

La transtiretina (prealbumina) nella infiammazione e malnutrizione

A. Myron Johnson¹, Giampaolo Merlini², Joanna Sheldon⁴, Kiyoshi Ichihara⁵, Mario Nuvolone^{2,3}

¹Departments of Pediatrics and Obstetrics & Gynecology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA

²Laboratori di Biotecnologie, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo,

Dipartimento di Biochimica, ³Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pavia, Pavia, Italia

⁴Protein Reference Unit, St. George's Hospital, Blackshaw Road, London, UK

⁵Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan

ABSTRACT

Transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. A large number of circumstances are associated with reduced serum concentrations of transthyretin (TTR), or prealbumin. The most common of these is the acute phase response, which may be due to inflammation, malignancy, trauma, or many other disorders. Some studies have shown a decrease in hospital stay with nutritional therapy based on TTR concentrations, but many recent studies have shown that concentrations of albumin, transferrin, and TTR correlate with severity of the underlying disease rather than with anthropometric indicators of hypo- or malnutrition. The measurement of serum TTR should be always associated with the measurement of serum C-reactive protein in order to detect acute phase response and assess the prognosis. The assays for TTR have a relatively high level of uncertainty ("imprecision"). Further investigation is required to define the complex relationship between TTR and inflammation. In the meantime, clinical evaluation – history and physical examination – should remain the mainstay of nutritional assessment.

INTRODUZIONE

Il problema della diagnosi, quantificazione e monitoraggio della malnutrizione calorico-proteica in condizioni cliniche acute o croniche è stato oggetto di dibattito per molti anni (1-6). Numerosi Autori ritengono che la valutazione clinica (raccolta dell'anamnesi ed esame obiettivo, con o senza misurazioni antropometriche) sia la metodica migliore e più semplice, specialmente da quando questa è inserita nel contesto di una buona pratica clinica (7). Altri prediligono misurazioni dirette, oggettive, quali i rilievi antropometrici o l'impedenza bioelettrica (8). Tuttavia, molti clinici e laboratoristi preferiscono il ricorso a parametri di laboratorio veloci e di facile impiego per la diagnosi ed il monitoraggio. A questo scopo, in anni recenti è stato valutato l'impiego della misurazione di diverse proteine plasmatiche (talvolta dette proteine epatiche, proteine viscerali o proteine secretorie del siero). Tra queste, quelle più spesso chiamate in causa sono state l'albumina, la transferrina e la prealbumina (transtiretina, TTR).

Molte segnalazioni in letteratura indicano che basse concentrazioni di una o più di queste proteine siano rappresentative di una malnutrizione calorico-proteica ed abbiano un significato prognostico sfavorevole (4-6,9). D'altro canto, diversi lavori suggeriscono che la specificità di ridotte concentrazioni di queste proteine per la diagnosi di malnutrizione calorico-proteica sia troppo bassa, specialmente se altri fattori di confondimento non vengono presi in considerazione (1,2,10,11). La proteina C reattiva (PCR), un marcatore dell'infiammazione, e l'indi-

ce di massa corporea (*body mass index*, BMI) sono probabilmente ausili diagnostici più utili nella maggior parte dei casi, come è stato dimostrato per i pazienti con insufficienza respiratoria terminale (12).

Questo articolo contiene un breve sommario dei fattori che influenzano le concentrazioni plasmatiche della TTR e delle modalità con cui questi possano o meno essere correlati con la presenza di malnutrizione calorico-proteica, oltre a raccomandazioni per l'impiego (o il non impiego) della misura della TTR nella diagnosi di questa condizione. È stata presa in considerazione la TTR perché questa è la proteina più spesso impiegata per questo scopo; tuttavia simili considerazioni possono essere estese anche all'albumina e alla transferrina (1-3).

BIOCHIMICA E FISILOGIA DELLA TRANSTIRETINA

Struttura

La TTR è una proteina globulare, non glicosilata, con un peso molecolare di 54,98 kDa (13). Una volta complessata con una molecola della proteina legante il retinolo (*retinol-binding protein*, RBP; 21 kDa) (14), il peso molecolare totale risulta circa 76 kDa, tale da consentire la pronta diffusione al di fuori dello spazio vascolare, come avviene per l'albumina (66,3 kDa) o la transferrina (79,6 kDa); come conseguenza di ciò poco meno del 50% di ciascuna di queste proteine è normalmente in sede intravascolare (15).

Funzione

Inizialmente si notò che la proteina che all'elettroforesi standard del siero a pH 8,6 migra in posizione più anodica rispetto all'albumina era in grado di legare la tiroxina (T_4) e pertanto fu introdotto il nome di prealbumina legante la tiroxina (*thyroxin-binding prealbumin*, TBPA) (13,16). Tuttavia, tale proteina si dimostrò successivamente capace di legare anche la triiodotironina (T_3) e l'olo-RBP (RBP legato al retinolo o vitamina A), ed il suo nome fu pertanto modificato in transtiretina (*transthyretin*, da *transthy(roxin)retin(ol)*), ad indicare la sua duplice funzione di trasporto (17). La TTR è un tetramero costituito da quattro subunità identiche (omotetramero). Benché ciascuna delle quattro subunità sia dotata di un sito di legame per RBP, il tetramero lega una sola molecola di RBP ad alta affinità ed eventualmente una seconda molecola mediante un legame ad affinità inferiore (18). L'affinità di legame per l'apo-RBP (RBP non legato al retinolo) è molto più bassa. La perdita del retinolo (ad esempio, a seguito del rilascio di retinolo ai tessuti), determina la separazione e l'escrezione renale dell'apo-RBP libero ed è responsabile della breve emivita del RBP di circa 3,5 ore (19). Ciascun monomero di TTR dispone di due siti di legame per gli ormoni tiroidei, ma il legame con una molecola di T_3 o T_4 riduce significativamente l'affinità del secondo sito. L'affinità di legame per il T_3 è inferiore rispetto a quella per il T_4 . Il complesso TTR-RBP trasporta normalmente circa il 20% degli ormoni tiroidei circolanti (il 70% è veicolato dalla tireoglobulina ed il resto dall'albumina) e il 90-95% del retinolo. Tale complesso è pertanto più importante per il trasporto del retinolo piuttosto che per quello degli ormoni tiroidei.

Sintesi

Praticamente tutta la TTR in circolo è sintetizzata dagli epatociti o, nel corso della vita fetale, dall'endotelio del sacco vitellino (20). Il controllo della sintesi epatica è dipendente dal fattore nucleare C/EBP, analogo dell'interleuchina-6 (IL-6). Una volta stimolata dalle citochine della fase acuta, come l'IL-6, che promuovono la sintesi dei prodotti di fase acuta quali la PCR, la siero amiloide A, l' α_1 -antitripsina ed altre, ha luogo una significativa *down-regulation* dell'mRNA della TTR, che si traduce in una riduzione della sintesi, e quindi della concentrazione plasmatica, della TTR, similmente, a quanto avviene per l'albumina e la transferrina (21). Piccole quantità di TTR sono inoltre prodotte dal plesso corioideo, dal pancreas (22) e dalla retina (23), ma queste probabilmente non

influiscono sulla concentrazione sierica della proteina.

Catabolismo

La TTR è catabolizzata principalmente dal fegato ed escreta a livello renale e gastroenterico. La sua emivita è pari a circa 2,5 giorni (24) e non risente dell'influenza dello stress e dell'infiammazione acuta (25).

Aspetti genetici

Il gene codificante per la TTR è situato sul braccio lungo del cromosoma 18 (26). Sono note più di 100 varianti genetiche di TTR, delle quali alcune con aumentata o ridotta affinità per gli ormoni tiroidei, ma comunque associate ad eutiroidismo dal punto di vista clinico. Molte varianti genetiche (almeno 80) della TTR sono associate alla deposizione di sostanza amiloide nei tessuti, configurando un gruppo di amiloidosi ereditarie trasmesse come un carattere autosomico dominante (27-29). In queste patologie la concentrazione plasmatica della TTR è sostanzialmente normale e non costituisce un elemento utile per la diagnosi; tuttavia, numerose varianti presentano un pl diverso, che consente la loro individuazione per mezzo di isoelettrofocalizzazione.

Intervalli di riferimento

La concentrazione sierica della TTR è molto bassa nel feto, cresce lentamente dopo la nascita fino a raggiungere un picco nel corso della quinta decade di vita, per poi decrescere lentamente. Molti studi hanno dimostrato una riduzione della concentrazione di TTR nelle donne in epoca premenopausale, probabilmente a causa dell'effetto estrogenico. Nella Tabella 1 sono riportati gli intervalli di riferimento della concentrazione sierica di TTR per età e sesso, con valori standardizzati al CRM 470 (si veda oltre).

Condizioni cliniche associate ad elevazione o riduzione delle concentrazioni plasmatiche di TTR

La concentrazione sierica della TTR è influenzata da un elevato numero di fattori:

A) Concentrazioni aumentate

1. aumentata sintesi: corticosteroidi esogeni o steroidi anabolizzanti; farmaci anti-infiammatori non steroidei; fattore di crescita insulino-simile 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) esogeno o endogeno.
2. ridotto catabolismo: insufficienza renale cronica; danno tubulare renale.

Tabella 1

Intervalli di riferimento della concentrazione sierica di transtiretina (g/L) per età e sesso

	Neonati	1-2 anni	10-20 anni	21-35 anni	36-60 anni	> 60 anni
Maschi	0,07-0,17	0,11-0,26	0,16-0,40	0,22-0,44	0,22-0,45	0,16-0,40
Femmine	0,08-0,17	0,12-0,25	0,15-0,32	0,16-0,35	0,18-0,38	0,14-0,37

Modificata da Ritchie et al (30)

3. alterata distribuzione e modificazione dello stato di idratazione: posizione ortostatica prima del prelievo ematico; disidratazione acuta.
- B) Concentrazioni fisiologiche
1. assenza di patologie (e di altri fattori che alterano la concentrazione di TTR).
 2. alcune forme di malnutrizione: anoressia nervosa; malnutrizione proteica; deficit di vitamina A.
- C) Concentrazioni diminuite
1. età: infanzia, età avanzata (Tabella 1).
 2. ridotta sintesi: risposta di fase acuta (infezione, infiammazione, trauma, neoplasia maligna, etc.); somministrazione di IL-6; estrogeni esogeni o endogeni; tireopatia, specialmente gozzo endemico.
 3. alterata distribuzione: aumentata permeabilità vascolare; ascite o versamento pleurico; posizione clinostatica prima del prelievo ematico (ad esempio nei pazienti allettati); emodiluizione acuta.
 4. aumentate perdite: emorragia acuta; enteropatia protidodisperdente; sindrome nefrosica.

TRANSTIRETINA, INFIAMMAZIONE E MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA

Aspetti storici

La possibilità di impiegare la misurazione di proteine plasmatiche per la valutazione della malnutrizione trae origine da alcuni studi condotti su bambini del Terzo Mondo affetti da kwashiorkor o marasma. Il kwashiorkor è causato dall'impiego di fonti energetiche quasi esclusivamente di tipo glucidico, mentre il marasma si riferisce alla malnutrizione generale, vale a dire relativa a tutti i tipi di alimenti³¹. Come facilmente intuibile, l'entità della riduzione della quota proteica è maggiore nel marasma rispetto al kwashiorkor (32). In entrambi i casi, la concentrazione di albumina può raggiungere valori molto bassi; tuttavia una percentuale molto alta, se non la totalità, di questi soggetti presenta infezioni e parassitosi (condizioni associate ad una risposta di fase acuta), enteropatia protidodisperdente (nel marasma o kwashiorkor marasmatico, non nel kwashiorkor tipico) (33) o combinazioni di queste. Il kwashiorkor è inoltre associato alla presenza di edemi ed ascite, condizioni che alterano la distribuzione delle proteine plasmatiche.

L'albumina ha una emivita plasmatica relativamente lunga (circa 19 giorni) (34). Una volta stabilita la correlazione tra la malnutrizione calorico-proteica e la ridotta attività protidosintetica del fegato, è iniziata la ricerca di proteine le cui concentrazioni fossero ridotte consensualmente alla concentrazione di albumina, ma dalla più breve emivita, tali cioè da riflettere meglio lo stato nutrizionale del paziente al momento del prelievo ematico. La concentrazione di una proteina con simili caratteristiche dovrebbe riflettere in modo più rapido una diminuzione della sintesi epatica di proteine causata dallo scarso apporto proteico o un aumento della stessa conseguente all'inizio di una terapia nutrizionale. Inizialmente si

fece riferimento alla transferrina; tuttavia svariati fattori, tra cui il deficit marziale e la stimolazione estrogenica, comportano un aumento della sintesi, e quindi della concentrazione plasmatica, di questa proteina, determinando una riduzione della sensibilità di questo analita quale marcatore del ridotto apporto proteico. Quindi si prese in considerazione la TTR, in virtù dell'ancor più breve emivita (35). Anche l'impiego del RBP a tale scopo è stato vagliato, tuttavia la misurazione di questa proteina è resa difficoltosa dal legame con la TTR ed inoltre RBP è presente in concentrazioni proporzionali a quelle della TTR. Il rapporto RBP/TTR è ridotto in corso di infiammazione acuta; pertanto l'impiego delle concentrazioni plasmatiche di retinolo e RBP per la valutazione dello stato nutrizionale in pazienti con processi flogistici potrebbe determinare una sovrastima dei casi di malnutrizione (36).

Numerose ricerche hanno dimostrato che almeno il 50% dei pazienti ospedalizzati presenta basse concentrazioni sieriche di TTR ed alcuni studi hanno suggerito che tale riduzione possa avere un significato prognostico sfavorevole (si veda oltre). La presenza di basse concentrazioni di TTR tra i soggetti anziani è stata indicata da alcuni Autori come la dimostrazione del fatto che la malnutrizione calorico-proteica sia una condizione diffusa in questa fascia di età ed abbia un significato prognostico sfavorevole (37). Tuttavia, la presenza di basse concentrazioni di TTR in questo subset della popolazione sembrerebbe più verosimilmente correlata all'età di per sé (30), eventualmente in associazione con condizioni cliniche associate ad una risposta di fase acuta (37). Il meccanismo responsabile, almeno in parte, di tale riduzione è rappresentato dalla diminuzione, con l'avanzare dell'età, delle concentrazioni di IGF-1, che a sua volta determina una minor sintesi epatica di numerose proteine, tra queste la TTR (38).

Risposta di fase acuta

La concentrazione plasmatica di tutte le "proteine nutrizionali" è influenzata da numerosi fattori aggiuntivi. Il più significativo e comune tra questi è rappresentato dalla cosiddetta reazione di fase acuta. In risposta ad un insulto quale l'infiammazione (su base infettiva, autoimmune o di altro tipo), il trauma (incluso l'intervento chirurgico), le neoplasie maligne e la necrosi tissutale, l'organismo reagisce attraverso la sintesi di numerose citochine. Queste includono le interleuchine ed i fattori di necrosi tumorale, capaci di indurre la sintesi dei prodotti di fase acuta (PCR, siero amiloide A, α_1 -antitripsina, α_1 -antichimotripsina, α_1 -glicoproteina acida, aptoglobina e molte altre ancora) e inibisce la sintesi di altre, quali l'albumina, la transferrina e la TTR, riducendone pertanto le concentrazioni plasmatiche (39). Analogamente, la somministrazione di IL-6 inibisce la sintesi, e quindi la concentrazione, di queste proteine (21,40). I pazienti con infezioni severe o patologie multiple presentano spesso concentrazioni di TTR molto basse, inversamente proporzionali alla concentrazione di PCR e direttamente a quella di IGF-1 (41) (che similmente alla TTR si riduce nella risposta di fase acuta severa). La somministrazione di complessi di IGF-1/BP-3 conduce ad un rapido

aumento di TTR, RBP e transferrina in questi pazienti (42). Nella risposta di fase acuta, la concentrazione di queste proteine può ulteriormente ridursi come conseguenza del loro passaggio dallo spazio intra- a quello extra-vascolare, della emodiluizione ed eventualmente dell'aumentato catabolismo determinato dall'infiammazione o dal trauma.

Malnutrizione calorico-proteica

Numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra le concentrazioni di TTR e lo stato nutrizionale calorico-proteico (3-6). Tuttavia, il principale problema di molti, se non tutti, gli studi che impiegano la misurazione della TTR da sola per la diagnosi di malnutrizione calorico-proteica è che essi non prendono in considerazione altre cause che possono ridurre la concentrazione di questo analita, specialmente la risposta di fase acuta, o fattori che viceversa possono incrementarla, quali i farmaci anti-infiammatori e gli anabolizzanti. Persino quando i prodotti di fase acuta (43) e le citochine infiammatorie (44) sono stati misurati e sono risultati elevati, le basse concentrazioni di TTR sono state attribuite alla presenza di malnutrizione, piuttosto che ad una risposta di fase acuta. Recentemente, un gruppo italiano ha riportato una sensibilità dell'83% e una specificità del 76% della TTR nella identificazione di pazienti ospedalizzati con malnutrizione (45). Inoltre, molti studi impiegano argomentazioni tautologiche, utilizzando la concentrazione di TTR come un criterio maggiore per la diagnosi di malnutrizione calorico-proteica, quindi argomentando la presenza di basse concentrazioni di questa proteina come una conseguenza della malnutrizione stessa.

Negli studi in cui è stato impiegato il rapporto PCR/TTR (46) o l'indice prognostico nutrizionale infiammatorio (*prognostic inflammatory and nutrition index*, PINI) (47), una elevazione dell'indicatore utilizzato è stata considerata espressione sia di flogosi, sia di malnutrizione calorico-proteica; tuttavia, in entrambi i casi il principale determinante di una elevazione dell'indicatore in esame è rappresentato da una aumentata concentrazione sierica della PCR. La concentrazione della TTR da sola può essere responsabile di un aumento di due o tre volte dell'indicatore, mentre nella flogosi, anche di modesta entità, la concentrazione della PCR, e di conseguenza l'indicatore, possono aumentare di dieci volte o più. Elevati valori di questi indicatori (ad esempio, >20) sono altamente suggestivi di una risposta di fase acuta piuttosto che di malnutrizione calorico-proteica. Similmente, un altro indice, il "*Detailed Nutritional Assessment*" include, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, dati di laboratorio (linfocitosi, albuminemia e colesterolemia) che sono correlati allo stato infiammatorio (45). Non esistono dati che dimostrino che la malnutrizione calorico-proteica possa da sola (in assenza di infiammazione) influire sulla concentrazione della PCR. Quest'ultima dipende principalmente, se non esclusivamente, dalla elevazione delle citochine proinfiammatorie associata alla risposta di fase acuta.

L'aumento delle concentrazioni delle "proteine nutrizionali" durante il trattamento dello stato infiammatorio o

il decorso dopo un trauma o un intervento chirurgico, spesso attribuito all'intervento nutrizionale, correla con la normalizzazione della concentrazione della PCR e quindi con la ridotta reazione di fase acuta (48-50). In aggiunta, il trattamento con corticosteroidi, diversi farmaci anti-infiammatori non steroidei (ad esempio, l'acido acetilsalicilico) o con steroidi anabolizzanti è associato ad un aumento delle concentrazioni della TTR (21,51).

Malnutrizione generale

Come sottolineato in precedenza, il kwashiorkor ed il marasma, specialmente nei paesi del Terzo Mondo, sono di solito associati ad infezioni e parassitosi, in prevalenza del tratto gastroenterico. Pertanto, una reazione di fase acuta non trascurabile è quasi sempre presente, sovente in associazione con una enteropatia protidodisperdente, e non è noto quanto la ipoproteinemia osservata in queste condizioni sia attribuibile a ciascuno dei singoli fattori. Nei paesi industrializzati, l'anoressia nervosa è la principale causa di marasma, con severa malnutrizione generalizzata, ma solitamente senza elementi di confondimento quali l'infiammazione (52). Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che le tre proteine sopra menzionate (albumina, transferrina e TTR) sono presenti in concentrazioni normali nella maggior parte dei pazienti affetti da anoressia nervosa, persino in caso di cachessia severa (52); in uno studio sono state osservate alterazioni significative delle concentrazioni solo di C3, C4 e della transferrina (53). In aggiunta, una prolungata riduzione dell'apporto proteico è associata a normali concentrazioni di queste proteine in assenza di infiammazione.

L'intervento chirurgico è un potente stimolo per la reazione di fase acuta. Nel decorso postoperatorio la concentrazione di TTR si riduce, indipendentemente dall'apporto calorico (54). Al contrario, nel digiuno totale acuto la concentrazione plasmatica di TTR e RBP può diminuire del 30-40% nei primi due/quattro giorni e, dopo circa quattro giorni, si riducono anche la concentrazione di albumina e transferrina (39,55). Tuttavia uno studio ha dimostrato che solo la concentrazione di transferrina si riduce in corso di digiuno da solo, mentre le concentrazioni di transferrina e TTR diminuiscono in caso di digiuno associato a stress o a reazione di fase acuta. La risposta osservata in caso di digiuno è simile a quella conseguente alla somministrazione di IL-6 (39), una delle citochine coinvolte nell'innescare della reazione di fase acuta. In pazienti ospedalizzati affetti da malattia di Alzheimer, malnutriti e con marcatori biomorali di flogosi nella norma, non sono state documentate modificazioni nella concentrazione sierica di albumina e TTR in corso di terapia nutrizionale (9); basse concentrazioni di queste due proteine in questo gruppo di pazienti possono essere dovute all'età avanzata. La terapia nutrizionale in questi pazienti comporta un aumento del BMI, della circonferenza del muscolo brachiale e dello spessore della plica tricipitale ma non un aumento delle concentrazioni di albumina, TTR ed omocisteina (57).

Deficit di vitamina A

La sintesi dell'apo-RBP non è influenzata dal deficit di vitamina A, tuttavia il mancato legame con il retinolo conduce all'accumulo intraepatico del RBP e, conseguentemente, alla ridotta concentrazione sierica di questa proteina (58). Tuttavia un ridotto apporto dietetico di vitamina A non riduce la sintesi o il rilascio di TTR da parte degli epatociti.

Nefropatie

La concentrazione sierica di TTR è stata a lungo impiegata per il monitoraggio dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, specialmente quelli in trattamento emodialitico. L'insufficienza renale cronica è tipicamente associata ad un aumento della TTR sierica, presumibilmente dovuto ad una riduzione dell'*uptake* e della degradazione dell'RBP a livello tubulare, mentre le concentrazioni di TTR si riducono in caso di infiammazione o malnutrizione associate (59). Anche la RBP sierica aumenta in caso di danno renale (60). È stato dimostrato che la sua concentrazione presenta una forte correlazione inversa con le concentrazioni di PCR, IL-6 e procalcitonina (61), suggerendo che basse concentrazioni di RBP siano dovute principalmente allo stato flogistico. La presenza di basse concentrazioni di questo analita, da sola, sovrastima il numero di pazienti a rischio di malnutrizione di circa un terzo rispetto alla valutazione standard dello stato nutrizionale (62). Inoltre i marcatori di infiammazione (ad esempio, PCR e IL-6) da soli hanno un significato prognostico superiore rispetto ai cosiddetti "marcatori nutrizionali" (63).

Prognosi e trattamento

Benché alcuni Autori abbiano suggerito che la presenza di basse concentrazioni delle tre "proteine nutrizionali" nei pazienti ospedalizzati rifletta il loro stato nutrizionale ed abbia una rilevanza prognostica, altri ritengono che esse siano piuttosto un indicatore della severità dello stato morboso sottostante. Come affermato in precedenza, in caso di flogosi in atto o in presenza di traumi, la concentrazione di TTR si riduce di almeno il 50% entro pochi giorni, con una forte correlazione inversa tra l'entità della riduzione della TTR e quella dei prodotti di fase acuta, quali la PCR e la α_1 -glicoproteina acida. Come ci si potrebbe attendere, anche la prognosi correla fortemente con questi marcatori di fase acuta, e pertanto con la severità della malattia di base, piuttosto che con la malnutrizione (49). Nel corso di un recente simposio è stato affermato che le modificazioni dei marcatori nutrizionali, compresa la TTR, non presentano significato prognostico (11). Alcuni studi hanno esaminato metodi differenti per la determinazione dello stato nutrizionale: la raccolta dell'anamnesi e l'impiego di questionari, l'esame obiettivo, le misurazioni antropometriche e l'impedenziometria bioelettrica, oltre alla misura delle proteine plasmatiche (3,11). L'analisi di regressione multipla ha dimostrato che, una volta corrette per la presenza di una reazione di fase acuta e/o per le misurazioni antropometriche, le concentrazioni di albumina, transferrina e

TTR, o combinazioni di queste, indicano una risposta infiammatoria, mentre non sono associate in maniera significativa allo stato nutrizionale e non mostrano alcun valore prognostico (50). Quest'ultimo studio ha concluso che le concentrazioni delle proteine comunemente associate alla malnutrizione sono ridotte, in assenza di infiammazione, solo nel digiuno preterminale e che la diminuita sintesi osservata in caso di flogosi è in grado di spiegare sia le basse concentrazioni di queste proteine, sia l'aumentato rischio cardiovascolare (50).

Alcuni studi hanno riportato che la misura della TTR seguita da un aumento introito calorico-proteico per quei pazienti con basse concentrazioni è in grado di ridurre la durata dell'ospedalizzazione; tuttavia altri studi non confermano l'esistenza di una associazione tra l'aumento delle concentrazioni sieriche di TTR e la durata della degenza ospedaliera. Se non si interviene con metodo indipendente per determinare l'adeguatezza dell'apporto nutrizionale proteico, le concentrazioni di TTR riflettono probabilmente la severità dello stato morboso piuttosto che la malnutrizione ed il trattamento della patologia sottostante è più verosimilmente la causa della ridotta ospedalizzazione (3,64). Uno studio giapponese ha recentemente dimostrato che la TTR non è un indicatore sensibile dello stato nutrizionale e non ha valore prognostico nei pazienti critici (65). Sullivan et al. hanno affermato che le prove a favore di un effetto dell'intervento nutrizionale sulla morbilità e sulla durata dei ricoveri ospedalieri sono scarse (66), in parte perché i marcatori utilizzati per valutare lo stato nutrizionale riflettono piuttosto la severità della patologia sottostante (54).

Altri potenziali marcatori plasmatici di malnutrizione calorico-proteica

Più recentemente, è stato suggerito che le concentrazioni sieriche di IGF-1 o della *sex hormone-binding globulin* (SHBG) possano essere marcatori di malnutrizione calorico-proteica migliori rispetto alla TTR. Le concentrazioni di SHBG sono elevate nel kwashiorkor e nell'anorexia nervosa, ma non in caso di marasma, infiammazione acuta o insufficienza renale; tali concentrazioni sono inversamente proporzionali a quelle dell'IGF-1 (67). A causa delle concentrazioni estremamente basse di questi analiti, la loro misura è più difficoltosa e dispendiosa rispetto a quella della TTR. Le concentrazioni plasmatiche della fibronectina possono essere di ausilio nella valutazione della risposta alla nutrizione parenterale totale. Sandstedt et al. hanno dimostrato che solo la concentrazione di questa proteina, tra numerose altre, ha subito modificazioni significative in risposta alla nutrizione parenterale totale in pazienti malnutriti, la maggior parte dei quali con segni di infiammazione (68).

Una riduzione delle concentrazioni sieriche della colinesterasi può essere osservata in caso di deficit nutrizionale acquisito, ma tale modificazione può dipendere anche da un difetto genetico (69).

Laddove prontamente disponibile, l'impedenziometria bioelettrica può essere impiegata per rilevare modificazioni nel bilancio di fluidi e nella composizione corporea e di uno stato di malnutrizione calorico-proteico (8).

Tuttavia la valutazione clinica da sola può continuare ad essere un metodo più affidabile per stabilire lo stato nutrizionale, per lo meno in pazienti con carcinoma gastrico (69). Il significato della misurazione di zinco, vitamine o altri analiti nutrizionali specifici per la valutazione clinica e nutrizionale deve essere ancora chiarita.

METODICHE PER LA MISURA DELLA TRANSTIRETINA

Le metodiche più comunemente impiegate per la misura della TTR sono l'immunonefelometria e l'immunoturbidimetria. Il materiale di riferimento internazionale per le proteine plasmatiche (CRM 470) è stato introdotto nel 1993-4, in parte per le ampie differenze negli intervalli di riferimento delle sieroproteine utilizzati dalle diverse case produttrici. Il valore di concentrazione della TTR nel CRM 470 è stato assegnato sulla base di una TTR altamente purificata e ben caratterizzata, mediante un protocollo di trasferimento dei valori altamente accurato (71-72). Con l'introduzione di questo materiale di riferimento si era auspicata la convergenza delle determinazioni della TTR tra case produttrici e differenti laboratori; tuttavia programmi di controllo di qualità nazionali ed internazionali continuano a mostrare variazioni significative (21). Una recente indagine internazionale per il controllo di qualità ha dimostrato dei CV tra laboratori tra il 12 e il 20% (Wicher JW, Milford Ward A, Johnson AM, dati non pubblicati); pertanto, una misurazione della concentrazione di TTR può risultare del 50% o più al di sopra o al di sotto del valore vero. Questo alto livello di incertezza è legato in parte alle concentrazioni relativamente basse di TTR, alle differenze in specificità e reattività degli antisieri impiegati e alla non accurata assegnazione dei valori ai calibratori ed ai controlli da parte delle case produttrici. Rimane da verificare se sia possibile risolvere questi problemi.

Anche fattori preanalitici possono influenzare le concentrazioni plasmatiche delle proteine e di altre macromolecole. Di particolare rilievo è la postura al momento del prelievo; soggetti che hanno mantenuto a lungo tempo una posizione ortostatica o clinostatica al momento del prelievo ematico presentano, rispettivamente, un aumento o una riduzione delle concentrazioni di TTR. E' generalmente raccomandato di eseguire il prelievo ematico per la misura delle plasmaproteine dopo circa 15-20 minuti in posizione seduta, se possibile. In caso contrario, i risultati ottenuti devono essere interpretati alla luce della posizione assunta al momento del prelievo – ad esempio, concentrazioni inferiori saranno attese in pazienti allettati.

SOMMARIO E RACCOMANDAZIONI

1. Le concentrazioni sieriche di TTR sono influenzate da numerosi fattori, compresi l'età, il sesso e le modalità del prelievo ematico, così come da fattori condizionanti la distribuzione, la sintesi ed il catabolismo della proteina (si veda la sezione sulle condizioni cliniche associate).

2. La misura della TTR sierica è raccomandata da alcuni ricercatori quale test di screening per l'infiammazione, la malnutrizione o entrambe. E' noto che la concentrazione della TTR è ridotta in alcuni casi di malnutrizione calorico-proteica, tuttavia vi sono casi di malnutrizione di lungo termine che possono talora essere associati a concentrazioni di TTR entro i limiti di riferimento. Ridotte concentrazioni di TTR sono più frequentemente associate ad una risposta di fase acuta piuttosto che alla malnutrizione calorico-proteica. Pertanto, la sensibilità e la specificità della misura della TTR per la diagnosi della malnutrizione calorico-proteica sono basse.
3. Nel singolo paziente è difficile, se non impossibile, attribuire una ridotta concentrazione di TTR alla malnutrizione calorico-proteica, senza l'esclusione delle altre possibili cause di ridotta concentrazione della proteina ed una valutazione clinica globale che supporti il sospetto diagnostico di malnutrizione calorico-proteica.
4. In un paziente con una infezione significativa, una neoplasia maligna o un trauma, il riscontro di uno stato di malnutrizione calorico-proteica quale causa unica di una bassa concentrazione di TTR e l'istituzione di un intervento nutrizionale senza il trattamento della patologia di base, causa della reazione di fase acuta, potrebbe avere esiti dannosi. Al contempo, pazienti con processi flogistici, specie cronici, possono beneficiare di supplementi nutrizionali in associazione al trattamento dello stato morboso sottostante in virtù del loro stato ipercatabolico, indipendentemente dall'eventuale presenza di una vera e propria malnutrizione calorico-proteica.
5. Di per sé, la sovrastima della malnutrizione calorico-proteica sulla base delle concentrazioni di TTR non costituisce un danno per la cura del paziente, ammesso che altre cause di ridotti valori di TTR siano riconosciute e trattate opportunamente. Tuttavia, tale sovrastima potrebbe condurre ad una significativa elevazione della spesa sanitaria, a causa del ricorso ad accertamenti diagnostici ed interventi terapeutici non utili.
6. Le metodiche di misura della TTR continuano a presentare una elevata imprecisione, con valori elevati di CV nella serie, intra-laboratorio ed inter-laboratorio, rendendo discutibile il loro impiego per scopi clinici, salvo nei casi in cui si riscontrino concentrazioni molto basse o molto alte.
7. Benché l'impiego di indicatori quali il rapporto PCR/TTR possa facilitare il riconoscimento di una risposta di fase acuta, il contributo della TTR in questo contesto è scarso e mostra un rapporto costo-benefici discutibile. La misura della sola PCR è solitamente adeguato per questo scopo.

Un aumento delle concentrazioni di TTR durante il trattamento coincide generalmente con una riduzione della concentrazione di PCR e di altri prodotti di fase acuta. Pertanto sovente è molto difficile affermare con certezza che tale aumento sia correlato con l'intervento

nutrizionale. Ciò mette in discussione l'impiego comune delle determinazioni seriali di TTR per la valutazione della risposta alla terapia nutrizionale. Sono necessari ulteriori studi per chiarire l'utilità clinica della misurazione della TTR.

RINGRAZIAMENTI

MN è beneficiario di una borsa di studio del Collegio Ghislieri di Pavia.

BIBLIOGRAFIA

- Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1258–64.
- Johnson AM. Low levels of plasma proteins: malnutrition or inflammation? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:91–6.
- Shenkin A. Assessment of nutritional status – implications for nutritional support and hospitalization. *Plasma Protein Monitor* 2005;1:9–11.
- Mears E. Nutritional assessment. An opportunity for laboratorians to improve health care. *Clin Lab News* 2005;June:12–16.
- Brugler L, Stankovic A, Bernstein L, et al. The role of visceral protein markers in protein calorie malnutrition. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1360–9.
- Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr* 1994;14:495–533.
- Gidden F, Shenkin A. Laboratory support of the clinical nutrition service. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:693–714.
- Pencharz PB, Azcue M. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1996;64(Suppl):485S–8S.
- Yeh SS, Hafner A, Chang CK, et al. Risk factors relating blood markers of inflammation and nutritional status to survival in cachectic geriatric patients in a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1708–12.
- Yovita H, Djumhana A, Abdurachman SA, et al. Correlation between anthropometric measurements, prealbumin level and transferrin serum with Child-Pugh classification in evaluating nutritional status of liver cirrhosis. *Acta Med Indones* 2004;35:197–201.
- Koretz RL. Nutrition Society Symposium on “End points in clinical nutrition trials.” Death, morbidity and economics are the only end points for trials. *Proc Nutr Soc* 2005;64:277–84.
- Cano NJ, Pichard C, Roth H, et al. C-Reactive protein and *body mass index* predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540–6.
- Ingbar SH. Pre-albumin: a thyroxin binding protein of human plasma. *Endocrinology* 1958;63:256–9.
- Rask L, Anundi H, Peterson PA. The primary structure of the human retinol-binding protein. *FEBS Lett* 1979;104:55–8.
- Schultze HE, Heremans JF. Molecular biology of human proteins. London: Elsevier, 1966;589:476–7.
- Schönenberger M, Schultze HE, Schwick G. Über ein präalbumin des menschlichen Serums. *Biochem Z* 1956;328:267–84.
- Goodman DS, Peters T, Robbins J, et al. Prealbumin becomes transthyretin. *J Biol Chem* 1981;256:12–4.
- Monaco HL. The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:65–72.
- Noy N, Slosberg E, Scarlata S. Interactions of retinol with binding proteins: studies with retinol binding protein and with transthyretin. *Biochemistry* 1992;31:11118–24.
- Gitlin D, Pericelli A. Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. *Nature* 1970;228:995–7.
- Bienvenu J, Jeppsson J-O, Ingenbleek Y. Transthyretin (prealbumin) and retinol binding protein. In: Ritchie RF, Navolotskaia O, eds. Serum proteins in clinical medicine. Vol. 1. Laboratory section. Scarborough, ME: Foundation for Blood Research, 1995:9.01.01–9.01.07.
- Jacobsson B. In situ localization of transthyretin-mRNA in the adult human liver, choroid plexus and pancreatic islets and in endocrine tumours of the pancreas and gut. *Histochemistry* 1989;91:299–304.
- Ong DE, Davis JT, O'Day WT, et al. Synthesis and secretion of retinol-binding protein and transthyretin by cultured retinal pigment epithelium. *Biochemistry* 1994;33:1835–42.
- Oppenheimer JH, Surks MI, Bernstein G, et al. Metabolism of iodine 131-labeled thyroxin-binding prealbumin in man. *Science* 1965;149:748–51.
- Socolow EL, Woeber KA, Purdy RH, et al. Preparation of I131-labeled human serum prealbumin and its metabolism in normal and sick patients. *J Clin Invest* 1965;44:1600–9.
- Wallace MR, Naylor S, Kluge-Beckerman B, et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:753–8.
- Costa PP, Figueira A, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4449–503.
- Nordlie M, Sletten K, Husby G, et al. A new prealbumin variant in familial cardiomyopathy of Danish origin. *Scand J Immunol* 1988;27:119–22.
- Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004;255:159–78.
- Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, et al. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal* 1999;13:273–9.
- McClave SA, Mitoraj TE, Thielmeier KA, et al. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition: incidence and clinical significance in a university hospital setting. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:337–42.
- Manary MJ, Broadhead RL, Yarasheski KE. Whole-body protein kinetics in marasmus and kwashiorkor during acute infection. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1205–9.
- Iputo JE. Protein-losing enteropathy in Transkeian children with morbid protein-energy malnutrition. *S Afr Med J* 1993;83:588–9.
- Peters T Jr. Serum albumin. *Adv Protein Chem* 1985;37:161–245.
- Ingenbleek Y, De Visscher M, De Nayer P. Measurement of prealbumin as index of protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1972;2:106–9.
- Thurnham DI, McCabe GP, Northrop-Clewes CA, et al. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:2052–8.
- Vellas B, Guigoz Y, Baumgartner M, et al. Relationships between nutritional markers and the mini-nutritional assessment in 155 older persons. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1300–9.
- Raynaud-Simon A, Lafont S, Berr C, et al. Plasma insulin-like growth factor I levels in the elderly: relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutritional status, health and mortality. *Gerontology* 2001;47:198–206.

39. Whicher JT. Acute phase proteins: diagnostic significance and clinical use. *AACC Endo* 1993;11:273–80.
40. Banks RE, Forbes MA, Storr M, et al. The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995;102:217–23.
41. Clark MA, Hentzen BT, Plank LD, et al. Sequential changes in insulin-like growth factor 1, plasma proteins, and total body protein in severe sepsis and multiple injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:363–70.
42. Spies M, Wolf SE, Barrow RE, et al. Modulation of types I and II acute phase reactants with insulin-like growth factor-1/binding protein-3 complex in severely burned children. *Crit Care Med* 2002;30:83–98.
43. Pepersack T. Outcomes of continuous process improvement of nutritional care program among geriatric units. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:787–92.
44. Reimund JM, Arondel Y, Escalin G, et al. Immune activation and nutritional status in adult Crohn's disease patients. *Dig Liver Dis* 2005;37:424–31.
45. Devoto G, Gallo F, Marchello C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;12:2281–5.
46. Ferard G, Gaudias J, Bourguignat A, et al. CReactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1334–8.
47. Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1985;55:91–101.
48. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, et al. Role of carnitine in modulating acute-phase protein synthesis in hemodialysis patients. *J Renal Nutr* 2005;15:13–7.
49. Thompson D, Whicher JT, Banks RE. Acute phase proteins in predicting disease outcome. *Baillie' res Clin Rheumatol* 1992;6:393–404.
50. Kaysen GA. Effects of inflammation on plasma composition and endothelial structure and function. *J Renal Nutr* 2005;15:94–8.
51. Rannevik G, Carstrom K, Doeberl A, et al. Plasma protein changes induced by two orally administered androgen derivatives. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:161–6.
52. Barbe P, Bennet A, Stebenet M, et al. Sexhormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1993;57:319–22.
53. Nova E, Lopez-Vidriero I, Varela P, et al. Indicators of nutritional status in restrictingtype anorexia nervosa patients: a 1-year follow-up study. *Clin Nutr* 2004;23:1353–9.
54. Raguso CA, Genton L, Dupertuis YM, et al. Assessment of nutritional status in organ transplant: is transthyretin a reliable indicator? *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1325–8.
55. Smale BF, Mullen JL, Hobbs CL, et al. Serum protein response to acute dietary manipulation. *J Surg Res* 1980;28:379–88.
56. Smale BF, Hobbs CL, Mullen JL, et al. Serum protein response to surgery and starvation. *J Parenter Enteral Nutr* 1982;6:395–8.
57. Van Wymelbeke V, Guedon A, Maniere D, et al. A 6-month follow-up of nutritional status in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2004;8:505–8.
58. Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. *The retinoids*. Vol. 2. New York: Academic Press, 1984;348:41–88.
59. Kopple JD, Mehrotra R, Suppasyndh O, et al. Observations with regard to the National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines concerning serum transthyretin in chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1308–12.
60. Scarpioni L, Dall'Agio PP, Poisetti PG, et al. Retinol binding protein in serum and urine of glomerular and tubular nephropathies. *Clin Chim Acta* 1976;68:107–13.
61. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Renal Fail* 2005;27:429–34.
62. Gower T. Nutritional screening tools for CAPD patients: are computers the way forward? *EDTNA ERCA J* 2001;27:197–200.
63. Kaysen GA, Kumar V. Inflammation in ESRD: causes and potential consequences. *J Renal Nutr* 2003;13:158–60.
64. Gerard G, Gaudias J, Bourguignat A, et al. C reactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1334–8.
65. Lim SH, Lee JS, Chae SH, et al. Prealbumin is not sensitive indicator of nutrition and prognosis in critical ill patients. *Yonsei Med J* 2005;46:21–6.
66. Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 2002;17:923–32.
67. Pascal N, Amouzou EK, Sanni A, et al. Serum concentrations of sex hormone binding globulin are elevated in kwashiorkor and anorexia nervosa but not in marasmus. *Am J Clin Nutr* 2002;76:239–44.
68. Sandstedt S, Cederblad G, Larsson J, et al. Influence of total parenteral nutrition on plasma fibronectin in malnourished subjects with or without inflammatory response. *J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:493–6.
69. Fieber SS. Pseudocholinesterase – a clinical assessment. *Crit Care Med* 1981;9:660–1.
70. Crowe PJ, Snyman AM, Dent DM, et al. Assessing malnutrition in gastric carcinoma: bioelectrical impedance or clinical impression? *Aust NZ J Surg* 1992;62:390–3.
71. Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins. Publication 92/92. Brussels: BCR, 1992.
72. Blirup-Jensen S, Johnson AM, Larsen M. Protein standardization IV: value transfer procedure for the assignment of serum protein values from a reference preparation to a target material. *Clin Chem Lab Med* 2001;38:1110–22.