

Università degli Studi di Firenze  
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Pediatria  
ad indirizzo Generale

EMULSIONI LIPIDICHE A CONFRONTO  
NELLA NUTRIZIONE PARENTERALE  
TOTALE DEL LATTANTE

Relatore:  
Prof. Roberto Menci

Tesi di specializzazione di:  
Dott. Angelo Di Giorgio

Anno Accademico 2001 - 2002

## **Sommario**

Obiettivo del lavoro è il confronto di diverse fonti di emulsioni lipidiche utilizzate in Nutrizione Parenterale Totale in pazienti in età pediatrica, al fine di verificarne la tollerabilità metabolica.

Sono stati studiati, per un periodo di 4 settimane, 22 lattanti di peso compreso tra grammi 1750 e grammi 3930.

I bambini sono stati sottoposti a NPT in perfusione continua 24/24 ore con Intralipid<sup>®</sup>, Lipofundin<sup>®</sup> MCT, ClinOleic<sup>®</sup>.

Su ciascun paziente è stata effettuata la rilevazione di colesterolemia, trigliceridemia, SGOT, SGPT.

*Risultati.* Nei soggetti trattati non si sono notate variazioni dell'accrescimento in riferimento alla diversa fonte di lipidi (con una media di 21,7 g/die). Innalzamento dei valori delle transaminasi non è stato rilevato con alcuna fonte di lipidi, fino all'infusione di 3,5 g/kg/die. Aumento della colesterolemia e della trigliceridemia è stato rilevato con infusione di lipidi superiore a 2,5 g/kg/die, con le emulsioni costituite da soli LCT.

*Conclusioni.* Sulla base dei risultati ottenuti si ritiene che l'emulsioni lipidiche costituite da una miscela di LCT ed MCT siano meglio tollerate dal lattante a parità di valore nutrizionale.

## **Introduzione**

Quando il paziente è incapace di assumere alimenti per le vie naturali è sottoposto a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) che prevede la somministrazione d'elementi nutritivi per via venosa.

Un'adeguata nutrizione è tanto essenziale per il mantenimento dello stato di salute nei sani quanto per il recupero dei malati. Molti stati di malattia sono associati ad incremento delle

richieste nutrizionali anzi è necessario far sì che lo stato di malattia non interferisca causando un'inadeguata introduzione di nutrienti da parte del malato e per l'anoressia e per l'alterazione della funzione gastrointestinale. Ciò è ancora più importante nel paziente pediatrico: molti lattanti che nascono con anomalie chirurgiche del tratto gastrointestinale hanno un peso alla nascita anche inferiore a 3,500 Kg e la componente in grasso è circa il 16% ma in un neonato di 1000 grammi solo 1% è grasso. Quindi tali soggetti nascono con riserva di calorie inferiore rispetto ai neonati a termine. Un altro fattore fisiologico che pone a rischio è l'elevato metabolismo per unità di peso corporeo rispetto all'adulto. Il lattante a riposo necessita di circa 50 Kcal/ Kg di peso/die alle quali si aggiungano da 50 a 60 Kcal/Kg per la reazione allo stress da freddo, alla crescita, all'attività che danno un totale di almeno 100 Kcal/Kg /die vale a dire circa tre volte le calorie calcolate per l'adulto. (1)

In considerazione dei fattori suddetti i pediatri hanno cercato mezzi alternativi per fornire gli alimenti richiesti a soggetti incapaci di alimentarsi da soli. I primi tentativi tramite vene periferiche fallirono o perché erano somministrate calorie insufficienti, o perché l'alta osmolarità risultò sclerotizzante per le vene. Dato che nel corpo umano il tessuto adiposo è il principale deposito d'energia mentre i depositi di carboidrati sono limitati (infatti, sono utilizzati per la maggior parte entro le prime 24/48 ore di digiuno), e i depositi di proteine servono ad un'ottimale funzione di tutto l'organismo, sono state studiate emulsioni lipidiche. (2)

### ***Nota storica***

*Grasso sotto forma di emulsione fu somministrato per via endovenosa ad animali per la prima volta nel 1915 da Murlin e Riche. Nel 1920 Yamakawa somministrò un'emulsione lipidica sull'uomo.*

*Nel 1935 Holt e collaboratori per primi riferirono l'uso clinico di lipidi in NPT in età pediatrica.*

*Nel 1948 Stare & Gayer utilizzarono olio di semi di cotone in emulsione, ma l'alta incidenza di effetti collaterali lo rese inaccettabile. La codificazione dell'uso dei lipidi per via endovenosa si ha con Schuberth & Wretlind nel 1961. L'utilizzazione di NPT completa di lipidi nel bambino data al 1968 con Wilmore & Dudrick. (1)*

*Successivamente sono state utilizzate emulsioni di soia, e negli ultimi anni la ricerca ha individuato e proposto nuove fonti alternative di lipidi: MCT, CCT, olio di cartamo, olio di pesce, olio di oliva.(3)*

## **Materiali e metodi**

Sono stati oggetto del presente studio 22 lattanti di peso compreso tra kg 1,750 e 3,930 e di età compresa fra 8 e 22 giorni, all'inizio del trattamento nutrizionale: i pazienti sono stati sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) con Catetere Venoso Centrale (CVC) per un periodo di osservazione di 4 settimane.

I bambini sono stati sottoposti a NPT in perfusione continua 24/24 ore con una miscela nutrizionale composta da glucosio, aminoacidi selettivi auxologici, sali minerali, vitamine idrosolubili e liposolubili, oligoelementi e lipidi da tre diverse emulsioni: Intralipid<sup>®</sup>, Lipofundin<sup>®</sup> MCT, ClinOleic<sup>®</sup>.

Su ciascun paziente è stata effettuata con cadenza bisettimanale la rilevazione di colesterolemia, trigliceridemia, AST-GOT, ALT-GPT.

Le emulsioni lipidiche iniettabili per via endovenosa sono composte da lipidi e fosfolipidi frazionati, in forma micronizzata.

La composizione delle emulsioni lipidiche può essere significativamente diversa per vari preparati commerciali:

- emulsioni lipidiche a base di olio di semi di soia (Intralipid<sup>®</sup>, Lipofundin S<sup>®</sup>, Ivelip<sup>®</sup>, Lipovenos<sup>®</sup>)
- emulsioni lipidiche con olio di cartamo (50 %) e di olio di semi di soia (Liposyn<sup>®</sup>)
- emulsioni lipidiche contenenti il 50% di Trigliceridi a Catena Media (MCT) (Lipofundin<sup>®</sup> MCT)
- emulsioni lipidiche a base di olio di oliva (ClinOleic<sup>®</sup>)
- emulsioni lipidiche a base di olio di pesce

Nel nostro studio sono state utilizzate le emulsioni lipidiche riportate in Tab1.

**TABELLA 1 - Composizione delle emulsioni lipidiche utilizzate ( g/1000 ml)**

	Clinoleic <sup>®</sup>	Lipofundin <sup>®</sup> MCT	Intralipid <sup>®</sup>
olio di oliva	160	–	–
olio di semi di soia	40	100	200
MCT	–	100	–
fosfolipidi dell'uovo	12	12	12
lecitina di soia	0	–	–
glicerolo	22,5	25	25
Sodio oleato	0,3		
pH	7-8	8,6	8
mOsm/l	270	380	280

Nei trigliceridi dell'olio di soia e nei fosfolipidi del tuorlo d'uovo gli acidi grassi sono, nelle emulsioni più in uso, per oltre il 50% costituiti da acido linoleico e per l'8% da acido linolenico, entrambi acidi grassi essenziali.

Alcuni prodotti contengono fosforo e vitamina E in quantità sufficiente a coprire le richieste basali. Tutti i preparati commerciali sono disponibili alla concentrazione del 10% o del 20%: nella nostra esperienza abbiamo utilizzato emulsioni al 20%. Il potere calorico è relativo alla concentrazione ed al tipo di lipidi utilizzati (Tabella 2).

L'infusione endovenosa di lipidi induce un aumento dei trigliceridi che vengono metabolizzati dall'enzima lipoproteinlipasi in monogliceridi ed acidi grassi liberi, i quali a livello epatico vengono ritrasformati in trigliceridi pronti per essere utilizzati come fonte energetica. La maggior parte degli autori concorda che fino a 3g/kg/die i lipidi sono ben

tollerati dalla gran parte della popolazione pediatrica soprattutto se infusi lentamente nell'arco di 24 ore senza superare la velocità di infusione di 2,5 mg/kg/m'.(4,5,6)

Si considerano non eccedenti l'attività lipolitica delle lipoproteinlipasi infusioni lipidiche che inducono una trigliceridemia inferiore a 150 mg %; il superamento di tale limite espone ai rischi di una rallentata clearance lipidica, che può comportare una sequestrazione di lipidi da parte del sistema reticoloendoteliale e la formazione di emboli a livello della microcircolazione polmonare. Infatti, la deposizione di grasso a livello del sistema reticoloendoteliale, secondo alcuni autori, potrebbe indebolire la funzione immunitaria attraverso un'alterazione della funzione dei neutrofili e della chemiotassi.; questo fenomeno non sembra presente con l'uso di emulsioni lipidiche di ultima generazione a base di oli di origine diversa .(7,8,9,10)

Particolare attenzione alla clearance dei lipidi va posta anche nei soggetti con sepsi in cui è dimostrato un deficit della lipoproteinlipasi.

L'accumulo di acidi grassi liberi, secondario ad un adeguato metabolismo dei lipidi infusi, può per competizione di legami spiazzare la bilirubina con aumentato rischio di Kernicterus (11). E' accettato come di sicurezza un rapporto molare acidi grassi liberi/albumina inferiore a 6, ma tale valore può essere superato (oltre 10) per infusioni superiori a 3,5 g/kg/die; al contrario, per infusioni fino a 3 g/kg/die non si ha aumento della quota libera di bilirubina.

**TABELLA 2 - Apporto calorico e osmolarità delle emulsioni lipidiche**

<u>Emulsione</u>	<u>Kcal/ml</u>	<u>mOsm/l acqua</u>
lipidi al 10%	1,10	280
lipidi al 20%	2,00	330
lipidi al 20% con MCT	1,93	380

Negli MCT il glicerolo è esterificato in forma di acidi grassi saturi a catena lineare.

L'equivalente calorico dell'emulsione lipidica è dipendente dalla lunghezza della catena:

LCT (Long Chain Triglycerides) (> 12 atomi di carbonio): 1 g = 9 kcal

MCT (Medium Chain Triglycerides) (6-8-10-12 atomi di carbonio): 1 g = 8,3 kcal.

### **TABELLA 3 - Nomenclatura dei trigliceridi a catena media (MCT)**

<ul style="list-style-type: none"><li>✓ C (x:y)</li><li>✓ x = numero atomi di Carbonio</li><li>✓ y = numero doppi legami, per gli MCT è sempre zero.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acido caproico C<sub>(6:0)</sub></li><li>• Acido caprilico C<sub>(8:0)</sub></li><li>• Acido caprico C<sub>(10:0)</sub></li><li>• Acido laurico C<sub>(12:0)</sub></li></ul>
--

#### **TABELLA 4 - Caratteristiche degli MCT nelle emulsioni lipidiche**

- destino metabolico senza riesterificazione
- trasporto scarsamente dipendente dall'albumina
- passaggio intracellulare carnitina-indipendente (escluso ac. caprilico)
- idrolisi più rapida
- ossidazione rapida e quasi totale a CO<sub>2</sub> + energia
- scarsa incidenza sul sistema reticoloendoteliale
- aumento della chetogenesi (produzione di chetoni e ac. lattico)
- minore produzione di energia (8,3 kcal/g contro 9)
- chiarificazione ematica più rapida
- scarsa influenza sul metabolismo dei carboidrati

#### **Discussione**

Nella figura 1 è riportato l'andamento della colesterolemia (mg/dl 98 valore minimo, mg/dl 231 valore massimo) che mostra valori più elevati per le emulsioni a base di soli LCT.

Nella figura 2 è riportata la trigliceridemia, che mostra un picco (mg/dl 431) nei soggetti trattati con l'emulsione a base di olio d'oliva; tuttavia tale valore si riscontra solo al dosaggio massimo di lipidi (3,5 g/kg/die). Non è da escludere che tale dato sia da imputarsi ad un progressivo accumulo di lipidi in circolo, a causa del protrarsi della NPT, e non da riferirsi esclusivamente, in modo assoluto, alla dose kg/die di lipidi, considerando che

l'infusione è sempre stata mantenuta entro i 2,5 mg/kg/m', quindi nei limiti di sicurezza per la capacità di chiarificazione ematica.(12,13).

Nella figure 3 e 4 sono riportati i valori delle transaminasi. I livelli riscontrati, che si mantengono nei limiti della norma, confermano la buona tolleranza epatica di tutte le emulsioni lipidiche utilizzate, e non giustificano particolari preoccupazioni per il loro utilizzo clinico anche nei lattanti, in assenza di primitive alterazioni epatiche o metaboliche.

### **Conclusioni**

Mentre allo stato attuale, si deve concludere che le emulsioni lipidiche costituite da una miscela di LCT ed MCT siano meglio tollerate dal lattante a parità di dosi e di durata di trattamento, la disamina dei dati ci induce ad approfondire la verifica clinica su un numero più ampio di pazienti, in fasce di età diverse, con accertamenti ematochimici più specifici e valutazioni metaboliche più ampie.

Emerge inoltre la necessità di porre particolare attenzione alla correlazione fra scelta della fonte lipidica e metabolismo dei glicidi e delle proteine, e verificare l'accrescimento dei bambini nei diversi compartimenti corporei (comparto idrico, massa magra, massa grassa) in relazione alle differenti caratteristiche dei lipidi utilizzati.

## **Bibliografia**

(1) Fischer JE

“Alimentazione totale per via parenterale”, 1979, pag 203-204, 243

(2) Koletzko B, Demmelmair H, Socha P

“Nutritional support of infants and children: supply and metabolism of lipids”

Baillieres Clin Gastroenterol, 1998, 12 (4):671-96

(3) Adolph M

“Lipid emulsion in parenteral nutrition – state of the art and future perspectives”

*Clinical Nutrition*, 2001, 20 (Suppl 4):11-14.

(4) Alfonsi L, Santarpia L, Pasanisi F, Violante G, Russo N, Caldara A, Genua M, Contaldo F

“Emulsioni lipidiche con acidi grassi monoinsaturi in nutrizione parenterale totale: dati preliminari”.

RINPE, 2001, 19 (4):272.

(5) Giubileo E, Noè D, Lanzi P, Pli M, Camarchio E

“Formulazione di NPT “all in one” a differente composizione lipidica: valutazione delle complicanze”

RINPE, 2001, 19 (4):268.

(6) Gentili A, Pigna A, Iannella E, Mondardini MC, Ceccarelli PL, Baccarini E, Barboncini S

“Prolonged neonatale parenterale nutrition with a fat emulsion containing Medium-chain triglycerides”

RINPE, 2000, 18 (3):134-142.

(7) Goulet O, Narcy P, Hanafy H, et al.

“Intravenous fat emulsion and reticuloendothelial system: Medium (MCT) versus Long chain triglycerides (LCT) (Abstract )

Clin. Nutr., 1987, 6 (suppl.): 41.

(8) Hoki M, Fukuzawa M, Nezu R, et al.

“Intravenous lipid emulsion (LCT not MCT) in total parenteral nutrition (TPN) inhibits T-cell and Macrophages function (Abstract)”

JPEN, 1992,16 (Suppl.): 265

(9) Granato D, Blum S, Zbinden I, Malnoe A

“ClinOléic® et immunité”

Nutr. Clin. Mètabol. 1996; 10 : 49S-52S

(10) Torrinhas RS, Gidlund M, Goto H, Sales M, Oliveira P, Jacintho, Waitzberg.

“Olive-oil based lipid emulsion does not alter the expression of surface molecules with immunological function on human Monocytes/macrophages (MO)”.

*Clinical Nutrition*, 2002, 20 (Suppl. 1):14.

(11) Lin M-T, Yeh S-L, Kuo M-L, Liaw K-Y, Lee P-H, Chang KJ, Chen W-J  
“ Effects of medium-chain triglyceride in parenteral nutrition on rats undergoing gastrectomy“ *Clinical Nutrition*, 2002, 21 (Suppl 1):39-43.

(12) Verlaog G, Orzali A, Pianta T, Cogo P, Badon T, Carnielli VP  
“Use of an olive oil based lipid emulsion in the extremely low weight infant (ELBWI)”  
*Clinical Nutrition*, 2001, 20 (Suppl 3):25.

(13) Goulet O, de Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, Alcindor LG, Corriol O, Le Brun A, Dutot G, Forget D, Perennec V, Ricour C.  
“Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study”  
*Am J Clin Nutr*, 1999, 70 (3):338-45.