



AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

AMINOTROFIC®

MONOGRAFIA DI PRODOTTO

SECONDA EDIZIONE

K ERREKAPPA
EUROTHERAPICI





AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

AMINOTROFIC®

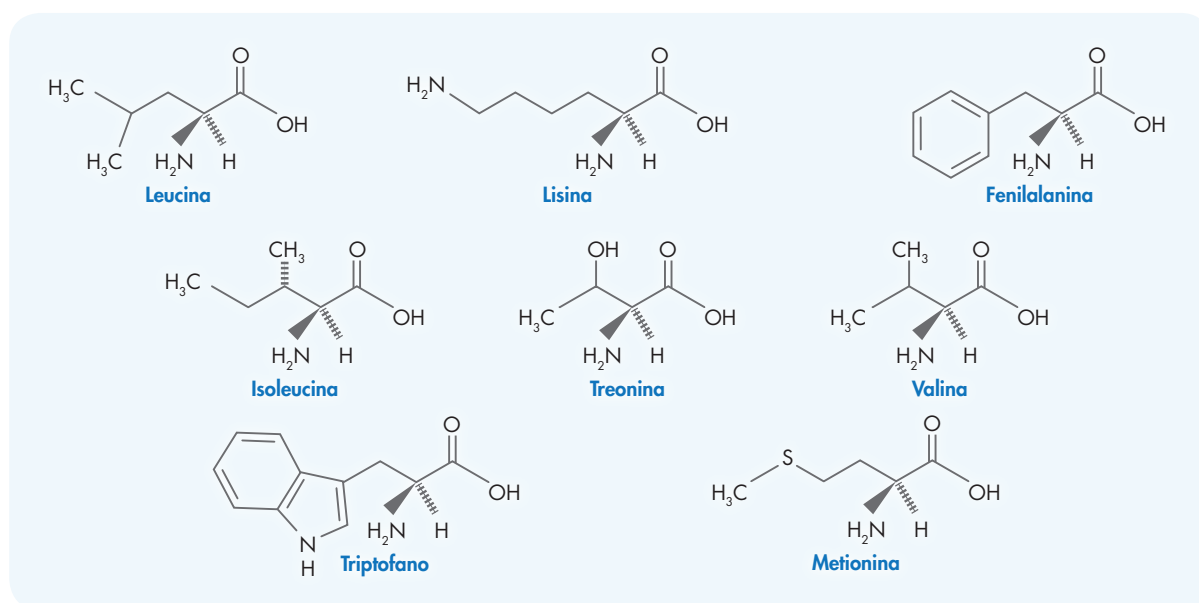
1	Gli aminoacidi essenziali	05
2	Patologie croniche, senescenza e metabolismo	07
3	AMINOTROFIC®: composizione e meccanismo di azione	10
4	Aminoacidi o proteine?	14
5	AMINOTROFIC®: letteratura	15
	Sintesi dei dati preclinici e clinici	15
	Anziani sarcopenici	18
	Diabete	24
	Anziani istituzionalizzati	30
	Insufficienza cardiaca	35
	BPCO	52
	Infezioni	62
	Insufficienza renale	71
	Oncologia	79
	HIV	84
	Farmacoeconomia	88



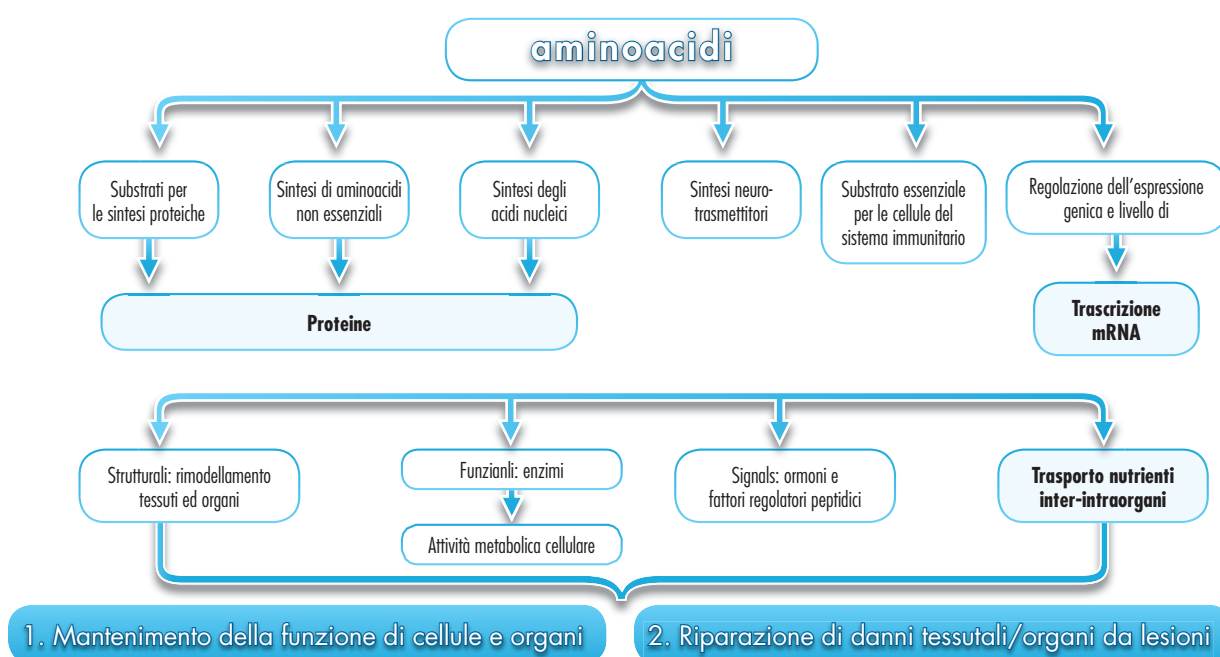
1

Gli aminoacidi essenziali

Gli aminoacidi essenziali (AAE) sono tali poiché, a fronte della loro esclusiva importanza per le sintesi proteiche, l'organismo non riesce a sintetizzarli ma dipende dalla fornitura dall'esterno. In situazione di normalità gli AEE sono:



Le principali attività degli AAE sono riportate in tabella 1¹.





L'attività degli aminoacidi è permessa se gli AAE sono tutti presenti, ed in quantità adeguata. La carenza di uno solo degli AAE rallenta, fino ad interrompere, la capacità di sintesi delle proteine. Inoltre, in carenza di uno solo degli AAE gli altri aminoacidi vengono catabolizzati e persi, mentre le proteine corporee sono distrutte per fornire l'aminoacido limitante. Ed ancora, in caso di carenza degli AAE l'organismo ha difficoltà a sintetizzare gli aminoacidi non essenziali. In tal caso l'organismo deve nuovamente ricorrere alla degradazione delle proteine^(2,3).

Poiché l'organismo non è in grado di sintetizzare gli AAE, il corpo regola in modo preciso l'omeostasi degli aminoacidi. Ciò significa che gli aminoacidi della dieta, quando sono in eccesso rispetto a quelli richiesti per le sintesi proteiche, vengono rapidamente catabolizzati. L'organismo, infatti, sintetizza le proteine per le loro proprietà funzionali e non per immagazzinare gli aminoacidi in eccesso⁽⁴⁾. Quindi, in condizioni fisiologiche il ricambio proteico viene assicurato dall'equilibrio tra la sintesi e la demolizione delle proteine. I due processi sono regolati in modo coordinato, ma i loro meccanismi sono indipendenti⁽⁵⁾.

IN SINTESI

L'organismo non è in grado di sintetizzare gli AAE ma dipende dalla fornitura dall'esterno.

La carenza di uno solo degli AAE rallenta, fino ad interrompere, le sintesi proteiche; inoltre, in carenza di un solo AAE, le proteine vengono degradate per fornire l'aminoacido limitante.

In condizioni fisiologiche il ricambio proteico viene assicurato dall'equilibrio tra sintesi e demolizione delle proteine.

BIBLIOGRAFIA

1. Wischmeyer P.E., Nutr Clin Pract, October 2003, 18:377-385
2. Munro H.N., Proc Nutr Soc, 1976
3. Young V.R., Age Ageing, 1990
4. Brosnan J.T., J Nutr, 2003, 133:2068S-2072S
5. Kadowaki M., J Nutr, 2003, 133: 2052S-2056S



Patologie croniche, senescenza e metabolismo

Nell'individuo sano il turnover di proteine è il processo metabolico che fornisce aminoacidi alla cellula per garantire il metabolismo ossidativo e mantenere il pool di aminoacidi plasmatici. Nel soggetto sano vengono degradati circa 250-350 grammi di proteine muscolari al giorno⁽¹⁾. Parte degli aminoacidi rilasciati vengono riutilizzati dalla cellula per sintetizzare nuove proteine, ed una quantità di aminoacidi è rilasciata nel torrente circolatorio al fine di mantenere il pool di aminoacidi circolanti. Dunque, il bilanciamento tra sintesi e demolizione delle proteine garantisce il contenuto di proteine stesse. Tale bilanciamento è regolato da molecole circolanti con attività catabolica (ad esempio, catecolamine, glucagone, cortisolo) ed anabolica quali l'insulina e l'IGF₁. L'aumento di attività catabolica e la riduzione di quella anabolica comporta un'incrementata demolizione di proteine, e quindi riduzione della massa muscolare. In questa condizione infatti, gli aminoacidi rilasciati dal muscolo non vengono usati per riformare proteine muscolari, bensì per fini metabolici quali il mantenimento del metabolismo generale, incluso la produzione di energia⁽²⁻⁴⁾. Ad esempio, gli aminoacidi rilasciati dai muscoli scheletrico e cardiaco vengono utilizzati per produrre glucosio attraverso la gluconeogenesi, in quanto il glucosio è indispensabile per mantenere il metabolismo di strutture fondamentali quali il cervello e gli eritrociti. Riduzione della massa e forza muscolare, e bassa performance fisica sono tre componenti della **sarcopenia**, una complessa sindrome caratterizzata da insufficienze nutrizionali, infiammazione cronica, insulino resistenza ed un precipitoso declino della funzionalità degli ormoni anabolici⁽⁵⁾.

La perdita di massa muscolare si riscontra in molte **patologie croniche** quali, ad esempio, scompenso cardiaco, BPCO, diabete e nel cancro, e si correla con peggioramento del quadro clinico ed aumento della mortalità. La sindrome da anoressia/cachessia nel cancro è caratterizzata da progressiva perdita di peso e deplezione di muscolatura scheletrica. L'80% dei pazienti con cancro al tratto gastrointestinale superiore ed il 60% dei pazienti con cancro al polmone manifestano tali condizioni⁽⁶⁾. Pazienti con scompenso cardiaco e BMI di 30-34.9 kg/m² manifestano una mortalità inferiore dei pazienti con BMI <30 kg/m²⁽⁷⁾. Wasting muscolare si osserva nel 20% dei pazienti con BPCO stabile⁽⁸⁾; inoltre, nelle forme avanzate di BPCO la perdita di massa e funzionalità muscolare rappresenta un fattore predittivo di morbidità e mortalità^(8,9).

La perdita di massa e forza muscolare si riscontra anche nei **soggetti anziani**, soprattutto se allettati, anche in assenza di una franca patologia⁽¹⁰⁾. La prevalenza di sarcopenia varia fra il 5 ed il 13% nella fascia di età 60-70 anni, ma sale al 68% nella popolazione anziana ricoverata⁽¹¹⁾. Le cause della sarcopenia possono essere esacerbate nell'anziano proprio dall'allettamento⁽¹²⁾. Uno studio recente ha infatti posto in evidenza la relazione esistente tra stile di vita sedentario, che si correla all'età avanzata, alterazioni della funzione mitocondriale e del metabolismo che portano ad insulino resistenza, perdita dello stato funzionale dell'organismo ed aumento del rischio di mortalità nei soggetti anziani⁽¹³⁾.

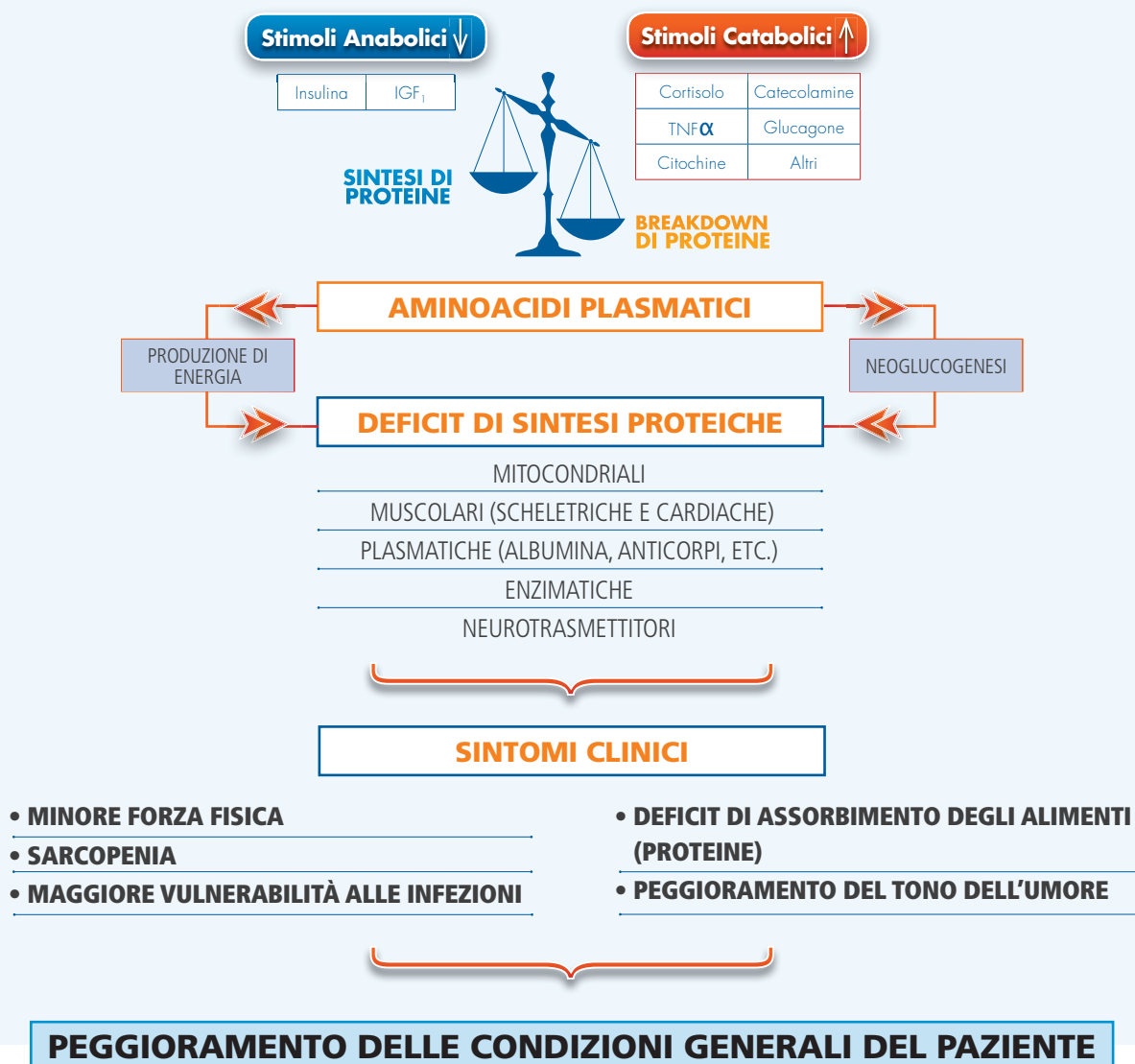
Patologie Croniche

*ad esempio, insufficienza cardiaca
cronica, diabete, BPCO, traumi,
lesioni da decubito, stati tumorali*

Senescenza

Alterazioni metaboliche
(deficit utilizzo glucidi e lipidi, insulino resistenza)

Flogosi sistemica



Modificato da Pasini E. et al, Am. J. Cardiol., 2008 suppl.



BIBLIOGRAFIA

1. Aquilani R. et al., J Am Coll Cardiol 2003; 42:1218-1223
2. Pasini E. et al., Am J Cardiol 2004; 93 (suppl): 3A-5°
3. Volpi E. et al., J Clin Invest 1998; 101:2000-2007
4. Aquilani R. et al., J Am Coll Cardiol 2005; 45:154-156
5. Cruz-Jentoft A.J. et al., Age Ageing 2010; 39:412-423
6. Bruera E., BMJ 1997, 315: 1219-1222
7. Horwich T.B. et al., J Am Coll Cardiol 2001; 38:789-95
8. Hamilton A.L. et al., Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2021-31
9. Foley R.J. et al., Cardiopulm Rehabil 2001; 21:288-95
10. Coker R.H. and Wolfe R., Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012, 15:7-11
11. Landi F. et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012, 67A(1):48-55
12. English K.L. et al., Clin Opin Clin Metab Care 2010; 13:34-39
13. Koster A. et al., Obesity (Silver Spring) 2010; 18:2354-2361



AMINOTROFIC®: composizione e meccanismo di azione

AMINOTROFIC® è un cluster di AAE in composizione quali-quantitativa determinata (Brevetto Europeo 948328), in grado di promuovere una serie di modificazioni biochimiche.

TABELLA NUTRIZIONALE**

VALORI NUTRIZIONALI	per busta*
VALORE ENERGETICO	21,9 Kcal
Proteine (Nx6,25)	0,000 g
Carboidrati	1,046 g
Grassi	0,074 g
L-Leucina	1250 mg
L-Lisina	650 mg
L-Isoleucina	625 mg
L-Valina	625 mg
L-Treonina	350 mg
L-Cistina	150 mg
L-Istidina	150 mg
L-Fenilalanina	100 mg
L-Metionina	50 mg
L-Tirosina	30 mg
L-Triptofano	20 mg
Vitamina B6	0,15 mg
Vitamina B1	0,15 mg
* 1 Busta = 4 g di aminoacidi	

** I dati si riferiscono alla confezione 30 buste per via orale.

Cinetica del cluster aminoacidico

Nove anziani ($75,3 \pm 3,5$ anni) volontari sani, con BMI nella norma ($24,5 \pm 1,2$ kg/m²), hanno assunto 8 g di AMINOTROFIC® dispersi in 100 g di acqua. I prelievi ematici sono stati

eseguiti 5 minuti prima dell'assunzione (basale) e dopo 20, 40, 60, 90, 120, 180 minuti.

Sette giovani ($28 \pm 2,5$ anni) volontari sani rappresentavano i controlli.

L'andamento delle concentrazioni ematiche di AAE nei due gruppi è rappresentato in *figura. 1*.

L'80% del picco di concentrazione viene raggiunto a 60' nei soggetti anziani ed a 26' nei giovani. Dopo 180' dall'ingestione, la concentrazione ematica di AAE rimane il $+27,8 \pm 19,8\%$ del basale negli anziani e il $+3,2 \pm 5,1\%$ del basale nei giovani. Da un punto di vista biochimico, l'andamento delle concentrazioni plasmatiche degli AAE nella popolazione anziana potrebbe riflettere la difficoltà di uptake e/o utilizzo da parte dei muscoli⁽¹⁾.

Questi risultati possono avere alcune implicazioni pratiche nella gestione della nutrizione nei soggetti anziani:

- l'utilizzo degli AAE provenienti dalle proteine assunte con gli alimenti potrebbe essere ulteriormente ridotto in quanto l'assorbimento degli AAE derivanti dalle proteine è rallentato dalla presenza contemporanea di carboidrati e lipidi nella dieta⁽²⁾;
- gli AAE assunti per via orale potrebbero essere più efficaci rispetto a quelli provenienti dalle proteine degli alimenti nell'indurre le sintesi proteiche in quanto gli AAE derivanti da supplementi causano un uptake da parte degli organi splanchnici meno efficiente⁽³⁾;
- evidenziare il profilo plasmatico degli AAE dopo l'assunzione di AAE in forma libera, potrebbe contribuire ad identificare soggetti

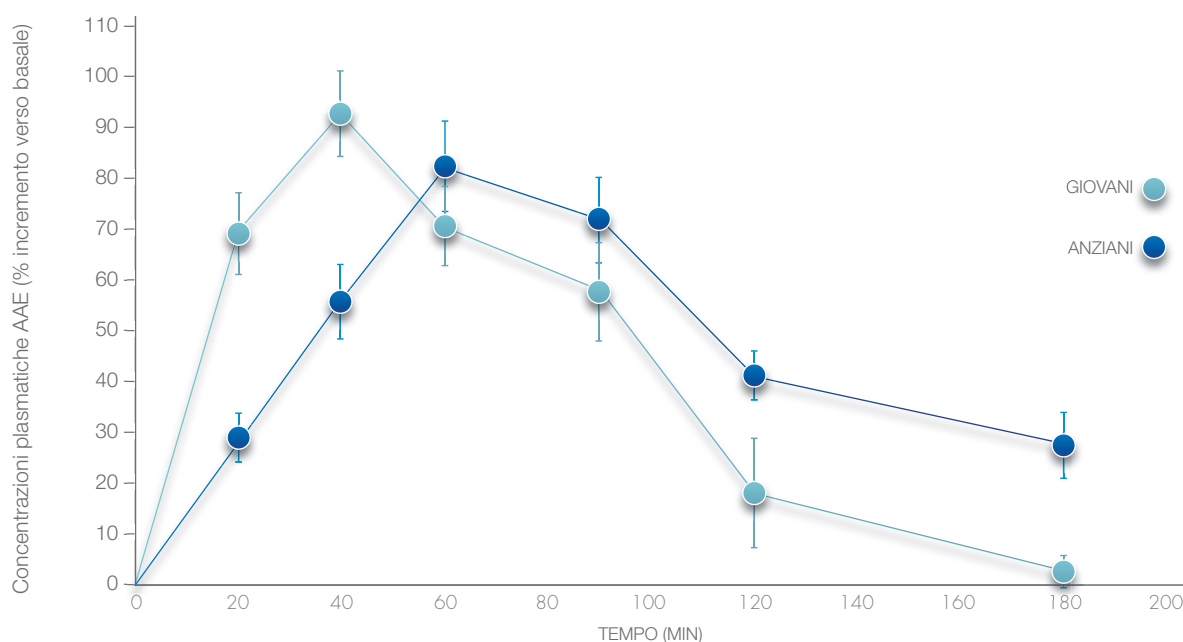


figura.1

Condino AM, et al. Aging Clin Exp Res. 2013

anziani a rischio di sarcopenia, osteoporosi e ridotta immunocompetenza. In effetti, la cinetica dell'assorbimento intestinale degli aminoacidi condiziona l'efficacia dell'anabolismo proteico muscolare^(3,4).

Stimola la produzione di mitocondri.

I mitocondri, oltre a rappresentare una fonte di energia necessaria per mantenere il metabolismo cellulare, sono implicati nella sintesi di macromolecole indispensabili per il metabolismo. Alterazioni della funzione mitocondriale possono dunque avere un peso determinante nella genesi di patologie quali, ad esempio, l'obesità ed il diabete. Si è anche visto come esista una correlazione tra alterazioni della funzione mitocondriale e del metabolismo che causano insulino resistenza, perdita dello stato funzionale dell'organismo ed aumento del rischio di mortalità nei soggetti anziani⁽⁵⁾.

Di recente è stato introdotto il concetto di "inflammaging" che considera l'invecchiamento come fenomeno fondamentalmente infiammatorio, sia a livello sistemico sia cellulare. A livello cellulare il mitocondrio è organello

chiave del meccanismo molecolare della senescenza: l'invecchiamento infatti si traduce in una riduzione della funzione mitocondriale ed un aumento dei radicali liberi.

Dati recenti indicano che il monossido di azoto (NO) ha un ruolo nella biogenesi e funzione mitocondriale. In effetti, elevate concentrazioni di NO inibiscono la respirazione mitocondriale, mentre incrementi di NO ottenuti nel tempo stimolano la sintesi di mitocondri⁽⁶⁻⁸⁾. L'NO è sintetizzato da un enzima detto ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS). Gli animali senza eNOS mostrano una riduzione della mitocondriogenesi, presentano inoltre insulino resistenza e ipertrigliceridemia, ed hanno vita più breve. Questi dati suggeriscono l'esistenza di un legame tra NO – mitocondriogenesi – sopravvivenza⁽⁷⁾.

Tra i numerosi fenomeni biologici condizionati dall'età, la ridotta biogenesi dei mitocondri ed il loro cattivo funzionamento, assieme all'aumento del danno ossidativo, sembra determinare alcuni effetti negativi sull'organismo^(9,10).

Uno studio condotto su topi di età media ha



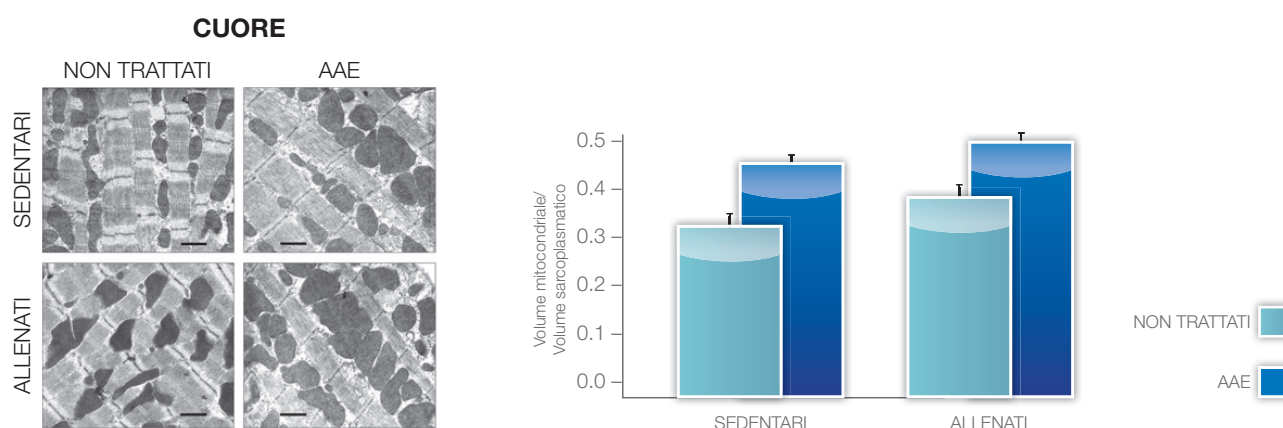


figura.2

evidenziato che la miscela aminoacidica contenuta in AMINOTROFIC® è stata in grado di determinare una maggiore produzione di mitocondri e di aumentare tutti i parametri di mitocondriogenesi e della loro attività nel cuore e nei muscoli scheletrici⁽¹¹⁾. (figura.2)

Riduce lo stato ossidativo.

Lo stress ossidativo ha un ruolo importante nella genesi di differenti patologie. Ad esempio, nel diabete si osserva un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che si accompagna ad una diminuzione della capacità di difesa antiossidante (SOD, superossidodismutasi, sistema di difesa enzimatico con attività antiossidante), con conseguente progressione ed aumento delle conseguenze patologiche di questa malattia⁽¹²⁾. Come prima evidenziato, la presenza di radicali liberi si correla inoltre con i processi di invecchiamento della cellula.

Studi avevano già dimostrato che AMINOTROFIC® aumenta in maniera significativa la SOD, diminuendo nel contempo lo stress ossidativo cellulare⁽¹³⁾. Nello studio prima citato⁽¹¹⁾ si è osservata anche una riduzione dello stress ossidativo nei muscoli scheletrico e cardiaco.

Stimola le sintesi proteiche

È stato precedentemente evidenziato che insufficienze nutrizionali, infiammazione cronica, insulino resistenza e declino della

funzionalità degli ormoni anabolici sono fattori che compongono la sarcopenia, che si accompagna, clinicamente, a riduzione della massa e forza muscolare e bassa performance fisica⁽¹⁴⁾, con aumentato rischio di mortalità nei soggetti anziani⁽¹⁵⁾.

AMINOTROFIC® stimola la sintesi di proteine plasmatiche e muscolari anche in condizione di insulino resistenza attraverso una via insulino-indipendente^(16,17), con conseguente miglioramento della massa e della performance muscolare⁽¹¹⁾.

Riduce la fibrosi nei muscoli scheletrico e cardiaco

L'invecchiamento è caratterizzato da progressive alterazioni morfo-strutturali delle fibre muscolari scheletriche e cardiache che causano decadimento funzionale⁽¹⁸⁾. Studi condotti con la microscopia elettronica su animali, hanno evidenziato che la riduzione della massa muscolare con l'età si accompagna a degenerazioni delle fibre muscolari e riduzione dei sarcomeri⁽¹⁹⁾. Il danno muscolare interessa anche il muscolo cardiaco: il miocita anziano, a causa della disfunzione mitocondriale, sintetizza meno proteine sia contrattili sia enzimatiche, con gravi ricadute sulle capacità funzionali⁽²⁰⁾. Nelle fibre muscolari del soggetto anziano si instaurano importanti fenomeni fibrotici con elevato turnover del tessuto fibroso stesso⁽²¹⁾.

La somministrazione di AMINOTROFIC® determina un aumento del numero e del volume





dei sarcomeri, ed è in grado di ridurre il grado di fibrosi sia nel muscolo scheletrico sia cardiaco^[22].

IN SINTESI

Numerosi studi hanno dimostrato che AMINOTROFIC® è in grado di promuovere una serie di modificazioni biochimiche a livello ematico e muscolare (muscoli scheletrico e cardiaco):

- *Stimola la produzione di mitocondri ed aumenta tutti i parametri di mitocondriogenesi e della loro attività nel cuore e nei muscoli scheletrici.*
- *Riduce lo stato ossidativo a livello cellulare, determinando una diminuzione dei ROS ed un aumento delle capacità antiossidanti delle cellule.*
- *Stimola la sintesi di proteine plasmatiche e muscolari anche in condizione di insulino resistenza attraverso una via insulino-indipendente con conseguente miglioramento della massa e della performance muscolare.*
- *Riduce il grado di fibrosi dei muscoli scheletrico e cardiaco contrastando così la perdita di massa muscolare tipica del soggetto anziano.*

BIBLIOGRAFIA

1. Katsanos C.S. et al., Am J Physiol Endocrinol Metab, 291: E381-387 (2006)
2. Gupta J.D., J Nutr 1958, 64 (3):447-456
3. Manninen A.H., Nutrition & Metabolism, 2009, 6:38
4. Roth E., J Nutr, 2008, 138: 2025 S_2031S
5. Koster A. et al., Obesity (Silver Spring) 2010; 18:2354-2361
6. Moncada S. et al., J Neurochem 2006; 97:1676-1689
7. Nisoli E. et al., Science 2003; 299:896-899
8. Nisoli E. et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:16507-16512
9. Guarente L. et al., Cell 132, 171-176 (2008)
10. Lopez-louch G. et al., Exp Gerontol, 43, 813-819
11. D'Antona G. et al., Cell Metabolism 12, 362-372, 2010
12. Rolo A.P. et al., Toxicol Appl Pharmacol 2006; 212:167-178
13. Brocca L. et al., Am J Cardiol 2008; 101 S: 57E-62E
14. Cruz-Jentoft A.J. et al., Age Ageing 2010; 39:412-423
15. Koster A. et al., Obesity (Silver Spring) 2010; 18:2354-2361
16. Flati V. et al., Am J Cardiol 2008; 101 S:16E-21E
17. Pansarasa O. et al., Am J Cardiol 2008; 101 S:35E-41E
18. Terman A. et al., Int J Biochem Cell Biol 2004; 36:2365-2375
19. Hooper A.C., Gerontology 1981; 27:121-126
20. Cadenas E. et al., Free Radic Biol Med 2000; 29:222-230
21. De Souza R.R., Biogerontology 2002; 3:325-335
22. Corsetti G. et al., Am J Cardiol 2008; 101 S:26E-34E





4

Aminoacidi o proteine?

Per sintetizzare una proteina è necessaria la disponibilità di una quantità di aminoacidi almeno pari a quella che si troverà nella proteina finale. Se l'introduzione di aminoacidi non è adeguata alla necessità di sintesi e di produzione di energia necessaria per la sintesi, l'organismo inizia ad utilizzare gli aminoacidi derivanti dalle proteine dei muscoli causando proteolisi muscolare.

Nelle patologie croniche, o nei soggetti anziani, anche un adeguato intake calorico può essere insufficiente per raggiungere i reali fabbisogni di azoto, come è stato dimostrato nella insufficienza cardiaca cronica⁽¹⁾.

La motivazione risiede nel fatto che gli aminoacidi contenuti nelle proteine alimentari si distinguono in essenziali (AAE) e non essenziali (NAAE), e solamente gli AAE sono in grado di fornire uno stimolo efficace nell'attivazione delle sintesi proteiche, mentre i NAAE non sono in grado di contribuire a questo scopo⁽²⁾. Quindi l'efficienza di uno stesso apporto azotato, ma fornito con proteine differenti, è direttamente proporzionale al contenuto di AAE, ma non al contenuto di aminoacidi in generale. In soggetti anziani non supplementati con AAE è stato riscontrato un bilancio azotato negativo nonostante la dieta contenente 0.8 g di proteine per kg di peso corporeo⁽³⁾. Questo è rapportabile al fatto che non tutti gli aminoacidi delle proteine vengono assorbiti. Le proteine hanno un tempo di digestione protratto, richiedono la sintesi di enzimi digestivi, quindi una spesa aminoacidica da cui gli aminoacidi usati per sintetizzare gli enzimi

vanno sottratti. Dunque, l'assunzione di cibi a base proteica non aumenta necessariamente la sintesi di proteine muscolari, anche perché l'utilizzo di AAE provenienti dalle proteine assunte con gli alimenti potrebbe essere ulteriormente ridotto in quanto l'assorbimento ne risulta rallentato dalla contemporanea presenza di carboidrati e lipidi nella dieta⁽⁴⁾. La supplementazione di AAE non ha influenza sul senso di sazietà, dunque non induce riduzione dell'assunzione di cibi. Questo aspetto ha un significato notevole dal punto di vista nutrizionale in quanto la sostituzione del cibo con supplementi proteici può causare una diminuzione dell'intake calorico a causa del senso di sazietà, causando potenzialmente malnutrizione nel soggetto anziano⁽⁵⁾.

Gli AAE invece non necessitano di digestione, vengono assorbiti rapidamente senza dispendio energetico, entrano nella cellula per gradiente di concentrazione e stimolano le sintesi proteiche.

IN SINTESI

Solo gli AAE sono in grado di stimolare le sintesi proteiche.

Nei soggetti anziani un adeguato intake calorico può essere inadeguato per stimolare le sintesi proteiche.

La somministrazione di AAE non influenza il senso di sazietà evitando così possibili fenomeni di malnutrizione quando al cibo si sostituiscono supplementi proteici.

BIBLIOGRAFIA

1. Aquilani R. et al., Eu J Heart Failure 10 (2008): 1127-1135
2. Volpi E. et al., AJCN 2003; 78:250-258
3. Kortebein P. et al., JAMA 2007; 297:1772-1774
4. Gupta J.D., J Nutr 1958, 64 (3): 447-456
5. Leidy H.J. et al., Obesity (Silver Spring) 2011; 19:818-824



AMINOTROFIC®: letteratura

Sintesi dei dati preclinici e clinici

Effetti della supplementazione di AMINOTROFIC® sul tessuto muscolare del ratto.

AUTORE	STRUTTURA	PRINCIPALI EFFETTI	SIGNIFICATO
Corsetti G. (<i>Am. J. Cardiol.</i> , 2008 suppl)	Mitocondri	Aumento del numero e del volume	Aumento della formazione di energia
D'Antona G. (<i>Cell. Met.</i> , 2010)	Miocardio e muscolo scheletrico	Aumento sintesi di mitocondri	Aumento resistenza all'attività fisica Riduzione radicali liberi Aumento sopravvivenza

Effetti della supplementazione di AMINOTROFIC® 8g/die in soggetti anziani o patologici.

AUTORE	SOGGETTI	PRINCIPALI VARIABILI	EFFETTI	SIGNIFICATO
Solerte B. (<i>Am. J. Cardiol.</i> , 2008 suppl)	Anziani con sarcopenia	DEXA (composizione corporea)	+ 6,6% Kg tessuto magro	Aumento della massa magra corporea
Solerte B. (<i>Am. J. Cardiol.</i> , 2008 suppl)	Anziani con diabete tipo 2	Glicemia a digiuno e post prandiale (1h, 2h) Emoglobina glicosilata Insulinemia Insulino resistenza	Diminuzione Diminuzione Diminuzione Diminuzione	Miglioramento controllo metabolico Aumento sensibilità all'insulina Aumento sensibilità all'insulina Aumento sensibilità all'insulina
Rondanelli M. (<i>Clin. Nutr.</i> , 2011)	Anziani istituzionalizzati	HANDGRIP (forza muscolare) Albumina siero Test depressione Nutrizione (MNA)	+ 5,7% Kg + 0,16 g/dL - 3,55 score + 0,8 score	Aumento della forza muscolare Aumento delle sintesi proteiche Riduzione del livello di depressione Miglioramento della nutrizione
Aquilani R. (<i>Am. J. Cardiol.</i> , 2008 suppl)	CHF	Potenza di lavoro Tempo di recupero di consumo di ossigeno dopo esercizio	+ 22,8% watts Riduzione	Aumento della capacità fisica Aumento della capacità aerobica
Aquilani R. (<i>Eur. J. Heart Fail.</i> , 2008)	CHF con deplezione muscolare	Peso Tessuto muscolare (AMB) Concentrazione plasmatica di acido lattico 6 min. Walking test	+ 2,3 Kg + 11,8 % cm ² - 0,3 µmol/l + 22,3% m	Aumento del peso corporeo per aumento della massa muscolare Diminuzione del metabolismo anaerobico Aumento dell'autonomia fisica
Scognamiglio R. (<i>Am. J. Cardiol.</i> , 2008 suppl)	Anziani CHF	6 min. Walking test	+ 10% m	Aumento dell'autonomia fisica



AUTORE	SOGGETTI	PRINCIPALI VARIABILI	EFFETTI	SIGNIFICATO
Macchi A. (<i>Med. J. Nutr. Met.</i> , 2010)	CHF con FE<35%	Qualità di vita Funzionalità cardiaca Tolleranza esercizio	+ 12% +5.6% FE +0.49 l/min gittata cardiaca +0.33 Stadio Bruce	Miglioramento della percezione di salute Miglioramento parametri emodinamici Aumento resistenza fisica
Dal Negro R. (<i>Monaldi Arch. Chest. Med.</i> , 2010)	BPCO con sarcopenia + O ₂ terapia	Peso BIA (composizione corporea) Concentrazione plasmatica in acido lattico Questionario qualità di vita (S.G.R.Q.) Test funzioni cognitive (MMSE, Mini Mental State Evaluation)	+ 5,53 Kg + 3,59 Kg massa magra - 0,35 µmol/l - 2,69 score + 1,62 score	Aumento del tessuto magro Riduzione dei processi anaerobici Miglioramento della percezione di salute Miglioramento delle funzioni cognitive
Baldi S. (<i>Int. J. COPD</i> , 2010)	BPCO con cachessia	DEXA (composizione corporea) 6 min. Walking test	+ 1,5 Kg tessuto magro + 49,7%	Aumento della massa magra Aumento capacità fisica
Aquilani R. (<i>Arch. Gerontol. Geriatr.</i> , 2011)	Riabilitazione geriatrica	Frequenza infezioni nosocomiali	- 30%	Miglioramento della capacità di difesa
Boselli M. (<i>Nutr. Clin. Pract.</i> , 2012)	Gravi cerebrolesioni acquisite	Frequenza infezioni nosocomiali	- 23%	Miglioramento della capacità di difesa
Bolasco P. (<i>Renal Failure</i> , 2011)	Pazienti in emodialisi	Albumina Proteine totali CRP	+ 0,5 g/dL + 0,73 g/dL - 4,9 mg/L	Aumento sintesi proteiche Aumento sintesi proteiche Diminuzione stato infiammatorio
Sukkar SG. (<i>Med. J. Nutr. Met.</i> , 2012)	Pazienti malnutriti in emodialisi	Transferrina	+ 9,67 mg/dL	Aumento sintesi proteiche
Madeddu C. (<i>Med. J. Nutr. Met.</i> , 2010)	Pazienti con cachessia oncologica	Albumina ROS Grip strength	+ 0,61 g/L - 76 (FORT U) + 2,2 Kg	Aumento sintesi proteiche Diminuzione stress ossidativo Aumento forza muscolare
Manfrin P. (<i>Nutr. Tehr. Met.</i> , 2013)	Pazienti HIV positivi malnutriti	Proteine totali Albumina Insulina	+ 0,3 g/L + 0,4 g/L + 1,2 µU/mL	Aumento sintesi proteiche Aumento sintesi proteiche Miglioramento anabolismo
Aquilani R. (<i>Mondo Sanitario</i> , 2012)	Riabilitazione geriatrica	Costo infezioni nosocomiali pz con/senza supplementazione	- 399,40 € costo	Risparmio sul costo infezioni





LETTERATURA



La supplementazione nutrizionale con una specifica miscela di aminoacidi incrementa la massa magra dell'organismo e la sensibilità all'insulina in soggetti anziani con sarcopenia

Sebastiano B. Solerte, Carmine Gazzaruso, Roberto Bonacasa, Mariangela Rondanelli, Mauro Zamboni, Cristina Basso, Eleonora Locatelli, Nicola Schifino, Andrea Giustina, Marisa Fioravanti - The American Journal of Cardiology, Supplement, vol 101 (11): 69E-77E; 2008

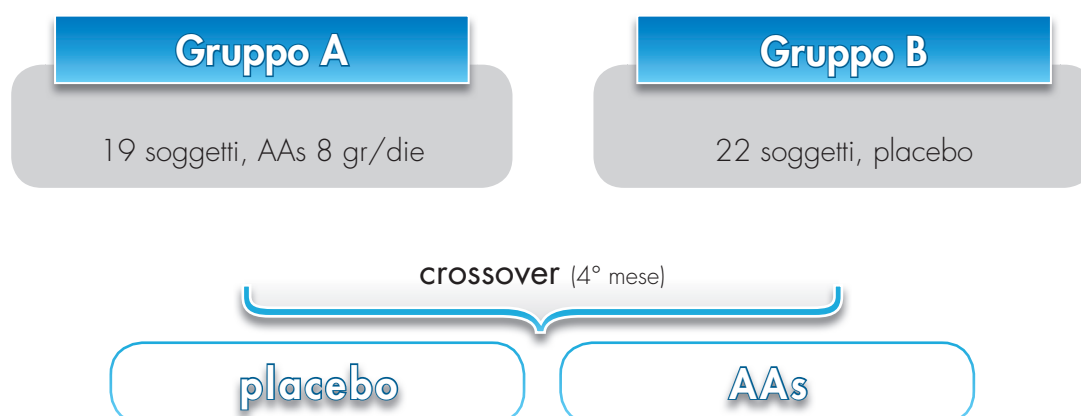
Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, in aperto, crossover, AAs (specifica miscela di aminoacidi essenziali) vs placebo, su 41 soggetti anziani sarcopenici.

Durata dello studio: 16 mesi.

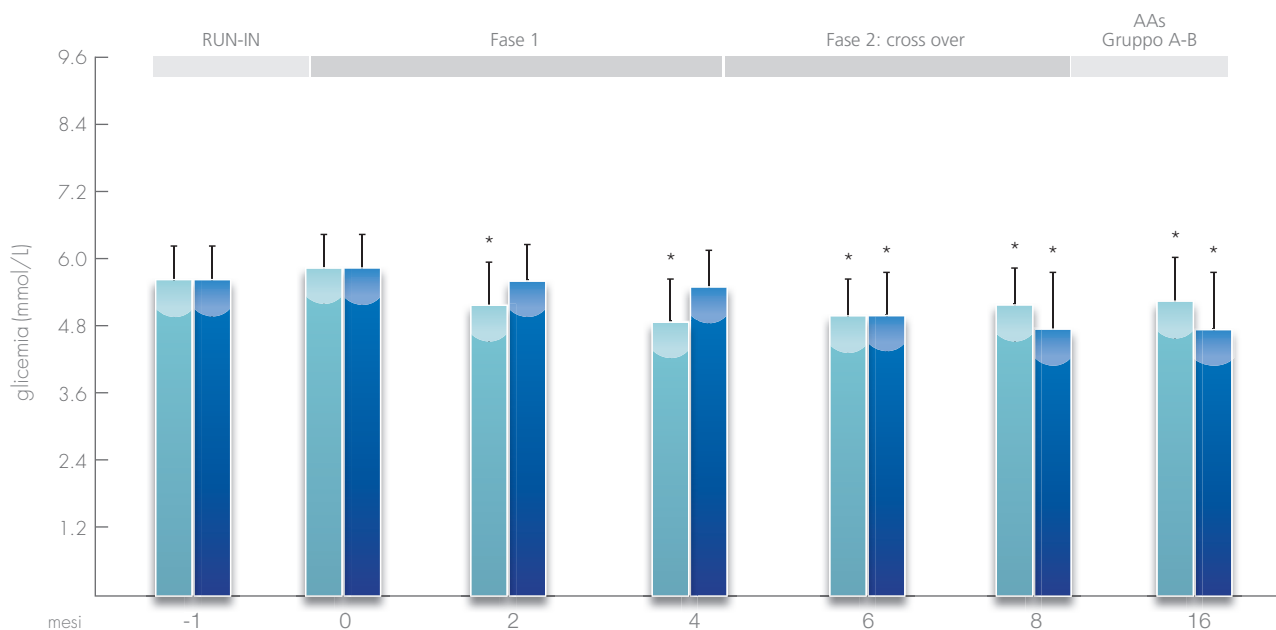
Parametri valutati

- glicemia a digiuno
- insulinemia
- insulino resistenza (HOMA-IR)
- $\text{TNF}\alpha$
- IGF-1
- massa magra (DEXA)



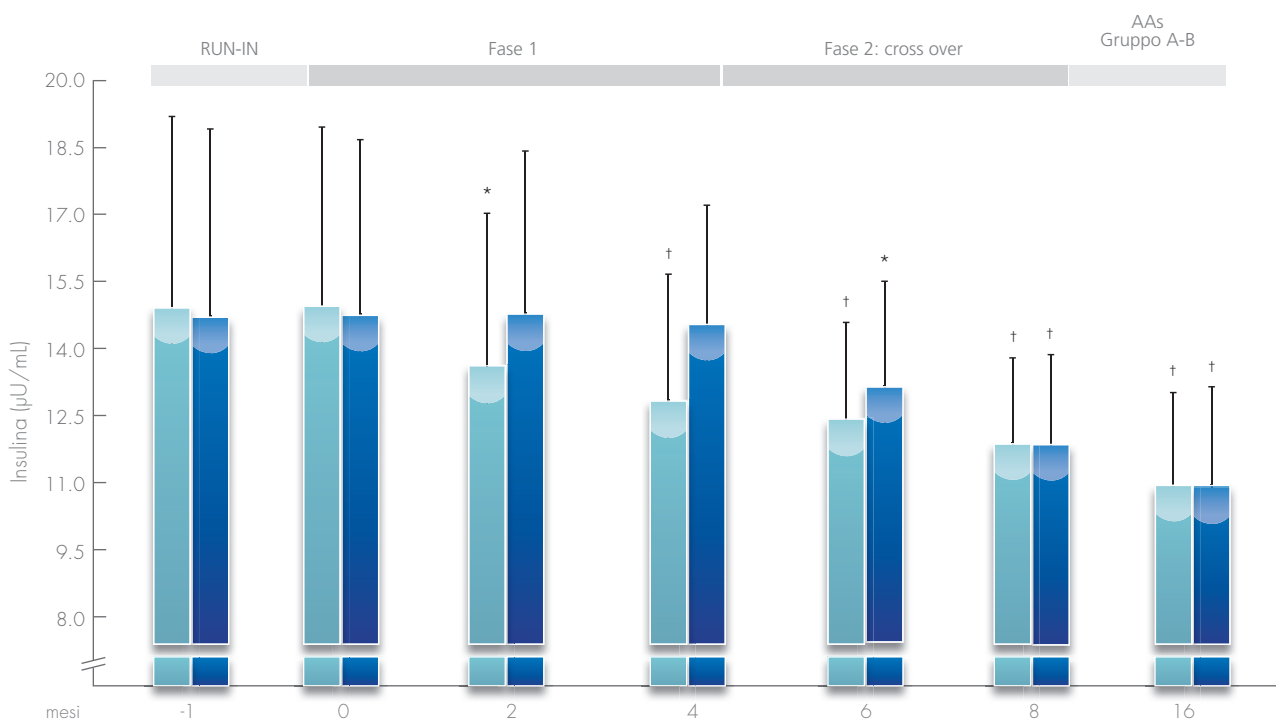


Glicemia



Valori medi (e deviazione standard) della glicemia a digiuno in soggetti anziani sarcopenici del gruppo A e gruppo B durante supplementazione con AAs (* $p < 0.05$ vs basale).

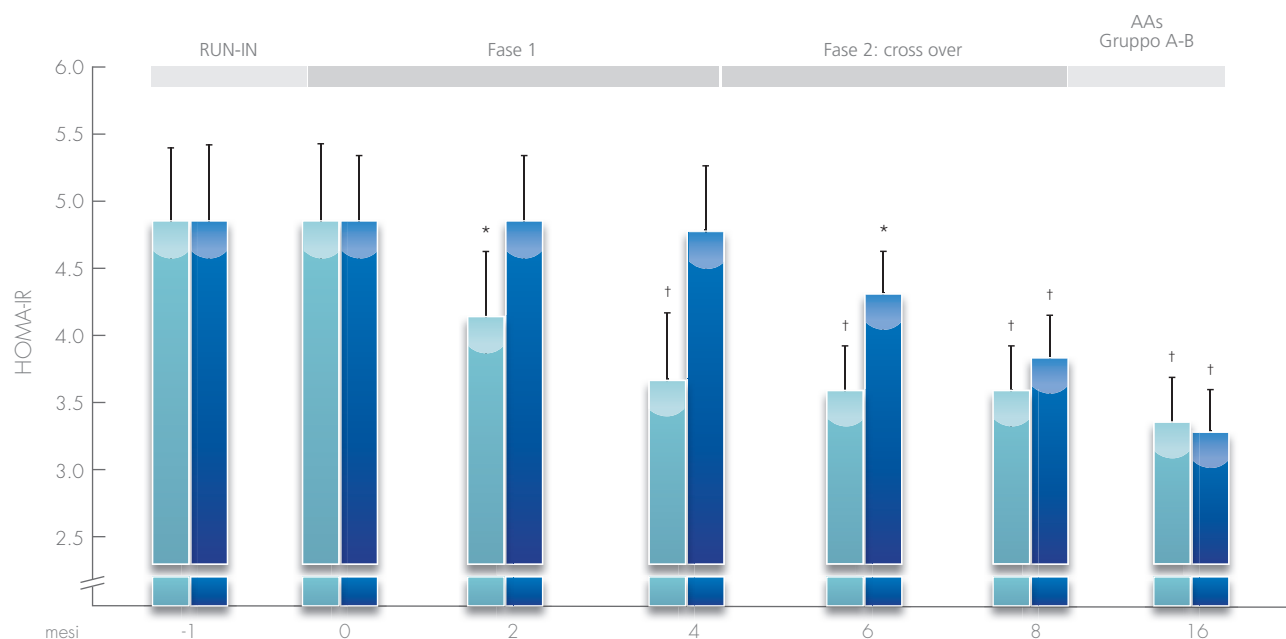
Insulinemia



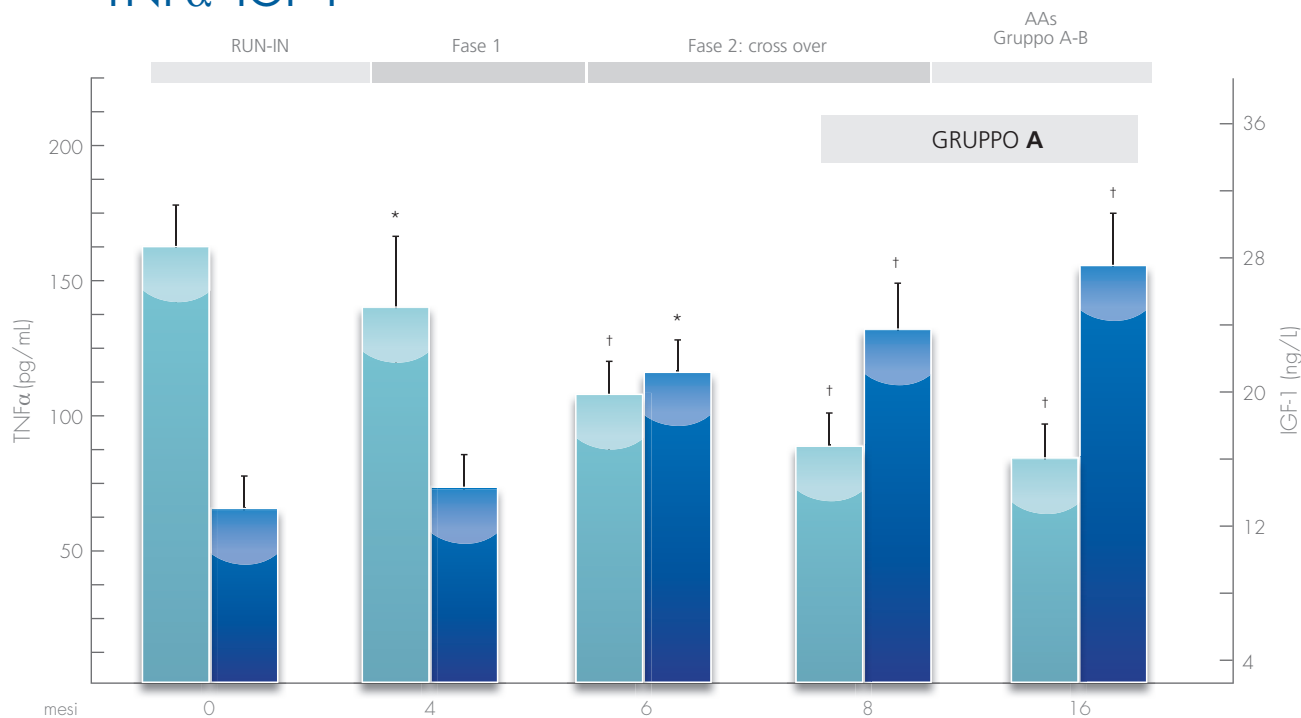
Valori medi (e deviazione standard) dell'insulinemia a digiuno in soggetti anziani sarcopenici del gruppo A e gruppo B durante supplementazione con AAs (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale).



HOMA-IR



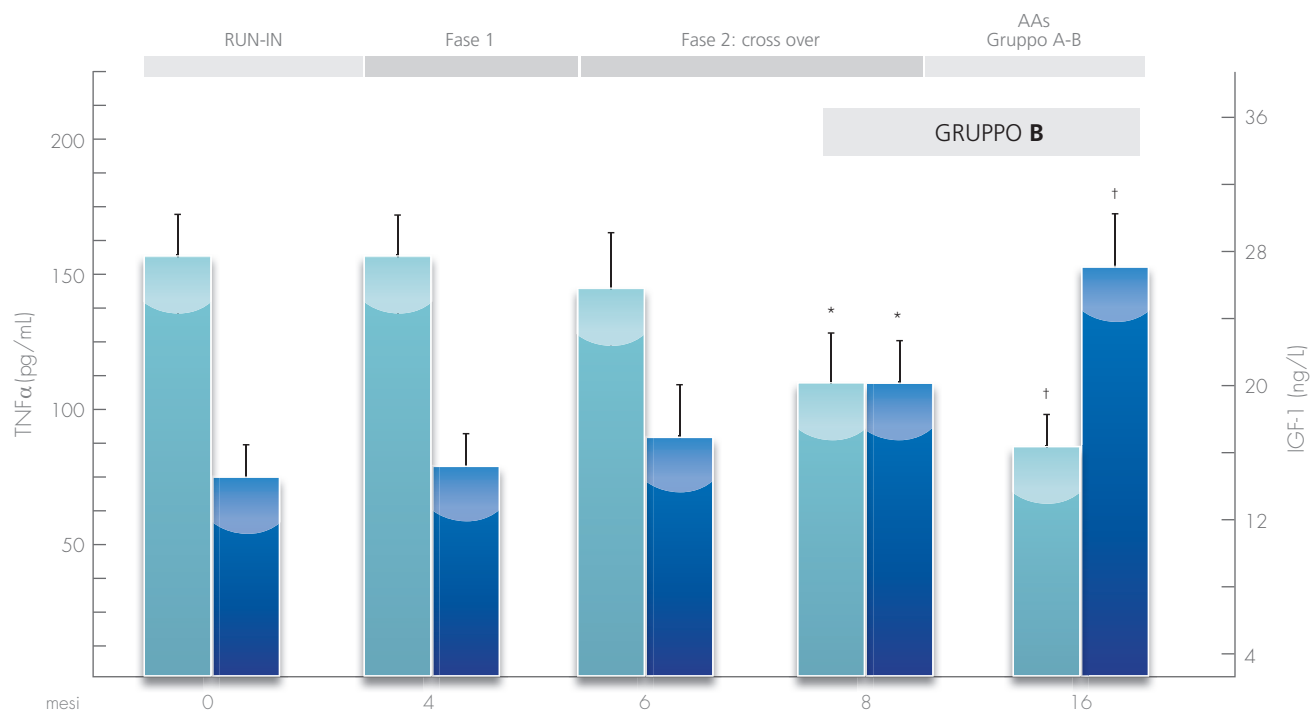
Valori medi (e deviazione standard) dell'HOMA-IR in soggetti anziani sarcopenici del gruppo A e gruppo B durante supplementazione con AAs (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale).

TNF α -IGF-1

Valori medi (e deviazione standard) di TNF α e IGF-1 in soggetti anziani sarcopenici del gruppo A durante supplementazione con AAs (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale). TNF α ■ IGF-1 ■ Dopo GH

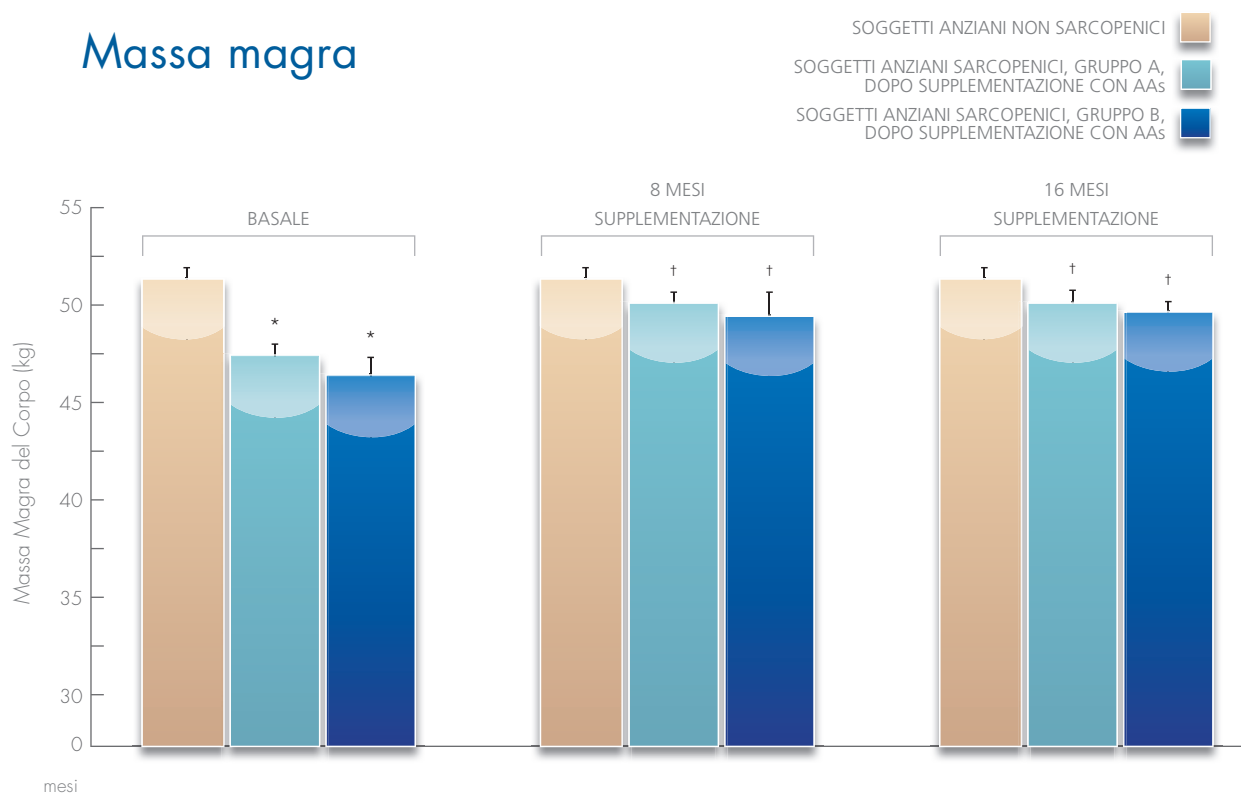


TNF α -IGF-1



Valori medi (e deviazione standard) di TNF α e IGF-1 in soggetti anziani sarcopenici del gruppo B durante supplementazione con AAs (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale). TNF α ■ IGF-1 ■ Dopo GH

Massa magra



Valori medi della massa magra dell'organismo valutata mediante DEXA in soggetti anziani sarcopenici dei gruppi A e B durante supplementazione con AAs (* $p < 0.01$ vs soggetti anziani non sarcopenici; † $p < 0.01$ vs basale).



CONCLUSIONI

La supplementazione con AAs, determina un miglioramento dell'anabolismo proteico in soggetti anziani sarcopenici con aumento della

sintesi proteica muscolare e della massa magra e conseguente miglioramento dello stato metabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. J Nutr Health Aging 2000;4:140–142.
2. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. J Lab Clin Med 2001;137:231–243.
3. Schrager M, Bandinelli S, Maggi S, Ferrucci L. Sarcopenia: twenty open questions for a research agenda. Basic Appl Myol 2003;13:203–208.
4. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. J Appl Physiol 2003;95:1717–1727.
5. Kamel HK. Sarcopenia and aging. Nutr Rev 2003;61:157–167.
6. Proctor DN, Balagopal P, Nair KS. Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. J Nutr 1998;128:351S–355S.
7. Rudman D, Feller AG, Cohn L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. Horm Res 1991;36:73–81.
8. Nair KS. Muscle protein turnover: methodological issues and the effects of aging. J Gerontol 1995;50:107–114.
9. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the aging atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neuro Sci 1988;84:275–295.
10. Parise G, Yarasheski KE. The utility of resistance exercise training and amino acid supplementation for reversing age-associated decrements in muscle protein mass and function. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000;3:1489–1495.
11. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. Can J Appl Physiol 2001;26:78–89.
12. Barrett EJ, Schwartz RG, Young LH, Jacob R, Zaret BL. Effect of chronic diabetes on mitochondrial fuel metabolism and insulin sensitivity. Diabetes 1988;37:943–948.
13. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. J Appl Physiol 2001;26(Suppl):S220–S227.
14. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acid stimulates net muscle protein synthesis in the elderly. J Clin Invest 1998;101:200–207.
15. Nakajima Y, Takamata A, Matsukawa T, Sessler DI, Kitamura Y, Ueno H, Tanaka Y, Mizobe T. Effect of amino acid infusion on central thermoregulatory control in humans. Anesthesiology 2004;100:634–639.
16. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Asle A, Ferrando AA, Wolfe RR. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;286:E321–E328.
17. Rasmussen BB, Wolfe RR, Volpi E. Oral and intravenously administered amino acids produce similar effects on muscle protein synthesis in the elderly. J Nutr Health Aging 2002;6:358–362.
18. Tipton KD, Ferrando AA, Phillips SM, Doyle DJr, Wolfe RR. Post exercise net protein synthesis in human muscle from orally administered amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999;276:E628–E634.
19. Tipton KD. Muscle protein metabolism in the elderly: influence of exercise and nutrition. Can J Appl



- Physiol 2001;26:588–606.
20. Solerte SB, Fioravanti M, Severgnini S, Locatelli M, Renzullo M, Pezza N, Cerutti N, Ferrari E. Enhanced cytotoxic response of natural 76E The American Journal of Cardiology (www.AJConline.org) Vol 101 (11A) June 2, 2008 killer cells to interleukin-2 in Alzheimer's disease. *Dementia* 1996;7:343–348.
 21. Solerte SB, Fioravanti M, Vignati G, Giustina A, Cravello L, Ferrari E. Dehydroepiandrosterone sulfate enhances natural killer cell cytotoxicity in humans via locally generated immunoreactive insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3260–3267.
 22. Solerte SB, Cravello L, Ferrari E, Fioravanti M. Overproduction of IFN- and TNF- from natural killer cells (NK) is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci USA* 2000;917:331–340.
 23. Solerte SB, Precerutti S, Gazzaruso C, Locatelli E, Zamboni M, Schifino N, Bonacasa R, Rondanelli M, Taccani D, Ferrari E, Fioravanti M. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate. *Eur J Endocrinol* 2005;152:703–712.
 24. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Shuler G, Coats AJ, Anker SD, Hanbrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105:2619–2624.
 25. Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:505–511.
 26. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, Tanaka K, Katsume A, Ohsugi Y, Shiozaki H, Monden M. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:244–249.
 27. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsik EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. Relationship of interleukin 6 and tumor necrosis factor- with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M326–M332.
 28. Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928:236–247.
 29. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher firstpass splanchnic extraction. *Am J Physiol Clin Endocrinol Metab* 1999; 277:E513–E520.
 30. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose- induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481–4490.
 31. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250–258.
 32. Rasmussen BB, Tipton KD, Miller SL, Wolf SE, Wolfe RR. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *Am J Physiol* 2000;88:386–392.
 33. Traxinger RR, Marshall S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. *J Biol Chem* 1989;264:20910–20916.
 34. Solerte SB, Gazzaruso C, Schifino N, Locatelli E, Destro T, Ceresini G, Ferrari E, Fioravanti M. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93(suppl):23A–29A.
 35. Sulochana KN, Punithan R, Ramakrishnan S. Beneficial effect of lysine and amino acids on cataractogenesis in experimental diabetes through possible antiglycation of lens proteins. *Exp Eye Res* 1998;67:597–601.



Miglioramento del controllo della glicemia e della sensibilità all'insulina durante uno studio *long-term* (60 settimane), randomizzato condotto con una miscela di aminoacidi in pazienti anziani con diabete di tipo 2

Sebastiano B. Solerte, Marisa Fioravanti, Eleonora Locatelli, Roberto Bonacasa, Mauro Zamboni, Cristina Basso, Anna Mazzoleni, Valeria Mansi, Nikolas Geroutis, Carmine Gazzaruso - The American Journal of Cardiology, Supplement, vol 101 (11): 82E-88E; 2008

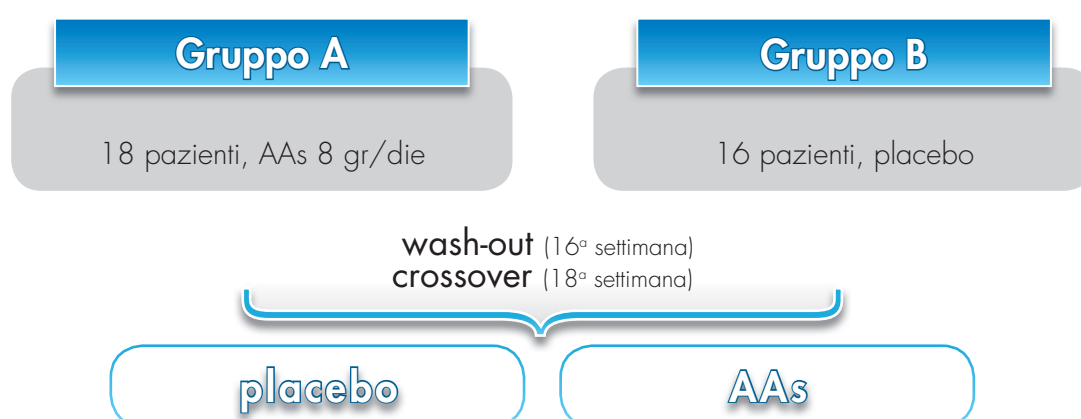
Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, in aperto, crossover, AAs (specifica miscela di aminoacidi essenziali) vs placebo, su 34 soggetti anziani con diabete mellito di tipo 2.

Durata dello studio: 60 giorni.

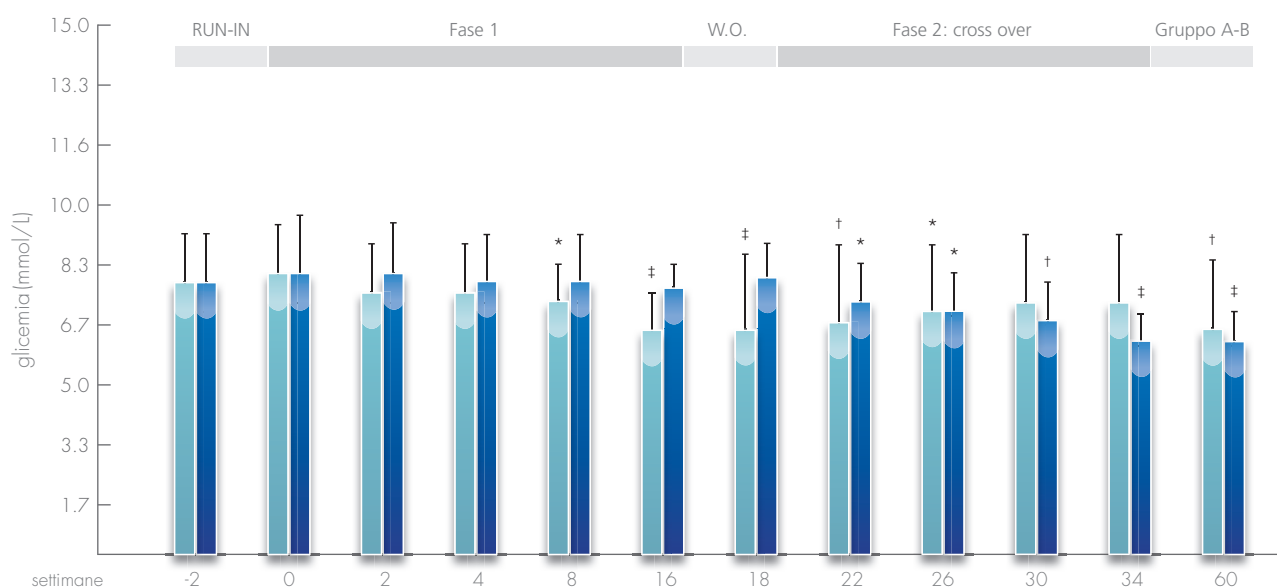
Parametri valutati

- glicemia a digiuno
- glicemia postprandiale (1h)
- glicemia postprandiale (2h)
- emoglobina glicosilata
- insulinemia
- insulino-resistenza (HOMA-IR)

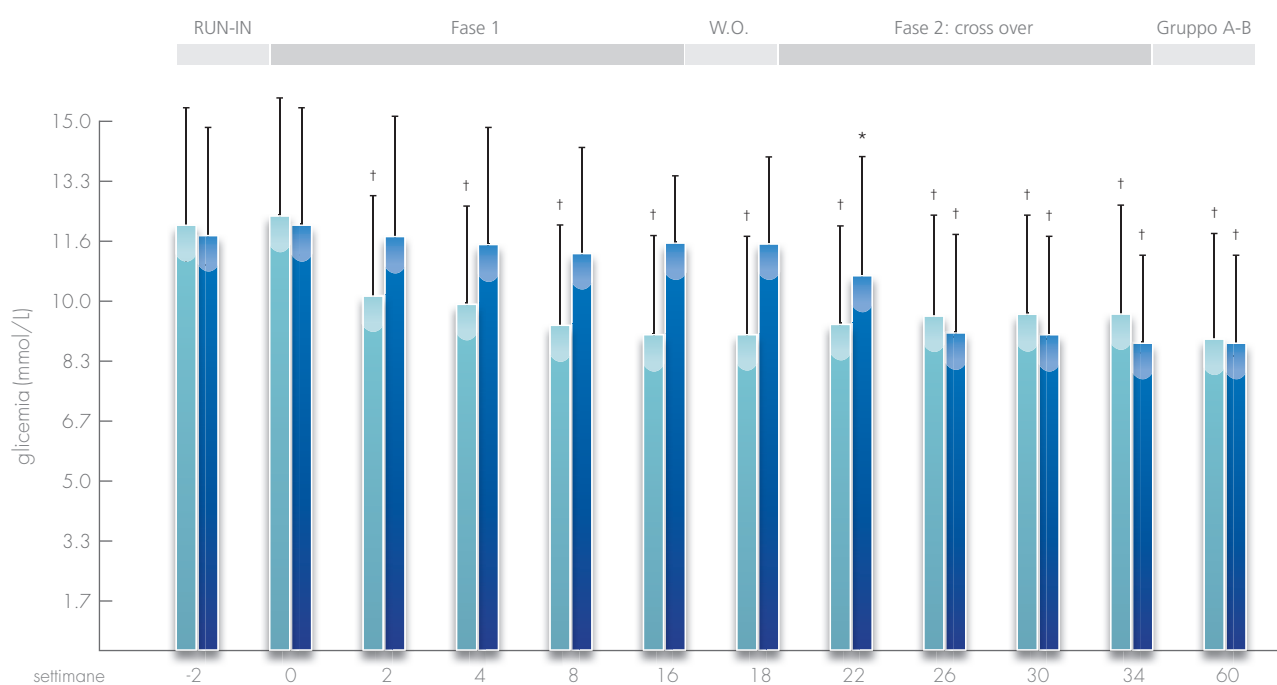




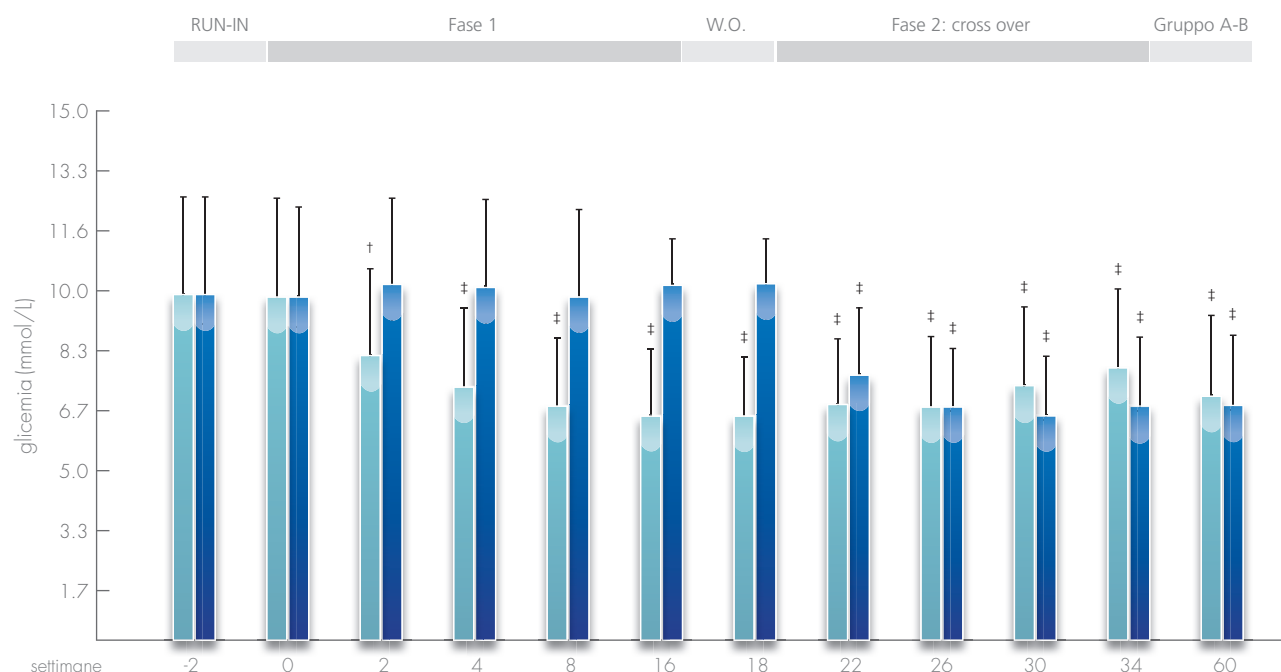
Glicemia a digiuno



Glicemia postprandiale (1h)

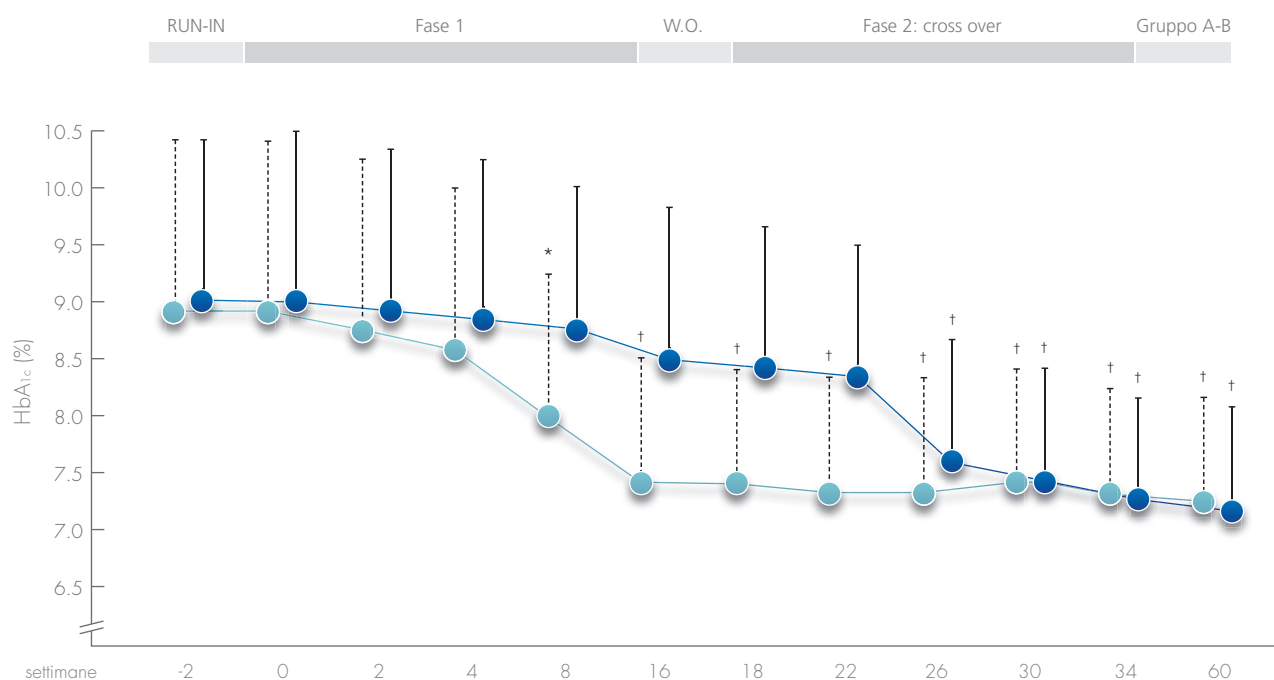


Glicemia postprandiale (2h)



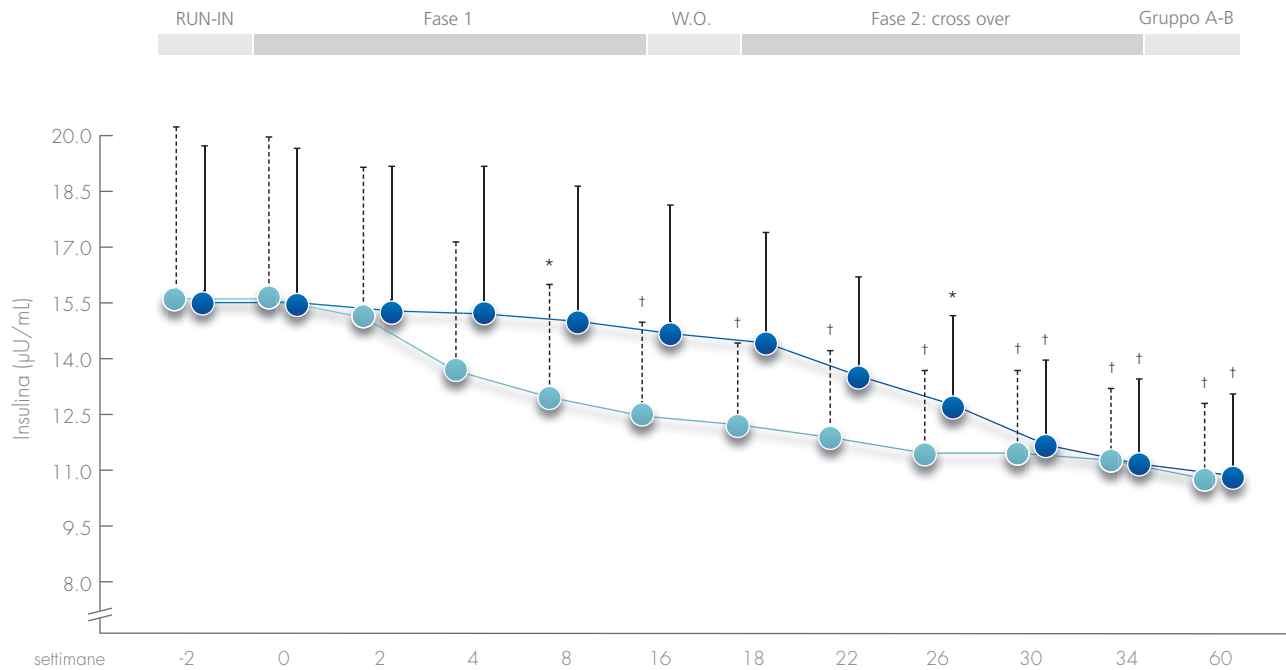
Valori medi (e deviazione standard) della glicemia 2 ore post-prandiale nel gruppo A (■) e gruppo B (■) durante supplementazione con AAs o placebo (* $p < 0.05$ vs basale; † $p < 0.01$ vs basale; ‡ $p < 0.001$ vs basale).

Emoglobina glicosilata



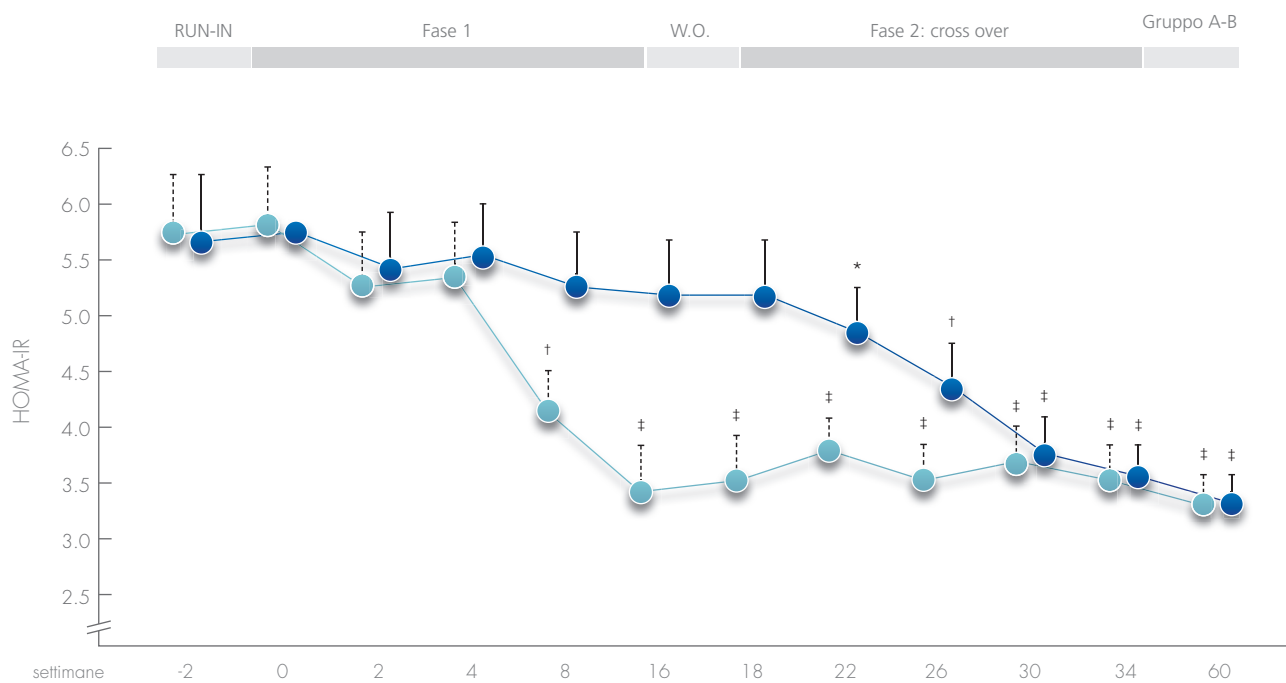
Valori medi (e deviazione standard) dell'emoglobina glicosilata nel gruppo A (●) e gruppo B (●) durante supplementazione con AAs o placebo (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale).

Insulinemia



Valori medi (e deviazione standard) dell'insulinemia a digiuno nel gruppo A (●) e gruppo B (●) durante supplementazione con AAs o placebo (* $p < 0.01$ vs basale; † $p < 0.001$ vs basale).

Insulino-resistenza



Valori medi (e deviazione standard) di HOMA-IR nel gruppo A (●) e gruppo B (●) durante supplementazione con AAs o placebo (* $p < 0.05$ vs basale; † $p < 0.01$ vs basale; ‡ $p < 0.001$ vs basale).

CONCLUSIONI

La supplementazione di AAs in aggiunta alla terapia antidiabetica in soggetti anziani con diabete mellito di tipo 2

determina un miglioramento del controllo metabolico ed un aumento della sensibilità all'insulina.

BIBLIOGRAFIA

1. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM Lilly lecture 1987]. Diabetes 1988;37:667– 687.
2. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus (review article). N Engl J Med 1999;341:248 –257.
3. Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. J Nutr Health Aging 2000;4:140 –142.
4. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. J Lab Clin Med 2001;137:231–243.
5. Schrager M, Bandinelli S, Maggi S, Ferrucci L. Sarcopenia: twenty open questions for a research agenda. Basic Appl Myol 2003;13:203–208.
6. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. J Appl Physiol 2003;95:1717–1727.
7. Kamel HK. Sarcopenia and aging. Nutr Rev 2003;61:157–167.
8. Proctor DN, Balagopal P, Nair KS. Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. J Nutr 1998;128(suppl):351S–355S.
9. Rudman D, Feller AG, Cohn L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. Horm Res 1991;36:73– 81.
10. Nair KS. Muscle protein turnover: methodological issues and the effects of aging. J Gerontol 1995;50:107–114.
11. Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the aging atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurosci 1988;84:275–295.
12. Barrett EJ, Schwartz RG, Young III, Jacob R, Zaret BL. Effect of chronic diabetes on mitochondrial fuel metabolism and insulin sensitivity Diabetes 1988;37:943–948.
13. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. J Appl Physiol 2001;26(suppl):S220 –S227.
14. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. J Clin Invest 1998;101:200 –207.
15. Traxinger RR, Marshall S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. J Biol Chem 1989;264:20910 –20916.
16. Sulochana KN, Punitham R, Ramakrishnan S. Beneficial effect of lysine and amino acids on cataractogenesis in experimental diabetes through possible antiglycation of lens proteins. Exp Eye Res 1998;67: 597–601.
17. Solerte SB, Gazzaruso C, Schifino N, Locatelli E, Destro T, Ceresini G, Ferrari E, Fioravanti M. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2004;93:23A–29A.



18. Doehner W, Schoane N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Shuler G, Coates AJ, Anker SD, Hanbrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105:2619–2624.
19. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol* 1999;277:E513–E520.
20. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481–4490.
21. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250–258.
22. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Wolfe RR. Transmembrane transport and intracellular kinetics of amino acids in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995;268:E75–E84.
23. Allison TB, Brutting SP, Crass MF III, Eliot RS, Shipp JC. Reduced high-energy phosphates in rat hearts. I. Effects of alloxan diabetes. *Am J Physiol* 1976;230:1744–1750.
24. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda II. Soybean protein increases insulin receptor gene expression in fatty rats when dietary polyunsaturated fatty acid level is low. *J Nutr* 1997;127:1077–1083.
25. Gannon C, Nuttall JA, Nuttall FQ. The metabolic response to ingested glycine. *Am J Nutr* 2002;76:1302–1307.
26. Chevassus IL, Renard E, Bertrand G, Mourand I, Puech R, Molinier N, Bockaert J, Petit P, Bringer J. Effects of oral monosodium L-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:641–643.
27. Piatti PM, Monti LD, Valsecchi G, Magni F, Setola E, Marchesi F, Galli-Kienle M, Pozza G, Alberti KG. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:875–880.
28. Fulghesu AM, Ciampelli M, Muzy G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF, Lanzzone A. N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:1128–1135.
29. Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;95:811–819.
30. Louard RJ, Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm skeletal muscle. *J Clin Invest* 1992;90:2348–2354.
31. Hillier TA, Fryburg DA, Jahn LA, Barrett EJ. Extreme hyperinsulinemia unmasks insulin's effect to stimulate protein synthesis in the human forearm. *Am J Physiol* 1998;274:E1067–E1074.



Effetto della supplementazione di aminoacidi essenziali sulla qualità della vita. Profilo aminoacidico e forza fisica in pazienti anziani istituzionalizzati.

Mariangela Rondanelli, Annalisa Opizzi, Neldo Antonello, Federica Boschi, Paolo Iadarola, Evasio Pasini, Roberto Aquilani, Francesco Saverio Dioguardi – Clinical Nutrition (2011) 1-7

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, doppio cieco, condotto su 41 pazienti anziani istituzionalizzati suddivisi in gruppo EAAs – 20 pazienti (supplementazione con miscela di aminoacidi essenziali, **AMINOTROFIC®**) e gruppo placebo – 21 pazienti (prodotto isocalorico contenente maltodestrine).

Durata dello studio: 8 settimane.

Dosaggio EAAs: 8 g/die in due somministrazioni.

Criteri di inclusione: stato nutrizionale normale (BMI $>19<25$ kg/m² associato a livelli sierici di albumina $> 3,5$ g/dl), simili abilità fisiche, normale funzione cognitiva (punteggio MMSE >24).

Parametri valutati: Variabili bioumorali (glicemia, insulino-resistenza, aminoacidi plasmatici).

Variabili nutrizionali (BMI, MNA – Mini Nutritional Assessment, albumina, prealbumina). Funzionalità muscolare (hand grip). Performance fisica (ADL – Activity Daily Life). Qualità della vita (PCS – Physical Component Score, MCS – Mental Component Score). Livelli di depressione (GDS – Geriatric Depression Scale).

Risultati

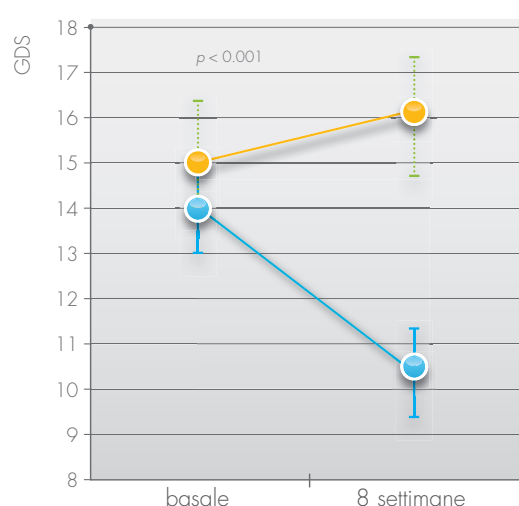
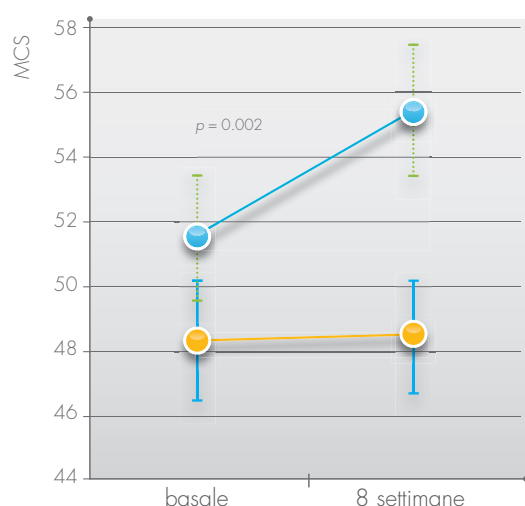
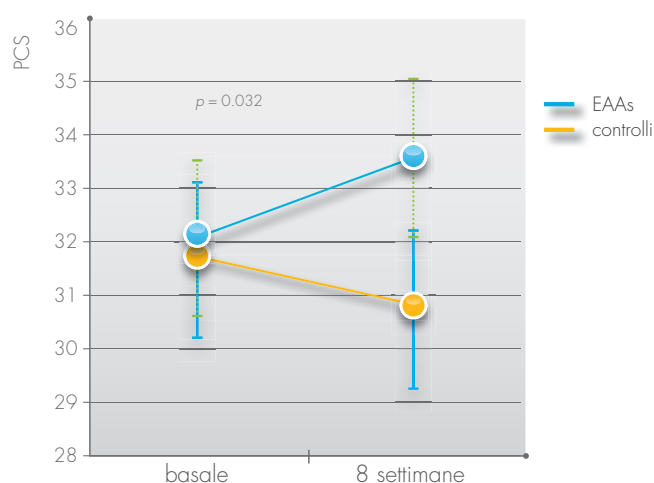
- Dopo 8 settimane i pazienti del gruppo EAAs hanno evidenziato un miglioramento dei livelli di depressione, mentre i pazienti del gruppo placebo tendevano ad avere un peggioramento dei sintomi (punteggio GDS) ($p<0,001$ tra gruppi).
- I pazienti del gruppo EAAs hanno migliorato la loro qualità della vita mentre nei pazienti del gruppo placebo vi era un peggioramento (MCS $p=0,002$; PCS $p=0,032$ tra gruppi).
- Le variabili nutrizionali, il punteggio MNA e i livelli sierici di prealbumina hanno mostrato un aumento maggiore nel gruppo EAAs rispetto al gruppo placebo.
- I livelli di prealbumina erano più alti nel gruppo EAAs rispetto al gruppo placebo ($p=0,015$ tra gruppi).
- La funzionalità muscolare è migliorata maggiormente nel gruppo EAAs rispetto al gruppo placebo ($p=0,001$ tra gruppi).
- La performance relativa alle attività quotidiane è migliorata nel gruppo EAAs mentre è rimasta invariata nel gruppo placebo ($p=0,044$ tra gruppi).



	Gruppo di controllo		Gruppo supplementato con EAAs		Cambiamenti globali nel tempo	Interazione
	Basale	8 settimane	Basale	8 settimane		
Variabili						
Glicemia (mg/dl)	80,7 ± 7,8	78,8 ± 5,9	76,1 ± 8	74 ± 7	ns	ns
Modello HOMA (punteggio)	2,2 ± 1,1	2,1 ± 1,3	2,3 ± 0,9	2,1 ± 1,2	ns	ns
Variabili nutrizionali						
BMI (kg/m ²)	22,19 ± 2,67	22,26 ± 2,67	21,80 ± 2,33	21,87 ± 2,34	ns	ns
MNA (punteggio)	22,55 ± 1,71	22,83 ± 1,48	21,80 ± 1,6	22,65 ± 1,50	<0,001	0,047
Albumina sierica (g/dl)	3,88 ± 0,39	3,83 ± 0,43	3,88 ± 0,30	4,04 ± 0,35	ns	0,014
Prealbumina sierica (mg/dl)	17,90 ± 3,081	18,19 ± 3,043	17,05 ± 4,58	19,40 ± 3,016	0,002	0,015
Funzionalità muscolare						
Forza di presa (kg)	18,46 ± 1,14	18,50 ± 1,04	18,68 ± 1,36	19,75 ± 1,7	0,001	0,001
Performance fisica						
ADL (punteggio)	5,38 ± 0,59	5,38 ± 0,59	5,30 ± 0,65	5,55 ± 0,51	0,044	0,044
Capacità cognitiva						
MMSE (punteggio)	27,10 ± 2,04	27,14 ± 2,21	26,05 ± 2,089	26,05 ± 2,089	ns	ns
Aminoacidi plasmatici						
Tirosina (μmol/l) (nv 52 ± 5,7)	51,17 ± 20,69	52,29 ± 16,14	45,58 ± 10	56 ± 15,10	ns	ns
Valina (μmol/l) (nv 154 ± 13)	149,24 ± 49,36	173,45 ± 36,66	164,32 ± 16,46	182,49 ± 36,61	ns	ns
Metionina (μmol/l) (nv 20,5 ± 7,9)	28,39 ± 8,47	19,23 ± 8,93	7,60 ± 0,62	8,60 ± 1,47	0,001	<0,001
Triptofano (μmol/l) (nv 51 ± 4,6)	20,59 ± 2,44	21,35 ± 8,68	27,25 ± 5,54	32,47 ± 5,64	0,067	ns
Fenilalanina (μmol/l) (nv 46 ± 5,6)	31,81 ± 10,68	39,10 ± 13,90	42,92 ± 5,34	57,03 ± 15,18	0,015	ns
Isoleucina (μmol/l) (nv 46 ± 5)	45,64 ± 11,53	45,34 ± 11,47	37,33 ± 5,95	46,16 ± 10,36	ns	0,049
Leucina (μmol/l) (nv 78 ± 6,3)	75,51 ± 22,17	86,13 ± 20,75	65,23 ± 7,40	76,66 ± 19,77	0,028	ns
Rapporto Trp (μmol/l) (nv 9,3 ± 1,1)	6 ± 1,5	5,7 ± 3,3	7,6 ± 1,4	8,1 ± 1,6	ns	0,05

Dati espressi come media ± deviazione standard (DS). Analisi statistica: Test Anova; Cambiamenti globali nel tempo = confronto tra valori al basale e a 8 settimane di trattamento; Interazione = confronto degli andamenti temporali tra il gruppo di controllo e il gruppo supplementato con EAAs. **ns** = non significativo. **nv** = valore normale.





DISCUSSIONE

Lo studio indica che la supplementazione di EAAs in pazienti anziani può migliorare i sintomi depressivi e la performance fisica e potenziare il recupero della qualità della vita, la forza muscolare e lo stato nutrizionale. Gli EAAs possono migliorare lo stato nutrizionale sia inducendo l'anabolismo proteico, indipendente dall'insulina, sia aumentando il metabolismo aerobico, essenziale per la sintesi proteica. Il processo anabolico è suggerito da un aumento della sintesi delle proteine viscerali (le concentrazioni sieriche di

albumina e prealbumina) e dalla forza muscolare. [...] il miglioramento della qualità della vita è stato più marcato nei pazienti del gruppo di trattamento rispetto ai pazienti non trattati. [...] Infatti, la HRQoL è legata allo stato nutrizionale, alla funzionalità fisica, alla diminuzione della depressione. Il miglioramento della qualità della vita non è stato probabilmente influenzato dallo stato cognitivo giacché i due gruppi di pazienti presentavano funzioni cognitive simili (normali).



BIBLIOGRAFIA

1. Schipper H, Clinich JJ, Olweny CL. Quality of life studies: definitions and conceptual issue. In: Spilker B, editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 11-24.
2. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46:813-8.
3. Mackenzie AE, Chang AM. Predictors of quality of life following stroke. *Disabil Rehabil* 2002;24:259-65.
4. Bhat RS, Chiu E, Jeste DV. Nutrition and geriatric psychiatry: a neglected field. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:609-14.
5. Ames D. Depressive disorders among elderly people in long-term institutional care. *Aust N Z j Psychiatry* 1993;27:379-91.
6. Shyu YL, Chen MC, Cheng HS, Deng HC, Liang J, Wu CC, et al. Severity of depression risk predicts health outcomes and recovery following surgery for hip-fractured elders. *Osteoporos Int* 2008;19:1541-7.
7. Gariballa S, Forster S. Effects of dietary supplements on depressive symptoms in older patients: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *dinNutr* 2007 Jul 26;26:545-51. Epub.
8. Payette H, Boutier V, Coulombe C, Gray-Donald K. Benefits of nutritional supplementation in free-living, frail, undernourished elderly people: a prospective randomized community trial. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1088-95.
9. Aquilani R, Opasich C, Gualco A, Verri M, Testa A, Pasini E, 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* 2008;10:1127-35.
10. Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1978;30:1531-8.
11. Walrand S, Boirie Y. Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin dinNutr Metab Care* 2005;8:89-94.
12. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005;19:422-4.
13. Borsheim E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *ain Nutr* 2008 Apr;27(2):189-95. Epub 2008 Mar 4.
14. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *ain Nutr* 2010 Feb;29(1):18-23. Epub 2009 May 5.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
16. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
17. Sheikh JL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL, editor. *Clinical Gerontology: a Guide to assessment and intervention*. New York: the Haworth Press; 1986. p. 165-73.
18. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston: The Health Institute; 1993.
19. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.



20. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;40:808-19.
21. Spijkerman DC, Snijders CJ, Stijnen T, Lankhorst GJ. Standardization of grip strength measurements. Effects on Repeatability and Peak Force. *Scand J Rehabil Med* 1991;23:203-6.
22. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54(1 Pt 2):559-65.
23. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 1972;178:414-6.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
25. Wallance TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-34.
26. Hoover DR, Siegel M, Lucas J, Kalay E, Gaboda D, Devanand DP, et al. Depression in the first year of stay for elderly long-term nursing home residents in the USA. *Int Psychogeriatr* 2010 ;22(7): 1161-71.
27. Wang J, Kane RL, Eberly LE, Virnig BA, Chang LH. The effects of resident and nursing home characteristics on activities of daily living. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(4):473-80.
28. Aquilani R, Verri M, Iadarola P, Arcidiaco P, Boschi F, Dossena M, et al. Plasma precursors of brain catecholaminergic and serotonergic neurotransmitters in rehabilitation patients with ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2004 May;85(5):779-84.
29. Wang X, Campbell LE, Miller CM, Proud CG. Amino acid availability regulates p70 S6 kinase and multiple translation factors. *Biochem J* 1998;334(Pt 1): 261-7.
30. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998;101: 2000-7.
31. Dal Negro RW, Aquilani R, Boschi F, Bertacco S, Micheletto C, Tognella S. Comprehensive effects of supplemented essential amino acids (EAAs) in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and sarcopenia. *Monaldi Arch. Chest Dis* 2010 Mar;73(1):25-33.
32. McLachlan SA, Allenby A, Matthews J, Wirth A, Kissane D, Bishop M, et al. Randomized trial of coordinated psychosocial interventions based on patient self-assessments versus standard care to improve the psychosocial functioning of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4117-25.
33. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003 Aug;78(2): 250-8.
34. Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr* 2006 Jan;136(1 Suppl). 319S-23S. Review.
35. Bohe J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol* 2003 Oct 1;552(Pt 1):315-24. Epub 2003 Aug 8.
36. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol* 2006 Aug 15;575(Pt 1):305-15. Epub 2006 Jun 15.
37. Gutteling JJ, Darlington AS, Janssen HL, Duivenvoorden HJ, Busschbach IJ, de Man RA. Effectiveness of health-related quality-of-life measurement in clinical practice: a prospective, randomized controlled trial in patients with chronic liver disease and their physicians. *Qual Life Res* 2008;17:195-205.



La supplementazione orale con aminoacidi migliora la capacità di esercizio di pazienti anziani con scompenso cardiaco.

Roberto Aquilani, Simona Viglio, Paolo Iadarola, Cristina Opasich, Amidio Testa, Francesco S. Dioguardi, Evasio Pasini - The American Journal of Cardiology, Supplement, vol. 101 (11): 104E – 110E; 2008

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, doppio cieco, AAs (specifica miscela di aminoacidi essenziali) vs placebo, in 95 pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica (classe funzionale NYHA II-III), trattati farmacologicamente.

Durata dello studio: 30 giorni.

Gruppo AAs: 50 pazienti, 8 gr/die.

Gruppo placebo: 45 pazienti.

Parametri valutati

- consumo di O_2 (VO_2)
- produzione di CO_2 (VCO_2)
- rapporto di scambio respiratorio (RER)
- ventilazione al minuto (VE)
- consumo di O_2 per battito cardiaco (VO_2/HR)
- consumo di O_2 per atto respiratorio (VO_2/VE)
- eliminazione di CO_2 per litro di ventilazione (VCO_2/VE)
- capacità fisica all'esercizio (Watts)
- metabolismo anaerobico durante esercizio (ANA- VO_2)

Risultati (selezione di alcuni parametri)

CAPACITÀ FISICA ALL'ESERCIZIO

Gruppo AAs

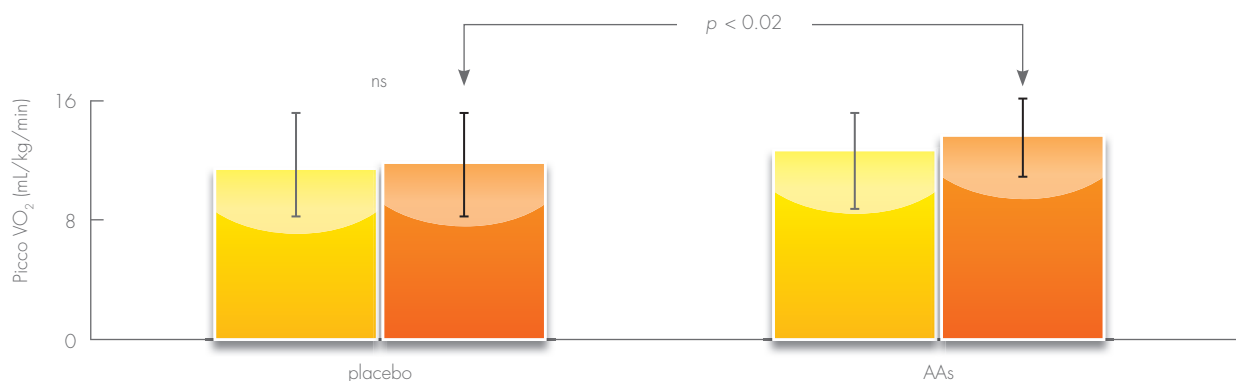
+ 11 ± 8 W ($p < 0.01$ vs basale)

Gruppo placebo

nessun cambiamento significativo

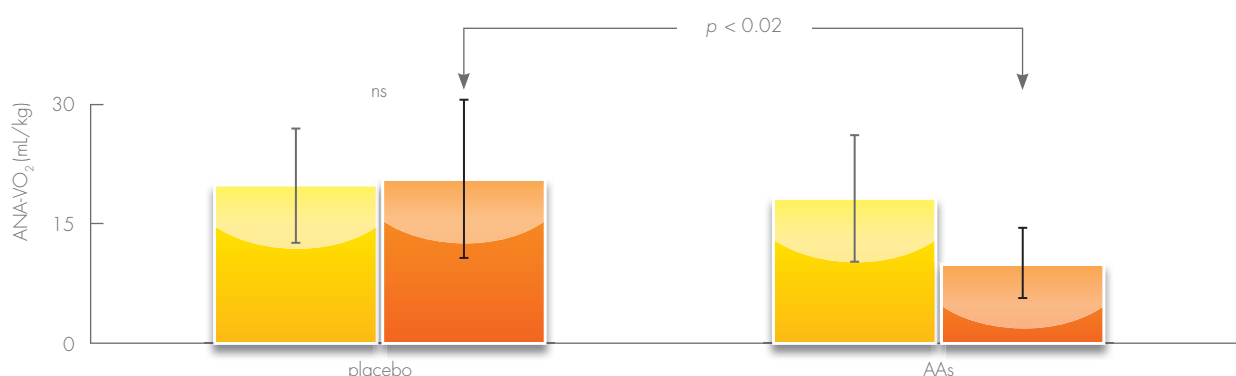


Consumo di O₂ al picco dell'esercizio



Confronto della variazione del picco VO₂ tra i gruppi placebo e AAs. In entrambi i gruppi le barre rappresentano il livello del picco VO₂ al giorno 0 (■) e 30 (■) rispettivamente ($p < 0.02$ fra gruppi).

Metabolismo anaerobico durante l'esercizio



Confronto della variazione del metabolismo anaerobico (ANA-VO₂) tra i gruppi placebo e AAs. In entrambi i gruppi le barre rappresentano il livello di ANA-VO₂ al giorno 0 (■) e 30 (■) rispettivamente ($p < 0.02$ fra gruppi).

CONCLUSIONI

La supplementazione orale di AAs in pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica in terapia farmacologica aumenta la capacità fisica all'esercizio grazie

al miglioramento della funzionalità circolatoria, del consumo di O₂ a livello muscolare e della produzione aerobica di energia.



BIBLIOGRAFIA

1. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989; 79: 324-29.
2. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
3. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-49.
4. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-82.
5. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group. *Eur Heart J* 1998; 19: 466-75.
6. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-87.
7. Meyer TE, Casadei B, Coats AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and physical training in heart failure. *J Intern Med* 1991; 230: 407-13.
8. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
9. Owen A, Croucher L. Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 65-70.
10. Gottlieb SS, Fisher ML, Freudenberger R et al. *J Card Fail* 1999; 5: 188-94.
11. Nelson D, Cox M, Lehninger AL. Principles of Biochemistry. 4th Ed. New York, NY: W.H. Freeman and Co, 2004.
12. Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1984; 4: 409-54.
13. Opasich C, Aquilani R, Dossena M, et al. Biochemical analysis of muscle biopsy in overnight fasting patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1686-93.
14. Young LH, McNulty PH, Morgan C, et al. Myocardial protein turnover in patients with coronary artery disease. Effect of branched chain amino acid infusion. *J Clin Invest* 1991; 87: 554-60.
15. Scognamiglio R, Negut C, Piccolotto R, et al. Effects of oral amino acid supplementation on myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J* 2004; 147: 1106-12.
16. Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, Piccolotto R, de Kreutzenberg SV, Tiengo A. The effects of oral amino acid intake on ambulatory capacity in elderly subjects. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 443-47.
17. Sietsema KE, Ben-Dov I, Zhang YY, Sullivan C, Wasserman K. Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994; 105: 1693-700.
18. Young LH, McNulty PH, Morgan C, Deckelbaum LI, Zaret BL, Barrett EJ. Myocardial protein turnover in patients with coronary artery disease. Effect of branched chain amino acid infusion. *J Clin Invest* 1991; 87: 554-60.
19. Li AL, Gao LX. Protection of branched-chain amino acids against ischemic myocardial injury in rats. *Biomed Environ Sci* 1999; 12: 62-65.





20. Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000; 130: 2413-19.
21. Swan JW, Walton C, Godsland IF, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1528-32.
22. Di Prampero PE, Margaria R. Relationship between O₂ consumption, high energy phosphates and the kinetics of the O₂ debt in exercise. *Pflugers Arch* 1968; 304: 11-19.
23. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, et al. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995; 91: 2924-32.
24. Springer J, von Haehling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocr Met* 2006; 2: 416-17.
25. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-53.
26. Anker SD, Chva T, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
27. Anker SD, Ponikowski P, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur. Heart J* 1999; 20: 683-93.
28. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD et al. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure : implication for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 443-52.
29. Niebauer J, Pflaum Cd, Clark AL, et al. Deficient insulin-like growth factor 1 in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 393-97.
30. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-83.

Un adeguato intake proteico-energetico non è sufficiente a migliorare lo stato nutrizionale e metabolico in pazienti con insufficienza cardiaca cronica che manifestano perdita di massa muscolare.

Roberto Aquilani, Cristina Opasich, Alessandra Gualco, Manuela Verri, Amidio Testa, Evasio Pasini, Simona Viglio, Paolo Iadarola, Ornella Pastoris, Maurizia Dossena, Federica Boschi - The European Journal of Heart Failure 10 (2008): 1127 – 1135

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato su 44 pazienti (età > 70 anni) con insufficienza cardiaca cronica (classe funzionale NYHA I-III), trattati con AAs (specifica miscela di aminoacidi essenziali) e dieta bilanciata vs gruppo di controllo.

Durata dello studio: 2 mesi.

Gruppo AAs: 22 pazienti, 8 gr/die + dieta.

Gruppo controllo: 22 pazienti, dieta.

Hanno completato lo studio 21 pazienti nel gruppo AAs e 17 nel gruppo controllo.

Parametri valutati

- stato nutrizionale (peso, BMI, massa muscolare braccio)
- bilancio azotato
- glicemia
- insulinemia/insulino resistenza (HOMA)
- concentrazione plasmatica lattati e piruvati
- test al cicloergometro
- variabili respiratorie
- walking test 6 minuti.

Risultati

	CONTROLLI		AAs	
	Basale	2 mesi	Basale	2 mesi
Peso corporeo (kg)	60.8 ± 7	61.2 ± 6.3	55.9 ± 17	58.2 ± 7.2 [^]
Body mass index kg/m ²	23.2 ± 1.4	23.6 ± 1.5	22.5 ± 2.1	23.4 ± 1.9 [^]
Spessore alla piega cutanea del tricipite (mm)	11.9 ± 3.7 (6) ^o	11.4 ± 3.7	10.4 ± 4.4	10.3 ± 3.9
Massa muscolare braccio (cm ²)	34.2 ± 5 (44.7) ^o	37.1 ± 4 ^{^^}	31.2 ± 9.9	34.9 ± 10 ^{^^}
Bilancio azotato (g/24 h)	3 ± 2.8	2.8 ± 2.5	3.9 ± 3.3	3.6 ± 3.3
Glicemia (mg/dl)	90 ± 13	96 ± 8	95 ± 26	97 ± 21
Insulinemia (μU/ml)	21.4 ± 6.6 (nv 10 ± 3.8)	21.3 ± 6.7	18 ± 15	16 ± 12

	CONTROLLI		AAs	
	Basale	2 mesi	Basale	2 mesi
HOMA index	4.77 ± 1.8 (nv 2.1 ± 0.2)	5.08 ± 2	4.31 ± 3.2	3.7 ± 2.5 ^{^^}
Substrati plasmatici per la gluconeogenesi				
Lattati (μmol/ml)	1.1 ± 0.4 (nv 0.2 ± 0.15)	1.27 ± 0.4 [^]	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.35 ^{^°°}
Piruvati (μmol/ml)	0.018 ± 0.009 (nv 0.015 ± 0.008)	0.027 ± 0.012 [^]	0.02 ± 0.01	0.015 ± 0.008 ^{^°°}
Lattati / Piruvati	61 ± 44 (nv 14 ± 10)	47 ± 31	60 ± 30	60 ± 25
Dati ± deviazione standard (SD). nv: valori normali di laboratorio. Analisi statistica (Anova test and Fisher's PLSD test): Differenze tra gruppi (2 mesi vs basale): [^] p < 0.01; ^{^^} p < 0.02; ^{^^^} p < 0.06. Gruppo controllo 2 mesi vs gruppo AAs 2 mesi: ^{°°} p < 0.001. °Valori corrispondenti al 10° percentile.				

		CONTROLLI		AAs	
		Basale	2 mesi	Basale	2 mesi
A) Test al cicloergometro					
Lavoro cardiaco (W)		85 ± 24	88 ± 22	80 ± 28	95 ± 25 ^{***^}
Variabili respiratorie					
1) VO ₂ (ml O ₂ /kg/min)	riposo	4.2 ± 0.6	4.4 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.2 ± 1
	picco	12.9 ± 2.7	13 ± 3.5	13.5 ± 1.7	14.9 ± 1.9 ^{*^^}
2) Rapporto di scambi respiratori	riposo	0.88 ± 0.01	0.95 ± 0.1	0.87 ± 0.08	0.96 ± 0.06
	picco	1.1 ± 0.09	1.12 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.15 ± 0.2
B) 6-min walking test (m)					
		298 ± 142	310 ± 155	331 ± 124	405 ± 130 ^{***^}
Differenze fra gruppi di: *p < 0.05 consumo di ossigeno. **p < 0.01 lavoro cardiaco. ***p < 0.001 performance deambulatoria. Differenze nei gruppi (2 mesi vs basale): [^] p < 0.02; ^{^^} p < 0.05.					

CONCLUSIONI

Lo studio evidenzia come sia possibile migliorare lo stato nutrizionale ed i disordini metabolici a livello muscolare in pazienti con insufficienza cardiaca cronica che mostrano peso nella norma ma una perdita di massa muscolare

grazie alla combinazione di un adeguato intake proteico-calorico con la supplementazione di AAs, mentre il solo intake proteico-calorico non produce gli stessi risultati.



BIBLIOGRAFIA

1. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789–95.
2. Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure with beta blockers: a pilot study. *Int J Cardiol* 2006;106(3):319–22.
3. Anker SD, Coats AJ, Roecker EB, Scherhang A, Packer M. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results from the Copernicus study. *Eur Heart J* 2002;23:394–6.
4. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure. Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007;116:627–36.
5. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Am J Cardiol* 1987;60:309–15.
6. Opasich C, Aquilani R, Dossena M, et al. Biochemical analysis of muscle biopsy in overnight fasting patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:1689–93.
7. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1218–23.
8. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985;71:57–62.
9. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. In: Zanichelli, editor. *Principi di Biochimica* 2nd ed.: 1994.
10. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998;101:2000–7.
11. Layman DK. Role of leucine in protein metabolism during exercise and recovery. *Can J Appl Physiol* 2002;27(6):646–62.
12. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H. Soybean protein increases insulin receptor gene expression in fatty rats when dietary polyunsaturated fatty acid level is low. *J Nutr* 1997;127:1077–83.
13. Jousse C, Bruhat A, Ferrara M, Fafournoux P. Physiological concentration of amino acids regulates insulin-like-growth factor-binding protein 1 expression. *Biochem J* 1998;334:147–53.
14. Frisancho AR. New forms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540–5.
15. Passoneau JV, Lowry OH. Lactate. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1988. p. 1446–50.
16. Passoneau JV, Lowry OH. Pyruvate. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1988. p. 1452–5.
17. Gore D, Jahoor F, Hibbert J, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increase pyruvate production not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996;224:97–102.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
19. Solerte SB, Gazzaruso C, Schifino N, et al. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93 (Suppl):23A–9A.
20. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto Nazionale della Nutrizione; 1989.
21. Aquilani R, Tamarin R, Pedretti RF, et al. Despite good compliance, very low fat diet alone does not achieve recommended cholesterol goals in outpatients with coronary heart disease. *Eur Heart J* Jul 1999;20(14):1020–9.



22. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132.
23. Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, et al. Oral aminoacid supplementation improve exercise capacities in elderly with chronic heart failure. *Am J Cardiol Suppl* 2008;101:104E-110E.
24. Cheuvront SN, Carter III R, Montain SJ, Sawka MN. Daily body mass variability and stability in active men undergoing exercise — heat stress. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2004;14:532-40.
25. Wilson JR, Mancini D, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470-5.
26. Anker SD, Chauva TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34.
27. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991;40:972-7.
28. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. Relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527-32.
29. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368-75.
30. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrates metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:25-33.
31. Vary TC, O'Neill P, Cooney RN, Maish G, Shumate M. Chronic infusion of interleukin 1 induces hyperlactatemia and altered regulation of lactate metabolism in skeletal muscle. *JPEN* 1999;23:213-7.
32. Vary T. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89-94.
33. Vary T, Siegel J, Nakatani T, et al. The effect of sepsis on the activity of the pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986;250:E634-640.
34. Vary T, Siegel J, Zechnich A, et al. Pharmacological reversal of abnormal glucose regulation, BCCA utilization and muscle catabolism in sepsis by dichloroacetate. *J Trauma* 1988;28:1301-11.
35. Vary T. Amrinone prevents the inhibition of muscle pyruvate dehydrogenase complex activity during sepsis. *Shock* 1996;5:229-32.
36. Vary T, Dardevet D, Obled C, et al. Modulation of skeletal muscle lactate metabolism following bacteremia by insulin or insulin-like growth factor-I. Effect of pentoxifylline. *Shock* 1997;7:432-8.
37. Vary T, Hazen S, Maish III G, et al. TNF binding protein prevents hyperlactatemia and inactivation of PDH complex in skeletal muscle during sepsis. *J Surg Res* 1998;80:44-51.
38. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1987-1905.
39. Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:997-1001.
40. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, et al. Reduction of insulin-like growth factor-1 expression in the skeletal muscle of non cachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1175-81.
41. Springer J, VonHaehling S, Anker SD. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(8):416-7.
42. Kimball SR, Fabian JR, Pavitt GD, Hinnebusch AG, Jefferson LS. Regulation of guanine nucleotide exchange through phosphorylation of eukaryotic initiation factor eIF2alpha. Role of the alpha and delta subunits of eIF2b. *J Biol Chem* 1998;273:12841-5.
43. Wang X, Campbell LE, Miller CM, Proud CG. Amino acid availability regulates p70S6 kinase and multiple translation factors. *Biochem J* 1998;334:261-7.



44. Lang CH, Fan J, Cooney RN, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *Am J Physiol* 1996;270:E430–7.
45. Toth MJ, Matthews DE. Whole-body protein metabolism in chronic heart failure. Relationship to anabolic and catabolic hormones. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:194–201.
46. Wieland O, Siess E, Schulze-Wethmar FH, Funke HG, Winton B. Active and inactive forms of pyruvate dehydrogenase in rat heart and kidney: effect of diabetes, fasting and refeeding on pyruvate dehydrogenase interconversion. *Arch Biochem Biophys* 1971;143:593–601.
47. Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. The effect of oral amino acid intake on ambulatory capacity in elderly subjects. *Aging Clin Exp Res* 2001;16:443–7.
48. Bucholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of biochemical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract* 2004;19:433–46.
49. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, for the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis 1–3. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345–50. Area scompenso cardiaco.



Effetti della supplementazione orale di aminoacidi sulla funzionalità e sul rimodellamento cardiaco in pazienti con diabete di Tipo 2 affetti da disfunzione ventricolare sinistra lieve-moderata.

Roldano Scognamiglio, MD, Christian Negut, MD, Monica Palisi, MD, Francesco S. Dioguardi, MD, Micol Coccato, MD, and Sabino Iliceto, MD - The American Journal of Cardiology, Supplement, vol. 101 (11): 111E – 115E; 2008

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, doppio-cieco, AAs (specifica miscela di aminoacidi essenziali) vs placebo su 212 pazienti con insufficienza cardiaca cronica lieve-moderata e diabete di Tipo 2 in trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti orali e ACE-inibitori.

Durata dello studio: 6 mesi.

Gruppo AAs: 103 pazienti, 8 gr/die.

Gruppo controllo: 104 pazienti, placebo.

(5 pazienti esclusi per interruzione del trattamento)

Parametri valutati

- emoglobina glicosilata
- glicemia a digiuno
- insulinemia
- PA sistolica e diastolica
- frequenza cardiaca
- frazione di eiezione
- volume telediastolico del ventricolo sinistro.

Risultati

GRUPPO AAs

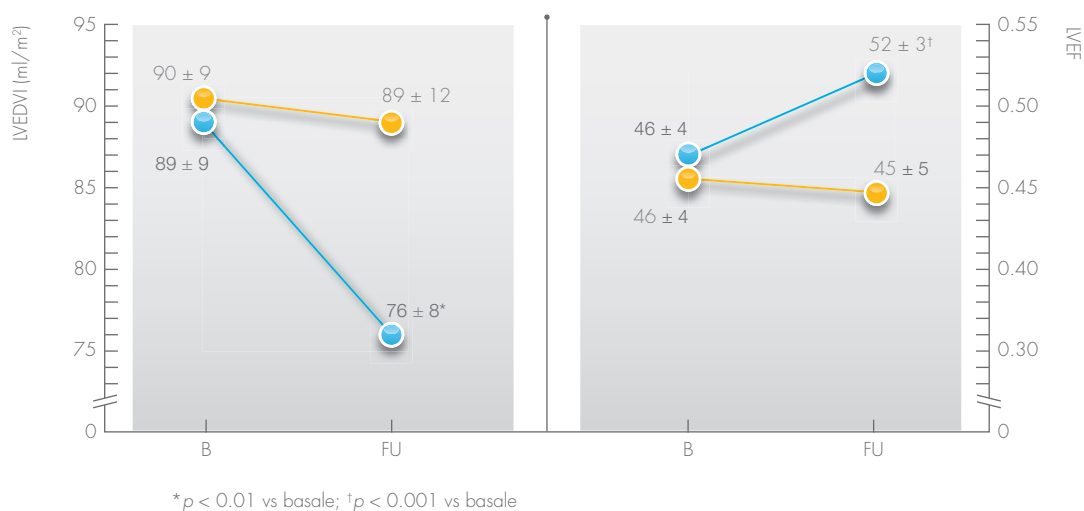
emoglobina glicosilata ↓ $p < 0.05$

glicemia a digiuno ↓ NS

insulinemia ↓ NS

PA sistolica e distolica ≈

frequenza cardiaca ≈



PARTE SINISTRA: Indice del volume telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDVI, ml/m²) al basale ed al follow-up di pazienti trattati con AAs o placebo.

PARTE DESTRA: modificazioni della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) a 6 mesi in pazienti trattati con AAs o placebo.

(● = pazienti trattati con AAs; ● = gruppo controllo)

CONCLUSIONI

La supplementazione orale di AAs in associazione alla terapia con ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca cronica lieve-moderata e diabete mellito

di Tipo 2 determina una diminuzione della dilatazione e della disfunzione ventricolare sinistra ed un miglioramento del controllo metabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ginzton LE, Conant R, Rodrigues DM, Laks MM. Functional significance of hypertrophy of the noninfarcted myocardium after myocardial infarction in humans. *Circulation* 1989;80:816-822
2. Gaudron P, Eilles C, Ertl G, Kochsiek K. Compensatory and noncompensatory left ventricular dilatation after myocardial infarction: time course and hemodynamic consequences at rest and during exercise. *Am Heart J* 1992;123:377-385
3. Hammermeister KE, deRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-430
4. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51



5. Levy D, Garrison RJ, SAvage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566
6. Sullivan JM, Vander Zwaag R, El-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:508-513
7. Barry G, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B, for the SOLD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;91:2573-2581
8. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
9. Cohn JN, Johnson G, Zilsche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677
11. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
12. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691
13. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:404-412
14. Schaffer SW, Mozaffari MS, Arman M. Basis for myocardial mechanical defects associated with non-insulin dependent diabetes. *Am J Physiol* 1989;256:E25-30
15. Dillman WH. Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosin in the rat. *Diabetes* 1980;29:579-582
16. Pierce GN, Dhalla NS. Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol* 1981;13:1063-1069
17. Ganguly PK, Pierce GN, Dalla KS. Defective sarcoplasmic reticular calcium transport in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1983;245:E528-535
18. Pierce GN, Lockwood MK, Eckhart CD. Cardiac contractile protein ATPase activity in a diet induced model of noninsulin dependent diabetes mellitus. *Can J Cardiol* 1989;5:117-120
19. Schwartz RG, Barrett EJ, Francis CK, Jacob R, Zaret BL. Regulation of myocardial amino acid balance in the conscious dog. *J Clin Invest* 1985;75:1204-1211
20. Williams IH, Chua BH, Sahms RH, Siehl D, Morgan HE. Effects of diabetes on protein turnover in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1980;239:E178-185
21. Avogaro A, Nosadini R, Doria A, Fioretto P, Velussi M, Vigorito C, Sacca L, Toffolo G, Cobelli C, Trevisan R, et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol* 1990;258:E606-618
22. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481-4490
23. Douglas PJ, Melinda SM, Zhang XJ, Volpi E, Wolfe SE, Aarsland A, Ferrando AA, Wolfe RR. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;286:E321-E328



24. Young VR, Bier DM. Amino acid requirements in the adult human: how well we know them? *J Nutr* 1987;117:1484-1487
25. Millward DJ, Rivers JPW. The nutritional role of indispensable AAss and the metabolic basis for their requirements. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:367-393
26. Scognamiglio R, Negut C, Piccolotto R, Dioguardi SF, Tiengo A, Avogaro A. Effects of oral amino acid supplementation on myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J* 2004;147:1106-1112
27. Guaret P, Meerbauer S, Wyatt HL. Two-dimensional echocardiographic quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction. *Circulation* 1990;62:1308-1319
28. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80-86
29. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe DM, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouler H, for the SOLVD Investigators. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992;86:431-438
30. Pouleur H, Rousseau MF, van Eyll C, Stoleru L, Hayashida W, Udelson JA, Dolan N, Kinan D, Gallagher P, Ahn S, Benedict CR, Yusuf S, Konstam K for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction. *Circulation* 1993;88:481-491
31. Khogali SE, Pringle SD, Weryk BV. Is glutamine beneficial in ischemic heart disease? *Nutrition* 2002;18:123-126
32. Langenberg CJ, Pieterse HG, Geskes G. The effect of glutamate infusion on cardiac performance is independent of changes in metabolism in patients undergoing routine coronary artery bypass surgery. *Clin Sci (Colch)* 2001;101:573-580
33. Swan JW, Anker SD, Walton C. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and aetiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527-532
34. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin actions in vivo: protein metabolism. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, et al, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 1992. p. 467-511
35. Rennie MJ, Bowtell JL, Bruce M. Interaction between glutamine availability and metabolism of glycogen, tricarboxylic acid cycle intermediates and glutathione. *J Nutr* 2001;131:S2488-2490
36. McNulty PH, Cline GW, Whiting JM. Regulation of myocardial (13C)glucose metabolism in conscious rats. *Am J Physiol* 2000;279:H375-381
37. Neubauer S. The failing heart an engine out of fuel. *N Engl J Med*;2007;356:1140-1151.
38. Patti ME, Brambilla E, Luzi L. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 1998;101:1519-1529
39. Boden G, Tappy L. Effects of amino acids on glucose disposal. *Diabetes* 1990;39:1079-1084
40. Morris GS, Prevost MC, Nelson AG. Moderate diabetes alters myosin isoenzyme distribution in cardiac but not skeletal muscle of male rats. *Life Sci* 1996;58:833-838.



Ruolo della supplementazione nutrizionale con aminoacidi essenziali in pazienti con insufficienza cardiaca cronica.

A. Macchi, I. Franzoni, F. Buzzetti, M. C. Pedrigi, I. Rosa, G. V. Gaudio, A. Margonato
Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism (2010) 3:209-214

Disegno dello studio

Studio clinico pilota, in aperto, non randomizzato condotto su 27 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe funzionale NYHA 2b-3) con frazione di eiezione <35%, in terapia farmacologica stabile, trattati con una specifica miscela di aminoacidi essenziali (AAs).

Durata dello studio: 3 mesi.
Dosaggio AAs: 8 gr/die in due somministrazioni giornaliere.

Parametri valutati

- qualità della vita
- funzionalità cardiaca (valutazioni ecocardiografiche)
- tolleranza all'esercizio (Bruce protocol).

Risultati

Valutazione dei sintomi secondo i criteri di classificazione della New York Heart Association (NYHA), il questionario LVD36 e la scala della qualità di vita (QoL)

Qualità della vita e valutazione dei sintomi			
SINTOMI	Prima	Dopo	Valore p
NYHA			
1	1	4	
2a	10	18	0.001
2b	9	5	
3	7	0	
4	0	0	
LVD 36	14,1 ± 7,2	12,2 ± 6,9	0.015
QoL (%)	62,4 ± 12,5	74 ± 9,7	0.001

NHYA New York Heart Association, LVD 36 questionario sulla disfunzione ventricolare sinistra, QoL qualità della vita.



TDI metodica del Doppler tissutale, TAPSE escursione
sistolica del piano anulare della tricuspidale,
sPAP pressione sistolica dell'arteria polmonare

Dati ecocardiografici prima e dopo la somministrazione di AAs

DATI ECOCARDIOGRAFICI	Prima	Dopo	Valore p
Atrio sinistro (mL)	90,52 ± 41,5	92,8 ± 41,5	0.45
Diametro telediastolico (mm)	62,2 ± 7,8	61,1 ± 9,5	0.35
Diametro telesistolico (mm)	49,2 ± 10,1	48,2 ± 9,5	0.31
Setto ventricolare (mm)	10,2 ± 2,1	10 ± 1,7	0.71
Parete posteriore (mm)	10,1 ± 1,5	9,8 ± 1,4	0.22
Frazione di eiezione (%) 2 camere	29,6 ± 5,9	34,05 ± 4,9	0.001
Volume telediastolico (ml)	169,1 ± 75,3	150 ± 67,5	0.02
Volume telesistolico (ml)	121,6 ± 63,08	106,82 ± 50,1	0.018
Frazione di eiezione (%) 4 camere	29,8 ± 5,7	35,4 ± 5,8	0.001
Volume telediastolico (ml)	178,7 ± 59,5	167,5 ± 56,3	0.08
Volume telesistolico (ml)	128,1 ± 53,1	109,3 ± 49,4	0.001
Gittata cardiaca (l/min)	5,58 ± 1,47	6,07 ± 1,66	0.015
Diametro longitudinale (mm)	77,9 ± 8,8	77,1 ± 8,8	0.23
Diametro trasversale (mm)	59,05 ± 9,9	57,6 ± 9,4	0.34
Sfericizzazione ventricolare	1,55 ± 0,29	1,55 ± 0,26	1
Rigurgito mitralico			
+	9	9	
++	7	10	
+++	7	4	0.3
++++	3	3	
eroA (mm ²)	20,07 ± 7,4	17,7 ± 5,3	0.3
Vena contratta (cm)	0,6 ± 1,4	0,6 ± 1,5	0.8
TDI S _m (m/sec)	0,071 ± 0,013	0,078 ± 0,012	0.002
TDI E _m (m/sec)	0,097 ± 0,04	0,104 ± 0,038	0.046
TDI A _m (m/sec)	0,095 ± 0,03	0,101 ± 0,03	0.3
Onda E (m/sec)	0,93 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0.2
Onda A (m/sec)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0.2
Tempo di decelerazione (msec)	232,2 ± 72,5	217,23 ± 73,7	0.23
E/E _m	9,5 ± 3,8	7,9 ± 2,3	0.029
E/A	1,17 ± 0,75	1,06 ± 0,7	0.4
TAPSE (cm)	1,98 ± 0,3	1,93 ± 0,3	0.52
TDI tricuspideale (m/sec)	1,14 ± 0,2	1,1 ± 0,25	0.58
sPAP (mmHg)	34,1 ± 7,8	33,4 ± 6,9	0.54



METS equivalente metabolico, SO₂ Saturazione di ossigeno,
ECG elettrocardiografia.

Variabili del test da sforzo (protocollo Bruce modificato)

PARAMETRI	Prima	Dopo	Valore p
Stadio Bruce	3,24 ± 1,3	3,57 ± 01,3	0.016
METS	6,6 ± 3,4	7,1 ± 3,3	0.18
Minuti	8,1 ± 4,29	8,7 ± 3,94	0.055
Doppio prodotto	15.376,6 ± 3.666,2	15.442,8 ± 2.627,7	0.9
% di SO ₂ al basale	98 ± 1,6	97,5 ± 1,4	0.34
% di SO ₂ % in pieno sforzo fisico	96,24 ± 2,09	97,24 ± 1,9	0.1
% di SO ₂ durante il recupero	97 ± 1,4	98 ± 1,5	0.9
Interruzione dell'esercizio fisico			
Angina	0	0	
ECG positivo all'ischemia	0	0	
Dispnea	7	5	0.059
Indolenzimento muscolare	13	14	
Test Massimale	1	2	

CONCLUSIONI

La supplementazione di AAs in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra da moderata a severa (LVEF <35%) ha ridotto in maniera significativa la dilatazione e la disfunzione del ventricolo sinistro, aumentando la frazione di eiezione e la gittata cardiaca. Dal punto di vista clinico si è osservato

un considerevole miglioramento della qualità della vita e della tolleranza all'esercizio fisico.

La supplementazione con AAs contrasta gli stimoli catabolici presenti nella insufficienza cardiaca cronica stimolando il metabolismo muscolare.



BIBLIOGRAFIA

1. Lainscak M, Filippatos GS, Gheorghiade M, Fonarow GC, Anker SD (2008) Cachexia: common, deadly, with an urgent need for precise definition and new therapies. *Am J Cardiol* 101(11A):8E–10E
2. Redfield MM (2002) Heart failure—an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 347(18):1442–1444
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347(18):1397–1402
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE (1997) The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18(2):208–225
5. Van Jaarsveld CH, Ranchor AV, Kempen GI, Coyne JC, van Veldhuisen DJ, Sanderman R (2006) Epidemiology of heart failure in a community-based study of subjects aged > or = 57 years: incidence and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 8(1):23–30
6. Zoghbi WA (2002) Evaluation of myocardial viability with contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 90(10A):65J–71J
7. Chaudhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, Vardi G, Parker MA, Bonow RO (1999) Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 34(3):730–738
8. Stanley WC, Chandler MP (2002) Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* 7(2):115–130
9. Stanley WC, Hoppel CL (2000) Mitochondrial dysfunction in heart failure: potential for therapeutic interventions? *Cardiovasc Res* 45(4):805–806
10. Kalantar-Zadeh K, Anker SA, Horwich TB, Fonarow GC (2008) Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 101(11A):89E–103E
11. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Dioguardi FS, Coccato M, Iliceto S (2008) Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodeling in patients with type 2 diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 101(11A):111E–115E
12. Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, Opasich C, Testa A, Dioguardi FS, Pasini E (2008) Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 101(11A):104E–110E
13. Neubauer S (2007) The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med* 356(11):1140–1151
14. Flati V, Pasini E, D'Antona G, Specia S, Toniato E, Martinotti S (2008) Intracellular mechanisms of metabolism regulation: the role of signaling via the mammalian target of rapamycin pathway and other routes. *Am J Cardiol* 101(11A):16E–21E
15. Nisoli E, Cozzi V, Carruba MO (2008) Amino acids and mitochondrial biogenesis. *Am J Cardiol* 101(11A):22E–25E
16. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghiade M, Taegtmeyer H (2008) Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 101(11A):11E–15E.



Valutazione generale degli effetti di una supplementazione di aminoacidi essenziali (EAAs) in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva e sarcopenia.

R. W. Dal Negro, R. Aquilani, S. Bertacco, F. Boschi, C. Micheletto, S. Tognella - Monaldi Archives Chest Diseases 2010; 73: 1,25-33

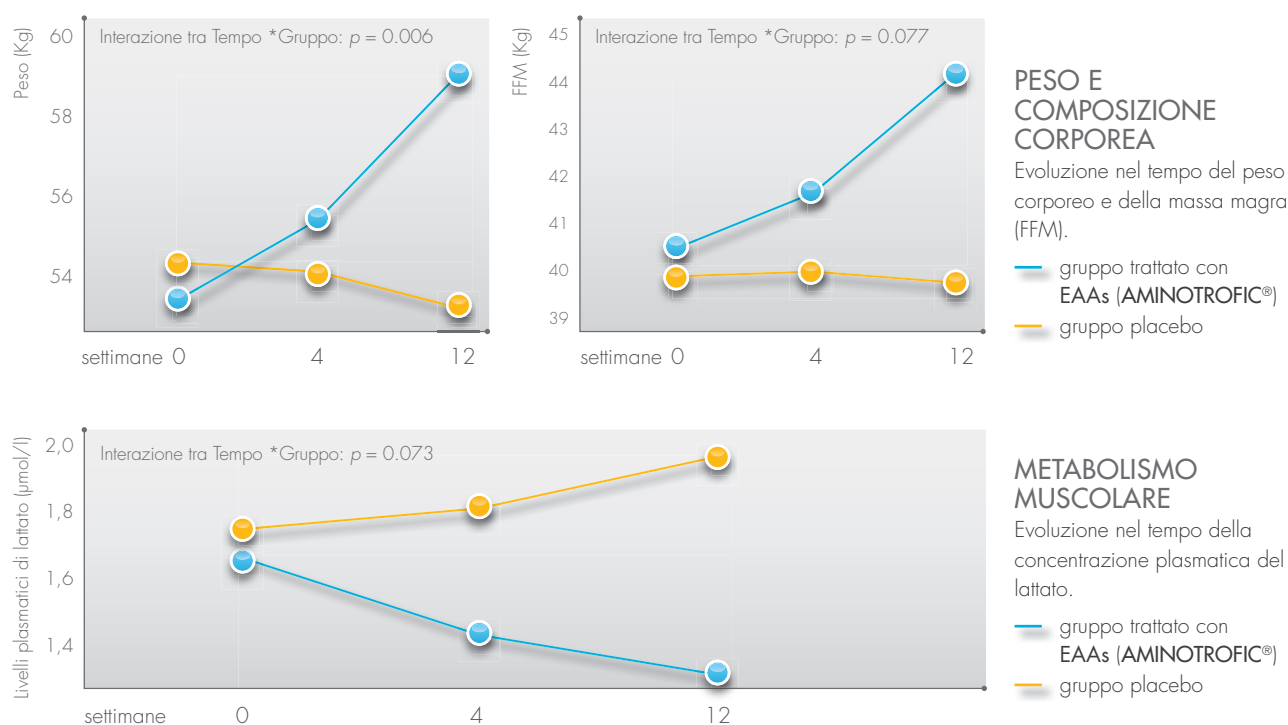
Materiali e metodi

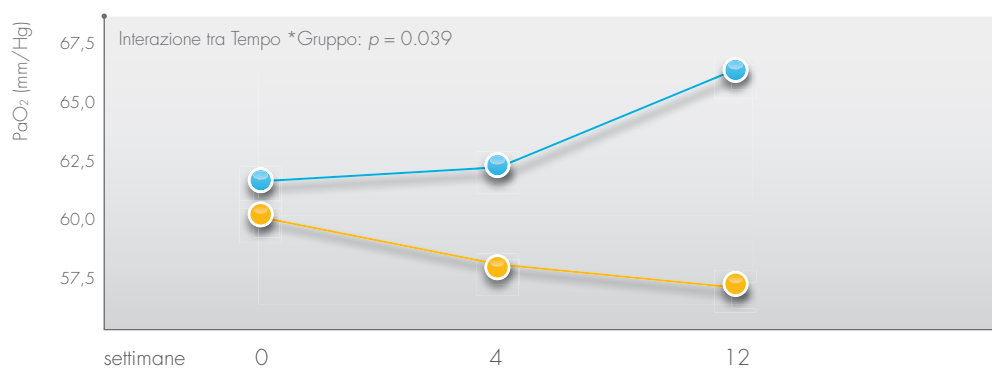
- Studio randomizzato in doppio cieco della durata di 12 settimane
- 32 pazienti sono stati randomizzati a ricevere EAAs (**AMINOTROFIC®**) 8 g/die o placebo
- Criteri di inclusione: età > 40 anni, FEV1 postbroncodilatatore al basale $\leq 50\%$, FEV1/FVC $\leq 70\%$, BMI ≤ 23
- Controlli: basale (T₀), 4 settimane (T₄), 12 settimane (T₁₂)

Parametri valutati

- FEV1, FVC
- PaO₂, PaCO₂, HbO₂, lattati
- BMI, FFM
- Proteine totali e albumina nel sangue
- Punteggio dispnea (scala MRC)
- Stato cognitivo (MMSE)
- Qualità della vita (SGRQ)
- Numero totale passi/die.

Risultati

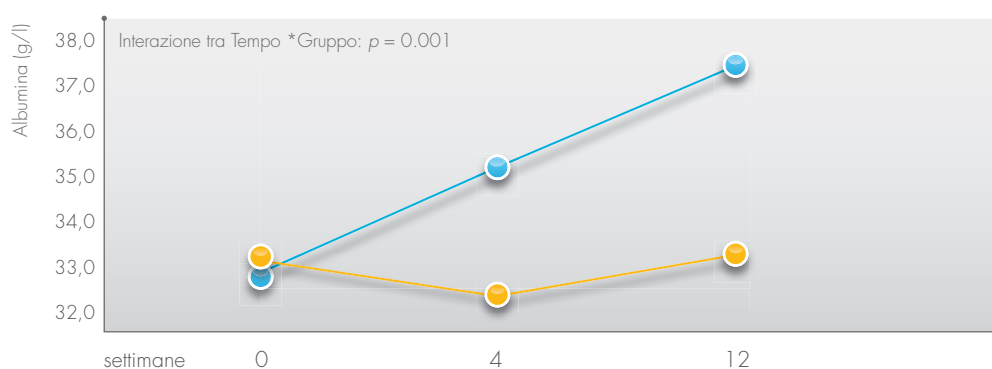




PaO₂

Evoluzione nel tempo della pressione dell'ossigeno nel sangue (PaO₂).

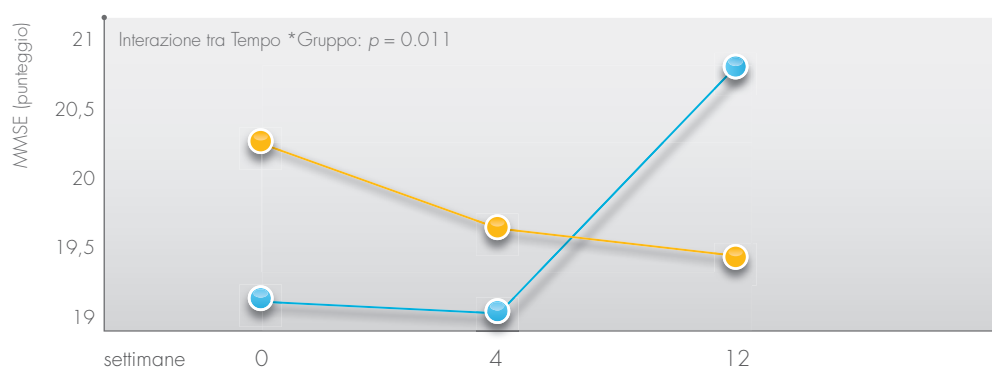
— gruppo trattato con EAAs (AMINOTROFIC®)
— gruppo placebo



PROTEINE PLASMATICHE

Evoluzione nel tempo della concentrazione sierica di albumina.

— gruppo trattato con EAAs (AMINOTROFIC®)
— gruppo placebo

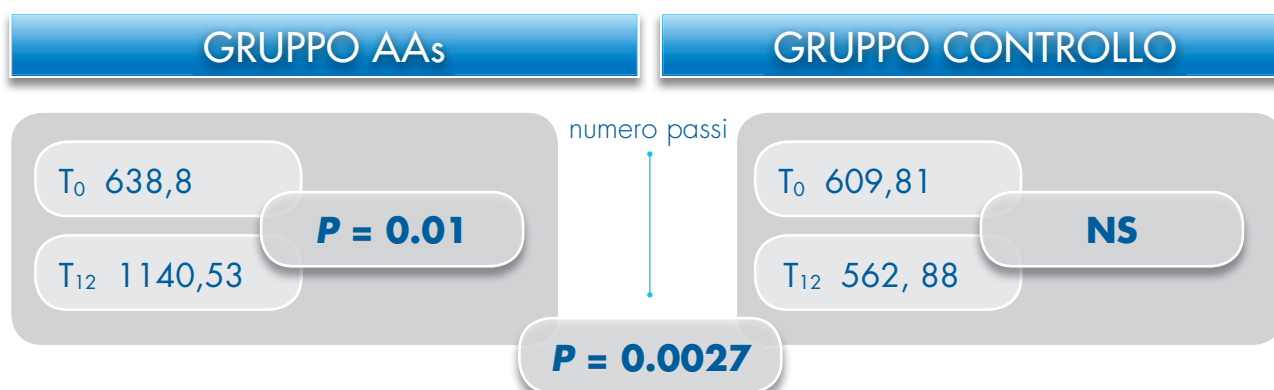


STATO COGNITIVO

Evoluzione nel tempo del test di screening neuropsicologico (MMSE).

— gruppo trattato con EAAs (AMINOTROFIC®)
— gruppo placebo

ATTIVITÀ FISICA GIORNALIERA



PROSPETTIVE CLINICHE E CONCLUSIONI

Lo studio indica che la supplementazione con EAAs può essere utile in pazienti con BPCO che non possono sottoporsi a riabilitazione o non possono svolgere alcun tipo di esercizio fisico intenso. È presumibile che gli EAAs possano agire in sinergia con percorsi riabilitativi ottimizzandone i risultati in termini di recupero dello stato nutrizionale, delle funzioni cognitive e della qualità della vita

in questa tipologia di pazienti; Lo studio ha evidenziato che una supplementazione con EAAs per 3 mesi in pazienti sarcopenici affetti da BPCO grave può condurre ad un sostanziale miglioramento del peso corporeo, dell'ossiemia, dell'attività fisica quotidiana, delle funzioni cognitive e della percezione del proprio stato di salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive- Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435-8.
2. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-7.
3. Vandenbergh E, Van de Woestijne KP, Gyselen A. Weight changes in the terminal stages of chronic obstructive pulmonary disease. Relation to respiratory function and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:556-66.
4. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 321-8.
5. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1151-6.
6. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1991;46: 695-9.
7. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-80.
8. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (6 Pt 1): 2021-31.
9. Foley RJ, ZuWallack R. The impact of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 288-95.
10. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-9.
11. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (6 Pt 1): 1791-7.
12. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional



- supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19: 120-7.
13. De Boer WJ. Cytokines and therapy in COPD: a promising combination? *Chest* 2002; 121 (5 Suppl): 209S-218S.
 14. Burdet L, de Murali B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1800-6.
 15. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (4 Pt 1): 1268-74.
 16. Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998; 114: 19-28.
 17. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T; M012 Study Group. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002; 122: 421-8.
 18. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normalweight patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 2021-8.
 19. Palange P, Forte S, Onorati P, Paravati V, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Effect of reduced body weight on muscle aerobic capacity in patients with COPD. *Chest* 1998; 114: 12-8.
 20. Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fatfree mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 113-9.
 21. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998; 101: 2000-7.
 22. Layman DK. Role of leucine in protein metabolism during exercise and recovery. *Can J Appl Physiol* 2002; 27: 646-63.
 23. Iritani N, Sugimoto T, Fukuda H, Komiya M, Ikeda H. Dietary soybean protein increases insulin receptor gene expression in Wistar fatty rats when dietary polyunsaturated fatty acid level is low. *J Nutr* 1997; 127: 1077-83.
 24. Jousse C, Bruhat A, Ferrara M, Fafournoux P. Physiological concentration of amino acids regulates insulin like-growth-factor-binding protein 1 expression. *Biochem J* 1998; 334 (Pt 1): 147-53.
 25. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 134-7.
 26. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, Laippala P, Kivelä SL. Chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 113-25.
 27. Fernstrom ID, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1987; 72: 897-901.
 28. Pouw EM, Schols AM, van der Vusse GJ, Wouters EF. Elevated inosine monophosphate levels in resting muscle of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 453-7.
 29. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-47.
 30. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-24.





31. Pitsiou G, Kyriazis G, Hatzizisi O, Argyropoulou P, Mavrofridis E, Patakas D. Tumor necrosis factor- α serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 594-8.
32. Vary TC, O'Neill P, Cooney RN, Maish G 3rd, Shumate M. Chronic infusion of interleukin 1 induces hyperlactatemia and altered regulation of lactate metabolism in skeletal muscle. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 213-7.
33. Xia Y, Warshaw JB, Haddad GG. Effect of chronic hypoxia on glucose transporters in heart and skeletal muscle of immature and adult rats. *Am J Physiol* 1997; 273 (5 Pt 2): R1734-41.
34. Pastoris O, Dossena M, Foppa P, et al. Modifications by chronic intermittent hypoxia and drug treatment on skeletal muscle metabolism. *Neurochem Res* 1995; 20: 143-50.
35. Terjung RL, Dudley GA, Meyer RA. Metabolic and circulatory limitations to muscular performance at the organ level. *J Exp Biol* 1985; 115: 307-18.
36. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335 (25): 1897-905.
37. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. In: Zanichelli, editor. *Principi di Biochimica* 2nd ed.: 1994.
38. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
39. Richards M, Strachan D, Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Lung function and cognitive ability in a longitudinal birth cohort study. *Psychosom Med* 2005; 67: 602-8.
40. Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 99-106.
41. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 418-24.
42. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 12; 58: 758-64.
43. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745-51.
44. Weisberg J, Wanger J, Olson J, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002; 121: 1070-8.
45. Kimball SR, Fabian JR, Pavitt GD, Hinnebusch AG, Jefferson LS. Regulation of guanine nucleotide exchange through phosphorylation of eukaryotic initiation factor eIF2 α . Role of the α - and δ -subunits of eIF2b. *J Biol Chem* 1998; 273: 12841-5.
46. Wang X, Campbell LE, Miller CM, Proud CG. Amino acid availability regulates p70 S6 kinase and multiple translation factors. *Biochem J* 1998; 334: 261-7.
47. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 76s-80s.
48. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Dioguardi FS, Coccato M, Iliceto S. Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodeling in patients with type 2 diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 111E-115E.
49. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 Pt 1): 1179-84.
50. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Sigel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, editors. *Basic Neurochemistry*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 637-69.
51. Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC 3rd, Stauss H, Unger T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1978-84.





52. Ziegler MG, Nelesen R, Mills P, Ancoli-Israel S, Kennedy B, Dimsdale JE. Sleep apnea, norepinephrine release rate, and daytime hypertension. *Sleep* 1997; 20: 224-31.
53. Kim DK, Natarajan N, Prabhakar NR, Kumar GK. Facilitation of dopamine and acetylcholine release by intermittent hypoxia in PC12 cells: involvement of calcium and reactive oxygen species. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1206-15.
54. Baldi S, Aquilani R, Poggi P, Venegoni E. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int J COPD* 2009 submitted.
55. 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* 2008; 10: 1127-35.



Modificazione della massa magra a seguito di riabilitazione nutrizionale nella perdita di peso dovuta a BPCO: ruolo dell'insulina, della proteina C reattiva e dell'ipossia tissutale.

S. Baldi, R. Aquilani, G.D. Pinna, P. Poggi, A. De Martini, C. Bruschi - International Journal of COPD 2010; 5 29-39

Disegno dello studio

- Studio randomizzato della durata di 12 settimane condotto su pazienti con BPCO grave che manifestavano perdita di peso > 5% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi
- 28 pazienti sono stati randomizzati a ricevere EAAs (**AMINOTROFIC®**) 8 g/die per 4 settimane in regime di degenza seguite da 8 settimane in regime ambulatoriale + programma di riabilitazione respiratoria oppure programma di riabilitazione con le stesse modalità
- il 96% dei pazienti assumeva β_2 -agonisti e corticosteroidi per via inalatoria; nessuno assumeva corticosteroidi per via sistemica
- Controlli: basale, 12 settimane

Parametri valutati

- Peso corporeo, massa magra (FFM), insulinemia, CRP, PaO_{2x} , glicemia.

Risultati

- Alla 12^a settimana si è osservato un incremento del peso corporeo nel 92% dei pazienti trattati con EAAs e nel 15% dei pazienti del gruppo di controllo, con un incremento medio di $3,8 \pm 2,6$ kg ($p = 0.0002$) e di $-0,1 \pm 1,1$ kg ($p = 0.81$) rispettivamente. L'analisi statistica tra i due gruppi evidenzia una significatività ($p = 0.0001$).
- FFM è incrementata nel 69% dei pazienti trattati con EAAs e nel 15% dei pazienti del gruppo di controllo, con un incremento medio di $1,5 \pm 2,6$ kg ($p = 0.05$) e di $-0,1 \pm 2,3$ kg ($p = 0.94$) rispettivamente ($p = 0.05$ tra i due gruppi).
- È stata riscontrata una associazione lineare tra la variazione di FFM ed i livelli plasmatici di insulina; una associazione moderata è stata osservata tra la variazione di FFM ed i valori di C-RP e di PaO_{2x} . L'insulina, la CRP e la PaO_{2x} sono risultate reciprocamente correlate.





CONCLUSIONI

I risultati suggeriscono la capacità di EAAs, associata a training fisico, di arrestare o addirittura invertire la deplezione di massa magra in pazienti affetti da BPCO.

La correlazione tra incremento di FFM e

livelli plasmatici di insulina, ma non con i livelli plasmatici di glucosio, supporta l'ipotesi di una diretta associazione tra insulina e utilizzo di aminoacidi a scopo sintetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouter EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151–1156.
2. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City heart study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:79–83.
3. Morrison WL, Gibson JNA, Scrimgeour C, Rennie MJ. Muscle wasting in emphysema. *Clin Sci.* 1988;75:415–420.
4. Engelen MPKJ, Deutz NEP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Enhanced levels of whole body protein turnover in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1488–1492.
5. Schols AMWJ, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:819–824.
6. Pouw M, Schols AMWJ, Deutz NEP, Wouters EFM. Plasma and muscle amino acid levels in relation to resting energy expenditure and inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:797–801.
7. Hofford JM, Milakofsky L, Vogel WH, Sacher RS, Savage GJ, Pell S. Nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis. A study of amino acid and catecholamine levels. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:902–908.
8. Wiesner RJ, Deussen A, Borst M, Schrader J, Grieshaber MK. Glutamate degradation in the ischemic dog heart: contribution to anaerobic energy production. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21:49–59.
9. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest.* 1998;101:1519–1529.
10. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Gøthgen IH, Siggaard-Andersen M. A mathematical model of the haemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. *Clin Chem.* 1984;30:1646–1651.
11. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932–946.
12. Food Composition Database for epidemiological study in Italy by Gnagnarella P, Salvini S, Perpinel M. Version 1.2008. URL: <http://www.ieo.it/bda>.
13. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Welting-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional





- supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition*. 2003;19:120–127.
14. Baarends AM, Schols AMWJ, Mostert R, Wouters E. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2807–2813.
 15. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Standardized lung function testing. *Eur Respir J*. 1993;6:5–40.
 16. Siggard-Andersen M, Siggard-Andersen O. The Oxygen status algorithm: a computer program for calculating and displaying pH, blood gas data. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990;59 Suppl 203:29–45.
 17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–1012.
 18. Flakoll PJ, Wentzel LS, Rice DE, Hill JO, Abumrad NM. Short term regulation of insulin-mediated glucose utilization in four-day fasted human volunteers: role of amino acid availability. *Diabetologia*. 1992;35:357–366.
 19. Giordano M, Castellino P, De Fronzo R. Differential responsiveness of protein synthesis and degradation to amino acid availability in humans. *Diabetes*. 1996;45:393–399.
 20. Engelen MP, Rutten EP, De Castro CL, Wouters EFM, Schols AM, Deutz NE. Supplementation of soy protein with branched-chain amino acids alters protein metabolism in healthy elderly and even more in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:431–439.
 21. Engelen M, Wouters EFM, Deutz NEP, Menehere PPCA, Schols AMWJ. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1480–1487.
 22. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Deutz NEP, Wouters EFM. Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:98–103.
 23. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Does JD, Gosker HR, Deutz NEP, Wouters EFM. Exercise-induced lactate increase in relation to muscle substrates in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1697–1704.
 24. Brown LD, Hay WW. Effect of hyperinsulinemia on amino acid utilization and oxidation independent of glucose metabolism in the ovine fetus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E1333–E1340.
 25. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 2000;80:1055–1081.
 26. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1–78.
 27. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin 6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise induced increase in plasma IL-6. *J Physiol*. 2000; 29:237–242.
 28. D'Alessandris C, Lauro R, Presta I, Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia*. 2007;50:840–849.
 29. Birjmohun RS, Bisoendial RJ, van Leuven SI, et al. A single bolus infusion of C-reactive protein increases gluconeogenesis and plasma glucose concentration in humans. *Metabolism*. 2007;56:1576–1582.





30. Mazess RBH, Barden J, Bisek P, Hanson J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone-mineral, and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:1106–1112.
31. Steinert MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J.* 2002;19:626–631.
32. Cheuvront SN, Carter R3d, Montain SJ, Sawka MN. Daily body mass variability and stability in active man undergoing exercise-heat stress. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004;14:532–540.
33. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individual with COPD. *Chest.* 2000;117:672–678.



Effetti della supplementazione orale con aminoacidi sulle infezioni contratte da pazienti anziani in struttura di lungodegenza.

Roberto Aquilani, Ginetto Carlo Zuccarelli, Francesco Saverio Dioguardi, Paola Baiardi, Antonio Frustaglia, Carla Rutili, Elena Comi, Michele Catani, Paolo Iadarola, Simona Viglio, Annalisa Barbieri, Luca D'Agostino, Manuela Verri, Evasio Pasini, Federica Boschi - Archives of Gerontology and Geriatrics (2010) vol. 52, issue 3, May/June 2011

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, doppio cieco, condotto su 80 pazienti ricoverati in una struttura di lungodegenza suddivisi in gruppo EAA (supplementazione con specifica miscela di aminoacidi essenziali) e gruppo placebo (prodotto isocalorico contenente maltodestrine).

Durata dello studio: 30 giorni.

Dosaggio EAA: 8 gr/die in due somministrazioni giornaliere.

Criteri di esclusione: Pazienti che al momento del ricovero erano sottoposti ad antibiotico terapia o con temperatura corporea $> 36.8^{\circ}\text{C}$,

con diabete in trattamento insulinico, cancro non operato chirurgicamente, ulcere da pressione, tumori ematologici, in nutrizione artificiale (enterale/parenterale), con deficit cognitivi (punteggio MMSE < 24).

Parametri valutati

Comparsa di infezioni in vari distretti.

Risultati

- Considerando l'intera coorte di pazienti come gruppo unico, il tasso di infezioni è stato pari al 67,5% (cutanee, basse vie respiratorie, urinarie, tratto gastrointestinale)
- Il tasso di infezioni è stato del 30% più basso nel gruppo EAA (52,5%) rispetto al gruppo placebo (82,5%) ($p < 0.02$)
- Il numero di giorni di trattamento antibiotico nei pazienti con infezioni è stato più alto nel gruppo placebo rispetto al gruppo EAA (298 ± 15 vs 150 ± 10 ; $p < 0.001$)
- Non vi è stata differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la tipologia di antibiotici utilizzati (amoxicillina + ac. clavulanico, levofloxacina, cefalosporine iniettive, vancomicina iniettiva)
- Livelli di CRP al di sopra dei valori normali e livelli di emoglobina minori del normale sono risultati statisticamente associati con un incrementato rischio di infezioni.





CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che la somministrazione di EEAs è in grado di ridurre in maniera significativa le infezioni contratte da pazienti anziani post-acuti

in ambiente geriatrico di lungodegenza, agendo sinergicamente con altre misure di prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahluwalia, N., Sun, J., Krause, D., Mastro, A., Handte, G., 2004. Immune function is impaired in iron-deficient, homebound, older women. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 516–521.
2. Aquilani, R., Tamarin, R., Pedretti, R.F., Bertolotti, G., Sommaruga, M., Mariani, P., Ruffato, L., Catapano, M., Boschi, F., Dossena, M., Pastoris, O., 1999. Despite good compliance, very low fat diet alone does not achieve recommended cholesterol goals in outpatients with coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 20, 1020–1029.
3. Aquilani, R., Opasich, C., Gualco, A., Baiardi, P., Pasini, E., Testa, A., Viglio, S., Iadarola, P., Verri, M., D'Agostino, L., Boschi, F., 2009. A practical method to diagnose muscle degradation in non-nourished patients with chronic heart failure. *Arch. Intern. J. Med.* 2, 226–230.
4. Boyce, J.M., Pittet, D., Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force, 2002. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am. J. Infect. Control* 30, S1–S46.
5. Bradshaw, R.A., Brickey, W.W., Walker, K.W., 1998. N-terminal processing: the methionine aminopeptidase and N-alpha-acetyl transferase families. *Trends Biochem. Sci.* 23, 263–267.
6. Bunout, D., Barrera, G., Hirsch, S., Gattas, V., de la Maza, M.P., Haschke, F., Steenhout, P., Klassen, P., Hager, C., Avendano, M., Petermann, M., Munoz, C., 2004. Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 28, 348–354.
7. Burke, J.P., 2003. Infection control – a problem for patient safety. *N. Engl. J. Med.* 348, 651–656.
8. Chandra, R.K., 2002. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 (Suppl. 3), S73–S76.
9. Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., Mackenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383.
10. Chumlea, W.C., Roche, A.F., Steinbaugh, M.L., 1985. Estimating stature from knee height for persons 60–90 years of age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 33, 116–120.
11. Creedon, S.A., 2006. Health care workers' hand decontamination practices: an Irish study. *Clin. Nurs. Res.* 15, 6–26.
12. Crossley, K.B., Peterson, P.K., 2000. Infections in the elderly. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp. 3164–3169.
13. Cullen, D.J., Apolone, G., Greenfield, S., Guadagnoli, E., Cleary, P., 1994. ASA physical status and age predict morbidity after three surgical procedures. *Ann. Surg.* 220, 3–9.





14. Desborough, J.P., 2000. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* 85, 109–117.
15. Doweiko, J.P., Nompleggi, D.J., 1991. The role of albumin in human physiology and pathology, Part III: albumin and disease states. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 15, 476–483.
16. Droge, W., 2002. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Exp. Gerontol.* 37, 1333–1345.
17. Fafournoux, P., Bruhat, A., Jousse, C., 2000. Amino acid regulation of gene expression. *Biochem. J.* 351 (Pt. 1), 1–12.
18. Gerberding, J.L., 2002. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann. Intern. Med.* 137, 665–670.
19. Istituto Superiore Nazionale della Nutrizione, 1989. Tabelle di composizione degli alimenti (in Italian).
20. Krabbe, K.S., Pedersen, M., Bruunsgaard, H., 2004. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.* 39, 687–699.
21. Lesourd, B., 1995. Protein under nutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly: clinical and functional implications. *Nutr. Rev.* 53, S86–S91 (discussion S92–S94).
22. Loeb, M., Bentley, D.W., Bradley, S., Crossley, K., Garibaldi, R., Gantz, N., McGeer, A., Muder, R.R., Mylotte, J., Nicoll, L.E., Nurse, B., Paton, S., Simor, A.E., Smith, P., Strausbaugh, L., 2001. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22, 120–124.
23. Lynch, C.J., Patson, B.J., Anthony, J., Vaval, A., Jefferson, L.S., Vary, T.C., 2002. Leucine is a direct-acting nutrient signal that regulates protein synthesis in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283, E503–E513.
24. Martindale, R.G., Cresci, G., 2005. Preventing infectious complications with nutrition intervention. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 29 (1 Suppl.), S53–S56.
25. Nielsen, H.J., 1995. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br. J. Surg.* 82, 582–587.
26. Ochoa, J.B., Strange, J., Kearney, P., Gellin, G., Endean, E., Fitzpatrick, E., 2001. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 25, 23–29.
27. Prasad, A.S., Fitzgerald, J.T., Hess, J.W., Kaplan, J., Pelen, F., Dardenne, M., 1993. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 9, 218–224.
28. Rennie, M.J., Bohe, J., Smith, K., Wackerhage, H., Greenhaff, P., 2006. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J. Nutr.* 136 (1 Suppl.), 264S–2488S.
29. Roth, E., 2007. Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr.* 26, 535–544.
30. Roth, E., 2008. Non nutritive effects of glutamine. *J. Nutr.* 138, 2025S–2031S.
31. Ruderman, N.B., 1975. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Annu. Rev. Med.* 26, 245–258.
32. Strausbaugh, L.J., Jacobson, C., Yost, T., 1993. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a nursing home and affiliated hospital: a four-year perspective. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 14, 331–336.





La supplementazione di aminoacidi essenziali può ridurre la frequenza di infezioni in pazienti con danni cerebrali in riabilitazione.

Mirella Boselli, Roberto Aquilani, Paola Baiardi, Francesco Saverio Dioguardi, Caterina Guarnaschelli, Maria Pia Achilli, Nadia Arrigoni, Paolo Iadarola, Manuela Verri, Simona Viglio, Annalisa Barbieri, Federica Boschi - Nutrition in Clinical Practice, 2012, 27: 99-113

Disegno dello studio

Studio clinico randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo della durata di 60 giorni.

136 pazienti con danni cerebrali (stroke, traumi, coma anossico) sono stati randomizzati a ricevere: 8 g/die di EAA (**AMINOTROFIC®**, miscela di aminoacidi essenziali), suddivisi in due somministrazioni giornaliere (68 pazienti), o lo stesso dosaggio di placebo (prodotto isocalorico contenente maltodestrine), suddiviso in due somministrazioni giornaliere (68 pazienti).

125 dei 136 pazienti randomizzati hanno concluso lo studio.

Criteri di esclusione: ipertensione intracerebrale, idrocefalo, complicanze neurochirurgiche, antibiotico terapia in atto, ulcere da pressione con infezione conclamata, febbre con temperatura $>36.8^{\circ}$, CHF, malattia coronarica acuta, scompenso renale acuto o cronico, cancro, chirurgia oncologica.

Parametri valutati

Comparsa di infezioni in vari distretti.



Risultati

- Considerando l'intera coorte di pazienti come gruppo unico, il tasso di infezioni nel primo mese è stato pari al 48% (60 su 125 pazienti). Rispetto ai due mesi di durata dello studio il tasso di infezioni è stato del 61.6% (77 su 125 pazienti).
- Analizzando i due gruppi separatamente si osserva un'incidenza di infezioni nel primo mese più basso del 23.2% nel gruppo EAA (23 su 63 pazienti, pari al 36.5%) rispetto al gruppo placebo (37 su 62 pazienti, pari al 59.7% - $p < 0.01$).
- Nel periodo complessivo di 2 mesi il numero di infezioni è stato di 50 nel gruppo placebo e di 27 nel gruppo EAA.

	Numero totale (%)	Gruppo Placebo	EAA-Gruppo trattato	valore <i>P</i>
Numero di infezioni	60	37	23	<.01
Distribuzione				
Tratto urinario	44 (73.3)	26	18	NS
Tratto respiratorio	8 (13.3)	5	3	NS
Pelle	2 (3.3)	1	1	NS
Tratto gastrointestinale	2 (3.3)	2	0	NS
Ematico	4 (6.7)	3	1	NS

CONCLUSIONI

I risultati dello studio indicano che:

- *La supplementazione di EAA è in grado di ridurre l'incidenza di infezioni in pazienti con danni cerebrali del 23% nel primo mese di ricovero e del 30% nell'intero periodo dello studio (2 mesi).*
- *Attraverso la riduzione della incidenza di infezioni, la supplementazione di EAA può contribuire ad abbassare la*
- selezione di patogeni più aggressivi, così come l'utilizzo di antibiotici (proiettando i dati ad 1 anno, sulla coorte di 125 pazienti possono essere risparmiati 230 giorni di terapia antibiotica).*
- *Concentrazioni ematiche di prealbumina < 20 mg/dL e di CRP > 0.3 mg/dL permettono di identificare pazienti ad alto rischio di contrarre infezioni.*



BIBLIOGRAFIA

1. Mylotte JM, Graham R, Kahler L, Young BL, Goodnough S. Impact of nosocomial infection on length of stay and functional improvement among patients admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(2):83-87.
2. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery.* 2008;62(1):80-87.
3. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Suethanapornkul S, Manimmanakorn N, Archongka Y. Complications during the rehabilitation period in Thai patients with stroke: a multicenter prospective study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(2):92-99.
4. Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, Heinemann AW, Semik P, Diaz S. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke.* 2001;32(2):523-529.
5. Fugazza G, Aquilani R, Iadarola P, et al. The persistence of hyper catabolic state in rehabilitation patients with complicated head injury. *Eur Med Phys.* 1998;34(3):125-129.
6. Kalra L, Yu G, Wilson K, Roots P. Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke.* 1995;26(6):990-994.
7. Aquilani R, Zuccarelli GC, Dioguardi FS, et al. Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(3):e123-e128.
8. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2014-2020.
9. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):395.
10. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients [review]. *Br J Nutr.* 2007;98(suppl 1):S133-S139.
11. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome [review]. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(10):775-786.
12. Esper DH, Coplin WM, Carhuapoma JR. Energy expenditure in patients with nontraumatic intracranial hemorrhage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(2):71-75.
13. Badjatia N, Fernandez L, Schlossberg MJ, et al. Relationship between energy balance and complications after subarachnoid hemorrhage. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(1):64-69.
14. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(9):1989-1993.
15. Dhar R, Diringer MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):404-412.
16. Mokart D, Capo C, Blache JL, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg.* 2002;89(11):1450-1456.
17. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion [review]. *Br J Surg.* 1995;82(5):582-587.
18. Sorbello D, Dewey HM, Churilov L, et al. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(4):378-383.
19. Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury [review]. *Br J Surg.* 1998;85(7):884-890.
20. Touho H, Karasawa J, Shishido H, Morisako T, Yamada K, Shibamoto K. Hypermetabolism in the acute stage of hemorrhagic cerebrovascular disease. *J Neurosurg.* 1990;72(5):710-714.
21. Martindale RG, Cresci G. Preventing infectious complications with nutrition intervention [review]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(1) (suppl):S53-S56.





22. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma [review]. *Injury*. 2005;36(6):691-709.
23. Liu Z, Long W, Fryburg DA, Barrett EJ. The regulation of body and skeletal muscle protein metabolism by hormones and amino acids. *J Nutr*. 2006;136(1)(suppl):212S-217S.
24. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(10):2325-2329.
25. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Dávalos A; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(1):86-91.
26. Roth E. Immune and cell modulation by amino acids [review]. *Clin Nutr*. 2007;26(5):535-544.
27. Lesourd B. Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly: clinical and functional implications [review]. *Nutr Rev*. 1995;53(4, pt 2):S86-S91; discussion S92-S94.
28. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age [review]. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(suppl 3):S73-S76.
29. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2): 116-120.
30. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. In: Eisenberg MG, Grzesiak RC, eds. *Advances in Clinical Rehabilitation*. Vol I. New York: Springer-Verlag; 1987:6-18.
31. Gouvier VWD, Blanton PD, LaPorte KK, Nepomuceno C. Reliability and validity of the Disability Rating Scale and the Levels of Cognitive Functioning Scale in monitoring recovery from severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987;68:94-97.
32. Tabelle di composizione degli alimenti. Istituto superiore nazionale della nutrizione; Rome, Italy, 1989.
33. Aquilani R, Tramarin R, Pedretti RF, et al. Despite good compliance, very low fat diet alone does not achieve recommended cholesterol goals in outpatients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 1999;20(14):1020-1029.
34. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia [review]. *Chest*. 2001;120(3):955-970.
35. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-623; quiz 624.
36. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(1):76-81.
37. Molls RR, Ahluwalia N, Mastro AM, Smiciklas-Wright H, Handte GC. Nutritional status predicts primary subclasses of T cells and the lymphocyte proliferation response in healthy older women. *J Nutr*. 2005;135(11):2644-2650.
38. Gussekloo J, Schaap MC, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(4):1047-1051.
39. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(10):2325-2329.
40. Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(10):2459-2464.
41. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917): 853-859.
42. Fafournoux P, Bruhat A, Jousse C. Amino acid regulation of gene expression [review]. *Biochem J*. 2000;351(pt 1):1-12.





43. Lynch CJ, Patson BJ, Anthony J, Vaval A, Jefferson LS, Vary TC. Leucine is a direct-acting nutrient signal that regulates protein synthesis in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(3):E503-E513.
44. Rennie MJ, Bohé J, Smith K, Wackerhage H, Greenhaff P. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle [review]. *J Nutr.* 2006;136(1)(suppl):264S-268S.
45. 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.* 2011;14(1):44-49.
46. Dröge W. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Exp Gerontol.* 2002;37(12): 1333-1345.
47. Bradshaw RA, Brickey WW, Walker KW. N-terminal processing: the methionine aminopeptidase and N alpha-acetyl transferase families [review]. *Trends Biochem Sci.* 1998;23(7):263-267.
48. Ruderman NB. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis [review]. *Annu Rev Med.* 1975 26:245-258.
49. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 [review]. *Blood.* 1989;74(1): 1-10.
50. Alpers DH, Clouse RE, Stenson WF. *Manual of Nutritional Therapeutics.* 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1988.
51. Hersio K, Vapalahti M, Kari A, et al. Impaired utilization of exogenous amino acids after surgery for subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;106(1-2):13-17.
52. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):531-537.
53. Aquilani R, Scocchi M, Iadarola P, et al. Protein supplementation may enhance the spontaneous recovery of neurological alterations in patients with ischaemic stroke. *Clin Rehabil.* 2008;22(12):1042-1050.
54. Aquilani R, Scocchi M, Boschi F, et al. Effect of calorie-protein supplementation on the cognitive recovery of patients with subacute stroke. *Nutr Neurosci.* 2008;11(5):235-240.
55. Aquilani R, Scocchi M, Iadarola P, et al. Spontaneous neurocognitive retrieval of patients with sub-acute ischemic stroke is associated with dietary protein intake. *Nutr Neurosci.* 2010;13(3):129-134.
56. Aquilani R, Iadarola P, Contardi A, et al. Branched-chain amino acids enhance the cognitive recovery of patients with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(9):1729-1735.
57. Aquilani R, Boselli M, Boschi F, et al. Branched-chain amino acids may improve recovery from a vegetative or minimally conscious state in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(9):1642-1647.
58. Belayev L, Marcheselli VL, Khoutorova L, et al. Docosahexaenoic acid complexed to albumin elicits high-grade ischemic neuroprotection. *Stroke.* 2005;36(1):118-123.
59. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice [review]. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(3):314-320.
60. Aquilani R, Baiardi P, Scocchi M, et al. Normalization of zinc intake enhances neurological retrieval of patients suffering from ischemic strokes. *Nutr Neurosci.* 2009;12(5):219-225.
61. Ferrucci L, Penninx BW, Leveille SG, et al. Characteristics of nondisabled older persons who perform poorly in objective tests of lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(9):1102-1110.
62. Wu AW, Yasui Y, Alzola C, et al. Predicting functional status outcomes in hospitalized patients aged 80 years and older. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(5)(suppl):S6-S15.
63. Zuliani G, Romagnoni F, Volpato S, et al. Nutritional parameters, body composition, and progression of disability in older disabled residents living in nursing homes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(4):M212-M216.





64. Selim MH, Ratan RR. The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. *Ageing Res Rev.* 2004;3(3):345-353.
65. de Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker [review]. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(6):651-657.
66. Arenillas JF, Alvarez-Sabín J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke.* 2003;34(10):2463-2468.
67. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation.* 2004;109(25):3158-3163.
68. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106(8):913-919.
69. Liong MT, Shah NP. Effects of a *Lactobacillus casei* synbiotic on serum lipoprotein, intestinal microflora, and organic acids in rats. *J Dairy Sci.* 2006;89(5):1390-1399.
70. Olano-Martin E, Mountzouris KC, Gibson GR, Rastall RA. In vitro fermentability of dextran, oligodextran and maltodextrin by human gut bacteria. *Br J Nutr.* 2000;83(3):247-255.
71. Wichienchot S, Prasertsan P, Hongpattarakere T, Gibson GR, Rastall RA. In vitro fermentation of mixed linkage glucooligosaccharides produced by *Gluconobacter oxydans* NCIMB 4943 by the human colonic microflora. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2006;7(1):7-12.

Supplementazione orale di aminoacidi in pazienti in emodialisi: studio pilota.

Piergiorgio Bolasco, Stefania Caria, Adamasco Cupisti, Romina Secci e Francesco Saverio Dioguardi - Renal Failure, 33(1): 1-5, (2011)

Disegno dello studio

Studio pilota, randomizzato, condotto su 30 pazienti in emodialisi.

Gruppo di studio: 15 pazienti di età pari a $72,7 \pm 10,2$ anni, con durata della dialisi di $42,5 \pm 38,1$ mesi, trattati con supplementazione orale di aminoacidi (AMINOTROFIC®) 4 g due volte al giorno.

Gruppo di controllo: 15 pazienti di età pari a $75,2 \pm 11,2$ anni, con durata della dialisi di $45,1 \pm 36,2$ mesi.

Patologie renali:

Nefroangiosclerosi ipertensiva 13 casi

Nefropatia diabetica 6 casi

Malattia del rene policistico 1 caso

Nefropatia da sali d'oro 1 caso

Amiloidosi primaria 1 caso

Vasculite 1 caso

Non note 7 casi

Durata dello studio: 3 mesi.

Frequenza della emodialisi: 3 volte a settimana.

Parametri valutati

Nutrizionali, biochimici.

Risultati

Parametri valutati nei gruppi di controllo e di studio, al basale e dopo un periodo di 3 mesi

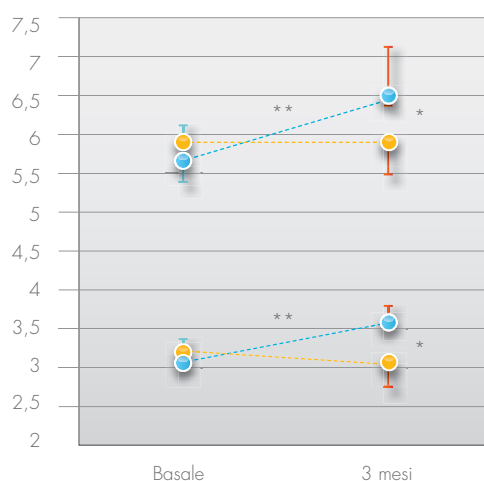
	Gruppo di controllo (n = 14)		Gruppo di studio (n = 15)	
	Basale	3 mesi	Basale	3 mesi
Peso corporeo (kg)	$59,1 \pm 12,7^{**}$	$58,8 \pm 5,8^{**}$	$69,8 \pm 13,7^{**}$	$68,9 \pm 13,5^{**}$
BMI (kg/m ²)	$25,9 \pm 5,8$	$25,4 \pm 5,8$	$28,6 \pm 5,6$	$28,5 \pm 5,5$
eKt/V	$1,39 \pm 0,22$	$1,38 \pm 0,16$	$1,23 \pm 0,26$	$1,34 \pm 0,16$
ePCR (g/kg/die)	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2^{**}$	$0,9 \pm 0,2^b$	$1,1 \pm 0,2^{*,b}$
Angolo di fase (grado)	$4,8 \pm 1$	$4,8 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,9$	$4,9 \pm 1$
FFM (kg)	$41,5 \pm 6,6$	$42,1 \pm 6,0^*$	$39,5 \pm 6,6^*$	$38,1 \pm 6,3^*$
FM (kg)	$27,9 \pm 10,6^*$	$27,7 \pm 11,6^*$	$22,1 \pm 7,8^*$	$22,6 \pm 7,5^*$
Albumina (g/dl)	$3,19 \pm 0,16$	$3,09 \pm 0,31^{***}$	$3,08 \pm 0,29^c$	$3,58 \pm 0,23^{***,c}$
Proteine totali (g/dl)	$5,91 \pm 0,49$	$5,95 \pm 0,46^*$	$5,70 \pm 0,41^c$	$6,43 \pm 0,73^{*,c}$
Hb (g/dl)	$11,0 \pm 0,7$	$10,6 \pm 0,6^{***}$	$10,7 \pm 0,9^a$	$11,7 \pm 0,8^{***,a}$



	Gruppo di controllo (n = 14)		Gruppo di studio (n = 15)	
	Basale	3 mesi	Basale	3 mesi
ERI (U/kg/settimana/g Hb)	14,2 ± 14,8	14,7 ± 16,8	13,1 ± 12,8	11,7 ± 15,5
BUN (mg/dl)	60,1 ± 13,7	59,5 ± 14,9	60,9 ± 0,8	64,4 ± 0,7
CRP (mg/l)	13,6 ± 17,1	11,2 ± 12,2**	8,7 ± 7,3 ^b	3,8 ± 3,1** ^b
Tot, Ig (mg/dl)	1359 ± 237	1304 ± 222	1249 ± 548	1549 ± 470 ^b
C3 (mg/dl)	98,6 ± 27,6	93,8 ± 10	102,0 ± 23,9	97,3 ± 12,8

Note: BMI, indice di massa corporea; eKt/V, Kt/V equilibrato; ePCR, indice di catabolismo proteico equilibrato; FFM, massa magra; FM, massa grassa; Hb, emoglobina; ERI, indice di resistenza all'eritropoietina; BUN, azoto ureico nel sangue; CRP, proteina C reattiva; Ig, immunoglobulina. ^ap < 0.05, ^bp < 0,01, ^cp < 0.001 vs basale. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs gruppo di controllo.

I livelli di albumina e delle proteine totali sono aumentati in modo significativo, e alla fine dello studio sono risultati significativamente più alti rispetto al gruppo di controllo.



VARIAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DI ALBUMINA

(in basso) e delle **PROTEINE TOTALI** (in alto) (g/dl) nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo, al basale e alla fine del periodo di studio di 3 mesi.

** p < 0.001 vs basale, * p < 0.05 vs il gruppo di controllo.

● gruppo di studio
● gruppo di controllo

Discussione

Nei pazienti in emodialisi il fabbisogno proteico è aumentato, presumibilmente a causa della perdita di aminoacidi, peptidi e proteine legati alla tecnica di emodialisi. Inoltre, in questi pazienti sono spesso presenti segni di un aumento

del catabolismo e dell'infiammazione, con un conseguente incremento del fabbisogno di azoto. Pertanto la supplementazione di aminoacidi può essere la prima opzione per contrastare la perdita di massa magra e delle proteine viscerali.

CONCLUSIONI

La supplementazione orale di aminoacidi è stata in grado di migliorare i livelli di albumina e delle proteine totali nei pazienti in emodialisi affetti da ipoalbuminemia.

Questo effetto è stato associato ad una riduzione dei livelli di CRP, ovvero ad una riduzione dello stato proinfiammatorio e ad un miglioramento dell'anemia.





BIBLIOGRAFIA

1. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1983;16:199–203.
2. Allen KL, Miskulin D, Yan G, et al. Association of nutritional markers with physical and mental health status in prevalent hemodialysis patients from the HEMO study. *J Ren Nutr.* 2002;12:160–169.
3. Dwyer JT, Larive B, Leung J, et al. Nutritional status affect quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr.* 2002;12:213–223.
4. Mitch WE. Malnutrition: A frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest.* 2002;110:437–439.
5. Stenvinkel P, Heinburger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899–1911.
6. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(Suppl. 2):S1–S140.
7. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, et al. EBPG Guidelines on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl.2):S45–S87.
8. Bossola M, Muscatiroli M, Tazza L, et al. Variables associated with reduced dietary intake in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005;15:244–252.
9. Cupisti A, D'Alessandro C, Capitanini A, et al. Food intake and nutritional status in stable hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2010;32:47–54.
10. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, et al. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr.* 2002;12:17–31.
11. Burrowes JD, Larive B, Cockram DB, et al. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: Cross-sectional results from the HEMO study. *J Ren Nutr.* 2003;13:191–198.
12. Bossola M, Muscatiroli M, Tazza L, et al. Malnutrition in hemodialysis patients: What therapy? *Am J Kidney Dis.* 2005;46:371–386.
13. Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, et al. and the Renilon Multicentre Study Group. Use of renal-specific oral supplement by hemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2902–2910.
14. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1856–1862.
15. Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, Tiengo A, Avogaro A. Oral amino acids in elderly subjects: Effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005;51: 302–308.
16. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixture increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol.* 2008;101:69E–77E.
17. Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, et al. Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:104E–110E.
18. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Dioguardi FS, Coccato M, Iliceto S. Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodelling in patients with type 2 diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2008;101:111E–115E.
19. Dioguardi FS. Wasting and the substrate to energy controller pathway: A role for insulin resistance and aminoacids. *Am J Cardiol.* 2004;93:6A–12A.





20. Piccoli A., B. Rossi, L. Pillon et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int.* 1994;46:534–539.
21. Chertow GM, Jacobs DO, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG, et al. Phase angle predicts survival in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 1997;7:204–207.
22. Caso M, Feiner J, Mileva I, et al. Response of albumin synthesis to oral nutrients in young and elderly subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:446–451.
23. 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.* 2008;10(11):1127–1135.
24. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease – Association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol.* 2007;119:83–89.
25. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: An overview. *J Plastic Surg Plasty.* 2009;9:65–94.
26. Soeters PB, van de Poll MCG, Van Gemert WG, Dejong CHC. Amino acid adequacy in pathophysiological states. *J Nutr.* 2004;134:1575S–1582S.





Effetti di una miscela di aminoacidi essenziali (AMINOTROFIC®) in pazienti malnutriti emodializzati.

S. G. Sukkar, F. Gallo, C. Borriani, A. Vaccaro, C. Marchello, R. Boicelli, C. Borgarelli, P. Solari, C. E. Ratto, G. Ravera -
Mediterr J Nutr Metab DOI 10.1007/s12349-012-0098-7

Disegno dello studio

Studio clinico prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato vs placebo della durata di 4 mesi.

20 pazienti in emodialisi (età 18-85 anni) sono stati suddivisi in: gruppo A (AMINOTROFIC® 8 g/die, AFC); gruppo P (prodotto isocalorico a base di caseina 6.6 g/die).

Ogni paziente riceveva una dieta personalizzata tesa a soddisfare le specifiche richieste nutrizionali (25 kcal/kg/die non proteiche; proteine: 1.2 g/kg/die).

Criteri di esclusione: condizioni cliniche critiche, età >85 anni, condizioni nutrizionali nella norma, trattamenti nutrizionali interrotti da meno di 1 mese, infarto miocardico acuto da meno di 1 mese, precedenti TIA, cancro o fumo.

Parametri valutati

- Misure antropometriche
- BMI
- Parametri biochimici (es., albumina, transferrina, pre-albumina, CRP)
- Composizione corporea
- Forza di presa
- Qualità della vita.



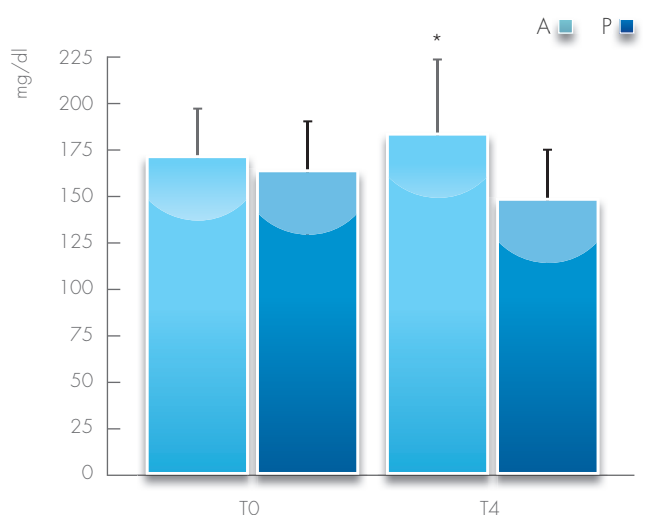
Risultati

Nel gruppo A si è osservato:

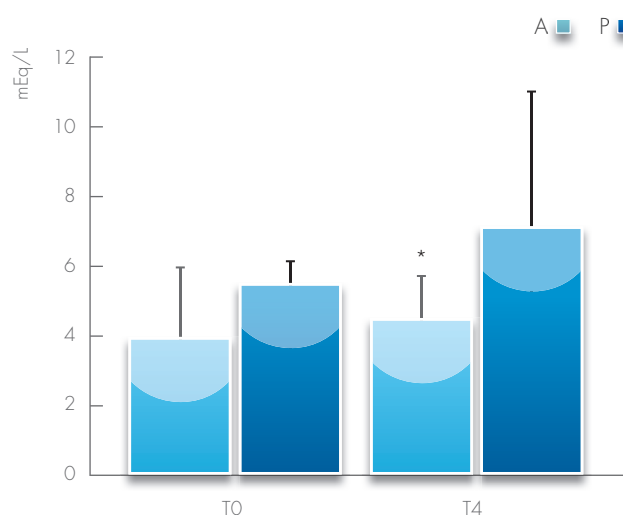
- Aumento statisticamente significativo della transferrina (da 171.77 ± 28.87 a 181.44 ± 38.83 mg/dl).
- Aumento della fosfatemia (da 3.70 ± 2.07 a 4.30 ± 1.19 mEq/L) inferiore a quello

osservato nel gruppo placebo.

- I parametri di composizione corporea non presentavano differenze significative.
- La maggioranza dei pazienti non era in grado di eseguire l'handgrip ed il dato non è stato valutato.



Variazione dei livelli di transferrina durante supplementazione con AFC o placebo.
* $p < 0,005$



Variazione dei livelli di fosfatemia durante supplementazione con AFC o placebo.
* $p < 0,005$

CONCLUSIONI

I risultati dello studio indicano che la somministrazione di AFC determina un aumento delle sintesi proteiche. Inoltre, la somministrazione di AFC potrebbe essere particolarmente indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica in quanto può ridurre l'intake di

fosforo. La supplementazione di AFC (AMINOTROFIC®) può rappresentare una valida alternativa al trattamento intradialitico aminoacidico parenterale, e potrebbe essere di aiuto per il mantenimento dei valori ematici e dello stato nutrizionale.



BIBLIOGRAFIA

1. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY (1998) Serum creatinine levels in the USA population: Third National Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32:992–999
2. US Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States (2003) *Am J Kidney Dis* 41(suppl 2):S1–S45
3. Bergstrom J (1995) Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 6(5):1329–1341
4. Guarnieri G, Toigo G, Fiotti N et al (1997) Mechanism of malnutrition in uremia. *Kidney Int Suppl* 62:S41–S44
5. Kaysen GA (2001) The micro inflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 12(7):1549–1557
6. Ikizler TA, Wingard RL, Harwell J, Shyr Y, Hakim RM (1999) Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 55(5):1945–1951
7. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Giovannini L, Palla R, Tetta C (2000) C-Reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 18:183–190
8. K/DOQI (2000) National Kidney Foundation: clinical practise guidelines for chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 (suppl 2):S1–S140
9. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure (2001) National Kidney Foundation, New York
10. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, Fouque D, Heidland A, Teplan V, Wanner C (2000) Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. (part 2 of 2). *Clin Nutr* 19(4):281–291
11. ASPEN Board of Directors (2002) Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent Ent Nutr* 26 (suppl 1):78SA:80SA
12. Rigalleau V, Combe C, Blanchetier V, Aubertin J, Aparicio M, Gin H (1997) Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 51(4):1222–1227
13. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D (2002) Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systemic review. *J Am Soc Nephrol* 13:708–714
14. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS (1997) Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52(3):778–791
15. Kopple JD, Shinaberger JH, Coburn JW, Sorensen MK, Rubini ME (1969) Evaluating modified protein diets for uraemia. *J Am Diet Assoc* 54:481–485
16. Solerte SB, Gazzaruso C, Schifino N, Locatelli E, Destro T, Ceresini G, Ferrari E, Fioravanti M (2004) Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 93(8A):23A–29A
17. Pasini E, Opasich C, Pastoris O, Aquilani R (2004) Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 93(8A):41–43
18. Pasini E, Scarabelli TM, D'Antona G, Dioguardi FS (2004) Effect of amino acid mixture on the isolated ischemic heart. *Am J Cardiol* 93:30A–34A
19. Solerte SB, Fioravanti M, Locatelli E, Bonacasa R, Zamboni M, Basso C, Mazzoleni A, Mansi V, Geroutis N, Gazzaruso C (2008) Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with





- type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 101(11):82E-88E
20. Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, Opasich C, Testa A, Dioguardi FS, Pasini E (2008) Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 101(11):104E-110E
21. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC (1999) A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14(7):1732-1738
22. Spitzer H, Dobson A, Hall J (1981) Measuring the quality of life of cancer patients. *J Chronic Dis* 34:585-598
23. Małgorzewicz S, Debska-Slizien' A, Rutkowski B, Lysiak-Szydłowska W (2008) Serum concentration of amino acids versus nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 18(2):239-247
24. Mitch WE, Hu Z, Lee SW, Du J (2005) Strategies for suppressing muscle atrophy in chronic kidney disease: mechanisms activating distinct proteolytic systems. *J Ren Nutr* 15(1):23-27
25. Cano NJ, Fouque D, Leverve XM (2006) Application of branched-chain amino acids in human pathological states: renal failure. *J Nutr* 136(1 Suppl):299S-307S
26. Dukkapati R, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD (2009) Is there a role for intradialytic parenteral nutrition? A review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 55(2):352-364 (Epub 2009 Oct 25)
27. Giordano M, Castellino P, DeFronzo RA (1996) Differential responsiveness of protein synthesis and degradation to amino acids availability in humans. *Diabetes* 45:393-399
28. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS (2004) Amino acids: chemistry and metabolism normal and hypercatabolic states. *Am J Cardiol* 93:3A-5A
29. Layman DK (2003) The role of leucine in weight loss diet and glucose homeostasis. *J Nutr* 133:261S-267S
30. Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC (2000) Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 15:706-717
31. Iaviano A, Muscaritoli M, Cascino A et al (2005) Branchedchain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr metab Care* 8:408-414
32. Clelia Madeddu, Antonio Maccio', Giorgio Astara et al. (2010) Open phase II study on efficacy and safety of an oral amino acid functional cluster supplementation in cancer cachexia *Mediterr J Nutr Metab* 3:165-172
33. Scognamiglio R, Negut C, Palisi M, Dioguardi FS, Coccato M, Iliceto S (2008) Effects of oral amino acid supplements on cardiac function and remodeling in patients with type 2 diabetes with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 101(11A):111E-115E
34. Aquilani R, Viglio S, Iadarola P, Opasich C, Testa A, Dioguardi FS, Pasini E (2008) Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 101(11A):104E-110E
35. Macchi A, Franzoni I, Buzzetti F et al (2010) The role of nutritional supplementation with essential amino acids in patients with chronic heart failure. *Mediterr J Nutr Metabol* (online first 28 April 2010).



Studio in aperto di fase II sulla efficacia e sicurezza della supplementazione orale di un cluster funzionale di aminoacidi nella cachessia oncologica.

Clelia Madeddu, Antonio Macciò, Giorgio Astara, Elena Massa, Mariele Dessì, Giorgia Antoni, Filomena Panzone, Roberto Serpe, Giovanni Mantovani - Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism (2010) 3:165–172

Disegno dello studio

Studio pilota, in aperto, non randomizzato condotto su 25 pazienti affetti da cachessia oncologica (stadio IV), con tumori in siti differenti, trattati con un cluster funzionale di aminoacidi per via orale (AFC - AMINOTROFIC®).

Durata dello studio: 8 settimane.
Dosaggio AFC: 8 gr/die in due somministrazioni giornaliere.
Controlli: Basale, dopo 8 settimane di supplementazione.
Criteri di inclusione: Tumore in fase avanzata in siti differenti (testa-collo, polmone, ovaio, colon, stomaco,

mammella, endometrio, pancreas), perdita di peso $\geq$ 5% del peso ideale o del peso prima della diagnosi negli ultimi 3 mesi a cui si somma almeno uno dei sintomi associati alla cachessia tumorale (anoressia, affaticabilità, anemia, livelli elevati di mediatori dell’infiammazione quali IL-6, CRP).

Parametri valutati

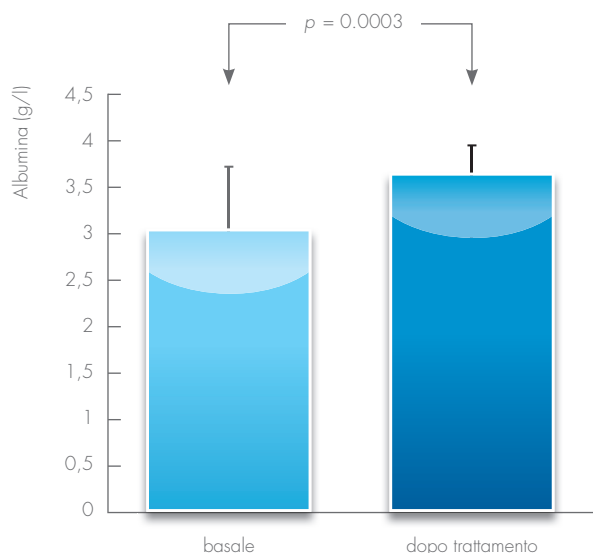
- stato nutrizionale/funzionale (peso, BMI, massa magra, forza muscolare)
- affaticabilità
- parametri di laboratorio (albumina, emoglobina, linfociti, CRP, citochine proinfiammatorie, ROS).

Risultati

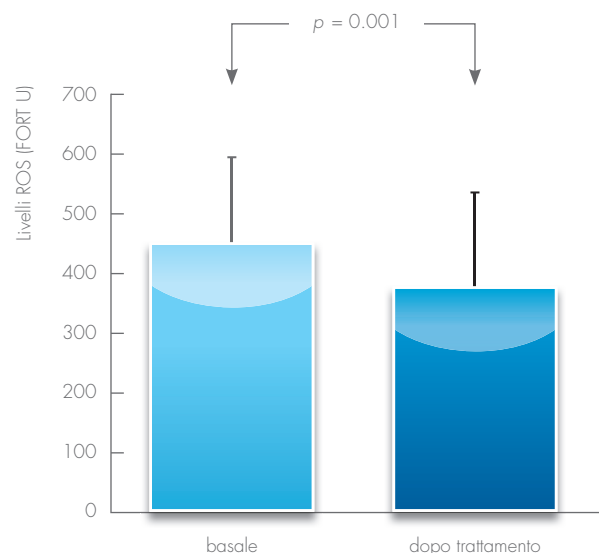
La differenza tra medie è stata calcolata con il test t di Studenti per dati appaiati. I risultati sono stati considerati significativi se $p < 0.05$. BMI Indice di massa corporea, MFSI-SF questionario breve multidimensionale dei sintomi di affaticamento.

Stato nutrizionale/funzionale e affaticabilità			
PARAMETRI	Basale	Dopo il trattamento	Valore p
Peso (kg)	53,1 ± 10,6	54,2 ± 11,1	0.056
BMI	19,7 ± 2,8	19,8 ± 2,9	0.119
Massa corporea magra (kg)	41,2 ± 8,3	42,6 ± 6,7	0.221
Forza di presa (kg)	28,2 ± 9,5	30,4 ± 9,2	0.0001
Affaticamento (MFSI-SF)	25 ± 8,1	22 ± 7,3	0.181

Parametri di laboratorio



Variazione dei livelli di albumina durante supplementazione con AFC.



Livelli ematici di specie reattive dell'ossigeno (ROS) dopo trattamento con AFC.

La differenza tra medie è stata calcolata con il test t di Student per dati appaiati. I risultati sono stati considerati significativi se $p < 0.05$.
BMI Indice di massa corporea, *MFSI-SF* questionario breve multidimensionale dei sintomi di affaticamento.

Modificazione dei parametri nutrizionali/funzionali e di qualità della vita durante il trattamento			
PARAMETRI	Basale	Dopo il trattamento	Valore p
Albumina	$2,99 \pm 0,67$	$3,6 \pm 0,30$	0.0003
Emoglobina (g/dl)	$10,7 \pm 1,5$	$11,2 \pm 1,6$	0.894
Conteggio assoluto dei linfociti ($1 \mu l^{-1}$)	1.473 ± 599	1.673 ± 872	0.284
CRP	$24,7 \pm 18,1$	$17 \pm 11,4$	0.066
IL-6 (pg/ml)	$21,3 \pm 16,4$	$13,7 \pm 4$	0.157
TNF- α (pg/ml)	$22,1 \pm 11,9$	$19,5 \pm 7,6$	0.526
Leptina (ng/ml)	$3,6 \pm 4,5$	$10,8 \pm 11,7$	0.052
ROS (FORT U)	$447,3 \pm 152,1$	$371,3 \pm 162,2$	0.001



CONCLUSIONI

I risultati di questo studio, e la letteratura attualmente disponibile, indicano che la supplementazione aminoacidica (AFC) può rappresentare un approccio razionale al trattamento della cachessia tumorale.

Un'area di ricerca di potenziale interesse per il trattamento potrebbe essere quello della supplementazione aminoacidica integrata in un programma di dieta, supporto nutrizionale e farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute—Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), 9 August 2006
2. NIH guide. Cachexia: research into biobehavioral management and quality of life, 11 June 2001
3. Argiles JM (2005) Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 9(Suppl 2):S39–S50
4. Argiles JM, Alvarez B, Carbo N, Busquets S, Van Royen M, Lopez-Soriano FJ (2000) The divergent effects of tumour necrosis factor- α on skeletal muscle: implications in wasting. Eur Cytokine Netw 11:552–559
5. Baracos VE, Mackenzie ML (2006) Investigations of branched-chain amino acids and their metabolites in animal models of cancer. J Nutr 136:237S–242S
6. Barfay WJ, Davis MT, Medves JM, Lugowski S (2003) Milk whey protein decreases oxygen free radical production in a murine model of chronic iron-overload cardiomyopathy. Can J Cardiol 19:1163–1168
7. Baumgartner RN, Koehler KM, Romero L, Garry PJ (1996) Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. Am J Clin Nutr 64:552–558
8. Berk L, James J, Schwartz A et al (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). Support Care Cancer 16:1179–1188
9. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB (2007) Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. Ann Surg Oncol 14:276–285
10. Bruera E (1997) ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. BMJ 315:1219–1222
11. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM et al (1996) Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. J Natl Cancer Inst 88:550–552
12. Clark RH, Feleke G, Din M et al (2000) Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using betahydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Parenter Enteral Nutr 24:133–139
13. Dioguardi FS (2004) Wasting and the substrate-to-energy controlled pathway: a role for insulin resistance and amino acids. Am J Cardiol 93:6A–12A
14. Droge W (2005) Oxidative stress and ageing: is ageing a cysteine deficiency syndrome? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 360:2355–2372
15. Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, Glynn EL, Rasmussen BB (2009) Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. J Appl Physiol 106:1374–1384





16. Giordano M, Castellino P, DeFronzo RA (1996) Differential responsiveness of protein synthesis and degradation to amino acid availability in humans. *Diabetes* 45:393–399
17. Hack V, Breitkreutz R, Kinscherf R et al (1998) The redox state as a correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention. *Blood* 92:59–67
18. Hauer K, Hildebrandt W, Sehl Y, Edler L, Oster P, Droge W (2003) Improvement in muscular performance and decrease in tumor necrosis factor level in old age after antioxidant treatment. *J Mol Med* 81:118–125
19. Inui A (2002) Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52:72–91
20. Kuwata K, Era S, Sogami M (1994) The kinetic studies on the intramolecular SH, S–S exchange reaction of bovine mercaptal-bumin. *Biochim Biophys Acta* 1205:317–324
21. Lands LC, Grey VL, Smountas AA (1999) Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J Appl Physiol* 87:1381–1385
22. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A et al (2005) Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:408–414
23. Layman DK (2003) The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J Nutr* 133:261S–267S
24. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C et al (2006) A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1030–1034
25. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C et al (2001) Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med* 79:406–414
26. Mantovani G, Maccio A, Mura L et al (2000) Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med* 78:554–561
27. Mantovani G, Madeddu C, Maccio A et al (2004) Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:1651–1659
28. Marcora S, Lemmey A, Maddison P (2005) Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 24:442–454
29. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN (2002) Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 183:471–479
30. Middleton N, Jelen P, Bell G (2004) Whole blood and mono-nuclear cell glutathione response to dietary whey protein supplementation in sedentary and trained male human subjects. *Int J Food Sci Nutr* 55:131–141
31. Millward DJ, Rivers JP (1988) The nutritional role of indispensable amino acids and the metabolic basis for their requirements. *Eur J Clin Nutr* 42:367–393
32. Mosoni L, Houlier ML, Mirand PP, Bayle G, Grizard J (1993) Effect of amino acids alone or with insulin on muscle and liver protein synthesis in adult and old rats. *Am J Physiol* 264:E614–E620
33. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS (2004) Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states. *Am J Cardiol* 93:3A–5A
34. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghide M, Taegtmeyer H (2008)





- Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 101:11E–15E
35. Pasini E, Aquilani R, Gheorghide M, Dioguardi FS (2003) Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital Heart J* 4:232–235
 36. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR (1998) Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 101:1519–1529
 37. Platell C, Kong SE, McCauley R, Hall JC (2000) Branched-chain amino acids. *J Gastroenterol Hepatol* 15:706–717
 38. Rathmacher JA, Nissen S, Panton Let al (2004) Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *J Parenter Enteral Nutr* 28:65–75
 39. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS (1988) Serum albumin. *Hepatology* 8:385–401
 40. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R et al (2008) Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 101:69E–77E
 41. Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, Thors C (2004) Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. *J Pain Symptom Manage* 27:14–23
 42. Stein KD, Martin SC, Hann DM, Jacobsen PB (1998) A multi-dimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract* 6:143–152
 43. Taegtmayer H (1994) Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cardiol* 19:59–113





Effetti di una miscela di aminoacidi somministrati per via orale a pazienti HIV-positivi con malnutrizione: risultati a breve termine.

Paola Manfrin, Consuelo Vecchio, Davide Minisci, Fulvio Muzio - Nutritional Therapy & Metabolism 2013; 31 (1): 40- 44

Disegno dello studio

Studio clinico in aperto della durata di 3 mesi. 10 pazienti HIV-positivi (età fra 36 e 60 anni), con BMI tra 14,8 e 20,3 kg/m², trattati con **AMINOTROFIC**® 2 buste/die (8 g/die). Ogni paziente riceveva una dieta bilanciata (35 kcal/kg/die; 1 g/kg/die di proteine). Criteri di inclusione: sieropositività HIV con diagnosi di malnutrizione basata su BMI < 18.5 e/o perdita di peso > 5% negli ultimi 3 mesi, o > 10% negli ultimi 6 mesi.

Parametri valutati

- Misure antropometriche
- BMI
- Composizione corporea (DEXA)
- Parametri biochimici (glicemia, proteine totali, albumina, ferro, transferrina, emoglobina glicosilata, insulina).

Risultati

- Tutti i pazienti hanno concluso lo studio.
- Si è osservato un incremento statisticamente significativo delle proteine totali (da 7.6 ± 0.6 a 7.9 ± 0.6 g/L, $p = 0.0051$),

dell'albumina (da 4.3 ± 0.4 a 4.7 ± 0.4 g/L, $p = 0.0484$) e dell'insulina (da 9.5 ± 5.4 a 10.7 ± 5.4 µU/mL, $p = 0.0221$).



Parametri antropometrici ed ematici all'inizio (T0) ed alla fine dello studio (T1)

Età (anni)	45.1 ± 6.3	-	NS
Altezza (m)	1.68 ± 0.09	-	NS
Peso (kg)	50.7 ± 7.8	51.0 ± 7.6	NS
BMI (kg/m ²)	17.8 ± 1.7	17.9 ± 1.7	NS
BCM (kg) = Massa cellulare (kg)	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.5	NS
FAT (kg) = Massa grassa (kg)	7.4 ± 2.6	7.2 ± 2.4	NS
LEAN (kg) = Massa magra (kg)	41.5 ± 8.1	41.7 ± 8.2	NS
Proteine totali (g/L)	7.6 ± 0.6	7.9 ± 0.6	p = 0.0051**
Albumina (g/L)	4.3 ± 0.4	4.7 ± 0.4	p = 0.0484*
Ferro (µg/dL)	87.9 ± 44.6	91.4 ± 41.4	NS
Transferrina (g/L)	2.4 ± 0.5	2.7 ± 0.5	NS
Glicemia (mg/dL)	88.3 ± 3.4	88.5 ± 4.3	NS
HbA1c (%)	5.1 ± 0.6	5.1 ± 0.4	NS
Insulina (µU/mL)	9.5 ± 5.4	10.7 ± 5.4	p = 0.0221*
HOMA index	1.9 ± 1.4	2.1 ± 1.3	NS
*p < 0.05 **p < 0.01			

CONCLUSIONI

La supplementazione per 3 mesi con la miscela di aminoacidi ha determinato un significativo incremento delle proteine totali, dell'albumina e dell'insulina.

Futuri studi in questa tipologia di pazienti dovrebbero essere controllati ed eseguiti su un numero maggiore di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Chlebowski RT. Significance of altered nutritional status in acquired immune deficiency syndrome. *Nutr Cancer* 1985; 7: 85-91.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotrophic virus type III/ lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR* 1986; 35: 334-9.
3. Hoover DR. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystic prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1922-6.
4. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7: 232-330.



5. Moldaver LL, Sattler FR. Human immunodeficiency virus-associated wasting and mechanisms of cachexia associated with inflammation. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl 1): 73-81.
6. Tisdale MJ. Wasting in cancer. *J Nutr* 1999; 129 (Suppl 1):243S-6S.
7. Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurol Clin* 2000; 18: 245-62.
8. Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2: 269-72.
9. Li X, Youngblood GL, Payne AH, Hales DB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition of 17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase gene (cyp17) expression. *Endocrinology* 1995; 136:3519-26.
10. Suttman U, Selberg O, Gallati H, Ockenga J, Deicher H, Muller MJ. Tumor necrosis factor receptor levels are linked to the acute-phase response and malnutrition in human immunodeficiency-virus infected patients. *Clin Sci* 1994; 86: 461-7.
11. Roubenoff R, Grinspoon S, Skolnik PR, et al. Role of cytokines and testosterone in regulating lean body mass and resting energy expenditure in HIV-infected men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E138-45.
12. Solerte SB, Gazzaruso C, Schifino N, et al. Metabolic effects of orally administered amino acid mixture in elderly subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93 (S): 23A-9A.
13. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E321-8.
14. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, Brewer RB, Durstine JL, Hand GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2006; 7: 299-310.
15. Baracos VE. Hypercatabolism and hypermetabolism in wasting states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:237-9.
16. Mourkioti F, Rosenthal N. IGF-1. Inflammation and stem cells: interactions during muscle regeneration. *Trends Immunol* 2005; 26:535-42.
17. Prisk V, Huard J. Muscle injuries and repair: the role of prostaglandins and inflammation. *Histol Histopathol* 2003; 18:1243-56.
18. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288:R345-53.
19. Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84A:822-32.
20. Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism* 2002; 51: 487-91.
21. Mark PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 748-56.
22. Nisoli E, Cozzi V, Carruba MO. Amino acids and mitochondrial biogenesis. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl): 22E-5E.
23. Scognamiglio R, Negut C, Piccolotto R, Dioguardi FS, Tiengo A, Avogaro A. Effects of oral amino acid supplementation on myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J* 2004; 147: 1106-12.
24. Flati V, Pasini E, D'Antona G, Specia S, Toniato E, Martinotti S. Intracellular mechanism of metabolism regulation: the role of signalling via the mammalian target of rapamycin pathway and other routes. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl): 16E-21E.





25. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi F. Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic state. *Am J Cardiol* 2004; 93(S): 3A-5A.
26. Pasini E, Aquilani R, Gheorghide M, Dioguardi FS. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: the nutritional approach. *Ital Heart J* 2003; 4: 232-5.
27. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. *J Appl Physiol* 2001; 26 (Suppl): S220-7.
28. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acid stimulates net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998; 101: 200-7.
29. Jefferson LS, Kimball SR. Amino acid regulation of gene expression. *J Nutr* 2001; 131 (Suppl): 2460S-6S.
30. Dardevet D, Sornet C, Balage M, et al. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr* 2000; 130: 2630-5.
31. Dardevet D, Sorn C, Boyle G, et al. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine-supplemented meal. *J Nutr* 2002; 132: 95-100.





Costo delle infezioni in una residenza sanitaria assistenziale. Analisi del costo/efficacia della supplementazione con aminoacidi.

Roberto Aquilani, Paola Baiardi, Ginetto C. Zuccarelli, Evasio Pasini, Federica Boschi. *Mondo Sanitario*, 11/2012, 13-17

Introduzione

Nel nostro Paese, la prevalenza di lo (infezioni ospedaliere) varia dal 5% al 10%, mentre l'incidenza è del 4,5-7% dei pazienti ricoverati (Capozzi et al., 2004).

I soggetti anziani ricoverati nei reparti di lungodegenza rappresentano la popolazione particolarmente a rischio di sviluppare episodi di lo. La prevalenza è stimata intorno al 7,5-12,8% e l'incidenza è del 20% (Brusaferro et al., 2006).

La mortalità per lo è dell'ordine dell'1%, ma può arrivare fino al 20-30% in caso di sepsi o polmonite (Capozzi et al., 2004).

Dei 9,5 milioni di soggetti ricoverati ogni anno negli ospedali pubblici e privati italiani, da 450.000 a 700.000 pazienti vanno incontro ad episodi di

lo (Tarricone et al., 2010). Ciò causa un aumento dei giorni di degenza calcolato in 3,7 milioni di giorni ogni anno. I costi aggiuntivi per il trattamento delle lo sviluppatesi in un anno variano da 4 a 6 miliardi di euro. Di conseguenza, una quota tra il 3,9% e il 5,9% del finanziamento statale annuale della sanità (circa 102 miliardi di euro) viene dissipato a causa dello sviluppo di lo.

Due recenti studi hanno documentato la possibilità di ridurre del 30% e del 23% le infezioni in anziani ricoverati in strutture di riabilitazione (Aquilani et al., 2011) e, rispettivamente in soggetti con grave cerebro-lesione acquisita (Boselli et al., 2012), mediante supplementazione con Aminoacidi essenziali (Aae), substrati nutrizionali fisiologicamente importanti per il mantenimento delle funzioni immunologiche (Roth, 2007).

Nel presente lavoro – sempre con riferimento alla popolazione di anziani ricoverati nelle Rsa per trattamenti di riabilitazione, descritta nella precedente ricerca di Aquilani e altri – viene

analizzato retrospettivamente il costo delle infezioni che si verificano in dette strutture, nonché il profilo di costo/efficacia degli Aae nel ridurre la frequenza.

Materiali e metodi

- La popolazione di pazienti considerati nell'attuale ricerca è la stessa (80 soggetti) arruolata nella ricerca che ha documentato l'efficacia della supplementazione di Aae (AMINOTROFIC®) nel ridurre del 30% le lo.
- Sono stati considerati solo i pazienti (n. 54) che avevano sviluppato una lo durante il primo mese di ospedalizzazione, indipendentemente dall'appartenenza al gruppo placebo o al gruppo trattamento.



- Il costo economico dell'lo è stato valutato come costo aggiuntivo alla terapia specifica per la malattia primitiva:
 - trattamento antibiotico (orale e/o parenterale);
 - uso di ausili per la somministrazione della terapia;
 - indagini di biochimica clinica e microbiologiche, esami radiologici.
- I. Non sono stati considerati i costi relativi al maggior numero di giornate di degenza dovute alle lo, dal momento che tutti i pazienti rimanevano in Istituto per quasi tutto il periodo consentito (90 gg) dalla legislazione regionale.
- II. Non sono stati conteggiati i costi del personale sanitario coinvolto nella cura del paziente con lo, dal momento che il percorso diagnostico-terapeutico per l'infezione faceva parte delle abituali mansioni degli operatori.
- I costi totali (antibiotici + esami diagnostici) sono stati calcolati sia su base giornaliera che per ciclo di trattamento.
- Il costo giornaliero della supplementazione con gli Aae è risultato pari a 1,2 euro (0,6 euro per ciascuna bustina di prodotto).

Risultati

- Ogni giorno di durata dell'episodio infettivo è costato (in media) 8,28 euro in caso di terapia antibiotica orale; 20,21 euro in caso di terapia antibiotica parenterale.
- La percentuale di erosione della retta giornaliera (nel caso specifico RSA in regione Lombardia) indotta dai costi diagnostico-terapeutici dovuti all'infezione è del 5,5% nel trattamento per via orale e del 13,5% in quello per via parenterale.

Tab. 1 – Costi di gestione delle infezioni ospedaliere (lo)

	Trattamento orale		Trattamento parenterale		TOTALE	
	media (SD)	mediana	media (SD)	mediana	media (SD)	mediana
Costo giornaliero (€/giorno)						
Trattamento	2,67	2,52	22,41	14,89	8,60	3,92
Antibiotico	(1,43)		(20,49)		(14,36)	
Esami	5,48	4,79	4,76	4,25	5,27	4,79
	(1,07)		(1,38)		(1,21)	
COSTO TOTALE	8,16	8,28	27,34	20,21	13,91	9,22
	(1,61)		(20,32)		(14,13)	
Costo totale per ciclo di trattamento (€)						
Trattamento	21,40	20,16	201,74	130,4	75,50	31,47
Antibiotico	(11,45)		(184,4)		(129,91)	
Esami	43,87	38,3	42,84	38,3	43,56	38,3
	(8,6)		(12,42)		(9,82)	
COSTO TOTALE	65,27	66,26	246,03	181,91	119,50	74,10
	(12,87)		(182,85)		(129,49)	
Tasso di erosione della retta (= € 150)						
COSTO TOTALE 10/150 (%)		5,5		13,47		6,1

NB: I costi giornalieri sono calcolati per una lunghezza media di 8 giorni di trattamento per gli antibiotici somministrati per via orale e 9 giorni di trattamento per gli antibiotici somministrati per via parenterale.

- La supplementazione con Aae, efficace nel ridurre gli episodi infettivi, è anche compatibile con un risparmio finanziario di 399,4 euro (8,3%) rispetto ai costi sostenuti in caso di assenza di supplementazione.

Tab. 2 – Distribuzione delle modalità di somministrazione degli antibiotici e relativi costi

	Numero Io	To	Costi	Tp	Costi	To+Tp	Costi	Totale costi
Gp	44	30	1.987,8	10	1.819,46	4	992,68	4.799,94 €
Gt	26	17	1.126,42	6	1.091,46	3	744,66	2.962,54 €
+								+
Costo supplementazione Aae per 30 giorni								1.440 €
								4.402 €

NB: Al gruppo trattamento sono stati aggiunti i costi dovuti a supplementazione di aminoacidi essenziali (Aae) per 30 giorni.

Gp: gruppo placebo; Gt: gruppo trattato. Io: infezioni ospedaliere; To: terapia orale (8 giorni di trattamento, mediana); Tp: terapia parenterale (9 giorni di trattamento, mediana); To+Tp: terapia associata (9 giorni di trattamento, mediana).

CONCLUSIONI

La riduzione degli episodi infettivi associata alla supplementazione con Aae consente all'amministrazione della RSA un risparmio effettivo nella spesa per gli antibiotici e una migliore valorizzazione del rimborso regionale per il ricovero dei pazienti.

Il profilo positivo costo/efficacia potrà risultare di maggiore entità se nella

pratica clinica la supplementazione con Aae sarà limitata, al momento del ricovero, ai pazienti con più alto rischio infettivo, come indicato dall'aumento nel sangue della proteina C reattiva (marker di infiammazione) e/o dalla presenza di anemia (concentrazione ematica di emoglobina < 13 g/dl nel maschio, < 12 g/dl nella femmina).



BIBLIOGRAFIA

1. Aquilani R., Zuccarelli G.C., Dioguardi F.S. et al. (2011): Effects of oral amino acid supplementation on long-termcare- acquired infections in elderly patients, *Arch Gerontol Geriatr*, May-Jun; 52 (3): e123-8.
2. Boselli M., Aquilani R., Baiardi P. (2012): Supplementation of essential amino acids may reduce the occurrence of infections in rehabilitation patients with brain injury, *Nutr Clin Pract*, Feb; 27(1): 99-113.
3. Brusaferro S., Regattin L., Silvestro A., Vidotto L. (2006): Incidence of hospitalacquired infections in Italian longterm-care facilities: a prospective sixmonth surveillance, *J Hosp Infect*, Jun, 63(2): 211-5. Epub, apr. 5.
4. Burke J.P. (2003): Infection control - a problem for patient safety, *N Engl J Med*, Feb 13; 348(7): 651-6.
5. Capozzi C., Capozzi A., Visconti G., Ignessi F., Panà A., Mastrobuono I. (2004): Le infezioni ospedaliere: elementi di epidemiologia e prevenzione, *Organizzazione Sanitaria*, 3-4: 3-26.
6. Curry S. (2010): *Clostridium difficile*, *Clin Lab Med*, Mar; 30(1): 329-42.
7. Gerberding J.L. (2002): Hospital-onset infections: a patient safety issue, *Ann Intern Med*, Oct 15; 137(8): 665-70.
8. Jarvis W.R. (1994): Handwashing-the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet*, Nov 12; 344(8933): 1311-2.
9. Nicastrì E., Petrosillo N., Martini L., Larosa M., Gesu G.P., Ippolito G.; INFNOS Study Group (2003): Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalence study for the INFNOS project, *Infection*, Dec; 31 Suppl 2: 10-5.
10. Ravaglia G., Forti P., Lucicesare A. et al. (2008): Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study, *Neurology*, May 6; 70(19 Pt 2): 1786-94.
11. Rossini M., Piscitelli P., Fitto F. et al. (2005): Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia, *Reumatismo*, 57(2):97-102.
12. Roth E. (2007): Immune and cell modulation by amino acids [review], *Clin Nutr*, 26(5): 535-544.
13. Tarricone R., Torbica A., Franzetti F., Rosenthal V.D. (2010): Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy, *Cost Eff Resour Alloc*, May, 10;8: 8.



This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

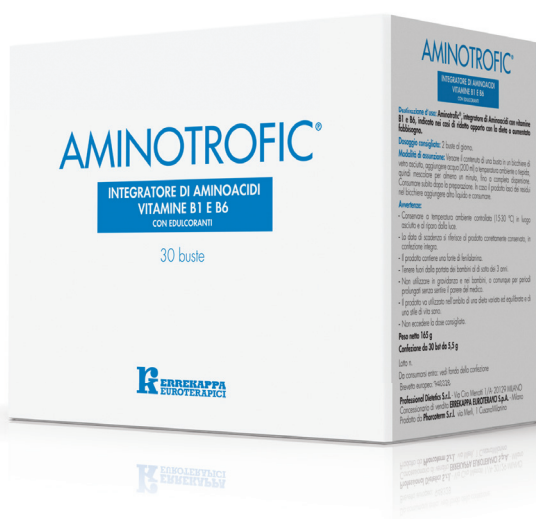
[illegible]



AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

AMINOTROFIC®

BREVETTO EUROPEO 948328



Posologia

2 buste/die preferibilmente lontano dai pasti.

Sulla base della risposta del paziente la posologia può essere ridotta a 1 busta/die.

TABELLA NUTRIZIONALE

VALORI NUTRIZIONALI	per busta*
VALORE ENERGETICO	21,9 Kcal
Proteine (Nx6,25)	0,000 g
Carboidrati	1,046 g
Grassi	0,074 g
L-leucina	1250 mg
L-lisina	650 mg
L-isoleucina	625 mg
L-valina	625 mg
L-treonina	350 mg
L-cistina	150 mg
L-istidina	150 mg
L-fenilalanina	100 mg
L-metionina	50 mg
L-tirosina	30 mg
L-triptofano	20 mg
Vitamina B6	0,15 mg
Vitamina B1	0,15 mg
* 1 Busta = 4 g di aminoacidi	

TABELLA NUTRIZIONALE

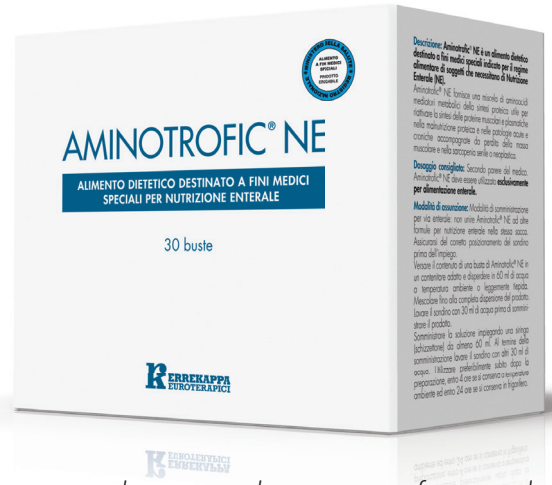
NUTRIENTE	mg/2bst	mg/1bst	per 100 g
L-leucina	2500	1250	10,4 g
L-lisina	1300	650	5414,5 mg
L-isoleucina	1250	625	5206,3 mg
L-valina	1250	625	5206,3 mg
L-treonina	700	350	2915,5 mg
L-cistina	300	150	1249,5 mg
L-istidina	300	150	1249,5 mg
L-fenilalanina	200	100	833 mg
L-metionina	100	50	416,5 mg
L-tirosina	60	30	249,9 mg
L-triptofano	40	20	166,6 mg
Vitamina B1	0,3	0,15	12,25 mg
Vitamina B6	0,3	0,15	12,25 mg
VALORE ENERGETICO			
kcal	49,6	24,8	206
kJ	204,4	102,2	851,3
PROTEINE	—	—	—
CARBOIDRATI	11,2 g	5,6 g	46,6 g
GRASSI	—	—	—



Alimento dietetico destinato a fini medici speciali, indicato in soggetti disfagici.

Posologia

2 buste/die preferibilmente lontano dai pasti.



Alimento dietetico destinato a fini medici speciali, per nutrizione enterale.

Posologia

2 buste/die o secondo parere del medico.

TABELLA NUTRIZIONALE

NUTRIENTE	mg/2bst	mg/1bst	per 100 g
L-leucina	3125	1562,5	28,41 g
L-lisina	1624	812	14,76 g
L-isoleucina	1562,5	781,25	14,20 g
L-valina	1562,5	781,25	14,20 g
L-treonina	875	437,5	7953,8 mg
L-cistina	375	187,5	3408,8 mg
L-istidina	375	187,5	3408,8 mg
L-fenilalanina	250	125	2272,5 mg
L-metionina	125	62,5	1136,3 mg
L-tirosina	75	37,5	681,8 mg
L-triptofano	50	25	454,5 mg
VALORE ENERGETICO			
kcal	40	20	364
kJ	167,4	83,7	1522
PROTEINE	—	—	—
CARBOIDRATI	—	—	—
GRASSI	—	—	—

OSMOLARITÀ 340 mOsmol/l disperdendo il contenuto di una busta in 100 ml di acqua

OSMOLARITÀ 270 mOsmol/l disperdendo il contenuto di una busta in 140 ml di acqua



AMINOACIDI ESSENZIALI MODULATORI METABOLICI DELLE SINTESI PROTEICHE

AMINOTROFIC®

**Trattamento della malnutrizione in pazienti
con patologie croniche e nella sarcopenia senile**

RIATTIVA LE SINTESI PROTEICHE

MIGLIORA

- le performance motorie
- le capacità relazionali
(tono dell'umore, percezione del proprio stato di salute)
- le capacità di difesa dell'organismo
(riduzione dell'incidenza di infezioni)

PERMETTE UNA RIDUZIONE DEI COSTI ASSOCIATI
ALLE INFEZIONI IN AMBIENTE NOSOCOMIALE

