



Fegato di Merluzzo

Descrizione

Frazione oleosa estratta dal fegato fresco di merluzzo (*Gadus morrhua* L.)

Componenti principali

Vitamina A (retinolo). Vitamina D3 (coleciferolo).
Acidi grassi poliinsaturi (PUFA).

Attività farmacologica

L'attività biologica è principalmente legata alla presenza delle vitamine A (retinolo) e D₃ (coleciferolo).

Impiego clinico

Integrazione dietetica di vitamina A e vitamina D. Rachitismo. Osteoporosi. Dermatiti.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degno di nota.

Note Bibliografiche

Composizione

L'Olio di Fegato di Merluzzo viene soprattutto utilizzato per il suo contenuto di vitamine liposolubili in forma di isomeri naturali, caratterizzate pertanto dalla massima assimilabilità ed attività biologica. In particolare sono presenti quantità rilevanti di vitamina A (retinolo) e vitamina D₃ (coleciferolo). L'olio è inoltre ricco di acidi grassi poliinsaturi (circa l'81-88 % degli acidi grassi totali), con prevalenza di acido palmitoleico e quantità relativamente modeste di grassi della serie omega-3.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi clinici dell'Olio di Fegato di Merluzzo sono essenzialmente dovute alla presenza delle vitamine liposolubili:

Uso storico. Già nel 1782, il medico inglese T. Percival suggerì l'olio di merluzzo nel tentativo di prevenire e curare i soggetti affetti da rachitismo, anche se fu solo nel 1922 che uno studio clinico controllato confermò l'effetto preventivo e terapeutico dell'Olio di Fegato di Merluzzo e dei raggi solari in questa condizione specifica. Quasi contemporaneamente venne scoperto e identificato il principio antirachitico contenuto nell'olio, un fattore liposolubile indispensabile per la crescita che fu chiamato vitamina D. Dalla fine degli anni Venti, l'uso dell'Olio di Fegato di Merluzzo nella prevenzione e nel trattamento del rachitismo si è ampiamente diffuso, in particolare in Europa e nel Nord America, e almeno fino agli anni cinquanta veniva sistematicamente somministrato in maniera preventiva-terapeutica alla popolazione infantile, soprattutto nei mesi invernali¹.

Vitamina D₃. La vitamina D svolge un ruolo essenziale nel metabolismo del calcio. In parte sintetizzata dall'organismo a partire dal 7-deidrocolesterolo in presenza di irradiazione solare (raggi UVA) e in parte assunta con la dieta, la vitamina D₃ è attivata dal fegato a 25-idrossicolecalciferolo e, successivamente, dal rene a 1,25- o 24,25-diidrossicolecalciferolo. L'enzima renale che opera l'idrossilazione sul carbonio 1 o 24, è in posizione strategica per controllare contemporaneamente la concentrazione di calcio e fosforo nel sangue e la loro eliminazione nelle urine. Fra le altre funzioni, il 1,25-(OH)₂D₃ aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo², stimola la loro mobilizzazione ossea e ne attiva il riassorbimento tubulare.

¹ "The leading role of cod-liver oil on rickets was a relevant factor in the knowledge of this disease. In 1922 the preventive and therapeutic value of cod-liver oil and sunlight against rickets in young infants was confirmed. (...)" (Caramia, G. Dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica. *Minerva Pediatr* 2008; 60:443-55).

² "Besides its classical actions in calcium metabolism, it is clear that the hormonal form of vitamin D has many new functions, which have only been discovered as a result of following the appearance of its receptor. Furthermore, because of the vitamin D-based endocrine system, the use of vitamin D compounds in treating a variety of diseases has been expanded. We now know that **1.25-(OH)₂D₃ not only stimulates the intestine to absorb calcium and phosphorus, the bones to mobilize calcium and phosphorus, and the kidney to cause increased renal reabsorption of calcium, but also directly suppresses the**

Questi effetti, elevando la calcemia e la fosforemia, favoriscono, anche con l'intervento dell'ormone paratiroideo, la mineralizzazione della matrice ossea.

Rachitismo, osteoporosi e vitamina D. La carenza di vitamina D nel bambino può determinare rachitismo, mentre nell'adulto causa osteomalacia. Inoltre, poiché l'assorbimento intestinale di calcio è frequentemente ridotto nei soggetti con osteoporosi³, la vitamina D è entrata a far parte integrante di tutti i protocolli terapeutici di trattamento delle decalcificazioni ossee⁴. Infatti, la frazione di calcio assorbito diminuisce progressivamente con l'età, insieme alla concentrazione plasmatica di vitamina D₃⁵. A dispetto di una dieta ricca di calorie e principi nutritivi, oltre 25 milioni di adulti negli U.S.A. soffrono di osteoporosi (circa il 10% della popolazione totale), con un costo economico valutabile in 14 miliardi di dollari, oltre al "costo" delle sofferenze del paziente e dei familiari⁶. Le indagini epidemiologiche in Europa indicano che circa il 30% delle donne sopra i 55 anni e degli uomini sopra i 60, soffrono di decalcificazione ossea ed hanno una perdita di calcio tale da aumentare sensibilmente il rischio di frattura ossea⁷. Poiché l'assorbimento di calcio duodenale è strettamente controllato dalla vitamina D, oltreché da altre sostanze, un supplemento

parathyroid hormone and is a developmental hormone necessary for the recruitment of cells for osteoclast formation, for female reproduction, for development of skin, and for the treatment of certain malignant conditions." (*De Luca HF. New concepts of vitamin D functions. Ann NY Acad Sci 1992; 669: 59-68*).

³ **"There is a decline in serum 25 hydroxyvitamin D (25OHD), 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), and calcium absorption with advancing age, which may lead to secondary hyperparathyroidism and bone loss.** Studies show a relationship between serum 25OHD and bone density in older men and women, with an inverse correlation between bone density and parathyroid hormone (PTH). **Vitamin D supplementation in this age group improves calcium absorption, suppresses PTH, and decreases bone loss.** Vitamin D may also reduce the incidence of hip and other nonvertebral fractures, particularly in the frail elderly who are likely to have vitamin D deficiency. **Patients with established vertebral osteoporosis have lower calcium absorption than age-matched control subjects, possibly due to reduced serum 1,25(OH)2D or to relative resistance to the action of vitamin D on the bowel.**" (*Francis RM. Is there a differential response to alfacalcidol and vitamin D in the treatment of osteoporosis? Calcif Tissue Int 1997; 60: 111-4*).

⁴ "Many preventive and treatment strategies are now available for osteoporosis, offering many women the opportunity to forego its many complications. **Exercise with calcium and vitamin D supplements is recommended for most patients.**" (*Bowman MA, Spangler JG. Osteoporosis in women. Prim Care 1997; 24: 27-36*).

⁵ "Vitamin D deficiency, which causes osteomalacia, may also be important in the pathogenesis of age-related osteoporosis... **Calcium absorption declined with age, but calcium absorption and serum 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) were significantly lower in women living in nursing homes, which probably contributed to the secondary hyperparathyroidism.**" (*Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. Am J Clin Nutr 1997; 65: 790-7*).

⁶ **"Osteoporosis is a disease of bone fragility that afflicts more than 25 million Americans and costs the economy of the United States approximately \$13.8 billion per year.** In addition to direct economic costs, osteoporosis frequently costs patients their independence and a decrease in quality of life." (*Packard PT, Heaney RP. Medical nutrition therapy for patients with osteoporosis. J Am Diet Assoc 1997; 97: 414-7*).

⁷ "In this paper we report the results on the epidemiology of hip fracture and the preventive efficacy of bone-active drugs in Italy, observed in men and women aged 50 years or over, recruited in the three Italian centres participating in the Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS), namely Parma, Rome, and Siena. The number of fractures observed was 1,437 in a catchment area population of 847,508 individuals, with a total incidence of 169.6/100,000-a female-to-male ratio of 3.5 and a doubling-time of about 5.5 years." (*Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, Acca M, Camporeale A, Pioli G. epidemiology and preventive efficacy of bone-active drugs. Bone 1993; 14 (Suppl 1): 81-4*).

dietetico di calcio può anche risultare inutile, se non si interviene contemporaneamente sui meccanismi di assorbimento intestinale dello ione. Per questo motivo è sempre consigliabile aggiungere la vitamina D ad un supplemento dietetico di calcio nel paziente con osteoporosi. Ricordiamo poi che in campo ortopedico vitamina D e omega-3 sono sinergici nella cura di molte patologie, artrosi e osteoporosi in primis. E proprio grazie alla presenza di PUFA n-3 l'olio di fegato di merluzzo ha mostrato, in una ricerca condotta da medici ricercatori britannici, di essere efficace in pazienti affetti da osteoartrite svolgendo un duplice effetto: da una parte ha rallentato la degenerazione della cartilagine e dall'altra ha attenuato i processi infiammatori che provocano il dolore⁸. A 31 pazienti sofferenti di osteoartrite, e in attesa di essere operati al ginocchio, sono infatti state somministrate per quasi tre mesi due capsule al giorno dai 1.000 mg di olio di fegato di merluzzo o un placebo. La sperimentazione ha dimostrato che mentre l'86% dei pazienti curati con l'olio, al termine del trattamento era quasi completamente privo dell'enzima responsabile del danneggiamento della cartilagine, solo nel 26% di chi aveva preso il placebo sono stati rilevati miglioramenti⁹.

Vitamina A. La vitamina A è stata identificata per la prima volta da Elmer, McCollum e Vadis nel 1913 come fattore liposolubile indispensabile per l'accrescimento del topo e del ratto; la struttura chimica della vitamina A è stata definita da P. Karrer nel 1931. La vitamina A naturale (retinolo) è un alcool insaturo liposolubile presente solo negli organismi animali; nel regno vegetale, infatti, sono presenti solo i precursori di vitamina A, in forma di α - e γ -carotene, ma soprattutto di β -carotene che è il composto con lamaggiore attività vitaminica A (1.667.000 UI/g). Una idrolisi enzimatica catalizzata dalla carotenasi trasforma il β -carotene in due molecole di retinolo, mentre l' α - ed il γ -carotene danno luogo ad una sola molecola ed hanno quindi una attività vitamina più bassa (880.000 e 750.000 UI/g, rispettivamente). In quanto sostanza liposolubile, la vitamina A ha bisogno di sali biliari per essere portata in soluzione ed assorbita dalla mucosa gastro intestinale. Una ridotta produzione biliare o uno svuotamento della colecisti non sincrono con il processo digestivo (discinesie biliari) possono ridurre l'assorbimento di vitamina A. La vitamina A è depositata momentaneamente nel fegato sotto forma di esteri di acidi grassi a lunga catena (in genere, acido palmitico) e poi veicolata all'interno di lipoproteine ai tessuti periferici, dove esercita una importante serie di attività biochimiche essenziali¹⁰. Innanzi tutto, la vitamina A ha attività antiossidante e previene l'ossidazione di macromolecole la cui integrità è critica per la loro regolare funzione (p.e., le lipoproteine LDL). Inoltre, la vitamina A partecipa alla sintesi proteica, alla produzione

⁸ Enohumah KO, Imarengiaye CO. Pain in Osteoarthritis. Mini-Review. African Journal of Biomedical Research 2008; Vol.11, 119-128.

⁹ Clare LC, Harwood JL, Dent CM, Caterson B. Biological basis for the benefit of nutraceutical supplementation in arthritis. Drug Discovery Today 2004; Vol.9(4): 165-172.

¹⁰ "Within the past few years, much has been learned about the metabolism and actions of vitamin A and the carotenoids. This article reviews the biochemical and cellular events in retinoid metabolism that lead to production of retinoic acid, an active metabolite of vitamin A. **Retinoic acid functions in a hormone-like manner to regulate the expression of a number of genes.** β carotene is now under study as an anticancer agent and for its possible beneficial effects in a number of chronic diseases. **Current recommendations for carotene intake exceed the usual daily intake nearly fourfold.**" (Ross AC, Ternus ME. Vitamin A as a hormone: recent advances in understanding the actions of retinol, retinoic acid, and β carotene. J Am Diet Assoc 1993; 93: 1285-90).

di ormoni steroidei, alla stabilità delle membrane dei mitocondri e dei lisosomi, alla funzione visiva; riduce l'attività dell'enzima collagenasi, particolarmente attivo nella fase senile della vita e causa di alterazioni cutanee di varia natura; ha un ruolo importante nel riconoscimento cellula-cellula e quindi nel controllo della proliferazione cellulare, ecc. La carenza di vitamina A nell'uomo è generalmente dovuta a malnutrizione o, più frequentemente, ad una dieta sbilanciata e quantitativamente povera di alcuni principi nutritivi, come può accadere spesso nel bambino e nell'anziano per una scelta ed una conservazione non accurate del cibo. Una carenza di vitamina A è osservabile in corso di epatopatie (per ridotta produzione di sali biliari) o per una alterazione genetica nel metabolismo delle lipoproteine.

Vitamina A e cute. Una ipovitaminosi A è ritenuta un fattore patogenetico importante nello sviluppo di molte dermatopatie. Più di altri tessuti, la cute è esposta a numerosi agenti fisici e chimici – come i raggi ultravioletti –, che provocano uno stress ossidativo ed effetti collaterali a breve ed a lungo termine, come eritema, edema, ispessimento cutaneo, formazione di rughe ed una aumentata incidenza di lesioni cancerose o precancerose. Tuttavia l'accelerato invecchiamento cutaneo è solo una delle conseguenze dell'esposizione ai raggi UV; altre conseguenze sono rappresentate da dermatiti, processi autoimmunitari, disordini della cheratinizzazione e vasculite. La vitamina A ha un effetto protettivo nei confronti di molti disturbi cutanei provocati dai raggi UV (come la fotoemolisi eritrocitaria, l'eritema solare, il fotoinvecchiamento e la fotocancerogenesi).

Vitamina A e funzione visiva. La vitamina A ha un ruolo importante nella funzionalità dell'organo visivo. Una carenza di vitamina A può determinare una diminuzione della percezione della luce da parte dei bastoncelli, che – in condizioni di scarsa visibilità (luce crepuscolare) – si traduce in un indebolimento dell'acuità visiva (emeralopia). Questo fenomeno è da porsi in relazione al fatto che i bastoncelli della retina di tutti i vertebrati, utilizzano una proteina fotosensibile (opsina) con una struttura chimica molto simile a quella del retinolo. Una carenza più grave e prolungata nel tempo di vitamina A può accelerare un processo di cheratinizzazione degli epitelii oculari (xeroftalmia).

Acidi grassi poliinsaturi e malattie infiammatorie. In questi ultimi anni si trovano diversi riferimenti all'impiego terapeutico dell'Olio di Fegato di Merluzzo nel trattamento dei disturbi dell'umore nonché dell'asma e di altre malattie infiammatorie come l'artrite. Tali proprietà, tipiche degli oli di pesce, sono tuttavia da ascrivere alla presenza nell'olio di una certa quantità di PUFA della serie omega-3. E poiché l'Olio di Fegato di Merluzzo ne contiene meno di altri oli di pesce, per un'integrazione di questi acidi grassi sarebbe più logico orientarsi ad altri integratori¹¹.

¹¹ *Thorsdottir I, Birgisdottir B, Kiely M, Martinez J, Bandarra N. Fish consumption among young overweight European adults and compliance to varying seafood content in four weight loss intervention diets. Public Health Nutr. 2009 May;12(5):592-8.*