

Attualità in **Dietetica** e Nutrizione Clinica

Rivista fondata da Giuseppe Fatati e Giuseppe Pipicelli

Orientamenti per le
moderne dinamiche
clinico-assistenziali

Estratto

Fragilità e aminoacidi:
update 2019 IO-net



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



IO • net 
italian obesity network

PACINI EDITORE MEDICINA

02 2019

Direttore Scientifico

Giuseppe Pipicelli

Direttore Responsabile

Eugenio Del Toma

Direttore Editoriale

Maria Antonia Fusco

Giuseppe Fatati

Comitato di Redazione

Lorenza Caregaro

Annalisa Maghetti

Maria Pia Mollica

Massimiliano Petrelli

Annarita Sabbatini

Addetto Stampa

Alessio Calabrò

Segretaria di Redazione

Caterina Rosselli

Direttivo Fondazione ADI

Presidente: Antonio Caretto

Past-President: Giuseppe Fatati

Consiglieri: Santo Morabito, Maria Letizia Petroni,
Stefano Pintus, Patrizia Zuliani

Consiglio di Presidenza Nazionale ADI

Presidente: Giuseppe Malfi

Past-President: Antonio Caretto

Segretario Generale: Carmela Bagnato

Vice-Segretario: Massimo Vincenzi

Tesoriere: Filippo Valoriani

Consiglieri: Maria Grazia Carbonelli,
Odette M.S. Hassan, Valeria Lagattolla, Claudio Macca,
Alessandra Teofrasti

Direttivo IO-NET

Presidente: Giuseppe Fatati

Segretario: Federica Ranucci

Responsabile Scientifico: Enrico Bertoli

Responsabile rapporti con i PR ADI: Ilenia Grandone

Responsabile Comunicazione: Antonio Pizzacalla

Presidenti Regionali ADI

Aloisi Romana, Calabria; Eletto Rocco, Basilicata;
Parillo Mario, Campania; Carella Angelo, Puglia;
Vigna Luisella, Lombardia; Arsenio Leone, Emilia Romagna;
Valenti Michelangelo, Piemonte, Valle D'Aosta e Liguria;
Paolini Barbara, Toscana; Meneghel Gina, Veneto;
Grandone Ilenia, Umbria; Di Bernardino Paolo, Abruzzo,
Pedrollo Carlo, Trentino Alto Adige; Attino Maurizio, Marche;
Pintus Stefano, Sardegna;
Vinci Pierandrea, Friuli Venezia Giulia;
Tagliaferri Marco, Molise; Tubili Claudio, Lazio;
Morabito Santo, Sicilia

Introduzione

Fragilità e aminoacidi: update 2019 IO-net

G. Fatati

1

Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della
fragilità nell'anziano

A. Segala, E. Nisoli, A. Valerio

3

Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica
Integrazione della supplementazione con aminoacidi essenziali con
il trattamento riabilitativo in pazienti con esiti di frattura di femore da
osteoporosi

C. Cisari, A. De Sire, M. Invernizzi

9

Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali

P. Orlandoni

14

Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione
con aminoacidi essenziali

A. Cupisti

18

Autorizzazione tribunale di Pisa n. 4/09 del 19-03-09
ISSN 2280-6830 (print) – ISSN 2611-9374 (online)
Finito di stampare presso le IGP – Pisa – Luglio 2019
© Copyright by Pacini Editore Srl – Pisa

Edizione: Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1,
56121 Pisa – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it – www.pacinimedica.it

Stampa: Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Divisione Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli – Medical Projects and Publishing
Director
Tel. 050 3130255 – atognelli@pacinieditore.it
Twitter: @andreatognelli

Fabio Pojoncini – Sales Manager
Tel. 050 3130218 – fpojoncini@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

Ufficio Editoriale
Lucia Castelli – Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
marcidiacono@pacinieditore.it

Fragilità e aminoacidi: update 2019 IO-net

GIUSEPPE FATATI

Presidente IO-net

La dimensione del paziente anziano ha acquisito, negli ultimi dieci-quindici anni, un ruolo preponderante nella panoramica della gestione clinica e socio/economica nazionale delle patologie croniche. Questo perché, come confermano i dati mondiali della *World Health Organization* (WHO) del 2016, l'Italia si colloca tra i primi sei Paesi nel mondo per longevità, con un'aspettativa media di vita pari a circa 83 anni, a fronte di quella mondiale di circa 72 anni.

Quando si parla di paziente anziano è vietato generalizzare: si tratta infatti di una popolazione estremamente eterogenea dal punto di vista clinico, che varia da persone in buona salute e prive di complicanze/comorbidità, da un lato, fino a persone fragili e non autosufficienti dall'altro.

La fragilità è definita come una condizione di aumentata vulnerabilità a modificazioni fisiopatologiche che possono determinare esiti negativi in termini di disabilità e complicanze ¹. Fragilità, obesità e sarcopenia sono condizioni spesso concomitanti.

La presenza di obesità, osteoporosi e sarcopenia viene definita obesità osteosarcopenica (OSO). La prevalenza della sarcopenia, nella popolazione europea, risulta compresa tra il 7,5% (soggetti anziani in comunità) e il 77,6% (pazienti in ambito riabilitativo/di convalescenza). Questa sindrome coinvolge tutto l'organismo e alla base delle entità nosologiche che la compongono, vede la comparsa di uno stato infiammatorio cronico. Lo stesso processo di invecchiamento porta alla comparsa di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e all'aumento di citochine pro-infiammatorie ².

Di rilevanza centrale nella fisiopatologia della sarcopenia è la perdita di funzionalità mitocondriale; il corretto funzionamento del sistema mitocondriale è affidato a sistemi di "controllo qualità" che prevedono un'equilibrata sinergia tra i processi di mitocondriogenesi (formazione di nuovi organelli funzionalmente attivi) e la mitofagia (demolizione degli organelli danneggiati) ³.

Uno stato infiammatorio cronico porta a una progressiva riduzione della densità ossea, a una perdita della massa magra con una riduzione della forza muscolare e una distribuzione della massa grassa, che va a insinuarsi tra le fibre muscolari compromettendo l'unità osteomuscolare. Nella pratica clinica, poiché l'infiammazione di basso grado o "inflammaging" è considerata alla base dei processi fisio-patologici della fragilità, i marker biologici dell'infiammazione (PCR, IL6, TNF α) sono utilizzati per la diagnosi e la valutazione del grado di fragilità. La sarcopenia, inoltre, ha elevata prevalenza nei pazienti con frattura di femore con importanti implicazioni in termini di disabilità e recupero funzionale ed è caratterizzata da una diminuzione della massa muscolare con un concomitante deficit di forza e performance fisica ⁴.

Le strategie di intervento possono essere distinte in strategie farmacologiche e strategie non farmacologiche. Tra gli interventi non farmacologici è certo che l'esercizio fisico, sia acuto che cronico, è in grado di aumentare la mitocondriogenesi, migliorando le funzioni mitocondriali non solo nelle cellule muscolari ma anche in molti altri tipi cellulari. Tra i vari tipi di allenamento, l'esercizio di resistenza a bassa intensità è quello che aumenta la capacità aerobica migliorando la funzione. L'aumento della capillarità muscolare consente di soddisfare le maggiori richieste di flusso di ossigeno mitocondriale. Analogamente è stata dimostrata l'efficacia di supplementi dietetici a base di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina. L'impiego di miscele di aminoacidi essenziali può essere considerato efficace e sicuro nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e di conseguenza della fragilità nell'anziano, indipendentemente dalle patologie croniche presenti ^{5,6}.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coniato il termine "invecchiamento attivo" per definire il "processo in grado di sviluppare e mantenere le capacità funzionali, fisiche e mentali, che consentono uno stato di benessere

in età avanzata". Per tale motivo se si vuole ottenere il risultato sperato, la sarcopenia va prevenuta anche e soprattutto nei soggetti più giovani. *L'Italian Obesi-*

ty Network con questa serie di articoli vuole focalizzare l'attenzione dei lettori su un problema spesso sottovalutato e, colpevolmente, affrontato tardivamente.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Grandone I, Fatati G. *Il Diabete dell'anziano e il rischio di ipoglicemia*. In Fatati G, Amerio ML. *Dietetica e nutrizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2018, pp. 377-88.
- ² Rondanelli M, Infantino V, Nichetti M, et al. *L'obesità osteosarcopenica*. In Fatati G, Amerio ML. *Dietetica e nutrizione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2018, pp. 259-266.
- ³ Segala A, Nisoli E, Valerio A. *Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano*. ADI 2019;11(2).
- ⁴ Orlandoni P. *Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali*. ADI 2019;11(2).
- ⁵ Cisari C, De Sire A, Invernizzi M. *Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica*. ADI 2019;11(2).
- ⁶ Cupisti A. *Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione con aminoacidi essenziali*. ADI 2019;11(2).

Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell'anziano

AGNESE SEGALA¹, ENZO NISOLI², ALESSANDRA VALERIO¹

¹ Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia; ² Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Invecchiamento: una linea sottile tra fisiologia e patologia

In un contesto di progressivo invecchiamento della popolazione, in Italia e nei Paesi occidentali si assiste al costante incremento di condizioni patologiche correlate all'età. Tra queste, per le importanti implicazioni sulla qualità della vita individuale e sull'economia sanitaria, emerge la sindrome di fragilità dell'anziano. Si tratta di una condizione di aumentata vulnerabilità, a evoluzione progressiva, che espone l'individuo a decadimento funzionale e cognitivo, con ridotta indipendenza, aumentata necessità di assistenza e ospedalizzazione, oltre a maggior rischio di morte ^{1,2}. Particolarmente deleterio nell'evoluzione della sindrome è il declino fisico, che vede il suo substrato biologico nella condizione di sarcopenia ³ con perdita di massa e funzione muscolare ⁴. Lo stato nutrizionale influenza in maniera importante lo sviluppo di sarcopenia e fragilità fisica; in particolare, un corretto apporto proteico è essenziale per prevenire o limitare la progressione del deficit muscolare ⁵. È stato rilevato che la metà della popolazione anziana nei paesi sviluppati non si nutre in modo adeguato, e presenta frequentemente uno stato di denutrizione proteica ⁶. Di conseguenza, la sarcopenia risulta essere una patologia sempre più diffusa che suscita ampio interesse nel campo della gerontologia e della ricerca di base.

Ruolo dell'omeostasi mitocondriale nella salute del muscolo e nella sarcopenia dell'anziano

Di rilevanza centrale nella fisiopatologia della sarcopenia è la perdita di funzionalità mitocondriale. I mi-

tocondri sono importanti attori in numerose attività cellulari; in particolare, il loro ruolo nel rifornimento di substrati energetici li rende indispensabili per mantenere l'omeostasi cellulare. Il corretto funzionamento del sistema mitocondriale è affidato a sistemi di "controllo qualità" che prevedono un'equilibrata sinergia tra i processi di mitocondriogenesi (formazione di nuovi organelli funzionalmente attivi) e la mitofagia (demolizione degli organelli danneggiati). Il processo di mitocondriogenesi comprende meccanismi di replicazione del DNA mitocondriale (mtDNA) e di sintesi di proteine mitocondriali, oltre che di dinamica mitocondriale con fenomeni di fusione e fissione degli organelli stessi. Tali fenomeni contribuiscono alla funzionalità dei mitocondri nelle diverse condizioni. Si tratta, dunque, di un processo estremamente complesso, che necessita della cooperazione del genoma nucleare, che codifica per la maggior parte delle proteine mitocondriali, e del genoma mitocondriale, responsabile sia della sintesi del tRNA e rRNA mitocondriale sia delle proteine della catena respiratoria. Numerosi meccanismi di controllo della trascrizione genica sono coinvolti nella regolazione della mitocondriogenesi ⁷. Il principale regolatore di questa complessa catena di eventi è il coattivatore trascrizionale *proliferator-activated receptor γ coactivator 1α* (PGC-1α), che a sua volta attiva il *nuclear respiratory factor-1* (NRF1), responsabile dell'espressione di geni nucleari che codificano per elementi della catena respiratoria, di trasportatori mitocondriali e di proteine ribosomiali mitocondriali. Inoltre, NRF-1 regola l'espressione di *transcription factor A* (Tfam), elemento cruciale nel controllo della replicazione del mtDNA.

PAROLE CHIAVE

integrazione dietetica, aminoacidi, mitocondriogenesi, sarcopenia

CORRISPONDENZA

Enzo Nisoli

enzo.nisoli@unimi.it



L'attività del fattore trascrizionale PGC-1 α è indotta tramite deacetilazione da parte della sirtuina SIRT1 e tramite fosforilazione a opera di *AMP-activated protein kinase* (AMPK) in risposta a variazioni negli elementi nutritivi o alla deplezione di energia. AMPK funge anche da collegamento tra PGC-1 α e mTORC1 (o *mechanistic target of rapamycin complex 1*), un elemento chiave nella regolazione della sintesi proteica e della crescita cellulare in risposta ai nutrienti. Attraverso l'inibizione di TORC1, AMPK può promuovere la clearance dei mitocondri difettosi stimolando l'autofagia. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che i complessi processi di mitocondriogenesi sono modulati dall'ossido nitrico (*nitric oxide*, NO), un mediatore gassoso prodotto dall'enzima ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS)⁸. Abbiamo, inoltre, messo in luce il ruolo della via di segnale eNOS-NO-SIRT1-PGC-1 α nella regolazione dell'omeostasi mitocondriale in rapporto alla restrizione calorica o a specifici interventi nutrizionali^{9,6}. Questi risultati suggeriscono che l'attivazione delle vie di segnale costituite da NO, AMPK, SIRT1 e mTORC1 si inquadra in un complesso circuito di regolazione reciproca, non ancora completamente chiarito.

A questo punto è essenziale richiamare, come accennato in precedenza, le innumerevoli dimostrazioni che la disfunzione mitocondriale, che caratterizza i processi d'invecchiamento, oltre allo squilibrio energetico con ridotta produzione di ATP e aumento del rapporto AMP/ATP, provoca aumento dei radicali liberi o specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Fig. 1). Conseguente alla diminuita espressione di PGC-1 α si attiva la via di segnale del fattore nucleare NF- κ B coinvolta in ulteriore danno dell'attività mitocondriale¹⁰ e nell'innescare di processi di infiammazione cronica di basso grado caratteristici dell'invecchiamento. Inoltre, l'inibizione di mTORC1 stesso, conseguente alla ridotta espressione di PGC-1 α , si ripercuote negativamente sulla mitocondriogenesi oltre che sulla funzionalità dei mitocondri come suggerito poco sopra. La ridotta attivazione di mTORC1 determina una riduzione della sintesi proteica, oltre che dei lipidi e dei nucleotidi. In condizioni di senescenza cellulare e, più in generale, di invecchiamento (in particolare, nei miociti dei pazienti anziani sarcopenici e fragili) i processi di autofagia, normalmente deputati - come visto - all'eliminazione degli organelli malfunzionanti e produttori di ROS, sono deficitari¹¹. L'accumulo di mitocondri danneggiati in tale contesto di compromessa mitofagia promuove il rilascio extracitoplasmatico di molteplici sostanze (N-formil peptidi, cardiolipine) e frammenti di mtDNA, oltre che residui di

organelli danneggiati, che stimolano l'infiammazione. I livelli circolanti di mtDNA aumentano progressivamente con l'età e correlano con la quantità di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e TNF- α , normalmente presenti sia nel plasma che in diversi tessuti metabolicamente attivi, come il muscolo, dei soggetti anziani¹⁰.

Studi di espressione genica hanno mostrato che il coinvolgimento del deficit mitocondriale nei processi di invecchiamento è tessuto-specifico e particolarmente rilevante nei tessuti fortemente dipendenti dal metabolismo ossidativo, come cervello, cuore e muscolo scheletrico. Avendo natura post-mitotica, i miociti e i neuroni non possono eliminare gli organelli danneggiati nei processi di divisione cellulare; dunque, l'omeostasi di tali cellule dipende unicamente dai sistemi di "controllo qualità" dei mitocondri. Per tale motivo la compromissione del sistema di rinnovamento mitocondriale nel muscolo scheletrico, con conseguente deficit bioenergetico, stress ossidativo e danno al mtDNA, conduce alla perdita delle fibre muscolari e allo sviluppo di sarcopenia e fragilità (Fig. 1).

Strategie di intervento per la sarcopenia: il ruolo degli aminoacidi

Sulla base dei meccanismi patogenetici descritti, sono molteplici le strategie di intervento proposte, principalmente studiate in modelli animali e si possono classificare essenzialmente in strategie farmacologiche e strategie non farmacologiche. Tra gli approcci farmacologici si può ricordare l'attivazione di SIRT1 con composti denominati STACs (*Sirt1-activating compounds*), che esercitano il loro effetto tramite attivazione allosterica dell'attività deacetilasica di SIRT1¹². L'aumento di NAD⁺ ottenuto tramite la supplementazione di suoi precursori, quale il nicotinamide riboside, sembra una valida alternativa per promuovere la funzione della sirtuina¹³.

Altri interventi di tipo farmacologico sono stati ipotizzati per migliorare la disfunzione mitocondriale legata all'invecchiamento, come l'induzione selettiva del PGC-1 α nei diversi tessuti con ZLN005, l'inibizione dell'enzima GSK-3, che risulta nella promozione della mitocondriogenesi mediata dal PGC-1 α , tramite un composto noto come SB216763, oltre all'aumento dell'espressione di eNOS con composti a basso peso molecolare, come AVE3085, che inducono PGC-1 α e mitocondriogenesi⁶.

Tra gli interventi non farmacologici si è dimostrato che l'esercizio fisico, sia acuto che cronico, è in gra-

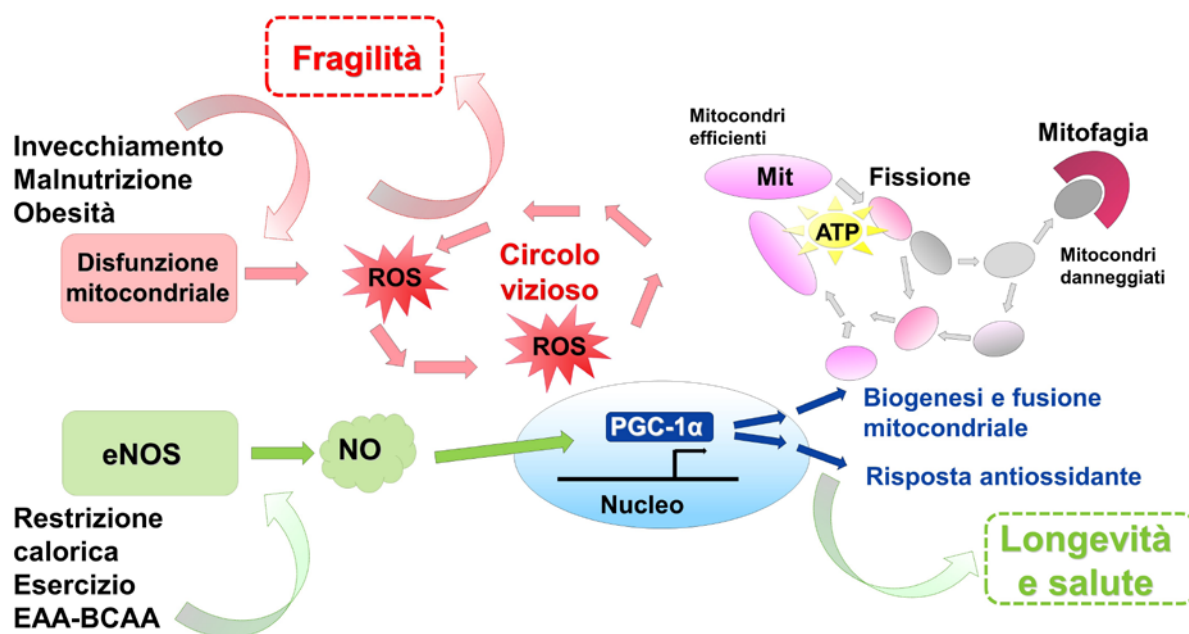


Figura 1. Effetti antiaging correlati al mantenimento di una equilibrata omeostasi mitocondriale. I processi di invecchiamento, in particolare quando associati a eccesso di introito calorico e inattività fisica e/o malnutrizione proteica, sono alla base della produzione di ROS e di fenomeni infiammatori che favoriscono le malattie croniche e l'insorgenza di sindrome di fragilità. Restrizione calorica, esercizio fisico e supplementazione dietetica con formule bilanciate di EAA-BCAA aumentano l'espressione e la funzione dell'enzima eNOS e la produzione di ossido nitrico (NO). La via di segnale coordinata da eNOS-NO-PGC-1 α favorisce il rinnovamento mitocondriale, con una efficiente produzione di energia sotto forma di ATP, e attiva la risposta endogena antiossidante. Questo processo adattativo promuove la sopravvivenza cellulare e prolunga la vita in condizioni di buona salute.

do di aumentare la mitocondriogenesi, migliorando le funzioni mitocondriali non solo nelle cellule muscolari ma anche in molti altri tipi cellulari ¹⁴. Analogamente, la restrizione calorica ha effetti positivi sul mantenimento e il ripristino delle funzioni mitocondriali e delle difese anti-ROS in molteplici tessuti, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo ⁶⁻⁹. Tuttavia, un regime di restrizione calorica protratto nel tempo richiede uno sforzo difficilmente sostenibile, oltre a essere controindicato nei soggetti anziani. Più recentemente si è, quindi, proposto un approccio di tipo sostitutivo con soluzioni dietetiche mima-digiuno, che sembra in grado di riscuotere una maggiore adesione da parte dei pazienti ¹⁵.

In questo contesto si inserisce l'uso di supplementazione dietetica con peculiari miscele aminoacidiche. È interessante, a questo proposito, ricordare che a partire dai lieviti fino ai topi è stata dimostrata l'efficacia di supplementi dietetici a base di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) leucina, isoleucina e valina. I BCAA sono aminoacidi essenziali (EAA),

che svolgono un ruolo fondamentale nella sintesi delle proteine, degli steroli, dei corpi chetonici e del glucosio. Essi costituiscono il 21% delle proteine corporee totali e il 35% degli EAA delle proteine muscolari. Inoltre, i BCAA liberi che rappresentano una piccola frazione dei BCAA totali, prevalentemente accumulati nei muscoli scheletrici, agiscono da regolatori metabolici e non solo come i componenti delle proteine. I BCAA assunti con la dieta vengono assorbiti a livello del digiuno prossimale e la maggior parte di essi raggiunge intatta la circolazione sistemica. Circa il 95-99% dei BCAA escreti viene riassorbito a livello renale. A differenza di quanto accade per gli altri aminoacidi, per i BCAA la maggior parte del catabolismo non avviene a livello epatico bensì a livello del muscolo scheletrico, del cervello e del tessuto adiposo bianco, e può produrre diversi prodotti finali, come l'aceti-CoA, alcuni intermedi del ciclo di Krebs, metaboliti come il β -idrossi- β -metilbutirrato e corpi chetonici. In particolare, la leucina è un aminoacido chetogenico, mentre la valina è un aminoacido glu-

coneogenico, mentre l'isoleucina è un aminoacido sia glucogenico che chetogenico. Poiché i muscoli non sono tessuti gluconeogenici, il 3-idrossi-butirrato (intermedio metabolico della valina) è in grado di migrare a livello epatico e renale dove può essere utilizzato come substrato per la produzione di glucosio. I BCAA possono essere utilizzati dal nostro organismo sia in senso catabolico che anabolico. Infatti, in condizioni di digiuno, glucagone, adrenalina, noradrenalina, cortisolo e ormone della crescita aumentano l'utilizzo cellulare dei BCAA in senso catabolico, ovvero promuovendone l'ossidazione per produrre ATP. Al contrario, alti livelli di BCAA circolanti promuovono la sintesi proteica e la crescita cellulare ¹⁶. Tra i meccanismi coinvolti negli effetti conseguenti all'assunzione di BCAA gioca certamente un ruolo importante il sistema di segnale mTORC1. In questo senso, sembra di particolare rilievo la nostra osservazione che la supplementazione con una specifica miscela di aminoacidi essenziali, arricchita in BCAA (BCAA-enriched mixture, BCAAem), è in grado di stimolare l'attività di mTORC1, promuovendo l'espressione di eNOS e la produzione di NO, oltre che l'espressione di PGC-1 α e l'attivazione di SIRT1 e favorendo la mitocondriogenesi in cellule muscolari (cardiache e scheletriche) e nel muscolo di topi di età avanzata ¹⁷. Abbiamo dimostrato che il silenziamento genico di eNOS riduce la capacità della miscela di attivare mTORC1 in vitro e che la supplementazione dietetica con BCAAem non è in grado di attivare mTORC1 nei eNOS knockout. Questo suggerisce, dunque, la presenza di un meccanismo di feedback positivo tra eNOS e mTORC1 alla base degli effetti della miscela BCAAem. Di particolare interesse l'osservazione che la miscela è in grado di ridurre nei tessuti muscolari la quantità di ROS accumulati con l'età, attraverso l'aumentata espressione delle proteine coinvolte nel sistema di difesa dai radicali liberi, come SOD1, SOD2, catalasi e GPx1 ¹⁷. Ne consegue che la supplementazione con EAA-BCAA mima i meccanismi operati da CR ed esercizio, esercitando un analogo effetto anti-aging (Fig. 1).

Le azioni benefiche dei BCAA e, più in generale, degli EAA si esplicano su un ampio spettro di tessuti e sistemi, migliorando le funzioni immunitarie ¹¹, l'omeostasi del glucosio e la sensibilità all'insulina ¹¹, le funzioni cardiaca e renale nei pazienti diabetici, il processo di guarigione dalle ferite, le funzioni cognitive ⁶. In particolare, a livello muscolare i BCAA consentono il mantenimento della dimensione delle fibre con miglioramento dell'atrofia muscolare, determinando un generale effetto positivo sulle prestazioni fisiche in

termini di resistenza e coordinazione ⁶. Con l'aumentare dell'età si ha una variazione della composizione corporea, con aumento della massa grassa totale e diminuzione a volte molto marcata della massa muscolare e ossea. Come visto, la perdita di massa muscolare, con compromissione nella quantità e qualità delle proteine contrattili, contribuisce a disabilità e fragilità, perdita delle attività e competenze funzionali quotidiane e aumento del rischio di caduta e frattura ¹⁸. La muscolatura degli anziani, soprattutto sarcopenici, presenta una condizione di sbilanciamento tra sintesi e catabolismo proteico che sfocia in uno stato di resistenza anabolica ¹⁹. La capacità di sintesi proteica (misurata in g/kg peso corporeo/giorno) diminuisce drasticamente con l'età, passando da 17,4 nei neonati a 6,9 nei bambini a 3 negli adulti, fino a raggiungere un valore pari a 1,9 negli anziani ¹⁶. Analogamente con l'età aumenta anche il catabolismo proteico ¹⁸. In condizioni fisiologiche, la quantità di proteine consumate normalmente dai soggetti giovani (20-25 g, composti da 8-9 g di EAA con 2,5-3,5 g di leucina) è sufficiente a stimolare in modo massimale la sintesi proteica nei muscoli. Al contrario, nei soggetti anziani, in cui per diverse ragioni l'assunzione giornaliera di proteine è normalmente deficitaria (difficoltà di digestione e assorbimento della carne, difettosa masticazione, ridotto assorbimento intestinale e cospicue modificazioni del microbioma intestinale) e soprattutto negli anziani sarcopenici e fragili, le proteine introdotte con la dieta non sono in grado di stimolare in maniera massimale la sintesi proteica muscolare, portando a una progressiva atrofia muscolare. Due possibili meccanismi che contribuiscono alla resistenza anabolica del muscolo di soggetti anziani sono rappresentati da un graduale declino nell'attività fisica e dalla condizione di infiammazione sistemica di basso grado ²⁰. La supplementazione nutrizionale cronica con specifiche miscele di EAA promuove un'inversione di questi processi degenerativi, determinando un passaggio dai processi catabolici ai processi anabolici a livello muscolare. Ciò comporta un generale aumento della massa magra accompagnato dal miglioramento della funzionalità muscolare e da un aumento dell'insulino-sensibilità in soggetti anziani sarcopenici ¹⁸. Combinazioni bilanciate e specificamente studiate di EAA-BCAA, in particolare, agiscono favorevolmente sulla massa muscolare in condizioni di immobilità o di invecchiamento, sia tramite la stimolazione della sintesi proteica e la riduzione della proteolisi, ma anche e più specificamente tramite l'induzione della mitocondriogenesi con aumento della funzionalità mitocondria-

le, della produzione di energia sotto forma di ATP, di enzimi anti-ROS. Nell'insieme queste azioni sono alla base della marcata riduzione del danno ossidativo e dei processi infiammatori muscolari e sistemici. Assai rilevante sarà definire dosi e tempi di somministrazione di EAA-BCAA nelle diverse condizioni cliniche. Nell'uomo la richiesta di BCAA si attesta tra il 10,3% e il 22% degli aminoacidi totali assunti con la dieta, al fine di consentire il mantenimento della proteostasi. A oggi la dose giornaliera raccomandata di BCAA equivale a 19 mg/kg peso corporeo di isoleucina, 42 mg/kg peso corporeo di leucina e di 24 mg/kg peso corporeo di valina. Nonostante ciò, va detto che comunque non si riscontrano effetti collaterali con un'assunzione di BCAA fino a dosi di 9,75 g/giorno¹⁶. Gli studi clinici suggeriscono che i soggetti sarcopenici assumano un apporto giornaliero di 1-1,2 g/kg di peso corporeo di proteine e svolgano una regolare attività di resistenza per il mantenimento della massa e forza muscolare. In particolare, i soggetti anziani dovrebbero assumere proteine ricche in leucina in dosi pari a 0,4 g/kg di peso corporeo per pasto¹⁹. La supplementazione di questi pazienti con miscele aminoacidiche specifiche facilita, dunque, il raggiungimento dei valori consigliati e promuove l'attivazione delle vie di segnale che aumentano la funzionalità mitocondriale e la produzione di energia cellulare. In questo senso gli aminoacidi sono dei veri e propri modulatori metabolici che migliorano la salute delle cellule invecchiate.

Invecchiamento: un processo ancora definire

Lo studio dell'invecchiamento affascina l'uomo da sempre e numerosi gruppi di ricerca hanno deciso di investire in questo campo la loro attività, con l'obiettivo non solo di svelare i complessi meccanismi coinvolti, ma anche di scoprire nuovi possibili approcci terapeutici mirati al mantenimento e al miglioramento del declino fisico e cognitivo. Tuttavia, molti sono gli aspetti irrisolti: 1) come si possono conciliare longevità e salute; 2) quali sono gli approcci che consentono il mantenimento delle funzioni cognitive e fisiche durante il corso della vita; 3) quali sono i mediatori dell'omeostasi energetica sistemica; 4) quali sono le differenze di sesso dei meccanismi implicati nella regolazione della bioenergetica cellulare e nella capacità metabolica dei mitocondri²¹ e, quindi, quali differenze di trattamento tra uomo e donna. Al di là di queste questioni che restano aperte, la supplementazione dietetica con gli aminoacidi si è dimostrata oltre che assai ben tollerata e sicura, particolarmente efficace nel promuovere il metabolismo mitocondriale e la regolazione dell'espressione genica non solo a livello muscolare, promuovendo miglioramenti nei processi infiammatori e immunitari, di recupero di funzione lesa e di riparazione delle ferite.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato supportato da Fondazione Cariplo, grant n. 2016-1006.

BIBLIOGRAFIA

- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in older people*. Lancet 2013;381:752-62.
- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. *Frailty in older persons*. Clin Geriatr Med 2017;33:293-303.
- Landi F, Calvani R, Cesari M, et al. *Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty*. Clin Geriatr Med 2015;31:367-74.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. Age Ageing 2019;48:16-31.
- Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, et al. *Nutrition, frailty, and sarcopenia*. Aging Clin Exp Res 2017;29:43-8.
- Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. *Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and health-span: an evolutionary perspective*. Aging (Albany NY) 2011;3:464-78.
- Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. *Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis*. Trends Endocrinol Metab 2012;23:459-66.
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. *Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide*. Science 2003;299:896-9.
- Nisoli E, Tonello C, Cozzi V, et al. *Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS*. Science 2005;310:314-7.
- Picca A, Calvani R, Bossola M, et al. *Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia*. Biol Chem 2018;399:421-36.
- 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 2017;12(27).
- Schultz MB, Rinaldi C, Lu Y, et al. *Molecular and cellular characterization of SIRT1 allosteric activators*. In: *Protein acetylation*. New York: Humana 2019, pp. 133-149.
- Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. *The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet induced obesity*. Cell Metab 2012;15:838-47.
- Nisoli E, Valerio A. *Healthspan and longevity in mammals: a family game for cellular organelles?* Curr Pharm Des 2014;20:5663-70.
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M. *Impact of intermittent fasting on health and disease processes* HHS Public Access. Ageing Res Rev 2017;39:46-58.
- Bifari F, Nisoli E. *Branched-chain amino acids differently modu-*

- late catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view.* Br J Pharmacol 2017;174:1366-77.
- ¹⁷ 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 2010;12:362-72.
- ¹⁸ Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. *Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia.* Am J Cardiol 2008;101:S69-S77.
- ¹⁹ Shad BJ, Thompson JL, Breen L. *Does the muscle protein synthetic response to exercise and amino acid-based nutrition diminish with advancing age? A systematic review.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2016;311:803-17.
- ²⁰ Cholewa JM, Dardevet D, Lima-Soares F, et al. *Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response.* Amino Acids 2017;49:811-20.
- ²¹ Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, et al. *Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies.* Clin Sci 2017;131:803-22.

Le condizioni di fragilità in riabilitazione clinica

Integrazione della supplementazione con aminoacidi essenziali con il trattamento riabilitativo in pazienti con esiti di frattura di femore da osteoporosi

CARLO CISARI^{1,2}, ALESSANDRO DE SIRE², MARCO INVERNIZZI²

¹ SC Medicina Fisica e Riabilitativa, AOU Maggiore della Carità, Novara; ² Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Quelle di femore da fragilità sono le fratture che richiedono più frequentemente un ricovero ospedaliero ¹, con un alto rischio di mortalità (sino al 33% a 1 anno) ² e significative limitazioni funzionali e dell'indipendenza nelle attività di vita quotidiana ³.

La sarcopenia ha elevata prevalenza nei pazienti con frattura di femore con importanti implicazioni in termini di disabilità e recupero funzionale ⁵ ed è caratterizzata da una diminuzione della massa muscolare con un concomitante deficit di forza e performance fisica ⁴. Anche la malnutrizione in generale è riconosciuta come prevalente (40-80%) nei pazienti ospedalizzati per frattura di femore, risultando un elemento fortemente predittivo di esiti funzionali negativi ⁶.

L'esercizio fisico è cruciale nella riabilitazione dei pazienti fratturati di femore così come una supplementazione adeguata con micronutrienti, in particolare gli aminoacidi, che sembra avere un ruolo chiave sul metabolismo muscolare e sulla performance in soggetti anziani ⁷.

È stato recentemente dimostrato che l'esercizio fisico associato ad un'integrazione con proteine e/o creatina ⁸ o con aminoacidi essenziali, proteine del siero del latte e vitamina D ⁹ può indurre miglioramenti significativi in termini di forza e performance muscolare in pazienti anziani sarcopenici. Al contrario di una precedente meta-analisi in cui si affermava, invece, che l'abbinamento dell'integrazione proteica a esercizi di rinforzo muscolare e di resistenza sembrava non aumentare massa e forza muscolare nell'anziano ¹⁰.

Pertanto, per concretizzare gli studi in ambito riabi-

litativo in questi pazienti, il nostro gruppo di studio ha deciso di condurre un *pilot randomized controlled study* ¹¹ con l'obiettivo di valutare l'impatto sulla performance fisica e funzionale in pazienti con frattura di femore da fragilità di un protocollo riabilitativo di 2 mesi abbinato sempre a una consulenza dietetica, con o senza l'integrazione di aminoacidi essenziali.

Sono stati reclutati pazienti con frattura osteoporotica di femore, sottoposti a protesi d'anca, di entrambi i sessi, di età superiore ai 65 anni, afferenti all'Ambulatorio Osteoporosi della S.C. Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara. I pazienti sono stati arruolati un mese dopo l'intervento chirurgico in modo da consentire la stabilizzazione del quadro clinico ed evitare effetti confondenti a ciò riportabili. Tutti i pazienti sono stati assegnati in modo casuale ad uno dei due bracci di trattamento (gruppo A e gruppo B) utilizzando uno schema di randomizzazione generato da un software con un'allocazione 1:1, senza blocchi.

I pazienti del gruppo A sono stati trattati per 2 mesi con una supplementazione di aminoacidi essenziali (Aminotrofic®, Errekappa Euroterapici, Milano, Italia) 2 bustine da 4 g al giorno (1.250 mg di L-leucina, 650 mg di L-lisina, 625 mg di L-isoleucina, 625 mg di L-valina, 350 mg di L-treonina, 150 mg di L-cistina, 150 mg di L-istidina, 100 mg di L-fenilalanina, 50 mg di L-metionina, 30 mg di L-tirosina, 20 mg di L-triptofano, 0,15 mg di vitamina B6 e 0,15 mg di vitamina B1). Al basale (T0), i pazienti del gruppo A hanno

PAROLE CHIAVE

aminoacidi essenziali, frattura di femore da osteoporosi

CORRISPONDENZA

Carlo Cisari

cisari50@gmail.com



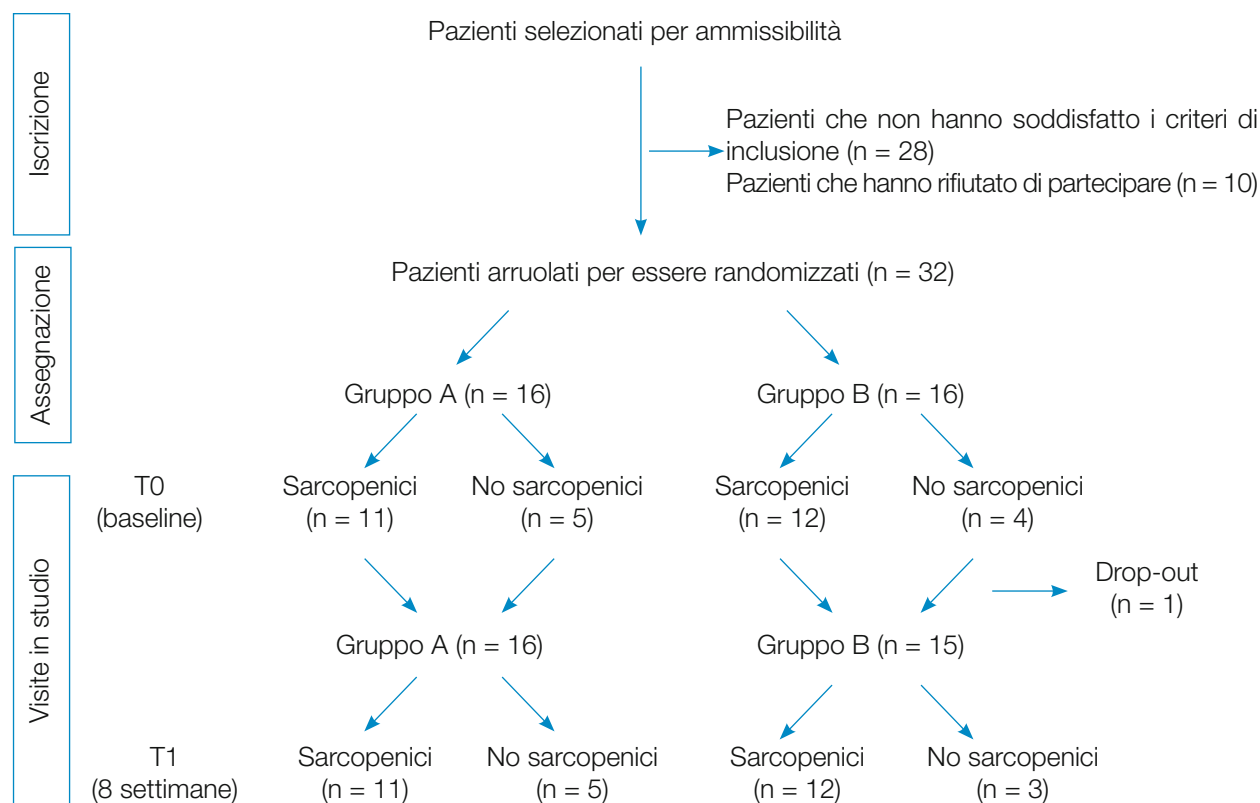


Figura 1. Flow-chart dello studio.

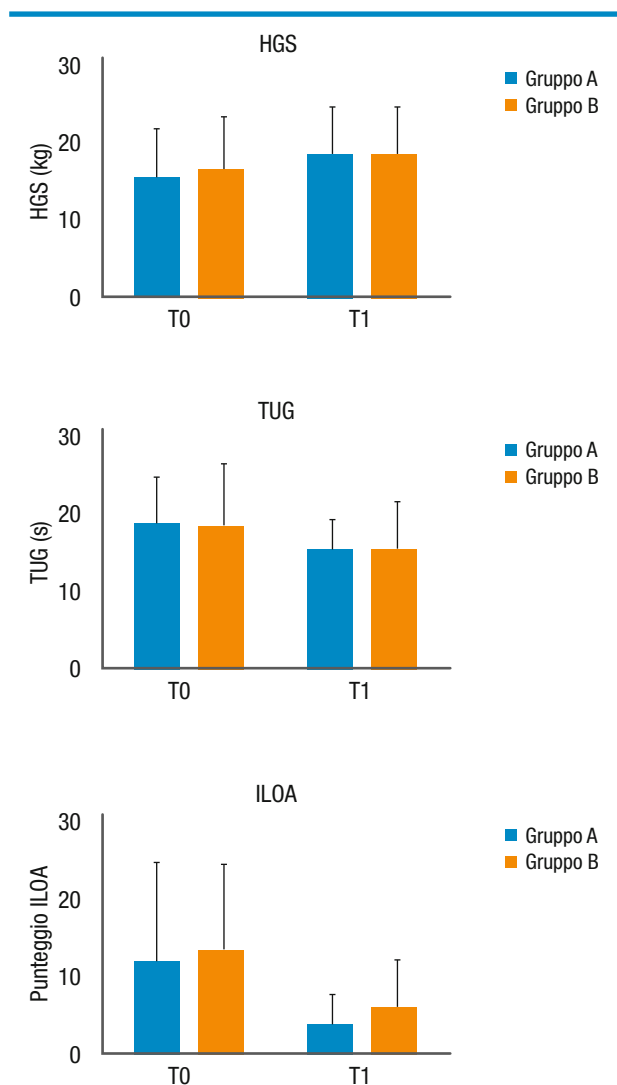
ricevuto un contenitore con 14 bustine di Aminotrofic® che rappresentano una settimana intera di trattamento. Ogni settimana, durante l'intero periodo di studio, i pazienti del gruppo A hanno restituito il contenitore e sono stati riforniti con un altro completo. La *compliance* alla supplementazione aminoacidica è stata valutata anche attraverso il numero di bustine restituite ogni settimana. I pazienti del gruppo A non hanno assunto altro integratore alimentare. Inoltre, i pazienti del gruppo A hanno eseguito un concomitante programma riabilitativo di esercizi, consistente in 5 sedute da 40 minuti ciascuna alla settimana per due settimane con la supervisione di un fisioterapista esperto e hanno ricevuto un *counseling* dietetico previa valutazione specialistica.

I pazienti del gruppo B, invece, hanno eseguito lo stesso programma riabilitativo di esercizio fisico del gruppo A e hanno ricevuto solo il *counseling* dietetico, senza la supplementazione di aminoacidi essenziali. Il protocollo riabilitativo, eseguito da entrambi i gruppi, era strutturato in serie di esercizi con obiettivi diversi: condizionamento cardio-respiratorio, agilità,

forza e resistenza neuro-muscolare. Ciò in base alle indicazioni della letteratura per soggetti in condizioni croniche clinicamente significative o con limitazioni funzionali¹². La prima fase di ogni sessione consisteva in 15 minuti di allenamento aerobico; la seconda in 10 minuti di rafforzamento e stretching degli arti superiori e inferiori, in piedi seduti o sdraiati (in base alle singole capacità) e la quarta fase in 10 minuti di esercizi per la stabilità e l'equilibrio. Ogni sessione era programmata su 35-40 minuti ed è stata eseguita con la supervisione di un fisioterapista esperto. Dopo queste prime due settimane di programma riabilitativo di esercizio fisico, tutti i partecipanti hanno eseguito un protocollo di esercizi domiciliari fino alla fine del periodo di studio, dopo 2 mesi (T1).

Il diagramma di flusso dello studio è ripreso nella Figura 1.

Al baseline (T0), abbiamo valutato le caratteristiche demografiche e antropometriche, la valutazione cognitiva, utilizzando il *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), le comorbidità, utilizzando la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) e lo *skeletal*



HGS: handgrip strength test; TUG: Timed Up and Go; ILOA: Iowa Level of Assistance Scale.

Figura 2. Differenze negli outcome primari dopo l'intervento (T1-T0) in entrambi i gruppi.

muscle mass index (SMI), espresso come rapporto tra *skeletal muscle mass* (SM) e altezza.

Questo indice è stato ottenuto, secondo l'equazione di Janssen¹³, attraverso l'analisi di bioimpedenziometria (BIA, *bioelectrical impedance analysis*), ottenuta con macchinario BIA 101 *Anniversary Sport Edition-ASE-Akern Srl*, Firenze, Italia.

Abbiamo valutato come outcome primari dello studio: la forza muscolare appendicolare, misurata con

Hand Grip Strength Test (HGS), (dinamometro Jamar Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL), considerando il valore massimo (in chilogrammi) di tre misurazioni consecutive dell'arto dominante superiore (con una pausa di 1 minuto dopo ogni misurazione); performance fisica e stabilità usando il *Timed Up and Go test* (TUG); il livello di necessità di assistenza nelle ADL, misurato dalla Iowa *Level of Assistance scale* (ILOA).

Gli outcome secondari erano: valutazione nutrizionale, con quantificazione dell'apporto calorico giornaliero e dell'assunzione giornaliera di proteine, studio della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL, *health-related quality of life*), utilizzando la forma breve composta di 12-item: Short Form Health Survey (SF-12), con le sue due componenti: *Physical* (PCS) and *Mental Health Composite Scores* (MCS). Tutte le misure di outcome sono state valutate al baseline (T0) e dopo due mesi di trattamento (T1).

I pazienti di entrambi i gruppi erano poi stati divisi in pazienti sarcopenici e non sarcopenici, secondo i criteri di Janssen¹⁴, riportati dall'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)⁴. Pertanto, abbiamo considerato come sarcopenici uomini con un SMI $\leq 8,51 \text{ kg/m}^2$ e donne con un SMI $\leq 5,75 \text{ kg/m}^2$ ¹⁴. L'analisi dei dati è stata eseguita confrontando tra loro l'intero gruppo A e B e i pazienti sarcopenici e non sarcopenici di entrambi i gruppi, come illustrato dalla flow-chart nella Figura 1.

Dei 32 pazienti con frattura dell'anca valutati (età media $79,0 \pm 7,8$ anni), 16 (età media $80,33 \pm 6,72$ anni) sono stati assegnati nel gruppo A e 16 (età media $77,65 \pm 8,40$ anni) nel gruppo B.

Non abbiamo riscontrato differenze statistiche tra i gruppi in termini di età, indice di massa corporea (BMI), sesso, stato mentale, comorbidità, ASMMI e prevalenza di pazienti sarcopenici.

La prevalenza dei pazienti sarcopenici era del 68,8% nel gruppo A e del 75,0% nel gruppo B e la prevalenza di sarcopenia nel campione intero era del 71,9%. Un paziente non sarcopenico assegnato al gruppo B si è ritirato tra le due valutazioni.

Secondo i criteri EWGSOP⁴, è stata riscontrata una prevalenza del 71,9% della sarcopenia nell'intera coorte di questo studio. Questa prevalenza è più alta rispetto alle segnalazioni in letteratura, e in particolare uno studio recente ha riportato una prevalenza del 58% in una coorte di pazienti con frattura dell'anca⁵. Tuttavia mancano ancora dati attendibili sul reale impatto della sarcopenia in soggetti affetti da questa condizione, quindi sono necessarie ulteriori evidenze da parte di studi prospettici più ampi.

Risultati e discussione

Tutti i pazienti in entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutte le misure di outcome primario (HGS, TUG, ILOA) tra T0 e T1 ($p < 0,017$) (Fig. 2 per ulteriori dettagli).

Invece non si sono evidenziate differenze statisticamente significative paragonando i due gruppi nella loro globalità.

Molto interessante si è dimostrato il paragone tra il sottogruppi di pazienti sarcopenici supplementati e quelli non supplementati.

I pazienti sarcopenici nel gruppo A ($n = 11$) hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto a quelli del gruppo B in tutti gli esiti primari (HGS, TUG, ILOA) a T1 ($p < 0,017$) (Fig. 3).

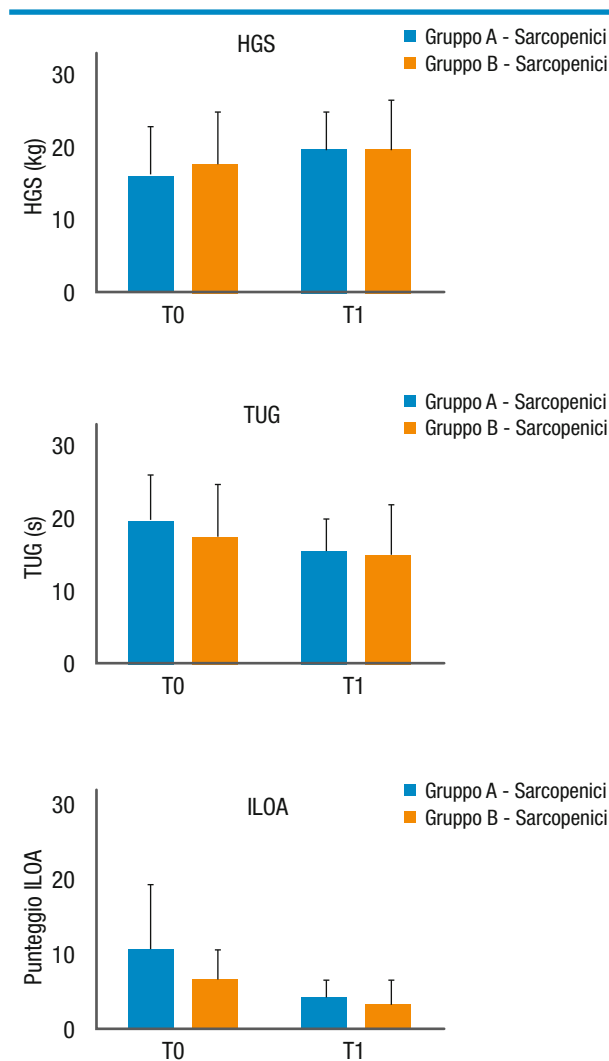
Nei pazienti non sarcopenici non abbiamo riscontrato differenze tra i gruppi in tutti gli outcome primari.

In questo studio abbiamo quindi rilevato:

- che un approccio riabilitativo e nutrizionale multidisciplinare di due mesi a partire da un mese dopo la frattura di femore da fragilità è in grado di apportare miglioramenti significativi in termini di forza e performance muscolare, riducendo la disabilità in tutti i pazienti.
- nei pazienti sarcopenici, la supplementazione di aminoacidi è in grado di determinare miglioramenti ulteriori rispetto alla sola consulenza nutrizionale con incrementi significativi in tutte le misure di outcome primarie (HGS, TUG, ILOA) a T1 ($p < 0,017$).
- la consulenza dietologica è in grado di modificare l'assunzione calorica e proteica nella dieta giornaliera in entrambi i gruppi, a testimonianza della sua importanza in tutti questi pazienti.

In letteratura, è stata sottolineata la necessità di un approccio terapeutico multidisciplinare che includesse sia interventi nutrizionali che riabilitativi per affrontare meglio una sindrome complessa e multifattoriale come la frattura osteoporotica d'anca, complicata da fattori motori e, sovente, da comorbidità plurime. Tuttavia, ad oggi, il numero di studi e l'eterogeneità delle popolazioni anziane e dei protocolli interventistici ostacolano l'evidenza generale di interventi nutrizionali e riabilitativi combinati in questi pazienti.

Il limite principale dello studio condotto dal nostro gruppo di ricerca ¹¹ è la bassa dimensione del campione; tuttavia, considerando i pochi documenti che affrontano il problema in letteratura, questo pilot study potrebbe essere il punto di partenza per uno studio su una popolazione più ampia in modo da indagare l'impatto della supplementazione con aminoacidi sulla



HGS: handgrip strength test; TUG: Timed Up and Go; ILOA: Iowa Level of Assistance Scale.

Figura 3. Differenze negli outcome primari dopo l'intervento (T1-T0) nei pazienti sarcopenici in entrambi i gruppi.

performance e sulla HRQoL di pazienti con frattura di femore trattati chirurgicamente.

Considerando l'incremento della longevità della popolazione mondiale, l'invecchiamento in buona salute è uno dei principali obiettivi nel prossimo futuro al fine di prevenire la disabilità e migliorare la qualità della vita quotidiana il più a lungo possibile. La sarcopenia e la frattura d'anca sono due condizioni complesse e multifattoriali tipiche dell'anziano che condividono diversi meccanismi fisiopatologici. La loro frequenza e

la notevole incidenza sulla mortalità e sulla disabilità residua rendono oltremodo necessari ulteriori studi a supporto.

Conclusioni

Nel pilot randomized controlled trial condotto dal nostro gruppo di studio ¹¹ è stato dimostrato come la supplementazione amminoacidica con Aminotrofic® associata a un programma riabilitativo protratta per un

periodo di due mesi può portare a miglioramenti funzionali statisticamente significativi nei soggetti sarcopenici con esiti di frattura di femore, suggerendo una maggiore efficacia di questo intervento integrato in questa tipologia di pazienti.

Conflitto di interessi

Carlo Cisari dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Pfizer, Errekappa. Alessandro De Sire e Marco Invernizzi dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. *The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study*. Arthritis Res Ther 2010;12:R226.
- ² Roche J, Wenn RT, Sahota O, et al. *Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study*. BMJ 2005;331(7529):1374.
- ³ Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, et al. *Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged*. Am J Epidemiol 2003;157:1023-31.
- ⁴ Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. () *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people*. Age Ageing 2010;39:412-23.
- ⁵ Di Monaco M, Castiglioni C, Valerio F, et al. *Appendicular lean mass does not mediate the significant association between vitamin D status and functional outcome in hip-fracture women*. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:271-6.
- ⁶ Fiatarone Singh MA. *Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014;17:12-24.
- ⁷ Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, et al. *Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review*. J Nutr Health Aging 2017;21:527-38.
- ⁸ Collins J, Longhurst G, Roschel H, et al. *Resistance training and co-supplementation with creatine and protein in older subjects with frailty*. J Frailty Aging 2016;5:126-34.
- ⁹ Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, et al. *Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly*. Am J Clin Nutr 2016;103:830-40.
- ¹⁰ Finger D, Goltz FR, Umpierre D, et al. *Effects of protein supplementation in older adults undergoing resistance training: a systematic review and meta-analysis*. Sports Med 2015;45:245-55.
- ¹¹ Invernizzi M, de Sire A, D'Andrea F, et al. *Effects of essential amino acid supplementation and rehabilitation on functioning in hip fracture patients: a pilot randomized controlled trial*. Aging Clin Exp Res 2018 Dec 11.
- ¹² Pescatello LS. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 9th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins 2014.
- ¹³ Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. *Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis*. J Appl Physiol (1985) 2000;89:465-71.
- ¹⁴ Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. *Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability*. J Am Geriatr Soc 2002;50:889-96.

Fragilità e sarcopenia: integrazione con aminoacidi essenziali

PAOLO ORLANDONI

Responsabile UOSD Nutrizione Clinica IRCCS-INRCA, Ancona

Con il crescente invecchiamento della popolazione, gli obiettivi della ricerca nel campo geriatrico necessariamente stanno cambiando e sono sempre di più orientati verso l'individuazione di interventi e misure che possano garantire il mantenimento delle buone condizioni di salute in età avanzata. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha coniato il termine "invecchiamento attivo" per definire il "processo in grado di sviluppare e mantenere le capacità funzionali, fisiche e mentali, che consentono uno stato di benessere in età avanzata" ¹.

L'obiettivo principale della ricerca è, quindi, quello di poter contrastare la naturale tendenza alla riduzione dei meccanismi omeostatici, con la conseguente graduale perdita delle riserve fisiologiche, soprattutto nelle condizioni in cui tale processo avviene in maniera accelerata e patologica, ovvero quando si verifica quella condizione definita di "Fragilità". La fragilità fisica è una condizione particolarmente temuta in età avanzata in quanto aumenta notevolmente la vulnerabilità dei soggetti, incrementa il rischio di outcome negativi, di perdita di autonomia e di morte ². I sistemi principalmente coinvolti nel percorso di sviluppo della fragilità sono il sistema nervoso centrale, il sistema endocrino, il sistema immunitario e quello muscolo scheletrico. La perdita di massa e forza muscolare, chiamata Sarcopenia, rappresenta l'aspetto cruciale della fragilità, per le conseguenze disabilitanti a essa legate. La fragilità e la sarcopenia, entrambe responsabili di un progressivo peggioramento dello stato di salute e dell'insorgenza di uno stato di disabilità, possono essere considerate due facce della stessa moneta, per i vari aspetti che hanno in comune: un'elevata prevalenza nel soggetto anziano, il fatto di essere associate a un peggioramento dello stato di salute e di essere, entrambe, potenzialmente reversibili ³.

La **fragilità** fisica è definita come "sindrome medica dovuta a molteplici e concomitanti cause, caratterizzata da diminuzione della forza e della resistenza e da una ridotta funzione fisiologica, che aumenta la vulnerabilità di un individuo, con conseguente rischio di sviluppo di una maggiore dipendenza e/o di morte" ³; la mancanza di un modello di studio univoco per la Fragilità è alla base dei dati contrastanti in termini di prevalenza e incidenza, riportati negli studi epidemiologici degli ultimi 20 anni.

Il modello biologico conosciuto come *Cardiovascular Health Study* – CHS – basa la diagnosi della fragilità sull'osservanza di cinque variabili quali: perdita di peso, stanchezza, basso consumo energetico, lentezza e debolezza. Le ricerche effettuate utilizzando la scala CHS hanno mostrato che la prevalenza della fragilità tra gli anziani statunitensi *non istituzionalizzati* va dal 7 al 12% e che tale prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età, passando dal 3.9% negli anziani d'età tra 65 e 74 anni, al 25% negli anziani over 85. La prevalenza della fragilità è superiore tra le donne che tra gli uomini (8% vs 5%) e, per ciò che concerne l'Europa, è più frequente nei paesi del Sud rispetto a quelli nordici ⁴. Il metodo proposto da Fried et al. per la diagnosi clinica di fragilità, si basa su 5 criteri fenotipici: 1) perdita involontaria di peso; 2) affaticamento eccessivo; 3) ridotta attività fisica; 4) riduzione della velocità di cammino; 5) riduzione della forza muscolare della mano ⁵ (Fig. 1). La presenza di uno o due criteri identifica uno stato di prefragilità, mentre la copresenza di tre o più criteri identifica uno stato di fragilità. Un altro modello di studio della Fragilità, basato sulla azione combinata di più deficit funzionali, è l'indice di rischio di fragilità (IF), proposto da Rockwood et al; tale modello prevede la misurazione di vari deficit età correlati - disabilità, ma-

PAROLE CHIAVE

fragilità, sarcopenia, aminoacidi essenziali

CORRISPONDENZA

Paolo Orlandoni

p.orlandoni@inrca.it

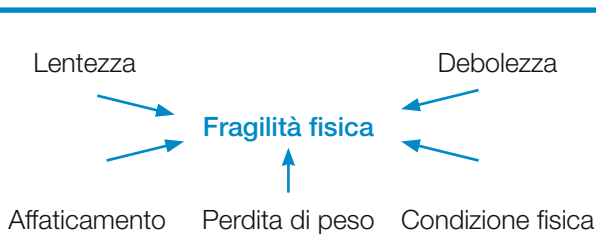


Figura 1. Diagnosi clinica della fragilità.

lattia, compromissione fisica e cognitiva, rischio psico-sociale, cadute, delirium e incontinenza urinaria - con specifiche scale di valutazione ⁶. Entrambi i metodi, tuttavia, non sono in grado di diagnosticare la condizione clinica di passaggio da uno stato di salute, o di prefragilità, a uno di fragilità.

Nella pratica clinica, poiché l'infiammazione di basso grado o "inflammaging" è considerata alla base dei processi fisio-patologici della fragilità, i marker biologici dell'infiammazione (PCR, IL6, TNF α) sono utilizzati per la diagnosi e la valutazione del grado di fragilità. Aumentati livelli di IL6 e TNF α sono riscontrabili anche in uno dei più importanti componenti dello stato di fragilità, la diminuzione della massa muscolare; tuttavia la loro aspecificità non ne consente l'uso per la valutazione della progressione né dello stato di fragilità, né di quello di sarcopenia ⁷. In ambito scientifico e clinico si va, comunque, sempre di più affermando la convinzione che la fragilità sia una condizione da interpretare e trattare secondo un modello multidimensionale, a strati sovrapposti, come una condizione in cui i domini genetico, biologico, funzionale, cognitivo, psicologico e socio-economico, interagiscono tra loro nel contesto clinico (multimorbilità) e terapeutico (politerapia). La sarcopenia, come già detto, oggi viene ritenuta un vero e proprio substrato biologico della fragilità fisica; il termine **sarcopenia** (dal greco "sarc" carne ed "epe-mia" mancanza) fu introdotto nel 1997 da Rosenberg per descrivere quello che lo scienziato definì come il più drammatico e impattante declino età correlato: la perdita della massa magra o massa muscolare. Nel 2010, il gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia nell'anziano *European Working Group on Sarcopenia in Older people* (EWGSOP) definì la sarcopenia come una sindrome clinica caratterizzata dalla progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e di funzionalità muscolare associata a elevato rischio di esiti avversi come disabilità fisica, peggioramento della qualità della vita e morte ⁸. Il criterio per la diagnosi di sarcopenia, definito dall'EWGSOP, prevede la

copresenza di tre dei seguenti requisiti: ridotta massa muscolare, da valutare con la bio-impedenziometria (BIA) e la densitometria a raggi X (DEXA), ridotta forza muscolare, da valutare attraverso il test della forza di contrazione della mano mediante dinamometro (*hand grip*) e, infine, ridotta funzionalità muscolare, che viene valutata tramite lo *short physical performance battery* (SPPB), l'*usual gait speed* e il *6-mini walk test*.

La perdita di massa muscolare tipicamente inizia nella quinta decade di vita e procede con una velocità di calo di 0,8% per anno. Sebbene la perdita della massa muscolare sia dovuta al processo d'invecchiamento in sé, anch'essa è fortemente correlata alla predisposizione genetica, ai fattori ambientali tra i quali, in primis, mancata o insufficiente attività fisica e una dieta inadeguata, alla presenza delle malattie croniche e a polifarmacoterapia. Secondo una recente review, la prevalenza della sarcopenia, nella popolazione europea, risulta compresa tra il 7,5% (soggetti anziani in comunità) e il 77,6% (pazienti in ambito riabilitativo/di convalescenza) ⁹.

Prevenzione e trattamento della fragilità e sarcopenia

Nel rapporto sull'invecchiamento e salute, che l'OMS pubblicò nel 2015, viene evidenziato che l'impegno costante nell'attività fisica e il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale rappresentano i due elementi chiave per la salvaguardia delle capacità funzionali in età avanzata; tali pratiche vanno, pertanto, considerate essenziali nella prevenzione e nel trattamento sia della Fragilità che della Sarcopenia. Di fatto, a oggi, non sono state individuate terapie farmacologiche specifiche per il trattamento delle due condizioni ma, anzi, alcuni studi hanno individuato proprio nella polifarmacoterapia uno dei maggiori fattori di rischio per la fragilità.

L'attività fisica risulta determinante in quanto negli anziani il potenziale anabolico indotto dalla contrazione muscolare esiste ancora e può essere utilizzato per mantenere una sufficiente massa magra. Per quanto riguarda il muscolo scheletrico, l'esercizio mitiga diversi effetti deleteri dell'invecchiamento, tra cui la ridotta sensibilità all'insulina, la disfunzione mitocondriale, l'accelerazione dell'apoptosi mionucleare e l'infiammazione. Tra i vari tipi di allenamento, l'esercizio di resistenza a bassa intensità è quello che aumenta la capacità aerobica migliorando la funzione. L'aumento della capillarità muscolare consente di soddisfare le maggiori richieste di flusso di ossigeno mitocondriale. L'esercizio di resistenza ad alto carico, invece, influen-

za sia l'area della sezione trasversale della fibra, che la funzione muscolare (forza e potenza), principalmente aumentando il numero e le dimensioni delle fibre a contrazione rapida ¹⁰. La modulazione dell'infiammazione sistemica è un meccanismo aggiuntivo per cui l'esercizio influisce positivamente sulla fisiologia muscolare. Gli studi hanno mostrato una diminuzione dei livelli circolanti di diversi mediatori dell'infiammazione negli adulti più anziani impegnati in interventi di esercizi (sia aerobici che di resistenza).

Alla base dell'*intervento nutrizionale*, invece, c'è il meccanismo della sintesi proteica. Lo sviluppo della massa muscolare dipende infatti dall'equilibrio tra i processi di proteosintesi e di proteolisi. Con l'invecchiamento si sviluppa una condizione di "resistenza anabolica", caratterizzata da una progressiva riduzione della capacità di sintesi proteica in risposta all'assunzione di cibo; la sintesi proteica si riduce nei soggetti anziani di circa il 28%, determinando una lenta e graduale perdita del patrimonio proteico. Nell'anziano l'anabolismo postprandiale riesce solo in parte a compensare le perdite legate alla mobilitazione proteica del periodo post-assorbitivo, per cui sono necessari più elevati apporti proteici; se per le persone anziane in buona salute risulta sufficiente un *intake* proteico di 0,8 g di proteine/die per 1 kg di peso corporeo, tale quantitativo diventa spesso insufficiente nell'anziano fragile e sarcopenico. In queste condizioni sono infatti presenti molte molecole cataboliche quali cortisolo, catecolamine e citochine (TNF alpha e IL), mentre le molecole anaboliche, quali l'ormone della crescita o gli androgeni, sono significativamente ridotte; a ciò si aggiunge la frequente presenza di insulino-resistenza. La conseguenza metabolica di queste alterazioni è una situazione di stato ipercatabolico che causa atrofia e perdita di forza muscolare, con inevitabile riduzione delle capacità motorie. Pertanto, in questi casi l'intake proteico raccomandato sale a 1-1,2 g/die per kg di peso corporeo o, a 1,5 g/die nel caso di ipercatabolismo grave ⁹.

Terapia nutrizionale e integrazione di aminoacidi essenziali

Basandosi su queste premesse, sono stati studiati nel corso del tempo diversi possibili interventi nutrizionali per la prevenzione e il trattamento della fragilità e della sarcopenia.

In letteratura sono sempre più numerosi i lavori sperimentali e clinici che documentano l'efficacia della supplementazione aminoacidica in situazioni fisiologiche e patologiche. Tali lavori indicano inoltre che la supple-

mentazione aminoacidica risulta particolarmente efficace quando abbinata all'attività fisica ¹⁰. Dan Luo et al nella loro revisione del 2017 analizzarono i risultati di 6 trial clinici effettuati su un totale di 429 pazienti anziani sarcopenici ¹¹; sebbene gli studi presentassero alcune incongruenze, gli autori dimostrarono che l'integrazione nutrizionale amplifica l'effetto dell'esercizio fisico nel trattamento della sarcopenia, aumentando la massa muscolare e migliorando la forza e velocità di marcia abituale. Nel 2018 Gade et al. realizzarono una revisione di 16 studi sull'impatto della supplementazione proteica o aminoacidica in un totale di 1107 soggetti e trovarono che la supplementazione proteica o aminoacidica, durante la pratica prolungata degli esercizi di resistenza, potrebbe dare maggiori benefici nell'anziano fragile/sarcopenico se confrontato con soggetto anziano sano ¹². Nel 2018 Cheng et al. effettuarono una meta-analisi per raccogliere le evidenze sugli effetti della supplementazione proteica o di aminoacidi, con o senza esercizio di riabilitazione, su massa magra, forza muscolare e funzione fisica in soggetti malnutriti, fragili, sarcopenici, non autosufficienti e in anziani con condizioni acute o croniche, in vari contesti – ospedali, comunità e residenze per gli anziani – e con l'utilizzo di una vasta gamma di integratori proteici o di aminoacidi essenziali ¹³. Dal lavoro emerge che la supplementazione proteica e quella con aminoacidi essenziali può garantire un aumento della massa magra, della forza muscolare e della funzione fisica, soprattutto nella popolazione di anziani malnutriti per difetto. Tra le varie tipologie di supplementazione, quella con aminoacidi è risultata la più efficace e l'unica in grado di garantire dei miglioramenti, seppur minimi, anche in assenza di esercizio fisico.

L'integrazione aminoacidica è stata individuata, di fatto, come l'intervento nettamente superiore a qualsiasi regime dietetico iperproteico o alla supplementazione con integratori di tipo calorico- proteico per efficacia, rapidità di azione e sicurezza. È stato riscontrato che l'introduzione di cibo o di una miscela di aminoacidi via endovena sia in grado di ripristinare la sintesi proteica nell'anziano velocemente, dopo poche ore dall'ingestione, e senza un significativo aumento dell'insulina ^{14 15}. Inoltre, la supplementazione aminoacidica, a differenza di qualsiasi supplementazione proteica, non necessita del passaggio digestivo. Questo porta a un notevole risparmio energetico e di aminoacidi, in quanto il pancreas utilizza circa il 60% degli aminoacidi, introdotti con le proteine, e un notevole quantitativo di energia, per produrre gli enzimi necessari alla digestione delle stesse proteine. La digestione delle proteine è un fenomeno lento,

che aumenta la disponibilità di substrati in modo graduale, mentre la supplementazione aminoacidica per os determina un incremento dei livelli ematici di aminoacidi in maniera molto rapida (circa 20-30 minuti), generando un picco amino-acidemico, che crea un gradiente di concentrazione fra sangue e cellule. Questo gradiente sembra essere il più potente stimolo della sintesi proteica, indipendentemente dalla presenza di altri stimoli anabolici. A ciò si aggiunge il fatto che le capacità digestive diminuiscono con l'avanzare dell'età, riducendo ulteriormente la quota di aminoacidi disponibili derivati dalla digestione delle proteine, nei soggetti con sarcopenia e/o stato ipermetabolico. Dal punto di vista della sicurezza, soprattutto per quanto riguarda la funzione renale ed epatica, esistono evidenze sperimentali che la supplementazione protratta (12 settimane) di una miscela bilanciata di aminoacidi essenziali non pro-

voca modificazioni nei valori ematici dell' urea, della creatinina e degli enzimi epatici. È importante sottolineare però che solo gli aminoacidi essenziali, e non genericamente tutti gli aminoacidi, stimolano la sintesi proteica muscolare nel giovane e nell'anziano^{14 15}. Infine, sono numerosi gli studi che hanno confermato l'efficacia della supplementazione con aminoacidi essenziali anche in pazienti con differenti patologie, in particolare, in soggetti con scompenso cardiaco e in pazienti diabetici^{16 17}.

In definitiva, l'impiego di miscele di aminoacidi essenziali può essere considerato efficace e sicuro nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e di conseguenza della fragilità nell'anziano, indipendentemente dalla patologie croniche presenti.

Conflitto di interessi

Paolo Orlandoni dichiara di non aver ricevuto finanziamenti.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. *World report on ageing and health*. 2015.
- Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. *Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin*. Front Ageing Neurosci 2014;6:192. doi: 10.3389/fnagi.2014.00192.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12) 62167-9.
- Xue QL. *The frailty syndrome: definition and natural history*. Clin Geriatr Med 2011;27:1-15. doi:10.1016/j.cger.2010.08.009.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-57.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. CMAJ 2005;173:489-95.
- Al Saedi A, Feehan J, Phu S, et al. *Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly*. Clin Interv Aging 2019;14:389-98.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010;39:412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Lardiés Sánchez B, Sanz-París A, Boj-Carceller D, et al. *Systematic review: prevalence of Sarcopenia in ageing people using bioelectrical impedance analysis to assess muscle mass*. Eur Geriatr Med 2016;7:256-61.
- Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. *Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia*. Biomed Res Int 2017;2017:2672435. doi:10.1155/2017/2672435.
- Luo D, Lin Z, Li S, et al. *Effect of nutritional supplement combined with exercise intervention on sarcopenia in the elderly: a meta-analysis*. Int J Nurs Sci 2017;4:389-401.
- Gade J, Pedersen RJ, Beck AM. *Effect of protein or essential amino acid supplementation during prolonged resistance exercise training in older adults on body composition, muscle strength, and physical performance parameters: a systematic review*. Rehabilitation Process and Outcome 2018;7:1-12.
- Cheng H, Kong J, Underwood C, et al. *Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions*. 2018;119:527-42. doi: 10.1017/S0007114517003816.
- Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, et al. *Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction*. Am J Physiol 1999;277:513-20.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. *The effects of oral amino acid intake on ambulatory capacity in elderly subjects*. Aging Clin Exp Res 2004;16:443-7.
- Aquilani R, Testa A, Iodaro P, et al. *Essential aminoacid supplementation improves exercise tolerance in elderly patients with heart failure*. Am J Cardiol 2008;11:104-110.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. *Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications*. Am J Cardiol 2004;93:17-20.

Le condizioni di fragilità nella malattia renale cronica e integrazione con aminoacidi essenziali

ADAMASCO CUPISTI

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Fragilità e CKD

La fragilità è una condizione clinica caratterizzata da un'aumentata vulnerabilità della persona che compromette la capacità di affrontare la vita di tutti i giorni o momenti di stress. È piuttosto prevalente negli anziani poiché deriva anche dal declino delle riserve e delle funzioni dell'organismo associati all'età ¹

Secondo Fried ², la fragilità è definita dalla presenza di almeno tre di cinque condizioni fenotipiche che indicano una compromissione delle capacità organico-funzionali: debolezza, lentezza nei movimenti, ridotta attività fisica, esaurimento funzionale e perdita di peso involontaria.

In presenza di uno o due criteri soltanto, viene definito uno stadio di pre-fragilità, che rappresenta una condizione ad alto rischio di progressione verso una fragilità palese.

La debolezza è la manifestazione iniziale più comune della fragilità, e l'insorgenza di debolezza, lentezza e ridotta attività fisica precedono generalmente l'esaurimento funzionale e il calo ponderale.

La perdita di forza è dovuta principalmente alla riduzione della massa muscolare e ai cambiamenti della qualità del muscolo, identificando così una condizione nota come sarcopenia. Lo stress ossidativo, la disregolazione delle citochine e degli ormoni infiammatori, l'aumento dell'apoptosi delle cellule muscolari, la malnutrizione e l'inattività fisica, sono possibili meccanismi che causano la sarcopenia. Tutto questo corrisponde ai cambiamenti anatomici e biochimici che sono comuni nei muscoli degli anziani ³.

Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, la fragilità è stata valutata secondo il fenotipo di Fried. Questo ha il merito di essere un metodo validato e ab-

bastanza semplice, che consente di classificare i soggetti come non fragili, pre-fragili o fragili ². Il punteggio si basa su quanto riferito dal paziente ma, laddove sia possibile, le misurazioni della forza della mano o della velocità dell'andatura sono più affidabili per valutare la forza o la lentezza rispetto al questionario auto-somministrato. Quando la fragilità viene valutata utilizzando i criteri di Fried, la sarcopenia rappresenta la caratteristica patofisiologica chiave che rende più facile la rilevazione di segni e sintomi correlati.

Il calcolo dell'indice di fragilità è un altro valido approccio, che considera la fragilità come un'anormalità che parte a livello cellulare e porta alla perdita di massa e funzioni di diversi organi e tessuti, quindi con deficit su più sistemi ⁴. L'indice di fragilità sembra essere uno strumento più utile per valutarne la gravità nelle popolazioni ad alto rischio di fragilità.

In qualsiasi modo venga fatta la diagnosi, la fragilità rappresenta una condizione di maggiore vulnerabilità della persona, che consiste in un declino della funzione fisica con un aumentato rischio di eventi avversi ⁵. È noto che esiste una forte associazione tra la fragilità e l'età cronologica, ma anche i pazienti con malattie croniche sono ad alto rischio di fragilità ⁶, e la fragilità predice una prognosi sfavorevole in termini di ospedalizzazione o mortalità.

Nei pazienti con malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) in fase di pre-dialisi emerge chiaramente un'associazione tra fragilità e gravità della nefropatia ⁷. È stata descritta una relazione inversa tra filtrato glomerulare e il rischio di fragilità nei pazienti con CKD non dializzati e la comparsa di fragilità è stata associata a un aumentato rischio di mortalità ⁷.

Nei pazienti in dialisi, la fragilità è stata associata a un significativo aumento del rischio di morte a un anno ⁸.

PAROLE CHIAVE

fragilità, malattia renale cronica, sarcopenia, nefropatia cronica, supplementazione dietetica, aminoacidi

CORRISPONDENZA

Adamasco Cupisti

adamasco.cupisti@med.unipi.it

Inoltre, il rischio di cadute è aumentato di tre volte nei pazienti in dialisi con fragilità rispetto a coloro che non erano fragili.

Allo stesso modo, anche nei pazienti trapiantati di rene la fragilità è un fattore prognostico negativo, poiché si associa a un aumento del rischio di ritardata ripresa funzionale dell'organo e di ospedalizzazione. Tuttavia, il livello di fragilità può migliorare dopo il trapianto in quei pazienti che erano fragili prima, indicando quindi anche la sua potenziale reversibilità.

La valutazione della fragilità ha diverse implicazioni per la pratica clinica. Identificare pazienti con CKD come fragili è importante perché la fragilità è associata a cattive condizioni di salute, aumento dei costi, scarsa qualità della vita e peggiore prognosi. La potenziale reversibilità di una condizione di fragilità dovrebbe stimolare una sua diagnosi precoce e interventi appropriati.

Approccio nutrizionale alla CKD e alla fragilità

Secondo la classificazione di Fried, il declino della funzione fisica e la sarcopenia rappresentano il fenotipo prevalente della fragilità ². Queste condizioni sono abbastanza comuni nella popolazione dei nefropatici cronici, specialmente nelle fasi avanzate, dove gli anziani e le comorbidità sono molto prevalenti. A conferma di questo, l'invecchiamento era il principale fattore predittivo della sarcopenia anche in una popolazione prevalente di pazienti con CKD non in dialisi ⁹.

Nei pazienti con CKD una sistematica valutazione dello stato nutrizionale e funzionale, e un adeguato trattamento dietetico sono due elementi fondamentali per una ottimale gestione della cura.

Le tossine uremiche, derivate principalmente dal catabolismo delle proteine animali, sono in grado di indurre perdita di appetito, anoressia e infine uno stato di deplezione proteico-energetica. La prevenzione o la correzione dell'intossicazione uremica è l'obiettivo primario della terapia nutrizionale dei pazienti con CKD avanzata. Essa comprende l'implementazione di diete a basso contenuto di proteine insieme a un apporto calorico normale/elevato. L'adequazione dell'apporto energetico e una corretta selezione degli alimenti che forniscono il necessario apporto di aminoacidi essenziali sono le due principali caratteristiche di un regime dietetico ipoproteico sicuro e di successo ¹⁰.

Nei vari schemi di diete a basso contenuto proteico, l'uso di prodotti aproteici rappresenta un aspetto cruciale. Di fatto essi sono costituiti da amido di frumento, e sostituiscono i normali cibi derivati da cereali (pa-

sta, pane, biscotti...). Quindi essi rappresentano una fonte di energia derivante da grassi e soprattutto da carboidrati, sono quasi privi di azoto, e contengono una quantità trascurabile di potassio e fosforo: questo è il motivo per cui sono la scelta ottimale per la nutrizione dei pazienti con insufficienza renale cronica ¹⁰. È importante notare che i pazienti affetti da CKD con abitudini dietetiche di iponutrizione (magari legati a età avanzata, depressione, difficoltà di masticazione, basso reddito o status socio-economico) saranno a rischio di bilancio azotato e energetico negativo. Questo è spesso il caso dei pazienti anziani, in cui la tendenza alla malnutrizione proteico-energetica è il fenotipo prevalente di malattia. In fatti, con l'aumentare dell'età, i pazienti con CKD presentano una minore assunzione spontanea di proteine e cibo, che è anche una funzione della gravità dell'insufficienza renale.

In questi casi il primo obiettivo è aumentare l'apporto energetico e normalizzare l'assunzione di proteine. Quindi i regimi ristretti dovrebbero lasciare il passo a un adattamento dietetico nutrizionale sulla base della dieta abituale del paziente ¹¹. Questo approccio si adatta bene alla popolazione CKD frequentemente co-morbosa, diabetica e anziana.

Supplementi nutrizionali nei pazienti con insufficienza renale cronica

I pazienti anziani con insufficienza renale cronica sono di solito poco attivi e con scarso appetito, le loro abitudini alimentari sono spesso monotone e difficili da cambiare. In questa situazione il rischio di iponutrizione è più frequente di quello di un carico inappropriato di proteine, fosforo o sodio. Quindi i regimi restrittivi dovrebbero lasciare il posto ad approcci dietetici volti a soddisfare il fabbisogno di aminoacidi e/o di calorie, dapprima attraverso una corretta consulenza dietetica. In questo scenario, gli alimenti a basso contenuto di proteine possono essere utilizzati anche come integratori energetici in aggiunta alla dieta abituale, quando questa sia insufficiente dal punto di vista energetico. È stato riportato che in pazienti con insufficienza renale cronica un supplemento di energia di 200 kcal ha migliorato l'aderenza del paziente alla dieta a basso contenuto di proteine e ridotto i livelli di azotemia ¹².

Quando l'assunzione alimentare di aminoacidi risulta inadeguata, anche dopo counselling dietetico, si devono utilizzare integratori proteici o di aminoacidi. Supplementazioni orali sia di aminoacidi essenziali che di una miscela di aminoacidi essenziali e chetoadidi (EAA/KA) sono state impiegate da molto tempo

nei pazienti con CKD, ma gli EAA/KA sono i più usati in tutto il mondo ancora oggi ¹⁰.

La supplementazione di EAA/KA è obbligatoria nel caso della prescrizione di una dieta fortemente ipoproteica (0,3-0,4 g/Kg/d) ¹⁰, per mantenere l'adeguatezza nutrizionale. Grazie al basso apporto di proteine con la dieta si ottiene una netta riduzione della produzione di urea e di altre tossine derivanti dalle proteine.

È stato riportato come la cheto leucina sia in grado di sopprimere la degradazione proteica, mentre la leucina può aumentare la sintesi proteica nei muscoli. Di conseguenza, sia la chetoleucina che la leucina, e quindi la supplementazione di EAA/KA possono favorire l'anabolismo proteico netto che riduce così ulteriormente la produzione endogena di urea ¹³. Una possibile spiegazione biochimica potrebbe essere data dalla soppressione dei processi di apoptosi e della via ubiquitina-proteasoma nei muscoli, con aumento della sintesi proteica e inibizione della degradazione proteica; questo è stato osservato in un modello di CKD nel ratto, quando gli animali venivano nutriti con dieta fortemente ipoproteica supplementata con EAA/KA ¹⁴.

La supplementazione con EAA/KA è stata utilizzata con risultati contrastanti anche in pazienti in dialisi peritoneale e in emodialisi ^{15 16}.

Il beta-idrossi-beta-metilbutirrato (HMB), derivante dall'idrossilazione della Keto-Leucina, è una molecola che sta suscitando interesse per contrastare la perdita muscolare negli anziani. Studi in vitro e nell'animale da esperimento sembrano dimostrare che l'HMB possa essere efficace nel trattamento della degenerazione muscolare, grazie all'aumento della biogenesi e della funzione mitocondriale mediante la modulazione del sistema PPAR β /d e CDK4 ¹⁷.

Gli studi clinici condotti negli anziani hanno confermato che l'HMB può attenuare la progressione della sarcopenia, specialmente quando si associano a programmi di esercizio fisico. L'integrazione orale di HMB può migliorare la qualità muscolare e prevenire la perdita di massa muscolare negli anziani, e può indurre un aumento della massa muscolare senza alcun cambiamento significativo nella massa grassa ¹⁸. Una metanalisi molto recente conclude che l'integrazione orale di HMB migliora la massa magra, e preserva la forza e la funzione muscolare nelle persone anziane con sarcopenia o fragilità ¹⁹.

L'uomo dovrebbe consumare 60 g di leucina al giorno, ma poiché solo il 5% della leucina viene metabolizzato a HMB nelle cellule muscolari, è molto probabile che si crei una condizione di carenza ²⁰. Questo è particolarmente vero nella popolazione CKD che è sem-

pre più anziana e dove l'iponutrizione e la sarcopenia sono molto prevalenti. Quindi, anche se nessun studio è stato effettuato nei pazienti con CKD, si può ipotizzare che l'integrazione di HMB sia potenzialmente di aiuto per contribuire alla conservazione della massa muscolare negli adulti anziani con CKD ²⁰.

Sono oggi disponibili in commercio supplementi energetici speciali per pazienti con CKD e in dialisi. I primi hanno un contenuto proteico basso (8%) mentre i secondi hanno un elevato contenuto proteico (16%). Entrambi forniscono 2 Kcal/ml insieme con vitamine, acidi grassi Omega-3 e fibre. Il loro uso nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica è richiesto quando una dieta regolare non soddisfa i requisiti per una adeguato apporto di nutrienti. Purtroppo non esistono evidenze in letteratura che ne raccomandino un uso sistematico, in particolare nella CKD non in dialisi. Nei pazienti sottoposti a dialisi, pochi studi suggeriscono gli effetti benefici degli integratori proteici ad alto apporto energetico, generalmente somministrati per via orale intra-dialitica.

Infine, nella sarcopenia e nella malnutrizione su base cardiaca è stata utilizzata una speciale formulazione di amminoacidi essenziali e non essenziali con effetti favorevoli sulla massa e sulla funzione muscolare. In ambito nefrologico, con questa formulazione sono stati effettuati due studi in pazienti in emodialisi, che prevedevano la supplementazione orale nel periodo extradialitico. Nel primo è stato riportato un aumento della albuminemia in pazienti che erano ipoalbuminici ²¹; nel secondo è stato riportato un miglioramento sia clinico che biochimico in pazienti con diagnosi di malnutrizione ²².

Considerazioni conclusive

La fragilità è abbastanza comune nei pazienti con CKD avanzata ed è un forte predittore di esiti avversi. La prevalenza della fragilità aumenta con la riduzione della funzione renale residua, risultando così più elevata nei pazienti in dialisi.

Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, la fragilità è stata valutata con il metodo di Fried, dove lentezza, debolezza, bassa attività fisica, esaurimento e perdita di massa corporea sono i cinque criteri utili per stabilire un fenotipo per la fragilità: la diagnosi viene fatta quando esistono almeno 3 condizioni su 5.

La valutazione della fragilità ha diverse implicazioni per la pratica clinica. Identificare pazienti con CKD fragili o pre-fragili è importante perché la fragilità è associata a conseguenze negative sullo stato di salute, ad aumento dei costi sanitari, a scarsa qualità

della vita e a una peggiore prognosi. Quindi si dovrebbe prestare attenzione alla fragilità nei pazienti con CKD che sono sempre più anziani. La potenziale reversibilità di una condizione di fragilità dovrebbe stimolare la diagnosi precoce e adeguati interventi nutrizionali e un regolare follow-up. La cooperazione tra nefrologo e dietologo, e l'intervento di altre figure socio-sanitarie dovrebbe essere implementata al fine

di realizzare un approccio clinico efficace e sicuro alla fragilità in tutte le categorie di pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

Conflitto di interessi

Adamasco Cupisti dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Dr Schär, Vifor Pharma, Fresenius Kabi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Xue QL. *The frailty syndrome: definition and natural history*. Clin Geriatr Med 2011;27:1-15
- ² Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. *Frailty in elderly people*. Lancet 2013;381:752-62.
- ³ Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.
- ⁴ Kamel HK. *Sarcopenia and aging*. Nutr Rev 2003;61:157-67.
- ⁵ Jeffery CA, Shum DW, Hubbard RE. *Emerging drug therapies for frailty*. Maturitas 2013;74:21-5.
- ⁶ Rockwood, K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:722-7.
- ⁷ Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, et al. *Frailty and chronic kidney disease: a systematic review*. Arch Gerontol Geriatr 2017;68:135-42.
- ⁸ Weiss CO. *Frailty and chronic diseases in older adults*. Clin Geriatr Med 2011;27:39-52.
- ⁹ Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al. *Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review*. BMC Nephrology 2013;14:228.
- ¹⁰ Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. *Significance of frailty among dialysis patients*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007;18:2960-7.
- ¹¹ D'Alessandro C, Piccoli GB, Barsotti M, et al. *Prevalence and correlates of sarcopenia among elderly ckd outpatients on tertiary care*. Nutrients 2018;10(12).
- ¹² D'Alessandro C, Piccoli GB, Cella P, et al. *"Dietary": practical issues for the nutritional management of CKD patients in Italy*. BMC Nephrol 2016;17:102.
- ¹³ Cupisti A, D'Alessandro C, Di Iorio B, et al. *Nutritional support in the tertiary care of patients affected by chronic renal insufficiency: report of a step-wise, personalized, pragmatic approach*. BMC Nephrol 2016;17:124.
- ¹⁴ Wu HL, Sung JM, Kao MD, et al. *Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease*. J Ren Nutr 2013;23:271-6.
- ¹⁵ Mitch WE. *Metabolism and metabolic effects of ketoacids*. Am J Clin Nutr 1980;33:1642-8.
- ¹⁶ Wang DT, Lu L, Shi Y, et al. *Supplementation of ketoacids contributes to the up-regulation of the Wnt7a/Akt/p70S6K pathway and the down-regulation of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems in the muscle of 5/6 nephrectomised rats*. Br J Nutr 2014;111:1536-48.
- ¹⁷ Jiang N, Qian J, Sun W, et al. *Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial*. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2551-8.
- ¹⁸ Zakar G. *The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Ketosteril Cohort Study*. Wien Klin Wochenschr 2001;113:688-94.
- ¹⁹ Zhong Y, Zeng L, Deng J, et al. *β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) improves mitochondrial function in myocytes through pathways involving PPAR β/δ and CDK4*. Nutrition 2019;60:217-26.
- ²⁰ Wu H, Xia Y, Jiang J, et al. *Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Arch Gerontol Geriatr 2015;61.
- ²¹ Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, et al. *The Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) in sarcopenia and functional frailty in older persons: a systematic review*. J Nutr Health Aging 2019;23:145-50.
- ²² Rossi AP, D'Introno A, Rubele S, et al. *The potential of β -Hydroxy- β -methylbutyrate as a new strategy for the management of sarcopenia and sarcopenic obesity*. Drugs Aging 2017;34:833-40.
- ²³ Bolasco P, Caria S, Cupisti A, et al. *A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study*. Ren Fail 2011;33:1-5.
- ²⁴ Sukkar SG, Gallo F, Borini C, et al. *Effects of a new mixture of essential amino acids (Aminotrofic®) in malnourished haemodialysis patients*. Med J Nutrition Metab 2012;5:259-66.

AMINOTROFIC®

AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI
METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

Cod. 3061068

