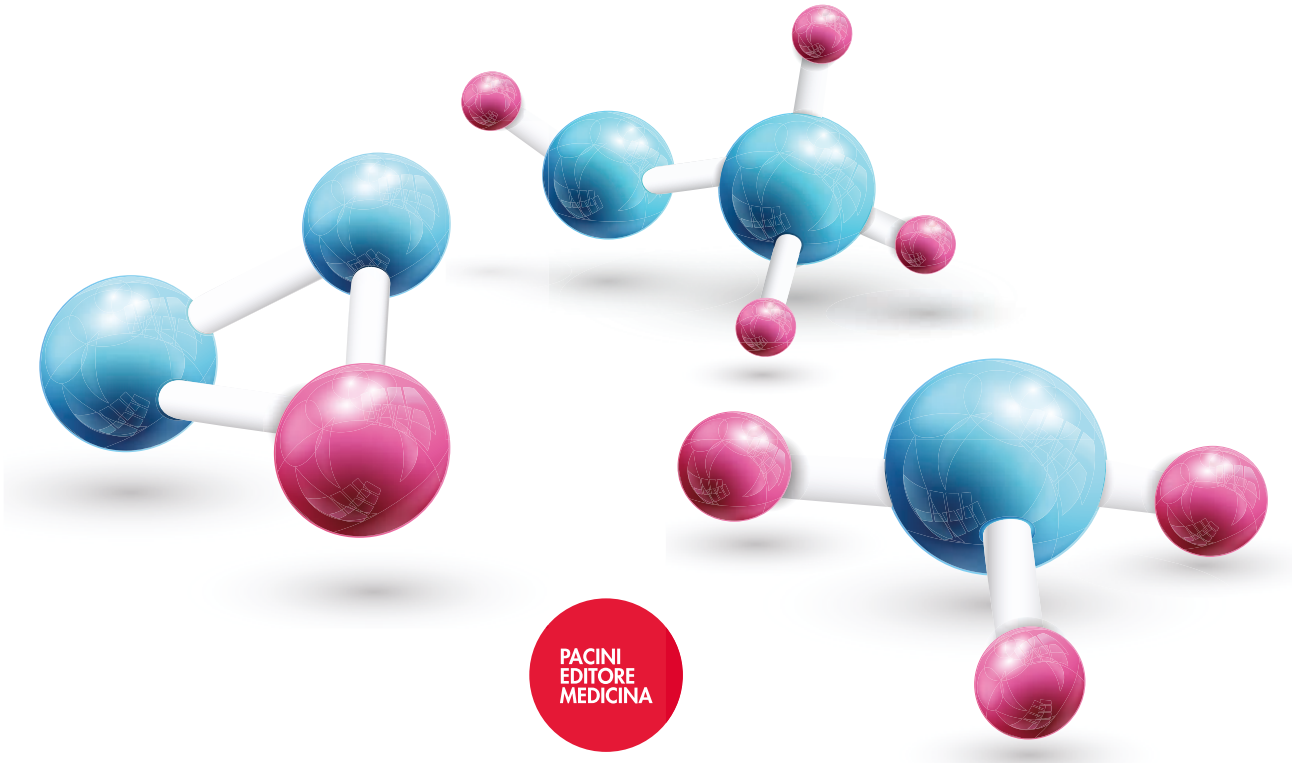
QMC
Quaderni di Medicina e Chirurgia

Aminoacidi essenziali e glutammina:

pathways metabolici convergenti per l'impiego nel paziente acuto e subacuto

Massimo Negro, Giuseppe Cerullo, Giuseppe D'Antona

Casi clinici di
Ilario Carta, Rosella Guggino, Francesca Mascia, Paolo Orlandoni



PACINI EDITORE MEDICINA

QMC
Quaderni di Medicina e Chirurgia

Aminoacidi essenziali e glutammina:

pathways metabolici convergenti per l'impiego nel paziente acuto e subacuto

Massimo Negro[1], Giuseppe Cerullo[2], Giuseppe D'Antona[3]

[1] CRIAMS - Centro di Medicina dello Sport Voghera, Università di Pavia
[2] Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università di Napoli Parthenope
[3] CRIAMS - Centro di Medicina dello Sport Voghera, Università di Pavia
Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia

Casi clinici di
Ilario Carta, Rosella Guggino, Francesca Mascia, Paolo Orlandoni

Comitato Scientifico
Ferdinando De Negri
Medicina Interna
Pier Carlo Salari
Pediatria
Massimo Mari
Psichiatria

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini
Edizione
Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina
Fabio Poponcini - Sales Manager
Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato - Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori - Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it
Redazione
Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it
Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Open Access
La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.
Quaderni di Medicina e Chirurgia 2022, n. 1. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx.

Introduzione

In molte situazioni acute e subacute clinicamente rilevanti la disponibilità di aminoacidi, in particolare di aminoacidi essenziali (*Essential Amino Acids, EAA*) e di glutammina, rappresenta una condizione di primaria importanza, sia ai fini dell'accelerazione dei processi di recupero cellulare e funzionale, sia per l'accorciamento del tempo di degenza nelle strutture ospedaliere e residenziali a loro dedicate. Questa necessità poggia il suo fondamento nei meccanismi molecolari di regolazione che queste fonti aminoacidiche hanno nei confronti dei processi di sintesi proteica a diversi livelli (cellulari, tissutali e d'organo), con particolare riferimento all'organo muscolare e alle cellule del sistema immunitario.

Il muscolo scheletrico, che costituisce circa il 45% del peso corporeo in età adulta e circa il 25% in età pediatrica, è un "organo" omeostatico fondamentale per il controllo metabolico dell'intero organismo e questo ruolo si estrinseca compiutamente soprattutto in presenza di manifestazioni cliniche acute e subacute. La massa muscolare regola, infatti, il bilancio aminoacidico di organi e tessuti, la disponibilità di nutrienti, specie di glucidi, fungendo da accettore/donatore di questi e contribuisce al mantenimento del bilancio energetico e al controllo metabolico generale dell'organismo. La centralità della funzione muscolare nel controllo metabolico, sotto la spinta di segnali locali e sistemici, evidenti in alcuni *interplay* individuati (come muscolo-fegato, muscolo-cervello e muscolo-intestino), si manifesta in tutta la sua importanza soprattutto quando coesista un certo livello di immobilizzazione. Quest'ultima, infatti, è capace d'innescare rapide variazioni quali-quantitative della massa muscolare, portando velocemente a disregolare gli *interplay* muscolo-organo e alla perdita del controllo metabolico globale del paziente. In queste situazioni la disponibilità di EAA e di glutammina rappresenta un elemento critico, contestuale ai processi di guarigione. Diverse evidenze sperimentali sottolineano da tempo come gli EAA abbiano un ruolo centrale nell'organismo, non soltanto legato alla nota funzione strutturale muscolare, ma anche a quella di controllo nei confronti di numerose e complesse vie biosintetiche sottocellulari, fondamentali per il mantenimento del metabolismo cellulare in tutti i tessuti. La glutammina è nota per esercitare una funzione pleiotropica di aminoacido non essenziale, essendo possibile una sua sintesi endogena, diventando, tuttavia, aminoacido "condizionatamente" essenziale, in particolare a livello gastrointestinale e immunitario, in presenza di manifestazioni acute ipercataboliche, specie infiammatorie, in quanto subisce rapidi processi di dismissione muscolare ed epatica, trasformandosi in un fattore "limitante" al mantenimento di numerose funzioni fisiologiche cellulari.

Se quindi, da una parte, un'adeguata disponibilità di EAA rappresenti un prerequisito fondamentale per lo stimolo delle sintesi proteiche, garantendo un adeguato trofismo del muscolo scheletrico (endpoint primario in qualsiasi trattamento), dall'altro **la disponibilità di glutammina rappresenta una *conditio sine qua non* per preservare i livelli di glutammina muscolare** (fonte elettiva di glutammina nell'organismo), **fondamentali per l'utilizzo massivo di glutammina in condizioni critiche acute e subacute da parte di tessuti consumatori (ma non produttori) di glutammina, come il sistema immunitario, l'intestino o la pelle**.

In questa monografia discuteremo le vie fisiologiche molecolari convergenti legate all'utilizzo combinato di EAA e glutammina, sotto forma di alimenti a fini medici speciali, in presenza di situazioni di perturbazione metabolica acuta e subacuta dei meccanismi biosintetici cellulari, associate a invecchiamento, disuso e immobilizzazione, per favorire l'accelerazione dei processi di guarigione.

Muscolo, metabolismo e nutrizione: la supplementazione con EAA e glutammina nel paziente acuto e subacuto

Sin dagli inizi degli anni '60 è noto che, **in assenza di un adeguata assunzione di nutrienti, il profilo aminoacidico plasmatico è assicurato a scapito delle proteine muscolari, le quali**

fungono da serbatoio principale [1]. Di conseguenza, per il mantenimento della struttura e funzione di tessuti e organi, così come dell'omeostasi glucidica plasmatica, la massa muscolare risulta essere un fattore critico. È intuibile quindi che in condizioni fisiologiche ottimali, il mantenimento della massa muscolare, garantito dall'apporto proteico che bilancia la perdita aminocidica del periodo post-assorbitivo, permette la conservazione dell'omeostasi proteica corporea. Diversamente, **in presenza di condizioni acute o subacute di interesse clinico, specie se associate a ipomobilità o immobilità, le perdite di massa muscolare possono assumere un rilievo quantitativo assai importante e questo si ripercuote a cascata sulle capacità funzionali del soggetto, sul controllo metabolico sistemico e sulla funzione di riserva aminoacidica, fondamentali per il mantenimento dei processi cellulari di altri organi e tessuti** [2]. Inoltre, **l'infiammazione locale e sistemica che accompagna queste condizioni, associata a un evidente iperconsumo aminoacidico a vari livelli, immunitario in particolare, aggrava ulteriormente la perdita di controllo metabolico e l'ipercatabolismo proteico**, con maggiore espressione nei soggetti più anziani, soprattutto se in presenza di contestuali malattie croniche [1]. Sulla base di quanto esposto, mantenere e/o ripristinare rapidamente la massa muscolare in pazienti acuti o subacuti, fornendo loro un adeguato supporto alle deplezioni aminoacidiche, costituiscono approcci cruciali per una positiva evoluzione clinica di malattia. Questo è possibile attraverso l'adozione di un programma nutrizionale che comprenda un ottimale apporto aminoacidico, nel quale spicca il ruolo fondamentale degli EAA e della glutammina.

Aminoacidi essenziali

Metabolismo

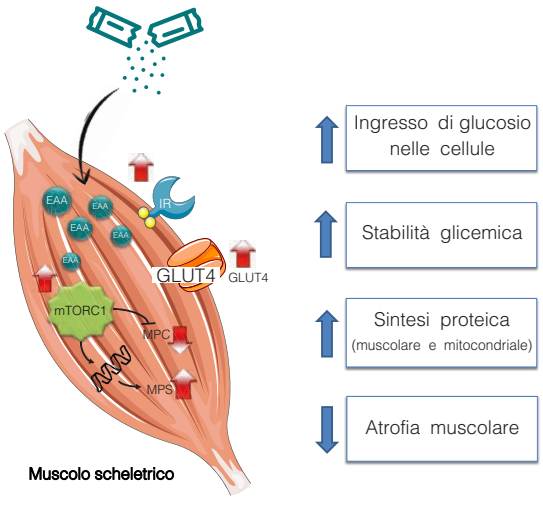
L'uomo è in grado di sintetizzare soltanto undici dei venti aminoacidi, i quali vengono resi disponibili per le esigenze biosintetiche a partire da composti precursori. I restanti nove aminoacidi (leucina, isoleucina, valina, istidina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina e triptofano) devono essere assunti con la dieta e per questo definiti essenziali (EAA).

Gli aminoacidi possono essere degradati in composti carboniosi, producendo H_2O e CO_2, e utilizzati per la gluconeogenesi. La degradazione ossidativa degli aminoacidi produce il 10-15% dell'energia totale nei mammiferi con formazione di sette intermedi metabolici. Sulla base del destino di questi intermedi, gli aminoacidi possono essere ulteriormente suddivisi in gluconeogenici, catabolizzati in piruvato, α-chetoglutarato, succinil-coA, fumarato, ossalacetato, precursori del glucosio e in chetogenici, catabolizzati in acetil CoA e acetoacetato, precursori di acidi grassi e corpi chetonici. Tra gli EAA, leucina, isoleucina e valina sono a catena ramificata (*Branched-Chain Amino Acids*, BCAA). Una delle peculiarità dei BCAA risiede nel fatto che non essendo metabolizzati a livello epatico sono utilizzati principalmente dal tessuto muscolare scheletrico e adiposo. L'aumento della disponibilità di BCAA nelle cellule muscolari scheletriche, conseguente a *breakdown* proteico (per esercizio e/o digiuno), stimola la loro transaminazione a livello mitocondriale, grazie all'enzima BC-amino-transferasi (BCAT), con formazione di α-ketoacidi (BCKAs) che entreranno poi nel ciclo di Krebs sotto forma di isobutirril-CoA, metilbutirril-CoA e isovaleril-CoA.

EAA e funzione muscolare

Il mantenimento o le variazioni di massa di un tessuto, come quello muscolare, è il risultato di un delicato e complesso equilibrio tra sintesi (*Muscle Protein Synthesis*, MPS) e catabolismo proteico cellulare (*Muscle Protein Catabolism*, MPC), che vede il coinvolgimento di numerose vie subcellulari di segnale strettamente interconnesse tra loro e che rendono possibile una condizione di reciproco controllo, interazione e condizionamento [3]. Per comprendere queste interazioni, il focus deve orientarsi *in primis* sui processi di traslazione e di elongazione degli RNA, rigorosamente regolati in condizioni fisiologiche e alla base dei meccanismi di sintesi. Un ruolo fondamentale su questi processi è fisiologicamente svolto dalla chinasi target per la rapamicina nel mammifero (*mammalian Target*

Of Rapamycin, ***mTOR***) nota per formare due diversi complessi, mTORC1 e mTORC2, in base alla proteina di legame. mTOR legata a raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) forma mTORC1 (Fig. 1), inibito dalla rapamicina, mentre mTORC2 ha un ruolo solo parzialmente chiarito e non direttamente riferibile alle sintesi. Quattro input principali regolano mTORC1, cooperando o antagonizzandosi a vicenda (nutrienti, in particolare aminoacidi e glucosio; fattori di crescita, ad esempio insulina, *Insulin-like Growth Factor-1* (***IGF-1***); stato energetico, bilancio cellulare AMP/ATP; stress, ad esempio il carico meccanico), attraverso diverse vie di segnale. mTORC1 ha anche un ruolo centrale nel controllo glicemico, attraverso meccanismi insulino-dipendenti e indipendenti, con un importante *interplay* tra funzione aminoacidica e insulinica [4]. Gli EAA inducono aumento delle sintesi proteiche nel muscolo attraverso un processo energeticamente costoso, accompagnato da un maggiore assorbimento di glucosio e da un aumento dei relativi recettori (**GLUT4**) (Fig. 1). A questo si associa un aumento della funzione insulinica, la cui azione viene rinforzata dalla leucina, in grado di agire sul recettore insulinico (*Insulin Receptor*, IR). Infatti, l'esposizione cellulare a leucina induce fosforilazione di IR e del target a valle (IRS1), il quale attiva la via di segnale PI3K/Akt (sulla quale agisce anche l'insulina), stimolando l'*uptake* di glucosio, come dimostrato *in vitro* e *in vivo*. L'*uptake* di glucosio per stimolazione da leucina sembra essere una via importante, ed è stato dimostrato, almeno nel piccolo animale, come questa si mantenga anche in seguito a blocco del segnale PI3K, suggerendo l'esistenza di meccanismi insulino-indipendenti (*Protein Kinase C*, PKC). Anche isoleucina e valina possono stimolare l'*uptake* di glucosio, come osservato almeno in modelli cellulari *in vitro*.



EAA: *Essential Amino Acids*; mTORC1: *mammalian Target Of Rapamycin Complex 1*; GLUT 4: *Glucose Transporter protein type-4*; IR: *Insulin Receptor*; MPS: *Muscle Protein Synthesis*; MPC: *Muscle Protein Catabolism*.

Figura 1.
Schema che illustra come gli EAA migliorano il metabolismo proteico muscolare, regolando l'attività del complesso mTORC1, e promuovono l'assorbimento di glucosio da parte del muscolo, inducendo (a opera della leucina) la fosforilazione del recettore insulinico (IR) e l'espressione dei recettori GLUT4.

Sebbene la pletora di dati presenti in letteratura indichi come l'interazione tra EAA e insulina sulle vie di segnale possa avere un effetto metabolico benefico, non si esclude che la disregolazione della funzione catabolica dei BCAA, fortemente condizionata da vari fattori (dieta, ormoni, livello di esercizio, eccetera), possa associarsi a una evoluzione sfavorevole di questa interazione. Infatti, un difetto del catabolismo di questi aminoacidi, attraverso una ridotta espressione degli enzimi catabolici come nel caso dell'obesità, si correla a resistenza insulinica. Il quadro che sembra emergere trova un focus importante nella disregolazione di vie di segnale che coinvolgono PGC1-α e PPAR, le quali controllano l'espressione degli enzimi catabolici dei BCAA, la disponibilità intracellulare di aminoacidi, il metabolismo ossidativo (attraverso la mitocondriogenesi) [5], la disponibilità di glucosio e la sensibilità all'insulina. È noto, infatti, come un eccesso di esposizione cellulare ai lipidi, attraverso la depressione della funzione di PGC1-α e PPAR, conduca all'accumulo di BCAA in circolo e a livello intracellulare, rappresentando la spia di un processo perturbativo assai importante dello stato energetico cellulare piuttosto che di un'azione diretta di un eccesso di BCAA sulla sensibilità insulinica. Tale affermazione è dimostrata dal fatto che le

supplementazioni di BCAA nello sportivo, ovvero in presenza di un'aumentata espressione e funzione di PGC1-α, non siano mai state associate a insulino-resistenza.

Nonostante la leucina venga descritta come il più efficace dei tre BCAA nello stimolare MPS, anche isoleucina e valina svolgono un ruolo importante. Non appena, infatti, la presenza degli altri due BCAA è scarsa, indipendentemente della quantità di leucina disponibile nel muscolo, la crescita muscolare viene inibita. Inoltre, essendo la presenza di tutti gli EAA necessaria ai fini della sintesi proteica, una supplementazione esclusiva con dosi elevate di BCAA genererebbe meccanismi di trasporto competitivo con altri aminoacidi, riducendone di fatto la disponibilità intramuscolare [6]. Per tale motivo un supplemento che garantisca la presenza di tutti gli EAA rappresenta il fondamento razionale da impiegare in diverse patologie metaboliche acute e subacute, sia allo scopo di tamponare gli effetti di sbilanciamento delle sintesi e di aumento del catabolismo proteico muscolare, sia per sopperire a deficit di trasporto intracellulare.

EAA e mTOR: ruolo molecolare nella regolazione della sintesi proteica muscolare

mTORC1 promuove MPS attraverso l'azione su effettori a valle. Uno di questi è *eIF4E binding protein-1* (4E-BP1), considerato un regolatore chiave della proliferazione cellulare, che disinibisce l'*eukaryotic factors complex* eIF4F, il quale media fisiologicamente l'inizio della traslazione. Quando 4E-PB1 è attivo blocca il legame di eIF4E a eIF4G, precludendo di fatto il legame dell'mRNA al ribosoma. La fosforilazione di 4E-BP1 da parte di mTORC1 lo dissocia da eIF4E, che può quindi sviluppare un complesso con eIF4F, consentendo l'interazione con la subunità ribosomiale 43S che a sua volta lega diversi mRNA. mTORC1 è inoltre responsabile dell'attivazione di una seconda chinasi a valle, ovvero pS6K1. In seguito a fosforilazione da parte di mTORC1, pS6K1 aumenta la traslazione e l'elongazione di nuovi mRNA, regola la sintesi delle subunità S6 e 40S del ribosoma e attiva i cofattori eIF4B ed eIF4A. Una volta attivati, eIF4B e S6 possono associarsi al complesso di inizio della traslazione, promuovendo questo processo. Numerosi sono quindi i meccanismi molecolari innescati dall'attivazione di mTORC1 (rimandiamo a [3] per ulteriori approfondimenti) che definiscono il suo ruolo centrale e fondamentale nel regolare la traslazione e la biogenesi ribosomiale, passaggi chiave per la sintesi delle proteine.

Consolidate evidenze dimostrano come gli EAA siano regolatori essenziali della sintesi proteica muscolare (ivi compresa quella mitocondriale), agendo in maniera indiretta sulla traslocazione di mTORC1 dal lisosoma al citoplasma, con possibile successiva attivazione. Questi effetti si sviluppano in maniera indipendente dai cambiamenti della concentrazione di ormoni anabolizzanti, sebbene l'insulina sembri possedere un ruolo di facilitazione. Attualmente si ritiene che nel periodo postprandiale l'aumento significativo dell'efficienza traslazionale sia da attribuire almeno in parte ai BCAA, attraverso l'attivazione di mTORC1, mentre questi aminoacidi non sono necessari per attivare il complesso mTORC2. In particolare, la presenza di leucina aumenta notevolmente la sintesi proteica in concomitanza con l'iperattivazione della chinasi 1 p70S6 e di eIF-4EBP1. Il trattamento con rapamicina inibisce la sintesi proteica, indipendentemente dalla somministrazione di leucina, abolendo completamente l'attivazione delle chinasi. Tuttavia, la rapamicina non è in grado di bloccare completamente la segnalazione di mTORC1 attivata dai BCAA, suggerendo come l'anabolismo dipendente dai BCAA possa interagire su altre vie di segnalazione, potenziandone l'efficacia. Tali vie potrebbero includere l'azione inibitoria dei EAA, soprattutto della leucina, ma probabilmente anche di isoleucina, valina e metionina, sulle vie inibitorie che regolano l'azione del complesso GATOR2, il quale inibisce GATOR1, permettendo così di mantenere attivo il reclutamento lisosomiale di mTORC1 [7].

Dosaggi e sicurezza

Non sono molti gli studi che hanno valutato nell'uomo gli effetti della supplementazione con BCAA o EAA al di sopra dell'*Estimated Avera-*

ge Requirement (EAR). Nessun effetto avverso è stato, tuttavia, riportato da lavori nei quali dosi sovrafisiologiche di BCAA sono state somministrate a soggetti sani (da 9,75 g/die a 14,4 g/die). Anche studi su pazienti affetti da encefalopatia epatica e trattati con BCAA alla dose di 240 mg/kg/die per 6 mesi non hanno fatto rilevare effetti avversi. Sulla base dei dati disponibili si ritiene che la supplementazione di BCAA sia tra le meglio tollerate, con un elevato livello di sicurezza per dosi fino a oltre tre volte l'EAR. Il più importante fattore dietetico che può impattare sulla tolleranza ai BCAA sembra essere il contenuto in proteine della dieta. Da questo punto di vista, i pazienti dismetabolici cronici che utilizzano proteine e/o integratori di EAA a lungo termine (> 3 mesi) potrebbero richiedere una valutazione della funzione renale. Su tale aspetto, da sempre, la letteratura offre dati controversi e i clinici sono spesso restii a consigliare questi integratori a pazienti con rischio di danno renale. **I dati disponibili indicano, tuttavia, che almeno fino a 3 mesi continuativi di supplementazione con EAA (8 g/die) non ci sono effetti negativi sulla funzione renale [8] e, inoltre, come è noto da tempo, l'utilizzo di EAA, e soprattutto BCAA, viene impiegato per la correzione del profilo aminoacidico plasmatico in pazienti in dialisi, con effetti positivi sulla proteinuria e sul ritardo della progressione della malattia renale** [9].

Ruolo degli EAA nel trattamento delle patologie acute e subacute

EAA nella riabilitazione muscolare

Lo stato nutrizionale del paziente all'atto del ricovero viene da tempo considerato un fattore predittivo degli esiti post-operatori, essendo in grado d'influenzare l'andamento dei programmi di recupero funzionale. Un consumo proteico adeguato con un buon apporto di EAA è fondamentale per affrontare la risposta allo stress chirurgico e l'immobilizzazione, riducendo la perdita di massa muscolare, forza e funzionalità. Dopo 14 giorni di inattività (*bed rest*), è stato, infatti, osservato come adulti di mezza età (circa 50 anni) perdano da due a tre volte più massa appendicolare rispetto a soggetti più giovani (circa 30 anni) [10]; tali perdite sono addirittura superiori nei pazienti più anziani, soprattutto in presenza di un inadeguato apporto di EAA, portando velocemente a una significativa atrofia muscolare, con conseguente riduzione dell'autonomia fisica e aumento del rischio di mortalità [11]. I meccanismi alla base del catabolismo accelerato sono vari e complessi (vedi paragrafo "glutammina nella riabilitazione muscolare acuta e subacuta") e si innescano fin dai primi giorni di immobilizzazione, soprattutto se successivi a intervento chirurgico [10].

In soggetti ospedalizzati e immobilizzati, l'utilizzo di EAA in condizioni acute e subacute suggerisce risultati piuttosto promettenti. In soggetti anziani sani sottoposti a 10 giorni di allettamento la supplementazione di 15 g di EAA tre volte die, abbinata a una dieta contenente 0,8 g/kg/die di proteine, ha ridotto significativamente sia la perdita di peso corporeo (1,59 ± 0,18 kg gruppo EAA *vs* 2,66 ± 0,51 kg gruppo placebo), sia la perdita di funzionalità muscolare (misurata con "stair test"). La supplementazione ha, inoltre, mantenuto inalterata la sintesi proteica muscolare nel corso dei 10 giorni, misurata come sintesi proteica frazionale (*Fractional Synthetic Rate*, FSR), mentre nel gruppo placebo la FSR si è ridotta del 30% [12]. La supplementazione di EAA (4 g due volte die) si è rivelata utile anche in soggetti anziani sarcopenici, durante un periodo di riabilitazione motoria della durata di 2 mesi (dopo frattura dell'anca), portando a guadagni significativamente maggiori di forza, performance fisica e qualità della vita rispetto all'approccio convenzionale (dieta ed esercizio). Questo è un dato molto importante se si considera che le fratture dell'anca sono le più comuni fratture da fragilità osteoporotica nell'anziano, richiedono ricovero in ospedale e sono caratterizzate da un elevato rischio di mortalità (33% a 1 anno) [11]. Il consumo di EAA può essere particolarmente vantaggioso durante il periodo post-chirurgico nel corso della riabilitazione osteo-muscolare. Questo approccio ha una valenza anche pratica dal momento che risulta molto difficile raggiungere attraverso la dieta gli apporti proteici indicati in letteratura per questi protocolli (1,6 g/kg/die e fino a 2,0-3,0 g/kg/die, assicurando

20-40 g di proteine per pasto) a causa di un appetito spesso ridotto, soprattutto nei soggetti anziani più fragili [11,13]. In presenza di condizioni acute o subacute associate a malnutrizione, specie nel soggetto anziano e a maggior ragione se in presenza di pregresse condizioni croniche, l'attuazione di un programma di supplementazione aminoacidica allo scopo di migliorare i parametri di massa magra, forza e funzione muscolare chiede assunzioni giornaliere di EAA ≥ 10 g [14].

EAA nel trattamento di pazienti oncologici

Nel campo dell'oncologia è ben noto che la diminuzione della massa, della forza o della funzione del muscolo scheletrico sono associate a un aumento della tossicità del trattamento, delle complicanze postoperatorie, nonché a una più rapida progressione della malattia e aumentata mortalità [15]. Si stima che tra il 40 e l'80% dei malati di cancro siano malnutriti nel corso della malattia, con possibili ripercussioni sugli esiti dei trattamenti, recupero delle ferite e aumentato rischio di complicanze postoperatorie [16]. Inoltre, lo stato infiammatorio esacerbato, tipico dei malati oncologici, ha un effetto anoressizzante che favorisce ulteriormente la riduzione di peso corporeo nel soggetto.

La grave perdita di massa muscolare è un problema noto in oncologia che identifica una sindrome multifattoriale conosciuta come **cachessia neoplastica**, caratterizzata essenzialmente da un bilancio energetico, ma soprattutto proteico, negativo. Tra i motivi della perdita di muscolo c'è un maggiore sequestro splancnico di aminoacidi, in particolare di EAA, per supportare l'attività del fegato durante la sostenuta risposta infiammatoria [17]. Chiaramente, fungendo da principali serbatoi aminoacidici, i muscoli vengono impoveriti per sostenere l'aumentata richiesta sistemica di EAA, e tra questi di BCAA, con significativo loro depauperamento. Inoltre, l'aumento della richiesta energetica può sovraregolare la disgregazione proteica muscolare ai fini di fornire substrati aminoacidici per la sintesi di glucosio e glicogeno, causando un'ulteriore perdita di massa muscolare scheletrica [18]. A questo quadro si associano i trattamenti antitumorali e le alterazioni metaboliche dovute alla malattia che possono modificare negativamente l'assorbimento, la digestione o l'utilizzo degli aminoacidi, alterandone i fisiologici profili plasmatici [17]. Infine, evidenze emergenti, indicano come la responsività anabolica al *signalling* aminocidico sia significativamente ridotta nel paziente oncologico (**fenomeno della resistenza anabolica)**. Per questi motivi il fabbisogno proteico nei soggetti con diagnosi di cancro è necessariamente maggiore rispetto a quello previsto per i soggetti sani (1,2-2,0 g/kg/die), soprattutto quando coesistano altri fattori che peggiorano il rimodellamento muscolare aumentando i processi catabolici, come la sedentarietà e altre condizioni età correlate [19]. La resistenza anabolica può essere contrastata grazie all'uso di miscele aminoacidiche ricche in leucina. Dati iniziali sembrano, infatti, suggerire come la supplementazione di EAA possa rappresentare un importante strumento per il contenimento della cachessia neoplastica 20, con effetti muscolari e sistemici. In tal senso, in uno studio randomizzato di fase II che ha coinvolto 25 soggetti cachettici con cancro in fase avanzata, la somministrazione 8 g/die di EAA per 8 settimane è stata associata al mantenimento della massa muscolare residua, a un aumento significativo della forza e dell'albumina sierica totale, con una diminuzione dei livelli ematici di specie reattive dell'ossigeno (*Radical Oxygen Species*, ROS) [20].

EAA nello scompenso cardiaco acuto

La disponibilità plasmatica di aminoacidi è cruciale per il normale funzionamento del cuore. Il tessuto miocardico utilizza aminoacidi per le sintesi, regolate, oltre che dalla loro disponibilità, anche dalla presenza di ossigeno e di ormoni anabolici. Gli aminoacidi aumentano, inoltre, il consumo energetico così come l'ossidazione del glucosio nei cardiomiociti, stimolando la bioenergetica mitocondriale [21]. Tali effetti sembrano maggiormente ascrivibili ai BCAA, importanti sia come substrati energetici locali, essendo la loro transaminazione a livello miocardico tre volte superiore a quella che si riscontra nel tessuto muscolare scheletrico, sia come effettori anabolici primari, coinvolgendo l'azione di mTORC1 nella regolazione di MPS a livello cardiaco.

Benché alcuni aspetti rimangano per certi versi

ancora enigmatici, in generale le malattie cardiovascolari si associano a un difetto del metabolismo cardiaco degli aminoacidi, soprattutto BCAA, con ripercussioni sui loro livelli circolanti. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico (SCC) è stata, infatti, osservata una ridotta concentrazione plasmatica di EAA e BCAA, fattore che è stato correlato alla gravità della malattia. Questo riscontro clinico sembra essere frutto di un ipercatabolismo aminoacidico nel tessuto miocardico, implicato nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca, ed è associato a elevati livelli di stress ossidativo con profondi cambiamenti metabolici a carico del cuore.
Mentre sono maggiormente noti i dati circa l'utilizzo di EAA in soggetti con SCC [22], anche in relazione al mantenimento della massa muscolare in questi pazienti, dato che lo SCC causa profondi cambiamenti disfunzionali nel muscolo scheletrico, aggravando il quadro della disabilità fisica, sono, invece, ancora lacunosi gli studi in letteratura che hanno esaminato gli effetti EAA nei pazienti con scompenso cardiaco in fase acuta o subacuta. Tuttavia, acquisizioni recenti sull'impiego di BCAA nelle riacutizzazioni potrebbero aprire nuove prospettive d'impiego per gli EAA anche nelle fasi più critiche della malattia. Infatti, secondo quanto riportato da uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato su pazienti ospedalizzati per esacerbazione dello scompenso cardiaco, la supplementazione con 12 g/die di BCAA (suddivisi in tre dosi da 4 g), per almeno 7 giorni (in aggiunta alla normale terapia di routine), ha fatto riscontrare un miglioramento significativo dell'albumina sierica e di alcuni outcome clinici a essa correlati (come peso corporeo, livelli di colinesterasi e rapporto cardiotoracico) dopo 28 giorni di monitoraggio [23]. **I risultati di questo studio sono molto incoraggianti se si considera che l'ipoalbuminemia nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta è una complicanza molto diffusa (che colpisce fino al 52% dei soggetti), la quale si correla al peggioramento clinico della malattia** [24,25].

EAA in immunologia

L'utilizzo di EAA viene discusso in diversi contesti clinici che coinvolgono il sistema immunitario. Infatti, **queste sono molecole fondamentali sia per sostenere il metabolismo energetico e la sintesi di proteine nelle cellule immuno-competenti**, sia per ridurre MPC e promuovere MPS a livello muscolare (come descritto nei paragrafi precedenti), con ripercussioni positive sull'intero assetto immunologico. Da questo punto di vista è fondamentale il ruolo dei BCAA che, essendo donatori di azoto e di scheletri carboniosi, sono precursori (leucina in particolare) per la sintesi di glutammina, importante substrato trofico-energetico per le cellule immunitarie.
Lavori interessanti sull'utilizzo degli EAA provengono da contesti residenziali con soggetti anziani ricoverati e a significativo rischio di sviluppare infezioni (segnalate in oltre l'80% dei casi) per varie cause: ridotta immunocompetenza legata alle strutture di provenienza (reparti medici e chirurgici acuti), risposta infiammatoria subacuta/post-acuta, trasfusioni peri-operatorie, lungodegenza e malnutrizione. Su questi pazienti la somministrazione di 8 g/die (4 g mattino + 4 g pomeriggio) di EAA per 30 giorni si è dimostrata capace di ridurre del 30% il tasso complessivo di tutte le infezioni registrate (da piaghe, basse vie respiratorie, urinarie, gastrointestinali) [26]. Al di là di un effetto metabolico-nutrizionale generale, sono state avanzate alcune ipotesi alla base dei possibili meccanismi d'azione: 1) un effetto migliorativo degli EAA sulla proliferazione dei linfociti e del sistema fagocitario monocito-macrofagico; 2) un aumento della sintesi di glutammina; 3) uno stimolo proliferativo dato dalla presenza di metionina, donatore di metili (substrati per la produzione di basi nucleotidiche).
Gli effetti immunitari dei mix contenenti EAA trova giustificazione nella presenza di BCAA [27]. Infatti, la carenza in BCAA nella dieta riduce significativamente la produzione di linfociti e aumenta in generale la suscettibilità ai patogeni. La supplementazione di BCAA in soggetti immuno-compromessi (cirrotici) ha dimostrato di ripristinare la funzione fagocitaria dei neutrofili e l'attività citotossica specifica delle cellule *Natural Killer* (NK). Inoltre, varie evidenze indicano come i BCAA possano migliorare diversi aspetti dell'immunità innata e acquisita, potenziando la capacità di difesa dell'ospite attraverso diversi meccanismi: 1) la produzione di IgA secretorie,

a protezione delle superfici mucose; 2) la sintesi di Ig intestinali; 3) la modulazione di citochine pro-infiammatorie; 4) lo stimolo del sistema antigene-presentante; 5) il ripristino della capacità dei monociti circolanti di proliferare in risposta ai mitogeni, dopo stress fisico importante (esercizio intenso su lunga distanza), associato a immunosoppressione.

Recentemente, infine, alcuni autori hanno iniziato a delineare un possibile interplay tra microbiota intestinale (MI) e EAA [28]. L'equilibrio del MI è importante sia per il suo ruolo di barriera meccanica, impedendo l'assorbimento di endotossine luminali che, una volta entrate in circolo ematico, possono scatenare risposte infiammatorie sistemiche, sia perché insieme ai grandi sistemi di regolazione (immunologico, endocrino, nervoso) controlla la produzione di ormoni, neurotrasmettitori e cito*chine*. Per il mantenimento del benessere del MI gli aminoacidi svolgono un ruolo primario in quanto substrati e fonti di azoto per la fermentazione microbica nel colon. Inoltre, la loro presenza a livello intestinale stimola la produzione di β-defensine mucosali, prodotte dalle cellule epiteliali e facenti parte dell'immunità innata. L'importanza di una supplementazione con EAA a supporto del MI in situazioni ospedaliere acute/subacute, benché non vi siano dati certi in merito al dosaggio da impiegare, può essere ricercata attraverso evidenze che sottolineano come in pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica [29] le caratteristiche del MI possano essere perturbate successivamente all'intervento, con variazione nella composizione di alcune popolazioni microbiche normalmente residenti (in particolare, *Bacteroidetes, Proteobacteria phyla* e *Firmicutes*), e come questo si associ a una riduzione post-chirurgica dei livelli plasmatici di BCAA.

EAA nella terapia intensiva

La riduzione del trofismo muscolare nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU) è motivo di notevole preoccupazione essendo questo un predittore indipendente di mortalità ospedaliera e disabilità fisica a 5 anni dal ricovero [30]. È stato, infatti, osservato come questi soggetti mediamente perdano tra l'1 e il 2% di massa magra al giorno [30,31], manifestando grave debolezza muscolare, e questo deve far pensare come sia assolutamente necessario istituire trattamenti tempestivi di nutrizione enterale (laddove possibile), in particolare basati sulla somministrazione di EAA, per ridurre la proteolisi e stimolare la sintesi proteica [32]. Uno studio randomizzato su pazienti in ICU, successivamente a intervento per emorragia cerebrale [33], suggerisce, infatti, come l'infusione enterale di EAA (pari al 20% dell'apporto proteico giornaliero stimato), entro 36 ore dal ricovero e per i 14 giorni successivi, possa diminuire la mortalità in questi pazienti (60% gruppo EAA *vs* 77% gruppo di controllo), riducendo i tempi di permanenza in ICU, i giorni di ventilazione meccanica e l'insorgenza di infezioni. A sottolineare l'importanza di assicurare un adeguato rifornimento proteico giornaliero a pazienti in condizioni critiche (anche attraverso l'utilizzo di EAA) sono, inoltre, i risultati di uno studio retrospettivo (durato da gennaio 2011 a dicembre 2015) su una coorte di 455 soggetti sottoposti ad almeno 7 giorni di ventilazione meccanica che fanno emergere come la più bassa mortalità registrata a 6 mesi si possa riscontrare aumentando l'assunzione di proteine da < 0,8 g/kg/die (per i primi 2 giorni) a 0,8-1,2 g/kg/die (tra il 3° e il 5° giorno), per arrivare ad almeno 1,2 g/kg/die a partire dal 5° giorno in ICU [34].

Oltre alle perdite di massa muscolare, in molti pazienti in ICU (30% circa) l'insorgenza di piaghe da decubito (PdD) è fino due volte più frequente rispetto ai pazienti ricoverati in altri reparti, contribuendo alla loro mortalità precoce [35]. La formazione di PdD è legata alla perdita di peso e alla malnutrizione, così come riscontrato in altre condizioni (infezioni gravi, traumi, ustioni), ed è fortemente associata a ipercatabolismo, il quale viene aggravato anche dalle perdite di proteine attraverso l'essudato delle ferite che interferisce sulla sintesi del collagene e sul loro processo di guarigione. Oltre a questo, le ferite in sé comportano anche un'elevata probabilità di contaminazione da parte di microrganismi, sviluppo di infezioni locali e sepsi. Per la prevenzione e il trattamento delle PdD le linee guida emanate dall'*European Pressure Ulcer Advisory Panel*

(EPUAP) e dall'*American College of Physicians* (ACP) raccomandano un apporto proteico giornaliero incluso tra 1,5 e 2,0 g/kg/die, e fino a 2,2 g/kg/die per le ferite più gravi ed estese [36], con utilizzo di supplementi a base di EAA, nonostante non sia ancora stato individuato un dosaggio ottimale a tale scopo [36]. L'impiego di miscele aminoacidiche permette di ridurre fino al 25% lo sviluppo di PdD in pazienti a rischio [37] e ne migliora l'efficacia di trattamento indipendentemente dalla presenza di quadri di malnutrizione, come ha mostrato uno studio multicentrico randomizzato e controllato su pazienti normonutriti, nel quale la supplementazione orale di miscele proteiche ricche di aminoacidi (20 g tre volte die x 8 settimane, in aggiunta alla dieta) ha permesso di velocizzare la guarigione delle ferite [38].

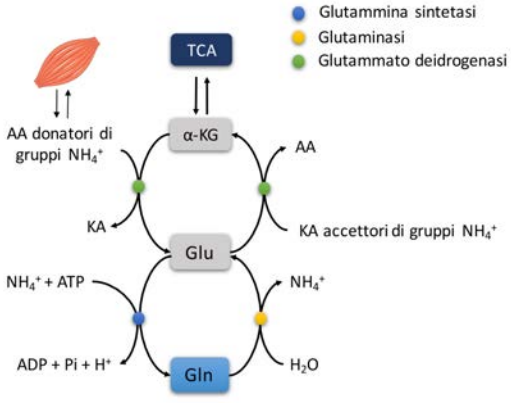
Glutammina

Metabolismo

La glutammina è l'aminoacido più abbondante nell'organismo, essendo la sua concentrazione da dieci a cento volte superiore a quella di qualsiasi altro aminoacido: un soggetto di 70 kg ha circa 70-80 g di glutammina distribuiti tra plasma e tessuti [39]. Nel sangue la glutammina ricopre circa il 20% del pool totale di aminoacidi liberi [40], mentre in strutture come il fegato e i muscoli scheletrici la concentrazione di glutammina è persino più elevata, rappresentando dal 40 al 60% del pool totale di aminoacidi presenti [41].

Tra i 20 aminoacidi codificati per la sintesi proteica, la glutammina rappresenta forse il miglior esempio di versatilità metabolica, essendo coinvolta in numerosi processi. In quasi tutte le cellule, **la glutammina può essere utilizzata come precursore per la sintesi di nucleotidi** (purine, pirimidine e zuccheri amminici), oltre che di cofattori fondamentali in vari processi di trasformazione come la nicotinammide-adenina-dinucleotide fosfato (**NADPH**). La glutammina, grazie alla presenza di due gruppi amminici, svolge un'importante azione detossificante nei confronti dell'ammonio (NH_4^+) prodotto dai tessuti; l'azoto ammidico trasportato dalla glutammina viene, infatti, rilasciato sotto forma di ammoniaca nei mitocondri epatici, a opera dell'enzima glutamminasi, entrando così nel ciclo di produzione dell'urea. La glutammina è utilizzata per la formazione di molecole *scavengers*, essendo il glutammato substrato essenziale per la sintesi del glutatione (GSH), della glutatione S-reduttasi (GSR) e della glutatione perossidasi 1 (GPx1). La glutammina è, inoltre, un aminoacido proteogenico, rappresentando il 5-6% di tutti gli aminoacidi legati. **Come fonte energetica, la glutammina rappresenta un substrato di elezione per le cellule del piccolo intestino e del sistema immunitario** [42].

Da un punto di vista nutrizionale, la glutammina è un aminoacido definito "**condizionatamente essenziale**", ovvero ottenibile attraverso una produzione endogena in situazioni fisiologiche, ma che può diventare "essenziale" in determinate condizioni patologiche, richiedendo una sua supplementazione. La sintesi di glutammina avviene primariamente nel muscolo scheletrico e nel fegato (con minimi contributi da parte del tessuto adiposo e del polmone) per essere in parte riversata in circolo, mentre molte delle cellule che la utilizzano in quantità significativa per il proprio metabolismo (ad esempio intestinali, immunitarie, cutanee) non essendo in grado di produrla sono dipendenti dalla disponibilità plasmatica dell'aminoacido [39]. Utilizzando tecniche isotopiche e farmacocinetiche, è stata stimata una produzione endogena complessiva di glutammina compresa tra 40 e 80 g/die [43,44]. Diversi enzimi partecipano al metabolismo della glutammina; tuttavia, i due principali enzimi intracellulari coinvolti sono la glutammina sintetasi (GS, EC 6.3.1.2) e la glutaminasi fosfato-dipendente (GLS, EC 3.5.1.2). La GS, abbondantemente presente nel citosol di fegato e muscolo, sintetizza glutammina addizionando NH_4^+ al glutammato, consumando ATP; la GLS, presente primariamente nei mitocondri epatici, idrolizza la glutammina portando nuovamente alla formazione di glutammato (per consentirne l'ingresso nel ciclo di Krebs come intermedio metabolico) e NH_4^+. La sintesi della glutammina dipende dalla disponibilità di glutammato, a sua volta ottenuto per reazione tra l'α-chetoglutarato e NH_4^+, catalizzata dalla glutammato deidrogenasi. Il gruppo NH_4^+ viene ottenuto dal catabolismo di altri



AA: aminoacidi; KA: chetoacidi; Gln: glutammina; Glu: glutammato; TCA: *Tricarboxylic Acid Cycle* (ciclo di Krebs); α-KG: α-chetoglutarato.

Figura 2.
Sintesi di glutammina e dei suoi precursori (glutammato e α-chetoglutarato).

aminoacidi, come i BCAA [45]. I BCAA, infatti, possono essere transaminati quasi esclusivamente con l'α-chetoglutarato per formare glutammato ex-novo (Fig. 2).
In condizioni fisiologiche e con adeguata introduzione di glutammina con la dieta, esiste un sostanziale equilibrio tra rifornimento plasmatico di glutammina e sua estrazione da parte di tessuti utilizzatori (Fig. 3); diversamente, in condizioni cataboliche (infezioni, traumi, cachessia) e se l'apporto di glutammina attraverso la dieta e/o integratori è inadeguato (malnutrizione), la produzione muscolare ed epatica di glutammina può diventare ben presto insufficiente a soddisfare le esigenze del circolo, facendo entrare in crisi meccanismi immunitari (cellule/microbiota intestinale) e/o tessuti impegnati nella riparazione di piaghe/ferite (cute e annessi) (Fig. 3) [46].

Glutammina e metabolismo muscolare

La disponibilità e il metabolismo della glutammina corporea sono direttamente correlati alla quantità di tessuto muscolare scheletrico, essendo questo il principale sito di riserva, sintesi e rilascio di glutammina [47]. La glutammina intramuscolare corrisponde al 50-60% degli aminoacidi liberi totali presenti nel tessuto muscolare scheletrico, andando a costituire circa l'80% di tutta la glutammina presente nell'organismo, con valori di concentrazione anche trenta volte superiori a quelli registrati nel plasma [48]. La distribuzione della glutammina nel tessuto muscolare è differente a seconda del tipo di fibra muscolare: fino a tre volte superiore nelle fibre muscolari a contrazione lenta (fibre di tipo I) rispetto alle fibre muscolari a contrazione rapida (fibre di tipo II). Questo potrebbe essere giustificato dall'elevata attività dell'enzima GS e dalla disponibilità di ATP per la sintesi di glutammina nelle fibre di tipo I.
Durante lo stato post-assorbitivo, circa il 50% della sintesi di glutammina nel muscolo scheletrico avviene attraverso l'assorbimento di glutammato dal flusso sanguigno, fenomeno che caratterizza parte del ciclo glutammina-glutammato catalizzato dal sistema enzimatico GS/GLS. In condizioni fisiologiche ottimali, la velocità di sintesi della glutammina nel muscolo scheletrico (circa 50 mmol/h) è superiore a quella registrata per qualsiasi altro aminoacido. La restante produzione muscolare di glutammina deriva in parte dall'interconversione di altri aminoacidi (transaminazione), in parte dal *breakdown* proteico, che, oltre a liberare glutammina nel pool aminoacidico cellulare, porta al rilascio di BCAA, glutammato, aspartato e asparagina, i cui scheletri carboniosi sono a loro volta utilizzati per la sintesi *de novo* di glutammina [49]. Il differente coinvolgimento dei processi descritti (sintesi, transaminazione, *breakdown*), nel complesso dipende dalle condizioni metaboliche cellulari del muscolo (anaboliche, *steady-state*, cataboliche), a loro volta influenzate dallo stato nutrizionale, dall'azione ormonale, nonché dagli effetti dell'esercizio fisico.
Il trasporto della glutammina attraverso la membrana delle cellule muscolari è particolarmente efficiente ed è più veloce rispetto a quello di tutti gli altri aminoacidi; questo spiega l'importanza della messa a disposizione della glutammina muscolare nei confronti di altri tessuti. Il passaggio trans-membrana della glutammina coinvolge un sistema attivo sodio-dipendente, in grado di regolarne il gradiente di concentrazione, modulato per via ormonale. Ormoni, come l'insulina

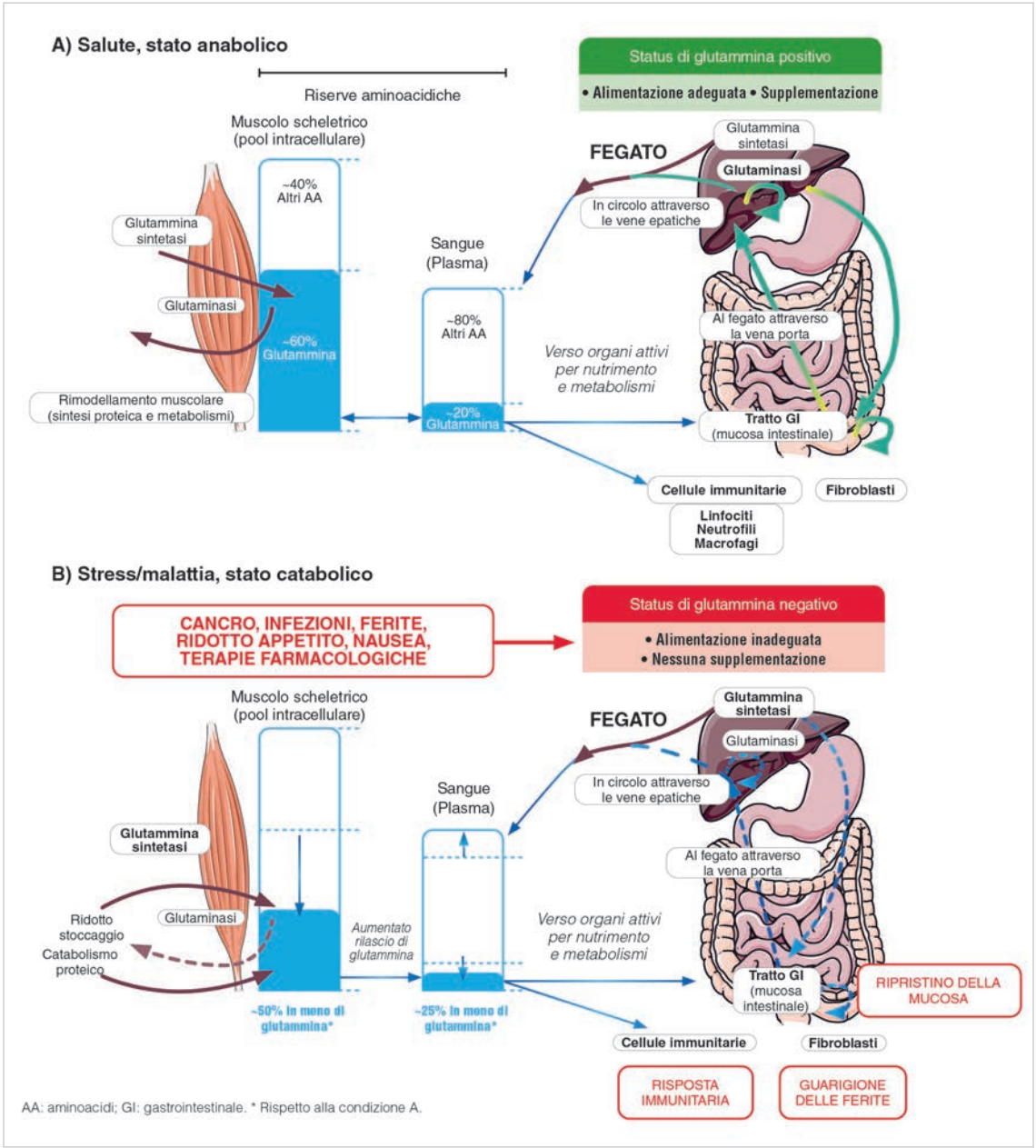


Figura 3.
In condizioni fisiologiche, con apporto adeguato di glutammina attraverso la dieta e/o supplementazione dietetica, il bilancio muscolare e plasmatico di glutammina viene mantenuto in equilibrio, supportando adeguatamente i tessuti che ne richiedono elevata disponibilità (A). In condizioni patologiche ipercataboliche, con apporto inadeguato di glutammina attraverso la dieta e/o nessuna supplementazione dietetica, il bilancio muscolare e plasmatico di glutammina diventa negativo, andando incontro a importante depauperamento per sua maggiore estrazione dal circolo da parte di cellule/tessuti (linfociti, macrofagi, neutrofili, fibroblasti/intestino) che aumentano fortemente le loro richieste di glutammina (B).

e i fattori di crescita insulino-simili (*Insulin-like Growth Factors*, IGFs), stimolano il trasporto di glutammina nell'ambiente intracellulare, mentre i glucocorticoidi stimolano il rilascio di glutammina nello spazio extracellulare [39].

La concentrazione intramuscolare di glutammina si riduce drammaticamente (fino anche all'80%) durante le situazioni cataboliche, accompagnandosi a un forte rilascio in circolo di glutammina da parte del muscolo, e questo è stato direttamente correlato con il tasso di sopravvivenza in pazienti critici in condizioni di sepsi [39]. Con l'aumento della deplezione muscolare di glutammina che si osserva negli stati catabolici aumenta parallelamente l'attività enzimatica della GS nel muscolo, con incremento della sintesi di glutammina. Il processo è ulteriormente stimolato dai glucocorticoidi che, una volta translocati nel nucleo a seguito del loro legame con il recettore citosolico, incrementano la quantità di GS-mRNA per attivazione della trascrizione genica GS specifica. Tuttavia, soprattutto in situazioni acute di grande richiesta plasmatica dell'aminoacido, la dismissione in circolo della glutammina da parte del muscolo supera il suo tasso di sintesi e pertanto il bilancio netto di concentrazione muscolare di glutammina risulta essere negativo, andando incontro a impoverimenti anche importanti. Inoltre, va sottolineato come l'aumento delle richieste di sintesi muscolare di glutammina non possa essere sostenuto a lungo dall'attività della GS, la quale viene down-regolata dai meccanismi stessi di produzione, diventando così relativamente instabile per andare incontro a veloce degradazione. Quanto descritto circa la produzione, il trasporto e la dismissione in circolo di glutammina sottolinea come la glutammina di provenienza muscolare sia particolarmente importante nel supportare il metabolismo di organi (come l'intestino) e sistemi (come quello immunitario) enormemente coinvolti nel corso di processi infettivi e/o ipercatabolici, soprattutto in fase acuta.

Glutammina e mTOR: ruolo molecolare nella regolazione della sintesi proteica cellulare

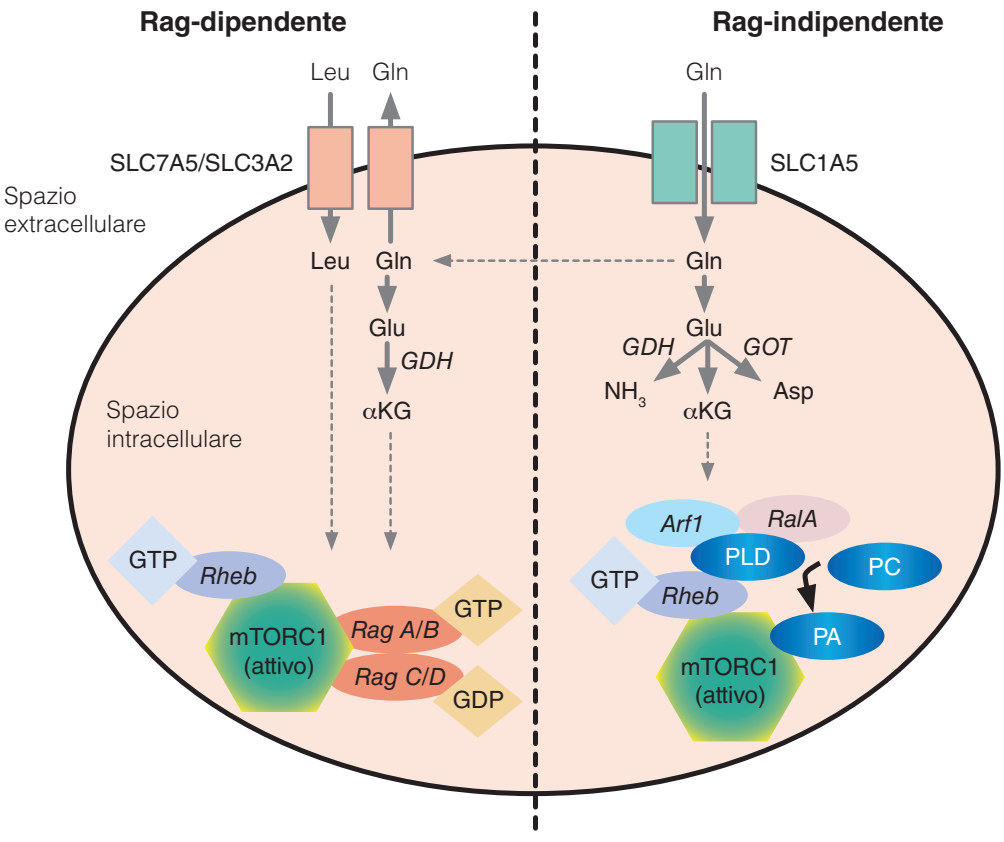
Alcuni studi hanno mostrato il ruolo della glutammina come importante mediatore nell'attivazione di mTOR. Sebbene, come descritto nei paragrafi precedenti (vedi "EAA e mTOR), gli EAA, e in maniera quantitativamente più rilevante la leucina, siano regolatori delle sintesi proteiche cellulari attraverso l'attivazione di mTORC1, **è stato stabilito come la presenza di glutammina sia necessaria per avere la massima stimolazione del complesso** [50]. Queste osservazioni trovano conferma da altri dati sperimentali che sottolineano come l'azione anabolica della leucina nelle cellule risulterebbe compromessa quando la glutammina è scarsamente disponibile [45]. È oggi noto che la glutammina regola l'attività del complesso mTORC1 attraverso due differenti meccanismi. Nel primo, di tipo "Rag dipendente", la glutammina, così come la leucina e altri EAA, regola la localizzazione lisosomiale e la successiva attivazione di mTORC1 interagendo con un eterodimero ancorato alla superficie del lisosoma, costituito da quattro diverse proteine Rag (A/B, C/D) e dotato di attività GTP-asica. È la presenza di aminoacidi che consente all'eterodimero Rag (A/B, C/D) di legarsi a mTORC1 e reclutarlo sul lisosoma, sfruttando l'energia derivante dalla conversione del GTP in GDP. Diversamente, in assenza di aminoacidi, l'eterodimero Rag (A/B, C/D) non è in grado di legare mTORC1. Una volta sul lisosoma, mTORC1 viene attivato dall'interazione diretta con un'altra *GTP-binding protein* (Rheb). Nel caso della glutammina l'attivazione dell'eterodimero GTP-asico avviene a opera dell'α-chetoglutarato, ottenuto per glutamminolisi [50] (Fig. 4). Nel secondo meccanismo, indipendente da Rag, la glutammina attiva e promuove la traslocazione di mTORC1 sul lisosoma senza l'intervento di proteine Rag, ma richiede, invece, la capacità GTP-asica del fattore di ribosilazione ADP 1 (Arf1). Questo secondo meccanismo dipende, inoltre, dalla presenza di un'altra GTP-asi (RalA) e della fosfolipasi D (PLD) che idrolizzando la fosfatidilcolina (PC) porta alla formazione di acido fosfatidico (PA), fondamentale per la stabilità e l'attività di mTORC1 (Fig. 4). Oltre ai meccanismi descritti, altsri lavori sottolineano come la leucina sia incapace di stimolare mTORC1 in assenza di glutammina. Infatti, l'ingresso di leucina nella cellula è garantito da un efflusso di glutammi-

na verso lo spazio extracellulare a opera di due trasportatori (SLC7A5/SLC3A2) che lavorano in antiporto tra loro [50] (Fig. 4).

Glutammina e sistema immunitario

In alcune cellule del sistema immunitario (linfociti, neutrofili e macrofagi) la glutammina svolge un ruolo essenziale per diverse funzioni comuni: 1) *energetica,* alimentando il ciclo di Krebs attraverso la produzione di α-chetoglutarato; 2) *di stimolo alla proliferazione cellulare*, sia attraverso l'attivazione di alcune chinasi, come ERK e JNK, sia attraverso la sintesi di purine e pirimidine del DNA e dell'RNA ottenute dalla degradazione della glutammina; 3) *come promotore di stimoli anabolici sulla sintesi proteica*, essendo la glutammina essenziale per il reclutamento del complesso mTORC1 sul lisosoma, come precedentemente descritto.

Rispetto a macrofagi e linfociti, i neutrofili consumano glutammina a tassi più elevati [51]. In queste cellule la glutammina è coinvolta sia nella produzione di anione superossido, con spiccata attività antimicrobica, sia nella regolazione dell'e-



Leu: leucina; Gln: glutammina; Glu: glutammato; GDH: glutammato deidrogenasi; GOT: glutammico-ossalacetico transaminasi; GTP: guanosintrifosfato; GDP: guanosindifosfato; αKG: α-chetoglutarato; Arf1: *ADP-ribosylation factor 1*; PLD: fosfolipasi D; PA: acido fosfatidico; PC: fosfatidilcolina; mTORC1: *mammalian Target Of Rapamycin Complex 1*; Rag: *Recombination-activating genes*; Rheb: *Ras homolog enriched in brain*.

Figura 4.
Schematizzazione dei due meccanismi che permettono alla glutammina di attivare il complesso mTORC1 e trasferirlo sul lisosoma.

spressione del complesso NADPH ossidasi [52], fondamentale per la formazione dei ROS, implicati nelle attività neutrofiliche di risposta verso i patogeni. I macrofagi utilizzano la glutammina sia per la sintesi di arginina, precursore dell'ossido nitrico (NO), sia per la regolazione della sintesi e del rilascio di citochine pro-infiammatorie come TNF-α, IL-1 e IL- 6. Nei macrofagi la presenza di glutammina sembra, inoltre, regolare i processi di differenziamento delle sottopopolazioni **fenotipiche, in particolare verso quelle di tipo M2. La glutammina è necessaria per i processi di proliferazione dei linfociti T e B, per il differenziamento dei linfociti B in plasmacellule, nei processi di riconoscimento antigenico e nell'espressione di marcatori di superficie delle cellule linfocitarie**, come CD25, CD45RO, CD71, oltre che nella produzione di citochine, come l'interferone-gamma (IFN-γ), il TNF-α e l'IL-6 [53,54]. È infine indispensabile per il corretto funzionamento delle cellule Treg, la sottopopolazione linfocitaria coinvolta nei meccanismi di mantenimento dell'omeostasi immunologica dell'organismo.

In condizioni cataboliche, come la sepsi, il recupero da ustioni o interventi chirurgici e la malnutrizione, nonché nell'esercizio fisico ad alta intensità/volume, i linfociti, i neutrofili e i macrofagi, utilizzano la glutammina a velocità elevate, simili o superiori a quelle di utilizzo del glucosio [55,56]. La glutammina viene, infatti, convertita in glutammato, aspartato e alanina, subendo una parziale ossidazione a CO_2, attraverso la glutamminolisi [57]. In tali circostanze, l'aumento della richiesta di glutammina da parte di queste cellule, insieme all'aumento dell'utilizzo di questo aminoacido da parte di altri tessuti, come il fegato, può portare velocemente a un suo deficit plasmatico. Una bassa concentrazione ematica di glutammina può compromettere significativamente la funzione delle cellule immunitarie, con conseguenti esiti clinici negativi e aumento del rischio di mortalità [58].

Dosaggi e sicurezza

Nel complesso, la letteratura disponibile dimostra un sostanziale livello di sicurezza nell'utilizzo della glutammina somministrata per via orale. Sulla materia sono stati pubblicati un vasto numero di studi clinici che hanno coinvolto neonati, bambini e adulti, soggetti con varie patologie (HIV/AIDS, cancro, malattie gastrointestinali) o condizioni traumatiche (ustioni, interventi chirurgici, lesioni muscolari), con differenti tempi d'impiego (da pochi giorni fino a 8-10 settimane) e con dosaggi variabili fino a 60 g/die, **senza che siano stati registrati effetti avversi** [59]. Nonostante questi dati rassicuranti, su soggetti con insufficienza epatica va, tuttavia, attentamente valutata l'effettiva necessità di somministrare alti dosaggi giornalieri di glutammina. Questo perché se una supplementazione di glutammina ad alte dosi, in condizioni epato-metaboliche fisiologiche, può contare su una capacità di sintesi dell'urea nel fegato sufficiente a mantenere in bilancio i livelli di ammoniaca nel sangue, tale capacità viene persa in soggetti con insufficienza epatica, non essendo il fegato più in grado di compensare l'elevato carico portale di ammoniaca, glutammina e glutammato. Un aumento dell'assunzione di glutammina dovrebbe essere evitato anche nei pazienti con insufficienza renale cronica quando non vi è evidenza di deficit di glutammina, in accordo con la pratica clinica standard che cerca di ridurre l'assunzione di proteine a causa dell'aumentato rischio di uremia. In generale, il dosaggio ematico di glutammina deve comunque sempre essere valutato prima di qualsiasi supplementazione, dato che l'aumento dell'assunzione di glutammina compete con l'assorbimento intestinale di un certo numero di aminoacidi, e questo può influenzare il metabolismo delle proteine, sia a livello locale (intestino, fegato, muscolo), sia sistemico (*total body*) [60].

Ruolo della glutammina nel trattamento delle patologie acute e subacute

Glutammina nella riabilitazione muscolare

Come precedentemente sottolineato, l'atrofia muscolare si verifica rapidamente nel corso di una condizione critica che richiede ricovero ospedaliero, con conseguente debolezza e limitazione funzionale associata a degenza prolungata. La massa muscolare individuale presente

al momento del ricovero in ICU è di fatto un predittore di mortalità ancora poco considerato [61]. Anche nei pazienti ricoverati in condizioni meno gravi (specie per cause chirurgiche) si possono osservare risposte infiammatorie, immunitarie e metaboliche che si traducono in uno stato ipercatabolico muscolare. L'immediato periodo post-operatorio, infatti, è caratterizzato dalla sovraregolazione di glucagone, cortisolo e citochine pro-infiammatorie, con deplezione importante di glicogeno epatico e muscolare per soddisfare le esigenze energetiche dell'organismo e favorire il recupero dei tessuti [11]: un quadro che può portare velocemente a una perdita significativa di massa muscolare, aggravata, inoltre, dallo stato d'immobilità/ipomobilità. È stato osservato, ad esempio, che in seguito a inutilizzo degli arti inferiori il volume dei muscoli della coscia si riduce di quasi il 2% dopo appena 48 ore e di oltre il 5% dopo 7 giorni. Negli individui con più di 65 anni di età questo effetto è maggiormente evidenziabile e a 6 settimane da interventi di artroplastica del ginocchio si possono riscontrare riduzioni di massa muscolare a carico del quadricipite interessato fino al 18% [62]. L'atrofia muscolare post-chirurgica ha, generalmente, un'evoluzione ingravescente durante le prime 2 settimane, nelle quali si registra fino all'80% della quantità totale di muscolo perso: una situazione che può essere paragonabile a una decade di normale invecchiamento fisiologico [63]. Diversi autori concordano sul fatto che determinati approcci nutrizionali nel peri-operatorio siano fondamentali per minimizzare la perdita di massa muscolare, forza e funzionalità, facilitando il recupero motorio [11]. Da questo punto di vista, la somministrazione di glutammina potrebbe rappresentare un'importante strategia terapeutica per ridurre la perdita di massa e forza muscolare nelle situazioni cataboliche acute, attraverso la sua azione su riconosciute vie di segnalazione. In seguito a interventi chirurgici, infatti, l'incremento dello stress ossidativo favorisce la trascrizione del fattore nucleare NF-kB, con un aumento dell'espressione di diverse citochine pro-infiammatorie, TNF-α in particolare, che hanno come target a valle l'attivazione del sistema proteolitico 20S/26S ubiquitina-proteasoma. Secondo alcuni autori, l'inibizione e/o l'attenuazione del rilascio di TNF-α e della via NF-kB mediata, ottenibile attraverso la somministrazione orale di glutammina, possono ridurre di almeno il 50% l'atrofia delle fibre muscolari riscontrabile in varie situazioni cataboliche [64].

Lavori interessanti che hanno valutato l'utilizzo della glutammina su outcome muscolari in contesti peri-operatori sono stati realizzati su soggetti anziani (età media 70 anni) ricoverati per artroplastica al ginocchio. In uno studio di Nishizaki et al. [65], la somministrazione di aminoacidi contenenti 14 g di glutammina nei 5 giorni precedenti l'intervento e per 28 giorni successivi a questo, ha dimostrato, a differenza del gruppo di controllo, di poter impedire significativamente la riduzione della forza del quadricipite femorale registrata al quattordicesimo giorno, con effetti positivi anche sul mantenimento del volume muscolare. Risultati positivi arrivano anche da studi su pazienti sottoposti a interventi di cardiochirurgia, in cui l'utilizzo di 14 g di glutammina nelle 2/4 settimane precedenti l'intervento ha migliorato in maniera significativa la loro capacità funzionale muscolare, misurata nelle due settimane di fisioterapia post-intervento [66] attraverso il "6-min walking distance test".

Glutammina nel trattamento di pazienti oncologici

Durante la progressione del cancro, si osserva uno stato di marcata infiammazione sistemica, considerato come il principale determinante delle alterazioni metaboliche neoplastiche, con aumentato rischio di malnutrizione e bilancio azotato negativo. Sia le cellule tumorali, sia le cellule del sistema immunitario attivate sono responsabili della risposta infiammatoria attraverso il rilascio di mediatori dell'infiammazione, come IL-1, IL-6, TNF-α, direttamente coinvolti nello sviluppo della cachessia da cancro [67,68]: una condizione che tipicamente si riscontra nel 15-70% dei pazienti oncologici [69]. Questi mediatori non solo alterano le vie metaboliche legate alla degradazione e alla sintesi proteica [15], favorendo la perdita di massa e di forza muscolare, ma hanno anche un effetto anoressizzante, riducendo significativamente l'appetito. Nei pazienti oncologici l'aumentata richiesta sistemica

di glutammina supera generalmente la capacità di produzione endogena, con effetti dannosi sulle funzioni degli organi. Inoltre, la diminuzione della concentrazione di glutammina e GSH porta a depressione dell'attività delle cellule NK, la quale è stata associata ad aumentata progressione del tumore [70]. Un adeguato supporto nutrizionale che includa glutammina potrebbe quindi contribuire a coprirne l'aumentato fabbisogno nel paziente oncologico, risparmiando le riserve e ritardando complicanze come l'insufficienza multiorgano, oltre a rallentare la crescita del tumore, sovraregolando il sistema immunitario e ripristinando la concentrazione di GSH all'interno delle cellule NK [70]. Sebbene le attuali raccomandazioni dell'*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) [71] suggeriscano l'ingestione di **proteine fino a 2,0 g/kg/die, con il fine di garantire un apporto adeguato di EAA e di glutammina (10-20 g/die), possono, tuttavia, essere necessari 20-40 g/die supplementari di glutammina per sopperire a condizioni fortemente cataboliche tipiche delle fasi acute e subacute di questi pazienti** [71]. A causa delle prime evidenze *in vitro* che mostravano un consumo preferenziale di glutammina da parte delle cellule cancerose, gli oncologi sono stati a lungo scettici sul possibile utilizzo della glutammina esogena nel paziente oncologico, per evitare qualsiasi potenziale rischio. Tuttavia, diversi studi condotti successivamente *in vivo*, non hanno mostrato alcuna relazione tra assunzione di glutammina e crescita o progressione neoplastica [46,70], mentre i dati disponibili sull'impatto della supplementazione di glutammina nel trattamento acuto e subacuto del paziente oncologico sembrano essere piuttosto confortanti. In uno studio randomizzato controllato l'assunzione di glutammina (14 g/die) in pazienti cachettici affetti da tumori solidi in fase avanzata (stadio IV) è stata associata a un significativo aumento della massa magra (1,12 ± 0,68 kg gruppo glutammina *vs* -1,34 ± 0,78 kg gruppo di controllo) dopo 4 settimane di somministrazione [72]. La supplementazione orale di glutammina (10 g tre volte die per 4 giorni) si è dimostrata, inoltre, in grado di prevenire l'insorgenza e ridurre il quadro di severità di neuropatie periferiche post-chemioterapiche associate all'uso di paclitaxel [73]. Studi recenti [46,74] hanno anche evidenziato il ruolo della glutammina nella riduzione dell'insorgenza post-chemio/radioterapia di mucosite orale: un problema comune che si verifica in circa il 20-40% dei pazienti che ricevono chemioterapia convenzionale per tumori solidi, in circa l'80% dei pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi e in quasi tutti i pazienti che ricevono radioterapia per cancro della testa e del collo [46,75]. La mucosite orale ulcerosa e l'esofagite sono estremamente dolorose, peggiorando drasticamente la qualità della vita dei pazienti che necessitano spesso di oppioidi, come la morfina o il fentanil, per la gestione del dolore. L'intenso dolore comporta una serie di problematiche, rendendo difficile anche il mantenimento dell'igiene orale, favorendo batteriemia in pazienti con immunosoppressione. La supplementazione di glutammina (10 g/die) per il trattamento di queste complicanze si è dimostrata utile, riducendo di fatto la sintomatologia dolorosa, in particolare quando somministrata con disaccaridi in combinazione: una strategia che aumenta l'assorbimento di glutammina da parte delle cellule della mucosa orale [46].

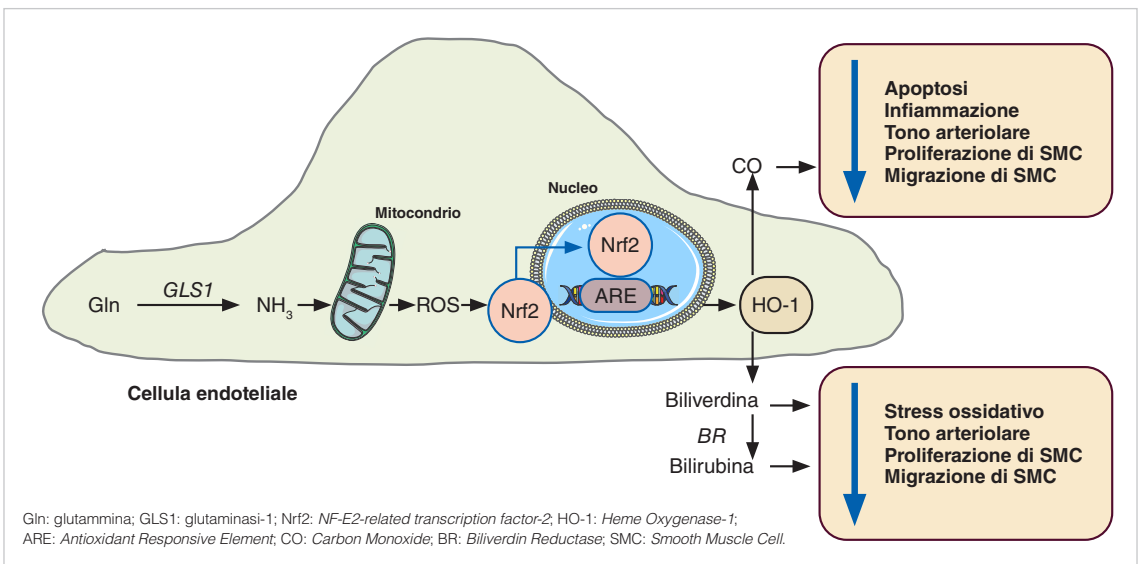
Glutammina nella cardiopatia ischemica

Alcuni autori hanno recentemente fornito evidenze sul **ruolo della glutammina nella fisiopatologia cardiovascolare, essendo in grado di regolare processi chiave all'interno delle cellule vascolari** [76]. Tali processi sono legati in parte alla **sintesi di NO**, importante per preservare l'omeostasi vascolare, migliorare il flusso sanguigno e la fluidità del sangue, essendo la glutammina precursore dell'arginina (substrato di partenza per la sintesi di NO), in parte alla produzione di ammoniaca (NH_3), ottenuta dalla glutammina a opera dell'enzima glutaminasi-1 (GLS1). L'NH_3, a lungo considerata un prodotto potenzialmente tossico, è stata recentemente descritta come "nuovo gas di segnalazione" del sistema vascolare, capace di promuove la sopravvivenza delle cellule endoteliali. L'NH_3 prodotta nelle cellule dell'endotelio, stimola, infatti, la produzione di ROS all'interno dei mitocondri endoteliali, i quali inducono l'attivazione e la traslocazione nel nucleo del fattore di trascrizione Nrf2, promuovendo così l'espressione dell'enzima eme ossigenasi-1

(HO-1). HO-1 degrada l'eme in quantità equimolari di monossido di carbonio (CO), ferro e biliverdina, quest'ultima rapidamente metabolizzata in bilirubina dalla biliverdina reduttasi. Entrambi i pigmenti biliari (biliverdina e bilirubina) sono potenti *scavengers* nei confronti dei ROS, mentre CO dilata direttamente i vasi sanguigni e inibisce l'apoptosi delle cellule vascolari. CO e i pigmenti biliari esercitano anche effetti antinfiammatori, bloccando la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce presenti nelle compagini vascolari (Fig. 5) [76].

Sulla base di questi meccanismi è stato ipotizzato che una **supplementazione di glutammina possa avere un ruolo protettivo in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, prima causa di morte tra le patologie del sistema cardiovascolare** [77]. Sebbene per garantire la sopravvivenza di questi pazienti la riperfusione coronarica precoce del miocardio rimanga il trattamento più efficace, il processo di rivascolarizzazione miocardica, tuttavia, aumenta fortemente lo stress ossidativo a carico dei cardiomiociti, causando un'ulteriore morte di questi ultimi [danno da ischemia/riperfusione (I/R)]. In studi su modelli animali [78,79] è stato dimostrato come la glutammina possa migliorare la cardioprotezione riducendo lo stress ossidativo e il danno da I/R, sia attraverso l'induzione dell'enzima HO-1 e di alcune *Heat Shock Proteins* (HSP), sia mantenendo i livelli di GSH [76]. In alcuni casi, il trattamento tempestivo con glutammina in ratti trattati con lesione I/R ha portato a un completo recupero del danno cardiaco e a un totale ripristino della gittata cardiaca [78].

In pazienti sottoposti a intervento di cardiochirurgia, l'infusione immediata di glutammina (0,5 g/kg) già durante l'intervento, ha ridotto in maniera significativa il calo di GSH osservato nel gruppo controllo [80]. In tal senso, l'effetto della glutammina sui livelli di GSH sembrerebbe verificarsi a partire da somministrazioni di almeno 0,2 g/kg [80]. Risultati interessanti sulla cardioprotezione in acuto sono stati osservati anche con somministrazione orale di glutammina pochi giorni prima dell'intervento. Nello studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto da Chavez-Tostado [81], la supplementazione di glutammina (0,5 g/kg/die) in pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica, effettuata nei 3



Gln: glutammina; GLS1: glutaminasi-1; Nrf2: *NF-E2-related transcription factor-2*; HO-1: *Heme Oxygenase-1*; ARE: *Antioxidant Responsive Element*; CO: *Carbon Monoxide*; BR: *Biliverdin Reductase*; SMC: *Smooth Muscle Cell*.

Figura 5.
Schema che descrive il ruolo della glutammina all'interno delle cellule endoteliali.

giorni antecedenti a un intervento di riperfusione coronarica, ha ridotto significativamente i livelli dei marker di danno miocardico post-operatorio (TROP-I, CPK-Mb e CPK) [81].
Benché i dati sull'utilizzo della glutammina nel paziente con cardiopatia ischemica acuta siano ancora limitati a pochi studi, queste evidenze suggeriscono, tuttavia, come un impiego tempestivo di glutammina possa essere una strada percorribile per prevenire o ridurre le lesioni al tessuto cardiaco causate da interventi di rivascolarizzazione coronarica.

Glutammina in gastroenterologia

È noto come la normale funzionalità e architettura gastrointestinale subiscano modificazioni significative a seguito di malattie gravi che richiedono ospedalizzazione. In particolare, la permeabilità epiteliale intestinale sembrerebbe aumentare in seguito a stress, quali ipossia, aggressione radicalica, esposizione a grandi quantità di NO e citochine, portando a traslocazione batterica nel sangue e conseguente batteriemia [82]. Pertanto, l'alterata fisiologia dell'intestino potrebbe avere una parte rilevante nel peggioramento clinico del paziente ospedalizzato, consentendo una rapida progressione della risposta infiammatoria sistemica, fino alla disfunzione d'organo e alla morte. Questo premesso, la glutammina è nota per rappresentare un aminoacido chiave per la normale salute dell'intestino. In condizioni fisiologiche la glutammina sembra essere implicata nella proliferazione degli enterociti, nella regolazione delle proteine a giunzione stretta, nella modulazione delle vie di segnalazione pro-infiammatorie, oltre a proteggere gli enterociti dall'apoptosi e dagli stress cellulari, sia nel sano, sia nel malato. Nello specifico, la glutammina partecipa al mantenimento del trofismo intestinale promuovendo l'attivazione delle protein chinasi attivate da mitogeni (*Mitogen-Activated Protein Kinase*, MAPK), ottimizzando l'azione di diversi fattori di crescita, tra cui il fattore di crescita epidermico (*Epidermal Growth Fac*tor, EGF), l'IGF-1 e il *Transforming Growth Factor-*α (TGF-α), regolando l'espressione delle proteine a giunzione stretta (claudin-1, claudin-4, occludin, zonula occludens (ZO)-1, ZO-2 e ZO-3). La glutammina sopprime l'apoptosi partecipando alla sintesi di GSH e regolando l'espressione di alcune HSP (in particolare l'HSP-70), le quali hanno un effetto protettivo sulle proteine cellulari, riducono il danno alle strutture proteiche e conferiscono maggiore resistenza allo stress ossidativo [82]. Studi su adulti sani hanno dimostrato che tre quarti della glutammina fornita per via orale o enterale viene assorbita e metabolizzata a livello intestinale [83] dove svolge un ruolo chiave nel sostenere il metabolismo proteico. L'impoverimento delle risorse di glutammina in presenza di condizioni di forte stress provoca atrofia dei villi, diminuzione dell'espressione delle proteine a giunzione stretta e aumento della permeabilità intestinale, sia in modelli sperimentali, sia in alcune condizioni cliniche [84]. In soggetti sottoposti a chirurgia addominale, la supplementazione orale di glutammina (30 g/die) per i primi 7 giorni post-intervento attenua significativamente l'aumento della permeabilità intestinale e riduce la risposta infiammatoria sistemica [85]. A confermare questi dati un'interessante metanalisi (che ha incluso i risultati di 21 studi clinici randomizzati) mette in luce come la supplementazione di glutammina possa migliorare l'espressione di marcatori di permeabilità intestinale (lattulosio/mannitolo, diammina ossidasi, acido D(-)lattico ed endotossina) in diversi pazienti critici, riducendo i livelli ematici di proteina C-reattiva (PCR), TNF-α, IL-6 e recettore dell'IL-2 [86]. La forte eterogeneità degli studi, tuttavia, rende difficile stabilire un dosaggio giornaliero di glutammina raccomandabile, considerando che gli effetti potrebbero variare in base al tipo di somministrazione (orale, enterale o parenterale), alla durata e severità delle condizioni cliniche [87]. A ogni modo, la **somministrazione per via orale o enterale viene considerata la scelta preferenziale poiché ritenuta più sicura rispetto alla via parenterale, soprattutto in pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa** [71]. Inoltre, la supplementazione di glutammina (0,5 g/kg/die) per via orale o enterale della durata di 11/14 giorni sembra quella associata ai maggiori miglioramenti (confrontata con quella parenterale), sia della permeabilità intestinale, sia del tempo di ospedalizzazione (da 73 ± 6 giorni a 67 ± 4 giorni) in pazienti in gravi condizioni cliniche [88]. L'alterazione della permeabilità intestinale è inoltre uno dei fattori critici nello sviluppo dell'ileo paralitico, una delle complicanze più frequenti in chirurgia gastrointestinale [89]. L'ileo paralitico è una

compromissione temporanea post-operatoria della motilità intestinale, caratterizzata da attività propulsiva diminuita o assente. In pazienti ospedalizzati, la supplementazione di glutammina (3 g/die) nei 12 giorni successivi a intervento di gastrectomia parziale ha dimostrato di poter migliorare le attività motorie del duodeno, aumentando l'incidenza delle contrazioni migratorie interdigestive (60% gruppo glutammina *vs* 19% gruppo di controllo) [90]. Probabilmente questo effetto protettivo sulla funzionalità dell'intestino è da attribuire al miglioramento della permeabilità intestinale indotto dalla glutammina.

Glutammina nella terapia intensiva

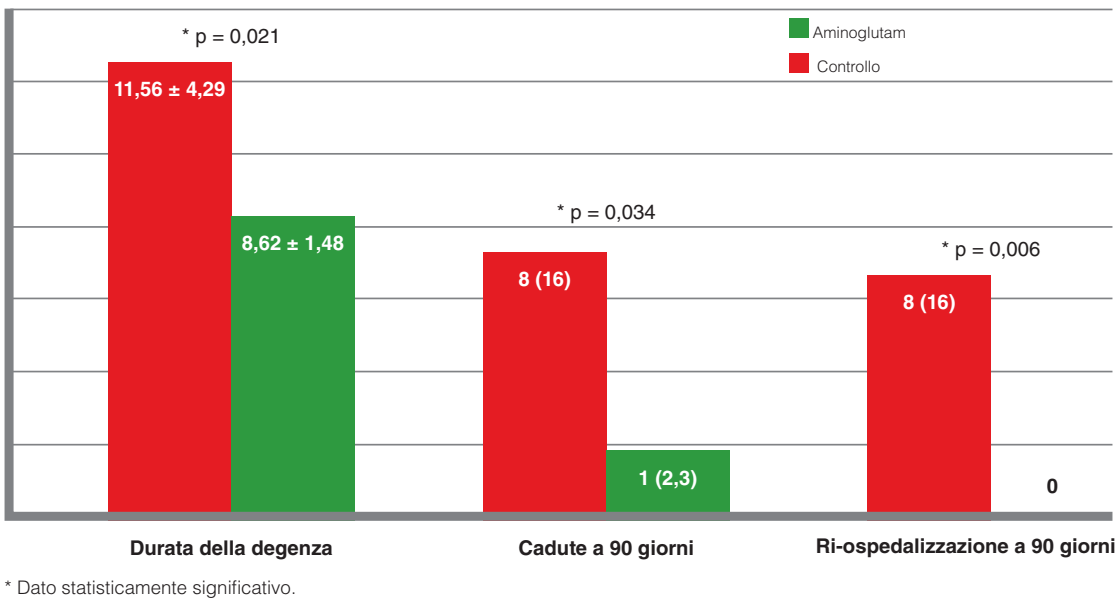
Secondo quanto riportato in letteratura sembra chiaro che bassi livelli di glutammina plasmatica al momento del ricovero in ICU siano associati a elevati valori ematici di PCR, urea e creatinina, ridotta albumina sierica, maggiore richiesta di ventilazione meccanica, insufficienza d'organo e aumentata mortalità [91]. **Numerose metanalisi hanno attribuito alla supplementazione di glutammina diversi benefici clinici per i pazienti ricoverati in questi reparti, tra cui la riduzione della frequenza di infezioni [92], un minor tempo di permanenza ospedaliera [91,93] e una diminuzione della mortalità** [91,94]. Esistono peraltro anche alcuni studi che hanno riportato effetti negativi dovuti alla somministrazione di glutammina nei pazienti critici [95,96]. Sebbene sembrerebbe consolidata la relazione tra bassi valori di glutammina plasmatica e aumento della mortalità, allo stesso modo però, anche livelli glutamminemici elevati (oltre 700 µmol/L) sarebbero associati a un aumento della mortalità [91]. Per spiegare questa relazione a "U" tra valori plasmatici di glutammina e mortalità, gli esperti hanno proposto alcune ipotesi. In condizioni particolarmente cataboliche che necessitano del ricovero in ICU (cancro, sepsi, infezioni, interventi chirurgici, traumi), l'alterata omeostasi della glutammina non soddisfa le richieste fisiologiche, portando a una veloce degradazione delle scorte di aminoacido nei tessuti, principalmente muscolo e fegato, e a ridurne i livelli plasmatici, con immunosoppressione e rapido peggioramento del quadro clinico del soggetto [39]. Oltre due terzi dei soggetti ammessi in ICU presentano uno stato di ipoglutamminemia, conseguenza non solo di un aumentato consumo da parte dei tessuti, ma anche di una ridotta capacità di produzione endogena, come chiaramente dimostrato in un recente studio clinico da Smedberg et al. [97]. Al contrario, circa il 10% dei ricoverati in ICU presenterebbe una condizione di iperglutamminemia (> 930 µmol/L). Secondo quanto riportato da ricercatori del Karolinska Institute, anche l'eccesso di glutammina nel plasma rappresenterebbe un fattore predittivo di mortalità aumentata (più del doppio a 6 mesi dal ricovero) [98]. Generalmente la maggior parte dei pazienti ricoverati in ICU con elevati valori plasmatici di glutammina presenta insufficienza epatica acuta [91]. Essendo la glutammina uno dei più potenti aminoacidi gluconeogenici e ureogenici, l'insufficienza epatica acuta riduce la normale rimozione dell'ammoniaca prodotta dal metabolismo della glutammina e questo spiegherebbe la relazione tra iperglutamminemia e mortalità [71]. In base a queste osservazioni è dunque indicato eseguire il dosaggio ematico della glutammina all'atto dell'ammissione in ICU, con un'attenta valutazione del quadro metabolico generale, della funzionalità epatica e renale. Nei pazienti instabili e metabolicamente compromessi, in presenza di insufficienza epatica e renale, la somministrazione parenterale di glutammina non dovrebbe essere eseguita e la strategia nutrizionale ottimale va valutata accuratamente caso per caso [71].

Secondo quanto riportato dalle ultime linee guida per la nutrizione clinica del paziente in ICU emanate dall'ESPEN, qualsiasi paziente dovrebbe essere considerato a rischio di malnutrizione dopo le prime 48 ore dal ricovero e la predisposizione di una strategia nutrizionale di supporto deve avvenire precocemente [71]. Nei pazienti ustionati per almeno il 20% della superficie corporea è opportuno somministrare dosi enterali aggiuntive di glutammina (0,3-0,5 g/kg/die) per 10-15 giorni non appena possibile, sia per ridurre le complicanze infettive (principalmente da Gram negativi), sia la mortalità [71]. **Nel trattamento di ferite e piaghe, l'apporto di glutammina è ancor più necessario in presenza di lesioni essudative: l'analisi degli essudati mostra, infatti, che la glutammina viene persa in quantità maggiori rispetto a qualsiasi altro**

aminoacido [71]. Nei traumi critici, dosi aggiuntive di glutammina (0,2-0,3 g/kg/die) possono essere somministrate per i primi 5 giorni, senza, tuttavia, superare il 30% dell'apporto totale di azoto [91].
Tranne nei casi in cui la via parenterale costituisce scelta obbligata, le vie di supplementazione orali o enterali sarebbero sempre da preferire. Le soluzioni orali/enterali di glutammina stimolano, infatti, le cellule intestinali a produrre anche altri derivati aminoacidici intermedi, importanti per le funzioni immunologiche, come l'arginina e suoi metaboliti (ornitina e citrullina), che risultano anch'essi deficitari nei pazienti ipercatabolici [39].

Co-somministrazione di EAA e glutammina: evidenze cliniche

Sulla base dei dati descritti, che definiscono abbastanza chiaramente l'effetto quali-quantitativo della supplementazione nutrizionale mediante EAA e glutammina considerati singolarmente, si può ritenere che il loro utilizzo combinato, all'interno di una miscela multingrediente, possa fornire interessanti ed efficaci sinergie di trattamento acuto e subacuto in varie tipologie di pazienti. Al momento sono due gli studi clinici pubblicati con l'impiego di un blend a base di EAA e glutammina (Aminoglutam, Errekappa Euroterapici). Il primo, di Volpato et al. [99] del 2018, è uno studio pilota multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, nel quale sono stati arruolati 117 pazienti di età superiore ai 65 anni provenienti da 6 reparti geriatrici italiani. **Dopo 4 settimane di trattamento con Aminoglutam** (n = 60, una busta, due volte die), **si è potuto osservare un miglioramento significativo dell'Indice Prognostico Multidimensionale (MPI)**, in particolare nei soggetti maschi (81% gruppo Aminoglutam *vs* 46% gruppo placebo; p = 0,03). L'MPI è uno strumento prognostico basato su 6 scale di valutazione comunemente utilizzate in geriatria, le quali esplorano lo stato cognitivo, funzionale, nutrizionale e clinico del paziente, nonché le informazioni sui farmaci assunti e il supporto sociale ricevuto. MPI è un in-



* Dato statisticamente significativo.

Figura 6.
Riduzione della durata di degenza (giorni), riduzione delle cadute a 90 giorni post-dimissione (numero di pazienti e %) e riduzione degli eventi di nuova ospedalizzazione a 90 giorni post-dimissione (numero di pazienti e %).

dice accurato per valutare il rischio di mortalità e lo stato di salute generale delle persone anziane ed è considerato un predittore della durata della degenza ospedaliera, della mortalità intraospedaliera e della mortalità a lungo termine dopo la dimissione.

Il secondo studio, di Bellanti et al. [100] del 2020, è un open-label monocentrico, randomizzato e controllato, nel quale l'utilizzo di Aminoglutam (n = 44, una busta, due volte die), somministrato per 7 giorni su **pazienti anziani ospedalizzati in condizioni di ipomobilità, ha dimostrato di migliorare significativamente** importanti outcome valutati: 1) outcome primario - **riduzione della durata dei giorni di degenza** (8,62 ± 1,48 gruppo Aminoglutam *vs* 11,56 ± 4,29 gruppo di controllo; p = 0,021) (Fig. 6); 2) outcome secondari - **riduzione del tasso di cadute** (2,3% gruppo Aminoglutam *vs* 16% gruppo di controllo; p = 0,034) **e degli eventi di nuova ospedalizzazione** dopo 90 giorni dalla dimissione (0% gruppo Aminoglutam *vs* 16% gruppo di controllo; p = 0,006) (Fig. 6). **I risultati positivi sugli outcome indagati sono stati, inoltre, associati a un miglioramento della struttura e funzionalità muscolare, nonché a una riduzione dell'infiammazione sistemica e dello stress ossidativo**.

Bibliografia

1. Wolfe, R.R. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 475-482 (2006).
2. Argilés, J.M., Campos, N., Lopez-Pedrosa, J.M., *et al.* Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 17, 789-796 (2016).
3. D'Antona G. mTOR, nutrition and aging. In: Malavolta, M., Mocchegiani, E., eds. Molecular basis of nutrition and aging. Elsevier 2016;11:141-53.
4. D'Antona, G. Amino acids supplementation as nutritional therapy strategy in diabetes mellitus. In *Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes* 387-401 (Elsevier, 2015).
5. D'Antona, G., Ragni, M., Cardile, A., *et al.* Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab.* 12, 362-372 (2010).
6. Wolfe, R.R. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 14, 30 (2017).
7. Green, C. L., Lamming, D. W. Regulation of metabolic health by essential dietary amino acids. *Mech. Ageing Dev.* 177, 186-200 (2019).
8. Nichols, S., McGregor, G., Al-Mohammad, A., *et al.* The effect of protein and essential amino acid supplementation on muscle strength and performance in patients with chronic heart failure: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 59, 1785-1801 (2020).
9. Cano, N.J.M., Fouque, D., Leverve, X.M. Application of branched-chain amino acids in human pathological states: renal failure. *J. Nutr.* 136, 299S-307S (2006).
10. Phillips, S.M., Paddon-Jones, D., Layman, D.K. Optimizing adult protein intake during catabolic health conditions. *Adv. Nutr.* 11, S1058-S1069 (2020).
11. Hirsch, K.R., Wolfe, R.R., Ferrando, A.A. Pre- and post-surgical nutrition for preservation of muscle mass, strength, and functionality following orthopedic surgery. *Nutrients* 13, 1675 (2021).
12. Ferrando, A. A., Paddon-Jones, D., Hays, N. P., *et al.* EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin. Nutr.* 29, 18-23 (2010).
13. Smith-Ryan, A. E., Hirsch, K. R., Saylor, H. E., *et al.* Nutritional considerations and strategies to facilitate injury recovery and rehabilitation. *J. Athl. Train.* 55, 918-930 (2020).
14. Wilkinson, D.J., Piasecki, M., Atherton, P.J. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res. Rev.* 47, 123-132 (2018).
15. Antoun, S., Raynard, B. Muscle protein anabolism in advanced cancer patients: response to protein and amino acids support, and to physical activity. *Ann. Oncol.* 29, ii10-ii17 (2018).
16. Ravasco, P. Nutrition in Cancer Patients. *J. Clin. Med.* 8, 1211 (2019).
17. van der Meij, B.S., Teleni, L., Engelen, M.P.K.J., *et al.* Amino acid kinetics and the response to nutrition in patients with cancer. *Int. J. Radiat. Biol.* 95, 480-492 (2019).
18. Brook, M.S., Wilkinson, D.J., Atherton, P.J. Nutrient modulation in the management of disease-induced muscle wasting. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 20, 433-439 (2017).
19. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 36, 11-48 (2017).
20. Madeddu, C., Macciò, A., Astara, G., *et al.* Open phase II study on efficacy and safety of an oral amino acid functional cluster supplementation in cancer cachexia. *Med. J. Nutrition Metab.* 3, 165-172 (2010).
21. Bianchi, V.E. Impact of nutrition on cardiovascular function. *Curr. Probl. Cardiol.* 45, 100391 (2020).
22. Aquilani, R., Opasich, C., Gualco, A., *et al.* Adequate energy-protein intake is not enough to improve nutritional and metabolic status in muscle-depleted patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 10, 1127-1135 (2008).
23. Uchino, Y., Watanabe, M., Takata, M., *et al.* Effect of oral branched-chain amino acids on serum albumin concentration in heart failure patients with hypoalbuminemia: results of a preliminary study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 18, 327-332 (2018).
24. Horwich, T.B., Kalantar-Zadeh, K., MacLellan, R.W., *et al.* Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am. Heart J.* 155, 883-889 (2008).
25. Novack, V., Pencina, M., Zahger, D., *et al.* Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS One* 5, e12184 (2010).
26. Aquilani, R., Zuccarelli, G.C., Dioguardi, F.S., *et al.* Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 52, e123-e128 (2011).

27. Nie, C., He, T., Zhang, W., *et al.* Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 954 (2018).
28. Bifari, F., Ruocco, C., Decimo, I., *et al.* Amino acid supplements and metabolic health: a potential interplay between intestinal microbiota and systems control. *Genes Nutr.* 12, 27 (2017).
29. Magouliotis, D.E., Tasiopoulou, V.S., Sioka, E., *et al.* Impact of bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 27, 1345-1357 (2017).
30. Wandrag, L., Brett, S.J., Frost, G., *et al.* Impact of supplementation with amino acids or their metabolites on muscle wasting in patients with critical illness or other muscle wasting illness: a systematic review. *J. Hum. Nutr. Diet.* 28, 313-330 (2015).
31. Magne, H., Savary-Auzeloux, I., Rémond, D., *et al.* Nutritional strategies to counteract muscle atrophy caused by disuse and to improve recovery. *Nutr. Res. Rev.* 26, 149-165 (2013).
32. Mansoor, O., Breuillé, D., Béchereau, F., *et al.* Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin. Nutr.* 26, 30-40 (2007).
33. Laviano, A., Aghilone, F., Colagiovanni, D., *et al.* Metabolic and clinical effects of the supplementation of a functional mixture of amino acids in cerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care* 14, 44-49 (2011).
34. Koekkoek, W.A.C., van Setten, C., Olthof, L.E., *et al.* Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin. Nutr.* 38, 883-890 (2019).
35. Bours, G., Laat, E., Halfens, R., *et al.* Prevalence, risk factors and prevention of pressure ulcers in Dutch intensive care units. *Intensive Care Med.* 27, 1599-1605 (2001).
36. Qaseem, A., Humphrey, L.L., Forciea, M.A., *et al.* Treatment of Pressure Ulcers: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 162, 370-379 (2015).
37. Mahmoodpoor, A., Shadvar, K., Saghaleini, S., *et al.* Pressure ulcer and nutrition. *Indian J. Crit. Care Med.* 22, 283-289 (2018).
38. van Anholt, R.D., Sobotka, L., Meijer, E.P., *et al.* Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 26, 867-872 (2010).
39. Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., *et al.* Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* 10, 1564 (2018).
40. Roth, E. Nonnutritive Effects of Glutamine. *J. Nutr.* 138, 2025S-2031S (2008).
41. Labow, B.I., Souba, W.W., Abcouwer, S.F. Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism–glutaminase and glutamine synthetase. *J. Nutr.* 131, 2467S-2474S (2001).
42. Miller, A.L. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern. Med. Rev.* 4, 239-48 (1999).
43. Wernerman, J. Clinical use of glutamine supplementation. *J. Nutr.* 138, 2040S-2044S (2008).
44. Berg, A., Norberg, Å., Martling, C.-R., *et al.* Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 33, 660-666 (2007).
45. Tan, H.W.S., Sim, A.Y. L., Long, Y.C. Glutamine metabolism regulates autophagy-dependent mTORC1 reactivation during amino acid starvation. *Nat. Commun.* 8, 338 (2017).
46. Anderson, P.M., Lalla, R.V. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients* 12, 1675 (2020).
47. Newsholme, E.A., Parry-Billings, M. Properties of Glutamine Release From Muscle and Its Importance for the Immune System. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 14, 63S-67S (1990).
48. Walsh, N.P., Blannin, A.K., Robson, P.J., *et al.* Glutamine, Exercise and Immune Function. *Sport. Med.* 26, 177-191 (1998).
49. Wagenmakers, A.J. Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 26, 287-314 (1998).
50. Bernfeld, E., Menon, D., Vaghela, V., *et al.* Phospholipase D-dependent mTOR complex 1 (mTORC1) activation by glutamine. *J. Biol. Chem.* 293, 16390-16401 (2018).
51. Pithon-Curi, T.C., De Melo, M.P., Curi, R. Glucose and glutamine utilization by rat lymphocytes, monocytes and neutrophils in culture: a comparative study. *Cell Biochem. Funct.* 22, 321-326 (2004).
52. Pithon-Curi, T.C., Levada, A.C., Lopes, L.R., *et al.* Glutamine plays a role in superoxide production and the expression of p47phox, p22phox and gp91phox in rat neutrophils. *Clin. Sci.* 103, 403-408 (2002).
53. Curi, R., Lagranha, C.J., Doi, S.Q., *et al.* Molecular mechanisms of glutamine action. *J. Cell. Physiol.* 204, 392-401 (2005).
54. Curi, R., Lagranha, C.J., Doi, S.Q., *et al.* Glutamine-dependent changes in gene expression and protein activity. *Cell Biochem. Funct.* 23, 77-84 (2005).
55. Newsholme, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J. Nutr.* 131, 2515S-22S; discussion 2523S-4S (2001).
56. Cruzat, V.F., Krause, M., Newsholme, P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 11, 61 (2014).
57. Curi, R., Newsholme, P., Marzuca-Nassr, G.N., *et al.* Regulatory principles in metabolism-then and now. *Biochem. J.* 473, 1845-1857 (2016).
58. Rodas, P.C., Rooyackers, O., Hebert, C., *et al.* Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin. Sci.* 122, 591-597 (2012).
59. Shao, A., Hathcock, J.N. Risk assessment for the amino acids taurine, l-glutamine and l-arginine. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 376-399 (2008).
60. Holecek, M. Side Effects of long-term glutamine supplementation. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 37, 607-616 (2013).
61. Puthucheary, Z.A., Hart, N. Skeletal muscle mass and mortality - but what about functional outcome? *Crit. Care* 18, 110 (2014).
62. Dreyer, H.C., Strycker, L.A., Senesac, H.A., *et al.* Essential amino acid supplementation in patients following total knee arthroplasty. *J. Clin. Invest.* 123, 4654-66 (2013).
63. Oikawa, S.Y., Holloway, T.M., Phillips, S.M. The impact of step reduction on muscle health in aging: protein and exercise as countermeasures. *Front. Nutr.* 6, (2019).
64. Petry, É.R., Dresch, D. de F., Carvalho, C., *et al.* Oral glutamine supplementation attenuates inflammation and oxidative stress-mediated skeletal muscle protein content degradation in immobilized rats: role of 70 kDa heat shock protein. *Free Radic. Biol. Med.* 145, 87-102 (2019).
65. Nishizaki, K., Ikegami, H., Tanaka, Y., *et al.* Effects of supplementation with a combination of β-hydroxy-β-methyl butyrate, L-arginine,

and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty. *Asia Pac J Clin Nutr* 24, 412-20 (2015).
66. Ogawa, M., Yoshida, N., Satomi-Kobayashi, S., *et al.* Efficacy of preoperative amino acid supplements on postoperative physical function and complications in open heart surgery patients: A study protocol for a randomized controlled trial. *J. Cardiol.* 74, 360-365 (2019).
67. Soares, J.D.P., Howell, S.L., Teixeira, F.J., *et al.* Dietary amino acids and immunonutrition supplementation in cancer-induced skeletal muscle mass depletion: a mini-review. *Curr. Pharm. Des.* 26, 970-978 (2020).
68. Mendes, M.C.S., Pimentel, G.D., Costa, F.O., *et al.* Molecular and neuroendocrine mechanisms of cancer cachexia. *J. Endocrinol.* 226, R29-R43 (2015).
69. Fearon, K., Strasser, F., Anker, S.D., *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 12, 489-495 (2011).
70. Kuhn, K.S., Muscaritoli, M., Wischmeyer, P., *et al.* Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur. J. Nutr.* 49, 197-210 (2010).
71. Singer, P., Blaser, A.R., Berger, M.M., *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* 38, 48-79 (2019).
72. May, P.E., Barber, A., D'Olimpio, J.T., *et al.* Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β-hydroxy-β-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am. J. Surg.* 183, 471-479 (2002).
73. Vahdat, L., Papadopoulos, K., Lange, D., *et al.* Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. *Clin. Cancer Res.* 7, 1192-7 (2001).
74. Chang, S.-C., Lai, Y.-C., Hung, J.-C., *et al.* Oral glutamine supplements reduce concurrent chemoradiotherapy-induced esophagitis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 98, e14463 (2019).
75. Lalla, R., Brennan, M., Gordon, S., *et al.* Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 53, (2019).
76. Durante, W. The emerging role of l-glutamine in cardiovascular health and disease. *Nutrients* 11, 2092 (2019).
77. Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., Go, A.S., *et al.* Heart disease and stroke statistics–2015 update. *Circulation* 131, (2015).
78. Chen, J., Zhang, S., Wu, J., *et al.* Essential role of nonessential amino acid glutamine in atherosclerotic cardiovascular disease. *DNA Cell Biol.* 39, 8-15 (2020).
79. Khogali, S.E., Pringle, S.D., Weryk, B.V, *et al.* Is glutamine beneficial in ischemic heart disease? 1 1Guest Editor: Gil Hardy, PhD. *Nutrition* 18, 123-126 (2002).
80. Engel, J.M., Muhling, J., Kwapisz, M., *et al.* Glutamine administration in patients undergoing cardiac surgery and the influence on blood glutathione levels. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 53, 1317-1323 (2009).
81. Chávez-Tostado, M., Carrillo-Llamas, F., Martínez-Gutiérrez, P.E., *et al.* Oral glutamine reduces myocardial damage after coronary revascularization under cardiopulmonary bypass. A randomized clinical trial. *Nutr. Hosp.* 34, 277 (2017).
82. Wischmeyer, P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 9, 607-612 (2006).
83. Kim, M.-H., Kim, H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 1051 (2017).
84. Achamrah, N., Déchelotte, P., Coëffier, M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 20, 86-91 (2017).
85. Quan, Z.-F. Effect of glutamine on change in early postoperative intestinal permeability and its relation to systemic inflammatory response. *World J. Gastroenterol.* 10, 1992 (2004).
86. Shu, X.L., Yu, T.T., Kang, K., *et al.* Effects of glutamine on markers of intestinal inflammatory response and mucosal permeability in abdominal surgery patients: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 12, 3499-3506 (2016).
87. De-Souza, D.A., Greene, L.J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine*. *Crit. Care Med.* 33, 1125-1135 (2005).
88. Peng, X., Yan, H., You, Z., *et al.* Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 30, 135-139 (2004).
89. Kim, Y.M., Hussain, Z., Lee, Y.J., *et al.* Altered intestinal permeability and drug repositioning in a post-operative ileus Guinea pig model. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 27, 639-649 (2021).
90. Mochiki, E., Ohno, T., Yanai, M., *et al.* Effects of glutamine on gastrointestinal motor activity in patients following gastric surgery. *World J. Surg.* 35, 805-810 (2011).
91. Blaauw, R., Nel, D.G., Schleicher, G. K. Plasma Glutamine Levels in Relation to Intensive Care Unit Patient Outcome. *Nutrients* 12, 402 (2020).
92. Novak, F., Heyland, D.K., Avenell, A., *et al.* Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence*. *Crit. Care Med.* 30, 2022-2029 (2002).
93. Chen, Q.-H., Yang, Y., He, H.-L., *et al.* The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care* 18, R8 (2014).
94. Weitzel, L.-R.B., Wischmeyer, P. E. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. *Crit. Care Clin.* 26, 515-525 (2010).
95. Heyland, D.K., Elke, G., Cook, D., *et al.* Glutamine and antioxidants in the critically ill patient. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 39, 401-409 (2015).
96. van Zanten, A.R.H., Sztark, F., Kaisers, U.X., *et al.* High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU. *JAMA* 312, 514 (2014).
97. Smedberg, M., Rooyackers, O., Norberg, Å., *et al.* Endogenous production of glutamine and plasma glutamine concentration in critically ill patients. *Clin. Nutr. ESPEN* 40, 226-230 (2020).
98. Smedberg, M., Helleberg, J., Norberg, Å., *et al.* Plasma glutamine status at intensive care unit admission: an independent risk factor for mortality in critical illness. *Crit. Care* 25, 240 (2021).
99. Volpato, S., Custureri, R., Puntoni, M., *et al.* Effects of oral amino acid supplementation on Multidimensional Prognostic Index in hospitalized older patients: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin. Interv. Aging* 13, 633-640 (2018).
100. Bellanti, F., Buglio, A. Lo, Stasio, E. Di, *et al.* An open-label, single-center pilot study to test the effects of an amino acid mixture in older patients admitted to internal medicine wards. *Nutrition* 69, 110588 (2020).

Casi clinici

Strategia nutrizionale nella gestione di una paziente affetta da sclerosi sistemica con sindrome overlap o da sovrapposizione

Ilario Carta

ATS Sardegna ASSL Olbia, S.C. Diabetologia Aziendale, Servizio Nutrizione Clinica

Presentazione e storia clinica

La sclerosi sistemica con sindrome overlap o da sovrapposizione è una malattia autoimmune. Le persone con scleromiosite hanno sintomi sia di sclerodermia sistemica che di polimiosite.
I sintomi che si manifestano più spesso sono sintomi tipici delle singole malattie autoimmuni e comprendono [1] manifestazioni a livello:

- **vascolare**, con il fenomeno di Raynaud;
- **muscoloscheletrico**, con la comparsa di artrite, tendiniti e mialgie;
- **gastrointestinale**, con fenomeni di disfagia, bruciore, costipazione alternata a diarrea e reflusso gastroesofageo;
- **polmonare** (comune a circa il 70% dei pazienti con sclerodermia sistemica), con manifestazione di fibrosi polmonare e ipertensione polmonare. I principali sintomi riferiti dai pazienti sono la **dispnea** anche a riposo e tosse non produttiva;
- **cardiaco**, tutte le strutture anatomiche del cuore possono essere interessate, nello specifico il miocardio, il pericardio e il sistema di conduzione;
- **renale**, con comparsa di fibrosi o in alcuni casi di una malattia renale improvvisa (**crisi renale sclerodermica**) accompagnata generalmente da una grave ipertensione e con un'insorgenza acuta;
- **neuromuscolare**, con atrofia, debolezza muscolare e miopatia;
- **genitourinario**, con possibile disfunzione erettile negli uomini e disfunzione sessuale nelle donne correlata a ridotta lubrificazione vaginale o restrizione dell'apertura vaginale.

Nello specifico, essendo la motilità esofagea spesso compromessa e lo sfintere esofageo inferiore incontinente, possono svilupparsi:

- reflusso gastroesofageo acido, che può determinare pirosi e in un terzo dei pazienti portare allo sviluppo di un esofago di Barrett e predisporre a complicanze (ad es. adenocarcinoma);
- stenosi con disfagia (di solito retrosternale).

L'ipomotilità del tenue produce un'eccessiva crescita di batteri che causa malassorbimento. La *muscularis mucosae* intestinale degenera, portando alla formazione di pseudo diverticoli a colletto ampio nel colon e nell'ileo.
L'aria può penetrare attraverso la parete intestinale danneggiata ed essere visibile all'esame RX (pneumatosi intestinale).
La fuoriuscita di contenuto intestinale nella cavità peritoneale può provocare peritonite.
Il trattamento di questi pazienti è quindi fortemente dipendente dai sintomi esatti con cui un paziente si presenta ed è simile al trattamento per la singola malattia autoimmune [2].
Il caso clinico è di una paziente, D.P. di anni 38, ricoverata presso il reparto di Anestesia e Rianimazione per insufficienza respiratoria acuta, sottoposta a intubazione orotracheale (IOT) e ventilazione meccanica invasiva. Alla richiesta di consulenza la paziente si presenta portatrice di cannula orotracheale, PEG (gastrostomia endoscopica percutanea) e CVC (catetere venoso centrale).
Riferito dal personale del reparto progressivo decremento ponderale, circa 6 kg, superiore al 10% del peso abituale, nell'arco del mese precedente, registrato ristagno gastrico (RG) con volume di 500 ml dopo somministrazione di NE (nutrizione enterale) con dieta polimerica a 50 ml/h. Alvo diarroico, con emissione di feci liquide in oltre 10 scariche/die anche con riduzione della NE a un volume di 5 ml/h. Vista l'emissione continua di feci e il RG, la paziente viene alimentata solo per via parenterale via CVC con OLIMEL n9E miscela per emulsione ad alta osmolarità, alla velocità di 50 ml/h, con un intake calorico nelle 24 ore, pari a circa 1300 Kcal, con un apporto di 67 g di proteine/die, con evidente riduzione della funzionalità intestinale per perdita del normale trofismo viscerale.
Nonostante l'introito calorico la paziente continuava a perdere peso.

Trattamento ed esiti

Si decide di impostare una nutrizione combinata, garantendo per il contempo la quota calorica prin-

cipale con la nutrizione parenterale (NP) e introducendo una NE a un volume molto basso, con una dieta semielementare, alla velocità di 10 ml/h, con la sola finalità di ripristinare un minimo di trofismo dei villi intestinali. A tal proposito, nelle more di ridurre la permeabilità della mucosa e contrastare il declino strutturale e funzionale intestinale, anche al fine di sfruttare l'azione di potenziamento immunitario specifica a livello dei linfociti della glutammina [3,4], si imposta terapia con Aminoglutam 2 bustine/die disciolte in acqua. Quota calorica stimata 1500 Kcal. Quota idrica 1000 ml/die.
Si richiede monitoraggio quotidiano del RG, valutazione della diuresi e delle feci.
Si imposta incremento volumetrico della NE progressivo, se ben tollerato, di 5 ml/h/die.
Dalla 3ª giornata si proponeva decremento del volume della NP di 5 ml/h/die.
Alla 15ª giornata si arriva a una NE con la velocità di 40 ml/h e una NP al volume di 25 ml/h. Buona tolleranza al trattamento, alvo con sole 3 emissioni di feci cremose/die, diuresi attiva, 1200 ml/die ed esami ematochimici quasi nella norma. Quota calorica 1560 Kcal.
Prosegue con le supplementazioni di Aminoglutam.
Alla 30ª giornata NE a 50 ml/h, NP 15 ml/h, alvo regolare. Diuresi attiva. In questa fase, valutato basso il rischio di un possibile passaggio in circolo sanguigno per aumentata permeabilità intestinale, si inseriscono in terapia probiotici microincapsulati Proxian 1 bustina/die.
In dimissione per trasferimento presso reparto di Medicina Interna, alla 45ª giornata, la paziente viene svezzata definitivamente dalla NP e prosegue con la sola NE, al volume di 70 ml/h con una quota calorica di 1680 Kcal e le supplementazioni di Aminoglutam e Proxian.
Dopo 1 mese, stabilizzato il quadro clinico generale, segue trasferimento presso struttura riabilitativa, dove la paziente viene svezzata definitivamente dal supporto ventilatorio con tappatura della cannula tracheostomica e inizia trattamento logopedico per il recupero della deglutizione.
Si sospendono pertanto a distanza di 10 mesi sia la NE che le supplementazioni e si lascia che la paziente si alimenti con dieta bilanciata per os pur conservando la PEG per una più agevole idratazione, permanendo ancora una leggera disfagia per i liquidi.
Si rivaluta la paziente al proprio domicilio ai 12 mesi e si dispone la rimozione definitiva della PEG.
BMI attuale 24,7.

Conclusioni

Un approccio terapeutico cosi programmato nasce dalla necessità di affrontare 3 problemi fondamentali che si sono presentati contemporaneamente nella nostra paziente.
In primis recuperare l'integrità delle cellule intestinali, minata dal persistente stato infiammatorio legato alle terapie farmacologiche.
In secundis garantire un adeguato intake calorico e proteico, tale da contrastare l'evoluzione della patologia di base.
In finis ripristinare una microbioma intestinale adeguato.
Alla luce delle considerazioni sopraesposte, la scelta di avviare la supplementazione con un alimento a fini medici speciali a base di EAA e glutammina trova indicazione nelle ben note capacità di tale associazione di riattivare la sintesi delle proteine muscolari e plasmatiche nella malnutrizione proteica e nelle patologie acute e croniche accompagnate da importanti danni tissutali o da perdita della massa muscolare. La presenza di glutammina supporta l'efficacia del sistema immunitario nel proteggere la mucosa intestinale dai danni indotti dalla terapia farmacologica e dallo stress, riducendo la permeabilità della mucosa intestinale e la conseguente aspecifica attivazione del sistema immunitario mucosale.
Tale effetto, si sperava potesse rivelarsi prezioso nel trattamento della sindrome dell'intestino gocciolante attenuando la sintomatologia riconducibile al malassorbimento intestinale.
La mirata combinazione di una specifica nutrizione enterale semielementare a bassi flussi, e la supplementazione aminoacidica con glutammina [5], ha permesso successivamente, una volta ristabilita una funzionalità intestinale minima, di procedere a una ricolonizzazione intestinale con specifici e selezionati ceppi batterici, realizzando la ricostituzione dell'eubioma intestinale che a sua volta ha ulteriormente agevolato il processo di recupero della capacità assorbitiva intestinale, per arrivare a un recupero funzionale dell'intestino della paziente.
Il caso clinico esposto conferma l'importanza di attuare una strategia nutrizionale individuale, finalizzata alla gestione globale del paziente. Nello specifico gli EAA e la glutammina, aminoacido condizionatamente essenziale, hanno dimostrato tutta la loro efficacia in termini di recupero funzionale per superare il grave stato di malassorbimento intestinale e ricostituzione di una normale funzione d'organo.

Tutto ciò ha fatto si che la nutrizione enterale specifica potesse essere assorbita portando la paziente a remissione dei sintomi patologia correlati.

Bibliografia

1. Varga, J. Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate [cited 2019 Dec 11].
2. Spierings, J., van den Ende, C., Schriemer, R., et al. Optimal care for systemic sclerosis patients: recommendations from a patient-centered and multidisciplinary mixed-method study and working conference. *Clin. Rheumatol.* 38, 1007-1015 (2019).
3. Roth, E. Nonnutritive effects of glutamine. *J. Nutr.* 138, 2025S-2031S (2008).
4. Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients.* 10, 1564 (2018).
5. Newsholme, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J. Nutr.* 131 (9 Suppl), 2515S-2522S (2001).

L'importanza degli EAA e della glutammina nella pratica clinica: loro impiego e impatto renale

Rosella Guggino

Servizio di Nutrizione Clinica, ASP Palermo

Presentazione e storia clinica

Giunge alla osservazione del servizio, con importante sintomatologia disfagica, riferito senso di pesantezza epigastrico, conseguente diminuzione di introito alimentare, calo ponderale. Posizionato stent metallico. La perdita di peso era di 17 kg, peso attuale 56 kg, indice di massa corporea (BMI) 23,3. PS (*Performance Status*), in rapido scadimento.
Effettuato consulto con la dietista del servizio per valutazione del diario alimentare e per istruzioni riguardo nutrizione con consistenze modificate e cibi ad azione antinfiammatoria. Si effettua prescrizione di ONS, iperproteici-ipercalorici, e supplementazione con EAA e glutammina. La paziente viene candidata a trattamento con carboplatino e paclitaxel e data indicazione a radioterapia concomitante.
Gli esami sono nella norma, tranne che lieve anemia (Hb 11,3 g/dl).
La paziente viene rivista a distanza a di circa 15 giorni, visto il pesante trattamento a cui è sottoposta: il peso è sceso ancora; anoressia e *fatigue* oncologica in aumento.

Trattamento ed esiti

Si avvia nutrizione parenterale domiciliare supplementare ad alimentazione per os. Il peso rimane stabile, ma il PS continua a scadere: si alimenta poco, e non riesce ad assumere gli ONS prescritti. Gli esami ematochimici evidenziano segni di malnutrizione (diminuzione dei linfociti, aumento della PCR). Inoltre, si ha aumento della creatinina, dato nuovo per la paziente, e verosimilmente dovuto alle terapie. Questo impone maggiore attenzione alla integrazione proteica, che rischia di aumentare il danno renale.
Viene quindi discusso il caso con oncologia di riferimento e concordato il posizionamento di gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).
La paziente viene dimessa e avviata a programma di nutrizione enterale domiciliare con miscele a contenuto proteico controllato; viene mantenuta integrazione da PEG di EAA con aggiunta di glutammina.
A 15 giorni di distanza viene effettuata nuova valutazione. La paziente è provata psicologicamente, ma il peso è in aumento (58.500). Nonostante la scarsa collaborazione, il PS è in netto miglioramento.
A oggi la paziente (sono trascorsi circa due mesi), ha un peso di circa 62 kg; ha ripreso una modica alimentazione per os, supportata ovviamente dalla NED con miscele enterali a contenuto proteico adatto alle condizioni cliniche della paziente. Per aumentare il supporto sono stati integrati EAA con aggiunta di glutammina. Il PS è nettamente migliorato. È stato possibile continuare le terapie oncologiche.

Conclusioni

La supplementazione con EAA e glutammina, ha dato una importante integrazione proteica, laddove, vista la compromessa funzionalità renale, si è dovuto limitare intake proteico. Questo per non aggravare la condizione renale e poter permettere il prosieguo delle terapie oncologiche. L'impatto renale della miscela di EAA con aggiunta di glutammina è stato praticamente nullo, i parametri nutrizionali sono nettamente migliorati. Possono quindi essere di grande aiuto nell'aumento dell'intake proteico giornaliero, necessario per mantenere la massa magra, anche nel paziente con alterata funzionalità renale.

Bibliografia

1 Aquilani, R., Zuccarelli, G.C., Dioguardi, F.S., et al. Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 52(3), e123-e128 2011.

2 Rondanelli, M., Opizzi, A., Antoniello, N., et al. Effect of essential amino acid supplementation on quality of life, amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients. *Clin. Nutr.* 30(5), 571-577 (2011).

3 Aquilani ,R., Boschi, F. Appunti di nutrizione clinica - 2016.

4 Rodriguez, N.A., Jeschke, M.G., Williams, F.N., et al. Nutrition in burns: galveston contributions. *JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.* 35(6), 704-714 (2011).

Integrazione pre-operatoria a una dieta bilanciata e varia con EAA e glutammina in paziente affetta da neoplasia del tratto gastrointestinale

Francesca Mascia

Servizio di Anestesia e Rianimazione, AOU Cagliari

Presentazione e storia clinica

Arriva alla nostra attenzione una paziente di sesso femminile di 71 anni. Afferisce in Pronto Soccorso per la comparsa di melena e rettorragia, associate a debolezza e calo ponderale da qualche mese. L'altezza è di 158 cm e il peso 71 kg.

Forte fumatrice, è affetta da BPCO, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, stenosi dei tronchi sovraortici e adenoma surrenalico non funzionante. In trattamento farmacologico con antipertensivi, statine e antiaggreganti piastrinici.

I medici del Pronto Soccorso ricoverano la paziente presso il reparto di gastroenterologia, dove viene sottoposta a trasfusione urgente di emocomponenti.

Viene sottoposta a esofagogastroduodenoscopia e colonscopia con relativi prelievi bioptici, ecografia dell'addome e TAC *total body.* Si fa diagnosi di adenocarcinoma del duodeno non infiltrante (assenza di secondarismi), poliposi del retto e dolicocolon.

Per competenza si decide di trasferire la paziente presso il reparto di chirurgia generale dove viene sottoposta a ulteriori indagini volte a stadiare la neoplasia e a programmare l'intervento chirurgico. In linea con I protocolli di reparto si decide di sottoporre la paziente alla valutazione del medico nutrizionista, con lo scopo di indagare sulla presenza di malnutrizione e calcolare il rischio di malnutrizione previsto a causa del programmato intervento chirurgico di exeresi della neoplasia.

Durante il colloquio con il nutrizionista, avvenuto circa due settimane prima dell'intervento, si valutano le abitudini alimentari, lo stato nutrizionale e si effettua lo studio della composizione corporea mediante *Tanita Pro Body Composition Analyzer MC-780* [1,2,8].

La signora conduce una vita autonoma e riferisce di soffrire, da qualche mese, di spossatezza e facile affaticabilità. Riferisce di saltare spesso i pasti per inappetenza, ma di non avere nessuna difficoltà a digerire i cibi, né di soffrire di nausea o vomito.

Trattamento ed esiti

Vista la patologia neoplastica, il calo ponderale e il rischio di malnutrizione, vista la necessità di preservare il patrimonio proteico viscerale e muscolare, vista la necessità di modulare il sistema immunitario in condizioni di presenza di uno stato infiammatorio diffuso [1,2,4], si prescrivono una dieta bilanciata e varia con integrazione alimentare a base di EAA e glutammina (14 g/die) per la durata di 15 giorni.

Dal punto di vista biochimico la paziente presentava un lieve calo delle proteine totali e dei linfociti totali. La rappresentazione della massa magra corporea non è ottimale per età. La paziente riferiva di praticare regolare attività fisica, che viene comunque incrementata, a corroborare l'integrazione proteica [4-6].

I chirurghi sottopongono la paziente, dopo circa venti giorni dalla diagnosi, a intervento di "exeresi di losanga della parete anteriore duodenale in blocco con la neoplasia" che si presentava a piccola base di impianto, mobile e non interessata da infiltrazione a spessore della parete.

L'intervento chirurgico, durato circa 5 ore, viene effettuato in anestesia generale bilanciata con alogenati e oppiacei.

Il decorso post-operatorio è risultato essere regolare, giovato dalla nutrizione enterale e mobilizzazione fisica precoci.

La paziente viene sottoposta a trattamento antibiotico a base di cefalosporine e nitroimidazoli, a profilassi per TEV con eparine a basso peso molecolare e a NPT nella sola prima giornata post-operatoria. Non si sono verificate complicanze di natura chirur-

gica ed episodi febbrili. Alimentata autonomamente per os dalla quarta giornata [4,5], viene dimessa in nona giornata post-operatoria in discrete condizioni generali e in presenza di normali parametri biochimici, come albuminemia, protidogramma, PCR e PCT.

Conclusioni

La gestione del caso clinico è stata attuata seguendo le evidenze ultime in tema di nutrizione e supporto nutrizionale nel periodo peri-operatorio.
I pazienti che afferiscono al tavolo operatorio sono spesso pazienti anziani fragili e oncologici, affetti da malnutrizione proteico-calorica spesso anche grave. L'intervento chirurgico rappresenta una condizione aggiuntiva di stress metabolico che spesso contribuisce a peggiorare, anziché migliorare, l'outcome del paziente. Nell'ambito di una gestione multidisciplinare dell'approccio al paziente chirurgico malnutrito, o a rischio di malnutrizione, è mandatorio che venga impostato un piano di recupero e supporto nutrizionale basato anche sull'integrazione. In particolar modo incoraggiare una integrazione a base di EAA e glutammina, il cui fabbisogno, durante periodi di stress metabolico, è sicuramente incrementato.
Nel caso in esame l'approccio è stato quello di integrazione nel periodo pre-operatorio, sfruttando la piena disponibilità della paziente, quello di nutrizione enterale (e successivamente, per os) precoce, e la mobilizzazione attiva nel periodo post-operatorio.
La sinergia di questi interventi ha contribuito a evitare complicanze di natura infettiva e chirurgica, nonché a ridurre i tempi di degenza [4,5].
La paziente, ai successivi controlli, ha riferito discreto benessere psicofisico e, i parametri biochimici, come albuminemia, protidogramma, PCR e PCT, si sono confermati entro i range della normalità. Il rapido recupero dallo stress chirurgico e metabolico ha permesso alla paziente di tornare rapidamente alla vita normale e di riprendere a praticare la consueta attività fisica.

Bibliografia

1. ESPEN expert group recommendation for action against cancer related malnutrition. *Clin. Nutr.* 36, 1187-1196 (2017).
2. ESPEN guideline on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 36, 49-64 (2017).
3. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 40, 4745-4761 (2021).
4. Adiamah, A., Skořepa, P., Weimann, A., *et al.* The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer. *Ann. Surg.* 270, 247-256 (2019).
5. Traylor, D.A. Perspective: protein requirements and optimal intakes in aging: are we ready to recommend more than the recommended daily allowance? *Adv. Nutr.* 9, 171-182 (2018).
6. Lochlainn, M.N. Factor leadind to loss of skeletal muscle and sarcopenia in older adults. *Nutrients* (2018).
7. ESPEN Guidelines. https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines
8. Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V. ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* 36, 11-48 (2017).

Strategia nutrizionale nella gestione delle lesioni da pressione nell'anziano con multimorbilità

Paolo Orlandoni

UOSD Nutrizione Clinica, IRCCS-INRCA, Ancona; Segretario Nazionale SINuC (Società Italiana Nutrizione Clinica)

Presentazione e storia clinica

L'*European Pressure Ulcer Advisory Panel* (EPUAP) ha definito la lesione da pressione (LdP) "una lesione localizzata alla cute e/o agli strati sottostanti, generalmente in corrispondenza di una prominenza ossea, quale risultato di pressione, o pressione in combinazione con forze di taglio" [1]. La LpP costituisce una delle complicanze cliniche più gravi nel paziente anziano in quanto è causa di ostacolo agli interventi di riabilitazione, di peggioramento della prognosi della patologia di base, fino a provocare in maniera determinante la morte. L'invecchiamento predispone alle LdP per le modificazioni a carico della cute e dei tessuti sottostanti: diminuzione dell'elasticità cutanea, diminuzione del pannicolo sottocutaneo, diminuzione della massa muscolare, diminuzione della percezione sensoriale e dei riflessi nocicettivi, alterazioni cardiovascolari che causano una riduzione della perfusione tissutale e la diminuzione della risposta immunitaria. Oltre ai fattori locali, vi sono anche fattori di rischio generali che predispongono alla formazione delle LdP, tra cui, oltre alla stessa età avanzata, la *malnutrizione calorico-proteica*.
Lo stato di malnutrizione è uno dei fattori intrinseci

più grave, ma potenzialmente prevenibile e curabile con l'impiego di supplementi nutrizionali orali o di tecniche di nutrizione artificiale; tuttavia, tali trattamenti sono spesso di difficile attuazione e di ridotta tollerabilità nel paziente in età avanzata e con multimorbilità. L'apporto nutrizionale necessario a coprire i fabbisogni di macro e micronutrienti e idrici è, infatti, spesso deficitario nei soggetti anziani, in quanto la presenza di multimorbilità e di patologie neurologiche croniche concomitanti, condizionano il loro grado di collaborazione e sono causa di disfagia e/o di anoressia. Se a queste condizioni si associa una ridotta assistenza durante i pasti e una sottovalutazione dell'importanza del corretto apporto nutrizionale nei pazienti anziani, facilmente si può instaurare la condizione di malnutrizione calorico proteica, con sarcopenia, e conseguente ulteriore riduzione della mobilità; questi ultimi rappresentano tutti fattori di rischio per l'insorgenza delle LdP, che spesso si aggravano durante eventuali ricoveri ospedalieri. Le linee guida ESPEN (Società Europea di Nutrizione Clinica) raccomandano nel soggetto anziano l'apporto proteico giornaliero di 1,1-1,2 g/kg di peso corporeo (p.c.) in condizioni normali; in caso di situazioni di malnutrizione l'apporto proteico deve raggiungere 1,5 g/kg p.c. [2]. Il rapporto tra nutrizione e LdP è ancora molto spesso misconosciuto e spesso l'intervento dello specialista in nutrizione clinica è richiesto in una fase molto avanzata, quando sono già evidenti condizioni di malnutrizione grave e/o ipercatabolismo, che riducono l'efficacia della terapia nutrizionale.

Il caso clinico è di una donna A.G. 76 anni, residente presso una struttura protetta, affetta da sindrome depressiva maggiore, vasculopatia cerebrale ischemica polidistrettuale e stato di deterioramento cognitivo lieve, che viene ricoverata per peggioramento della sintomatologia cognitiva, con iporessia, astenia, disidratazione e stipsi. Durante il ricovero dal 30/9 al all'11/10/2019 in Neurologia, viene posta l'indicazione alla nutrizione parenterale per via periferica per circa 15 giorni, poi sospesa in Psichiatria per la ripresa dell'alimentazione per os. Il peso corporeo della paziente era di 55,5 kg, con un BMI di 21,5 kg/m^2. Durante il ricovero insorge una LdP 3° stadio sacrale di circa 2 cm di diametro e profondità di 3 cm, per cui alla dimissione vengono prescritti supplementi nutrizionali orali iperproteici. A marzo 2020 la paziente è inviata in Pronto Soccorso per nuovo episodio di anoressia, con calo ponderale di 1,5 kg, ma non viene ricoverata per l'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2; a giugno 2020, per il perdurare dello stato di iporessia, viene inviata c/o l'ambulatorio di Nutrizione Clinica. La paziente non era collaborante e stazionava durante la giornata in carrozzina. All'esame obiettivo presentava uno stato di malnutrizione: peso corporeo di 46 kg e BMI di 18 kg/m^2; veniva riferito un calo ponderale di circa 8 kg negli ultimi 6 mesi. Era presente una LdP 2° stadio sacrale. I valori delle proteine circolanti erano: proteine totali 6,2 g/dl, albumina 3,6 mg/dl, prealbumina 16 mg/dl. Per l'insufficiente apporto nutrizionale, soprattutto calorico, veniva posta l'indicazione a una nutrizione artificiale di tipo enterale tramite sondino naso gastrico.

Trattamento ed esiti

L'indicazione alla nutrizione enterale è stata posta in quanto l'apporto nutrizionale per os era insufficiente, malgrado la prescrizione di supplementi nutrizionali orali; inoltre la presenza di una LdP al 2° stadio richiedeva un apporto calorico-proteico maggiore, a causa dell'ipercatabolismo presente in questa situazione, difficilmente raggiungibile per via orale in paziente con scarsa collaborazione.

La nutrizione enterale rispetto alla parenterale ha diversi vantaggi: introduce i nutrienti in maniera fisiologica nel tratto gastrointestinale, è più facile da gestire, soprattutto in una struttura protetta, ed è gravata da un minor rischio di complicanze, sia metaboliche che settiche.

Come prima scelta si è optato per il posizionamento di un SNG, rispetto a una gastrostomia, in quanto, per l'emergenza sanitaria, la procedura è risultata più rapida e più semplice da eseguire.

È stata prescritta con miscela semielementare da 1.165 Kcal (25,3 Kcal/kg p.c.) e 54 g di proteine (1,16 g/kg p.c,). La paziente manteneva una parziale alimentazione per os. La nutrizione enterale risultava ben tollerata, ma la paziente riduceva progressivamente l'apporto per via orale, per cui dopo 3 mesi sono stati rilevati una riduzione del peso corporeo a 44,5 kg e un peggioramento delle LdP: lesione sacrale al 3° stadio, insorgenza di una LdP 3° stadio al trocantere sx e di una LdP 1° stadio al trocantere dx. La nutrizione enterale viene modificata introducendo una miscela specifica per LdP e aumentando gradualmente l'apporto calorico-proteico, che non è stato però ben tollerato dalla paziente, per ripetuti episodi di reflusso gastroesofageo, che hanno richiesto l'interruzione della terapia nutrizionale più volte durante la giornata. Inoltre, malgrado le LdP

fossero seguite per la tipologia di medicazione avanzata dal Centro Regionale per le Ferite Difficili, il loro stato non mostrava segni di miglioramento.
Nella successiva visita c/o la Nutrizione Clinica veniva pertanto rimodulata la terapia nutrizionale, con un apporto giornaliero calorico di 30,1 Kcal/kg p.c. e proteico di 1,3 g/kg p.c., a cui veniva prescritta l'integrazione con un prodotto destinato a fini medici speciali a base di EAA (5,5 g) e di glutammina (7 g). Il regime nutrizionale veniva ben tollerato dalla paziente e si è avuto un graduale miglioramento fino alla guarigione completa delle LdP dopo 2 mesi di trattamento. A un mese dalla sospensione della somministrazione del prodotto, la paziente non presentava ricomparsa di LdP.

Conclusioni

La nutrizione clinica rappresenta una branca specialistica fondamentale nella gestione multidisciplinare delle LdP. Un adeguato apporto nutrizionale giornaliero, in particolare proteico, è essenziale nel soggetto anziano per la prevenzione e soprattutto per il trattamento delle LdP. La letteratura raccomanda apporti calorici fino a 35 Kcal/kg p.c/die e proteici fino a 1,5 g/kg p.c./die, a seconda del grado della LdP e delle condizioni cliniche del paziente [1]. Il maggior apporto proteico è necessario per contrastare la degradazione proteica in corso di ipercatabolismo e la *resistenza anabolica* alla sintesi proteica, causata dalle modificazioni metaboliche legate all'età avanzata, all'inattività e allo stato di infiammazione cronica, a loro volta condizioni favorenti l'insorgenza di LdP. Il maggior stimolo alla sintesi proteica nell'anziano è dato dalla frazione proteica degli EAA, così definiti in quanto non possono essere prodotti dall'organismo: treonina, lisina, metionina, fenilalanina, triptofano e in particolare da quelli ramificati isoleucina, valina e soprattutto *leucina*. Pertanto nei pazienti anziani con patologie d'organo o che non tollerano alti regimi di apporto proteico, è consigliabile comunque assicurare almeno l'apporto di ci circa 10 g di EAA/die. Le linee guida ESPEN del 2018 raccomandano nel soggetto anziano con multimorbilità affetto da LdP anche l'apporto di altri specifici aminoacidi, arginina e glutammina, per via orale o enterale, per accelerarne la guarigione [3]. Questi due aminoacidi diventano essenziali in presenza di LdP, in quanto la loro azione è particolarmente richiesta a livello metabolico, per la riparazione dei tessuti. La glutammina, in particolare, favorisce la produzione di arginina e di collagene, stimola la sintesi proteica e contribuisce a mantenere l'integrità della parete intestinale, importante per la sua funzione immunitaria. La glutammina inoltre potrebbe limitare il catabolismo degli EAA ramificati presenti a livello muscolare.
Il caso clinico esposto conferma l'importanza di attuare una strategia terapeutica individuale per la gestione delle LdP, soprattutto in pazienti anziani con multimorbilità; gli EAA e la glutammina, aminoacido condizionatamente essenziale, rappresentano in tal senso un'arma efficace in grado di accelerare il processo di guarigione delle LdP, con indubbi vantaggi sia per il paziente, che per il carico assistenziale ed economico.

Bibliografia

1. National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Haesler E, ed. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Osborne Park, Australia: Cambridge Media 2014.
2. Sobotka. L., Schneider, S.M., Berner, Y.N., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Geriatrics. *Clin. Nutr.* 28, 461-466 (2009).
3. Gomes, F., Schuetz, P., Bounoure, L., et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin. Nutr.* 37, 336-353 (2018).

Finito di stampare nel mese di Maggio 2022
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it