LYL

LE GUIDE LOVE YOUR LIFE

GLUTAMMINA

Metabolismo, barriera intestinale, immunità e rapporto con i tumori



Giovanni Chetta

GLUTAMMINA — Metabolismo, barriera intestinale, immunità e rapporto con i tumori

Le Guide Love Your Life | Giovanni Chetta | Versione 1.1 – 2026

La glutammina partecipa a processi essenziali per l'intestino, il sistema immunitario e il metabolismo di molti tessuti. Questa guida ne esamina le funzioni fisiologiche e gli impieghi studiati nell'uomo, distinguendo i risultati clinici dalle ipotesi sperimentali. Un'attenzione specifica è riservata alle cellule tumorali: la loro capacità di utilizzare glutammina non coincide, di per sé, con una prova di rischio legato alla normale alimentazione.

Sommario

Guida alla lettura 4
1. Identità biologica della glutammina 5
Tessuti e principali funzioni 5
2. Dall'alimentazione al metabolismo cellulare 5
Quali alimenti la contengono? 6
La distribuzione non equivale a una semplice linea alimento–tessuto 6
3. Barriera intestinale e microbiota 7
3.1 Come si organizza la barriera: enterociti, muco e giunzioni strette 7
3.2 Stomaco, esofago e intestino: prove da tenere distinte 8
La glutammina è un prebiotico? 8
4. Immunità, stress e recupero 8
4.1 Mitocondri, anaplerosi e difesa dallo stress ossidativo 9
4.2 Rene, azoto ed equilibrio acido-base 9
5. Applicazioni cliniche e prove disponibili 9
5.1 Un impiego farmacologico documentato: malattia a cellule falciformi 10
5.2 Perché i pazienti critici rappresentano una popolazione diversa 10
6. Il nodo oncologico: cellule tumorali e glutammina 10
6.1 Perché molte cellule neoplastiche la utilizzano 10
Trasportatori e vie metaboliche: non esiste una sola glutamminolisi 11
Microambiente tumorale, immunità e adattamento 11
6.2 La glutammina assunta può favorire la crescita tumorale? 12
6.3 Quattro situazioni da non confondere 12
6.4 Perché una dieta povera di glutammina non è una terapia oncologica 12
7. Alimenti, integratori e valutazione del rischio 13
7.1 Che cosa significa 14 g/die? 13
7.2 Dosaggi impiegati negli studi e loro interpretazione 13
7.3 Perché non esiste una dose oncologicamente sicura valida per tutti 13
7.4 Dosi, popolazioni e risultati: una lettura comparativa 14

8. Assunzione pratica e sicurezza 14
Situazioni che impongono cautela o valutazione medica 14
9. Sinergie e prospettiva biochimico-funzionale 15
Confronto dei meccanismi: complementarità non significa efficacia dimostrata 15
10. Domande frequenti 16
La glutammina “chiude” le giunzioni intestinali? 16
Le cellule tumorali consumano più glutammina delle cellule sane? 16
Una persona sana può usare 14 g/die senza rischi? 16
La glutammina alimentare alimenta il cancro? 16
Per chi è stato curato da un tumore cambia qualcosa? 16
Una sintesi operativa in quattro passaggi 16
Glossario 18
Bibliografia 20
L'Autore 22

Guida alla lettura

Il percorso parte dalla fisiologia, passa alla barriera intestinale e alle applicazioni cliniche e affronta infine il rapporto con le neoplasie. Le dosi citate derivano da studi o documenti regolatori e non sono prescrizioni individuali. I riferimenti numerati rimandano alla Bibliografia; nel Glossario finale sono spiegati acronimi e termini tecnici, fra cui glutaminolisi, permeabilità intestinale e OSL.

Per leggere correttamente le tabelle occorre distinguere i dati clinici, ottenuti nell'uomo, dai risultati preclinici, ricavati soprattutto da esperimenti cellulari o animali. La voce «prudenziale» segnala situazioni nelle quali serve una valutazione caso per caso. Grafici e tabelle confrontano inoltre le dosi dei trial, quelle previste per specifici medicinali e i livelli di tollerabilità proposti per gli integratori.

1. Identità biologica della glutammina

La L-glutammina (Gln) è un amminoacido presente nelle proteine e, in forma libera, nel sangue e in molti tessuti. L'organismo normalmente la sintetizza. In condizioni di forte catabolismo, come traumi estesi o infezioni gravi, la richiesta può però superare la capacità di produzione: per questo è classificata come «condizionatamente essenziale». Non va confusa tale condizione con il comune stress quotidiano, che da solo non costituisce un'indicazione all'integrazione.

Il gruppo ammidico permette alla glutammina di trasportare azoto fra i tessuti. La glutammina sintetasi (GS) la produce da glutammato e ammoniaca con consumo di energia; la glutaminasi (GLS) la converte in glutammato liberando ammonio. La diversa attività dei due enzimi contribuisce a regolare gli scambi in funzione delle necessità locali.

Dal glutammato può derivare α-chetoglutarato, un intermedio del ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA, noto anche come ciclo di Krebs). La glutammina interviene inoltre nella sintesi di nucleotidi, amminoacidi, glutatione e altri componenti cellulari. Definirla soltanto «carburante dell'intestino» ne riduce quindi il significato: il suo ruolo cambia a seconda del tessuto e dello stato metabolico [1, 4, 7].

Tessuti e principali funzioni

Sede	Funzione prevalente	Precisazione
Muscolo scheletrico	Produzione e rilascio di glutammina	La disponibilità dipende da stato metabolico e fabbisogno.
Intestino	Substrato per enterociti; supporto a biosintesi	Non garantisce da sola l'integrità della barriera.
Sistema immunitario	Substrato per cellule attivate	La risposta immunitaria non dipende da un solo nutriente.
Rene	Ammoniogenesi e equilibrio acido-base	Importante soprattutto nell'adattamento metabolico.
Neoplasie selezionate	Carbonio, azoto, segnali e difesa redox	La glutammina-dipendenza non è uniforme.

2. Dall'alimentazione al metabolismo cellulare

La disponibilità della glutammina dipende dalla sintesi endogena, dal ricambio delle proteine corporee e dalla quota assorbita con l'alimentazione. Dopo un pasto la concentrazione nel sangue non cresce necessariamente in proporzione diretta ai grammi ingeriti. Muscolo, intestino, fegato e rene partecipano continuamente a questi scambi.

Una parte rilevante della glutammina ingerita viene utilizzata già nel distretto splancnico, in particolare da intestino e fegato. In volontari sani, uno studio con traccianti isotopici ha osservato un'estrazione splancnica simile per la glutammina libera e per quella contenuta nelle proteine. Non è quindi corretto immaginare che l'integratore raggiunga il tumore seguendo una via diretta e separata dal normale metabolismo [10].

Occorre anche distinguere composti spesso confusi fra loro. La glutammina e il glutammato sono due amminoacidi diversi, benché metabolicamente collegati; il glutammato monosodico usato negli alimenti

non è glutammina. L'alanil-glutammina, invece, è un dipeptide utilizzato in particolari preparazioni nutrizionali e non coincide con la L-glutammina orale pura.

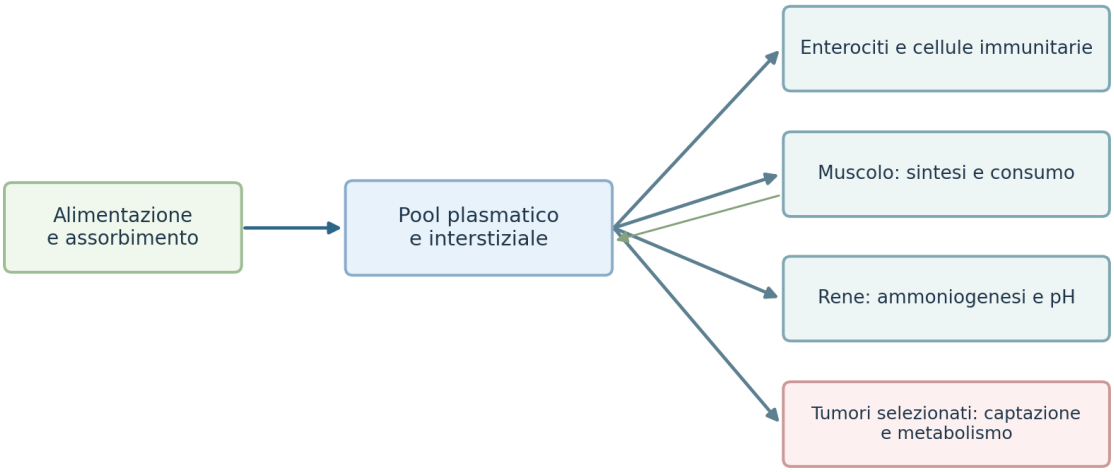
Quali alimenti la contengono?

La glutammina si trova nelle proteine di carne, pesce, uova, latticini, legumi e soia; cereali, semi e frutta secca ne apportano quantità variabili. Occorre però leggere con cautela alcune tabelle nutrizionali: la voce «acido glutammico/glutammina» può derivare da analisi che non distinguono i due amminoacidi e non quantifica necessariamente la glutammina libera dell'alimento.

Fonte alimentare	Rilevanza	Indicazione pratica
Carne, pesce, uova	Proteine complete con quota di glutammina legata	Consumo secondo fabbisogno e preferenze individuali.
Latte, yogurt, formaggi	Proteine con glutammina nella struttura	Adattare a tolleranza e condizioni cliniche.
Legumi e soia	Fonti proteiche vegetali	Buona alternativa nella dieta variata.
Cereali, semi e frutta secca	Contributo dipendente dalla porzione	Non identificare "ricco di proteine" con glutammina libera.

La distribuzione non equivale a una semplice linea alimento–tessuto

La quantità di glutammina presente nel sangue deriva da tre contributi: assorbimento intestinale, ricambio delle proteine e sintesi nei tessuti. Il muscolo può cederla al circolo, soprattutto in condizioni cataboliche, e può anche utilizzarla. Le cellule tumorali glutammina-dipendenti la prelevano dall'ambiente extracellulare, non direttamente dal muscolo. Ne consegue che un singolo pasto non determina da solo la disponibilità di questo amminoacido nei tessuti [10].

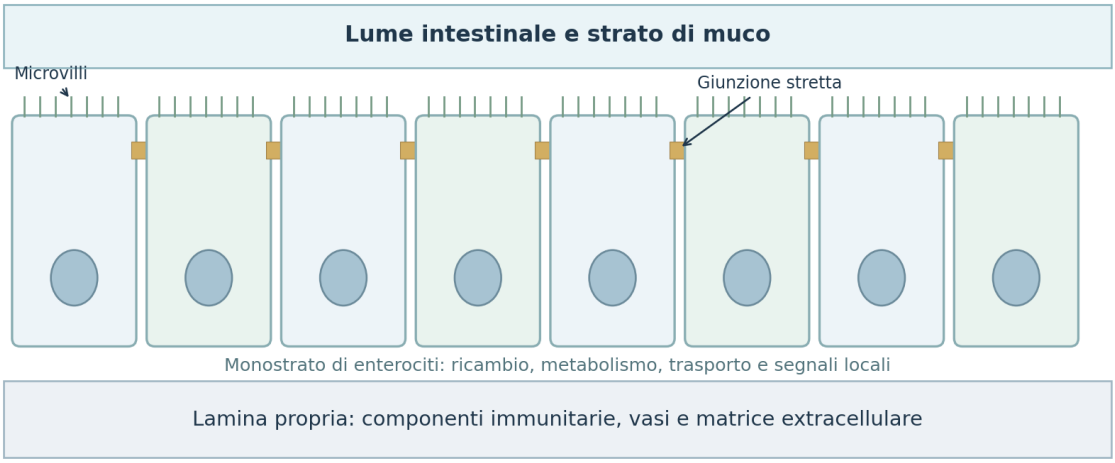


Schema semplificato: lo scambio con il sangue dipende dalla fisiologia del tessuto e dal contesto clinico.

Scambi della glutammina fra circolo e tessuti. La freccia bidirezionale indica che il muscolo può sia rilasciare sia utilizzare l'amminoacido; non rappresenta una via diretta verso il tumore.

3. Barriera intestinale e microbiota

L'intestino deve assorbire acqua e nutrienti senza lasciare passare liberamente microrganismi e sostanze potenzialmente dannose. A questo equilibrio contribuiscono muco, cellule epiteliali, difese immunitarie e comunità microbiche. Fra cellule adiacenti si trovano le giunzioni strette (tight junctions), organizzate anche grazie a claudine, occludina e zonula occludens-1 (ZO-1).



Rappresentazione schematica della barriera intestinale: lo stato dell'epitelio dipende da componenti strutturali, immunitarie e microbiche.

Gli enterociti utilizzano glutammina come fonte di carbonio e azoto. In alcuni modelli sperimentali una disponibilità adeguata favorisce processi legati al rinnovamento e alla riparazione dell'epitelio. Il passaggio dal laboratorio alla pratica clinica richiede tuttavia cautela: non è stato dimostrato che somministrarla migliori indistintamente tutte le condizioni definite come «intestino permeabile».

Una metanalisi del 2024 ha incluso 10 studi per un totale di 352 partecipanti, senza riscontrare un miglioramento medio statisticamente significativo della permeabilità intestinale. Sono comparsi risultati favorevoli in alcuni sottogruppi, soprattutto con dosi superiori a 30 g/die e trattamenti brevi. La forte eterogeneità dei protocolli e il numero limitato di partecipanti impediscono però di trasformare questi segnali in una posologia valida per tutti [1].

Un trial randomizzato ha fornito risultati più incoraggianti in un gruppo ben definito: persone con sindrome dell'intestino irritabile postinfettiva a predominanza diarroica (IBS-D, dall'inglese irritable bowel syndrome, diarrhea-predominant) e iperpermeabilità documentata. La somministrazione di 5 g tre volte al giorno per otto settimane ha migliorato sintomi, caratteristiche dell'alvo e rapporto urinario lattulosio/mannitolo rispetto al placebo. Il risultato non può essere esteso senza ulteriori studi a stipsi, diverticolosi, colite ulcerosa o malattia di Crohn [2].

3.1 Come si organizza la barriera: enterociti, muco e giunzioni strette

Nell'intestino tenue prevalgono enterociti dotati di microvilli, che ampliano la superficie assorbente. Le cellule caliciformi secernono muco, mentre le cellule immunitarie e il microbiota contribuiscono alla regolazione dell'ambiente epiteliale. Le giunzioni strette, formate anche da claudine, occludina e proteine

di supporto come ZO-1, controllano parte del passaggio fra cellule. La loro funzionalità risente dell'infiammazione, della nutrizione, dei segnali microbici e di molti altri fattori.

La glutammina può fornire agli enterociti substrati metabolici e, attraverso il glutammato, contribuire alla sintesi del glutatione ridotto (GSH), insieme a cisteina e glicina. Esperimenti su cellule e animali suggeriscono possibili effetti sul ricambio epiteliale e su alcune proteine delle giunzioni. Le prove nell'uomo sono meno uniformi: la metanalisi di Abbasi e collaboratori non ha trovato un beneficio complessivo significativo, pur rilevando segnali favorevoli in particolari sottogruppi [1].

3.2 Stomaco, esofago e intestino: prove da tenere distinte

Tratto	Razionale biologico	Stato delle prove sull'integrazione
Intestino tenue e colon	Metabolismo epiteliale, ricambio, giunzioni e risposta immunitaria.	Trial favorevoli solo in popolazioni selezionate; risultati aggregati non univoci [1, 2].
Stomaco	Turnover mucosale, disponibilità di precursori e stress ossidativo.	Dati meccanicistici o preclinici non sufficienti per consigliarne l'uso in gastrite o ulcera.
Esofago	Barriera squamosa, riparazione e segnali infiammatori.	Non vi sono prove cliniche adeguate per raccomandarla come terapia del reflusso o dell'esofagite.
Mucosa orale durante terapie oncologiche	Possibile supporto in contesti selezionati di mucosite.	Studi eterogenei; nessun impiego routinario raccomandabile [5].

Questa distinzione è essenziale soprattutto per il reflusso gastroesofageo, nel quale diagnosi, controllo dell'esposizione acida e terapie appropriate restano prioritari. La glutammina non ha dimostrato di sostituire i trattamenti validati per esofagite o ulcera e non svolge un'azione eradicante contro Helicobacter pylori.

La glutammina è un prebiotico?

No. La glutammina è un amminoacido; non appartiene alle fibre prebiotiche. La gomma di guar parzialmente idrolizzata (PHGG), la fibra di acacia e alcuni oligosaccaridi esercitano invece buona parte dei loro effetti attraverso il microbiota e la fermentazione. Sono interventi con bersagli diversi: possono essere considerati nello stesso percorso soltanto quando esistono indicazioni cliniche specifiche.

4. Immunità, stress e recupero

Quando si attivano, linfociti e macrofagi possono aumentare il consumo di glutammina. L'amminoacido partecipa alla produzione di componenti cellulari e alle vie che sostengono l'equilibrio ossidoriduttivo, fra cui la sintesi del glutatione. Una maggiore richiesta osservata in laboratorio, tuttavia, non dimostra che un soggetto ben nutrito tragga beneficio da dosi aggiuntive.

L'esercizio prolungato modifica transitoriamente la disponibilità di numerosi amminoacidi. Negli sportivi adeguatamente nutriti gli studi non hanno mostrato benefici costanti della glutammina su forza, ipertrofia o prestazione. Programmazione dell'allenamento, apporto proteico e recupero dispongono di basi più solide per orientare la pratica [13].

Il consumo cellulare di un nutriente e il beneficio della sua supplementazione sono questioni differenti. Per decidere se integrare glutammina occorre stabilire se la disponibilità sia realmente limitante, quale esito ci si attenda e quali condizioni cliniche possano modificarne l'utilizzo.

4.1 Mitocondri, anaplerosi e difesa dallo stress ossidativo

La glutaminasi mitocondriale trasforma la glutammina in glutammato, dal quale può derivare α-chetoglutarato. Quest'ultimo rifornisce il ciclo degli acidi tricarbossilici: il processo prende il nome di anaplerosi. La glutammina fornisce inoltre azoto per diverse sintesi cellulari e può contribuire, attraverso il glutammato, alla produzione di glutatione. Sono funzioni rilevanti, ma non consentono di dedurre che un integratore migliori automaticamente l'efficienza mitocondriale.

4.2 Rene, azoto ed equilibrio acido-base

Il rene utilizza la glutammina anche per produrre ammonio (NH_4^+), favorendo l'escrezione del carico acido, e per generare bicarbonato secondo le esigenze dell'organismo. È un meccanismo di adattamento fisiologico, non un motivo per assumere glutammina allo scopo di «alcalinizzare» il sangue. In presenza di insufficienza renale importante, epatopatie gravi o alterazioni dell'ammoniemia è indispensabile una valutazione medica prima di considerare l'integrazione.

Sede / processo	Ruolo della glutammina	Errore da evitare
Mitocondrio	Via glutammina → glutammato → α-chetoglutarato; rifornimento del TCA.	Non prova che l'integratore aumenti l'energia in tutti i tessuti.
Glutatione	Contribuisce a fornire glutammato per il GSH.	Non dimostra un aumento del GSH in tutti i tessuti.
Linfociti attivati	Substrato per proliferazione e biosintesi.	Il consumo cellulare non prova la necessità di integrare.
Rene	Ammoniogenesi e gestione del carico acido.	Presentarla come terapia per correggere il pH del sangue.

5. Applicazioni cliniche e prove disponibili

Gli effetti osservati con la glutammina cambiano a seconda della popolazione e della via di somministrazione. Un risultato favorevole in una forma selezionata di disturbo intestinale non basta per proporla nello sportivo sano o in terapia intensiva. Analogamente, i protocolli di nutrizione artificiale non sono confrontabili, senza adeguate verifiche, con gli integratori assunti a domicilio.

Situazione	Sintesi delle prove	Giudizio
IBS postinfettiva con diarrea e iperpermeabilità	Uno studio controllato: 15 g/die per otto settimane, risultati favorevoli [2].	Promettente in pazienti selezionati; conferme necessarie.
Permeabilità intestinale in popolazioni eterogenee	Metanalisi 2024 senza beneficio medio significativo [1].	Le prove non sostengono l'uso generalizzato.
Mucosite da trattamenti oncologici	Risultati disomogenei, talvolta favorevoli [5, 12].	Discussione con il team oncologico.

Situazione	Sintesi delle prove	Giudizio
Terapia intensiva, insufficienza multiorgano	Esiti di studi ad alte dosi preoccupanti; linee guida contrarie in gruppi critici [6].	Evitare l'extrapolazione ambulatoriale.
Sportivo sano	Vantaggi prestazionali non dimostrati in modo consistente [13].	Non è indicata un'integrazione sistematica.

Le linee guida della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) non riscontrano prove cliniche coerenti per raccomandare abitualmente glutammina durante i trattamenti oncologici o per prevenire in modo sistematico la tossicità della radioterapia. L'aggiornamento chirurgico del 2025 sconsiglia l'aggiunta enterale generalizzata e richiama i rischi della somministrazione parenterale nei pazienti con gravi insufficienze d'organo [5, 6].

5.1 Un impiego farmacologico documentato: malattia a cellule falciformi

Negli Stati Uniti la L-glutammina orale è autorizzata dalla Food and Drug Administration (FDA), con il nome commerciale Endari, per ridurre le complicanze acute della malattia a cellule falciformi nei pazienti dai cinque anni di età. Si tratta di un medicinale destinato a una patologia precisa, con posologie definite in base al peso. I risultati ottenuti in questa malattia non giustificano l'impiego delle stesse dosi per il benessere intestinale o per altre indicazioni [16, 17].

Peso corporeo	Dose singola	Somministrazioni	Totale quotidiano
Inferiore a 30 kg	5 g	Due al giorno	10 g
Da 30 a 65 kg	10 g	Due al giorno	20 g
Superiore a 65 kg	15 g	Due al giorno	30 g

Tra gli eventi avversi comuni riportati nella scheda prescrittiva figurano stipsi, nausea, dolore addominale, cefalea e disturbi muscolo-scheletrici. Le dosi autorizzate rispondono a un rapporto beneficio-rischio valutato per quella malattia. Non devono essere scambiate né per una soglia generale di sicurezza degli integratori né per una prova di innocuità oncologica [17].

5.2 Perché i pazienti critici rappresentano una popolazione diversa

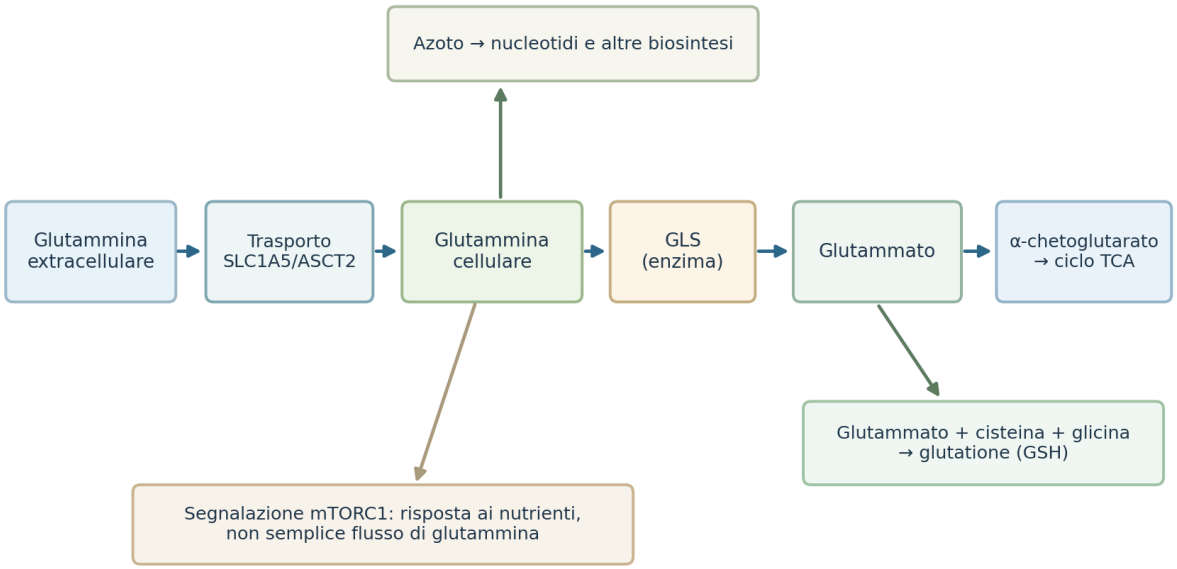
Lo studio multicentrico REDOXS ha valutato la somministrazione precoce di glutammina in pazienti critici con insufficienza multiorgano e ventilazione meccanica. Non sono emersi benefici clinici; è stata invece osservata un'associazione con maggiore mortalità ospedaliera e a sei mesi. Popolazione, dosi e vie di somministrazione impediscono di applicare direttamente questi risultati all'adulto sano che assume modeste quantità per bocca. Rimane una lezione importante: la presenza fisiologica di una sostanza non garantisce la sicurezza di ogni suo impiego [18].

6. Il nodo oncologico: cellule tumorali e glutammina

6.1 Perché molte cellule neoplastiche la utilizzano

Diverse neoplasie aumentano la captazione di glutammina attraverso trasportatori presenti sulla membrana. Fra questi figura ASCT2 (alanine–serine–cysteine transporter 2), codificato dal gene SLC1A5 (solute carrier family 1 member 5). All'interno della cellula la glutaminasi (GLS) forma glutammato, che può essere convertito in α-chetoglutarato e alimentare il ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA). La glutammina

fornisce anche azoto per la sintesi di nucleotidi e può contribuire, attraverso il glutammato, alla produzione di glutatione [7, 8].



Schema delle principali vie metaboliche osservate in tumori glutammina-dipendenti; la rilevanza delle singole vie cambia fra neoplasie.

L'espressione «dipendenza da glutammina» (glutamine addiction) descrive un comportamento metabolico osservato in alcune cellule tumorali, non una proprietà comune a tutte le neoplasie. Persino all'interno dello stesso tumore possono coesistere cellule con esigenze differenti. Quando la glutammina scarseggia, alcune cellule aumentano la sintesi endogena o utilizzano vie alternative. Per questo i farmaci sperimentali diretti contro trasportatori o glutaminasi cercano vulnerabilità specifiche; non equivalgono a una dieta povera di glutammina [7, 8].

Trasportatori e vie metaboliche: non esiste una sola glutamminolisi

ASCT2, codificato dal gene SLC1A5, è soltanto uno dei sistemi che trasportano amminoacidi neutri attraverso la membrana cellulare. La glutammina acquisita può seguire percorsi differenti: la glutaminasi ne ricava glutammato, una parte del carbonio raggiunge il ciclo di Krebs attraverso α-chetoglutarato e l'azoto partecipa a varie sintesi. Il glutammato contribuisce inoltre alla formazione del glutatione, insieme a cisteina e glicina. L'espressione di un trasportatore, considerata isolatamente, non permette di prevedere la portata di questi flussi [4, 19].

Il complesso mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) integra segnali relativi ai nutrienti e alla crescita. La glutammina può influenzare il trasporto di altri amminoacidi e alcune vie connesse a questo sistema, senza che ciò implichi un rapporto diretto e costante con la proliferazione. Contano anche patrimonio genetico della neoplasia, ossigenazione, microambiente e attività delle cellule immunitarie [19].

Microambiente tumorale, immunità e adattamento

Nel microambiente tumorale la glutammina viene condivisa con cellule immunitarie, fibroblasti e altre componenti stromali. Fra queste popolazioni possono instaurarsi competizioni per i nutrienti oppure scambi metabolici. Alcune neoplasie si adattano alla carenza aumentando la glutammina sintetasi o

sfruttando altre vie. Ridurre un singolo amminoacido con la dieta non riproduce l'azione mirata di un farmaco diretto contro uno specifico bersaglio metabolico [4, 19].

6.2 La glutammina assunta può favorire la crescita tumorale?

Il fatto che cellule tumorali coltivate in laboratorio utilizzino glutammina non prova che una normale porzione di alimenti proteici, o una modesta quantità supplementare, aumenti la crescita di una neoplasia nell'uomo. Dopo l'ingestione intervengono il metabolismo intestinale ed epatico, la sintesi endogena e gli scambi fra i tessuti. La concentrazione effettivamente disponibile per una cellula tumorale non coincide con i grammi contenuti nel pasto [10].

Questo però non permette di garantire la sicurezza degli integratori in tutte le condizioni oncologiche. Molti studi hanno valutato disturbi come mucosite e diarrea durante i trattamenti, senza essere progettati per misurare progressione della malattia o sopravvivenza nel lungo periodo. Sono stati inoltre descritti possibili segnali sfavorevoli in particolari contesti di trapianto emopoietico, che non vanno generalizzati a ogni neoplasia e a ogni formulazione orale [5, 12].

6.3 Quattro situazioni da non confondere

Scenario	Che cosa si può dire	Condotta ragionevole
Persona sana, senza neoplasia nota	Non esistono prove che la glutammina alimentare causi cancro; dosi supplementari moderate risultano generalmente ben tollerate in adulti sani [3, 11].	Non introdurre integratori per presunti effetti anticancro.
Persona con neoplasia attiva	Dati insufficienti per certificare la sicurezza oncologica di un'integrazione anche moderata [5, 12].	Solo con indicazione del team oncologico.
Persona con storia oncologica	Le prove non consentono un giudizio valido per ogni neoplasia o terapia pregressa.	Valutare tipo di tumore, trattamenti e obiettivo clinico.
Alimentazione proteica ordinaria durante cure	La necessità di preservare stato nutrizionale e massa muscolare è documentata; non è indicato eliminare glutammina o proteine per "affamare" il tumore [9, 11].	Dieta adeguata concordata con professionisti.

6.4 Perché una dieta povera di glutammina non è una terapia oncologica

L'organismo produce glutammina e può liberarla dalle proprie proteine. Ridurre drasticamente gli alimenti che la contengono rischia quindi di peggiorare l'apporto proteico, senza impedire alle cellule tumorali di ottenerla. Le neoplasie presentano inoltre capacità di adattamento molto diverse. La ricerca farmacologica sui trasportatori e sulla glutaminasi affronta un problema biologico distinto dalla restrizione alimentare [7–9].

Il National Cancer Institute sottolinea l'importanza di un'alimentazione adeguata durante la malattia oncologica e raccomanda di discutere gli integratori con il team curante. Proteggere lo stato nutrizionale e valutare prudentemente la supplementazione sono dunque obiettivi compatibili, non contraddittori [9].

7. Alimenti, integratori e valutazione del rischio

Nel valutare l'uso di glutammina è utile tenere separate quattro domande: quanta ne fornisce la dieta? Quale dose supplementare viene proposta? Che cosa sappiamo della sua tollerabilità negli adulti sani? Quali dati abbiamo nei pazienti oncologici? Le risposte non sono intercambiabili e soltanto alcune consentono stime quantitative, peraltro ancora incomplete.

7.1 Che cosa significa 14 g/die?

Nel 2008 una revisione sulla sicurezza degli amminoacidi ha proposto per la L-glutammina supplementare un Observed Safe Level (OSL, livello osservato come sicuro) di 14 g al giorno negli adulti sani. Questo valore riflette gli studi allora disponibili. Non è stato possibile definire un Tolerable Upper Intake Level (UL, limite massimo tollerabile) ufficiale, perché i dati sugli effetti avversi non permettevano una valutazione dose-risposta sufficientemente solida. Quantità superiori erano state esaminate in alcuni studi, senza fornire prove adeguate sulla sicurezza dell'uso cronico [3].

L'OSL non autorizza automaticamente un'assunzione quotidiana indefinita, non riguarda i soggetti vulnerabili e non costituisce una soglia di sicurezza oncologica. Una revisione del 2023 ha ribadito che per molti singoli amminoacidi mancano limiti massimi ufficialmente stabiliti [14].

7.2 Dosaggi impiegati negli studi e loro interpretazione

Dose orale supplementare	Contesto	Come interpretarla
5 g/die	Quantità frequente nei prodotti commerciali	Non esiste una dose efficace per tutte le indicazioni.
10 g/die	Quantità presente in vari protocolli e studi	Richiede comunque una ragione clinica e una durata.
14 g/die	OSL proposto per adulti sani [3]	Riferimento di tollerabilità, non UL ufficiale.
15 g/die (5 g × 3)	Trial IBS postinfettiva per otto settimane [2]	Dose studiata per un gruppo selezionato, superiore di 1 g all'OSL proposto.
Oltre 30 g/die	Sottogruppi di studi su permeabilità [1]	Non è una raccomandazione per automedicazione; dati limitati.

7.3 Perché non esiste una dose oncologicamente sicura valida per tutti

Non è stata individuata una quantità supplementare al di sotto della quale sia dimostrata l'assenza di effetti sulla progressione di qualsiasi neoplasia. Tipo di tumore, trattamento, stato nutrizionale e funzione degli organi possono modificare il rapporto beneficio-rischio. Un livello di tollerabilità ricavato da studi su adulti sani non può quindi essere assunto come limite valido per tutti i pazienti oncologici.

Per l'alimentazione ordinaria non vi sono motivi per limitare la glutammina contenuta nelle proteine al solo scopo di «affamare» il tumore. Negli adulti sani gli apporti supplementari moderati sono stati in generale ben tollerati negli studi disponibili. Se è presente una neoplasia attiva, l'indicazione a un integratore concentrato deve invece essere discussa con l'équipe oncologica [3, 5, 9, 11].

7.4 Dosi, popolazioni e risultati: una lettura comparativa

Contesto	Dose documentata	Esito o interpretazione	Che cosa NON dimostra
Adulti sani – valutazione del rischio	OSL 14 g/die supplementari [3].	Riferimento di tollerabilità, non un UL ufficiale.	Assenza garantita di rischi a lungo termine o oncologici.
IBS-D postinfettiva con iperpermeabilità	15 g/die per 8 settimane [2].	Trial controllato con risultati favorevoli in selezionati.	Efficacia per ogni forma di IBS, malattia infiammatoria o stipsi.
Malattia a cellule falciformi	10, 20 oppure 30 g/die secondo il peso [17].	Posologia di un medicinale in un'indicazione autorizzata negli USA.	Che 30 g/die siano un dosaggio libero per qualsiasi adulto.
Terapie oncologiche	Dosi e schemi eterogenei [5].	Dati incoerenti, nessuna raccomandazione routinaria.	Sicurezza tumorale per una dose universale.
Insufficienza multiorgano in terapia intensiva	Somministrazione enterale e parenterale nel trial REDOXS [18].	Segnale di danno in pazienti critici.	Che la stessa risposta avvenga in adulti sani con impiego orale.

I dati vanno letti secondo la domanda alla quale rispondono. Una dose impiegata in un trial non è automaticamente efficace; una dose efficace in una specifica malattia non diventa un limite di sicurezza generale; un livello osservato come ben tollerato non equivale a un limite massimo ufficiale. Non vi sono ragioni per eliminare dagli alimenti le proteine che contengono glutammina nel timore di nutrire un tumore. Per gli integratori concentrati, in presenza di una neoplasia, la decisione va invece condivisa con l'équipe curante [3, 5, 9].

8. Assunzione pratica e sicurezza

Negli studi condotti su adulti sani la glutammina orale è stata generalmente ben tollerata, pur potendo causare nausea, disturbi intestinali o altri effetti indesiderati. I dati di breve durata non descrivono necessariamente ciò che accade dopo mesi di assunzione, soprattutto a dosi elevate. La durata del trattamento conta quanto la quantità giornaliera.

Prima di iniziare un'eventuale integrazione è utile definire l'obiettivo e il modo in cui verificarlo. Nei disturbi intestinali selezionati si possono seguire frequenza e consistenza delle evacuazioni, sintomi, andamento del peso e, quando appropriato, prove della permeabilità. L'etichetta generica «leaky gut» non basta per porre un'indicazione.

Situazioni che impongono cautela o valutazione medica

- Neoplasia attiva o recente storia oncologica, soprattutto in concomitanza con chemioterapia, radioterapia o terapie mirate.
- Insufficienza renale importante, insufficienza epatica avanzata, iperammoniemia o alterazioni del ciclo dell'urea: il metabolismo dell'azoto può diventare problematico [15].
- Malattia critica, sepsi grave, insufficienza multiorgano e nutrizione artificiale: non utilizzare le indicazioni rivolte ad adulti sani [6].
- Gravidanza, allattamento e minore età: mancano dati generali sufficienti per raccomandazioni autonome.

- Uso contemporaneo di numerosi integratori, farmaci e prodotti per condizioni gastrointestinali senza una diagnosi definita.

Nei pazienti oncologici l'alimentazione e gli integratori non devono sostituire né modificare le cure prescritte. Tentare di «controllare il metabolismo del tumore» con iniziative autonome può compromettere il percorso terapeutico.

9. Sinergie e prospettiva biochimico-funzionale

La biochimica funzionale considera in relazione fra loro disponibilità dei nutrienti, membrane cellulari, mitocondri, equilibrio ossidoriduttivo e risposta immunitaria. Da questi rapporti si possono ricavare ipotesi ragionevoli, non protocolli automaticamente efficaci. Prima di proporre un'associazione di sostanze serve una domanda clinica precisa e, quando disponibile, una verifica sperimentale nell'uomo.

Accostamento	Razionale	Limite essenziale
Glutammina + nutrizione proteica adeguata	Supportare disponibilità di amminoacidi e stato nutrizionale.	L'integratore non sostituisce una dieta sufficiente.
Glutammina + PHGG/fibra di acacia	Obiettivi diversi: metabolismo epiteliale e fermentazione microbica.	L'efficacia della combinazione non è stata dimostrata.
Glutammina + zinco-carnosina	Ipotesi di supporto a processi mucosali differenti.	Mancano studi clinici sufficienti sull'associazione.
Glutammina + mastice di Chios	Possibile uso in percorsi gastrointestinali specifici.	I meccanismi differiscono; la scelta dipende dalla diagnosi.
Glutammina + attività fisica	Adattamento e recupero metabolico.	Non dimostrato beneficio costante sulla prestazione.

In presenza di sintomi gastrointestinali persistenti è necessario chiarirne l'origine e riconoscere eventuali segnali di allarme. L'alimentazione adeguata rimane la base del percorso; farmaci, prebiotici, probiotici e integratori trovano posto soltanto quando rispondono a bisogni identificati. La glutammina non rappresenta una soluzione generale per ogni disturbo della mucosa.

Confronto dei meccanismi: complementarità non significa efficacia dimostrata

Intervento	Bersaglio predominante	Relazione con glutammina	Limite delle prove
Zinco-carnosina	Mucosa gastrica; meccanismi citoprotettivi.	Possibile complementarità teorica sulla protezione mucosale.	Nessun protocollo associativo generale validato.
Mastice di Chios	Disturbi gastrointestinali in contesti specifici.	Meccanismo non sovrapponibile al ruolo metabolico dell'amminoacido.	Non sostituisce diagnosi ed eventuale eradicazione di H. pylori.
PHGG e acacia	Fermentazione del microbiota, tollerabilità e alvo.	Prebiotici; agiscono diversamente dalla glutammina.	Personalizzazione necessaria per gonfiore e sintomi.
N-acetilcisteina e glicina	Precursori del glutatione.	Con glutammato concorrono alla sintesi del GSH.	La plausibilità biochimica non basta a provare una sinergia clinica.

Intervento	Bersaglio predominante	Relazione con glutammina	Limite delle prove
Proteine alimentari	Disponibilità generale di amminoacidi essenziali e non.	Prima opzione in caso di insufficiente apporto proteico.	L'integrazione isolata non sostituisce una dieta adeguata.

Nell'approccio biochimico-funzionale la scelta di un integratore dovrebbe seguire la valutazione clinica, non precederla. È opportuno verificare prima lo stato nutrizionale, individuare un obiettivo concreto e scegliere soltanto interventi per i quali esistano prove pertinenti. I risultati andranno poi monitorati con il medico curante. In presenza di una neoplasia attiva non basta richiamare possibili effetti su mitocondri o stress ossidativo per giustificare l'associazione di più nutraceutici.

10. Domande frequenti

La glutammina "chiude" le giunzioni intestinali?

La glutammina partecipa ai processi che mantengono l'epitelio intestinale e alcuni studi hanno riportato miglioramenti della permeabilità. Considerati nel loro insieme i trial non dimostrano un effetto costante. Non è quindi corretto presentarla come trattamento universale della barriera intestinale [1, 2].

Le cellule tumorali consumano più glutammina delle cellule sane?

In diverse neoplasie sono stati osservati un consumo elevato di glutammina e una maggiore espressione di trasportatori, fra cui ASCT2. La dipendenza metabolica varia da tumore a tumore e persino fra cellule dello stesso tumore. Non ne deriva una regola dietetica valida per tutti i pazienti [7, 8].

Una persona sana può usare 14 g/die senza rischi?

Il riferimento di 14 g/die deriva da una valutazione della tollerabilità di dosi supplementari in adulti sani. Non garantisce la sicurezza per qualsiasi durata o situazione clinica; indicazioni e controindicazioni vanno esaminate individualmente [3].

La glutammina alimentare alimenta il cancro?

Non è stato dimostrato che escludere gli alimenti contenenti glutammina ostacoli una neoplasia. Una restrizione immotivata delle fonti proteiche può invece peggiorare lo stato nutrizionale e favorire la perdita di massa muscolare [9, 11].

Per chi è stato curato da un tumore cambia qualcosa?

Dopo una malattia oncologica rimane essenziale mantenere un'alimentazione adeguata. Se si valuta un integratore concentrato, occorre considerare diagnosi, trattamenti ricevuti e motivo dell'assunzione: non esiste una dose universalmente valida per chi ha avuto un tumore [5, 12].

Una sintesi operativa in quattro passaggi

La decisione di utilizzare L-glutammina dovrebbe partire da una diagnosi precisa e da un obiettivo verificabile. Seguono la valutazione degli studi disponibili, delle condizioni di rischio e della durata prevista. Durante l'eventuale impiego, il beneficio va misurato attraverso sintomi o esiti clinici documentabili.

Passaggio	Domanda clinica	Indicazione operativa
1. Contesto	Il problema è definito (a esempio IBS postinfettiva con diarrea)?	Evitare il trattamento empirico del generico “intestino permeabile”.
2. Nutrizione	Apporto proteico e bilancio energetico sono sufficienti?	Dare priorità alla correzione dei fabbisogni.
3. Sicurezza	Esistono neoplasie, insufficienze d’organo o terapie complesse?	Coinvolgere il medico e non trasferire l’OSL fra popolazioni.
4. Verifica	Quale beneficio misurabile è atteso e in quanto tempo?	Definire durata e monitoraggio prima dell’impiego.

La glutammina non è né un integratore necessario per tutti né una sostanza da evitare a priori. Il suo interesse nasce da funzioni fisiologiche ben riconosciute, mentre l’efficacia della supplementazione dipende dalla condizione studiata. Anche il consumo di glutammina da parte di alcune cellule tumorali deve essere interpretato su questo piano, senza trasformarlo in un allarme ingiustificato nei confronti degli alimenti.

Glossario

α-chetoglutarato (α-KG) — Intermedio del ciclo di Krebs che può derivare anche dal glutammato.

Amminoacido condizionatamente essenziale — Amminoacido generalmente sintetizzato dall'organismo che può risultare insufficiente in particolari condizioni di richiesta metabolica.

Anaplerosi — Ingresso di intermedi che riforniscono il ciclo degli acidi tricarbossilici.

ASCT2 / SLC1A5 — Trasportatore per amminoacidi neutri codificato dal gene SLC1A5; coinvolto nell'ingresso cellulare della glutammina.

DOI — Digital Object Identifier: identificativo persistente di una pubblicazione scientifica.

Enterocita — Cellula epiteliale specializzata nel rivestimento e assorbimento intestinale.

FDA — Food and Drug Administration: autorità statunitense che regola, tra l'altro, i medicinali.

GLS — Glutaminasi: enzima che converte glutammina in glutammato liberando ammonio.

GS — Glutammina sintetasi: enzima che produce glutammina da glutammato e ammonio.

Glutamminolisi — Via metabolica di utilizzo della glutammina, con produzione di glutammato e intermedi destinati a diverse funzioni cellulari.

Gln — Abbreviazione convenzionale a tre lettere della glutammina.

Glutatione (GSH) — Tripeptide fondamentale nella difesa redox cellulare.

IBS — Irritable Bowel Syndrome: sindrome dell'intestino irritabile.

Iperpermeabilità intestinale — Aumento del passaggio attraverso la barriera epiteliale, misurabile solo con metodi e criteri appropriati.

IBS-D — Sindrome dell'intestino irritabile a predominanza diarroica.

mTORC1 — Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1: complesso che integra stimoli nutrizionali e di crescita.

NH_4^+ — Ione ammonio, importante per l'eliminazione renale del carico acido.

OSL — Observed Safe Level: assunzione supplementare osservata come sicura sulla base delle prove disponibili; non equivale a un limite ufficiale massimo tollerabile.

PHGG — Partially Hydrolyzed Guar Gum: gomma di guar parzialmente idrolizzata, fibra prebiotica.

PMCID — PubMed Central Identifier: codice identificativo di un articolo nell'archivio PMC.

PMID — PubMed Identifier: identificativo PubMed della pubblicazione.

REDOXS — Studio randomizzato in pazienti critici su glutammina e antiossidanti.

SLC1A5 — Solute Carrier Family 1 Member 5: gene del trasportatore ASCT2.

Splanchnico — Relativo al territorio degli organi addominali, in particolare all'estrazione intestino-epatica dei nutrienti.

TCA — Tricarboxylic Acid Cycle: ciclo degli acidi tricarbossilici, detto anche ciclo di Krebs.

Tight junction — Giunzione stretta tra cellule epiteliali che contribuisce alla regolazione del passaggio paracellulare.

UL — Tolerable Upper Intake Level: massimo livello giornaliero di assunzione cronica ritenuto tollerabile secondo una valutazione del rischio.

ZO-1 — Zonula occludens-1: proteina associata al complesso delle giunzioni strette.

Bibliografia

[1] Abbasi F. et al. (2024). A systematic review and meta-analysis of clinical trials on the effects of glutamine supplementation on gut permeability in adults. Amino Acids, 56, 60. DOI: 10.1007/s00726-024-03420-7.

[10] Boirie Y. et al. (2001). Free and protein-bound glutamine have identical splanchnic extraction in healthy human volunteers. American Journal of Physiology. PMID: 11408280.

[7] Chen J. et al. (2024). Amino acid metabolism in tumor biology and therapy. Cell Death & Disease. https://www.nature.com/articles/s41419-024-06435-w.

[17] DailyMed (2025). ENDARI (L-glutamine oral powder), prescribing information, revisione giugno 2025. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d5a783f4-12ef-4326-8faa-40018e45ba3b.

[14] Elango R. (2023). Tolerable Upper Intake Level for Individual Amino Acids in Humans: A Narrative Review of Recent Clinical Studies. Advances in Nutrition, 14, 885–894. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.04.004.

[6] ESPEN (2025). Guideline on clinical nutrition in surgery – Update 2025. Clinical Nutrition. https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(25)00243-2/fulltext.

[16] Food and Drug Administration (2017). FDA approves new treatment for sickle cell disease. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-sickle-cell-disease.

[13] Glutamine Supplementation and Exercise: A Narrative Review of Biochemical Mechanisms and Timing Strategies (2026). Medicina, 62, 329. https://www.mdpi.com/1648-9144/62/2/329.

[18] Heyland D. et al. (2013). A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. New England Journal of Medicine, 368, 1489–1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722.

[4] Li X. et al. (2024). Glutamine addiction in tumor cell: oncogene regulation and clinical treatment. Cell Communication and Signaling, 22, 12. DOI: 10.1186/s12964-023-01449-x.

[11] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Glutamine – Integrative Medicine. https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/glutamine.

[5] Muscaritoli M. et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40, 2898–2913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

[9] National Cancer Institute (2024). Popular Diets, Supplements, and Cancer. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/diets-supplements.

[8] Rethinking glutamine metabolism and the regulation of glutamine addiction by oncogenes in cancer. (2023). Frontiers in Oncology. DOI: 10.3389/fonc.2023.1143798.

[3] Shao A., Hathcock J.N. (2008). Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 50, 376–399. PMID: 18325648.

[15] Side Effects of Amino Acid Supplements (2022). Nutrients. PMCID: PMC8997670.

[12] The Efficacy and Safety of Nutritional Supplements for Cancer Supportive Care: An Umbrella Review and Hierarchical Evidence Synthesis (2025). PMID: 41482855.

[19] Zhang J., Pavlova N.N., Thompson C.B. (2017). Cancer cell metabolism: the essential role of glutamine. The EMBO Journal, 36, 1302–1315. DOI: 10.15252/embj.201696151.

[2] Zhou Q. et al. (2019). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut, 68, 996–1002. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315136.

Fonti consultate per questa edizione: letteratura clinica e revisioni disponibili fino a ottobre 2026. La citazione di un meccanismo sperimentale non equivale a una raccomandazione clinica.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.1 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.