

ASPETTI TEORICI NUTRIZIONALI E ATTUALITÀ DIETETICO-TERAPEUTICHE: INTERVENTO MIRATO NELLA FIBROSI CISTICA.

CARAMIA G.⁽¹⁾, GAGLIARDINI R.⁽¹⁾, COCCHI M.⁽²⁾,
MOZZON M.⁽³⁾, FREGA N.⁽³⁾

⁽¹⁾ *Divisione di Pediatria e Neonatologia,
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona.*

⁽²⁾ *Scottish Agricultural College - Glasgow.*

⁽³⁾ *Dipartimento di Biotecnologie Agrarie ed Ambientali,
Facoltà di Agraria, Università di Ancona.*

Introduzione

La fibrosi cistica è una malattia ereditaria a carattere autosomico recessivo causata da mutazioni del gene regolatore della conducibilità transmembrana. Questa patologia gravissima e fatale colpisce soprattutto i bambini ed è caratterizzata da una disfunzione generalizzata delle ghiandole esocrine, coinvolgendo il pancreas, il sistema respiratorio, le ghiandole salivari, il tratto gastroenterico, il sistema biliare e le ghiandole paranasali.

Questa patologia è di grande interesse nutrizionale in quanto si realizzano forti squilibri vitaminico-minerali oltre ad importanti anomalie dell'utilizzazione proteica, lipidica e glucidica.

Una moderna analisi dei principali aspetti della patogenesi della fibrosi cistica nel suo percorso verso l'evoluzione infausta del paziente, cioè la progressiva distruzione del polmone, risulta nell'evidenza di un intreccio fra la colonizzazione batterica dei secreti endobronchiali, l'infezione e la risposta infiammatoria dei neutrofili. In questo processo infiammatorio sono implicati due mediatori: i leucotrieni B₄ (LTB₄) ed il Tumor Necrosis Factor (TNF) i quali favoriscono e sostengono l'aumentato flusso dei neutrofili e la loro attività nel polmone.

Queste evidenze e la derivazione dei leucotrieni LTB₄ dall'Acido Arachidonico hanno consentito di rivedere criticamente la semplice osservazione del coinvolgimento digestivo-metabolico dei lipidi e degli acidi grassi polinsaturi nella fibrosi cistica, alla luce delle più recenti acquisizioni sul ruolo antiinfiammatorio degli acidi grassi ω3.

Da quanto sopra appare evidente l'opportunità di spostare l'attenzione del medico, dal punto di vista nutrizionale, ad almeno due interventi mirati nel piccolo paziente con fibrosi cistica:

- provvedere ad un trattamento specifico dal punto di vista nutrizionale con supplementi di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA);
- arricchire la normale alimentazione arricchita di alimenti ad alto tenore di questi particolari lipidi;
- usare una miscela lipidica, di gusto gradevole, che rappresenti in via esclusiva il lipide ideale da condimento.

Gli acidi grassi $\omega 3$ sono prevalentemente contenuti negli alimenti di origine marina; la miscela lipidica che da un nostro studio recentissimo è risultata essere la più efficace nella riduzione degli indicatori pro-infiammatori dei pazienti con fibrosi cistica (PGE₂ e LTB₄) è quella ottenuta con olio di oliva e di soia (miscela Cocchi-Caramia). Tale miscela, infatti, garantisce un rapporto ottimale fra acido oleico, linoleico ed α -linolenico. L'ottimizzazione di questo rapporto consente di sfruttare appieno le capacità metaboliche dell'acido α -linolenico nei suoi derivati EPA e DHA, essendo l'acido α -linolenico, quando in rapporto corretto con l'acido linoleico, privilegiato dall'attività della Δ^6 -desaturasi a produrre appunto EPA e DHA idonei a contrastare la cascata infiammatoria dell'acido arachidonico e le sue drammatiche ripercussioni a livello polmonare.

Materiali e metodi

È stata indagata la composizione dei lipidi plasmatici di pazienti affetti da fibrosi cistica in relazione ai rapporti tra le diverse frazioni fosfolipidiche (Figura 1) ed alla distribuzione degli acidi grassi dei lipidi totali.

L'estrazione della frazione lipidica è stata condotta secondo il metodo di Folch et al. (1957). La frazione fosfolipidica è stata analizzata mediante HPLC, utilizzando uno strumento Jasco 900 Series accoppiato ad un rivelatore light scattering PL-EMD 960 (Polymer Labs), nelle condizioni indicate da Caboni et al. (1994).

Gli acidi grassi dei lipidi totali sono stati analizzati mediante HRGC previa esterificazione degli acidi liberi con diazometano e transmetilazione alcalina dell'estratto lipidico, nelle condizioni indicate in Mozzon et al. (1998).

Risultati

L'indagine condotta sui lipidi plasmatici di pazienti affetti da fibrosi cistica (analisi della frazione fosfolipidica e analisi della distribuzione degli acidi grassi dei lipidi totali) ha evidenziato alcune peculiarità (Tabelle 1 e 2).

Per quanto riguarda le frazioni fosfolipidiche risulta un calo del valore medio del fosfatidilinositolo (PI) rispetto ai valori medi riportati in letteratura. Riguardo a questo risultato non sono possibili considerazioni di merito essendo carenti i dati della letteratura sui pazienti con fibrosi cistica.

Per quanto riguarda la distribuzione degli acidi grassi, vi è corrispondenza con la qualità dei lipidi somministrati in relazione alla presenza di DHA. Come risulta dalla Tabella 2, il DHA si muove percentualmente in modo più consistente quando si è fatto ricorso anche all'integrazione specifica (miscela $\omega 6$, $\omega 3$ e DHA) e nel caso della miscela olio di oliva/olio di soia (miscela Cocchi-Caramia).

Questi risultati stanno ad indicare che le scelte lipidiche debbono essere mirate e calibrate nelle componenti $\omega 6$ e $\omega 3$ a lunga catena; inoltre si evidenzia come sia sufficiente un apporto ridotto ma costante di DHA (250-350 mg/die) per ottenere una significativa presenza nei lipidi plasmatici.

Di notevole interesse risulta ancora una volta la miscela olio di oliva/olio di soia rispetto all'indicatore DHA, a dimostrazione che in presenza di una effi-

cace attività desaturasica si possono raggiungere buoni risultati relativamente alla disponibilità di questo acido grasso.

In conclusione si può ritenere che nella necessità di aumentare la presenza di DHA è utile:

ricorrere all'integrazione;

somministrare basse quantità di DHA per lunghi periodi di tempo.

In condizioni normali, tuttavia, anche il ricorso alla miscela oliva/soia garantisce buoni risultati a patto che l'organismo sia in condizioni di operare un'efficiente attività desaturasica.

Ulteriori indagini sono in corso per verificare sul piano clinico i vantaggi di una equilibrata presenza nel siero di $\omega 6$ e $\omega 3$ con i suoi derivati.

BIBLIOGRAFIA

Ansell GB, Hawthorne JN: Phospholipids. Chemistry, Metabolism and Function. Elsevier Publishing Company, London, 1964.

Caboni MF, Menotta S, Lercker G: High-performance liquid chromatography separation and light-scattering detection of phospholipids from cooked beef. *J. Chromatogr.* 1994; 683:59-65.

Cocchi M, Gagliardini R, Caramia GM: Acidi grassi omega-6 ed omega-3: un equilibrio opportuno nei pazienti con fibrosi cistica. L'approccio sperimentale del Centro Regionale Marchigiano per la fibrosi cistica. Atti del Convegno Internazionale Bambino: Progetto salute, GM Caramia Ed., Ancona, Maggio 1997.

Cocchi M, Frega N, Marinelli M, Gagliardini R, Caramia GM: Acidi grassi n-6 ed n-3: equilibrio metabolico degli eicosanoidi nella fibrosi cistica. Atti del Convegno Internazionale Bambino: Progetto salute, GM Caramia Ed., Ancona, Maggio 1998.

Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226:497-509.

Henderson WR Jr, Astley SJ: Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in healthy control subjects. Sixth Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Washington DC, 1992.

Keicher UB, Koletzko B, Reinhardt: Omega-3 fatty acids suppresses the enhanced production of 5-lipoxygenase products from polymorph neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Investigation* 1995; 25:915-919.

Kurlandsky LE, Bennink MR, Webb PM, Ulrich PJ, Baer LJ: The absorption and effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on serum leukotriene B4 in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1994; 18:211-217.

Lloyd-Still JD, Bibus DM, Powers CA, Johnson SB, Holman RT: Essential fatty acid deficiency and predisposition to lung disease in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1996; 95:1426-1432.

Mozzon M, Bocci F, Frega N: A study on the lipidic fraction extracted from high oleic sunflower seeds (*Helianthus annuus L.*) during the ripening process. *J. Agric. Food Chem.* 1998; 46:4198- 4202.

TRACCIATO HPLC DI UN CAMPIONE DI SIERO UMANO (C. F.)

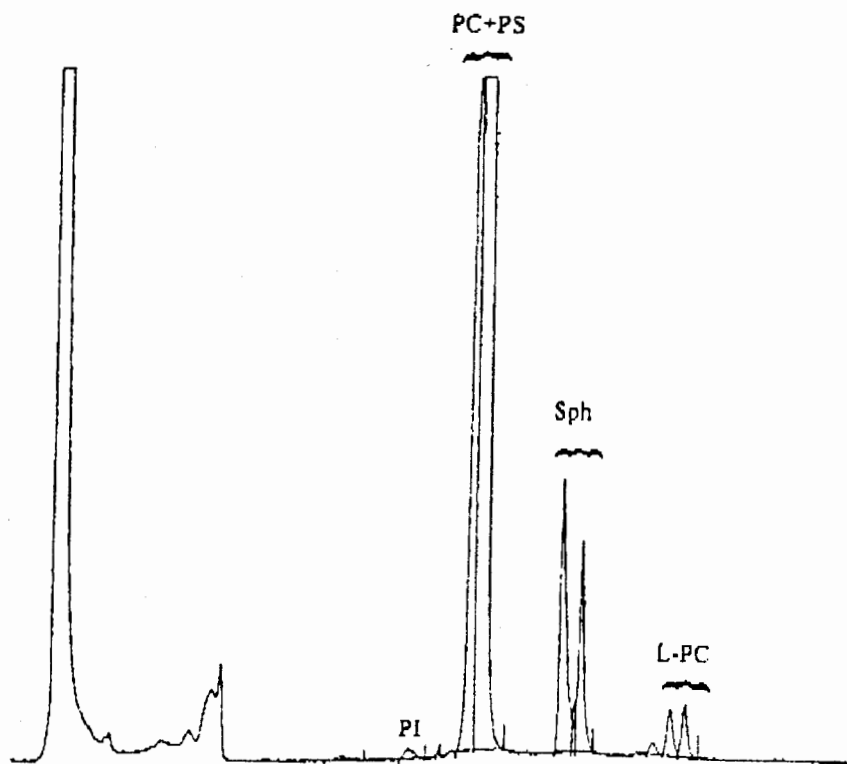


Fig.1 PI = Fosfatidilinositolo; PC+ PS = (Fosfatidilcolina+Fosfatilserina)
Sph = Sfingomieline; L-PC = Liso-Fosfatidilcolina

Tabella 1. Composizione percentuale media delle frazioni fosfolipidiche dei sieri analizzati.

Tipi di oli utilizzati nella dieta	PI	PC+PS	Sph	L-PC
Miscela $\omega 3, \omega 6$ e DHA	0,7	85	11,8	2,4
Miscela $\omega 3 + \omega 6$	0,5	84,9	12,1	2,1
Miscela oliva-soia 50-50 v/v	0,4	86,3	10,6	2,4
Oliva	0,7	85,3	10,8	3

PI = fosfatidilinositolo; PC = fosfatidilcolina; PS = fosfatidilserina;
Sph = sfingomieline; L-PC = lisofosfatidilcolina.

Tabella 2. Composizione percentuale(*) media degli acidi grassi dei lipidi plasmatici.

Tipi di oli utilizzati nella dieta	PI	PC+PS	Sph	L-PC
Miscela $\omega 3, \omega 6$ e DHA	0,7	85	11,8	2,4
Miscela $\omega 3 + \omega 6$	0,5	84,9	12,1	2,1
Miscela oliva-soia 50-50 v/v	0,4	86,3	10,6	2,4
Oliva	0,7	85,3	10,8	3

C 16:0 = ac. palmitico; C 18:0 = ac. stearico; C 18:1 = ac. oleico; C 18:2 = ac. linoleico;
C 20:4 = ac. arachidonico; C 22:6 = ac. docosaesaenoico.

(*) Calcolata sulla base della aree gascromatografiche.