

**QMC**

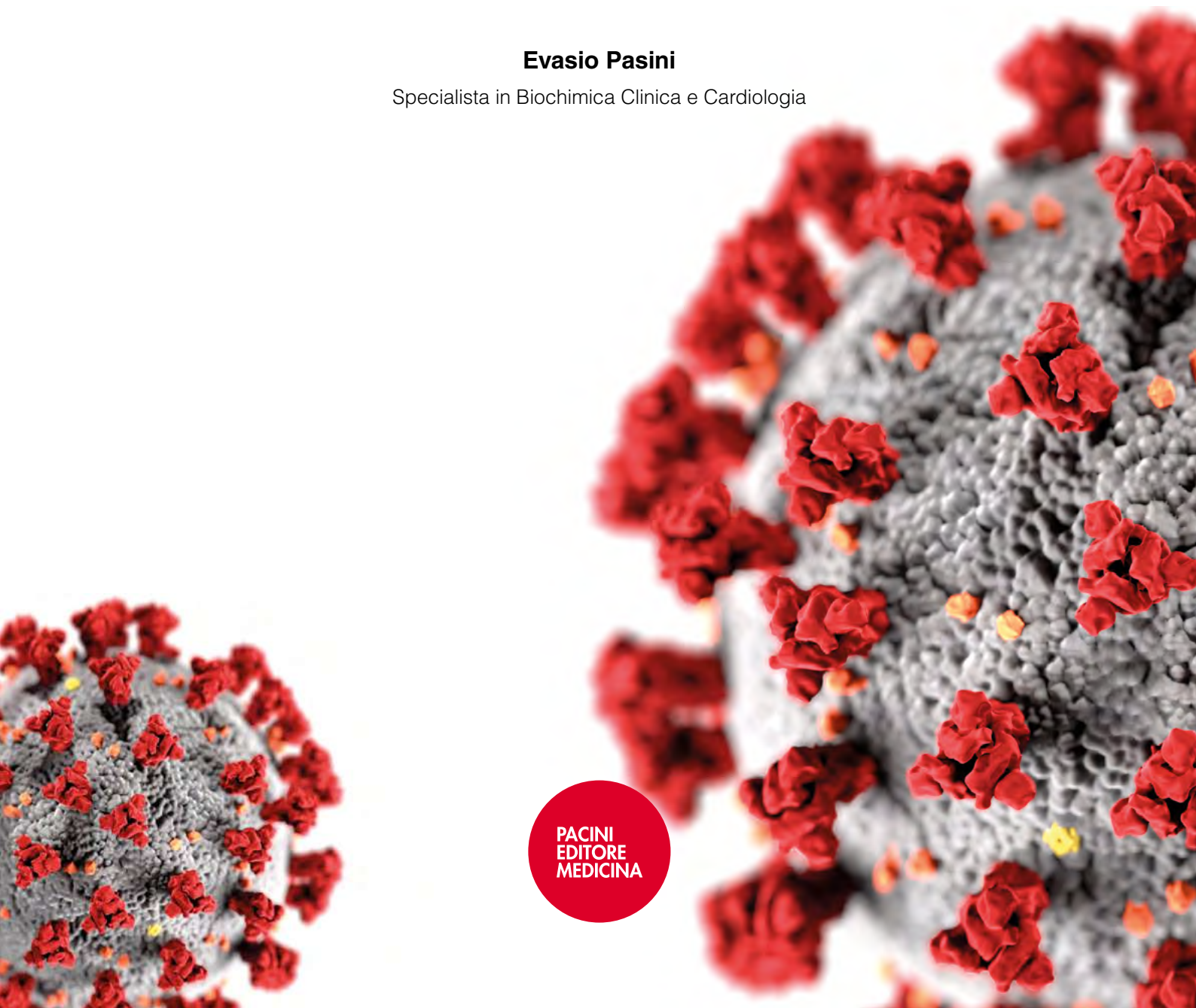
Quaderni di Medicina e Chirurgia

# Infezione da COVID e stato nutrizionale

**Evasio Pasini**

Specialista in Biochimica Clinica e Cardiologia

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



## Introduzione

Per poter gestire al meglio l'infezione da SARS-CoV-2 in fase acuta è bene innanzitutto conoscere i meccanismi attraverso cui si esplicano e si susseguono i meccanismi patogenetici responsabili dei danni organici e delle conseguenti manifestazioni cliniche.

Gli studi pubblicati in letteratura hanno dimostrato che il SARS-CoV-2 innesca quella che è stata ribattezzata una **“tempesta citochinica”**: un processo per cui il sistema infiammatorio attivato dal virus produce e libera una serie di molecole (citochine per l'appunto, quali interleuchina 6, interleuchina 1 e *tumor necrosis factor*) con effetto catabolico, ossia tali da innescare un'azione demolitiva endocellulare.

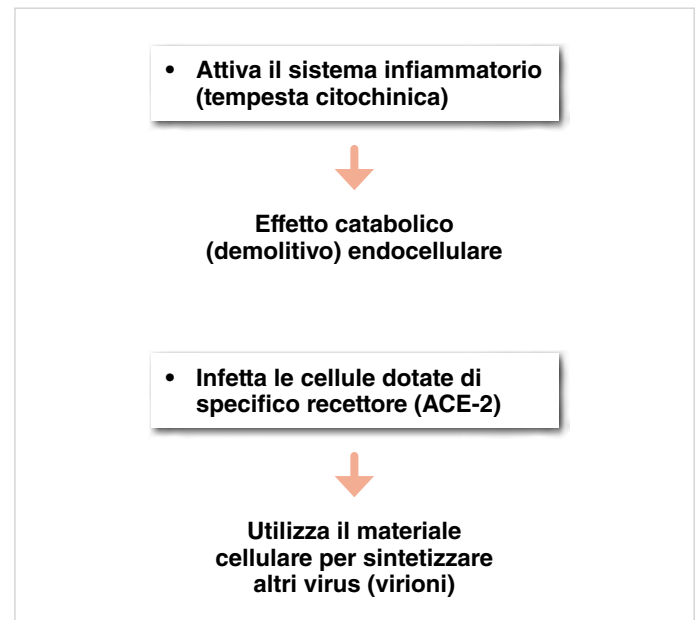
In aggiunta, il virus **infetta** direttamente le cellule dotate di uno **specifico recettore (ACE-2)** al quale il SARS-CoV-2 si lega e libera il suo patrimonio genetico all'interno della cellula stessa (Fig. 1).

**Entrambi questi fenomeni causano la distruzione prevalentemente delle proteine cellulari, ma anche di quelle globulari del sangue, albumina ed emoglobina in primis.**

## Il virus: biologia e patogenicità

Al di là del suo impatto sistemico, che coinvolge l'intero sistema immunitario, il virus infetta le cellule avvalendosi di un sito di legame, costituito dal recettore dell'angiotensina II (ACE-2), presente in quasi tutte le cellule dell'organismo, che a loro volta, di conseguenza, si trasformano in un potenziale veicolo di infezione. Una volta riconosciute le cellule-bersaglio, il virus, con le proprie proteine spike, le “protuberanze” che conferiscono alla sua struttura il classico aspetto radiato, entra al loro interno (Fig. 2), sfruttandone le risorse e i componenti al fine di portare a termine quella che si potrebbe definire la sua “missione biologica”, ossia replicarsi dando luogo alla formazione di altre nuove particelle virali (virioni).

Più in dettaglio, una volta avvenuto l'ingresso, il virus, dismesso il proprio involucro, rilascia il suo materiale genetico (RNA messaggero, mRNA), che si fonde con quello della cellula infettata. In quest'ultima si attivano falsi segnali che trasmettono l'ordine di autodemolire o autodigerire le sue stesse strutture, prevalentemente le proteine, rappresentate da enzimi, mitocondri (gli organelli deputati alla produzione di energia) e, nel caso del tessuto muscolare, le fibre contrattili. Le proteine della cellula, infatti, sono la materia prima dalla quale il virus recupera gli aminoacidi necessari a sintetizzare le proprie proteine e a completare il suo stesso ciclo replicativo. Una volta che la cellula è stata cannibalizzata e le sue strutture sono state fagocitate, si assemblano i nuovi virioni, che vengono poi liberati per dare continuità alla catena del contagio.



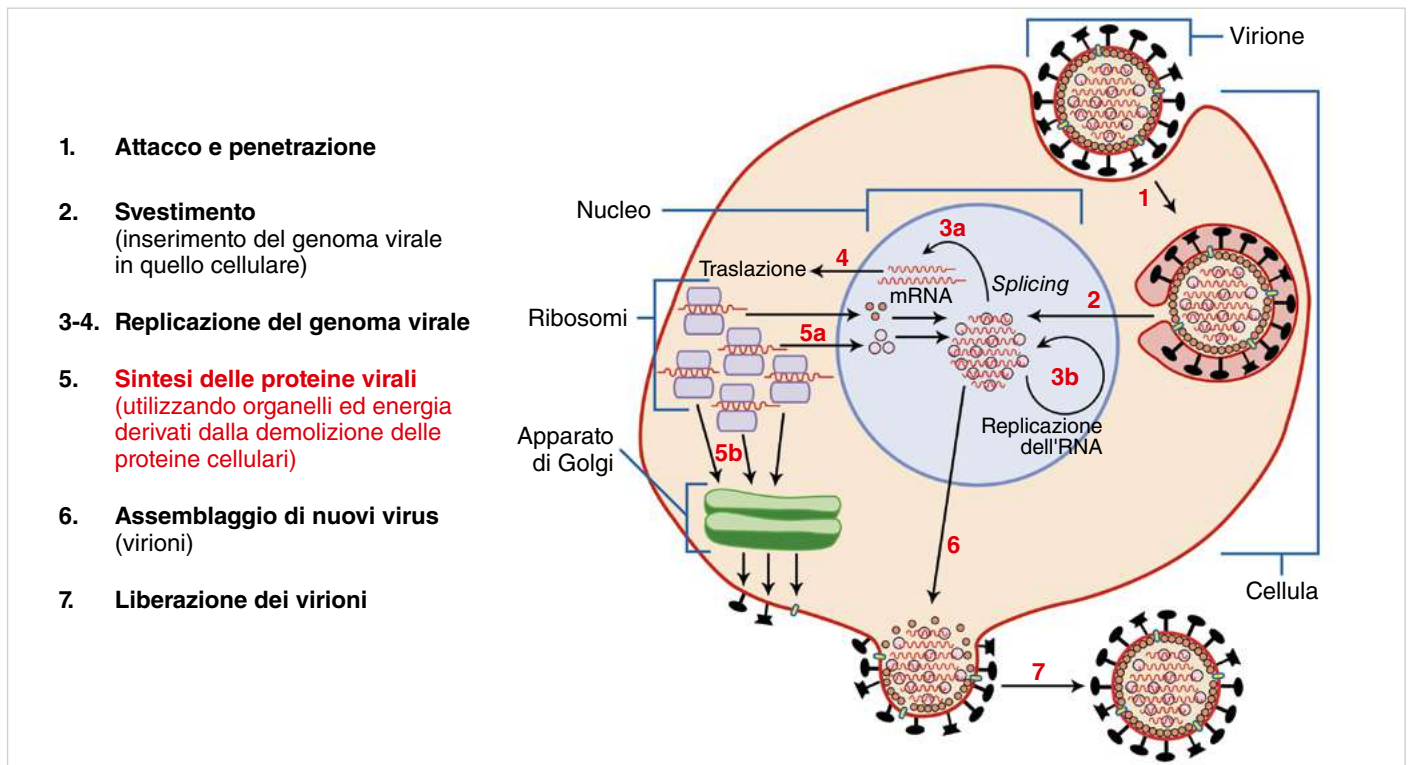
**Figura 1.**  
Meccanismo di infezione del COVID-19 - SARS-CoV-2.

## Il danno cellulare

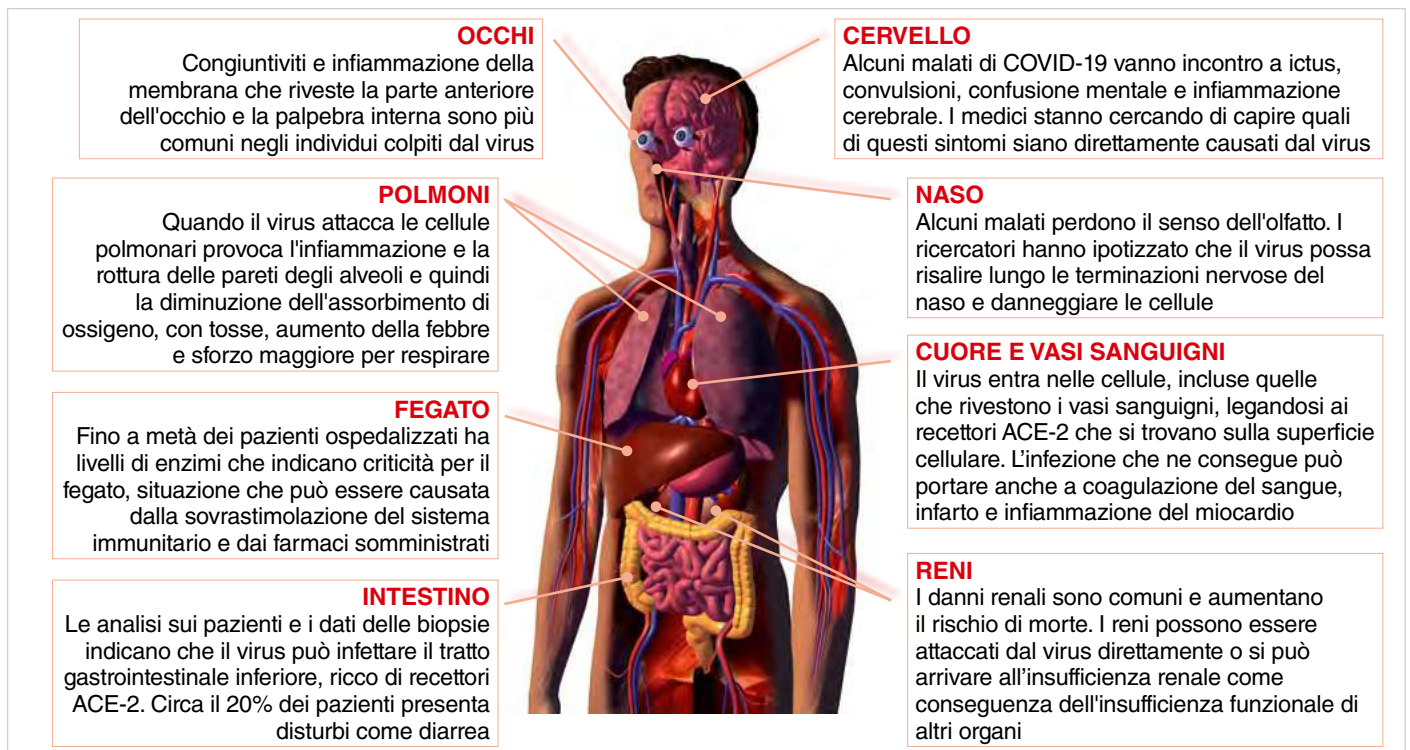
Alla luce di quanto illustrato si può affermare che il danno maggiore prodotto dal SARS-CoV-2 è a carico del metabolismo proteico dei vari organi che sono il bersaglio del virus: polmoni, intestino, occhi, fegato, cervello, nervi, naso, cuore, vasi sanguigni e reni (Fig. 3).

Organi caratterizzati da un comun denominatore, e cioè la presenza di cellule provviste del recettore ACE-2 che, come già affermato, permette l'ancoraggio e l'ingresso del virus. I principali organi bersaglio i polmoni, nei quali il virus, circolando nell'aria dell'ambiente circostante, si imbatte in prima istanza.

Anche il sistema immunitario viene direttamente coinvolto: le immunoglobuline, infatti, sono proteine sintetizzate dai linfociti grazie all'intervento di enzimi, che sono anch'essi proteine. Nell'alterazione del metabolismo proteico si innesta così un altro fenomeno critico, il *protein disarrangement*. L'insediamento nelle cellule dotate del recettore ACE-2 si esplicita in un danno funzionale degli organi-bersaglio sopraelencati e spiega perché in circa il 20-25% dei pazienti si rileva un aumento delle transaminasi o la comparsa di sintomi intestinali, come la diarrea. Poiché i recettori ACE-2 sono particolarmente rappresentati nell'endotelio, quest'ultimo può andare incontro a una disfunzione che diventa molto pericolosa con l'iperattivazione della coagulazione e la conseguente possibile formazione di trombi. Se viene dunque coinvolto l'endotelio cerebrale l'alterazione della coagulazione può comporta-



**Figura 2.** Le fasi della replicazione virale (da: [https://it.wikipedia.org/wiki/Replicazione\\_virale](https://it.wikipedia.org/wiki/Replicazione_virale), mod.).



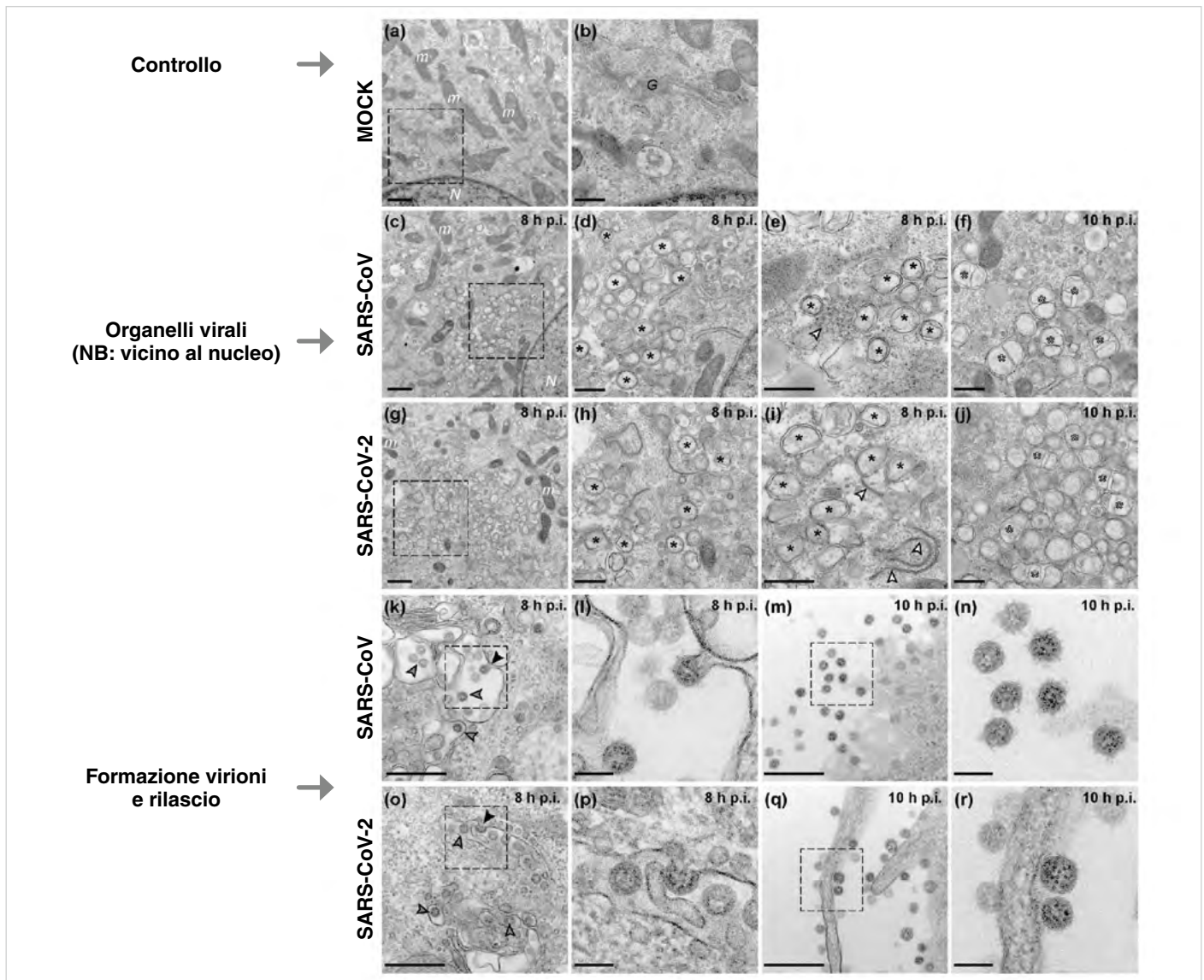
**Figura 3.** Organi bersaglio del SARS-CoV-2.

re ictus, mentre a livello polmonare si produrrà embolia e in sede renale potrà svilupparsi un'insufficienza d'organo.

### La replicazione nelle cellule epiteliali

Il processo è stato chiaramente osservato nelle cellule isolate di tipo epiteliale mediante immagini ottenute con microscopia elettronica come illustrato nella Figura 4. La presenza del virus e la fenomenologia replicativa, con

le relative conseguenze, sono state confermate in vivo nell'essere umano in preparati tessutali valutati con microscopia ottica mediante opportune colorazioni: quella con ematossilina-eosina mostra come l'interstizio, per esempio di tessuto polmonare o intestinale, venga occupato da agglomerati di linfociti che, dopo aver invaso l'endotelio, innescano un marcato processo infiammatorio. La colorazione con tecnica immunoistochimica, invece, evidenzia, sotto forma di macchie scure, la presenza di



**Figura 4.**

Immagini di microscopia elettronica. In quelle centrali si osservano le cellule infettate dal virus (macchie scure nel citoplasma e soprattutto in prossimità del nucleo). Nella parte inferiore, in particolare nelle immagini più a destra, sono osservabili delle sfere, i virioni, che documentano che il virus ha compiuto la sua missione: entrato nella cellula, ha liberato il proprio RNA messaggero, e ha poi distrutto la cellula stessa, a cui ha inviato il segnale che ha attivato l'autofagia (o apoptosi), in modo da poter riutilizzare gli aminoacidi liberati da tale processo di degradazione per produrre i nuovi virioni, visibili nella fotografia in basso a destra (da Ogando, 2020).

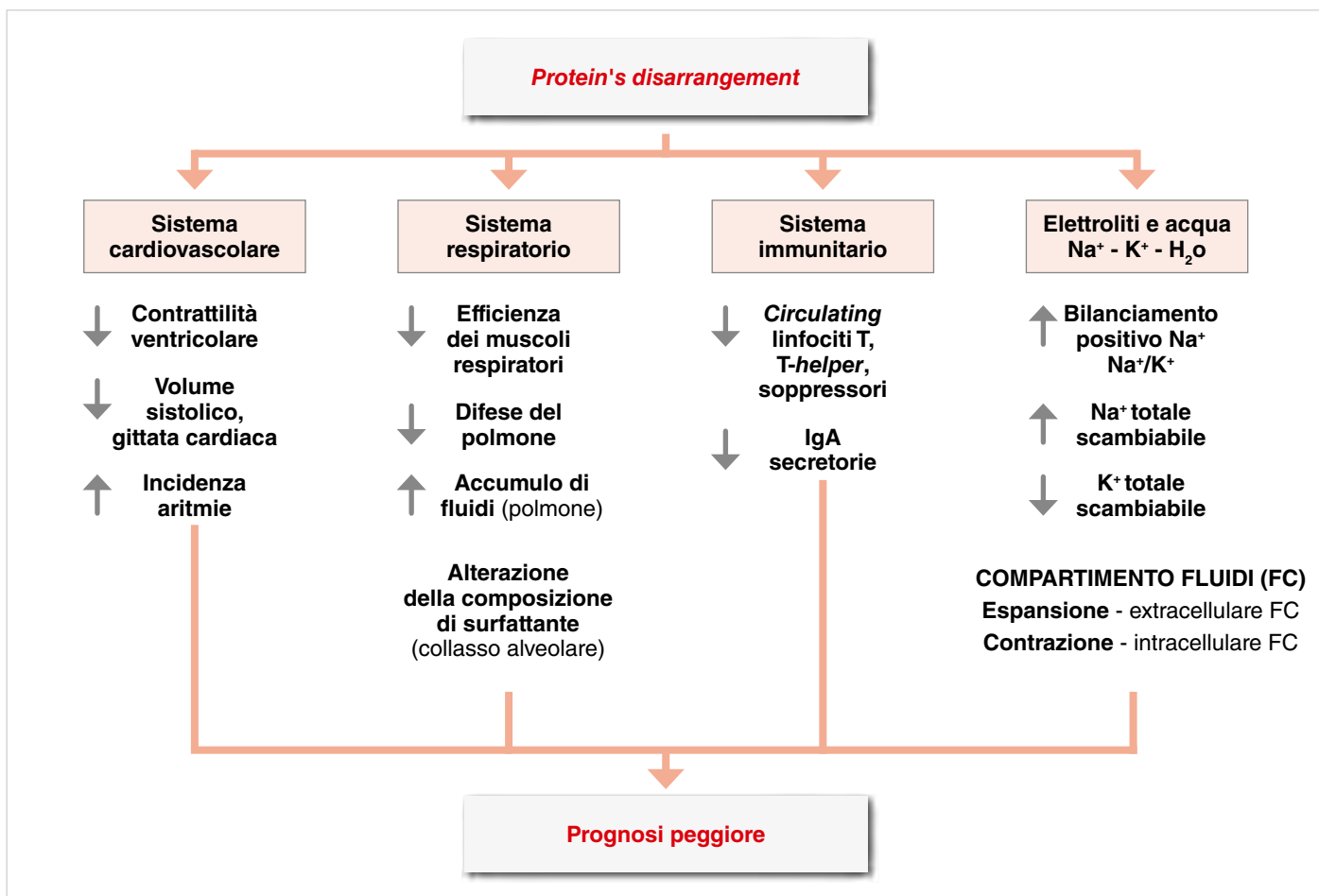
caspasi 3, l'enzima che regola l'autofagia della cellula, a riprova dell'attivazione, indotta dal SARS-CoV-2, delle vie cataboliche finalizzate al reperimento delle molecole necessarie alla produzione di nuovi virioni.

### Il metabolismo proteico cellulare

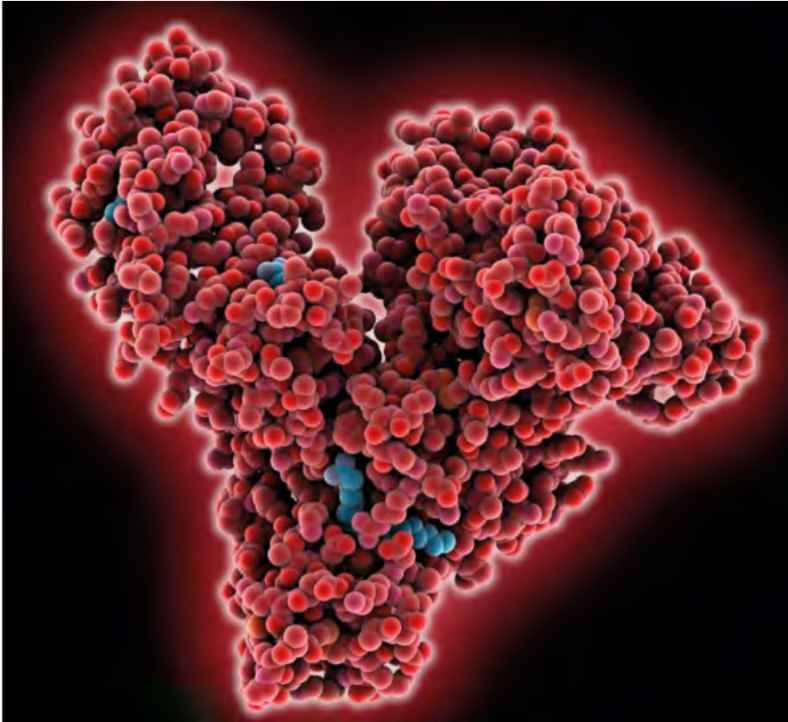
Anche se non è possibile studiare l'andamento del metabolismo internamente alla cellula, poiché il virus attacca le proteine globulari del sangue, si possono ottenere informazioni importanti sull'alterazione del metabolismo proteico dosando il livello di albumina ed emoglobina. Un recente lavoro (Chen et al., 2020) evidenzia in un'elevata percentuale di pazienti con COVID-19, con forma severa e non severa, alterazioni significative della concentrazione di albumina e emoglobina, con danni sensibilmente maggiori nei pazienti gravi, nei quali è stata riscontrata una correlazione inversa tra i valori delle due proteine ematiche e i marker infiammatori. Si con-

ferma così quanto già esposto: l'infiammazione induce una condizione ipercatabolica che a sua volta genera un'alterazione del metabolismo delle proteine (**protein's disarrangement**, Fig. 5), documentato dalla variazione del livello di albumina ed emoglobina. La funzione di quest'ultima, come pure gli effetti della sua carenza, sono ben noti: l'emoglobina è infatti deputata al trasporto dell'ossigeno nel sangue, in modo da consentire la respirazione mitocondriale e quindi la produzione di energia, e la condizione legata alla sua riduzione patologica è l'anemia. Per contro, l'albumina è una molecola dalla forma assimilabile a un cuore (Fig. 6) che regola la pressione colloidale-osmotica e lo scambio tra sangue e cellule.

Essa, inoltre, funge da trasportatore di alcuni ormoni, vitamine liposolubili, acidi grassi liberi, bilirubina, tossine e alcuni farmaci e, grazie alla presenza di cariche negative, quindi, riesce anche a legare e veicolare ioni positivi, come il calcio. L'albumina, poi, modula il pH plasma-



**Figura 5.** Conseguenze del *protein's disarrangement* in vari distretti dell'organismo (da Pasini et al., 2018, mod.).



#### ATTIVITÀ BIOLOGICHE DELL'ALBUMINA

- **Mantenimento della pressione oncotica**  
(regolazione scambi sangue - interstizio cellulare)
- **Trasporto:**
  - ormoni-vitamine (in particolare liposolubili)
  - acidi grassi liberi
  - bilirubina
  - tossine
  - farmaci
  - ioni con cariche + (calcio)
- **Regolazione:**
  - pH plasmatico
  - coagulazione
  - tono vascolare (protegge l'ossido nitrico)
- **Anti-ossidante**
- **Fornisce aminoacidi**

**Figura 6.**  
Struttura e attività biologiche dell'albumina.

tico, interagendo con l'endotelio, nei cui confronti svolge un'azione protettiva, facilita e regola il tono vascolare e la coagulazione ematica e svolge anche un'azione antiossidante. In caso di necessità, infine, l'albumina, viene demolita al fine di fornire gli aminoacidi necessari a garantire un metabolismo adeguato e a supportare un organismo fortemente stressato da una sindrome ipercatabolica.

### La sindrome post-COVID (o long-COVID)

Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato in pazienti guariti da una pregressa infezione acuta da COVID-19, indipendentemente dalla severità della fase acuta, la persistenza a distanza di mesi di sintomi importanti, invalidanti e quanto mai eterogenei. Tra questi i principali sono: astenia, dispnea, diarrea, nausea, vomito, scarsa concentrazione, paralisi di nervi periferici e perfino manifestazioni particolari, come la perdita dei capelli. Oltre a formulare una diagnosi corretta del singolo paziente è fondamentale una supplementazione con nutrienti personalizzati basati sulle necessità metaboliche (**aminoacidi, vitamine e probiotici**), come sarà a breve illustrato.

### Il trattamento: dai farmaci all'approccio nutrizionale

Nella gestione di pazienti affetti da COVID in fase acuta, accanto alla terapia tradizionale, ormai consolidata, che si avvale di antinfiammatori, antipiretici, antivirali, antibiotici e, ove necessario, ossigenoterapia e ventilazione, a seconda dei singoli casi invasiva o non invasiva, è possibile supportare la condizione di stress metabolico del paziente con un'adeguata strategia nutrizionale integrata basata sull'apporto di diversi componenti. Attualmente due sono le linee suggerite:

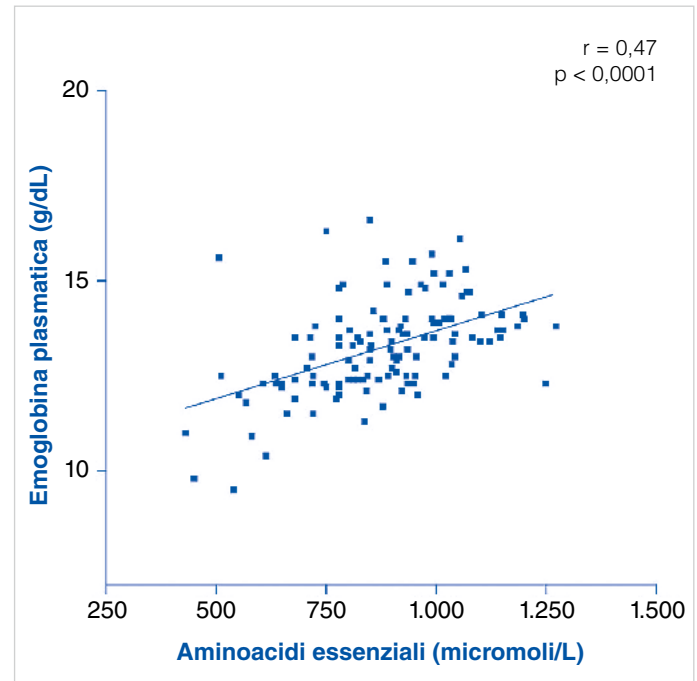
- **il supporto nutrizionale integrato** (Fig. 7) ovvero un'integrazione nutrizionale finalizzata ad apportare al paziente le molecole "sottratte" dal virus. Queste riguardano prevalentemente le proteine cellulari (incluse quelle mitocondriali) e le proteine globulari ematiche (albumina ed emoglobina) che, come già affermato, registrano una riduzione significativa;
- **la riabilitazione funzionale/motoria** necessaria a riattivare il metabolismo alterato dell'infezione virale.

L'impostazione di un'adeguata terapia riabilitativa nutrizionale prevede l'utilizzo di specifiche miscele di singoli aminoacidi essenziali (EAA) in grado di soddisfare i fabbisogni metabolici umani. Va ricordato che, per defi-

- **Miscele di singoli aminoacidi (prevalentemente) essenziali**
  - Sono rapidamente assorbiti dall'intestino
  - Hanno effetti anabolici diretti
  - Favoriscono la sintesi delle proteine e dei mitocondri
- **Miscela di vitamine**
  - In particolare vitamina D per gli effetti anabolici e anti-infiammatori
- **Probiotici**
  - Ripristinano la flora intestinale (microbiota), alterata dal virus e dalla terapia utilizzata, indispensabile per favorire la digestione e l'assorbimento intestinale delle molecole ingerite con gli alimenti

**Figura 7.** Razionale del supporto nutrizionale integrato.

nizione, gli EAA devono essere introdotti con l'alimentazione, in quanto l'organismo non è in grado di produrli autonomamente, a differenza degli aminoacidi non essenziali, che vengono sintetizzati a partire da precursori. Le miscele devono avere caratteristiche biochimiche ben precise e una composizione ottimale per soddisfare specifiche funzioni metaboliche, ovvero favorire la sintesi proteica e la mitocondriogenesi, ed essere costituite da singoli aminoacidi, che sono più facilmente digeribili e assimilabili. Le miscele devono contenere vitamine, in particolare quelle di gruppo B, che intervengono nel metabolismo aminoacidico ed energetico (in particolare nei processi di decarbossilazione e metilazione). Di particolare importanza è la vitamina D per gli effetti anabolici e proteinosintetici diretti e gli effetti di mediatore dell'infiammazione (antinfiammatorio). La nutrizione integrata deve inoltre prevedere l'impiego di probiotici, benefici per la flora intestinale. Diversi lavori



**Figura 8.** Correlazione tra apporto di aminoacidi essenziali ed emoglobina (da Aquilani, 2019, mod.).

dimostrano infatti che il microbiota intestinale è fortemente alterato dal virus (a fronte della presenza di recettori ACE-2 nell'intestino) e dalla terapia messa in atto per contrastarlo (antibiotici, cortisonici). La disbiosi, quando presente, ostacola l'attività funzionale del tubo digerente per cui l'apporto di aminoacidi essenziali e vitamine è fondamentale per il recupero della sintesi proteica, mentre i probiotici supportano i processi digestivi e concorrono a modulare la flogosi in uno degli "organi infiammatori" più importanti dell'organismo.

La strategia nutrizionale integrata con EAA è efficace anche nel trattamento di pazienti post-COVID. Uno studio (Tab. I) ha infatti dimostrato che l'impiego di questa miscela di EAA si associa, a distanza di 2 mesi, a un in-

**Tabella I.**

Effetti miscela di singoli aminoacidi essenziali sulla sintesi delle proteine globulari ematiche e infiammazione (da Aquilani et al. 2017, mod.).

Proteine circolanti	Placebo n = 56			EAA n = 56			Interazione p
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	
Albumina g/dL (n.v. 3,5-5)	3,45 ± 0,34	3,50 ± 0,25	3,51 ± 0,34	3,47 ± 0,41	3,59 ± 0,48	3,7 ± 0,52	= 0,038
Emoglobina g/dL (n.v. ≥ 12 F; ≥ 13 M)	11,8 ± 1,7	11,7 ± 1,6	11,7 ± 1,6	11,4 ± 1,7	11,8 ± 1,7	12,2 ± 1,6	= 0,008
Prealbumina mg/dL (n.v. 18-38)	15,9 ± 4	15,9 ± 3	16,1 ± 4,1	15,7 ± 5,7	18 ± 7,6	17,6 ± 6,1	= 0,3
Proteina C-reattiva mg/dL (n.v. < 0,8)	9,3 ± 6,5	16,9 ± 16,1	10,1 ± 9,4	20 ± 17,8	24,5 ± 14,8	13,5 ± 9,3	= 0,1

EAA: aminoacidi essenziali.

cremento lineare e significativo del livello di albumina e emoglobina (Fig. 8).

Un altro lavoro (D'Antona et al., 2010) ha dimostrato che una miscela di *EAA Human Tailored*, tale cioè di soddisfare i fabbisogni nutrizionali umani, è capace di indurre un aumento di RNA mitocondriale, suggestivo di un incremento della mitocondriogenesi e di conseguenza del metabolismo energetico cellulare (produzione di ATP) e dell'efficienza dei sistemi enzimatici antiossidanti cellulari, quali le catalasi, la superossidodismutasi e la glutatione perossidasi.

## Messaggi conclusivi

- Il materiale delle cellule infettate prevalentemente utilizzato dal SARS-CoV-2 per replicarsi sono gli aminoacidi derivati dalla demolizione delle proteine. Di fatto gli aminoacidi servono per sintetizzare le proteine virali che sono la maggior parte dei componenti del virus stesso.
- Nell'infezione da SARS-CoV-2 il metabolismo proteico risulta fortemente compromesso, portando a una condizione metabolica definita **protein's disarrangement** che riguarda molti organi quali: polmoni, fegato, intestino, cervello, nervi, cuore, reni e/o sistemi quali quello immunitario, energetico e connettivale ematico e tissutale.
- I danni causati dal virus e i sintomi da questi generati possono durare anche mesi dalla guarigione clinica dall'infezione acuta e sono indipendenti dalla gravità clinica di questa fase. Tale condizione è definita "Sin-

drome Post-COVID". Essa è una condizione fisiopatologica complessa che richiede una terapia riabilitativa integrata nutrizionale con aminoacidi, vitamine e probiotici che tenga conto dei fabbisogni metabolici e delle condizioni cliniche del singolo paziente.

## Bibliografia di riferimento

- Aquilani R, Maestri R, Boselli M, et al. The relationship between plasma amino acids and circulating albumin and haemoglobin in postabsorptive stroke patients. *PLoS One* 2019;14:e0219756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219756>
- Aquilani R, Zuccarelli GC, Condino AM, et al. Despite inflammation, supplemented essential amino acids may improve circulating levels of albumin and haemoglobin in patients after hip fractures. *Nutrients* 2017;9:637. <https://doi.org/10.3390/nu9060637>
- Chen R, Sang L, Jiang M, et al.; Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
- D'Antona G, Ragni M, Cardile A, et al. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab* 2010;12:362-72. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.08.016>  
[https://it.wikipedia.org/wiki/Replicazione\\_virale](https://it.wikipedia.org/wiki/Replicazione_virale)
- Ogando NS, Dalebout TJ, Zevenhoven-Dobbe JC, et al. SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *J Gen Virol* 2020;101:925-40. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001453>
- Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J Cardiol* 2008;101:11E-15E. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.074>
- Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS. Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states. *Am J Cardiol* 2004;93:3A-5A. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.001>
- Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS. "The enemy within". How to identify chronic diseases induced-protein metabolism impairment and its possible pharmacological treatment. *Pharmacol Res* 2013;76:28-33. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.06.006>
- Pasini E, Corsetti G, Aquilani R, et al. Protein-amino acid metabolism disarrangements: the hidden enemy of chronic age-related conditions. *Nutrients* 2018;10:391. <https://doi.org/10.3390/nu10040391>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-82. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.475>

### Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri  
Medicina Interna

Pier Carlo Salari  
Pediatria

Massimo Mari  
Psichiatria

Direttore Responsabile  
Patrizia Alma Pacini

### Edizione

Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
info@pacineditore.it - www.pacinieditore.it

### Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini - Sales Manager  
Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacineditore.it  
Manuela Amato - Business Development Manager  
Tel. 050 31 30 255 - mamato@pacineditore.it

Alessandra Crosato - Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 - mmori@pacineditore.it

Lucia Castelli - Redazione  
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacineditore.it

Massimo Arcidiacono - Grafica e impaginazione  
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacineditore.it

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>.

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2021, n. 1. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>.

Finito di stampare nel mese di Marzo 2022 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl

AMINOTROFIC® HD

proxian®