

REGIONE DEL VENETO
Azienda Unità Locale
Socio Sanitaria
OVEST VICENTINO

ULSS 5

La sanità che ti sta vicino.



Impiego degli omega 3 in nutrizione artificiale parenterale

Prof. a.c.Giovanni Ronzani, Dott.ssa G. Schiavo, Infermiera Sig.ra Diana Marin

U.O.S.Dipartimentale Dietetica e Nutrizione Clinica
sede operativa: Montecchio Maggiore
tel 0444 708604 fax 0444 708605
e mail nutrizione@ulss5.it

Introduzione (1)

- L'incapacità di introdurre quantità di cibo sufficienti (anoressia) è un fattore che può condizionare la durata e la qualità di vita, nonché la tolleranza al trattamento nei pazienti neoplastici
- Recentemente la farmaconutrizione si è proposta come una possibile strategia per il miglioramento dell'intake alimentare ed il recupero diretto e/o indiretto del peso corporeo

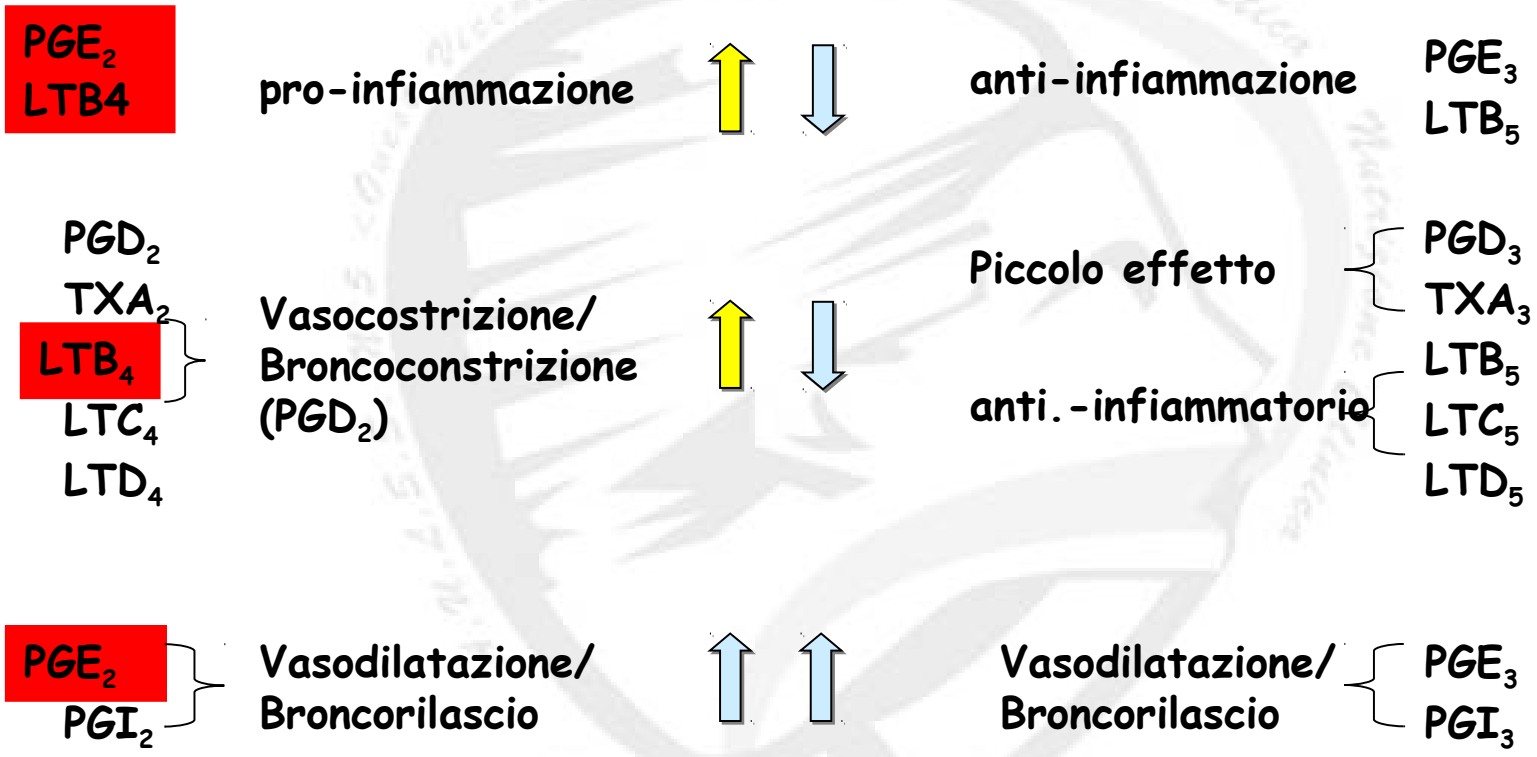
Introduzione (2)

- La dieta occidentale, a partire dagli anni 60', è caratterizzata da una "intossicazione" di acidi grassi poliinsaturi a catena lunga (PUFA) della serie ω 6 a seguito dell'osservazione che questi potevano aiutare a ridurre i livelli di LDL
- In tale contesto si può considerare la popolazione occidentale carente di PUFA ω 3.
- Contemporaneamente sono comparse evidenze sulla relazione fra consumo eccessivo di PUFA ω 6 e prevalenza di malattie allergiche, autoimmuni e **infiammatorie**

Azione degli Eicosanoidi

AA ($\omega 6$)

EPA ($\omega 3$)



Azione proinfiammatoria delle PGE2 e dei LBT4 derivati dall'AA

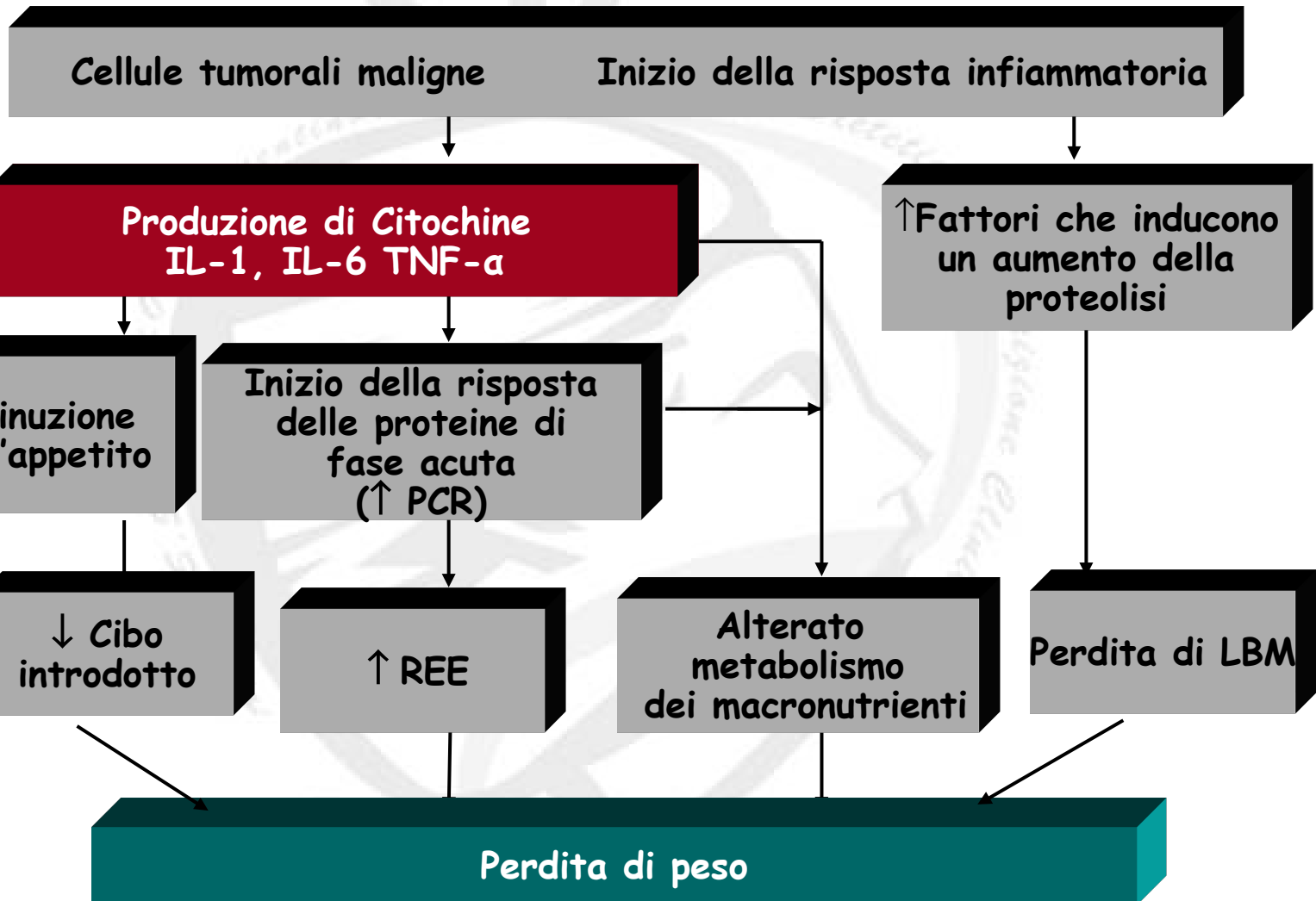
PGE2

- ◆ Inducono febbre
- ◆ Aumentano la permeabilità vascolare
- ◆ Aumentano la vasodilatazione
- ◆ Causano dolore
- ◆ Incrementano il dolore causato da altri agenti algogeni
- ◆ Sono induttori della COX-2
- ◆ Aumentano la produzione di IL-6

LTB4

- ◆ Aumentano la permeabilità vascolare
- ◆ Aumentano il flusso ematico locale
- ◆ Sono agenti chemiotattici per i leucociti
- ◆ Aumentano il rilascio di enzimi lisosomiali
- ◆ Favoriscono il rilascio delle specie reattive dell'ossigeno
- ◆ Aumentano la produzione di TNF α , IL-1 e IL-6

Ruolo centrale delle citochine



Ruolo dei PUFA omega-3

- ↓ Risposta infiammatoria
- ↓ Produzione di citochine pro-infiammatorie
- ↓ Livelli / attività dei fattori che inducono proteolisi (PIF)
- Diminuzione della perdita di peso correlata al tumore
- Aumento della massa magra
- Aumento della sopravvivenza (?)



Acidi Grassi ω -3 nel cancro: trials clinici

	trial	N	test	duration	effect
Gogos, 1998	RCT, open	30+30	9g FO	weeks	increased survival
Takatsuka, 2001	RCT, open	7+9	1.8 g EPA	200 d	increased survival (all. BMT)
Bruera, 2003	RCT, open	30+30	9 g FO	14 d	--
Fearon, 2003	RCT, blind	95+105	3.2 g N3	8 wk	LBM associated with N3 leve
Fearon 2006	RCT, blind	429 / 3 gr.	2-4 g EPA	8 wk	--
Guarcello, 2007	RCT, open	26+20	3.2 g N3	60 d	increased weight and QoL
De Luis, 2008	RCT, open	31+34	2.9 g N3	12 wk	--



ESPEN GUIDELINES

ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology[☆]

J. Arends^{a,*}, G. Bodoky^b, F. Bozzetti^c, K. Fearon^d, M. Muscaritoli^e,
 G. Selga^f, M.A.E. van Bokhorst-de van der Schueren^g, M. von Meyenfeldt^h,
 DGEM: ^{☆☆} G. Zürcher, R. Fietkau, E. Aulbert, B. Frick, M. Holm,
 M. Kneba, H.J. Mestrom, A. Zander

^aDepartment of Medical Oncology, Tumor Biology Center, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg, Germany

^bDepartment of Oncology, Szent László Kórház, Budapest, Hungary

^cDepartment of Surgery, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy

^dClinical and Surgical Sciences (Surgery), Royal Infirmary, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

^eDepartment of Clinical Medicine Clinica, Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italy

^fLatvian Oncological Centre, Riga, Latvia

^gDepartment of Nutrition and Dietetics, VU medisch centrum, Amsterdam, The Netherlands

^hDepartment of Surgery, Academisch Ziekenhuis, Maastricht, The Netherlands

Received 20 January 2006; accepted 20 January 2006



Type of formula General	Use standard formulae.	C	1.5
	Regarding ω -3 fatty acids, randomised clinical trial evidence is contradictory/controversial and at present it is not possible to reach any firm conclusion with regard to improved nutritional status/physical function.	C	2.5
	It is unlikely that ω -3 fatty acids prolong survival in advanced cancer.		2.5
Perioperative	Use preoperative enteral nutrition preferably with immune modulating substrates (arginine, ω -3 fatty acids, nucleotides) for 5–7 d in all patients undergoing major abdominal surgery independent of their nutritional status.	A	3.1

Review sistematiche sugli acidi grassi ω -3

Cochrane 2007

5 RCT:

Dati insufficienti

but:

bad compliance
studies of short
duration

Colomer et al. 2007

17 trials:

>1.5 g/d

→ appetito +, peso +,
QoL +

but:

based not only on

RCT

Dewey A et al. Cochrane Database Syst Rev 2007

Colomer R et al. Br J Nutr 2007

Systematic Review

n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature

Ramón Colomer^{1*}, José M. Moreno-Nogueira², Pedro P. García-Luna³, Pilar García-Peris⁴, Abelardo García-de-Lorenzo⁵, Antonio Zarazaga⁶, Luis Quecedo⁷, Juan del Llano⁷, Luis Usán⁸ and César Casimiro⁸

¹Medical Oncology Service, Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain

²Medical Oncology Service, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

³Clinical Nutrition Service, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁴Clinical Nutrition Service, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁵Intensive Medicine Service, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁶Surgery Service, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁷Fundación Gaspar Casal, Madrid, Spain

⁸Medical Department, Abbott Laboratories, Madrid, Spain

(Received 8 March 2006 – Revised 25 October 2006 – Accepted 25 October 2006)

L'integrazione con supplementi contenenti ω 3 è benefica nei pazienti con cancro ?

Sì, in pazienti con cancro avanzato e perdita di peso **B**

In che tipi di tumore ?

pancreas e tratto digestivo alto **B**

C'è un appropriato assetto dei vari tipi di acidi grassi ? *Combinazione EPA/DHA = 2/1* **B**

A che dosaggio ? *Da 1,5 a 2 grammi di EPA al giorno. Burns usa dosaggi più alti (4-7 g)* **B**

Tolleranza e sicurezza come sono ? *Gli effetti collaterali, alle dosi consigliate, sono bassi. La migliore tolleranza si ha quando sono somministrati come parte di una formula nutrizionale a basso contenuto di grassi rispetto alle capsule concentrate* **B**

Per quanto tempo debbono essere somministrati ? *Almeno 8 settimane. Alcuni marcatori biologici hanno mostrato un miglioramento dopo 1 settimana* **C**

Ci sono marcatori di efficacia ed efficienza ? *Verificare con antropometria, BIA, parametri funzionali e scale di QoL* **B**

Ci sono evidenze di vantaggio in termini di sopravvivenza ? *Alcuni studi positivi, altri no* **C**

Limiti degli studi

- Elevato "drop out" dei pazienti rispetto "all'intention to treat"
- Assunzione per os non significa digestione ed assorbimento (assimilazione)
- Per verificare l'assorbimento i PUFA w3 debbono essere dosati su plasma o membrane di eritrociti o leucociti (25 % dei pazienti nello studio di Fearon non mostra alcun incremento nei tassi plasmatici di EPA).
- In molti studi non veniva preso in considerazione che molti pazienti, nel braccio di controllo, assumevano per conto loro integratori contenenti EPA introducendo, così, un "bias" importante

The effect of omega-3 fatty acid infusion on magnetic resonance imaging biomarkers of angiogenesis in colorectal liver metastases: a randomized controlled trial

- L'infusione di acidi grassi omega3 in pazienti con tumore del colon-retto e metastasi epatiche ha determinato la riduzione del VEGF circolante (Vascular Endothelial Growth Factor)
- Il meccanismo è mediato dagli omega 3 ma non è di tipo recettoriale

Gli acidi grassi ω -3, ma non gli ω -6 aumentano l'efficacia della terapia radiante

Cai F et al., ESPEN 2011

HT-29 colorectal cancer cells

N-3 \pm RT inhibits cell proliferation

HT-29 xenografted mice

RT + N-3 reduces tumor size vs RT alone

HT-29 cells

DHA and EPA increase RT sensitivity

AN OMEGA-3 RICH LIPID INFUSION CAN HELP PREVENT TUMOUR-RELATED WEIGHT LOSS IN PATIENTS WITH ADVANCED PANCREATIC CANCER

Phase II single-arm

n=26 advanced pancreatic cancer

Intervention: Gemcitabine weekly + Lipidem 69-85 g (0.8-1.0 g EPA)

Duration: 2-24 weeks

Results

Infusions: well tolerated

Body weight: stable or increase in 10/13 patients completing 16 wk

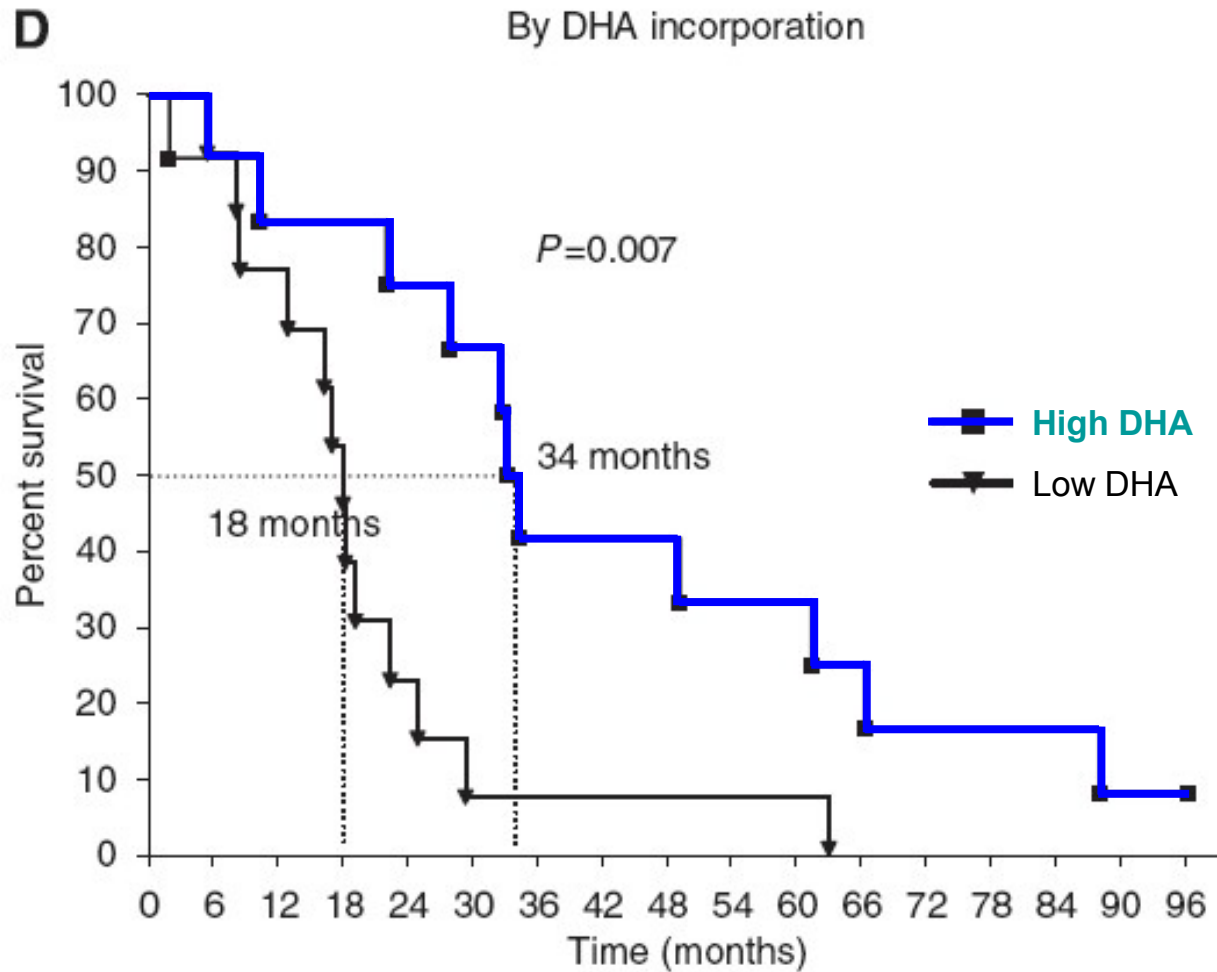
Global QoL: stable or increase in 10/19 after 8 wk

Pain score: stable or decrease in 12/19 after 8 wk

Clinical benefit: 8/19 = 42%

Chemioterapia palliativa + DHA in pazienti con cancro alla mammella

Overall survival



ESPEN 2008- FIRENZE

- Estrema variabilità dei dosaggi plasmatici di ω 3 in donne con cancro mammella metastatizzato trattate (*Fatty acid modulation of anti cancer therapy - P.Bougnoux*)
- Estrema variabilità nei livelli di ω -3 nelle membrane dei globuli rossi (*Red blood cells n-3 fatty acid as a marker for fish-oil compliance in cancer patients - J.R.Andersen*)



THE EUROPEAN
SOCIETY FOR
CLINICAL
NUTRITION AND
METABOLISM

FLORENCE

Fortezza da Basso
13-16 September 2008

Nutrition Renaissance from care to cure

Preliminary Programme

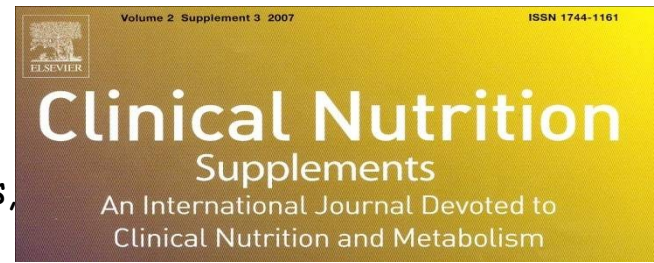


New frontiers in lipid emulsions

Y.A. Carpentier^{a,b} and K. Kluetsch^{a,b}

^aUniversité Libre de Bruxelles 40, Avenue J. Wybran 1070 Brussels, Belgium

^bStrategic Marketing—Clinical Nutrition, B. Braun Melsungen - Melsungen, Germany

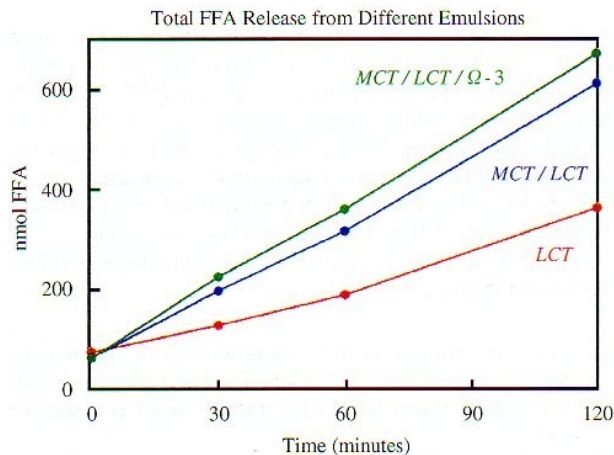


Clinical Nutrition Supplement 3 2007

L'incorporazione rapida degli ω 3 PUFA nei fosfolipidi di membrana non si può ottenere con la somministrazione orale o enterale dell'olio di pesce.

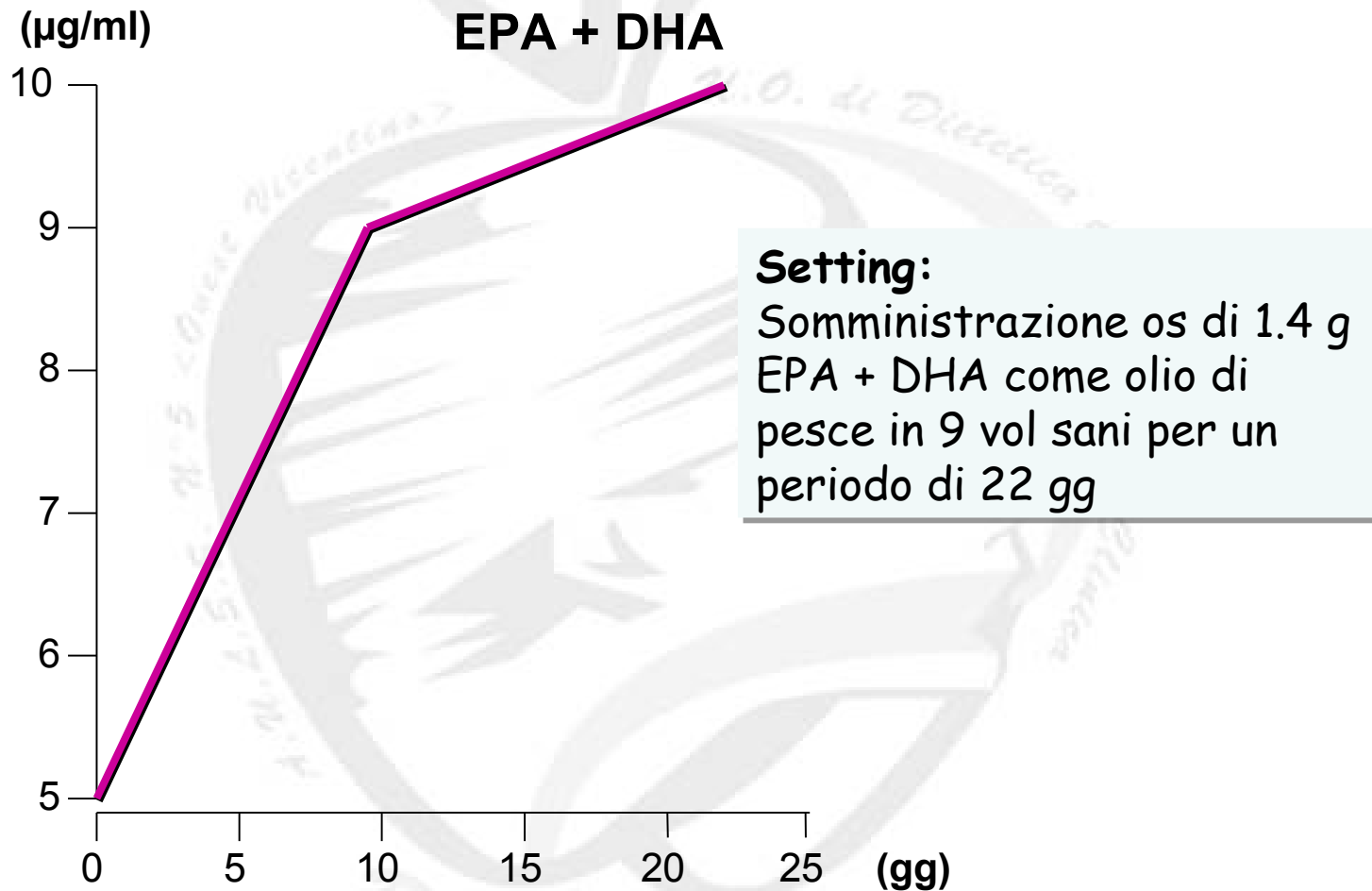
I trigliceridi contenenti ω 3 non sono idrolizzati con molta efficienza dalla lipasi pancreatica e, pertanto, l'assorbimento intestinale dei PUFA ω 3 è piuttosto lento.

I trigliceridi contenenti PUFA ω 3 sono idrolizzati con difficoltà dalla lipoprotein lipasi



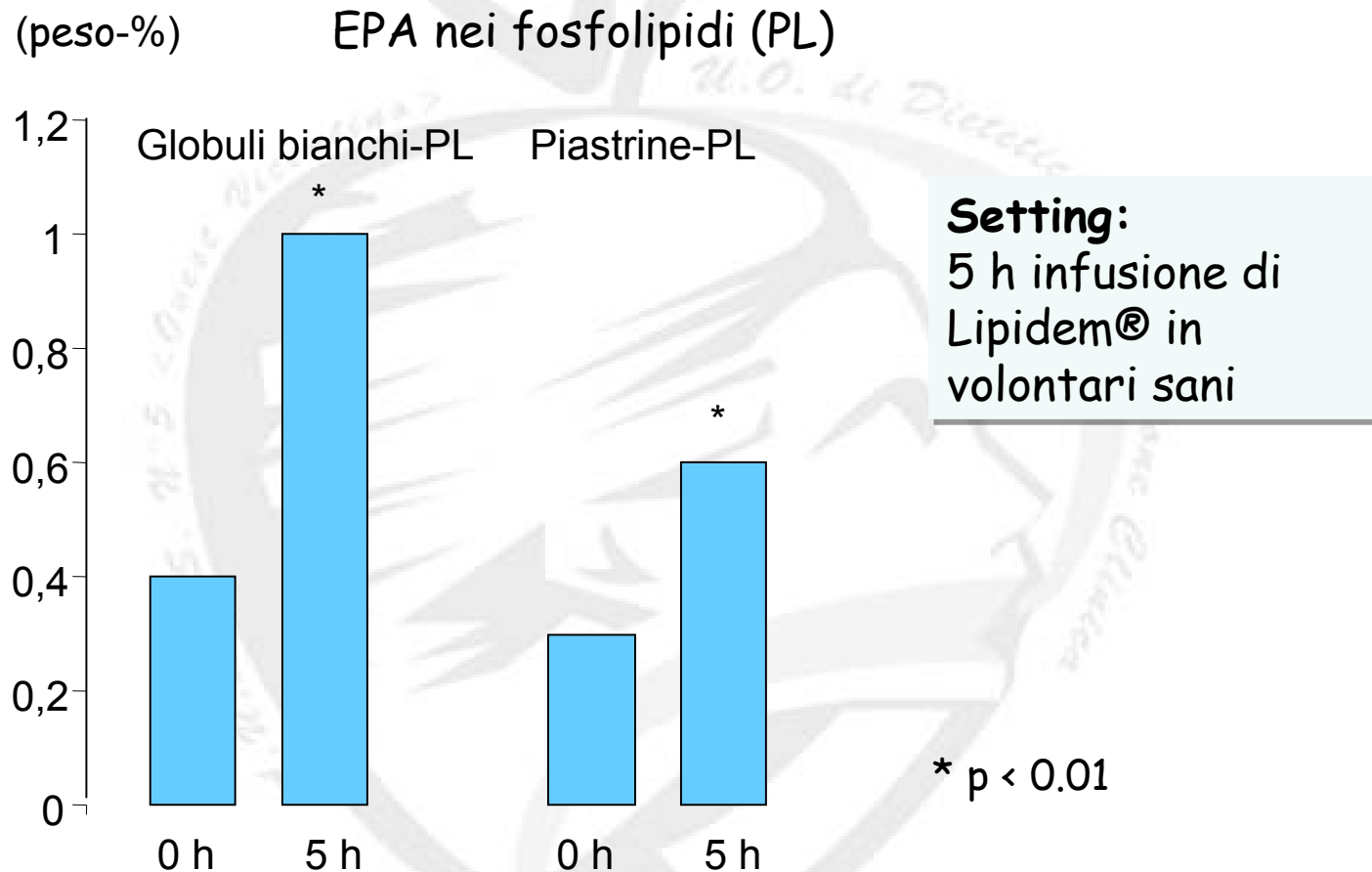
Tuttavia la combinazione di fish oil e MCT nella stessa particella sembra in grado di migliorare, rendendola efficiente, sia l'idrolisi da parte della lipoprotein lipasi che la successiva incorporazione per endocitosi dei "remnants" da parte dei differenti tessuti

Somministrazione orale ed incorporazione di EPA e DHA nei fosfolipidi plasmatici



Setting:
Somministrazione os di 1.4 g
EPA + DHA come olio di
pesce in 9 vol sani per un
periodo di 22 gg

Incorporazione di EPA e fosfolipidi plasmatici dopo infusione venosa



Problemi pratici da risolvere

- Pazienti neoplastici non in grado di soddisfare i propri fabbisogni nutrizionali con una dieta naturale per os nemmeno con "counseling" e trattamento orossizzante con progestinici
- Difficoltà digestive per localizzazione tumore (tratto GI) e stipsi da chemioterapia
- L'integrazione con diete formula non riesce a superare il *problema quantitativo* dell'anoressia
- Non è proponibile, in questa fase, l'istituzione di una Nutrizione Parenterale

Target



Pazienti con sindrome anoressia-cachessia affetti da K pancreas (in varie fasi del trattamento oncologico)
(La sindrome è caratterizzata da una perdita di peso superiore al 10% nei 3-6 mesi precedenti alla prima visita e da una incapacità ad assumere alimenti tale da apportare meno del 50% dei fabbisogni stimati).

Motivo della scelta di una integrazione lipidica venosa

1. Difficoltà di ingestione quali/quantitativa di alimenti si applica anche agli integratori orali (ONS)
2. Utilizzo preferenziale da parte delle cellule neoplastiche del glucosio come fonte energetica
3. Assenza di un accesso venoso centrale
4. Velocità dell'effetto anticitochinico ed oressizzante cercato
5. Improprietà di una TPN (tempi necessari, costi assistenziali etc)

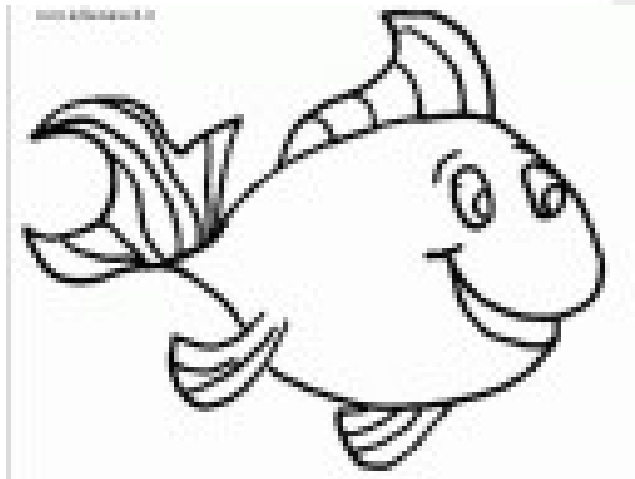
	Sede neoplasia	Età (aa)	Sesso	Calo ponderale* kg (%)	Infusione Lipidem (gg)	Altra supplemet azione
1	Pancreas/polmon e/mammella	77	F	7.5 (13%)	19	-
2	pancreas	77	M	26.4 (33.4%)	10	-
3	stomaco	75	M	34.8 (43.5)	10	AA ramificati
4	pancreas	66	M	17.5 (21.5)	12	-
5	Pancreas/ovaio	71	F	9 (20.9)	10	AA ramificati
6	Vie biliopancreatche	79	M	25.3 (29.7)	9	AA ramificati
7	Adenok Canale cervicale	62	F	8 (13)	8	-
8	pancreas	70	F	12 (15)	10	AA ramificati
9	Sigma e flessura colica sx	63	M	14.9 (16.2)	10	AA ramificati
10	pancreas	65	M	13 (18)	10	AA ramificati

* Calo ponderale pre-trattamento, rispetto al peso abituale

	Appetito (0-10)		Forza (0-10)		Peso (Kg)		BIA (BCM)		Intake (Kcal)		Intake proteico (g)		Peso dopo 6 mesi
1	2	7	2	6	50	50.6	18	32	1083		41.8		
2	2	7	4	7	53.3	56.5	32	15	976	1386	40	61	57
3	3	6	2	4	45.2	45.7	11	22	774	1160	31	47	49
4	2	3	2	4	64.5	65	30	34					Decesso dopo 4 mesi
5	5	6	4	8	33.6	32.8	11.4	11.8	670	1340	25	53	
6	2	5	1	5	60	61.5	31.8	24.2	1256	1639	56.4	76.5	66 (dopo due mesi)
7	1	7/8	3	6	52.8	54.3	18.4	18.3	818	1315	18.5	57.8	Decesso dopo 4 mesi
8	2	7	2	5	62.8	64.5	20	21.5	1465	1080	61.7	46	Decesso dopo 2 mesi
9	3	4	5	6	67.1	66.8	26.3	23.4	550	1056	21.9	34	Decesso dopo 2 mesi
10	5	1.5	1	5	53.7	55.7	22.3	26.1	1478	1258	66.8	52.7	Decesso dopo 2 mesi

Conclusioni

- In 6 casi su 10 (60%) si è ottenuto un aumento dell'appetito da discreto a buono (≥ 6)
- L'intake alimentare è cresciuto in 6 su 8 (75%) pazienti
- Si è verificato un aumento della forza che ha raggiunto la sufficienza in 5 casi (50%)
- Nei pazienti che hanno ottenuto un incremento ponderale la media è stata di 1.3 kg (range: 0.5-2.8 kg)
- Due pazienti hanno perso peso: -300 g e -800 g
- Indipendentemente da valutazioni strumentali e antropometriche, questo approccio ci ha consentito in 7 pazienti su 10 (70%) di migliorare il trattamento nutrizionale per os con/senza integrazione a domicilio



Grazie dell'attenzione

