiche in sacchetto	400
Sedano	200
Fondi di carciofo	165
Funghi	200
Crauti	200
Spinaci	200
Fagioli tipo haricot, mug, rossi (peso a <u>cotto</u>)	200
Fagioli tipo all'occhio, di Lima (peso a <u>cotto</u>)	100
Fave fresche	100
Semi di soia (peso a <u>cotto</u>)	100
Lenticchie (peso a <u>cotto</u>)	200
Piselli (peso a <u>cotto</u>)	100
Melanzane	100
Asparagi	165
Broccolo	165
Cavolo verza	100
Cavolfiore	100

Finocchio	150
Sedano rapa	115
Porro	100
Lattuga	80
Zucca	100
Ravanello	130
Rape	100
Carote	25
Pomodoro	70

Allegato 2

Esempio di schema alimentare giornaliero alimenti liberi + 35 equivalenti

	Equivalenti di proteine=35	Esempio: (tra parentesi il numero di equivalenti)
Colazione	Alimenti per 7 equivalenti + alimenti liberi	210 g di latte intero (7) + pane o fette aproteiche + marmellata
Spuntino	Alimenti per 3 equivalenti + alimenti liberi	12g mandorle secche (3)+ pane aproteico Frutta fresca
Pranzo	Alimenti per 11 equivalenti + alimenti liberi	80 g di pasta aproteica + sugo di verdure + 6g grana padano (2) + verdure fresche + 108g ricotta di vacca (9)
Merenda	Alimenti per 3 equivalenti + alimenti liberi	78 g yogurt intero (3) + biscotti aproteici Frutta fresca
Cena	Alimenti per 11 equivalenti + alimenti liberi	Zuppa di verdure + 6g grana padano (2) + 144g di patate (3) + 36g merluzzo (6) + pane aproteico

Allegato 3

Paziente	Sesso	Età (anni)	Età di transizione (anni)	Patologia MME
1	F	45	41	Glutarico aciduria tipo 2
2	M	27	24	Galattosemia
3	M	21	20	MSUD
4	F	56	53	Glicogenosi 3
5	M	22	18	Deficit Cobalamina C
6	F	44	41	Glicogenosi tipo 1A
7	F	22	18	Iperglicinemia non chetotica forma variante
8	F	23	19	Glutarico aciduria tipo 1
9	M	41	39	OTC
10	F	25	20	Iperinsulinemia Iperammoniemia
11	F	23	19	citrullinemia
12	M	41	38	Glicogenosi tipo 1A
13	M	39	36	CBS iperomocistinuria
14	M	31	26	Acidemia Propionica
15	F	49	45	Glicogenosi tipo 1A
16	M	27	26	Acidemia Propionica
17	F	41	37	Argininsuccinico aciduria
18	M	37	33	Argininsuccinico aciduria
19	F	42	40	Fructosemia
20	F	47	45	iperinsulinismo
21	M	38	33	metilmalonico aciduria
22	F	28	24	Argininsuccinico aciduria
23	M	31	29	Fructosemia
24	F	32	29	Galattosemia
25	F	43	42	ipobetalipoproteinemia
26	F	33	31	Deficit di carnitina
27	M	22	21	MCADD
28	F	29	26	Metilmalonico aciduria
29	M	21	21	Fructosemia
30	M	19	16	Argininsuccinico aciduria
31	M	21	18	Argininsuccinico aciduria
32	M	21	19	Iperinsulinismo
33	M	40	39	GSD1A
34	F	37	33	Argininsuccinico aciduria
35	F	38	37	ipoglicemia di nnd
36	F	38	34	argininemia
37	M	49	49	Morbo di addison e adrenoleucodistrofia
38	F	20	18	Glicogenosi tipo 0
39	M	31	29	Glicogenosi tipo 0
40	M	33	33	Fructosemia
41	M	40	37	Cistinosi
42	M	24	20	DHPR
43	M	31	29	citrullinemia
44	M	18	17	Argininsuccinico aciduria
45	M	44	41	Glicogenosi tipo 1A
46	F	22	22	iperfenilalaninemia
47	F	35	32	Tirosinemia tipo 1
48	F	25	22	Glicogenosi 11
49	F	21	18	Glicogenosi 11
50	F	26	25	Fructosemia
51	M	32	31	UCD
52	M	27	23	iperinsulinismo iperammoniemia
53	M	29	26	Glicogenosi tipo 1A
54	F	20	20	disodine degli aminoacidi ramificati
55	F	26	24	Fructosemia

Allegato 4

Questionario malattie metaboliche ereditarie

Benvenuta! Benvenuto!

Sono Giada Zanella, studentessa di Dietistica dell'Università di Padova, per la mia tesi conduco una ricerca sulla transizione dei pazienti con malattie metaboliche ereditarie. Le chiedo di compilare il questionario di raccolta dati sulla percezione del futuro, programmazione della transizione e gestione della malattia. La compilazione del questionario è anonima ed ha una durata di circa 5 minuti.

La ringrazio per la collaborazione e per il tempo che dedica a questo questionario!

INFORMAZIONI PRIVACY AI FINI DELLA PARTECIPAZIONE ALL'INDAGINE CONOSCITIVA

"La transizione nelle malattie metaboliche ereditarie: variazione della dietoterapia, outcome nutrizionali e la percezione del cambiamento da parte dei pazienti" (Aggiornate ai sensi del Regolamento UE 2016/679 e del Codice Privacy, così come novellato dal D. Lgs. 101/2018) Il testo dell'informativa è disponibile al seguente link:

<https://flipbookpdf.net/web/site/f1264d3608a407e0dfad225e167aa7b7872fddd3202207.pdf.html>

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI AI FINI DELLA PARTECIPAZIONE

ALL'INDAGINE CONOSCITIVA "La transizione nelle malattie metaboliche ereditarie: variazione della dietoterapia, outcome nutrizionali e la percezione del cambiamento da parte dei pazienti" Il sottoscritto DICHIARA di aver letto e compreso per intero il documento informativo riguardante la raccolta, la conservazione e l'utilizzo, anche futuro, dei miei dati personali. Dichiaro, inoltre, di aver letto e compreso le finalità e le modalità del trattamento dei miei dati personali e di aver avuto sufficiente tempo per decidere, liberamente e volontariamente, se prestare o meno il consenso.

*Campo obbligatorio

1. Acconsente a partecipare alla compilazione del questionario relativo all'indagine conoscitiva "La transizione nelle malattie metaboliche ereditarie: variazione della dietoterapia, outcome nutrizionali e la percezione del cambiamento da parte dei pazienti" (in mancanza del consenso non potremo elaborare i dati)?

Contrassegna solo un ovale.

Sì

No

2. Acconsente al trattamento dei suoi dati personali per le finalità indicate nelle informazioni privacy (pto 3 nello specifico) per l'assistenza ai soggetti e per scopi di ricerca epidemiologica?

Contrassegna solo un ovale.

- Sì
 No

3. Valga la presente come formale dazione del consenso nei termini sopra descritti.

Domande introduttive

4. Sesso:

Contrassegna solo un ovale.

- Femmina
 Maschio

5. Età *

6. Tipo di malattia metabolica ereditaria *

7. Età alla diagnosi di malattia metabolica ereditaria *

8. Questo questionario è compilato da *

Contrassegna solo un ovale.

- Me
- I miei genitori/care giver
- Me e i miei genitori/care giver

Domande generali

9. Al momento sono in possesso del seguente titolo di studio: *

Contrassegna solo un ovale.

- Nessuno
- Licenza elementare
- Licenza media
- Diploma di scuola superiore
- Laurea
- Altro: _____

10. Vivo con: *

Seleziona tutte le voci applicabili.

- con i miei genitori
- da solo
- con un compagno/compagna
- in una comunità

11. Al momento lavoro *

Contrassegna solo un ovale.

- Part time (18/24/30 ore a settimana)
 Full time (36/40 ore a settimana)
 Non lavoro

12. So se e quanto la mia malattia può influenzare il mio lavoro. *

Contrassegna solo un ovale.

- Sì
 No
 Mi piacerebbe saperne di più
 Altro: _____

13. So come spiegare la mia patologia ad una persona che non conosco *

Contrassegna solo un ovale.

- Sì
 No *Passa alla domanda 15.*
 Mi piacerebbe saperne di più *Passa alla domanda 15.*
 Altro: _____

Passa alla domanda 15.

So come spiegare la mia patologia ad una persona che non conosco

14. Descriva brevemente

15. So cosa vuol dire "transizione" dal centro pediatrico al centro per gli adulti *

Contrassegna solo un ovale.

- Sì Passa alla domanda 20.
- No Passa alla domanda 21.
- Mi piacerebbe saperne di più Passa alla domanda 21.
- Altro: _____

16. Età in cui è avvenuta la transizione *

17. Al momento della transizione al centro per gli adulti mi sono sentito preoccupato

Contrassegna solo un ovale.

non mi sono sentito preoccupato

1

2

3

4

5

mi sono sentito molto preoccupato

18. Al momento della transizione è stato scritto e concordato con me il protocollo di transizione *

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

19. Durante la transizione ho partecipato a delle visite in cui erano presenti sia il team pediatrico che il team degli adulti *

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

Passa alla domanda 21.

So cosa vuol dire "transizione" dal centro pediatrico al centro per adulti

20. Descriva brevemente

Passa alla domanda 21.

Domande sulla gestione della patologia

21. Ad oggi sono a conoscenza dei possibili rischi sulla mia salute se non seguo le cure *

Contrassegna solo un ovale.

- Sì
 No Passa alla domanda 26.
 Mi piacerebbe saperne di più Passa alla domanda 26.
 Altro: _____

22. So riconoscere i diversi ruoli dei membri del team del centro degli adulti che mi seguono

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

23. Gestisco e prenoto autonomamente le visite e gli appuntamenti *

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

24. Durante le visite in ambulatorio preferisco siano presenti anche i miei genitori/care giver

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

Ad oggi sono a conoscenza dei possibili rischi sulla mia salute se non seguo le cure

25. Elenchi brevemente quali sono i possibili rischi per la sua salute

Domande sulla gestione dell'alimentazione

26. Gestisco autonomamente la mia alimentazione nel corso della giornata (cucinare, fare la spesa)

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Sì
 No
 Altro: _____

27. A volte non mangio a casa, ma in altri posti come ristoranti, bar, pizzerie, mense, ecc.

Contrassegna solo un ovale.

- Sì *Passa alla domanda 31.*
 No
 Altro: _____

28. Nel caso di scompenso della mia patologia, so che terapia farmacologica e nutrizionale devo attuare

Seleziona tutte le voci applicabili.

- La mia patologia non dà rischio di scompensi
 Sì
 No
 Mi piacerebbe saperne di più
 Altro: _____

29. Ho alcune difficoltà nel seguire il follow up consigliato (venire alla visite, fissare appuntamenti, contattare il personale ecc.)

Contrassegna solo un ovale.

Non ho difficoltà

1

2

3

4

5

Ho molte difficoltà

30. Se si ha avuto delle difficoltà nel seguire il follow up, quali sono state le difficoltà incontrate?

A volte non mangio a casa, ma in altri posti come ristoranti, bar, pizzerie, mense, ecc.

31. Si è portato il pasto da casa o è riuscito ad ordinare tra le varie proposte presenti?

Ringraziamenti

Ringrazio il mio Relatore per avermi permesso di realizzare questa tesi, ringrazio i miei Correlatori, non solo per avermi aiutata e guidata nel progetto e nella scrittura, ma anche per avermi trasmesso l'interesse per questo campo così complesso.

Ringrazio le mie tutor di tirocinio universitario ed esterne che mi hanno aiutata a crescere sia come professionista, ma anche come persona.

Ringrazio i miei genitori e mia sorella, per avermi supportata in tutto il periodo dell'università e non solo. Ringrazio il mio fidanzato per avermi sostenuto e sopportato. Un grazie a tutti i miei compagni di corso, con i quali ho condiviso momenti di tensione ma anche di allegria assieme, ringrazio particolarmente le mie coinquiline, nonché compagne di corso, con le quali mi sono sentita in sintonia.

Ed in conclusione, ma non per importanza, ringrazio il mio gruppo di amici che da molto tempo condivide con me giornate e momenti spensierati nel mio piccolo paese.

BIBLIOGRAFIA

1. Salute del bambino e adolescente. Ministero della Salute. Web. Ultimo aggiornamento 9 maggio 2022. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=1920&area=saluteBambino&menu=nascita>
2. Protein and aminoacid requirements in human nutrition. World Health Organization technical report series, 2007: 1-265.
3. Manz F. Hydratation in children. *J Am Coll Nutr* 2007; 26:562S-569S.
4. Dionisi-Vici C, Ogier de Baulny H. Emergency treatments. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Heidelberg-Berlin: Springer, 2012; 103-11.
5. Sesti G, Bonora E, SID (Societ?? italiana di diabetologia). *Il diabete in Italia*. Bologna: Bononia University Press; 2016.
6. Piano nazionale della cronicità approvato il 15 settembre 2016 con accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le PPAA di Trento e Bolzano ai sensi dell'Intesa Stato Regioni del 10 Luglio 2014 concernente il "Patto per la Salute per gli anni 2014-2016"
7. Vajro P, Ferrante L, Lenta S, Mandato C, Persico M. Management of adults with paediatric-onset chronic liver disease: Strategic issues for transition care. *Dig Liver Dis*. aprile 2014;46(4):295–301.
8. Elli L, Maieron R, Martellosi S, Guariso G, Buscarini E, Conte D, et al. Transition of gastroenterological patients from paediatric to adult care: A position statement by the Italian Societies of Gastroenterology. *Dig Liver Dis*. settembre 2015;47(9):734–40.
9. Centro di riferimento Fibrosi Cistica Regione Lazio, policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Transizione delle cure dei pazienti con Fibrosi Cistica dall'età pediatrica a quella adulta: pianificazione, validazione e monitoraggio degli esiti.

10. Ashton JJ, Narula P, Kiparissi F, Spray C, Wilson DC, Tayler R, et al. Transition Services for Paediatric Inflammatory Bowel Disease; A Multicentre Study of Practice in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 12 aprile 2021 [citato 6 maggio 2022]; Publish Ahead of Print. Disponibile su: <https://journals.lww.com/10.1097/MPG.0000000000003148>
11. Ladd JM, Reeves-Latour J, Dasgupta K, Bell LE, Anjachak N, Nakhla M. Toward a better understanding of transition from paediatric to adult care in type 1 diabetes: A qualitative study of adolescents. *Diabet Med* [Internet]. maggio 2022 [citato 6 maggio 2022];39(5). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14781>
12. Lorini R, Loggia AL, Gargantini L, Tonutti L, Cossu M, Corigliano G, et al. Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta: passaggio dal pediatra al medico dell'adulto. 2011;23(1):21.
13. Gray S, Cheetham T, McConachie H, Mann KD, Parr JR, Pearce MS, et al. A longitudinal, observational study examining the relationships of patient satisfaction with services and mental well-being to their clinical course in young people with Type 1 diabetes mellitus during transition from child to adult health services. *Diabet Med*. settembre 2018;35(9):1216–22.
14. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, Collins P, Douds A, Forbes V, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. giugno 2017;66(6):988–1000.
15. Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care: *Inflamm Bowel Dis*. gennaio 2006;12(1):70–3.
16. Busse FP, Hiermann P, Galler A, Stumvoll M, Wiessner T, Kiess W, et al. Evaluation of Patients' Opinion and Metabolic Control after Transfer of Young Adults with Type 1 Diabetes from a Pediatric Diabetes Clinic to Adult Care. *Horm Res Paediatr*. 2007;67(3):132–8.

17. Morsa M, Gagnayre R, Deccache C, Lombrail P. Factors influencing the transition from pediatric to adult care: A scoping review of the literature to conceptualize a relevant education program. *Patient Educ Couns.* ottobre 2017;100(10):1796–806.
18. Pasquini S, Rinaldi E, Da Prato G, Csermely A, Indelicato L, Zaffani S, et al. Growing up with type 1 diabetes mellitus: Data from the Verona Diabetes Transition Project. *Diabet Med* [Internet]. aprile 2022 [citato 6 maggio 2022];39(4). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14719>
19. Ulrike M, Annika R, Johannes F. W. Weigel, Skadi B, Christoph GB, Peter B, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care 2011; 34:701-709
20. Cotugno G, Nicolò R, Cappelletti S, Goffredo B, Dionisi Vici C, Di Ciommo V. Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria: Adherence and QoL in phenylketonuria. *Acta Paediatr.* agosto 2011;100(8):1144–9.
21. Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):25.
22. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* dicembre 2017;12(1):162.
23. E. Martí'n-Herna'ndez & P. J. Lee & A. Micciche & S. Grunewald & R. H. Lachmann. Long-term needs of adult patients with organic acidaemias: outcome and prognostic factors 2009; 32:523-533
24. Wilcox G, Strauss BJG, Francis DEM, Upton H, Boneh A. Body composition in young adults with inborn errors of protein metabolism—A pilot study. *J Inherit Metab Dis.* settembre 2005;28(5):613–26.

25. Camatta GC, Kanufre V de C, Alves MRA, Soares RDL, Norton R de C, de Aguiar MJB, et al. Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. *Mol Genet Metab Rep.* giugno 2020;23:100595.
26. de Castro MJ, Sánchez-Pintos P, Abdelaziz-Salem N, Leis R, Couce ML. Evaluation of Body Composition, Physical Activity, and Food Intake in Patients with Inborn Errors of Intermediary Metabolism. *Nutrients.* 20 giugno 2021;13(6):2111.
27. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract.* agosto 2015;30(4):502–10.
28. Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Lenzini L, Vitturi N. Nutrient Intake and Nutritional Status in Adult Patients with Inherited Metabolic Diseases Treated with Low-Protein Diets: A Review on Urea Cycle Disorders and Branched Chain Organic Acidemias. *Nutrients.* 29 ottobre 2020;12(11):3331.
29. Bik-Multanowski, M., et al. “Quality of Life in Noncompliant Adults with Phenylketonuria after Resumption of the Diet”. *J Inherit Metab Dis.*, vol.31 Suppl 2, 2008, pp. S415-418.
30. Bosch, A.M., et al. “The Course of Life and Quality of Life of early and continuously treated Dutch Patients with Phenylketonuria” *J Inheriti Metab Dis*, vol.30, no.1, 2007, pp.29-34
31. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* dicembre 2015;100(6):313–20.
32. Suris JC, Akre C. Key Elements for, and Indicators of, a Successful Transition: An International Delphi Study. *J Adolesc Health.* giugno 2015;56(6):612–8.
33. Creanut, Linee guida per una sana alimentazione 2018
34. Buchbinder N, Berger M, Robert A, Vannier JP. Maladie de Gaucher de type 1 : difficultés pour la transition enfants-adultes. *Arch Pédiatrie.* febbraio 2011;18(2):165–9.

35. Rosen D, Annunziato R, Colombel JF, Dubinsky M, Benkov K. Transition of Inflammatory Bowel Disease Care: Assessment of Transition Readiness Factors and Disease Outcomes in a Young Adult Population. *Inflamm Bowel Dis.* marzo 2016;22(3):702–8.
36. Dianne M. Frazier a, *, Courtney Allgeier b, Caroline Homer c , Barbara J. Marriage b , Beth Ogata d , Frances Rohr e , Patricia L. Splett f,g et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. 2014, (112) 210-217