



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dip. Agronomia Animali Alimenti Risorse Naturali e Ambiente
Dip. Medicina Animale, Produzioni e Salute

Corso di laurea in
SCIENZE E TECNOLOGIE ALIMENTARI

**FRUTTOSEMIA E DIRITTO AL CIBO
SICURO TRA AMBIGUITÀ
DELL'ETICHETTA E INVISIBILITÀ
SOCIALE**

Relatore
Prof. Paolo Catellani

Laureanda
Alessia Casarin

Matricola n. 2067498

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

INDICE

Riassunto	pag.4
Abstract	pag.5
1. SCOPO DELLA TESI	pag.6
2. FONDAMENTI DELL'HFI	
2.1. Trasmissione familiare	pag.8
2.2. Metabolismo del fruttosio	pag.9
2.3. Aldolasi B	pag.10
2.4. Patogenesi	pag.10
2.5. Epidemiologia	pag.12
2.6. Sintomatologia e quadro clinico	pag.14
2.7. Steatosi epatica non alcolica e HFI	pag.15
2.8. Diagnosi	pag.16
2.9. Associazione tra HFI e celiachia	pag.17
3. DIETOTERAPIA	
3.1. Terapia e prognosi	pag.19
3.2. Monitoraggi nutrizionale dei pazienti	pag.20
3.3. Dieta	pag.21
3.4. Contenuto residuo di fruttosio e sorbitolo	pag.24
3.5. Confronto tra banche dati nutrizionali sul contenuto di fruttosio	pag.25
4. NORME E REGOLAMENTI	
4.1. Etichettatura alimentare	pag.28
4.2. Riconoscimento come malattia rara e limiti nell'assistenza	pag.30
5. CRITICITÀ DELL'ETICHETTATURA ALIMENTARE PER I PAZIENTI CON HFI	
5.1. Analisi e interpretazione dell'etichettatura alimentare	pag.32
5.2. Esempi pratici di etichette fuorvianti	pag.33

6. AIF – ONLUS

- | | | |
|------|-------------------------------|--------|
| 6.1. | Origine e fondazione | pag.36 |
| 6.2. | Attività e progetti | pag.37 |
| 6.3. | Intervista a Giancarlo Cacace | pag.39 |

7. CONSIDERAZIONI FINALI

pag.46

8. BIBLIOGRAFIA, NORMATIVE E SITOGRAFIA

pag.49

RIASSUNTO

Lo scopo di questa tesi è approfondire la fructosemia, una rara malattia genetica che rende tossica anche una minima assunzione di fruttosio, sorbitolo e saccarosio. L'elaborato integra i fondamenti scientifici e clinici della patologia, dalla trasmissione genetica al metabolismo, fino alla sintomatologia e alla diagnosi, con l'analisi delle strategie dietoterapiche e del monitoraggio nutrizionale. Un'attenzione particolare è rivolta all'etichettatura alimentare, con l'analisi dei riferimenti normativi europei e nazionali, delle ambiguità interpretative e delle conseguenze pratiche per i consumatori affetti da fructosemia, supportata da esempi concreti di etichette potenzialmente fuorvianti. La tesi approfondisce inoltre il riconoscimento della fructosemia come malattia rara e i limiti dell'assistenza, mettendo in luce le criticità dell'attuale sistema regolatorio e le implicazioni sul diritto a un'alimentazione sicura. Infine, viene presentato il ruolo dell'Associazione Italiana Fructosemici (AIF), attraverso la ricostruzione della sua storia, delle attività e dei progetti, con una testimonianza diretta che evidenzia le difficoltà quotidiane e la dimensione sociale, spesso invisibile, della malattia.

ABSTRACT

The purpose of this thesis is to provide an in-depth study of fructosemia, a rare genetic disease that makes even minimal intake of fructose, sorbitol, and sucrose toxic. The work integrates the scientific and clinical foundations of the disorder, from genetic transmission to metabolism, as well as symptomatology and diagnosis, with an analysis of dietary strategies and nutritional monitoring. Particular attention is devoted to food labeling, with an examination of European and national regulatory references, interpretative ambiguities, and the practical consequences for consumers affected by fructosemia, supported by concrete examples of potentially misleading labels. The thesis also explores the recognition of fructosemia as a rare disease and the limits of healthcare support, highlighting the critical issues of the current regulatory system and the implications on the right to safe nutrition. Finally, the role of the Italian Association of Fructosemic Patients (AIF) is presented, through a reconstruction of its history, activities, and projects, together with a direct testimony that sheds light on the daily difficulties and the often invisible social dimension of the disease.

1. SCOPO DELLA TESI

L'intolleranza ereditaria al fruttosio o fructosemia (hereditary fructose intolerance, HFI) è un disordine genetico raro del metabolismo degli zuccheri che rende dannosa anche una piccola assunzione di fruttosio, saccarosio e sorbitolo. La gestione è essenzialmente dietetica e richiede informazioni chiare e affidabili sugli alimenti. In questo quadro, l'etichettatura, le pratiche di ristorazione e le scelte produttive delle aziende alimentari rivestono un ruolo fondamentale: dalla corretta formulazione e selezione delle materie prime al controllo del residuo di fruttosio e sorbitolo, fino all'aggiornamento tempestivo delle etichette.

Questa tesi mira a integrare il quadro biomedico dell'HFI con gli aspetti normativi, comunicativi e sociali che determinano la sicurezza alimentare quotidiana dei pazienti. L'obiettivo generale è mostrare come conoscenze cliniche e dietoterapiche, regole di etichettatura e bisogni reali delle famiglie si incontrino (o entrino in conflitto) nel momento della scelta e del consumo degli alimenti.

Gli obiettivi specifici sono:

- inquadrare i fondamenti dell'HFI utili alla pratica: trasmissione familiare, metabolismo del fruttosio e ruolo dell'aldolasi B, patogenesi, epidemiologia, sintomatologia, diagnosi e possibili associazioni, come con la celiachia;
- tradurre queste conoscenze in indicazioni operative di dietoterapia: terapia e prognosi, monitoraggio nutrizionale, criteri dietetici, valutazione del residuo di fruttosio e sorbitolo, e confronto critico tra banche dati nutrizionali;
- analizzare criticamente la normativa su etichettatura e tutele per malattie rare, chiarendo come leggere e interpretare etichette, claim e liste ingredienti;
- valorizzare la prospettiva dell'Associazione Italiana Fructosemici (AIF): origine, attività e progetti, integrati da un'intervista come testimonianza;
- formulare raccomandazioni pratiche rivolte a istituzioni, operatori del settore alimentare, produttori e famiglie, per rendere più chiara l'informazione al consumatore e più sicure le pratiche nei contesti collettivi.

2. FONDAMENTI DELL'HFI

L'HFI è una malattia metabolica rara a trasmissione autosomica recessiva, causata da un deficit dell'enzima aldolasi B, codificato dal gene ALDOB. Questo enzima catalizza reazioni fondamentali del metabolismo degli zuccheri:

- la scissione reversibile del fruttosio-1-fosfato (F1P) in gliceraldeide e diidrossiacetone fosfato (DHP), durante il metabolismo del fruttosio introdotto con la dieta;
- la scissione del fruttosio-1,6-bisfosfato (FBP) in DHP e gliceraldeide-3-fosfato (G3P), nell'ambito della via glicolitica del glucosio.

Grazie a queste funzioni, l'enzima svolge un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo di fruttosio e glucosio, partecipando sia alla glicolisi sia alla gluconeogenesi (Aldámiz-Echevarría *et al.*, 2020).

Dal punto di vista clinico, le prime osservazioni su questa patologia risalgono al 1956 da Chambers e Pratt, attraverso il caso clinico di una donna di 24 anni che manifestava sintomi quali forte repulsione, sincope, dolore addominale e nausea in seguito all'assunzione di zucchero. Tali sintomi erano assenti dopo l'assunzione di glucosio, nonostante la paziente riferì un'avversione per il gusto dolce. Una serie di test effettuati con diversi tipi di zuccheri, somministrati senza che la paziente ne fosse a conoscenza, portò a diagnosticare un'idiosincrasia al fruttosio, ossia una reazione anomala e individuale a questo zucchero. Chambers e Pratt ipotizzarono che tali manifestazioni potessero essere correlate a episodi di ipoglicemia indotta dal fruttosio, sebbene ciò non fosse stato ancora formalmente dimostrato. Successivamente, studi condotti su neonati e bambini affetti da HFI evidenziarono una forma più grave della patologia, soprattutto nei soggetti esposti involontariamente agli zuccheri contenenti fruttosio. In particolare, i neonati risultano essere altamente vulnerabili durante la fase di svezzamento. Durante l'allattamento al seno, i sintomi non si manifestano poiché il latte materno contiene lattosio, un disaccaride composto da glucosio e galattosio, non tossico per questi pazienti. Tuttavia, con l'introduzione di formule lattee dolcificate e alimenti solidi contenenti zuccheri aggiunti, frutta e verdura, si osservano i sintomi tipici dell'HFI (Ali *et al.*, 1998).

2.1. Trasmissione familiare

Nella maggior parte dei casi, entrambi i genitori di un individuo affetto sono eterozigoti obbligati, ovvero portatori sani di una variante patogena del gene *ALDOB*. Se i test genetici rilevano una sola mutazione in uno dei due genitori, possono esserci altre spiegazioni, come il fatto che la mutazione sia comparsa spontaneamente nel figlio (*de novo*) oppure che il bambino abbia ereditato entrambe le copie dello stesso cromosoma da un unico genitore (isodisomia uniparentale).

Fratelli e sorelle di un individuo affetto da HFI, qualora entrambi i genitori siano portatori, presentano al concepimento una probabilità del 25% di essere affetti, del 50% di essere portatori e del 25% di non aver ereditato alcuna variante patogena.

I portatori eterozigoti sono generalmente asintomatici e non a rischio di sviluppare la patologia. Per quanto riguarda la prole di un soggetto affetto, essa sarà eterozigote obbligata (cioè portatrice di una mutazione), a meno che anche il partner non sia affetto o portatore. In quest'ultimo caso, esiste un rischio del 50% che il figlio sia affetto da HFI. Anche altri membri della famiglia, come i fratelli dei genitori, hanno un rischio del 50% di essere portatori.

Si raccomanda quindi l'esecuzione di test genetici nei parenti a rischio, a condizione che nella famiglia siano già state identificate le varianti patogene. La consulenza genetica rappresenta uno strumento essenziale per informare i soggetti affetti, i portatori o coloro che sono a rischio, in particolare i giovani adulti, in merito alla trasmissione ereditaria della malattia e alla possibilità di effettuare test genetici specifici.

Il momento più appropriato per discutere il rischio genetico e le opzioni diagnostiche, come i test prenatali o preimpianto, è prima dell'inizio di una gravidanza. Una volta identificate le varianti patologiche nella famiglia, tali test consentono di individuare lo stato del feto o dell'embrione e di offrire una scelta consapevole ai futuri genitori.

Infine, qualora la diagnosi genetica non sia stata ancora confermata, può essere utile considerare la conservazione del DNA del paziente, in previsione di futuri progressi scientifici (Gaughan *et al*, 2015).

2.2. Metabolismo del fruttosio

Per comprendere le alterazioni biochimiche alla base dell'intolleranza al fruttosio, è fondamentale analizzare il metabolismo del fruttosio nei soggetti sani. Questo processo presenta delle caratteristiche metaboliche distintive rispetto ad altri zuccheri esosi, come glucosio e galattosio. In particolare, l'utilizzo del fruttosio da parte delle cellule epatiche avviene in modo indipendente dall'insulina, e la sua presenza nel sangue non stimola la secrezione insulinica da parte delle cellule beta pancreatiche. Inoltre, il metabolismo del fruttosio non è soggetto a regolazione ormonale o allosterica, rendendolo più diretto e veloce.

Il fruttosio alimentare viene assorbito a livello dell'intestino tenue mediante trasporto facilitato, grazie al trasportatore GLUT5, localizzato sulla membrana apicale degli enterociti, e successivamente attraverso GLUT2, presente sulla membrana basolaterale, che ne consente il passaggio nel circolo sanguigno.

Il fruttosio assorbito raggiunge il fegato, dove viene metabolizzato in modo rapido attraverso la via della fruttochinasi che catalizza la fosforilazione del fruttosio a F1P e che viene poi scisso in triosi fosfati (DHP e gliceraldeide) grazie all'enzima aldolasi B. Questo passaggio consente di superare i due principali punti di controllo allosterico della glicolisi, rappresentati dalla glucocinasi (esochinasi IV) e dalla fosfofruttochinasi-1. Di conseguenza, la produzione di energia tramite glicolisi a partire dal fruttosio può avvenire più rapidamente rispetto al glucosio, con un minore controllo metabolico. Nel caso di deficit enzimatico, il fruttosio non viene correttamente smaltito, portando ad un suo accumulo e alla conseguente tossicità metabolica.

Oltre che dalla dieta, il fruttosio può anche essere prodotto per sintesi interna dal sorbitolo, un poliolo derivato dal glucosio tramite l'azione dell'aldoso reductasi. Il sorbitolo viene successivamente convertito in fruttosio dall'enzima sorbitolo deidrogenasi, presente nel fegato. Questo aspetto è importante per i soggetti affetti da questa intolleranza, poiché anche l'assunzione di sorbitolo (presente in alcuni alimenti, edulcoranti e farmaci) può provocare effetti tossici come quelli del fruttosio.

2.3 Aldolasi B

L'aldolasi B è l'isoforma epatica dell'enzima fruttosio-bisfosfato aldolasi ed è la principale responsabile del metabolismo del fruttosio nel fegato. Essa appartiene a una famiglia di tre isoforme strutturalmente distinte:

- aldolasi A (espressa principalmente nei muscoli e in altri tessuti);
- aldolasi B (predominante nel fegato, ma presente anche in cellule intestinali e renali);
- aldolasi C (localizzata nel cervello).

Le aldolasi sono enzimi altamente conservati con una tipica struttura a barile α/β e condividono un sito attivo simile. Le differenze funzionali tra le isoforme derivano principalmente da variazioni nelle regioni C-terminali, che influenzano la specificità per il substrato (Bouteldja e Timson, 2010).

L'aldolasi B si distingue per la capacità di catalizzare la scissione sia del FBP sia del F1P, anche se mostra un'affinità circa 100 volte inferiore per quest'ultimo rispetto al primo. La sua attività enzimatica è soggetta a regolazione ormonale e dietetica, con un'espressione che aumenta dopo un pasto ricco di carboidrati.

Il corretto funzionamento di questo enzima è essenziale per il metabolismo del fruttosio. Nei pazienti affetti da HFI, mutazioni inattivanti nel gene ALDOB compromettono l'attività dell'enzima (Cox, 1994).

2.4 Patogenesi

Il metabolismo epatico del fruttosio, caratterizzato da un ingresso rapido e scarsamente regolato nella glicolisi, diventa critico in presenza di difetti enzimatici. Nei soggetti affetti da HFI, l'assunzione di fruttosio determina un rapido accumulo intracellulare di F1P, dovuto all'incapacità dell'aldolasi B di scindere questo intermedio. L'eccesso di F1P provoca deplezione di fosfato inorganico (P_i) e adenosina trifosfato (ATP), compromettendo l'equilibrio energetico cellulare. La carenza di ATP stimola inoltre la degradazione di adenosina monofosfato (AMP) con aumento di inosina monofosfato (IMP) e acido urico, che possono condurre a iperuricemia e, nel lungo periodo, a manifestazioni di gotta.

L'accumulo di IMP può anche inibire ulteriormente l'attività residua dell'aldolasi B, instaurando un circolo vizioso che amplifica l'accumulo di F1P.

La deplezione di ATP compromette diversi processi cellulari, tra cui la sintesi proteica, l'omeostasi del magnesio e l'integrità degli organelli, contribuendo al danno epatico e renale. Inoltre, l'accumulo di F1P inibisce la glicogeno-fosforilasi, bloccando la glicogenolisi, e ostacola la gluconeogenesi interferendo con l'attività dell'isomerasi del glucosio-6-fosfato (G6P). Il blocco combinato di queste due vie impedisce al fegato di rilasciare glucosio nel sangue, causando ipoglicemia acuta dopo il pasto.

Parallelamente, il F1P favorisce la glicolisi attivando la piruvato-chinasi e la mancata conversione di DHAP e G3P in FBP contribuisce allo sviluppo di acidosi lattica (Singh e Sarma, 2022).

Infine, il F1P esercita ulteriori effetti tossici sul metabolismo epatico: inibisce la fruttochinasi, riducendo la capacità di metabolizzare nuovo fruttosio e innalzandone i livelli plasmatici; interferisce inoltre con la N-glicosilazione tramite inibizione della fosfomannosio isomerasi, con accumulo di transferrina carente di carboidrati (CDT) (Bouteldja e Timson, 2010).

È fondamentale distinguere l'HFI dal malassorbimento del fruttosio, due condizioni diverse che vengono spesso confuse perché talvolta indicate con la stessa terminologia.

Il malassorbimento del fruttosio è un disturbo dell'assorbimento intestinale di questo zucchero. Il fruttosio, infatti, viene normalmente assorbito attraverso specifici meccanismi di trasporto. Alterazioni congenite o acquisite di questi meccanismi, ad esempio in presenza di sindrome dell'intestino irritabile, possono determinare un assorbimento incompleto del fruttosio, con conseguenti sintomi gastrointestinali come flatulenza, distensione addominale e diarrea (<https1>).

La diagnosi di malassorbimento si effettua tramite *breath test* dell'idrogeno che prevede la somministrazione di una soluzione contenente fruttosio (generalmente 50 g in 150 ml d'acqua) e la raccolta di campioni di respiro per la misurazione di idrogeno e metano. Il test è considerato positivo in presenza di un aumento dell'idrogeno di almeno 10 ppm rispetto al valore basale, rilevato in genere entro tre ore (Guery *et al.*, 2007). La terapia consiste principalmente nella riduzione dell'assunzione di fruttosio e sorbitolo, privilegiando alimenti con un rapporto bilanciato tra glucosio e fruttosio, che risultano generalmente

meglio tollerati. Molti pazienti, inoltre, non presentano sintomi con il consumo di saccarosio, in quanto questo zucchero, una volta scisso nell'intestino, rilascia quantità equivalenti di glucosio e fruttosio, migliorandone l'assorbimento ([https1](#)).

2.5 Epidemiologia

Le stime di prevalenza dell'HFI sono state a lungo limitate da studi su piccoli campioni, che hanno contribuito a considerarla una malattia eccezionalmente rara. Uno dei lavori più citati è quello condotto presso l'Ospedale Pediatrico Universitario di Zurigo, che ha identificato 5 casi confermati su circa 100.000 nati vivi in un periodo di cinque anni, suggerendo una frequenza di circa 1:20.000. Nonostante l'ampio margine di incertezza, questi dati hanno fornito un primo riferimento epidemiologico.

Successivamente, l'attenzione si è spostata sugli studi genetici, che hanno permesso di stimare la diffusione delle varianti del gene ALDOB nelle diverse popolazioni. Alcune mutazioni, come la p.A149P, risultano particolarmente frequenti in Europa, tanto da rappresentare circa l'80% dei casi diagnosticati, mentre altre regioni mostrano mutazioni più eterogenee. Ad esempio, in Italia sono state identificate almeno dieci mutazioni diverse associate alla malattia, rendendo più complessa la stima della prevalenza nazionale.

I dati ottenuti tramite screening neonatale hanno contribuito a queste valutazioni. Uno studio condotto in Inghilterra, basato sull'analisi sistematica di oltre duemila neonati, ha stimato una frequenza di HFI pari a circa 1:18.000, in linea con le stime precedenti ma che indica una frequente mancata diagnosi clinica.

In generale, le ricerche più recenti indicano che l'HFI potrebbe essere più comune rispetto a quanto ipotizzato in passato, considerando che molti soggetti affetti sviluppano precocemente un'avversione naturale per i cibi contenenti fruttosio, riducendo così il rischio di eventi clinici acuti ed evitando la diagnosi.

Gli studi epidemiologici suggeriscono che l'HFI sia più diffusa di quanto emerga dai soli casi clinici descritti. Le stime ottenute da screening neonatali e database genomici variano infatti sensibilmente in base alla popolazione e alla metodologia, oscillando da 1 caso ogni 52.000 a circa 1 caso ogni 10.000 individui.

Negli europei non-finlandesi la prevalenza stimata è di circa 1:26.000, in linea con i dati ottenuti in Germania e Polonia. In altre regioni, come l'Asia orientale, le stime sono molto più variabili (da 1:23.000 a oltre 1:1.700.000), a conferma di una possibile scarsa identificazione dei casi o di differenze legate ai consumi alimentari. Nel complesso, sulla base della popolazione mondiale, si stima che i casi di HFI possano essere compresi tra 150.000 e 750.000, a fronte di meno di mille pazienti descritti in letteratura.

Per rendere più chiara la distribuzione della prevalenza dell'HFI nelle diverse popolazioni, nella tabella 1 vengono riportati i dati ottenuti sia dai database genomici (approccio VDP), sia dagli studi epidemiologici condotti in vari Paesi. Il confronto mostra come le stime possano variare sensibilmente a seconda della metodologia utilizzata: i dati derivati dai database genetici offrono un quadro più ampio, ma tendono a sovra- o sottostimare la diffusione nelle popolazioni meno rappresentate; al contrario, gli studi epidemiologici, pur più accurati a livello locale, sono basati su campioni ridotti e quindi meno generalizzabili. Nel complesso emerge una prevalenza maggiore in Europa rispetto ad Africa e Asia, con valori compresi tra 1:20.000 e 1:31.000 nei Paesi europei studiati (Gran Bretagna, Germania, Polonia, Svizzera), mentre nelle popolazioni asiatiche e africane le stime risultano decisamente più basse, per effetto della limitata capacità diagnostica (Pinheiro *et al.*, 2021).

POPOLAZIONE	PREVALENZA DELLA MALATTIA	
	Database genomici (con approccio VDP)	Studi epidemiologici
Africani	1:503.349	
Ebrei	1:38.613	
Asiatici orientali	1:1.712.772	
Asiatici meridionali	1:44.920	
Europei (non finlandesi)	1:26.590	
Finlandesi	1:55.008	
Latino-americani	1:154.971	
Britannici		1:23.000
Tedeschi		1:26.000
Polacchi		1:31.000
Svizzeri		1:20.000

Tabella 1: Prevalenza dell'HFI in diverse popolazioni secondo studi epidemiologici e dati genomici (approccio VDP)

Fonte: tradotta da Pinheiro *et al.*, 2021.

2.6 Sintomatologia e quadro clinico

I sintomi dell'HFI si manifestano esclusivamente in seguito all'ingestione di fruttosio, sia in forma diretta sia indiretta, tramite saccarosio o sorbitolo. I più comuni comprendono nausea, vomito, inappetenza e letargia, e nei casi più gravi possono insorgere convulsioni. Nel lattante i primi sintomi si manifestano poco dopo l'introduzione di alimenti per lo svezzamento contenenti zuccheri. Nei casi più gravi, può insorgere con una insufficienza epatica acuta associata a disfunzione multiorgano.

Nei pazienti che conservano una parziale attività dell'enzima aldolasi B, i sintomi possono essere più lievi e comparire più tardi, anche in età adulta. In questi casi è comune un'avversione spontanea per i cibi dolci, che porta a ridurre naturalmente l'assunzione di fruttosio (Singh e Sarma, 2022). In età adulta, alcuni pazienti possono tollerare piccole quantità di fruttosio (fino a 6 grammi al giorno), ma la completa eliminazione resta la strategia terapeutica principale (Úbeda *et al.*, 2024). Le forme meno gravi possono manifestarsi con un ingrossamento del fegato (epatomegalia) oppure con aumenti saltuari delle transaminasi.

In assenza di una diagnosi tempestiva, una dieta ricca in fruttosio può determinare complicanze epatiche croniche, tra cui steatosi epatica, steatoepatite e cirrosi. I segni clinici comprendono ritardo della crescita e, in alcuni casi, ittero. Il coinvolgimento renale si manifesta tipicamente come acidosi tubulare prossimale, che può progredire verso l'insufficienza renale cronica. Le principali alterazioni metaboliche associate includono ipoglicemia, acidosi lattica, ipofosfatemia, iperuricemia e ipermagnesemia. È stata inoltre descritta una forma rara di neuropatia assonale acuta recidivante, con regressione dei sintomi in seguito all'eliminazione del fruttosio dalla dieta (Singh e Sarma, 2022).

2.7 Steatosi epatica non alcolica e HFI

Nonostante l'adesione a diete rigorosamente prive di fruttosio, saccarosio e sorbitolo (FSS), molti pazienti con HFI presentano ancora steatosi epatica non alcolica (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). In un gruppo di pazienti seguiti per dieci anni, la maggioranza mostrava persistenza del fegato grasso; inoltre, in un altro studio su 16 soggetti la NAFLD è stata riscontrata in 9 casi (56%). Queste evidenze sono rilevanti poiché la steatosi può evolvere in steatoepatite, fibrosi e cirrosi ed è associata a un aumentato rischio di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari.

In HFI la steatosi epatica non alcolica può comparire e persistere anche senza grandi quantità di fruttosio nella dieta. L'eccesso di F1P altera la regolazione del metabolismo epatico: facilita l'ingresso e l'utilizzo del glucosio nel fegato, attiva la sintesi di grassi nel fegato e favorisce l'accumulo di grasso e glicogeno. Quindi, anche minime esposizioni a fruttosio (o la sua produzione endogena) possono sostenere la steatosi, motivo per cui servono restrizioni dietetiche e monitoraggio clinico periodico (Singh e Sarma, 2022).

2.8 Diagnosi

La diagnosi si basa inizialmente sull'analisi dell'anamnesi alimentare, ma richiede conferma mediante test molecolari. Il metodo attualmente utilizzato è l'analisi genetica del gene ALDOB, situato sul cromosoma 9q31. Tale analisi viene condotta su DNA estratto dai leucociti periferici, utilizzando tecniche di reazione a catena della polimerasi (PCR), con successiva identificazione di mutazioni specifiche. Questo approccio risulta non invasivo e ha progressivamente sostituito i metodi tradizionali basati sulla valutazione dell'attività enzimatica epatica (Úbeda *et al.*, 2024).

L'identificazione di entrambi gli alleli mutati è possibile in circa l'80% dei casi, analizzando le tre mutazioni più frequenti del gene aldolasi B nella popolazione europea: A149P, A174D e N334K. Alcuni studi hanno dimostrato che tali mutazioni compromettono la stabilità termica e la struttura quaternaria dell'enzima, riducendone l'efficienza (Guery *et al.*, 2007).

In passato, la diagnosi si basava su procedure invasive, come la misurazione diretta dell'attività dell'enzima fruttaldolasi in tessuti ottenuti tramite biopsia epatica o intestinale. Un'alternativa era rappresentata dalla somministrazione controllata di fruttosio per via endovenosa (0,2–0,25 g/kg di peso corporeo), con l'obiettivo di rilevare le alterazioni indicative della patologia (Steinmann e Gitzelmann, 1981). Tuttavia, questo metodo viene attualmente utilizzato solo in casi eccezionali, in quanto comporta un rischio elevato di provocare gravi danni epatici.

Tra i metodi diagnostici oggi utilizzati più raramente vi sono la cromatografia su strato sottile (TLC), utile per rilevare la presenza di fruttosio nelle urine, e il dosaggio della CDT, che può risultare alterato nei pazienti affetti (Úbeda *et al.*, 2024).

Infine, è possibile usare la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare al fosforo-31 (^{31}P -NMR), una tecnica che consente di rilevare, dopo la somministrazione di fruttosio, un aumento dei fosfati legati agli zuccheri e una riduzione del fosfato inorganico nel fegato. Questo esame può rivelarsi utile anche per identificare soggetti portatori sani, ma è tecnicamente complesso, costoso e non privo di rischi (Steinmann e Gitzelmann, 1981).

2.9 Associazione tra HFI e celiachia

L'HFI e la celiachia sono due patologie distinte, ma entrambe coinvolgono il metabolismo di componenti alimentari e condividono alcune manifestazioni cliniche, soprattutto a livello gastrointestinale. A differenza dell'HFI, la celiachia è una malattia autoimmune scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti. Sebbene la coesistenza delle due condizioni sia considerata rara, negli ultimi anni sono stati descritti diversi casi clinici in cui entrambe si presentano nello stesso paziente. Questa associazione può complicare notevolmente il percorso diagnostico, in particolare nei pazienti con celiachia che non rispondono adeguatamente alla dieta priva di glutine. In tali situazioni, l'HFI può rappresentare una causa sottostante non riconosciuta.

In un caso clinico, una bambina di 5 anni con diagnosi di celiachia continuava a presentare alterazioni epatiche e ritardo della crescita nonostante una dieta aglutinata. L'analisi dettagliata della storia alimentare mise in evidenza un'avversione verso dolci, frutta e verdura, orientando il sospetto verso una possibile HFI. La diagnosi è stata confermata dall'analisi delle isoforme della transferrina e da un test genetico che ha rilevato una delezione omozigote degli esoni 2–6 del gene *ALDOB*. L'introduzione di una dieta priva di fruttosio, saccarosio e sorbitolo, in associazione con quella senza glutine, portò alla normalizzazione dei parametri epatici e a un miglioramento dello stato nutrizionale.

È stato inoltre osservato che circa il 10% dei pazienti con HFI presenta anche la celiachia, una percentuale superiore a quella riscontrata nella popolazione generale (circa 1%). Poiché entrambe possono manifestarsi con steatosi epatica, è importante considerarle nella diagnosi differenziale dei bambini non obesi con aumento persistente delle transaminasi (Bobrus-Chociej *et al.*, 2021).

Sono documentati ulteriori casi clinici in cui HFI e celiachia coesistono. Un esempio è quello di un bambino di 22 mesi con vomito e diarrea ricorrenti fin dalla prima infanzia, associati a un ritardo di crescita. Dopo la diagnosi di celiachia e l'avvio di una dieta senza glutine, si osservò un miglioramento solo parziale della diarrea, mentre il vomito e lo scarso aumento di peso persistevano. Le indagini cliniche rilevarono epatomegalia, proteinuria e alterazioni della funzionalità epatica. Un'anamnesi alimentare accurata evidenziò una forte avversione per i cibi dolci, orientando il sospetto verso l'HFI. Il test orale al fruttosio provocò vomito e ipoglicemia, mentre il test di Seliwanoff, una reazione chimica che consente di rilevare la presenza di fruttosio, risultò positivo nelle urine. La biopsia epatica confermò la presenza

di steatosi microvescicolare e cirrosi. L'introduzione di una dieta completamente priva di fruttosio, mantenendo quella senza glutine, determinò un miglioramento clinico.

È stato inoltre riportato che la prevalenza della celiachia nei pazienti con HFI si aggira intorno al 4%, rispetto a circa l'1% osservato nella popolazione generale. Nei casi di celiachia refrattaria alla dieta priva di glutine, è quindi fondamentale considerare l'HFI come condizione coesistente, soprattutto in presenza di sintomi persistenti (Bharadia e Shivpuri, 2012). Questi dati, seppur variabili (con prevalenze riportate tra il 4% e il 10%), indicano comunque una frequenza della celiachia nei pazienti con HFI superiore a quella della popolazione generale, rafforzando l'ipotesi di una predisposizione genetica condivisa e sottolineando l'importanza di considerare entrambe le condizioni nella pratica clinica.

3. DIETOTERAPIA

3.1. Terapia e prognosi

Alcuni studi preliminari condotti su pazienti con HFI suggeriscono che la tolleranza al fruttosio possa variare in relazione al tipo di mutazione genetica presente. In particolare, soggetti portatori delle mutazioni *Y203X* e *A149P* sembrano mostrare una maggiore tolleranza a piccole quantità di fruttosio rispetto ai pazienti con mutazione *A174D*. Inoltre, nei bambini, la gravità della sintomatologia è influenzata dall'età di prima esposizione al fruttosio: un'introduzione molto precoce dello zucchero nella dieta può provocare reazioni cliniche più gravi ([https2](#)).

Alla comparsa dei primi sospetti diagnostici di HFI, è fondamentale escludere immediatamente il fruttosio dalla dieta (Guery et al., 2007). Infatti, anche minime quantità di questo zucchero possono causare sintomi gravi. Per questo motivo, è indispensabile seguire per tutta la vita una dieta rigorosa priva di fruttosio, saccarosio e sorbitolo (dieta FSS-free) ([https3](#)). Tuttavia, in alcuni casi selezionati e sotto stretto controllo medico, può essere presa in considerazione l'introduzione graduale di alimenti a bassissimo contenuto di fruttosio, al fine di rendere la dieta più equilibrata e variegata.

In questo contesto, vengono talvolta ammessi vegetali che contengono meno di 0,5 g di fruttosio per 100 g di alimento (ad esempio sedano, funghi, spinaci, alcune varietà di fagioli, patate bianche, avocado), o, con maggiore cautela, alimenti con contenuti compresi tra 0,5 e 1,0 g per 100 g (ad esempio asparagi, broccoli, cavolfiore, cavolo, carciofi, porri, rapa, lattuga e ceci) ([https2](#)).

Nei bambini, si raccomanda un'assunzione massima di circa 40 mg/kg/die, mentre negli adulti la soglia può salire fino a 1,5 g/kg/die. Tuttavia, questi valori devono essere considerati orientativi, in quanto non esistono dosaggi universalmente sicuri e l'eventuale tolleranza residua può variare sensibilmente da paziente a paziente ([https4](#)). L'esclusione della frutta può comportare ad un ridotto apporto di vitamina C ed è quindi consigliata un'integrazione specifica (Guery et al., 2007).

In caso di ipoglicemia acuta, il trattamento deve prevedere la somministrazione di glucosio o galattosio, mentre l'uso di glucagone e glicerolo è sconsigliato poiché inefficace in questa condizione (Guery et al., 2007). Dal momento che è impossibile eliminare completamente il fruttosio dalla dieta, l'obiettivo è limitarne l'assunzione quotidiana a un massimo di 1–1,5

grammi. Per ridurre ulteriormente il carico zuccherino, è consigliabile cuocere questi alimenti e scartare l'acqua di cottura (<https3>).

L'educazione nutrizionale rappresenta un elemento fondamentale nella gestione dell'HFI e dovrebbe essere accompagnata da strumenti pratici, come ricettari specifici, e da un adeguato supporto psicologico rivolto sia ai pazienti sia ai familiari. La prognosi è generalmente favorevole, purché la dieta venga seguita con rigore. Dopo l'eliminazione del fruttosio, si osserva in genere un rapido miglioramento dello stato nutrizionale, con recupero della crescita e normalizzazione dei parametri biochimici. Tuttavia, l'epatomegalia può persistere per un periodo variabile, anche di diversi mesi o anni. Con l'ingresso nell'età adulta, molti pazienti tendono a interrompere il monitoraggio clinico. Per questo motivo, è fondamentale garantire un passaggio strutturato dalle cure pediatriche a quelle per l'adulto, al fine di assicurare una continuità assistenziale (Guery *et al.*, 2007).

3.2 Monitoraggio nutrizionale dei pazienti

Il monitoraggio clinico e nutrizionale dei pazienti affetti da HFI rappresenta una fase fondamentale per garantire l'efficacia della terapia dietetica e prevenire complicanze a lungo termine. Presso l'Ambulatorio di Malattie Congenite del Metabolismo dell'A.O.U. "Federico II" di Napoli, i pazienti vengono seguiti attraverso un protocollo di valutazione multidisciplinare. La valutazione dello stato nutrizionale comprende:

- misurazione dei parametri antropometrici: si misura peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), circonferenza della vita e dei fianchi;
- misurazione della plica tricipitale: si effettua con plicometro e permette di stimare le riserve di grasso corporeo e di valutare eventuali alterazioni della massa grassa;
- analisi della forza muscolare: si effettua mediante il test di hand grip, ossia un test funzionale semplice ma sensibile, utilizzato per valutare la forza muscolare dell'arto superiore;
- analisi della composizione corporea: si effettua attraverso l'esame bioimpedenziometrico (BIA) che distingue la massa magra (muscolare), la massa grassa e la quantità di acqua corporea totale;

- anamnesi clinica dettagliata: consente di ricostruire il decorso clinico della malattia fin dal momento della diagnosi, valutando se è stata effettuata precocemente o in età più avanzata; inoltre, vengono indagate eventuali patologie concomitanti (es. disturbi gastrointestinali, endocrinologici o epatici), che potrebbero influenzare lo stato nutrizionale;
- esami ematochimici e strumentali: si analizza la funzionalità epatica, la glicemia, il profilo lipidico e il dosaggio di eventuali carenze vitaminiche o minerali, affiancando l'esecuzione periodica di ecografie epatiche;
- esame obiettivo: viene effettuata una valutazione clinica complessiva, verificando la presenza di sintomi generali, segni di sofferenza epatica, alterazioni dello stato di nutrizione o segni di intolleranze alimentari;
- indagine alimentare approfondita: verifica la qualità, quantità e frequenza degli alimenti consumati, con specifica attenzione alle marche dei prodotti utilizzati, considerato il rischio di presenza occulta di fruttosio, saccarosio o sorbitolo.

3.3 Dieta

L'alimentazione abituale dei pazienti affetti da HFI tende a essere iperproteica e iperlipidica, per compensare l'esclusione dei carboidrati contenenti fruttosio ([https4](#)). La dieta priva di fruttosio prevede l'eliminazione di tutti gli alimenti contenenti zuccheri derivati da barbabietola, canna o acero, oltre al miele e a qualsiasi tipo di frutta. Sono invece consentite fonti energetiche sicure come il glucosio e le miscele di destrine e maltosio. Tra gli ortaggi generalmente tollerati si trovano fagiolini, zucchine, spinaci, sedano, cetrioli, broccoli, asparagi e lattuga (Guery *et al.*, 2007). Devono essere evitati anche frutta secca e disidratata, conserve di frutta e verdura, yogurt alla frutta, dolci, caramelle, cioccolato, succhi di frutta, marmellate, sciroppi e bevande zuccherate ([https3](#)). Anche i dolcificanti come sorbitolo, maltitolo e isomaltosio sono vietati perché sono composti che rappresentano fonti "nascoste" di fruttosio. In particolare il sorbitolo è uno zucchero utilizzato dal nostro organismo dopo essere stato trasformato in fruttosio. È presente in natura nella frutta e nell'industria viene impiegato per la preparazione di dessert o altri prodotti a ridotto contenuto calorico o come agente lievitante. Il maltitolo è uno zucchero costituito da glucosio e sorbitolo, mentre il isomaltosio è uno zucchero

derivante dal saccarosio e trasformato durante la digestione in glucosio, sorbitolo e mannitolo ([https13](https://www.assisi.it/it/risorse/2018/05/24/la-dieta-per-i-pazienti-con-diabete/)).

È essenziale prestare attenzione agli alimenti di composizione incerta, evitando tutto ciò che non riporti chiaramente l'elenco degli ingredienti. Infatti, alimenti apparentemente innocui possono contenere zuccheri nascosti, pesce congelato trattato con saccarosio, impasti per pizza o pane contenenti malto, miscele di caffè addizionate con edulcoranti.

Sono invece consentiti: uova, latte, yogurt bianco senza frutta, formaggi semplici, tutti i tipi di carne e pesce, cereali non zuccherati (pane, pasta, riso), olio, burro, tè, caffè e spezie (in quantità moderate). I dolcificanti ammessi sono glucosio, lattosio, maltosio, saccarina, acesulfame e aspartame.

Un'attenzione particolare va riservata alla lettura accurata delle etichette, sia degli alimenti sia dei prodotti farmaceutici, come farmaci da banco, integratori e sciroppi, che possono contenere sorbitolo o altri polioli, come mannitolo e xilitolo ([https3](https://www.assisi.it/it/risorse/2018/05/24/la-dieta-per-i-pazienti-con-diabete/)).

La Tabella 2 fornisce delle linee guida di alimenti consentiti e vietati nella dieta dei pazienti con HFI, suddivisi per categoria alimentare. Sono messi in evidenza sia prodotti sicuri sia quelli che devono essere esclusi con maggiore attenzione. Un aspetto importante è la necessità di valutare gli alimenti trasformati: carne, latticini e prodotti da forno possono infatti risultare idonei solo in assenza di zuccheri aggiunti o di ingredienti contenenti fruttosio, saccarosio o sorbitolo. Viene inoltre sottolineato che la categoria delle verdure rappresenta una delle aree più critiche, poiché la tolleranza dipende strettamente dalla tipologia e dal contenuto residuo di zuccheri.

Categoria alimentare	Alimenti consentiti	Alimenti vietati
Latticini	Tutti i prodotti lattiero-caseari e i loro derivati privi di zuccheri aggiunti	Prodotti lattiero-caseari con zuccheri aggiunti (es. yogurt zuccherato, yogurt alla frutta, latte al cioccolato)
Carne	Carni fresche di manzo, vitello, agnello, maiale	Carni trasformate contenenti zuccheri aggiunti (es. prosciutto, pancetta, hot dog, insaccati vari)
Pesce	Tutte le specie ittiche	Nessuno
Pollame	Pollame (pollo, tacchino) e uova	Nessuno
Cereali	Cereali semplici, cotti e pronti al consumo, privi di zuccheri aggiunti (esclusi cereali zuccherati e ricoperti di zucchero)	Cereali zuccherati, glassati o ricoperti di zucchero
Frutta	Nessuno	Tutti i tipi di frutta, succhi, spremute, liquori ed estratti di frutta
Verdure	Asparagi, cavolo, cavolfiore, sedano, fagiolini, peperoni verdi, lattuga, noci, cipolle, patate, spinaci	Tutte le altre verdure, incluse le patate dolci
Pane	Pane preparato senza fruttosio, saccarosio, zucchero o sorbitolo, cracker semplici o salati	Qualsiasi tipo di pane o cracker preparato con fruttosio, saccarosio o sorbitolo
Fonti di grassi	Burro, margarina, oli vegetali, maionese e senape preparate senza zucchero	Maionese, senape e condimenti per insalata contenenti zucchero
Dessert dolcificanti	Gelatina dietetica, gelato dietetico, budini dietetici; edulcoranti a zero calorie (vedi tabella 3)	Tutti i dessert contenenti zucchero (es. torte, crostate, biscotti, caramelle, gelatina, gelato, sorbetto, miele)
Varie	Succhi di verdura, caffè, tè, sale, pepe, brodi/zuppe di verdure consentite, bevande dietetiche; pasta, riso, spezie ed erbe aromatiche (es. cannella, aglio, semi di papavero), burro di arachidi puro e senza zuccheri aggiunti	Ketchup e altri condimenti contenenti zucchero, marmellate, gelatine, conserve, bevande gassate/zuccherate; burro di arachidi se preparato con zuccheri aggiunti; gomma da masticare con sorbitolo

Tabella 2. Alimenti consentiti e vietati nella dieta FSS-free per pazienti con HFI

Fonte: tradotto da Gaughan *et al*, 2015

Nella tabella 3 vengono distinti i dolcificanti ammessi, che comprendono in prevalenza edulcoranti di sintesi e composti non metabolizzati a fruttosio, da quelli controindicati, che comprendono zuccheri, polioli e sciroppi in grado di liberare o veicolare fruttosio nell'organismo. Questa distinzione è particolarmente importante poiché molti prodotti industriali utilizzano dolcificanti come sostituti dello zucchero, ma non tutti risultano sicuri per chi soffre di HFI. "Particolare attenzione va riservata allo sciroppo di glucosio e al sucralosio, che possono contenere tracce di fruttosio o saccarosio. Il loro impiego è

consigliato solo quando siano specificamente dichiarati sicuri o sottoposti ad analisi che ne escludano la presenza."

Sostanze dolcificanti consentiti	Sostanze dolcificanti controindicati
Acesulfame	Nettare d'agave
Alitame	Zucchero di cocco
Aspartame	Fruttosio
Ciclammati	Sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio (HFCS)
Eritrolo	Insulina, olifogruttosio, frutto-oligosaccaridi
Glucosio e destrinomalosio	Isomaltitolo
Sciroppo di glucosio	Zucchero invertito
Neoesperidina diidrocalkone	Lattitolo
Saccarina	Maltitolo o sciroppo di maltitolo
Glicosidi steviolici	Mannitolo
Taumatina	Sciroppo d'acero
Xilitolo	Saccarosio
Sucralosio	Tagatosio

Tabella 3. Sostanze dolcificanti permesse e vietate nei pazienti con HFI

Fonte: <https://www.5>

3.4 Contenuto residuo di fruttosio e sorbitolo

Sebbene l'obiettivo della dieta per i pazienti affetti da HFI sia quello di escludere totalmente l'apporto di fruttosio e dei polioli associati, alcuni alimenti presentano un contenuto estremamente basso di queste sostanze e possono, in alcuni casi, essere ammessi sotto controllo medico.

Tra gli alimenti che, alla quantità di 100 grammi, contengono un residuo di fruttosio inferiore a 400 mg, si trovano:

- patate a pasta bianca;
- riso basmati crudo.

Altri alimenti presentano un contenuto inferiore a 250 mg per 100 grammi, tra cui:

- lattuga da taglio;

- patate a pasta gialla;
- gallette di riso.

Un gruppo di alimenti risulta avere un residuo di fruttosio ancora più contenuto, inferiore a 150 mg per 100 grammi. Tra questi:

- funghi champignon cotti;
- spinaci cotti;
- lattuga iceberg;
- lattuga romana;
- patate novelle;
- riso carnaroli cotto (previa eliminazione dell'acqua di cottura);
- riso basmati cotto (previa eliminazione dell'acqua di cottura).

Per quanto riguarda il sorbitolo, anch'esso controindicato nei soggetti con HFI, sono stati identificati alcuni alimenti con contenuti molto bassi. In particolare:

- funghi champignon cotti (presentano un contenuto inferiore a 550 mg per 100 grammi)
- spinaci cotti e lattuga romana (presentano un contenuto inferiore a 150 mg per 100 grammi).

3.5 Confronto tra banche dati nutrizionali sul contenuto di fruttosio

Per un'adeguata gestione dietetica dell'HFI è fondamentale conoscere non solo la composizione degli ingredienti elencati in etichetta, ma anche il contenuto residuo di fruttosio, saccarosio e sorbitolo presente negli alimenti di uso comune. Tuttavia, la letteratura scientifica e i database nutrizionali disponibili presentano una certa variabilità

nei valori riportati, in base a: fonte, metodologia analitica impiegata, varietà del prodotto analizzato, condizioni agronomiche e tecnologie di produzione.

La tabella 4 riporta un confronto tra i dati relativi al contenuto di zuccheri semplici e fruttosio di alcuni alimenti di uso comune (in particolare cereali e derivati), raccolti da quattro banche dati nutrizionali internazionali e nazionali:

- Consiglio per la Ricerca in agricoltura e l'analisi dell'Economia agraria (CREA, Italia);
- Capacità nazionale del Regno Unito per le banche dati alimentari (UK Food Databanks National Capability, UK FDBNC, Regno Unito);
- Centro di informazione sulla qualità degli alimenti (Centre d'Information sur la Qualité des Aliments, CIQUAL, Francia);
- Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (United States Department of Agriculture, USDA- FoodData Central, Stati Uniti).

Il contenuto di fruttosio può variare in modo significativo anche per lo stesso alimento. Ad esempio, per il riso basmati i valori oscillano tra 0,05 e 0,35 g/100 g a seconda della fonte. Inoltre, i dati CIQUAL riportano sia un valore medio che uno massimo, suggerendo che le variazioni stagionali, varietali o geografiche siano rilevanti.

Queste informazioni risultano particolarmente utili per i pazienti affetti da HFI, in quanto permettono di orientare la scelta verso alimenti a più basso contenuto di fruttosio residuo, considerando non solo le etichette ma anche le fonti scientifiche di riferimento. Allo stesso tempo, evidenziano l'importanza di valutare ogni alimento con attenzione, soprattutto quando i valori di fruttosio si avvicinano ai limiti giornalieri tollerabili ([https4](https://www.who.int/teams/dietary-nutrition-and-food-safety-and-food-quality/food-safety-and-food-quality)).

	CREA		UK FDBNC		CIQUAL		USDA	
	Zuccheri semplici (g)	Fruttosio (g)	Zuccheri semplici (g)	Fruttosio (g)	Zuccheri semplici (g)	Fruttosio (g)	Zuccheri semplici (g)	Fruttosio (g)
Orzo perlato	1,50	0,40	Tr	Tr	0,80 (origine USDA)	/	0,80	/
Riso basmati	1,10	0,35	0,10	0,05	0,17- 0,30	0,28- 0,34	/	/
Pasta secca di semola cruda	2,20	/	2,10	0,35	2,12- 4,00	0,30- 0,42	2,67	0,35
Farina di frumento tipo 00	1,70	/	0,60	0,25	0,41- 0,50	0,21- 0,25	0,27	/
Riso brillato	0,20	/	/	/	0,16- 0,30	0,08- 0,15	/	/
Cous cous	2,70	/	2,30	0,40	/	/	/	/

Tabella 4. Confronto del contenuto di zuccheri semplici e fruttosio in cereali e derivati secondo diverse banche dati internazionali

Fonte: <https4>

4. NORME E REGOLAMENTI

4.1. Etichettatura alimentare

La **Direttiva 2003/89/CE della Commissione Europea del 25 novembre 2003** ha rappresentato un punto di svolta nella normativa sull'etichettatura degli alimenti. Essa ha introdotto l'obbligo di indicare in etichetta tutti gli ingredienti presenti, anche in quantità minime, e ha imposto la specificazione degli ingredienti composti, eliminando la precedente soglia del 25% al di sotto della quale non era obbligatoria la dichiarazione. È previsto che un ingrediente composto debba essere a sua volta elencato nei suoi componenti, salvo che rappresenti meno del 2% del prodotto finito e non rientri tra le sostanze per cui è obbligatoria la dichiarazione. La direttiva, oltre a introdurre l'obbligo di dichiarare gli allergeni, ha quindi modificato in senso più ampio la disciplina generale dell'etichettatura, intervenendo su diversi aspetti della direttiva in materia di informazione al consumatore. La direttiva ha inoltre stabilito un elenco di sostanze che possono provocare reazioni avverse, come allergeni e fonti di intolleranze, la cui indicazione è obbligatoria anche in caso di contaminazioni accidentali (D, 2003).

Tuttavia, zuccheri come fruttosio, saccarosio e sorbitolo non furono inclusi nell'elenco delle sostanze da dichiarare, con evidenti limiti per i pazienti affetti da HFI. A fronte di questa lacuna normativa, l'Associazione Italiana Fruttosemici (AIF), insieme ad altre organizzazioni europee, ha formalmente richiesto alla Commissione Europea l'inserimento di questi zuccheri tra le sostanze da dichiarare obbligatoriamente in etichetta. La richiesta è stata sottoposta al parere dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), che nel 2006 ha riconosciuto la potenziale pericolosità del fruttosio e degli zuccheri correlati nei pazienti HFI. Tuttavia, la decisione finale è rimasta in ambito politico: nella riunione del 21 aprile 2006, la maggioranza degli Stati membri si è espressa contro l'estensione dell'obbligo di etichettatura a queste sostanze.

Di conseguenza, pur avendo rappresentato un passo avanti nella trasparenza delle etichette, la direttiva ha lasciato irrisolto un importante vuoto normativo. Essa è stata in seguito abrogata e sostituita dal Regolamento (UE) 1169/2011, che ha riunito in un testo unico e aggiornato l'intera disciplina sull'informazione alimentare al consumatore. Sebbene sia stata successivamente abrogata e sostituita da regolamenti più recenti, essa costituisce un precedente rilevante nella storia della normativa alimentare ([https6](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX%3A32011R1169)). L'EFSA cita:

“L’eliminazione del fruttosio è la principale forma di terapia contro la HFI e il deficit di FBPasi e va prescritta in seguito ad una diagnosi definitiva. Stante le attuali condizioni non sussistono livelli di tolleranza al fruttosio scientificamente accertati e generalmente accettati” (EFSA, 2005).

Nel contesto dell’HFI, una delle maggiori difficoltà quotidiane per i pazienti riguarda proprio la lettura e l’interpretazione delle etichette alimentari, poiché il fruttosio può essere presente in forma implicita senza essere indicato chiaramente. L’attuale normativa europea sull’etichettatura non prevede obblighi specifici per i prodotti alimentari destinati a questa fascia di popolazione vulnerabile. Il **Regolamento (UE) n. 1169/2011** rappresenta la base normativa per l’etichettatura degli alimenti destinati al consumatore finale. All’articolo 9 viene stabilito l’elenco delle informazioni obbligatorie in etichetta, tra cui la lista degli ingredienti e la dichiarazione nutrizionale. Quest’ultima deve includere, tra le altre voci, la quantità di “zuccheri”, definiti come tutti i monosaccaridi e disaccaridi presenti negli alimenti, escludendo i polioli (Reg, 2011). Tuttavia, il regolamento non obbliga a specificare la presenza di fruttosio come ingrediente singolo, a meno che non sia impiegato come tale. Ciò crea una criticità per i pazienti HFI, poiché il fruttosio può essere presente naturalmente in ingredienti complessi (ad esempio in sciroppo di glucosio-fruttosio, miele, succhi concentrati), ma non sempre viene indicato esplicitamente.

Il **Regolamento (CE) n. 1924/2006** disciplina le indicazioni nutrizionali e sulla salute che possono essere riportate in etichetta, come ad esempio “senza zuccheri”, “a basso contenuto di zuccheri” o “senza zuccheri aggiunti”. In particolare, la dizione “senza zuccheri” può essere utilizzata solo quando un alimento contiene meno di 0,5 g di zuccheri per 100 g o 100 ml (Reg, 2006). Tuttavia, anche in questo caso, non è prevista una soglia specifica o un’avvertenza relativa al fruttosio. Un prodotto etichettato come “senza zuccheri” può dunque contenere tracce di fruttosio sufficienti a innescare sintomi clinici gravi nei pazienti HFI. Inoltre, il termine “senza zuccheri aggiunti” consente la presenza di zuccheri naturalmente contenuti, che non vengono computati tra quelli “aggiunti”, ma che sono ugualmente pericolosi per i soggetti fruttosemici.

Uno studio condotto su pazienti italiani affetti da HFI e aderenti a una dieta priva di fruttosio, saccarosio e sorbitolo (FSS) ha evidenziato che, nonostante un’assunzione media inferiore a 1,5 g di FSS al giorno, oltre il 90% dei soggetti presentava all’esame ecografico segni di steatosi epatica e più di un terzo mostrava un lieve incremento delle transaminasi (Di Dato *et al*, 2019).

4.2 Riconoscimento come malattia rara e limiti nell'assistenza

Nel contesto normativo italiano, l'HFI è riconosciuta come malattia rara ai sensi del **Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279**, recante *“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie”*. In base a questo decreto, le patologie rare incluse nell'allegato 1 hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria per le prestazioni correlate alla diagnosi e al monitoraggio della malattia. L'HFI è elencata nel suddetto allegato con il codice RCG060 all'interno del gruppo *“Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati”*. Questo riconoscimento ufficiale consente l'accesso agevolato a visite specialistiche, analisi di laboratorio, controlli ecografici e altre prestazioni necessarie al monitoraggio della patologia, anche nei pazienti in età pediatrica (DM, 2001).

Tuttavia, nonostante il riconoscimento come malattia rara, l'HFI non rientra tra le patologie indicate nel **Decreto Ministeriale 8 giugno 2001**, che stabilisce *“i criteri e le modalità di erogazione dei prodotti dietetici a fini medici speciali”* per i soggetti affetti da determinate condizioni patologiche. (DM, 2001). Questo decreto individua le malattie metaboliche ereditarie per cui è previsto il rimborso di alimenti aproteici, aminoacidi singoli o miscele speciali, formule dietetiche sostitutive. Ne consegue che, pur potendo usufruire dell'esenzione per le prestazioni sanitarie, i pazienti affetti da HFI non hanno diritto alla fornitura gratuita o rimborsata di alimenti specifici. Questa discrepanza normativa è stata oggetto di interrogazioni parlamentari e richieste di aggiornamento, anche da parte dell'AIF, poiché genera un'asimmetria nell'accesso alle cure dietetiche tra diverse patologie metaboliche ereditarie.

Il **Regolamento (UE) n. 609/2013** del Parlamento Europeo e del Consiglio definisce i requisiti compositivi e di etichettatura per categorie specifiche di alimenti destinati a gruppi vulnerabili della popolazione, tra cui lattanti, bambini nella prima infanzia e soggetti con particolari esigenze mediche. In quest'ultima categoria rientrano gli alimenti a fini medici speciali (AFMS), ovvero prodotti formulati per la gestione dietetica di pazienti con disturbi metabolici o altre patologie che richiedano un regime alimentare controllato (Reg, 2013). Tuttavia, il regolamento non include esplicitamente l'HFI tra le condizioni cliniche che richiedono un trattamento dietetico specifico, né fornisce linee guida per la formulazione o l'etichettatura di alimenti idonei a tali pazienti. Inoltre, pur lasciando agli Stati membri la facoltà di regolare l'erogazione e il rimborso degli AFMS, non impone alcun obbligo a livello europeo per garantire l'accessibilità economica o la disponibilità di prodotti FSS-free.

La **Legge 19 agosto 2016, n. 167** ha introdotto in Italia l'obbligo di effettuare lo Screening Neonatale Esteso (SNE) su tutto il territorio nazionale, prevedendo l'identificazione precoce di oltre 40 patologie metaboliche ereditarie, molte delle quali rare, per le quali è disponibile un trattamento efficace in grado di migliorare significativamente la prognosi del paziente. Tale misura rappresenta un importante strumento di sanità pubblica per garantire diagnosi tempestiva e prevenzione di danni irreversibili (Legge, 2016). Tuttavia, nonostante l'HFI sia una malattia metabolica autosomica recessiva potenzialmente fatale se non identificata precocemente, essa non è inclusa tra le patologie oggetto di screening neonatale obbligatorio. Questa esclusione costituisce una grave lacuna nel sistema di prevenzione neonatale, dal momento che l'HFI si manifesta tipicamente nei primi mesi di vita. L'adozione di un semplice test genetico, disponibile e affidabile, consentirebbe una diagnosi precoce e l'immediata adozione della dieta priva di fruttosio, saccarosio e sorbitolo, prevenendo gravi complicanze e decessi evitabili.

5. Criticità dell'etichettatura alimentare per i pazienti con HFI

5.1. Analisi e interpretazione dell'etichettatura alimentare

Le informazioni riportate in etichetta possono essere incomplete, poco dettagliate o riferite a valori medi stimati, non sempre idonei a garantire la piena sicurezza dei pazienti. Per una corretta interpretazione, è importante considerare alcuni aspetti:

- per stimare il contenuto di fruttosio di un alimento occorre sommare i grammi di fruttosio dichiarati, la metà dei grammi di saccarosio e, se indicati, anche i grammi di sorbitolo;
- i valori riportati nelle tabelle nutrizionali si riferiscono solitamente a 100 g o 100 ml di prodotto finito, e devono quindi essere adattati alla quantità effettivamente consumata;
- la quantità massima giornaliera di fruttosio raccomandata per i soggetti con HFI è di circa 40 mg/kg di peso corporeo, corrispondente a un totale di 1–1,5 g al giorno, includendo sia le fonti naturalmente presenti sia quelle aggiunte;
- le tecniche analitiche utilizzate per determinare gli zuccheri semplici, come la cromatografia, hanno un limite di rilevazione: diciture come “<0,1 g/100 g” indicano che il contenuto reale può variare da 0 a 0,099 g/100 g, senza poter garantire l'assenza assoluta;
- la voce “zuccheri” riportata in etichetta è un valore stimato che comprende la somma di monosaccaridi e disaccaridi (fruttosio, glucosio, galattosio, lattosio, maltosio); anche se ogni zucchero è presente in quantità <0,1 g/100 g, il totale può comunque risultare <0,6 g/100 g;
- la presenza di fruttosio può derivare da ingredienti naturalmente contenenti questo zucchero (frutta, verdura, cereali, patate) oppure dall'aggiunta tramite aromi, coadiuvanti tecnologici o conservanti;
- i processi tecnologici influenzano la quantità di fruttosio: la cottura, soprattutto la bollitura, tende a ridurlo, mentre la fermentazione o l'essiccamento possono modificarlo in modo meno prevedibile;

- il contenuto zuccherino degli alimenti vegetali varia anche in base a fattori naturali e stagionali, come varietà botanica, condizioni di coltivazione, stato di maturazione e modalità di conservazione; i valori in etichetta sono quindi medi e non sempre corrispondono al contenuto effettivo della singola confezione o del lotto acquistato (<https7>).

5.2. Esempi pratici di etichette fuorvianti

COCA COLA ZERO ZUCCHERI

In questa bevanda l'etichetta dichiara "senza zuccheri" e riporta nella tabella nutrizionale carboidrati e zuccheri pari a zero. Tuttavia, l'elenco degli ingredienti rivela la presenza di edulcoranti come ciclamato di sodio, acesulfame K e aspartame. Per un paziente con HFI, questa informazione può risultare ambigua: l'assenza di zuccheri naturali (glucosio,



fruttosio, saccarosio) non coincide automaticamente con la totale sicurezza del prodotto. La dicitura "senza zuccheri" rischia quindi di essere interpretata come "senza sostanze dolcificanti", quando in realtà vengono utilizzati composti di sintesi che la tabella nutrizionale non evidenzia quantitativamente.

Foto 1. Coke ZERO – bottiglia 1.5 L

CAMELLE ALLE ERBE SENZA ZUCCHERO

Queste caramelle riportano in etichetta il claim “senza zucchero”, che può indurre il consumatore a considerarle sicure. In realtà, l’edulcorante principale utilizzato è l’isomalto, un poliolo che può essere in parte metabolizzato a fruttosio e quindi risultare pericoloso per i pazienti affetti da HFI ([https8](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sugar-sweetened-beverages)). La tabella nutrizionale distingue genericamente tra “zuccheri” e “polioli”, senza specificare l’impatto metabolico di questi ultimi, lasciando il consumatore privo di informazioni essenziali. L’ambiguità nasce dal contrasto tra il messaggio rassicurante in evidenza e la reale composizione del prodotto, che lo rende non idoneo ai soggetti fruttosemici.

Caramelle svizzere alle erbe senza zucchero con edulcoranti, senza glutine

Ingredienti: Edulcorante (isomalto), estratto (1%) della miscela di erbe Ricola (piantaggine, altea, menta, timo, salvia, alchemilla, sambuco, primula, achillea, pimpinella, veronica, malva, marrubio), colorante (caramello semplice), edulcorante (glicosidi steviolici), olio essenziale di menta piperita, olio essenziale di menta, mentolo.

Un consumo eccessivo può avere effetti lassativi.

Valore nutritivo per 100 g	
Energia	990 kJ / 235 kcal
Grassi, di cui	0 g
– Acidi grassi saturi	0 g
Carboidrati, di cui	98 g
– Zuccheri	0 g
– Polioli	96 g
Proteine	0 g
Sale	0 g

Mentolo: 140 mg per 100 g. Ogni caramella contiene 5,1 mg di mentolo. Il mentolo aiuta a dare sollievo alla gola. Dosaggio raccomandato: almeno 1 caramella al giorno. Una dieta varia e bilanciata e un sano stile di vita sono importanti.

Foto 2. Caramelle alle erbe svizzere senza zucchero – Ricola l’Originale 70 g

Fonte. [https9](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sugar-sweetened-beverages)

MAIONESE CLASSICA

In questa maionese vengono riportati con evidenza i claim “senza zuccheri” e “senza conservanti”, che potrebbero indurre a pensare che il prodotto sia del tutto privo di rischi. Tuttavia, nell’elenco degli ingredienti compare il succo di limone concentrato, che contiene naturalmente tracce di fruttosio e glucosio. È inoltre presente la dicitura generica “aromi”. Secondo il **Regolamento (CE) n. 1334/2008**, quando in etichetta è riportato semplicemente “aromi” senza ulteriori specificazioni, si tratta di aromi di sintesi, che non dovrebbero contenere zuccheri naturali; al contrario, la dicitura “aromi naturali” indicherebbe una possibile origine vegetale, quindi con rischio di zuccheri residui (Reg, 2008). Anche la gomma di xantano, citata tra gli additivi, può destare dubbi a un’analisi superficiale. Inoltre, anche se la tabella nutrizionale riporta un contenuto molto basso di carboidrati e zuccheri (<0,5 g per 100 ml), non viene chiarita la natura di tali zuccheri. L’ambiguità nasce quindi dal contrasto tra il messaggio rassicurante del marketing e la presenza di ingredienti che,



Foto 5. Maionese Calvè classica 250 ml

Fonte: <https://10>

KEBAB DI POLLO

A prima vista l’etichetta di questo prodotto sembra rassicurante, poiché la tabella nutrizionale dichiara “0 g di zuccheri” per 100 g di alimento. Tuttavia, la dicitura “spezie e piante aromatiche” è generica e non specifica la composizione: in ambito industriale queste miscele possono essere standardizzate con zucchero, destrosio o altri eccipienti, senza che ciò venga esplicitato. Un’analoga criticità riguarda l’indicazione “aroma di affumicatura”. Sebbene si tratti con ogni probabilità di un aroma di sintesi, la mancanza di dettaglio

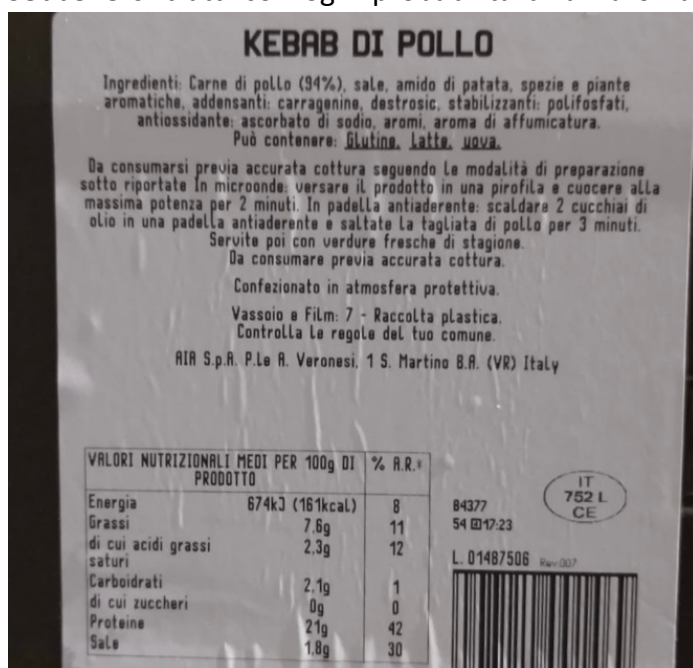


Foto 2. Kebab di pollo Lidl

seppur in tracce, potrebbero rappresentare un rischio per un paziente con HFI, soprattutto in caso di consumo frequente o cumulativo.

sull’origine e la composizione non consente al consumatore fruttosemico di escludere la presenza di zuccheri nascosti o residui derivanti da processi naturali. In questo senso l’etichetta, pur corretta, risulta ambigua: fornisce informazioni tecnicamente conformi, ma non abbastanza trasparenti per chi deve evitare in modo assoluto il fruttosio.

6. AIF

L'AIF è un'organizzazione senza scopo di lucro che riunisce principalmente pazienti affetti da HFI e i loro familiari. Questa associazione è nata con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita di chi convive con questa rara patologia genetica, operando attivamente in diversi ambiti: promozione dell'informazione e della consapevolezza sulla malattia, sostegno alla ricerca scientifica, e sensibilizzazione delle istituzioni, delle aziende farmaceutiche, del settore alimentare e della ristorazione.

L'attività dell'AIF si basa esclusivamente sul contributo volontario dei soci e sulle donazioni di privati cittadini. In un contesto in cui i fondi pubblici e il supporto istituzionale risultano spesso limitati, il ruolo dell'associazione si rivela fondamentale nel fornire supporto concreto e aggiornamenti costanti alle famiglie coinvolte, nel favorire una maggiore attenzione alla problematica da parte del mondo scientifico e industriale, e nel contribuire allo sviluppo di risorse e strumenti adeguati per la gestione quotidiana dell'HFI.

Grazie ai fondi raccolti attraverso il contributo del 5×1000, l'AIF ha promosso e finanziato il primo progetto italiano di ricerca scientifica dedicato alla HFI. Lo studio è stato condotto presso il reparto di Pediatria del II Policlinico di Napoli e ha avuto come obiettivo principale quello di migliorare la comprensione del rapporto tra il profilo genetico del paziente e il grado di tolleranza alimentare. In particolare, la ricerca mira a individuare il livello di assorbimento residuo dei composti vietati (come fruttosio, saccarosio e sorbitolo), con l'intento di sviluppare diete personalizzate meno restrittive ([https11](https://11)).

6.1. Origine e fondazione

L'AIF è nata nel 2001 grazie all'iniziativa di un gruppo di genitori, uniti dall'esperienza comune dell'HFI nei propri figli. In un momento in cui non esistevano realtà associative dedicate a questa condizione, per colmare un vuoto importante, offrendo supporto, informazioni e un punto di riferimento concreto a chi si trovava ad affrontare una diagnosi rara e poco conosciuta.

Inizialmente, l'HFI era percepita come una vera e propria malattia invalidante, soprattutto per chi si trovava a gestire le difficoltà cliniche e alimentari quotidiane dei propri figli. Tuttavia, con il tempo e con il contributo attivo dei soci fondatori e di altri membri dell'associazione, è maturata una visione più articolata della patologia: non più vista

esclusivamente come una malattia, ma come una condizione genetica complessa da affrontare con competenze specifiche.

Uno degli obiettivi fondanti dell'AIF è stato quello di raccogliere, sistematizzare e divulgare conoscenze affidabili, per aiutare le famiglie a gestire con maggiore serenità l'HFI sin dal momento della diagnosi. L'associazione ha nel tempo costruito una vera e propria comunità, diventando un riferimento non solo per i pazienti, ma anche per medici di base, pediatri, centri di ricerca, nutrizionisti, produttori alimentari e altre figure professionali coinvolte a vario titolo nella gestione della fruttosemia.

6.2. Attività e progetti

2017

L'AIF ha concentrato le proprie attività sulla ricerca scientifica, con particolare attenzione al miglioramento dell'alimentazione dei pazienti affetti da HFI.

- Avvio della collaborazione con il Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche (CEINGE) dell'Università Federico II di Napoli.
- Studio delle basi biochimiche e nutrizionali della patologia per sviluppare approcci dietetici più mirati.

2018

L'associazione ha continuato a promuovere la dietoterapia come principale forma di intervento, ponendo particolare attenzione ai pazienti più giovani.

- Organizzazione di un incontro multidisciplinare con pediatri, epatologi, metabiologi e dietisti per discutere la disomogeneità delle diete prescritte a livello nazionale.
- Pubblicazione di una nuova edizione dell'opuscolo informativo AIF, arricchita nei contenuti e rinnovata nella veste grafica.

2019

Un momento di grande rilievo per l'associazione è stato l'organizzazione di un convegno nazionale, che ha riunito pazienti, famiglie, medici e ricercatori internazionali. In quell'occasione sono stati approfonditi i dati scientifici disponibili e redatti nuovi schemi dietetici.

2020

Nonostante le difficoltà causate dalla pandemia da COVID-19, l'AIF ha mantenuto attiva la propria rete di supporto e ha proseguito le collaborazioni scientifiche. È stato lanciato il progetto "LudoCucina", dedicato alla sperimentazione di nuove ricette sicure per i pazienti fruttosemici.

2021

Le attività si sono concentrate sul consolidamento delle iniziative avviate negli anni precedenti, ampliando i progetti rivolti ai pazienti.

- Indagine conoscitiva sull'uso del saccarosio come analgesico nei punti nascita e nelle Terapie Intensive Neonatali italiane.
- Avvio di un progetto gratuito di dietoterapia personalizzata per pazienti dai 16 anni in su.
- Realizzazione di due iniziative digitali di sostegno: consulenza psicologica per giovani pazienti ("Gestione emotiva della fruttosemia: la psicologa risponde") e ciclo di video-lezioni culinarie stagionali per proporre ricette sicure e varie.

2022

È stato avviato un importante progetto di ricerca clinica in collaborazione con l'Università Federico II di Napoli.

- Progetto "Trattamento dietoterapico dell'intolleranza ereditaria al fruttosio", finalizzato allo sviluppo di piani dietetici personalizzati e a basso contenuto di fruttosio.
- Analisi del contenuto di fruttosio, saccarosio e sorbitolo negli alimenti commerciali per aggiornare le liste di tollerabilità.
- Ripresa dei contatti per l'organizzazione del convegno nazionale e passaggio formale dell'AIF da Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS) a Organizzazione di Volontariato (ODV) con registrazione al Registro Unico Nazionale del Terzo Settore (RUNTS).

2023

Lo studio dietoterapico è proseguito con risultati incoraggianti e nuove iniziative di ricerca e organizzative.

- Inclusione di nuovi pazienti nello studio clinico, con sostegno economico tramite fondi 5×1000.
- Avvio di un progetto dedicato alla valutazione di un paniere di alimenti sicuri (pasta De Cecco, riso basmati, patate, spinaci, funghi).
- Formalizzazione della richiesta di affiliazione alla Federazione Italiana Malattie Rare (UNIAMO).

2024

L'associazione ha rafforzato ulteriormente i rapporti con enti scientifici e associativi, ampliando la propria rete di collaborazione nazionale e internazionale.

- Partecipazione a eventi organizzati da Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), Società italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e Screening Neonatale (SIMMESN) e UNIAMO (di cui l'AIF è ufficialmente entrata a far parte).
- Tradizionale incontro annuale a Riccione, che ha visto la partecipazione della Presidente dell'associazione francese degli intolleranti al fruttosio, sig.ra Mezoyer Virginie.
- Avvio di contatti per progetti futuri di cooperazione internazionale ([https12](https://12)).

6.3. Intervista a Giancarlo Cacace

La seguente intervista è stata condotta via e-mail con Giancarlo Cacace, membro e tesoriere dell'AIF, e si articola in dodici domande predefinite. L'obiettivo è approfondire:

- le azioni dell'AIF per una corretta informazione sull'HFI e il supporto a pazienti e famiglie;
- le collaborazioni e le iniziative per un'etichettatura chiara e per pratiche sicure nelle mense e in altre strutture collettive;
- i bisogni concreti delle famiglie, dall'accesso a prodotti idonei ai possibili sostegni economici.

1. Quali sono attualmente le principali priorità dell'AIF?

Al centro dell'impegno c'è la divulgazione di tutte le informazioni che riguardano l'HFI. Queste possono essere di carattere scientifico, burocratico/amministrativo, clinico o legate

alla gestione della quotidianità. I principali destinatari sono i pazienti e le loro famiglie (poiché i fruttosemici che necessitano maggiormente di supporto sono prevalentemente minorenni), ma, direttamente o indirettamente, l'azione è rivolta anche ai pediatri di base.

2. In che modo l'AIF promuove una corretta informazione sull'HFI?

L'informazione rivolta ai pazienti avviene attraverso canali "istituzionali" come il sito web e il profilo Facebook (purtroppo sempre meno utilizzati e quindi meno aggiornati). Lo strumento principale, però, è la chat WhatsApp, nella quale chiunque può porre domande e dove chi ritiene di avere risposte corrette le condivide. Tuttavia, e questo è uno dei nodi che affrontiamo da anni, i centri medici di riferimento non forniscono risposte univoche, soprattutto per quanto riguarda la dieta da seguire e gli alimenti consentiti o vietati. Di conseguenza, su alcuni temi ci troviamo nell'impossibilità di definire "corretta" una determinata condotta o informazione.

Non mancano le pubblicazioni di libri di ricette (visto che la "monotonia" del regime alimentare è uno degli argomenti più sentiti), che in qualche modo consideriamo "materiale informativo" perché consentono di avere un approccio più ampio e vario all'alimentazione. Un altro modo per veicolare informazioni è la distribuzione annuale, tra i soci, di copie di calendari con informazioni di base e l'elenco dei centri medici di riferimento. L'obiettivo sarebbe quello di distribuirli anche a pediatri, farmacie e commercianti, per aumentare la visibilità sul territorio.

Per quanto riguarda invece l'informazione verso gli operatori medici, non riusciamo ad avere forti legami istituzionali, non avendo la struttura e la presenza sul territorio per poter incidere con forza. Tuttavia, la partecipazione a incontri organizzati da associazioni che mettono in rete diverse realtà attive sulle malattie rare con istituzioni e centri di ricerca rappresenta un'occasione per far convergere l'attenzione sulle problematiche dell'HFI. In altre occasioni siamo riusciti ad avere brevi servizi televisivi andati in onda su RAI o emittenti locali.

3. Con quali strutture sanitarie, università o associazioni collaborate?

L'AIF ha sede a Napoli e il Dipartimento di Pediatria – Malattie Metaboliche dell'Università Federico II è stato il primo centro in Italia, insieme all'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova, ad accogliere pazienti anche da altre Regioni. Ne è derivata una collaborazione ormai ultraventennale con l'Università di Napoli, che ha più volte beneficiato dei fondi raccolti con il 5 per mille, destinati soprattutto alla ricerca sulla composizione degli alimenti e a studi clinici relativi alle diverse diete seguite.

Per dimensioni e dispersione sul territorio, l'AIF si aggrega o si appoggia, come gran parte delle associazioni di malati rari, ad altre realtà che hanno il compito di far convergere l'attenzione su temi comuni o di dare forza numerica a entità piccole come la nostra. Oltre ad essere associata in rete con Telethon, l'AIF ha stretto contatti con l'Associazione G. Dossetti, con la SIMMESN, SIGENP ed è federata a UNIAMO.

4. Ci sono nuovi progetti o iniziative in programma per il futuro?

L'AIF ha temporaneamente accantonato i progetti di ricerca genetica e ha iniziato a gettare le basi per la costituzione di un Comitato Scientifico. La necessità nasce dal fatto che i Centri di riferimento in Italia hanno visioni estremamente divergenti sulla dietoterapia e, in generale, non sono interessati a confrontarsi tra loro per risolvere tali divergenze seguendo un approccio scientifico piuttosto che basato su "scuole di pensiero".

La presenza di figure di riferimento dedicate allo studio delle problematiche proposte dai fruttosemici in modo continuativo, e provenienti da diverse realtà territoriali, appare ormai improrogabile. Per questo motivo l'AIF sta contattando professionisti segnalati dagli associati, tra cui pediatri, dietisti, esperti in malattie del metabolismo, psicologi, genetisti, nefrologi, tecnici agroalimentari e chimici.

Un altro progetto è quello di proporre alle aziende alimentari un "protocollo volontario" che permetta di apporre in etichetta un marchio riconoscibile, per segnalare l'assenza di fruttosio. L'idea è simile a quanto avviene con la spiga barrata per i prodotti senza glutine o con la foglia per quelli vegani. Tuttavia, la certificazione risulta complicata, poiché è costosa e a pagamento, e questo scoraggia gli imprenditori considerato il probabile scarso ritorno commerciale.

5. Quali sono le principali difficoltà che i pazienti fruttosemici devono affrontare oggi?

Oggi chi riceve una diagnosi di HFI ha senza dubbio accesso a un supporto informativo immensamente maggiore rispetto a 25 anni fa. Ci piace pensare che l'AIF abbia contribuito a questo progresso. Molti centri, infatti, forniscono direttamente i recapiti dell'Associazione, sapendo che lo smarrimento iniziale viene affrontato con uno spirito diverso se è possibile condividere dubbi ed esperienze con chi convive con la patologia da tempo. È un po' come ritrovarsi in una nuova famiglia, con contorni diversi ma obiettivi comuni.

Tutto questo, però, accade solo nelle aree dove esistono centri di riferimento o personale medico adeguatamente formato per effettuare la diagnosi e gestire la patologia. In molte zone del Paese, invece, l'HFI resta ancora sconosciuta.

Tra le difficoltà maggiori vi sono quelle legate alla dieta e alla continua incertezza che il proprio interlocutore abbia davvero compreso la richiesta: penso ai ristoratori che non conoscono il contenuto reale di fruttosio negli ingredienti o che sottovalutano il problema, ai medici quando devono prescrivere un farmaco, o a chi accoglie un paziente in pronto soccorso, talvolta in stato di incoscienza.

Un ulteriore ostacolo riguarda le istituzioni: la “regionalizzazione” del Servizio Sanitario porta a una forte disparità di trattamento tra chi riesce a ottenere esenzioni o altri tipi di sostegno e chi invece ne resta escluso.

6. L'AIF ha mai sostenuto iniziative legislative o istituzionali a tutela dei pazienti?

Sì. Nel 2005 l'AIF si è fatta promotrice presso la Commissione Europea di una proposta per l'inclusione del fruttosio nella lista degli allergeni (allegato III della direttiva 2003/89/CE), da riportare obbligatoriamente in etichetta. Purtroppo, la proposta non ha avuto esito positivo: pur riconoscendo la pericolosità del fruttosio per i pazienti, ne fu negata l'inclusione perché non considerato un allergene. La richiesta è stata reiterata un paio di anni dopo e sono state presentate anche alcune interrogazioni parlamentari.

Fortunatamente, nel 2011 è intervenuta una nuova normativa sull'etichettatura, certamente anche grazie a istanze come le nostre, che ha sensibilmente migliorato la situazione, segnando una svolta importante in termini di chiarezza e trasparenza per i consumatori.

7. Ritiene che l'attuale etichettatura degli alimenti sia adeguata per i fructosemici?

Premesso che solo con il Regolamento UE 1169 del 2011, entrato in vigore nel 2014, si è resa obbligatoria l'indicazione di tutti gli ingredienti in etichetta (prima era possibile omettere quelli che non superavano il 2% del composto), rimane una grande difficoltà di lettura per i fructosemici. Infatti, non viene indicato il contenuto di fruttosio dei singoli ingredienti né, di conseguenza, quello del prodotto finito.

Quando parlo di fruttosio mi riferisco anche al saccarosio (il comune zucchero da cucina formato da glucosio e fruttosio), al sorbitolo (che viene metabolizzato in fruttosio) e ad altri zuccheri, alcuni di sintesi e ampiamente utilizzati nell'industria alimentare. Per fare un esempio: se in una bevanda è indicata la presenza di una certa percentuale di succo di frutta, il fruttosemico tenderà a scartarla, pur non conoscendo il contenuto esatto di fruttosio di quel frutto. Al contrario, se in un prodotto compaiono ingredienti come farina di mais o di frumento, il consumatore non è informato del fatto che contengono fruttosio né ha le competenze per saperlo.

Neppure la tabella nutrizionale è d'aiuto: essa indica genericamente la quantità di "zuccheri", creando spesso agitazione immotivata nei pazienti. Ad esempio, nel latte compare la dicitura "zuccheri 4,8%", ma in realtà si tratta di lattosio, che non è problematico per l'HFI. Ho fatto un esempio semplice, ma la questione diventa molto più complessa quando si parla di pane, prodotti da forno o alimenti industriali con numerosi ingredienti ed eccipienti di composizione incerta.

Manca quindi, in etichetta, un dato sintetico e chiaro che permetta al fruttosemico di comprendere immediatamente quanto fruttosio contiene un prodotto finito.

8. Esistono oggi forme di sostegno economico per l'acquisto di prodotti privi di fruttosio?

Non esistono norme che consentano ai fruttosemici di acquistare alimenti specifici, anche perché, di fatto, non esistono prodotti creati appositamente per loro: sono naturalmente adatti tutti quelli che non contengono fruttosio. Tuttavia, se i centri di riferimento indicano in prescrizione il codice di esenzione RCG060, è possibile ottenere gratuitamente, presso le farmacie delle ASL o quelle convenzionate, zuccheri consentiti (in genere destrosio e maltodestrine) oppure integratori vitaminici privi di fruttosio (spesso preparati galenici).

Il problema principale resta però l'assenza di una normativa chiara e uniforme a livello nazionale. La sanità è materia di competenza regionale, e questo porta a orientamenti diversi da regione a regione. Di conseguenza, le singole ASL si comportano in modo molto variabile, con il risultato che non tutti i fruttosemici hanno accesso agli stessi benefici concessi altrove, soprattutto per quanto riguarda la gratuità di integratori e preparati.

Un discorso a parte riguarda la Legge 104¹, che può essere richiesta in caso di compromissione d'organo (ad esempio fegato o reni). In questo caso, i genitori possono ottenere le agevolazioni fiscali previste per i figli a carico con disabilità. Si tratta però di misure generali, non specifiche per la HFI.

9. Esistono protocolli o linee guida per prevenire la contaminazione incrociata da fruttosio nelle mense scolastiche, ospedaliere o in altri contesti collettivi?

I Comuni sono tenuti ad affidare il servizio di refezione scolastica e ospedaliera a ditte che garantiscano diete differenziate per esigenze specifiche, come patologie o intolleranze alimentari certificate. Le aziende che partecipano agli appalti devono quindi assicurare la preparazione di pasti adatti, in particolare per alunni o pazienti con bisogni dietetici speciali.

Il DL 18 aprile 2016, n. 50² stabilisce infatti che agli utenti del servizio devono essere garantiti accessibilità, continuità, non discriminazione e i migliori livelli di qualità e sicurezza. Nella pratica, però, capita spesso che siano le famiglie a “negoziare” direttamente con le ditte per ottenere un pasto adeguato. Nelle chat AIF, ad esempio, molti genitori condividono con altri associati schemi dietetici già approvati per i propri figli. Alcune ditte richiedono invece che sia una struttura sanitaria a fornire direttamente i piani dietetici.

Quanto al rischio di contaminazione incrociata, non esistono protocolli specifici perché il fruttosio non è classificato come allergene. Inoltre, minime quantità ingerite non provocano in genere sintomi clinicamente rilevanti.

10. Cosa consiglierebbe a un genitore che scopre oggi che il proprio figlio è fruttosemico?

Ricevere una diagnosi, qualunque essa sia, mette sempre una famiglia in una condizione di angoscia e, quando si tratta di una malattia rara, anche di solitudine. Da un lato perché i

¹ L, 1992. Legge 5 febbraio 1992, n. 104. Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 39, 17 febbraio 1992, Suppl. Ordinario.

² DL, 2016. Decreto-Legge 18 aprile 2016, n. 50. Misure urgenti in materia di concessioni demaniali e zone colpite da eventi sismici, nonché per la definizione immediata di controversie pendenti relative all'imposta municipale propria. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale n. 91, 18 aprile 2016.

medici di base, nella maggior parte dei casi, non hanno le competenze necessarie per offrire un reale supporto; dall'altro perché non è facile trovare persone con cui condividere esperienze, chiarire dubbi o ricevere consigli.

La diagnosi di solito arriva dopo essersi rivolti a uno dei centri nazionali di riferimento, ed è quindi importante creare con questi centri un contatto stabile, che diventa naturale vista la periodicità dei controlli previsti. Tuttavia, per la gestione quotidiana di tutti gli aspetti legati all'HFI (clinici, burocratici e soprattutto alimentari) e per avere un dialogo sereno che aiuti ad abbattere quella sensazione di solitudine, suggerisco di rivolgersi all'AIF. L'associazione, infatti, rappresenta per molti una grande famiglia, con cui è possibile condividere esperienze e alla quale chiedere supporto che spesso non si riesce a ottenere altrove.

11. Quanto conta la rete di famiglie e pazienti nell'attività dell'AIF?

L'AIF è, prima di tutto, una rete di famiglie. Il Consiglio Direttivo si occupa dei rapporti con le altre associazioni e con le Istituzioni, degli aspetti amministrativi e contabili, e dell'organizzazione di iniziative, ma soprattutto ha il compito di mantenere unita la rete di famiglie. Senza questa rete, infatti, non sarebbe possibile perseguire gli obiettivi principali: divulgazione, informazione e sostegno.

Il contatto a distanza, praticamente quotidiano, rafforza e consolida le relazioni interne, ma il momento più significativo è senza dubbio l'incontro annuale. In quell'occasione ci si confronta, si propongono nuove attività e, soprattutto, si vive un momento di forte condivisione. Per chi partecipa per la prima volta, l'incontro è spesso emozionante e rassicurante: immaginate lo stato d'animo di genitori che non sanno come crescerà il proprio figlio, nel vedere ragazzi e adulti assolutamente sani perché hanno seguito la dieta corretta.

Va inoltre considerato che la ridotta numerosità, caratteristica delle malattie rare, impone una forma di associazionismo in cui tutti sono chiamati a dare un contributo: partecipare, portare all'esterno ciò che emerge all'interno della rete e, allo stesso tempo, riportare all'interno tutto ciò che può essere di interesse comune.

7. CONSIDERAZIONI FINALI

L'HFI è una malattia rara ma estremamente severa, in cui il difetto dell'enzima aldolasi B compromette in maniera significativa il metabolismo del fruttosio e, indirettamente, quello del glucosio. L'aldolasi B svolge infatti un ruolo centrale nella scissione del F1P e del FBP, intervenendo sia nella via del fruttosio che nella glicolisi e nella gluconeogenesi. La sua carenza determina un blocco metabolico che rende pericolosa anche l'assunzione di quantità minime di fruttosio, con conseguente rischio di ipoglicemia, danno epatico e renale, fino a quadri clinici potenzialmente fatali.

La diagnosi precoce è pertanto essenziale. Un ritardo diagnostico esporrebbe i bambini ad intossicazioni acute che potrebbero essere prevenute riconoscendo tempestivamente la patologia. L'introduzione di uno screening genetico permetterebbe di identificare fin dalla nascita i soggetti affetti, avviando subito la dieta FSS-free ed evitando conseguenze irreversibili.

La terapia dietetica rappresenta ad oggi l'unico trattamento realmente efficace. È però un regime che richiede rigore assoluto, poiché anche piccole quantità di zuccheri vietati possono causare sintomi acuti e danni permanenti. La pratica clinica evidenzia alcune criticità, come la variabilità individuale nella tolleranza a tracce di fruttosio e l'impossibilità di stabilire soglie di sicurezza universali. A ciò si aggiunge la difficoltà di stimare il contenuto residuo di fruttosio negli alimenti, che può variare in base a fattori agronomici, tecnologici e di conservazione. Per questo motivo è fondamentale un monitoraggio clinico e nutrizionale costante, comprensivo di controlli ematochimici ed ecografici, per adattare la dieta alle esigenze individuali e prevenire complicanze a lungo termine.

Nonostante la trasparenza delle etichette sia migliorata nel tempo grazie a nuove normative, non esiste ancora un obbligo specifico di dichiarare la presenza di fruttosio e sorbitolo come componenti di ingredienti complessi. I pazienti rimangono pertanto in una condizione di incertezza, aggravata dall'ambiguità di alcuni *claim* nutrizionali. Diciture come "senza zuccheri" o "senza zuccheri aggiunti" rispettano la normativa, ma non escludono la presenza di fruttosio, potenzialmente dannosa per i fruttosemici. In Italia, inoltre, l'HFI è riconosciuta come malattia rara con diritto all'esenzione sanitaria per visite ed esami, ma non è previsto il rimborso degli alimenti specifici privi di fruttosio, creando una disparità rispetto ad altre malattie metaboliche ereditarie.

Anche fare la spesa, per una famiglia o un paziente con HFI, non è più un'attività semplice, ma diventa una continua insidia, in cui ogni prodotto va controllato con scrupolo per evitare rischi nascosti. Tale condizione si riflette soprattutto nei bambini e negli adolescenti, che incontrano difficoltà nelle prime interazioni sociali. Episodi apparentemente banali, come partecipare a una festa di compleanno in pizzeria, si trasformano in ostacoli: è spesso necessario avvisare in anticipo, informarsi sulle preparazioni e, in caso di risposta negativa, rinunciare a partecipare. Questa esclusione alimentare diventa quindi anche esclusione sociale, con un impatto psicologico importante che deve essere riconosciuto e affrontato.

In questo scenario, l'AIF svolge un ruolo essenziale: fornisce sostegno alle famiglie e ai pazienti, promuove campagne di sensibilizzazione e avanza richieste alle istituzioni nazionali ed europee per colmare le lacune normative, in particolare sull'etichettatura e sul riconoscimento dietetico dell'HFI.

Da qui emerge la necessità di una revisione normativa che introduca l'obbligo di dichiarare chiaramente la presenza di fruttosio, saccarosio e sorbitolo e che regolamenti in modo più preciso i *claim* nutrizionali. Inoltre, appare indispensabile rafforzare la formazione di medici, nutrizionisti, pediatri, ma anche produttori e operatori della ristorazione, affinché vi sia maggiore consapevolezza dei rischi legati all'HFI.

Un ulteriore elemento critico è la mancanza di linee guida universali. Molte decisioni cliniche e dietetiche dipendono dal centro di riferimento o dalla regione in cui il paziente è seguito, creando disomogeneità nell'assistenza. Questa variabilità si può notare anche nelle esperienze dei pazienti e delle famiglie: chi si confronta all'interno dell'AIF, ad esempio, si trova spesso in un "doppio limbo", tra raccomandazioni diverse e incertezza su cosa sia realmente sicuro consigliare. L'assenza di un orientamento univoco accresce il senso di vulnerabilità e rende ancora più urgente un intervento condiviso a livello nazionale ed europeo.

In questo percorso, anche l'industria e i tecnologi alimentari hanno una responsabilità centrale. Le aziende possono contribuire alla sicurezza adottando pratiche più trasparenti di etichettatura e sviluppando prodotti realmente privi di fruttosio, saccarosio e sorbitolo, certificati con criteri chiari e verificabili. Il tecnologo alimentare, in particolare, ha il compito di portare alla luce criticità spesso sottovalutate, come il rischio di contaminazioni crociate, oggi regolamentate solo per gli allergeni, e l'uso di ingredienti o coadiuvanti che possono nascondere zuccheri vietati. Inoltre, sarebbe sufficiente dichiarare la quantità del fruttosio

residuo, per trasformare le informazioni già presenti in etichetta in uno strumento realmente utile e sicuro.

Solo attraverso una filiera alimentare consapevole e responsabile, che veda la collaborazione tra istituzioni, industria e professionisti del settore, sarà possibile rispondere ai bisogni reali delle persone con HFI, riducendo i rischi quotidiani e restituendo a questi pazienti non solo sicurezza alimentare, ma anche una maggiore inclusione sociale.

8. BIBLIOGRAFIA

- Aldámiz-Echevarría, L., de Las Heras, J., Couce, M. L., Alcalde, C., Vitoria, I., Bueno, M., Blasco-Alonso, J., Concepción García, M., Ruiz, M., Suárez, R., Andrade, F. & Villate, O. (2020). Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance. *Clinical nutrition*, 39(2), 455-459.
- Ali, M., Rellos, P., & Cox, T. M. (1998). Hereditary fructose intolerance. *Journal of medical genetics*, 35(5), 353-365.
- Bharadia, L., & Shivpuri, D. (2012). Non responsive celiac disease due to coexisting hereditary fructose intolerance. *Indian Journal of Gastroenterology*, 31(2), 83-84.
- Bobrus-Chociej, A., Pollak, A., Kopiczko, N., Flisiak-Jackiewicz, M., Płoski, R., & Lebensztejn, D. M. (2021). Celiac Disease in Conjunction with Hereditary Fructose Intolerance as a Rare Cause of Liver Steatosis with Mild Hypertransaminasemia—A Case Report. *Pediatric Reports*, 13(4), 589-593.
- Bouteldja, N., & Timson, D. J. (2010). The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *Journal of inherited metabolic disease*, 33, 105-112.
- Cox, T. M. (1994). Aldolase B and fructose intolerance. *The FASEB journal*, 8(1), 62-71.
- Di Dato, F., Spadarella, S., Puoti, M. G., Caprio, M. G., Pagliardini, S., Zuppaldi, C., Vallone G., Fecarotta S., Esposito G., Lorio R., Parenti G. & Spagnuolo, M. I. (2019). Daily fructose traces intake and liver injury in children with hereditary fructose intolerance. *Nutrients*, 11(10), 2397.

- Gaughan, S., Ayres, L., & Baker, P. R., II (2015). Hereditary Fructose Intolerance. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
- Guery, M. J., Douillard, C., Marcelli-Tourvieille, S., Dobbelaere, D., Wemeau, J. L., & Vantyghem, M. C. (2007). Doctor, my son is so tired... about a case of hereditary fructose intolerance. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 6, pp. 456-459). Elsevier Masson.
- Pinheiro, F. C., Sperb-Ludwig, F., & Schwartz, I. V. (2021). Epidemiological aspects of hereditary fructose intolerance: A database study. *Human Mutation*, 42(12), 1548-1566.
- Singh, S. K., & Sarma, M. S. (2022). Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 11(4), 321.
- Steinmann, B., & Gitzelmann, R. (1981). The diagnosis of hereditary fructose intolerance. *Helv Paediatr Acta*, 36(4), 297-316.
- Úbeda, F., Santander, S., & Luesma, M. J. (2024). Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Fructose Intolerance. *Diseases*, 12(3), 44.

NORMATIVE

- D, 2003. Direttiva 2003/89/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 novembre 2003, che modifica la Direttiva 2000/13/CE in materia di etichettatura degli allergeni. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 308, 25 novembre 2003, pp. 15 – 18.
- R, 2011. Regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2011, relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai

consumatori. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 304, 22 novembre 2011, pp. 18 – 63.

- R, 2006. Regolamento (CE) n. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006, relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute dei prodotti alimentari. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 404, 30 dicembre 2006, pp. 9 – 25.
- DM, 2001. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalle prestazioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 160, 12 luglio 2001, Suppl. Ordinario n. 180.
- DM, 2001. Decreto Ministeriale 8 giugno 2001. Assistenza sanitaria integrativa relativa ai prodotti destinati ad un'alimentazione particolare. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 154, 5 luglio 2001.
- R, 2013. Regolamento (UE) n. 609/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 giugno 2013, relativo agli alimenti destinati ai lattanti, ai bambini in prima infanzia e agli alimenti a fini medici speciali. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 181, 29 giugno 2013, pp. 35 – 56.
- L, 2016. Legge 19 agosto 2016, n. 167. Disposizioni in materia di screening neonatale obbligatorio per malattie metaboliche ereditarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 203, 31 agosto 2016.
- R, 2009. Regolamento (CE) n. 1334/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008, relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati nei e sugli alimenti. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, L 354, 31 dicembre 2008.

SITOGRAFIA

- [https1:https://aaih.f.com/que-es-la-ihf/](https://aaih.f.com/que-es-la-ihf/)
- [https2:https://www.aifrut.it/la-ricerca/](https://www.aifrut.it/la-ricerca/)
- [https3:https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2013/07/gaslini.pdf](https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2013/07/gaslini.pdf)
- [https4:https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2023/10/Trattamento-Dietoterapeutico_presentazione-AIF_2023.pdf](https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2023/10/Trattamento-Dietoterapeutico_presentazione-AIF_2023.pdf)
- [https5:https://aaih.f.com/wp-content/uploads/2024/05/DIPTICO_RESTAURANTES_EN.pdf](https://aaih.f.com/wp-content/uploads/2024/05/DIPTICO_RESTAURANTES_EN.pdf)
- [https6:https://www.aifrut.it/direttiva-europea-200389ce-sulletichettatura-degli-alimenti/](https://www.aifrut.it/direttiva-europea-200389ce-sulletichettatura-degli-alimenti/)
- [https7:https://aaih.f.com/wp-content/uploads/2023/07/Guia-de-alimentos-V7_compressed.pdf](https://aaih.f.com/wp-content/uploads/2023/07/Guia-de-alimentos-V7_compressed.pdf)
- [https8: https://nofruttosio.wordpress.com/2022/02/13/fruttosio-c/](https://nofruttosio.wordpress.com/2022/02/13/fruttosio-c/)
- [https9:https://www.spesaonline.unes.it/](https://www.spesaonline.unes.it/)
- [https10:https://store.tomarket.it/it](https://store.tomarket.it/it)
- [https11:https://www.aifrut.it/chi-siamo-2/](https://www.aifrut.it/chi-siamo-2/)
- [https12:https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2025/04/AIF-BOZZA-BILANCIO-SOCIALE-2024.pdf](https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2025/04/AIF-BOZZA-BILANCIO-SOCIALE-2024.pdf)
- [https13:https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2013/07/Doc_frut_padova.pdf](https://www.aifrut.it/wp-content/uploads/2013/07/Doc_frut_padova.pdf)