

# La supplementazione dietetica con olio di pesce nell'artrite reumatoide

## *Fish oil supplementation in rheumatoid arthritis*

C. Sales<sup>1</sup>, F. Oliviero<sup>2</sup>, P. Spinella<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica;

<sup>2</sup>UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

### SUMMARY

*The beneficial properties of fish oil are well known and are related to its fatty acid composition rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids.*

*In the last years a variety of epidemiological and clinical studies have demonstrated the efficacy of fish oil supplementation in the rheumatic diseases, in particular in rheumatoid arthritis.*

*The anti-inflammatory effects of fish oil are linked to the production of alternative eicosanoids, to the reduction of pro-inflammatory cytokines, to the inhibition of the activation of T lymphocytes and of catabolic enzymes.*

*Fish oil supplementation could represent a valuable support to the traditional pharmacological treatment of rheumatoid arthritis.*

Reumatismo, 2008; 60(3):174-179

### INTRODUZIONE

L'olio di pesce rappresenta la fonte elettiva degli acidi grassi essenziali (AGE) della serie omega-3 che costituiscono un importante fattore nutrizionale nella nostra alimentazione. L'efficacia dell'olio di pesce è stata testata in molteplici ambiti terapeutici, in particolare nella riduzione del rischio cardiovascolare (1) ed è supportata da una delle più vaste raccolte di lavori scientifici disponibili in relazione a sostanze di origine naturale.

Indagini di tipo epidemiologico hanno dimostrato che le patologie caratterizzate da un processo infiammatorio cronico, tra cui l'artrite reumatoide (AR), sono meno frequenti nelle popolazioni la cui alimentazione è basata principalmente sul consumo

di pesce (2). Alla luce di queste osservazioni sono stati condotti numerosi studi sul ruolo dell'integrazione alimentare con olio di pesce nei pazienti con AR.

### *Meccanismo d'azione*

L'olio di pesce contiene concentrazioni elevate di acido eicosapentaenoico (EPA) e docopentaenoico (DHA), due acidi grassi polinsaturi (AGP) a lunga catena ai quali sono state riconosciute importanti proprietà antinfiammatorie legate alla produzione di eicosanoidi alternativi e alla riduzione della produzione di citochine infiammatorie, dell'attivazione dei linfociti T e dell'attività di enzimi catabolici (3, 4). Di particolare importanza è la capacità di contrastare la produzione di alcuni mediatori responsabili dell'amplificazione e del sostenimento del processo infiammatorio al quale è legata la sintomatologia clinica dei pazienti. Tra questi la prostaglandina (PG)E<sub>2</sub>, responsabile dell'insorgenza della febbre, dell'aumento della permeabilità vascolare, della vasodilatazione, del dolore e dell'edema (5). La PGE<sub>2</sub> è inibita dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), i cui effetti collaterali sono noti, e dai più recenti COXIB per

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Paolo Spinella

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Padova

Via Giustiniani, 2

35128 Padova

E-mail: paolo.spinella@unipd.it

i quali è stato evidenziato un aumento del rischio cardiovascolare (6, 7).

Uno degli obiettivi principali dell'integrazione dietetica con olio di pesce è quindi di migliorare la sintomatologia clinica e di essere di supporto alla terapia farmacologica di fondo nelle malattie infiammatorie croniche quali l'AR (8).

### **Evidenze cliniche dell'utilizzo dell'olio di pesce nell'AR**

A partire dagli anni '80 diversi studi hanno indagato gli effetti della supplementazione con olio di pesce, liquido o in capsule, nell'AR. La maggior parte sono stati condotti su gruppi di pazienti con una durata di malattia di almeno 10 anni (Tab. I)

**Tabella I** - Studi clinici sulla supplementazione con olio di pesce nell'artrite reumatoide.

Studio	Farmaci assunti	N° di pazienti	Durata dello studio (sett.)	Dose di omega-3 (g/die)	Risultati
Kremer (9)	FANS e DMARD	33	14	4,5	↓ tempo di affaticamento ↓ grado di tumefazione articolare ↓ LTB4 e LTB5 plasmatici
Kremer (10)	FANS e DMARD	49	24	6,4	↓ grado di tumefazione articolare ↓ gonfiore articolare ↓ rigidità mattutina ↓ IL-1 plasmatica
Van der Tempel (11)	FANS e DMARD	26	12	1,8	↓ l'assunzione di FANS
Skoldstam (12)	FANS e DMARD	43	26	3	↓ l'assunzione di FANS, miglioramento globale dei sintomi
Kjeldsen-Kragh (13)	FANS e DMARD	67	16	5,8	↓ rigidità mattutina
Lau (14)	FANS	64	52	3	↓ l'assunzione di FANS
Geusens (15)	Vari come richiesto durante lo studio	60	48	2,6	↓ l'assunzione di FANS e farmaci antireumatici ↓ il dolore ↓ l'indice articolare di Ritchie, miglioramento globale dei sintomi
Kremer (16)	FANS e DMARD	49	48	0,130 g/kg/die	↓ grado di tumefazione articolare ↓ rigidità mattutina ↓ il dolore
Volker (17)	FANS e DMARD	50	15	0,04 g/kg/die	↑ livelli di EPA e DHA fosfolipidi plasmatici, miglioramento globale dei sintomi
Adam (18)	FANS e DMARD	60	32	0,03 g/kg/die	↓ il dolore ↓ gonfiore articolare ↓ LTB4 ↓ TXB2
Sundrarjun (19)	FANS continuativi	60	24	0,8 g	↓ sTNF-p55 ↓ TNF-α ↓ IL-6 ↓ PCR nessun cambiamento nella sintomatologia
Gallaraga (9)	FANS	97	36	2,2	↓ FANS >30%

(9-19). Questi studi hanno messo in evidenza che il consumo di olio di pesce porta ad una riduzione, seppur modesta, della sintomatologia clinica, in particolare della rigidità mattutina e del numero di articolazioni dolenti.

Gli effetti più significativi sono stati riscontrati dopo dodici settimane di assunzione, come avviene anche con i disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ma in contrasto con l'effetto analgesico immediato che si ottiene con i FANS; inoltre il trattamento sembra essere più efficace per i pazienti con una più lunga durata di malattia.

Uno studio molto recente di Galarraga et al. ha indagato la relazione tra la supplementazione con olio di pesce e la riduzione dell'uso di FANS in un gruppo di 97 pazienti con AR. Circa il 40% dei pazienti randomizzati a ricevere olio di pesce erano in grado dopo 9 mesi di ridurre del 30% la terapia farmacologica con i FANS (20).

Benché la dose ottimale non sia stata ancora identificata, i dati estrapolati dai diversi studi dimostrano che l'effetto antinfiammatorio dell'olio di pesce si instaura con una quantità minima di acidi grassi  $\omega$ -3 (EPA+DHA) introdotta pari a 2,6 g/die, quantità superiore rispetto a quella efficace nella riduzione del rischio cardiovascolare che risulta pari a 1 g/die.

Come è noto, l'AR è associata ad un maggior rischio di patologie cardiovascolari (21), pertanto, l'integrazione dietetica con olio di pesce a dosi antinfiammatorie può svolgere effetti benefici anche a livello cardiovascolare.

Uno studio condotto (22) su un gruppo di pazienti con AR di recente insorgenza, ha dimostrato che l'utilizzo quotidiano di olio di pesce, pari ad un introito di circa 4,5 g di EPA+DHA/die, porta, dopo 3 anni di trattamento, ad una riduzione della produzione di trombossano (TX) B2 e PG E2 rispettivamente del 35 e del 41% rispetto ai valori basali. Inoltre sono state evidenziate delle differenze significative nei livelli plasmatici di trigliceridi, HDL e rapporto colesterolo totale/HDL rispetto sia ai livelli basali che al gruppo di controllo che non assumeva olio di pesce. Infine, tutti i pazienti che assumevano l'olio di pesce presentavano un indice omega-3 eritrocitario molto al di sopra del valore soglia considerato a rischio di patologia coronarica<sup>1</sup> (23).

### ***Problematiche inerenti l'applicazione clinica della terapia con olio di pesce***

Nonostante i risultati degli studi condotti siano incoraggianti e la supplementazione con olio di pesce non presenti effetti collaterali, l'integrazione di questo alimento nell'AR viene consigliata raramente. Anche se molti pazienti e medici non sono adeguatamente informati sui benefici degli acidi grassi EPA e DHA, l'ostacolo maggiore alla diffusione di questa pratica clinica è costituito dal costo delle capsule di olio di pesce soprattutto considerando le dosi elevate necessarie per ottenere un effetto terapeutico.

L'olio di pesce è solitamente estratto dal corpo del pesce e contiene il 18% di EPA e il 12% di DHA p/p; la quantità di EPA+DHA in una capsula è di circa 0,6 g e un paziente affetto da AR dovrebbe assumerne più di 4 al giorno ottenendo i primi effetti non prima di dodici settimane. Una terapia annuale può costare quindi circa 400 euro, con notevoli variazioni a seconda del prodotto, ed è esclusivamente a carico dell'utente poiché nel nostro paese la prescrizione da parte del Sistema Sanitario Nazionale di specialità medicinali contenenti  $\omega$ -3 è limitata alla prevenzione nel soggetto con pregresso infarto del miocardio. Inoltre il mercato degli integratori a base di olio di pesce è molto vasto e poco regolamentato essendo presenti in commercio numerosi prodotti la cui percentuale di  $\omega$ -3 contenuta per 100 g varia considerevolmente così come il prezzo.

Un'alternativa agli integratori in capsula è l'assunzione di olio di pesce liquido, molto più vantaggioso dal punto di vista economico ma il cui gusto ed odore estremamente sgradevole ne rendono problematica l'assunzione da parte del paziente diminuendo la compliance alla terapia. Questo ostacolo potrebbe essere superato assumendo l'olio di pesce con la tecnica "dei due bicchieri" (Tab. II) (24). Un noto preparato liquido è l'olio di fegato di merluzzo che rappresenta una buona risorsa di  $\omega$ -3 ma che è molto ricco di vitamina A per cui, assunto in dosi elevate come quelle consigliate ai pazienti con AR, può portare ad un sovradosaggio di questa vitamina che è associato a riduzione della massa ossea e conseguente rischio di fratture dell'anca (25). Questo problema non si presenta con l'utilizzo di olio di pesce standard estratto dal corpo con il quale si preparano le capsule.

<sup>1</sup>L'indice omega-3 eritrocitario è la quantità di EPA + DHA dei globuli rossi espressa in % ed è inversamente correlato con il rischio di mortalità coronarica. Un indice  $\geq 8\%$  conferisce la massima cardioprotezione, un indice  $\leq 4\%$  conferisce la minima cardioprotezione.

**Tabella II** - Tecnica "dei due bicchieri" per l'assunzione dell'olio di pesce

Il gusto sgradevole dell'olio di pesce liquido può essere evitato assumendo l'olio assieme al succo di frutta utilizzando la tecnica dei "due bicchieri":

1. Versare 30-50 ml di succo di frutta in due piccoli bicchieri.
2. Versare la dose desiderata di olio di pesce in uno dei bicchieri. Non agitare.
3. Ingoiare il succo e l'olio di pesce in un solo boccone evitando il contatto con le labbra.
4. Bere normalmente e lentamente il succo di frutta dall'altro bicchiere in modo da rimuovere eventuali residui di olio dalle labbra.
5. Assumere l'olio di pesce subito dopo un pasto solido senza ulteriori liquidi. Questo permette di evitare l'effetto fluttuante dell'olio con il succo all'interno dello stomaco e ne favorisce il mescolamento con il cibo e il successivo passaggio nell'intestino. Se il reflusso diventa un problema, ripartire la dose di olio tra i due pasti principali della giornata. In alternativa assumere l'olio e stendersi per 15 min sul lato sinistro per favorirne il transito all'intestino.

La supplementazione con integratori a base di olio di pesce rappresenta senz'altro un modo più pratico di aumentare i livelli tissutali di AGP  $\omega$ -3 rispetto alla dieta poiché la selezione di alimenti è più difficoltosa. L'introito di cibi ricchi di omega-3 e acidi grassi monoinsaturi (es. olio di oliva), associato alla riduzione di cibi ricchi di omega-6, può tuttavia aumentare i livelli tissutali di EPA e/o intensificare l'incorporazione degli omega-3 derivati dalla supplementazione con gli integratori (26, 27).

### **Indice di nutrizione degli AGP $\omega$ -3**

Le possibili variazioni nell'approccio di questa terapia nutrizionale, sia a base di integratori sia di alimenti ad alto contenuto di  $\omega$ -3, unite alla variabilità individuale del metabolismo degli acidi grassi nell'organismo, hanno favorito la ricerca di un indice nutrizionale in grado di aiutare il clinico a valutare l'efficacia della supplementazione con olio di pesce nei soggetti con malattie infiammatorie (28).

Questo indice è stato individuato nel livello di EPA dei fosfolipidi plasmatici. Il livello di EPA dei fosfolipidi plasmatici presenta infatti una relazione lineare molto stretta ( $r=0,97$ ) con la quantità di EPA fosfolipidico delle cellule mononucleate del sangue periferico (CMSP), valore questo molto più semplice da misurare. A sua volta il livello di EPA delle CMSP ha una relazione inversa con la produ-

zione delle citochine infiammatorie IL-1 e TNF $\alpha$  direttamente coinvolte nel processo di distruzione dei tessuti nell'AR (29).

È stato osservato che, quando il livello di EPA delle CMSP raggiunge l'1,5% o più del totale degli acidi grassi, la produzione di queste citochine è fortemente soppressa.

Ciò equivale ad un livello di EPA dei fosfolipidi plasmatici pari al 3,2% valore che è stato scelto come indice di efficacia della terapia nutrizionale con omega-3. La valutazione del marker può essere molto utile al medico curante per individuare, tra i pazienti, quelli più o meno responsivi nei confronti della terapia dietetica e, tra coloro che non lo sono, quelli che non rispondono perché non aderiscono in maniera corretta a tale terapia. Ciò permette al clinico di educare al meglio il paziente sull'adeguato introito di acidi grassi  $\omega$ -3 assunti con la dieta o con la supplementazione a base di olio di pesce.

### **Olio di pesce e interazioni farmacologiche nell'AR**

Non sono note interazioni tra i farmaci utilizzati nella cura dell'AR e l'olio di pesce.

La ciclosporina, farmaco immunosoppressore, presenta effetti collaterali dose-dipendenti quali la nefrotossicità e l'ipertensione in parte mediati dal trombossano (TX) A2 (30); l'olio di pesce inibendo la produzione di questo mediatore e incrementando la ratio urinaria di PG-E/TX-B e di PG-I/TX-B contribuisce favorevolmente alla prevenzione del danno renale (31).

Il methotrexate, farmaco largamente impiegato nell'AR, è associato a tossicità gastrointestinale che viene ridotta con la contemporanea assunzione di olio di pesce (32).

Inoltre l'assunzione del methotrexate in associazione alla sulfalazina sembra incrementare i livelli di omocisteinemia e quindi il rischio tromboembolico che viene invece diminuito dagli omega-3 (33).

## **CONCLUSIONI**

I benefici legati all'assunzione di olio di pesce nei pazienti affetti da AR mettono in evidenza la possibilità di utilizzare una terapia nutrizionale di supporto a quella farmacologica tradizionale. Riteniamo che una maggiore informazione in questo ambito possa portare ad un effettivo miglioramento della qualità della vita in chi è afflitto da una malattia invalidante quale l'AR.

## RIASSUNTO

L'olio di pesce rappresenta la fonte più ricca di acidi grassi omega-3 le cui proprietà benefiche sono ampiamente riconosciute.

Negli ultimi anni numerosi studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato l'efficacia della supplementazione dietetica con olio di pesce anche nelle patologie articolari, in particolare nell'artrite reumatoide.

Gli effetti antinfiammatori dell'olio di pesce sono legati alla produzione di eicosanoidi alternativi, alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie, all'inibizione dell'attivazione dei linfociti T e di enzimi catabolici.

L'integrazione dietetica con olio di pesce può costituire, nell'artrite reumatoide, un valido supporto alla terapia farmacologica tradizionale.

**Parole chiave** - Olio di pesce, acidi grassi omega-3, artrite reumatoide.

**Key words** - *Fish oil, polyunsaturated omega-3 fatty acids, rheumatoid arthritis.*

## BIBLIOGRAFIA

- GISSI Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: result of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- O'keef JH Jr, Harris WS. From Inuit to implementation: omega-3 fatty acids come to age. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 607-14.
- Sales C, Oliviero F, Spinella P. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the diet of patients with rheumatic disease. *Reumatismo* 2008; 60: 95-101.
- James MJ, Proudman SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid* 2003; 68: 399-405.
- Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceeding of the Nutrition Society* 2002; 61: 345-58.
- Solomon DH. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1968-78.
- Moodley I: Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19: 102-7. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19: 102-7.
- Proudman SM, Keen HI, Stamp LH, Lee AT, Goldblatt F, Ayres OC. Response-driven combination therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs can achieve high response rates in early rheumatoid arthritis with minimal glucocorticoid and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 99-111.
- Kremer JM, Jubiz W, Michalek A. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 106: 497-503.
- Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 810-20.
- van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FA, van Rijswijk MH. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 76-80.
- Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A. Effect of six month of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis: a double blind controlled study. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 178-85.
- Kjeldsen-Kragh J, Lund JA, Riise T, et al. Dietary omega-3 fatty acids supplementation and naproxene treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1531-6
- Lau CS, Morley KD, Belch JFF. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 982-9.
- Geusens P, Wouters C, Nijs J. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 824-9.
- Kremer JM, Lawrence DA, Gayle FP, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical and Immune Correlates* 1995; 38 (8): 1107-14.
- Volker D, Fitzgerald P, Major J. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2343-6.
- Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 27-36.
- Sundrarjun T, Komindr S, Archarit N. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukine-6, tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2004; 32: 443-54.
- Gallaraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C. Cod-liver (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 665-9.
- Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-45.

22. Cleland LG, Caughey GE, James MJ, Proudman SM. Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1973-9.
23. Harris WS, Von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-20.
24. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Fish oil: what the prescribers needs to know. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 202.
25. Denke MA. Dietary retinol: a double edged sword. *JAMA* 2002; 287: 102-4.
26. Cleland LG, James MJ, Neumann MA, Hawkes JS, Cleland LG. Linoleate inhibits EPA incorporation from dietary fish oil supplements in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 395-9.
27. Mantzioris E, Cleland LG, Gibson RA, Neumann MA, Demasi M, James MJ. Biochemical effects of a diet enriched in with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 42-8.
28. Cleland LG, Proudman SM, Hall C, Stamp LK, McWilliams L, Wylie N. A biomarker of n-3 status in patients taking fish oil for inflammatory diseases. *Lipids* 2003; 38.
29. Valesini G, Barone D, Bompane D, Catuogno M, Sili Scavalli A. La patogenesi dell'artrite reumatoide alla luce degli sviluppi delle conoscenze in immunologia. *Reumatismo* 2004; 56-N. 1 (Suppl. 1): 9-20.
30. Darlametsos IE, Varonos DD: Role of prostanoids and endothelins in the prevention of cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 64: 231-9.
31. Sabry A, El-Dahshan K, El-Hussieni A. Prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Sprague Dawely rats: role of colchicine and omega-3-fatty acids. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 271-3.
32. Mitsugi K, Nakamura T, Kashiwabara N, Ariyama H, Tanaka R, Baba E. Protection against methotrexate toxicity by a soy bean protein and omega-3 fatty acid-containing diet: comparative study with a casein-containing diet. *Oncol Rep* 2004; 12: 41-5.
33. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 79-84.