Roberto Aquilani[1], Federica Boschi[2]

[1] Servizio di Fisiopatologia Metabolico-Nutrizionale e Nutrizione Clinica, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Pavia; [2] Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia, Pavia

rubrica

Medicina generale *vs.* scompenso cardiaco cronico e bronco pneumopatia cronica ostruttiva: possibilità di conseguire risultati riabilitativi senza la riabilitazione

Premessa

La nutrizione viene comunemente impiegata a fini preventivi o clinici quando il paziente non riesca ad alimentarsi adeguatamente. Tuttavia è largamente sconosciuta la potenzialità della nutrizione di incidere sui processi metabolici alterati dalle malattie con effetti benefici sul recupero/conservazione delle funzioni come l'autonomia fisica, la qualità di vita e con riduzione del rischio di fragilità specie nel soggetto anziano. Una nutrizione, in sintesi, in funzione riabilitativa. Ciò non dovrebbe stupire perché la nutrizione riesce a modificare già in condizioni fisiologiche le caratteristiche strutturali (citoarchitettura) e funzionali (attività enzimatiche) di cellule di ogni ordine. Di conseguenza la nutrizione rappresenta allo stato l'unico modo per limitare o correggere le alterazioni metaboliche, infiammazione-indotte, sottese a qualunque malattia medica, chirurgica, traumatica, in qualunque fase evolutiva si trovi (acuta, postacuta, cronica).

Tuttavia, le correzioni metaboliche richiedono tempi troppo lunghi (settimane o mesi) per essere conseguite in ambienti ospedalieri per la cura dei pazienti acuti.

La nostra idea è che la medicina generalista sia potenzialmente in grado di attuare e conseguire una riabilitazione metabolica mediante terapia nutrizionale. L'ipotesi è basata principalmente sulle seguenti considerazioni: 1) il medico generalista è il principale attore della cura del paziente post acuto o cronico; 2) rispetto allo specialista ospedaliero, il generalista ha una visione internista e panoramica maggiore delle varie malattie esistenti nel territorio; 3) il medico generalista ha un rapporto continuo e frequente col paziente.

Tuttavia, perché il medico generalista riesca ad appropriarsi della terapia nutrizionale, devono essere soddisfatte tre condizioni: l'acquisizione di informazioni sulle alterazioni metaboliche causate soprattutto dalla malattia principale; la possibilità di operare una diagnosi di malnutrizione che sia attendibile e rapida; la conoscenza della letteratura scientifica sul rapporto nutrizione-metabolismo, resa però appetibile al generalista in quanto sintetizzata e centrata sugli aspetti pratici.

L'articolo che segue può servire come esempio per introdurre il medico generalista alla tematica nutrizionale. In futuro, altri articoli utili potrebbero essere relativi a come fare diagnosi e terapia di sarcopenia a letto del paziente o in ambulatorio, come prevenire il più possibile le infezioni o le ricorrenze di infezioni.

Introduzione

La riabilitazione è parte integrante del trattamento delle malattie croniche tra cui lo scompenso cardiaco cronico (SCC) e la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Nello SCC, la riabilitazione ha lo scopo di ridurre la disabilità, aumentare la sopravvivenza [1], migliorare la capacità funzionale [2] e la qualità di vita [3], ridurre ricorrenti ospedalizzazioni. Di conseguenza la riabilitazione nello SCC ha un basso rapporto costo/efficacia [4].

Nella BPCO la riabilitazione è estremamente efficace nel ridurre la dispnea, migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e la qualità di vita [5 6] mentre vi sono meno evidenze che la riabilitazione riesca a prevenire complicanze e riacutizzazioni, rallentare la progressione della malattia, migliorare la sopravvivenza. La riabilitazione respiratoria riduce la durata delle ospedalizzazioni che da sole rappresentano il maggiore costo della malattia (circa il 70%) [7].

Punto cruciale della riabilitazione sia dello SCC che della BPCO è il miglioramento, mediante attuazione di programmi strutturati di allenamento fisico (AF), della tolleranza all'esercizio fisico, aspetto essenziale per conservare/migliorare la autonomia motoria, l'autosufficienza e la qualità di vita. La centralità del problema deriva dal fatto che una ridotta tolleranza all'esercizio fisico è un forte predittore indipendente di mortalità sia nello SCC [8] che nella BPCO [9], oltre a rappresentare un fattore di rischio di perdita dell'autonomia fisica e della qualità di vita [10]. Di converso, nello SCC l'aumento della tolleranza all'esercizio fisico riduce mortalità e ospedalizzazioni [11] senza incidere negativamente sul rimodellamento del ventricolo sinistro. Ugualmente, nella BPCO, il miglioramento dell'attività fisica si associa

a minore incidenza di mortalità e minore ricorso alla ospedalizzazione [9 12 13].

È noto che la riduzione di capacità fisica nello SCC e nella BPCO è dovuta a dispnea e/o precoce senso di fatica generale e muscolare. I sintomi sono causati da meccanismi periferici, tra cui spiccano le anormalità istologiche, metaboliche, funzionali della muscolatura scheletrica [14], e non dalle alterazioni delle funzioni centrali cardiolopolmonari come la frazione di eiezione del ventricolo sinistro nello SCC [15] o l'entità dell'ostruzione delle vie aeree nella BPCO [9].

La riduzione della tolleranza all'esercizio fisico è maggiormente accentuata nei soggetti anziani a causa dei cambiamenti corporei legati all'avanzare degli anni.

La riabilitazione dello SCC e della BPCO ha il suo punto più qualificante proprio nella riduzione delle alterazioni muscolari associate a SCC e BPCO, ottenuta per mezzo di programmi di AF.

Tuttavia, nonostante la forte raccomandazione da parte delle società scientifiche di trattare i pazienti con la riabilitazione, relativamente pochi soggetti SCC o BPCO in realtà afferiscono a programmi strutturati di riabilitazione. Ancora minore è il numero di pazienti che accedono a percorsi di AF, a causa della complessità clinica indotta dalle comorbilità, frequenti soprattutto negli anziani. In Europa, meno del 20% dei pazienti SCC viene trattato con la riabilitazione [16]; in Italia la percentuale è ancora più bassa (12,5%) secondo quanto riportato da Italian Survey on Cardiac Rehabilitation [17]. Dalla survey si ricava il dato che addirittura il 26% dei pazienti SCC non esegue alcun test iniziale di valutazione della capacità fisica.

Per la BPCO la prevalenza dei pazienti trattati con la riabilitazione è praticamente sconosciuta. Si stima che in Europa la prevalenza sia all'incirca 1% [18]. In Italia non è nota la prevalenza dei soggetti BPCO che entrano in un programma strutturato di riabilitazione e di AF.

Perciò la realtà attuale in Europa e ancora di più in Italia è che nonostante la documentata efficacia della riabilitazione, in particolare dell'AF, sia per la prognosi funzionale sia per la vita dei pazienti SCC/BPCO, la maggior parte dei pazienti rimane senza trattamento riabilitativo e quindi non riesce a ottenere quei benefici che solo la riabilitazione e l'AF possono offrire. Ciò ha una rilevanza anche in termini di sostenibilità economica.

La nostra ipotesi di lavoro è che per aumentare il numero dei pazienti SCC/BPCO, specie se anziani, a ottenere un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico quando non sia praticabile una terapia riabilitativa, un approccio nutrizionale basato sulla supplementazione orale con Amino Acidi Essenziali (AAE) possa rappresentare un'alternativa appropriata e una soluzione adeguata alle necessità del paziente.

L'ipotesi è basata sui risultati ormai consolidati di diversi studi condotti su pazienti con SCC o BPCO documentanti un aumento significativo della tolleranza all'esercizio dopo cronica supplementazione con AAE [19-21].

I meccanismi attivati dagli AAE per migliorare la capacità fisica includono sia un aumento delle sintesi proteiche muscolari (aumento della massa muscolare) sia un potenziamento della capacità aerobica muscolare per la produzione di composti ad alto contenuto energetico (Adenosina 3 fosfato, ATP; Creatina Fosfato, CP).

Questo articolo ha tre scopi: 1) descrivere, in sintesi, i risultati delle ricerche su AAE ed esercizio fisico nello SCC/BPCO, evidenziandone i meccanismi d'azione; 2) evidenziare la sovrapponibilità fra i risultati ottenuti con un programma di AF e quelli conseguiti con la somministrazione di AAE, contro le alterazioni morfologiche, metaboliche, funzionali della muscolatura scheletrica; 3) sensibilizzare la classe medica e i legislatori sanitari alla potenzialità di AAE nell'indurre risultati riabilitativi pur in assenza di una riabilitazione istituzionalmente strutturata.

Miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico dopo cronica supplementazione di AAE

Tre studi per un totale di 214 pazienti SCC/BPCO analizzati hanno documentato un significativo aumento della capacità fisica dei pazienti dopo supplementazione di lunga durata di AAE.

La Tabella I riporta le variazioni di alcuni parametri riscontrati dopo supplementazione con AAE.

a AAE in soggetti affetti da SCC (Tab. I)

In uno dei tre studi [19] condotto su pazienti anziani (n = 44) con riduzione della muscolatura scheletrica, 2 mesi di AAE alla dose di 8 g/die (4 g ore 10.00 + 4 g ore 16.00) hanno indotto un aumento del 22% del test del cammino dei 6 minuti, valido indice di abilità funzionale, mentre nel gruppo placebo l'aumento è stato solo del 4%. Il miglioramento è stato confermato al test al cicloergometro con analisi dei gas respiratori. I soggetti trattati hanno incrementato del 18,7% la potenza di lavoro (watts) mentre l'aumento nel gruppo di placebo è stato del 3,5%. L'aumento del metabolismo aerobico muscolare indicato dal picco di consumo di ossigeno (VO_2 picco) è risultato del 10,4% nei soggetti trattati e dello 0,08% nei soggetti placebo. Contemporaneamente, dopo AAE la concentrazione plasmatica di acido lattico si è ridotta del 25% nel gruppo AAE mentre è aumentata del 15% nel gruppo di controllo. L'insulino resistenza, stimata con HOMA index si è ridotta del 16% nei pazienti AAE mentre è aumentata del 6,5% nel gruppo controllo.

Sotto il profilo strettamente nutrizionale, la supplementazione con AAE ha indotto un aumento medio del peso corporeo di 3,1 Kg con incremento dell'1,8% della massa muscolare nell'80% dei soggetti trattati. Nel gruppo di controllo, l'aumento di peso è stato di 0,9 Kg con aumento della massa muscolare di 8,4%.

In una seconda indagine [20]15 soggetti anziani con SCC dopo 3 mesi di trattamento con AAE (8 g/die) hanno incrementato il test del cammino del 12% (lo studio non ha previsto un gruppo placebo).

In una terza indagine in 95 soggetti anziani [22] con SCC dopo 1 mese di AAE (8 g/die) la capacità fisica valutata con il test al cicloergometro è aumentata del 23%. Aspetto particolarmente importante, il tempo che il VO_2 picco ha impiegato per ridursi del 50% si è accorciato del 49% nel gruppo trattato e solo dell'1% nel gruppo placebo, a indicare un più veloce ritorno alle condizioni basali importante per una maggiore autonomia fisica giornaliera.

In sintesi, i 3 studi condotti su un totale di 154 pazienti con SCC riportano un aumento significativo della capacità fisica dopo trat-

TABELLA I.

Variazioni percentuali della capacità di esercizio fisico dopo supplementazione con AAE, in soggetti con scompenso cardiaco cronico (SCC) o bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Variabili	Patologia	Durata del trattamento	Cambiamenti (%pretrattamento)	
Lavoro meccanico				
Test del cammino (6 min)	SCC	12 settimane	n.d.	+12 [20]
	SCC	8 settimane	+4	+22 [19]
Cicloergometro (watts)	SCC	8 settimane	+3.5	+18,7 [19]
	SCC	4 settimane	+4	+23 [22]
Passi (n°/giorno)	BPCO	12 settimane	-7,8	+78,6 [21]
Variabili metaboliche durante test cicloergometro				
a Metabolismo aerobico valutato come	SCC	8 settimane		
Picco di VO_2 (ml/Kg/min)			+0,08	+10,4 [19 22]
b Metabolismo anaerobico valutato come	SCC	4 settimane		
Tempo di recupero VO_2 (ml/Kg/min):				
- al 30% dal picco di VO_2			-14	-58 [22]
- al 50% dal picco di VO_2			-1	-49 [22]
Concentrazione di lattato plasmatico a riposo (µmol/L)	SCC	8 settimane	+15	-25 [19]
	BPCO	12 settimane	+13	-23 [21]
Insulino-resistenza a riposo (Homa Index)	SCC	8 settimane	+6,5	-16 [19]

VO_2: consumo di ossigeno; n.d.: non determinato

tamento con AAE. Gli autori hanno spiegato i risultati con i miglioramenti, associati all'uso di AAE, sia della capacità muscolare di produrre energia aerobica in modo più efficiente sia dello stato nutrizionale (soprattutto della massa muscolare), e con una diminuzione dell'insulino resistenza.

b AAE in soggetti affetti da BPCO (Tab. I)

Risultati simili a quelli ottenuti nei pazienti ambulatoriali SCC sono stati documentati in 60 soggetti anziani con severa BPCO, sarcopenici e in ossigeno terapia a lungo termine [21]. Infatti dopo 3 mesi di AAE (8 g/die) la loro autonomia motoria (n. di passi al giorno) è aumentata del 78,6% mentre si è tendenzialmente ridotta nel gruppo placebo (-7,8%). L'aumento della capacità fisica si è associata a riduzione della concentrazione plasmatica di acido lattico (-23%) misurata a riposo. All'opposto, nel gruppo placebo il livello di lattato è aumentato del 13%. È interessante notare che andamenti ed entità di variazioni nel tempo del lattato sono risultati molto simili fra i pazienti con SCC e pazienti con BPCO.

Come nel caso di SCC, lo stato nutrizionale è migliorato nel gruppo di trattamento, con un aumento medio del peso di 5,5 Kg (+10,3%) di cui 3,66 Kg di massa magra (valutazione con metodica bioimpedenziometrica). Nel gruppo di controllo il peso è diminuito del 3,5% ma la massa magra è aumentata del 10,6% (+3,8 Kg). Nel gruppo di controllo è possibile che l'introito calorico risultasse inadeguato lungo il periodo di studio. Solo nei soggetti trattati e non nei controlli sono stati osservati un aumento della forza muscolare (hand grip) (+1,6 Kg; +7,4%), un aumento dell'albuminemia (+4,28 g/L), un miglioramento delle funzioni cognitive (+1,62 punti al Minimental State Examination) e della percezione della qualità di vita (-2,7 punti al St George's Respiratory Questionaire).

Come nei soggetti affetti da SCC i risultati hanno permesso di formulare, come meccanismi di azione, il miglioramento sia del metabolismo aerobico muscolare che dello stato nutrizionale.

In più rispetto alla popolazione SCC, nei pazienti BPCO il beneficio ha riguardato altri distretti metabolici come quello a livello epatico (sintesi di albumina) e a livello cerebrale (miglioramento delle funzioni cognitive e della percezione di salute).

Altri studi, anche se non hanno avuto come scopo specifico la variazione della tolleranza all'esercizio fisico, hanno confermato risultati osservati nello SCC e nella BPCO dopo supplementazione con 8 g/die di AAE.

In uno studio condotto su BPCO cachettici [23] (misura mediante DEXA) la supplementazione con AAE ha indotto un aumento della massa magra, metabolicamente attiva (+1,5 Kg), con associato un aumento del 49,7% della capacità all'esercizio fisico (test del cammino 6 min.).
Altre due indagini hanno riportato un aumento della forza muscolare in anziani sani [24] e in anziani istituzionalizzati [25]. In quest'ultima indagine la supplementazione con AAE si è associata anche con un aumento delle attività della vita quotidiana (Daily Life Activities), dello stato nutrizionale (Mini Nutritional Assessment Score), dei sintomi di depressione (Geriatric Depression Scale) e della qualità di vita (SF-36 modificato).
Come nel caso della popolazione con SCC, il trattamento a lungo termine (60 settimane) con AAE ha ridotto l'insulino resistenza in soggetti anziani con diabete di 2° tipo [26].
In due studi condotti su soggetti anziani diabetici [20] e su anziani sani [24] il trattamento con AAE ha migliorato la funzione cardiaca consistente in un aumento della frazione di eiezione del ventricolo sx.

Le proprietà biochimiche degli AAE e i loro effetti sulla muscolatura scheletrica spiegano i meccanismi che inducono un aumento della tolleranza all'esercizio fisico

Il miglioramento significativo della tolleranza all'esercizio fisico indotto da AAE è stato spiegato con tre meccanismi, reciprocamente influenzantisi: 1) aumento del metabolismo aerobico muscolare; 2) diminuzione dell'insulino resistenza a livello muscolare; 3) aumento netto dell'attività anabolica muscolare.

1 Aumento del metabolismo aerobico muscolare

Gli AAE sono in grado di aumentare la velocità della via aerobica di energia (ATP, CP) in quanto a) possono essere utilizzati come substrati nel ciclo degli acidi tricarbossilici (Ciclo di Krebs) [27]; b) aumentano la formazione e quindi il numero dei mitocondri muscolari [28]; c) riducono l'impatto negativo dell'insulino resistenza sul ciclo aerobico di produzione energetica.

2 Diminuzione dell'insulino resistenza

Gli AAE sono in grado di ridurre l'insulino resistenza aumentando con meccanismo diretto la sintesi dei recettori insulinici e la loro autofosforilazione [26]. A sua volta, la riduzione dell'insulino resistenza favorisce l'ossidazione del glucosio per via aerobica rendendo più efficiente la produzione di energia.
Gli AAE possono ridurre l'insulino resistenza anche mediante riduzione della citochina tumor necrosis factor alpha [29].

3 Aumento netto dell'attività anabolica

Gli AAE inducono un accrescimento dei tessuti, sia incrementando la velocità delle sintesi delle proteine sia riducendo la velocità della degradazione proteica.
È importante notare che gli amino acidi, specie quelli essenziali, sono indipendenti dall'insulina e se in quantità adeguata sono in grado di produrre sintesi proteiche anche con segnale insulinico alterato [30].
Al contrario, la via metabolica del segnale insulinico anche se è normale non è in grado di indurre sintesi proteiche in assenza di un'adeguata disponibilità di AAE [30].
L'importante azione anabolica degli AAE è stata confermata in uno studio molto recente condotto su soggetti con severa BPCO [31]. In questi pazienti la supplementazione di 6,33 g e di 7,08 g di AAE, contenuti nella caseina e rispettivamente nelle siero proteine del latte, ha indotto un aumento delle sintesi proteiche nell'intero organismo.
Un aspetto sempre sottovalutato dell'attività degli AAE è quello relativo alla loro attività antiproteolitica. In studi sull'uomo, è stato dimostrato che l'efficienza dell'utilizzazione proteica è dovuta più alla riduzione della sensibilità alla proteolisi che alle variazioni delle sintesi proteiche [32]. Aspetto particolarmente importante, l'effetto positivo della supplementazione con AAE sulla funzione cardiaca [20 24] è spiegabile, almeno in parte, con l'attività antiproteolitica nel miocardio esercitata dall'amino acido essenziale leucina.

Sovrapponibilità tra i cambiamenti morfometabolici muscolari ottenuti con AF e quelli conseguiti con AAE

La Tabella II riporta i cambiamenti indotti dopo somministrazione di AAE. Si può osservare come essi siano del tutto sovrapponibili a quanto clinicamente osservato dopo un adeguato allenamento fisico di tipo aerobico.

Considerazioni pratiche

L'articolo aveva come scopo ultimo la sensibilizzazione della classe medica e dei legislatori/decisori di materie sanitarie a una tematica nutrizionale basata sull'uso degli amino acidi essenziali (AAE) al fine di migliorare significativamente un indice prognostico importante come la tolleranza all'esercizio fisico in soggetti con SCC o BPCO specie se anziani malnutriti che, per qualsiasi ragione, non riescano a entrare in un programma strutturato di ricondizionamento all'esercizio fisico. Le evidenze scientifiche e cliniche mettono in risalto che gli AAE possono rappresentare una efficace alternativa alla riabilitazione quando quest'ultima non sia praticabile.
Per la pratica clinica quotidiana, è utile considerare quanto segue:

1 gli AAE sono substrati nutrizionali e la dose a oggi usata come supplementazione (8 g/die) è da ritenersi fisiologica in quanto è la stessa quantità contenuta in quegli alimenti (Tab. III) caratterizzati dal contenere proteine ad alto valore biologico e quotidianamente assunti dalla popolazione italiana;
2 i pazienti con SCC, pur in normale peso corporeo o anche in sovrappeso, hanno una ridotta concentrazione ematica di AAE [33] a causa sia di una eccessiva perdita muscolare degli stessi [33] sia di un eccessivo fabbisogno polmonare conseguente ad aumentata attività di rimodellamento del polmone [34];
3 a oggi, nessuna supplementazione nutrizionale o formula enterale basata su miscele di carboidrati, proteine e grassi viene raccomandato come uso routinario nello SCC/BPCO, per via di risultati discordanti nella letteratu-

TABELLA II.

Analogie tra gli effetti del training all'esercizio fisico e gli effetti della supplementazione con amino acidi essenziali (AAE) sulla capacità all'attività fisica e sulle caratteristiche istologico-funzionali del muscolo scheletrico.

Variabili	Esercizio fisico [8-10 14 15]	EAA [19-22]
Esercizio fisico		
Picco di VO_2	Aumento	Aumento
Test del cammino (6 min)	Aumento	Aumento
Soglia anaerobica	Aumento	Aumento
Durata massima di esercizio	Aumento	Aumento
Frazione di eiezione a riposo	Immutato/ moderato aumento	Moderato, significativo aumento
Produzione di lattato a riposo	n.d.	Riduzione
Struttura e funzione del muscolo		
Area della superficie muscolare	Aumento	Aumento
Grandezza delle fibre muscolari	Aumento	Aumento
Numero di fibre muscolari di Tipo I	Aumento	Aumento
Numero di mitocondri	Aumento	Aumento
Densità delle creste mitocondriali	Aumento	Aumento
Forza muscolare	Aumento	Aumento
Affaticabilità muscolare	Riduzione	Riduzione

n.d.: non determinato

ra scientifica. Solo recentemente una review e metanalisi hanno riportato un miglioramento degli indici antropometrici e della forza muscolare in pazienti BPCO sottoposti a supplementazione nutrizionale per via orale [35].

È qui utile ricordare che l'uso di AAE ha una solida base fisiologica e sperimentale sia nell'animale che nell'uomo.

Gli AAE sono di efficacia superiore agli ormoni anabolizzanti in quanto questi ultimi per poter agire ai fini delle sintesi proteiche hanno bisogno di AAE e agiscono solo in presenza di adeguata disponibilità in AAE. Non è vero il contrario.

Pazienti candidati alla supplementazione con AAE

In considerazione delle evidenze scientifiche sugli AAE come induttori nutrizionali e metabolici, la supplementazione con AAE in pazienti con SCC e/o BPCO andrebbe sempre consigliata nelle seguenti situazioni.

1 ridotta capacità fisica o facile affaticamento;
2 astenia;
3 calo di peso, non programmato, indipendentemente dall'entità del calo e dal tempo in cui il calo si è verificato;
4 insufficiente introito giornaliero di proteine ad alto valore biologico, da qualunque causa determinato. Di solito, questa evenienza si verifica quando il paziente, specie anziano, consuma un solo secondo piatto al giorno (carni fresche, carni conservate, pesci, formaggi, uova, latte);
5 allettamento/immobilità o attività fisica giornaliera unicamente confinata negli spazi casalinghi. L'immobilità è una situazione metabolicamente caratterizzata da riduzione delle sintesi delle proteine muscolari e da un'accelerazione della degradazione delle proteine muscolari con conseguente ipotrofia/atrofia muscolare e perdita di forza muscolare (quadro clinico di sarcopenia);

TABELLA III.

Quantità di alimenti contenenti 8 g di amino acidi essenziali (AAE), come quelli usati liberi (= non proteici) nelle ricerche cliniche.

Alimenti	Grammi
Carne magra di manzo	97
Petto di pollo	74
Mortadella	131
Prosciutto (magro)	79
Formaggio (media di sei tipi)	105
Tonno in scatola	74
Trota	153
Merluzzo	97
Uova	138
Latte intero	480

6 durante e dopo terapia corticosteroidea, al fine di ridurre l'impatto dei cortisonici sulla degradazione proteica;

7 durante e dopo episodio infettivo o di ricorrenza infettiva, allo scopo di ridurre l'effetto negativo dell'infiammazione sistemica sul tessuto muscolare;

8 necessità di accelerazione della guarigione delle ferite, incluse quelle chirurgiche, al fine di sostenere l'alto turnover proteico nelle sede di lesione.

L'unico problema pratico legato all'uso di AAE è che non tutti i pazienti hanno la possibilità finanziaria di acquisto dal momento che questi substrati nutrizionali non vengono forniti dal servizio sanitario nazionale. A questo punto è interessante notare che il rapporto costo/efficacia dell'uso di AAE è molto basso. Infatti 30 giorni di trattamento costano 36 euro, cioè un sesto o un settimo del costo di un solo giorno di trattamento riabilitativo di un paziente ricoverato in una struttura di riabilitazione specialistica. Ai fini della sostenibilità economica, il problema è ancora più stringente quando si consideri la previsione di un aumento nel tempo del numero di soggetti con diagnosi di SCC o BPCO a causa dell'aumento del numero di anziani e dell'effetto delle terapie farmacologico-strumentali che migliorano la sopravvivenza. In Italia nell'intervallo di tempo 2000-2005 [36] vi sono stati, ogni anno, più di 200mila ricoveri per SCC e più di 196mila ricoveri per BPCO.

Bibliografia

1 Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. *Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Am J Med 2004;116:682-92.

2 Report of a WHO Expert Committee. *Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries*. World Health Organ Tech Rep Ser 1993;831:1-122.

3 Griffo R, Gigli G, Bertoli D, et al. *Clinical and organizational evidence of the efficacy and effectiveness from cardiac rehabilitation: an update*. Monaldi Arch Chest Dis 2009;72:47-63.

4 Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH).* BMJ 2004;328:189.

5 Cote CG, Celli BR. *Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD*. Eur Respir J 2005;26:630-6.

6 Ochmann U, Jörres RA, Nowak D. *Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation: a state-of-the-art review.* J Cardiopulm Rehabil Prev 2012;32:117-26.

7 Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. *Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes).* Respir Med 2008;102:92-101.

8 Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. *Exercise training as a therapy for chronic heart failure: can older people benefit?* J Am Geriatr Soc 2003;51:699-709.

9 Waschki B, Kirsten A, Holz O. *Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study*. Chest 2011;140:331-42.

10 Hagerman I, Tyni-Lenné R, Gordon A. *Outcome of exercise training on the long-term burden of hospitalisation in patients with chronic heart failure. A retrospective study*. Int J Cardiol. 2005 Feb 28; 98 (3):487-91,.

11 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).* Eur J Heart Fail 2008;10:933-89.

12 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. *Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study.* Thorax 2006;61:772-8.

13 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. *Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study.* Am J Respir Crit Care Med 2007;175:458-63.

14 Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. *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.

15 Coats AJ. *Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure*. Eur Heart J 1998;19(Suppl. 0):29-34.

16 Piepoli MF, Conraads V, Corrà U. *Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Eur J Heart Fail 2011;13:347-57.

17 Tramarin R, Ambrosetti M, De Feo S. *The Italian Survey on Cardiac Rehabilitation-2008 (ISYDE-2008).* Part 3. *National availability and organization of cardiac rehabilitation facilities. Official report of the Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology (IACPR-GICR).* Monaldi Arch Chest Dis 2008;70:175-205.

18 Riario-Sforza GG, Incorvaia C. *La riabilitazione respiratoria nella BPCO. Un trattamento sottoutilizzato*. Pneumonia 2008;38:32-6.

19 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.

20 Scognamiglio R, Testa A, Aquilani R, et al. *Impairment in walking capacity and myocardial function in the elderly: is there a role for nonpharmacologic therapy with nutritional amino acid supplements?* Am J Cardiol 2008;101:78E-81E.

21 Dal Negro RW, Testa A, Aquilani R, et al. *Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation*. Monaldi Arch Chest Dis 2012;77:67-75.

22 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-10E.

23 Baldi S, Aquilani R, Pinna GD, et al. *Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:29-39.

24 Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, et al. *Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity*. Gerontology 2005;51:302-8.

25 Rondanelli M, Opizzi A, Antoniello N, et al. *Effect of essential amino acid supplementation on quality of life, amino acid profile and strength in institutionalized elderly patients*. Clin Nutr 2011;30:571-7.

26 Solerte SB, Fioravanti M, Locatelli E, et al. *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 2008;101:82E-8E.

27 Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, et al. *Plasma branched-chain amino acid levels and muscle energy metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Nutr 2009;28:203-8.

28 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.

29 Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. *Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia.* Am J Cardiol 2008;101:69E-77E.

30 Drummond MJ, Bell JA, Fujita S, et al. *Amino acids are necessary for the insulin-induced activation of mTOR/S6K1 signaling and protein synthesis in healthy and insulin resistant human skeletal muscle.* Clin Nutr 2008;27:447-56.

31 Jonker R, Deutz NE, Erbland ML, et al. *Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion.* Clin Nutr 2014;33:211-20.

32 Kadowaki M, Kanazawa T. *Amino acids as regulators of proteolysis.* J Nutr 2003;133(Suppl. 1):2052S-6S.

33 Aquilani R, La Rovere MT, Febo O. *Preserved muscle protein metabolism in obese patients with chronic heart failure.* Int J Cardiol 2012;160:102-8.

34 Aquilani R, La Rovere MT, Febo O. *Lung anabolic activity in patients with chronic heart failure: potential implications for clinical practice.* Nutrition 2012;28:1002-7.

35 Collins PF, Stratton RJ, Elia M. *Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.* Am J Clin Nutr 2012;95:1385-95.

36 Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali (A.GE.NA.S).