

TIAMINA (VITAMINA B1)

Top

La tiamina è chimicamente costituita da un anello pirimidinico collegato ad un anello tiazolico; la sua forma biologicamente attiva è l'estere pirofosforico (TPP), che occupa un ruolo centrale nel metabolismo energetico cellulare. Esso infatti interviene come coenzima nella decarbossilazione ossidativa del piruvato, nella decarbossilazione ossidativa dell'α-chetoglutarato nel ciclo di Krebs e nella reazione transchetolasica nel ciclo dei pentosi fosfato. Nei tessuti animali la tiamina è presente sia in forma libera che esterificata come tiamina-monofosfato (TMP), tiamina-pirofosfato (TPP) e tiamina-trifosfato (TTP). Le forme più abbondanti sono la TPP (circa l'80%) e la TTP (5-10%). La trasformazione della tiamina in TPP è catalizzata dalla tiamina-pirofosfo-chinasi, enzima Mg-dipendente, ed avviene soprattutto nel tessuto nervoso. Sia la tiamina libera che la TMP circolano nel plasma legate all'albumina.

L'assorbimento della tiamina avviene principalmente a livello del duodeno, e si riduce gradualmente lungo il resto del tenue. La tiamina viene assorbita *in vivo* tramite due meccanismi: uno attivo, saturabile, probabilmente legato alla presenza di un *carrier*, e uno passivo, non saturabile (Gubler, 1988). Dei due meccanismi, il primo prevale a concentrazioni fisiologiche (£ 2 µM), mentre il secondo ad alte concentrazioni (Hoyumpa *et al.*, 1982). In caso di abuso di alcool, l'assorbimento intestinale della tiamina viene notevolmente ridotto.

Carenza e tossicità

La deficienza di tiamina è associata ad alterazioni nel metabolismo dei carboidrati. Poichè ci sono scarse possibilità di immagazzinamento della tiamina, i primi disturbi metabolici appaiono dopo pochi giorni di assunzione di una dieta carente in vitamina B₁.

Dalla deficienza cronica grave di vitamina B₁ deriva una sindrome caratterizzata da alterazioni a carico del sistema nervoso, del sistema cardiovascolare e dell'apparato gastroenterico, nota come "beri-beri". Tale sindrome è ancora diffusa in alcune regioni dell'Estremo Oriente nelle quali il riso brillato rappresenta l'alimento basilare della dieta.

Deficienze acute, spesso legate ad alcoolismo o uso di droghe, provocano invece lesioni del sistema nervoso centrale con una sindrome nota come encefalopatia di Wernicke.

In caso di apporti elevati, una volta saturata l'albumina, l'eccesso di tiamina libera in circolo viene rapidamente escreto nelle urine principalmente sotto forma di tiocromo. Non sono stati rilevati effetti tossici con livelli fino a 500 mg al giorno per un mese (*Commission of the European Communities*, 1993)

Fonti alimentari e livelli di assunzione in Italia

La tiamina è largamente diffusa in forma libera e fosforilata negli alimenti di origine animale e vegetale. Nella maggior parte dei prodotti animali il 95-98% della tiamina si trova in forma fosforilata soprattutto come difosfato, mentre in quelli vegetali la vitamina si trova in forma libera. È molto diffusa nei vegetali: tra questi, i più ricchi sono i cereali, dove si trova soprattutto nel germe e nella crusca. Particolarmente ricco è anche il lievito di birra. Una certa quantità di tiamina viene persa durante la cottura degli alimenti (legumi circa 40%, carni circa 30%, uova circa 25% e cereali circa 10%) e durante i processi di raffinazione.

In Italia la deficienza tiaminica non viene identificata in forme clinicamente manifeste, ma è presente in forme marginali ed è generalmente associata con quadri e situazioni particolari quali la carenza proteico-energetica, l'alcolismo cronico, il malassorbimento o l'uso prolungato di farmaci. Tali situazioni sono frequenti nei soggetti anziani (Maiani *et al.*, 1993). Per valutare lo stato di nutrizione in tiamina vengono misurati i livelli plasmatici di vitamina o l'attività della transchetolasi eritrocitaria. Diversi studi sono stati condotti in Italia su popolazioni anziane; la prevalenza di ipovitaminosi B₁ va da un minimo del 10% (Porrini *et al.*, 1987) ad un massimo del 25% (Maiani *et al.*, 1993). Nello studio di Scaccini *et al.* (1993) l'apporto medio era di 0,8 mg/die nei maschi e di 1,1mg/die nelle femmine.

L'apporto medio di tiamina nelle diete italiane è stato stimato in 1,1 mg/die, con scarsa variabilità regionale (Saba *et al.*, 1990).

Livelli di assunzione di tiamina raccomandati

Il fabbisogno individuale in tiamina dipende, oltre che dallo stato fisiologico, dalla composizione della razione alimentare, dall'attività fisica e da fattori secondari che interferiscono con l'assorbimento e con il metabolismo, come l'alcool e il consumo abituale di farmaci.

Poichè la tiamina è principalmente coinvolta nel metabolismo energetico, i livelli di assunzione raccomandati di questo nutriente vengono definiti in funzione dell'introito energetico. In considerazione dei livelli di introito specifici riscontrati e della situazione relativa allo stato di nutrizione per la tiamina in Italia, non si ritiene di dovere modificare i livelli raccomandati riportati nella precedente edizione dei LARN, peraltro simili a quelli stabiliti dalla *Commission of the European Communities* (1993) e pari a 0,4 mg/1000 kcal, con un minimo di 0,8 mg nell'adulto nel caso di diete al di sotto delle 2000 kcal.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B2)

Top

La vitamina B2, sotto forma due coenzimi flavinici (flavinmononucleotide, FMN, e flavindinucleotide, FAD), costituisce il gruppo prostetico di enzimi che intervengono in diverse reazioni di ossido-riduzione. In particolare:

- decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico;
- ossidazione degli acidi grassi e degli aminoacidi;
- trasporto di elettroni nella catena respiratoria.

Negli alimenti la riboflavina è per la maggior parte presente in forma fosforilata. Dopo idrolisi ad opera di fosfatasi presenti nel lume intestinale, la riboflavina libera viene assorbita nell'intestino tenue. L'assorbimento avviene probabilmente con un meccanismo di trasporto mediato che richiede la presenza di un *carrier* specifico sulla membrana, a livello della mucosa dell'intestino tenue (Christensen, 1973; Megazy & Schwenk, 1983). Una volta assorbita, la riboflavina si lega a proteine plasmatiche (soprattutto albumina) e giunge al fegato ed ad altri tessuti, dove viene trasformata in FMN ed in FAD (Bates, 1994).

Carenza e tossicità

La sintomatologia carenziale di riboflavina consiste essenzialmente in un arresto della crescita e in alterazioni della cute (dermatite seborrica), della mucosa ai margini delle labbra (stomatite angolare) e dell'occhio (vascolarizzazione della cornea, congiuntivite e opacità delle lenti). Questi sintomi sono attribuibili ad un rallentamento dei processi anabolici oltre che ad una alterazione dell'assorbimento dei nutrienti, specie di quelli lipidici. Nell'uomo l'ariboflavinosi pura è rara, ed è associata di solito ad uno stato carenziale di altre vitamine del complesso B. La deficienza in riboflavina può provocare una deficienza secondaria in ferro (con conseguente anemia ferropriva) ed in triptofano e niacina (con conseguente pellagra) (Bates, 1987). Non sono stati rilevati casi di tossicità da riboflavina, poichè la quota non legata ad enzimi non viene accumulata, ma rapidamente escreta con le urine.

Fonti alimentari e livelli di assunzione in Italia

La riboflavina è tra le vitamine quella maggiormente distribuita in natura. È presente sia nel mondo vegetale che in quello animale. Le principali fonti sono: il lievito di birra, il latte, il fegato, il rene e il cuore di diversi animali, le uova e i vegetali a foglie verdi. Nei vegetali, la parte fogliare e le parti ad attiva crescita contengono molta riboflavina, ma quando la crescita cessa il contenuto diminuisce. Il latte, che è una buona fonte di riboflavina, è un alimento soggetto a tipiche variazioni stagionali (in estate tale contenuto aumenta), in rapporto diretto al tipo di foraggio utilizzato nell'alimentazione del bestiame. Caratteristica della riboflavina è la sua sensibilità alla luce. Questa è la ragione per cui il latte dovrebbe essere venduto in involucri che lo mettano al riparo dalla luce. I metodi tradizionali di cottura determinano negli alimenti la perdita di piccole quantità di riboflavina, mentre l'uso eccessivo di acqua e la cottura prolungata dei vegetali può provocare una perdita notevole, essendo la vitamina idrosolubile. Nel nostro Paese non sussistono stati di deficienza grave di riboflavina. Per valutare lo stato di nutrizione in questa vitamina si possono misurare i livelli plasmatici e/o effettuare un test di funzionalità della glutatione riduttasi eritrocitaria basato sulla determinazione del coefficiente di attivazione dopo aggiunta di FAD. Dagli studi condotti in gruppi di popolazione anziana si evince una prevalenza di circa il 20% di deficienza marginale (Fidanza *et al.*, 1991; Maiani *et al.*, 1993). Sempre nell'anziano, l'apporto medio di riboflavina è stato stimato in circa 1,3 mg nei maschi e 1,1 mg nelle femmine (Porrini *et al.*, 1987; Scaccini *et al.*, 1993).

Livelli di assunzione raccomandati

Dato il ruolo centrale di questa vitamina nel metabolismo energetico, il fabbisogno di riboflavina viene calcolato in funzione delle calorie introdotte. Un quantitativo di 0,6 mg/1000 kcal risulta, in base a diversi studi, in grado di assicurare un buono stato di nutrizione (National Research Council, 1989). Tale livello corrisponde all'incirca a quanto raccomandato dalla *Commission of the European Communities* (1993). I livelli di assunzione raccomandati variano naturalmente in funzione dell'età, del sesso e della condizione fisiologica dell'individuo. Negli adulti che assumono meno di 2000 kcal, il fabbisogno minimo di riboflavina è di 1,2 mg. Si adottano i livelli raccomandati europei che non si discostano sostanzialmente dai valori dei precedenti LARN.

BIOTINA

Top

La biotina è una vitamina del gruppo B contenente zolfo. Il suo ruolo biochimico è ben conosciuto: è infatti il coenzima di diverse carbossilasi; agisce fissando inizialmente la molecola di CO₂ e trasferendola successivamente alla molecola da carbossilare. La carbossilazione della biotina a carbossi-biotina utilizza il bicarbonato come donatore di carbossile e richiede la presenza di magnesio e di ATP. Nell'uomo, la biotina è il coenzima di quattro importanti carbossilasi, implicate nel metabolismo intermedio: la piruvato carbossilasi nella gluconeogenesi, la propionil CoA carbossilasi per il metabolismo del propionato; la metilcrotonil CoA carbossilasi per il metabolismo degli aminoacidi ramificati e l'acetil CoA carbossilasi nella sintesi degli acidi grassi (Wood & Barden, 1977).

L'uomo è del tutto incapace di sintetizzare la biotina; questa proviene essenzialmente dall'alimentazione e, per una piccola parte, dai microorganismi del tratto gastro-intestinale. La biotina introdotta con la dieta non è libera, ma legata alle proteine per mezzo di un residuo di lisina, (Marquet, 1977). La biotinidasi presente nel succo pancreatico scinde il legame biotin-lisina, liberando così nel lume intestinale la vitamina. I meccanismi di assorbimento intestinale della biotina sono poco conosciuti nell'uomo. Studi sperimentali hanno dimostrato che la biotina viene assorbita nel digiuno e nell'ileo prossimale contro gradiente di concentrazione in presenza di sodio (Said *et al.*, 1987; Spencer & Brody, 1964; Berger *et al.*, 1972). La biotina circola nel plasma sia in forma libera che legata alle proteine (α e β -globuline e albumina) ma, attualmente non si conosce l'esistenza di una proteina vettore specifica. La biotina libera rappresenta il 20% della biotina totale del plasma (Mock & Malik, 1992; Suchy & Wolf, 1982). La ripartizione della biotina nell'organismo non è stata sistematicamente una attività carbossilasica, sotto forma di biocitina. Il fegato è l'organo più ricco di biotina; le quattro carbossilasi, infatti, sono molto attive in questo organo.

Carenza e tossicità
Nell'adulto è assai rara l'insorgenza di una carenza primaria di biotina, che si manifesta principalmente con alterazioni a carico della cute (desquamazioni). Sono state descritte carenze primarie di biotina soltanto in pazienti nutriti esclusivamente per via parenterale. Carenze secondarie di biotina sono invece da imputarsi a difetti funzionali o ad alterazioni del suo assorbimento, oppure all'ingestione di quantità elevate di uova crude o alla coque, in quanto l'albume contiene una proteina che possiede un'affinità molto elevata per questa vitamina e la rende quindi indisponibile (Gravel *et al.*, 1980). Non sono stati osservati effetti tossici legati ad assunzione di quantità elevate di biotina, fino a 10 mg/giorno (LSRO, 1978).

Fonti alimentari

La biotina è molto diffusa nel regno animale (carne di bue, vitello, maiale, agnello e pollo) e vegetale (cavolfiore, funghi, carote, pomodori, spinaci, fagioli e piselli secchi, frutta, quali la mela). Inoltre è contenuta sia nel latte umano che in quello di mucca, nei formaggi, nelle uova intere e nei pesci di mare. Non completamente biodisponibile è però la biotina presente negli alimenti di origine vegetale, a causa dei legami molto forti che essa contrae con altri componenti. I valori medi di ingestione in Europa sono intorno a 30-50 μ g/die, anche se sono possibili ampie variazioni (da 15 a 100 μ g/die).

Livelli di assunzione raccomandati

Non esistono informazioni sufficienti per stabilire un livello di assunzione raccomandato né un livello al di sotto del quale aumenti il rischio di carenza. Poiché gli attuali livelli di assunzione di biotina con la dieta sono compatibili con la mancata comparsa di segni di carenza, si suppone che

questi apporti siano adeguati. Il *National Research Council* (1989) suggerisce per gli adulti un intervallo adeguato di sicurezza compreso tra 30 e 100 µg/die, mentre, secondo la *Commission of the European Communities* (1993), l'apporto può essere compreso tra 15 e 100 µg/die. Poichè non esistono dati italiani di assunzione nè studi specifici al riguardo, si ritiene valido l'intervallo compreso fra 15 e 100 µg/die suggerito dal Comitato Scientifico Europeo.

ACIDO PANTOTENICO

Top

L'acido pantotenico è una vitamina idrosolubile del gruppo B largamente distribuita negli alimenti. Poichè alcuni microrganismi sono in grado di sintetizzarlo, è possibile che la sintesi intestinale possa contribuire all'apporto.

L'acido pantotenico è il precursore del coenzima A, formato da una molecola di acido pantotenico, una di ATP e una di cisteina. Il coenzima A è il punto cardine del metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi, degli acidi grassi e dei composti steroidei: è infatti il trasportatore universale di gruppi acilici. L'acido pantotenico entra anche nella composizione del gruppo prostetico dell'*Acyl-Carrier-Protein* (ACP), una proteina di trasporto importante nella sintesi degli acidi grassi.

La più alta percentuale di acido pantotenico si trova nei tessuti sotto forma di coenzima A, seguita dall'ACP e dell'acido pantotenico libero in piccole quantità (Foss, 1981). Le riserve di coenzima A e di acido pantotenico variano a seconda del tipo di tessuto e dello stato di nutrizione del soggetto, ma l'entità delle riserve non è stata stabilita.

Attualmente non sono noti prodotti di degradazione dell'acido pantotenico (Sugarman & Munro, 1980). Quantità di 1-7 mg/die di acido pantotenico non metabolizzato vengono eliminati con le urine, a seconda delle dosi ingerite. Poichè l'eliminazione urinaria diminuisce durante il digiuno e nel diabetico insulinoprivo, mentre le concentrazioni plasmatiche della vitamina aumentano in entrambi i casi, si pensa all'esistenza di un controllo ormonale dell'escrezione ed a un aumento del riassorbimento tubulare in assenza di insulina. Alcuni studi hanno messo in relazione l'escrezione di acido pantotenico con l'apporto alimentare: l'escrezione media aumentava da 2,3 a 3,9 mg/die quando l'apporto era portato da 5 a 10 mg/die. Escrezioni medie più alte, 10 e 36 mg/die, furono registrate con 17 e 117 mg/die di apporto (Foss, 1981; Kies *et al.*, 1982).

Carenza **e tossicità**
Data la sua elevata diffusione in natura, gli stati di carenza sono rari; nell'uomo sono in rapporto con gravi stati di denutrizione, non sono mai puri e non permettono quindi di delineare un profilo clinico netto. Non si conoscono manifestazioni acute o croniche di ipervitaminosi, nè sono conosciute malattie metaboliche da carenza.

Fonti **alimentari**
L'acido pantotenico si trova nei cibi sia in forma libera che legata, ed è largamente distribuito negli alimenti vegetali ed animali. Circa l'85% dell'acido pantotenico della dieta è presente sotto forma di coenzima A e di fosfopanteina.

Livelli di assunzione raccomandati
Non ci sono sufficienti informazioni per stabilire i fabbisogni in acido pantotenico, nè studi specifici sui livelli assunti con la dieta in Italia. Livelli medi per gli adulti di 4-7 mg/die sono consigliati dalla Commission of the European Community (1993), con apporti individuali che variano dai 3 ai 12 mg/die. Questi livelli di apporto sembrano adeguati, in quanto sono in grado di prevenire stati di deficienza. L'intervallo 3-12 mg costituisce quindi l'intervallo di sicurezza ed adeguatezza, come suggerito dal Comitato Scientifico Europeo.

VITAMINA C

Top

Le numerose funzioni attribuite alla vitamina C (acido L-ascorbico) sono riconducibili alla sua capacità di ossidarsi (in acido deidroascorbico, dotato anch'esso di attività vitaminica), e di ridursi reversibilmente. L'acido ascorbico è il cofattore di enzimi che catalizzano reazioni di idrossilazione:

l'idrossilazione della prolina e della lisina per la formazione del collagene, l'idrossilazione della DOPA per la formazione dell'adrenalina e l'idrossilazione di composti aromatici nel fegato. Inoltre interviene nei processi di difesa cellulare, favorendo l'eliminazione dei radicali liberi dell'ossigeno attraverso la donazione di un elettrone al tocoferil-radical e rigenerando così l'attività antiradicalica della vitamina E. Infine la vitamina C favorisce la riduzione dell'acido folico nelle sue forme coenzimatiche e l'assorbimento intestinale del ferro per riduzione da Fe^{3+} a Fe^{2+} .

La vitamina C introdotta con la dieta viene assorbita dalla mucosa dell'apparato digerente (stomaco e intestino tenue) mediante un processo di diffusione passiva. L'assorbimento è quasi completo a basse dosi; a dosi più elevate l'assorbimento diminuisce fino a raggiungere valori del 16%. Nel plasma si trova per il 90-95% sotto forma di acido ascorbico e per il 5-10% nella sua forma ossidata deidroascorbico (Chatterjee & Banerjee, 1979; Rose, 1988). La vitamina C presente nell'organismo è costituita da una componente labile rappresentata dalla vitamina plasmatica, e una stabile rappresentata da quella dei tessuti (Evans *et al.*, 1982; Kallner *et al.*, 1977). Il livello plasmatico e l'eliminazione urinaria (influenzati dall'introito alimentare) sono in relazione diretta con la saturazione tissutale. La quantità totale di vitamina C nel corpo di un adulto normale è intorno ai 1500 mg.

Carenza e tossicità

La carenza grave di vitamina C porta ad un quadro clinico conosciuto sin dai tempi antichi con il nome di scorbutto, e caratterizzato da fragilità ed emorragia capillare diffusa dovute in particolare alla mancata formazione di sostanze intercellulari e del collagene. Attualmente nei Paesi industrializzati è difficile che si sviluppino casi di scorbutto. Livelli subottimali di apporto in vitamina C possono essere messi in evidenza da alcuni parametri. Negli adulti i livelli plasmatici considerati normali sono 0,3-1,4 mg/dl, e riflettono l'apporto giornaliero di circa 40-100 mg di acido ascorbico; nei leucociti i livelli normali sono di 20-53 μ g/ 10^8 cellule. Quando i tessuti si trovano in uno stato di saturazione in ascorbato la concentrazione nel plasma è compresa tra 0,8-1,5 mg/dl; nel sangue intero tra 1,0-1,5 mg/dl (Maiani *et al.*, 1993). In Italia è stata riscontrata una deficienza marginale in vitamina C nel 9% di un campione di soggetti anziani (Maiani *et al.*, 1993). I livelli plasmatici di vitamina C, oltre a mettere in evidenza eventuali apporti subottimali, sono uno dei parametri per il calcolo del potenziale antiossidante totale del plasma e dunque del grado di protezione dell'organismo contro gli attacchi ossidativi. Ad alte dosi di vitamina C, quali quelle che vengono assunte a scopo farmacologico (10 o più g/die), si sono riscontrati disturbi a livello gastrointestinale, che però sembrano dovuti all'acidità più che alla vitamina C per sé, in quanto sali tamponati non danno più lo stesso effetto. Sono stati riscontrati anche altri effetti, come una aumentata escrezione urinaria di ossalati e la formazione di calcoli renali. Sembra comunque che dosi fino a 10g/die possano essere considerate sicure (Flodin, 1988).

Fonti alimentari e livelli di assunzione in Italia

La vitamina C è largamente diffusa negli alimenti di origine vegetale; particolarmente ricchi sono gli agrumi, i kiwi, i peperoni, i pomodori e gli ortaggi a foglia verde. La verdura e la frutta che vengono conservate per lungo tempo prima di essere consumate, subiscono però ingenti perdite vitaminiche. Anche trattamenti che comportano lavaggi con grandi quantità di acqua e successiva cottura possono portare a notevoli perdite (sino a raggiungere in alcuni casi il 75%). La vitamina C è, tra le vitamine, quella che va incontro a maggiore degradazione, sia per la instabilità al calore e all'ossigeno dell'aria che per la sua idrosolubilità, tanto che la misura della sua concentrazione viene spesso utilizzata come indicatore di qualità del processo di lavorazione e produzione. I livelli di assunzione in Italia sono stati stimati in 120 mg nel Sud contro 103 mg nel Nord; gli alimenti che maggiormente contribuiscono all'assunzione di vitamina C, e che sono responsabili di questa differenza, sono le verdure a frutto ed in particolare i pomodori (Ferro-Luzzi *et al.*, 1994). Nell'anziano la fonte principale di vitamina C è rappresentata dalle arance e dai mandarini, seguiti dai pomodori (Krogh *et al.*, 1993).

Livelli di assunzione raccomandati

Per l'adulto la quantità minima di vitamina C necessaria per prevenire lo scorbutto è di circa 10 mg/die. La quantità raccomandata deve però essere più elevata di quella minima sopraindicata. È stata calcolata dal Comitato Scientifico Europeo sulla base di un *pool* corporeo di 900 mg, di una velocità di deplezione del *pool* corporeo del 2,9% al giorno, di un assorbimento dell'85% e della variabilità individuale: 45 mg/die (*Commission of the European Communities*, 1993). In Italia, in considerazione della facilità di copertura delle raccomandazioni con il modello alimentare Mediterraneo e del fatto che sono spesso sottostimate le perdite che avvengono nella preparazione

dei cibi, si preferisce raccomandare un livello pari a 60 mg/die per uomo e donna, uguale a quello raccomandato nelle RDA americane (National Research Council, 1989). Nello stabilire raccomandazioni per l'acido ascorbico si devono tenere presenti, oltre alle condizioni fisiologiche, anche alcune situazioni particolari. Così, ad esempio, recenti studi hanno mostrato come nei fumatori il *turn-over* metabolico della vitamina C aumenti di oltre il 40%, e pertanto il fabbisogno viene raddoppiato rispetto ai non fumatori. Nella donna che allatta, a causa della quantità di vitamina secreta con il latte, i livelli raccomandati devono essere più elevati (30 mg/die in più). Ugualmente si stima che in gravidanza l'aumento del fabbisogno sia di circa 10 mg/die. Nel caso dei lattanti le quantità raccomandate sono basate sul contenuto in vitamina C del latte materno, e sono state fissate a circa la metà di quelle raccomandate per l'adulto (20-30 mg/die). Per le età successive vengono aumentate progressivamente con l'aumentare del peso corporeo, fino a raggiungere quelle dell'età adulta.

▲ FOLATI (ACIDO FOLICO)

Top

Con il termine folati si designa un gruppo di sostanze chimicamente e nutrizionalmente riferibili all'acido folico (acido pteroil glutannico). Questi composti si distinguono tra loro in tre punti della molecola: stato di riduzione dell'anello pteridinico, tipo di unità monocarboniosa ad esso legato, numero di residui di acido glutamico. In molti alimenti i folati sono presenti in forma coniugata ad uno o più residui di acido glutamico (Bates & Hesecker, 1994).

A concentrazioni fisiologiche i folati sono assorbiti tramite un processo attivo mediato da un *carrier*, mentre ad alte concentrazioni il processo è passivo. L'assorbimento avviene principalmente nel digiuno, ed è influenzato dal pH (Sezlhut *et al.*, 1984). Le forme metabolicamente attive sono quelle con l'anello pteridinico ridotto (acido tetraidrofolico, THF), che rappresentano le forme coenzimatiche di trasporto. Il THF è l'accettore dell'unità monocarboniosa C1 che deriva metabolicamente da vari intermedi e si lega al THF, dando origine a quattro importanti coenzimi: uno a livello ossidativo del metanolo (5 metil THF), uno a livello ossidativo della formaldeide (5,10 metilene THF) e due a livello dell'acido formico (5,10 metenil THF e 10 formil THF). Questi composti, la cui funzione è quella di trasportare le unità monocarboniose da un composto all'altro nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici, svolgono un ruolo essenziale in molte reazioni metaboliche alle quali prende parte anche la vitamina B₁₂. Partecipano infatti alla biosintesi di DNA e RNA, alla metilazione dell'omocisteina a metionina ed al metabolismo di alcuni aminoacidi (interconversione tra glicina e serina e catabolismo dell'istidina).

Fonti alimentari e livelli di assunzione in Italia

I folati si trovano nelle carni (soprattutto frattaglie) e nei vegetali (soprattutto fagioli, pomodori, arance), in forma più o meno legata e disponibile. Esistono infatti negli alimenti degli inibitori della folato-idrolasi o altri fattori non noti che ne diminuiscono l'assorbimento (del 20% nei legumi e dell'80% nel succo di arancia). Stati di carenza marginale di acido folico si verificano in Italia così come in altri Paesi. Nell'anziano è stata riscontrata una carenza di folati nel 20% degli uomini e nel 12% delle donne (Maiani *et al.*, 1993). In uno studio condotto su diete globali consumate in due differenti località italiane (Bagnara Calabria e Trino Vercellese) sono emersi valori medi di assunzione giornaliera pari a rispettivamente 161 µg (da 89 a 259) e 84 µg (da 44 a 104), al di sotto quindi dei valori raccomandati (Adorisio *et al.*, 1992).

Carenza e tossicità

L'insufficiente apporto di acido folico porta nell'uomo ad una riduzione della sintesi di DNA e RNA, con la conseguente insorgenza di manifestazioni assai gravi a carico di cellule a rapido *turn-over* come quelle del midollo osseo, causando così l'anemia megaloblastica. La carenza di folati nelle donne in stato di gravidanza è frequente, e costituisce un fattore di rischio della comparsa della spina bifida nel nascituro, una gravissima turba a carico del midollo spinale. Apporti di folati fino a 5 mg/die sembrano tollerati senza effetti collaterali. Apporti elevati di folati hanno però l'effetto di mascherare un'eventuale carenza in vitamina B₁₂. Poiché tale carenza può avere effetti neurologici irreversibili, si consiglia di evitare eccessive supplementazioni di folati, in particolare nei vegetariani e negli anziani che sono particolarmente a rischio di carenza in B₁₂.

Livelli di assunzione raccomandati

Per quanto concerne i livelli raccomandati, la situazione nutrizionale Italiana non si discosta da

quella europea; quindi ci si adegua ai livelli raccomandati dagli esperti CEE (*Commission of the European Communities*, 1993) pari a 200 µg/die. Va sottolineata l'importanza della supplementazione di folati in gravidanza per la prevenzione della spina bifida e dell'anencefalia nel neonato, in quanto la raccomandazione viene raddoppiata (400 µg /die)

▲ VITAMINA B6

Top

Con il termine di vitamina B₆ vengono compresi tre composti metabolicamente convertibili tra loro - la piridossina, il piridossale e la piridossamina - ed i rispettivi esteri fosforici (Bender, 1989). Questi ultimi composti sono metabolicamente attivi, in quanto si trovano legati a numerosi enzimi che intervengono in massima parte nel metabolismo degli aminoacidi e di altre sostanze azotate (reazioni di transaminazione, decarbossilazione e racemizzazione). Questo spiega come dall'apporto di questa vitamina con la dieta dipenda la buona utilizzazione delle proteine alimentari. La vitamina B₆ è anche implicata in alcune reazioni del metabolismo glucidico (glicogenolisi) e lipidico (sintesi degli acidi grassi insaturi).

Gli esteri 5-fosfati della vitamina B₆ presenti negli alimenti vengono defosforilati prima di essere assorbiti come piridossina, piridossale e piridossamina a livello dell'intestino tenue, mediante un processo che richiede energia. La vitamina B₆ sintetizzata dalla flora intestinale è in parte disponibile all'assorbimento. La vitamina B₆ viene escreta nelle urine principalmente sotto forma di acido 4-piridossico e altri prodotti di ossidazione.

Carenza

e

tossicità

I casi di carenza in vitamina B₆ sono rari. Sintomi di carenza sono stati osservati in neonati, per un errore nel processo produttivo di un latte per l'infanzia che, essendo stato sottoposto ad un trattamento termico eccessivo, portò alla formazione di un complesso tra il piridossale (e piridossal-fosfato) e la lisina delle proteine del latte. I neonati furono affetti da disturbi nel metabolismo del triptofano e della metionina, con sintomi neurologici e convulsioni. Tali sintomi regredirono dopo supplementazione con vitamina B₆ (Coursin, 1954). Livelli di assunzione superiori a 50 mg/die sono stati associati con una neuropatia sensoriale periferica, e vanno dunque considerati potenzialmente dannosi (Schaumberg *et al.*, 1983).

Fonti

alimentari

La vitamina B₆ è largamente diffusa negli alimenti di origine sia animale che vegetale. Parte della vitamina B₆ presente negli alimenti vegetali è sotto forma di glicosidi di piridossamina, non idrolizzabili dagli enzimi intestinali e quindi non biologicamente disponibili. Non si dispone di dati specifici relativi al contenuto di vitamina B₆ nella dieta italiana nè allo stato nutrizionale in vitamina B₆ della popolazione italiana.

Livelli

di

assunzione

raccomandati

Per la stretta dipendenza con il metabolismo aminoacidico, il fabbisogno di questa vitamina viene calcolato in funzione del contenuto proteico della dieta. Sulla base di studi di deplezione e replezione proteica, con misure dello stato di nutrizione per la vitamina B₆, si è visto che un livello di 13 mg/g di proteine alimentari era in grado di mantenere un buono stato di nutrizione vitaminica. Pertanto il Comitato Scientifico Europeo ha fissato una raccomandazione per l'adulto pari a 1,5 mg per 100 g di proteine alimentari (*Commission of the European Communities*, 1993), considerando un apporto proteico pari a circa il 15% dell'energia della dieta, nell'adulto e nel bambino. Tale raccomandazione viene pertanto adottata anche dalla presente edizione dei LARN. Durante la gravidanza e l'allattamento viene raccomandato un incremento del 20% e del 30% rispettivamente.

▲ VITAMINA B12

Top

Con questo termine si comprende un gruppo di sostanze caratterizzate da un anello corrinico contenente un atomo di cobalto: le cobalamine. Le forme più note sono l'idrossicobalamina (naturale) e la cianocobalamina. Quest'ultima si forma durante i processi di estrazione, e rappresenta la forma commercialmente disponibile che, una volta introdotta, viene convertita nell'organismo in due forme metabolicamente attive: l'adenosilcobalamina e la metilcobalamina. La

prima partecipa a reazioni quali la conversione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA nel metabolismo dell'acido propionico che deriva dal catabolismo degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio o di certi amino acidi. La metilcobalamina è invece impegnata nel metabolismo del metile, e quindi nella sintesi della metionina dall'omocisteina e di altri composti metilati (Chanarin, 1979).

Per essere assorbita a livello dell'ileo la vitamina B₁₂ deve prima legarsi al fattore intrinseco, una glicoproteina secreta dalle cellule parietali dello stomaco. La percentuale di assorbimento varia con la dose ingerita, essendo di circa il 75% con una dose di 0,5 µg e di circa il 40% con una dose di 1 µg.

Circa 0,5 µg di vitamina B₁₂ vengono secreti ogni giorno con la bile, e di questi l'80% viene riassorbito.

La vitamina B₁₂ viene molto ben immagazzinata nell'organismo; la sua emivita è stata calcolata in 1-4 anni (*Commission of the European Communities*, 1993).

Fonti

alimentari

La vitamina B₁₂ può essere sintetizzata in natura solo da batteri, funghi e alghe. È presente, seppure in piccolissime quantità, in tutti gli alimenti di origine animale, per l'accumulo delle quantità sintetizzate dai batteri. Il fegato ne è particolarmente ricco. Gli alimenti vegetali non contengono vitamina B₁₂, salvo nel caso in cui siano stati contaminati da microrganismi. Non si dispone di dati specifici relativi al contenuto di vitamina B₁₂ nella dieta italiana, nè relativi allo stato di nutrizione per la vitamina B₁₂ della popolazione italiana.

Carenza

e

tossicità

La carenza di vitamina B₁₂ provoca disturbi a carico del sistema nervoso e della crisi ematica. La causa principale della deficienza di vitamina B₁₂ è certamente la riduzione dell'assorbimento, dovuta spesso alla distruzione delle cellule delle pareti dello stomaco da parte di autoanticorpi con conseguente diminuzione o mancanza di secrezione del fattore intrinseco. L'arresto della divisione cellulare osservato nella carenza di vitamina B₁₂ è dovuto alla impossibilità di utilizzare i cofattori del folato coinvolti nella sintesi di DNA ed RNA. L'anemia macrocitica megaloblastica, identica a quella da carenza in folati, è il segno clinico più visibile della deficienza. Tuttavia, i soggetti estremamente carenti hanno normali concentrazioni di emoglobina, con nessun aumento del volume globulare medio (Lindenbaum *et al.*, 1988). Le diete strettamente vegetariane sono ad alto rischio di deficienza in vitamina B₁₂. Stati di carenza possono essere osservati in persone anziane con dieta povera di alimenti di origine animale. Una dieta strettamente vegetariana della madre in gravidanza è pericolosa per il nascituro, specie se sarà in seguito allattato dalla madre e poi alimentato anch'esso con dieta vegetariana: i danni neurologici possono essere irreversibili (Kuhne *et al.*, 1991). Livelli di ingestione doppi o tripli di quelli normali non causano effetti dannosi, mentre quantità maggiori di 200 µg possono presentare rischi di tossicità.

Livelli

di

assunzione

raccomandati

Sulla base di studi per la valutazione dello stato di nutrizione per la vitamina B₁₂ (livelli plasmatici di vitamina, concentrazioni plasmatiche ed urinarie di acido metilmalonico, presenza di anemia macrocitica, tests psichiatrici) si è potuto stabilire un valore di 1 mg/die come valore medio di fabbisogno per l'adulto normale. Tale fabbisogno aumenta del 20% circa durante la gravidanza e del 50% durante l'allattamento. Considerando la variazione biologica individuale e il margine di sicurezza rappresentato dalla costituzione di una buona riserva corporea, si raccomanda, in accordo con le RDA americane e con i precedenti LARN, una quantità di 2 µg/die per l'adulto. Nelle donne vegetariane strette in stato di gravidanza e nei neonati carenti si consiglia un supplemento di vitamina B₁₂. In assenza di studi specifici, i valori raccomandati per i bambini sono basati su quelli degli adulti e proporzionati al dispendio energetico.

VITAMINA PP

Top

Con il termine vitamina PP (o niacina) vengono indicati sia l'acido nicotinico che la sua amide, la nicotinamide. Sotto forma di coenzimi (il nicotin adenin dinucleotide o NAD e il nicotin adenin dinucleotide fosfato o NADP) partecipano a numerose reazioni di ossidoriduzione, sia a livello dei processi catabolici sia di quelli anabolici, quali sintesi di acidi grassi e aminoacidi. La niacina può essere sintetizzata a partire dal triptofano, un aminoacido essenziale. Il fabbisogno di triptofano e di niacina viene quindi espresso globalmente come "Niacina Equivalenti" (Bender & Bender, 1986). Il rapporto di equivalenza è variabile in quanto è soggetto a molti fattori; si considera per convenzione che 60 mg di triptofano alimentare corrispondano ad 1 mg di niacina preformata (Horwitt *et al.*, 1956; Kelsay, 1969).

La niacina, introdotta nella dieta sotto forma dei coenzimi NAD e NADP, viene assorbita dopo idrolisi da parte degli enzimi intestinali, e in parte dopo deamidazione.

Fonti

alimentari

La vitamina PP è presente, oltre che nel lievito, negli alimenti di origine animale (carni), ed è sufficientemente stabile ai processi ai quali essi vengono sottoposti. Nei cereali la niacina è presente in gran parte sotto forma di un glicoside dell'acido nicotinico: la niacitina, che non è biologicamente disponibile. Non si dispone di dati specifici relativi al contenuto di vitamina PP nella dieta italiana o allo stato nutrizionale per la vitamina PP della popolazione. Considerando la quantità di proteine assunte con la dieta in Italia come negli altri Paesi Europei, si può prevedere, sulla base del contenuto medio di triptofano nelle proteine (circa 14 mg/g), che i Niacina Equivalenti apportati attraverso il triptofano siano più che sufficienti per coprire i bisogni.

Carenza

e

tossicità

Una insufficiente assunzione di niacina e triptofano porta nel tempo all'insorgenza di una malattia indicata con il termine di "pellagra", caratterizzata da lesioni a carico della cute (dermatite), dell'apparato digerente (diarree) e del sistema nervoso centrale (demenza). Tale malattia, un tempo molto diffusa anche in Italia, è ora limitata solo in quei Paesi dove anche l'apporto proteico è qualitativamente e quantitativamente insufficiente. Questo perchè il fabbisogno di niacina può essere almeno in parte coperto dal triptofano. Dosi elevate di acido nicotinico dell'ordine di 500 mg/die provocano danni al fegato, e dosi ancora più elevate (3-6 g/die) provocano vasodilatazione con conseguente ipotensione (Winter & Boyer, 1973).

Livelli

di

assunzione

raccomandati

È probabile che non vi sia un fabbisogno assoluto di niacina preformata nella dieta, poichè la sintesi endogena a partire dalla normale assunzione di triptofano è più che sufficiente per soddisfare le necessità. In tale senso l'acido nicotinico e la nicotinamide non sarebbero da considerare una vera e propria vitamina. Sulla base di studi di deplezione-replezione e misurando l'escrezione urinaria di N-metilnicotinamide, si è visto che 1,3 mg di Niacina Equivalenti per MJ di energia spesa sono sufficienti per raggiungere livelli adeguati di escrezione. Per tener conto della variabilità individuale, la Commissione Europea raccomanda l'assunzione di 1,6 mg/MJ che corrispondono a valori di circa 13 mg di Niacina Equivalenti nell'adulto medio che spende 2000 kcal e di circa 20 mg per 3000 kcal (Commission of the European Communities, 1993). Si adottano i valori raccomandati europei che non si discostano essenzialmente da quelli indicati dalla precedente edizione dei LARN.

VITAMINA A

L'attività biologica della vitamina A è attribuibile sia al retinolo e analoghi (detti retinoidi, fra i quali il retinale e l'acido retinoico) che a vari carotenoidi che possiedono attività provitaminica. Il retinolo è presente in natura solo nei tessuti animali sotto forma di retinil-esteri, mentre nei vegetali prevalgono i

carotenoidi. Questi sono largamente diffusi in natura, e fino ad oggi ne sono stati caratterizzati circa 600 tipi diversi raggruppabili in carotenoidi idrocarboniosi (caroteni) e loro derivati ossigenati (oxicarotenoidi o xantofille). Di queste 600 molecole solo il 10% circa possiederebbe un'attività provitaminica, e tra queste ultime il α -carotene è sicuramente il più diffuso ed attivo.

Già negli anni sessanta, un Comitato FAO/WHO (1967) aveva stabilito che i livelli di assunzione giornaliera di vitamina A fossero per convenzione indicati in termini di Retinolo-Equivalenti (RE), anche se è ancora possibile ritrovare l'attività vitaminica espressa come Unità Internazionali (IU). Le relazioni di equivalenza esistenti tra i diversi termini vengono così riassunte:

$1 \text{ RE} = 1 \text{ mg retinolo} = 6 \text{ mg } \alpha\text{-carotene} = 12 \text{ mg altri carotenoidi}.$

$1 \text{ IU} = 0,3 \text{ mg retinolo} = 1,8 \text{ mg } \alpha\text{-carotene} = 3,6 \text{ mg altri carotenoidi}.$

$1 \text{ RE} = 3,33 \text{ IU}$

Le diverse forme provitaminiche vengono assorbite, trasformate in retinolo ed esterificate a livello della mucosa intestinale. Gli esteri del retinolo (soprattutto il retinolo palmitato) vengono immagazzinati nel fegato, da dove verranno immessi in circolo, a seconda delle necessità, dopo idrolisi a retinolo libero. Il retinolo circola nel plasma legato ad una proteina trasportatrice (*Retinol Binding Protein* - RBP) dalla quale viene quindi liberato a livello dei tessuti che lo utilizzano. I livelli plasmatici di retinolo sono finemente regolati da un meccanismo omeostatico, e si mantengono perciò a valori pressochè costanti. Livelli plasmatici inferiori ai 20 mg/dl sono un indice di esaurimento delle riserve epatiche (FAO/WHO, 1988).

La vitamina A è indispensabile per il meccanismo della visione e per la differenziazione cellulare; di conseguenza è necessaria per la crescita, la riproduzione e l'integrità del sistema immunitario.

Carenza e tossicità

Un primo segno della carenza di vitamina A è dato dal diminuito adattamento alla luce di bassa intensità (cecità notturna). Stati più avanzati di carenza si manifestano con secchezza della congiuntiva e della cornea (xeroftalmia), e quindi con danni permanenti all'occhio che possono condurre alla cecità totale. Sintomi di tossicità acuta si verificano per apporti di 300 mg di vitamina A. Sono più frequenti i casi di tossicità cronica legati ad assunzione prolungata di dosi anche non così elevate ma superiori alle capacità di stoccaggio del fegato, sia attraverso un'eccessivo consumo di alimenti ricchi in vitamina A (ad esempio fegato di vari animali) che attraverso l'uso di supplementi vitaminici. Viene suggerito di non superare dose singole di 120 mg e di non superare assunzioni croniche di 9 mg/die nell'uomo adulto e 7,5 mg/die nella donna (Bauernfeind, 1980; Commission of the European Communities, 1993). Nella donna in stato di gravidanza, sarebbero a rischio ingestioni croniche superiori ai 6 mg/die, mentre consumi prolungati a 30 mg/die hanno quasi sicuramente un effetto teratogeno sul feto (Hathcock *et al.*, 1990). Di conseguenza, in gravidanza non vanno assunti supplementi di vitamina A se non dietro prescrizione medica. Tale supplementazione non deve in nessun caso superare i 6 mg/die (*Commission of the European Communities*, 1993). Il β carotene, invece, non causa ipervitaminosi A, perchè non può essere convertito a retinolo con sufficiente velocità.

Livelli di assunzione e fonti alimentari in Italia

Le maggiori concentrazioni di retinolo sono presenti nel fegato di animali sia marini che terrestri, e quindi anche nell'olio di fegato di pesce; un discreto contenuto di retinolo e di caroteni è presente nelle uova e nel latte; abbondanti quantità di carotenoidi sono invece presenti nei vegetali ad elevato contenuto di clorofilla e/o di pigmenti (soprattutto frutta e ortaggi di colore giallo-arancione). In Italia, come negli altri Paesi europei, la principale fonte di vitamina A è costituita dal retinolo preformato. Tuttavia, l'assunzione di carotenoidi è particolarmente elevata per via dell'elevato consumo di frutta e ortaggi, ed in particolare di pomodori. È stata stimata l'assunzione totale di α -carotene: 700 RE nel Sud Italia contro 500 RE nel Nord (Ferro-Luzzi *et al.*, 1994). Secondo i dati ottenuti dall'indagine sui consumi alimentari delle famiglie 1980-84, il consumo medio di vitamina A è di circa 1400 RE/die (Saba *et al.*, 1990). Negli anziani il consumo è inferiore (800 RE/die negli uomini e 600 RE/die nelle donne) e diminuisce con l'avanzare dell'età (Scaccini *et al.*, 1992). Nonostante ciò i livelli plasmatici di retinolo scendono raramente sotto i 20 μ g/dl (solo nel 6% dei soggetti anziani) (Maiani *et al.*, 1992).

Livelli di assunzione raccomandati

Considerando che in Italia, così come in Europa, non si riscontrano casi di carenza di vitamina A agli attuali livelli di ingestione, e considerando d'altro canto il rischio associato all'ingestione cronica di quantità anche non molto elevate di vitamina A, si propone di adeguarsi alle raccomandazioni CEE basate su rilevamenti di consumi in popolazioni utilizzate come campioni di riferimento (*Commission of the European Communities*, 1993). Nell'adulto, tali raccomandazioni corrispondono a quelle dei precedenti LARN.

Nel caso dei bambini nel primo anno di vita, le raccomandazioni sono basate sul contenuto di vitamina A nel latte materno, che porta ad un'assunzione di 350 RE/die. I livelli raccomandati nella donna che allatta vengono aumentati della stessa quantità (350 RE/die). Nel caso della gravidanza, considerando la necessità di una maggiore quantità di vitamina A per la crescita e il mantenimento del feto, per la costituzione delle sue riserve e per la crescita dei tessuti materni, si raccomanda un aumento dei livelli raccomandati di 100 RE/die, sufficienti per garantire adeguate riserve.

VITAMINA E

La vitamina E è presente in natura in otto forme, la più importante delle quali è l' α -tocoferolo; le altre forme (β , γ , δ tocoferolo) contribuiscono scarsamente alla quantità di vitamina E assunta con la dieta. A scopo nutrizionale, le quantità di vitamina E vengono espresse per lo più in Tocoferolo Equivalenti (TE), ma talvolta anche in Unità Internazionali (IU); dove

1 Tocoferolo Equivalente = 1 mg R-R-R α -tocoferolo = 1,5 IU

= 2 mg β -tocoferolo = 3 mg α -tocotrienolo = 10 mg γ -tocoferolo.

L'R-R-R α -tocoferolo (prima chiamato d- α -tocoferolo) è il composto naturale, dotato della maggiore attività biologica. Il composto sintetico racemico (prima chiamato dl- α -tocoferolo) è dotato di 3/4 dell'attività del composto naturale.

L'assorbimento dei tocoferoli avviene a livello dell'intestino tenue mediante un processo di diffusione passiva che richiede l'azione degli acidi biliari. L'efficienza dell'assorbimento dei tocoferoli e dei loro esteri varia dal 20 al 40%, a seconda delle condizioni fisiologiche e nutrizionali. Dalla mucosa intestinale i tocoferoli passano prima nella circolazione linfatica e poi in quella sistemica, dove sono veicolati dalle lipoproteine. Dalla circolazione periferica i tocoferoli sono captati dal fegato e dai tessuti extraepatici, dove vengono concentrati nelle strutture membranose delle cellule (mitocondri, microsomi, membrane plasmatiche e nucleari). I depositi quantitativamente più rilevanti sono rappresentati dal tessuto adiposo (150 μ g/g), dal muscolo (19 μ g/g) e dal fegato (13 μ g/g).

L'azione biologica della vitamina E è dovuta principalmente (e forse esclusivamente) alle sue proprietà antiossidanti: essa previene la propagazione dell'ossidazione degli acidi grassi poliinsaturi (PUFA), sequestrando i radicali perossilipidici. Questa sembra essere la funzione fondamentale della vitamina E nei tessuti animali ed in particolare nelle membrane cellulari, dove il tocoferolo si trova associato ai PUFA nei fosfolipidi.

Carenza e tossicità

Situazioni di carenza in vitamina E non si riscontrano in individui normali. Infatti la maggior parte delle diete ne contengono adeguate quantità. Di conseguenza, le sindromi da deficienza vitaminica sono state definite in individui con difetti metabolici. Bambini ed adulti incapaci di assorbire od utilizzare la vitamina E in modo adeguato possono sviluppare disordini neurologici caratteristici e progressivi che coinvolgono il sistema nervoso centrale e periferico, la retina ed i muscoli. I danni si sviluppano solo dopo diverso tempo, con livelli plasmatici di vitamina E estremamente bassi, cioè molto al di sotto di 0,5 mg/dl. La vitamina E è scarsamente tossica rispetto alle altre vitamine liposolubili. Poiché viene talvolta utilizzata sotto forma di supplementazione orale nella prevenzione di processi patologici nei quali sono implicati i radicali liberi, è stata testata la sua sicurezza d'uso. Si è visto che solo oltre i 2000 mg/die alcuni soggetti mostrano disturbi, soprattutto a livello intestinale (Bendich & Machlin, 1988).

Fonti alimentari, livelli di assunzione e stato nutrizionale in Italia

Sono particolarmente ricchi di tocoferoli i semi in generale, alcuni cereali, la frutta e gli oli vegetali, con

una distribuzione che è legata a variazioni intraspecifiche, ai diversi gradi di crescita, alla stagione, alle modalità di raccolta e lavorazione, ai tempi e modi di conservazione dell'alimento. Negli oli di semi di girasole e di oliva è presente la forma α , mentre nell'olio di soia si trova soprattutto la forma γ , che ha una attività biologica inferiore. Nelle margarine il contenuto e la quantità di vitamina E variano con il tipo di olio di origine. Data la loro natura chimica, i tocoferoli sono soggetti ad ossidazione ed alla formazione di forme chinoniche, di dimeri e di trimeri; queste reazioni sono accelerate dalla luce, dal calore, dalla presenza di alcali, ferro e rame, che sono catalizzatori delle reazioni ossidative. Tuttavia, la presenza di altri antiossidanti nello stesso alimento, come l'acido ascorbico, e/o di agenti chelanti, riduce le perdite ossidative. Le preparazioni domestiche, quali la bollitura, la frittura e la cottura al forno, comportano a volte perdite rilevanti, ma di difficile valutazione generale, data la molteplicità delle variabili interferenti. Si deve infine ricordare le perdite anche dell'80% del contenuto in vitamina E che si possono avere durante i processi di raffinazione, deodorazione, sbiancamento e idrogenazione degli oli (Bauernfeind, 1980; Holland *et al.*, 1992). Poiché segni clinici di carenza non sono riscontrabili, un indicatore dello stato di nutrizione per la vitamina E comunemente utilizzato è quello del livello plasmatico. Un valore inferiore a 0,5 mg/dl (valore al di sotto del quale aumenta la tendenza ad emolizzare degli eritrociti) è considerato segno di carenza. Questo indicatore è stato utilizzato in studi su popolazioni anziane. Maiani *et al.* (1990), in uno studio multicentrico, non hanno riscontrato stati di malnutrizione da vitamina E. Porrini *et al.* (1987), in uno studio su individui anziani non istituzionalizzati dell'Oltrepò Pavese, hanno trovato livelli plasmatici bassi nel 2,5-5% della popolazione e livelli marginali nel 10% della stessa popolazione.

Livelli di assunzione raccomandati

Il fabbisogno di vitamina E è strettamente legato all'apporto di altri nutrienti, ed in particolare di acidi grassi poliinsaturi (PUFA), e va quindi definito in rapporto ad essi. Di conseguenza, non è stato stabilito un fabbisogno minimo giornaliero. La discriminante primaria è la quantità di PUFA della dieta; altre discriminanti sono rappresentate dalle quantità di selenio e di amino-acidi solforati, che fanno parte del sistema di difesa antiossidativo enzimatico della glutatione perossidasi che coadiuva il tocoferolo nelle difese antiossidative. Poiché esiste un'alta variabilità individuale nell'assunzione di PUFA, risulta difficile stabilire delle raccomandazioni nutrizionali precise per la vitamina E. Accettando come adeguato un valore di 0,4 per il rapporto tocoferolo equivalenti/ g PUFA - secondo quanto riportato dalla *Commission of the European Communities* (1993) - e considerando che i consumi medi di PUFA nella popolazione italiana sono intorno ai 20 g (Saba *et al.*, 1991), si può suggerire in prima approssimazione un livello raccomandato intorno agli 8 mg/die per la popolazione media italiana. In ogni caso i valori non debbono scendere al di sotto di 3 e 4 mg/die, per donne e uomini rispettivamente (*Commission of the European Communities*, 1993).

VITAMINA D

Le due forme principali di vitamina D sono il colecalciferolo (vitamina D₃), che deriva dal colesterolo ed è sintetizzato dagli organismi animali, e l'ergocalciferolo (vitamina D₂), che deriva dall'ergosterolo ed è presente nei vegetali. Le due forme hanno circa la stessa attività nell'uomo, per cui normalmente si usa il termine vitamina D per indicare ambedue le forme. Per svolgere la sua attività biologica la vitamina D deve subire due idrossilazioni (Combs, 1992). Nel sangue la vitamina D è legata ad una proteina che la lega specificatamente (DBP) e la trasporta al fegato, dove avviene la prima idrossilazione a 25-idrossivitamina D (25-OH-D). La formazione di 25-OH-D non è sottoposta a regolazione stretta, per cui, in seguito all'assunzione di dosi elevate di vitamina D, i livelli circolanti di questo metabolita possono aumentare di centinaia di volte. La 25-OH-D viene poi trasportata dalla DBP ai tubuli renali prossimali dove viene convertita a 1,25 diidrossivitamina D (1,25-(OH)₂-D). I livelli circolanti di 1,25-(OH)₂-D non sono influenzati dallo stato vitaminico D, eccetto che in situazioni di severa deplezione. La sua sintesi è infatti strettamente regolata con un meccanismo a *feedback*, e dipende soprattutto dal fabbisogno di calcio e fosforo dell'organismo (Reichel *et al.*, 1989; Kumar, 1986). La 1,25-(OH)₂-D è la forma attiva della vitamina D. Le sue funzioni principali sono: la stimolazione dell'assorbimento del calcio e del fosforo a livello intestinale; la regolazione, in sinergia con l'ormone paratiroideo, dei livelli plasmatici di calcio; il mantenimento di una adeguata mineralizzazione dello scheletro (Combs, 1992, Miller *et al.*, 1984). Inoltre può essere direttamente coinvolta in un certo numero di processi non legati all'omeostasi del calcio e del fosforo (es: differenziamento cellulare, funzione neuromuscolare), mediante meccanismi non ancora chiariti. La vitamina D non è una vitamina in senso stretto, poiché il suo precursore, il 7-deidrocolesterolo, viene sintetizzato dall'organismo e convertito nella pelle a provitamina D per azione della luce solare (Webb & Holick, 1988). Questa sintesi dipende dallo spessore e dalla pigmentazione della pelle, dalla qualità ed intensità delle radiazioni UV (sono efficaci per la sintesi solo le radiazioni comprese tra 290 e 315 nm) e

soprattutto dalla superficie esposta e dalla durata dell'esposizione. La vitamina D può essere sintetizzata ed accumulata nei mesi estivi così da mantenere un adeguato livello circolante di 1,25-(OH)₂-D anche nei mesi invernali. Se la sintesi endogena risulta insufficiente (specifiche condizioni climatiche, abitudini di vita, età), è necessario un apporto di vitamina D con la dieta o con la supplementazione.

Carenza

e

tossicità

I segni precoci di carenza di vitamina D sono: diminuita concentrazione serica di calcio e fosforo (come risultato del diminuito assorbimento a livello intestinale), iperparatiroidismo secondario ed aumento dell'attività della fosfatasi alcalina nel siero. A questo stadio si possono avere convulsioni da ipocalcemia. Segni più tardivi sono: inadeguata mineralizzazione dello scheletro (rachitismo o osteomalacia), debolezza muscolare, dolori e deformazioni alle ossa (Combs, 1992). Segni di intossicazione acuta e cronica (nausea, diarrea, poliuria, perdita di peso, ipercalcemia, ipercalcinuria, nefrocalcinosi, ridotta funzione renale o calcificazione dei tessuti molli) sono stati evidenziati dopo somministrazione prolungata di 250-1250 µg/die di vitamina D (Anning *et al.*, 1948). I segni di intossicazione si manifestano per livelli circolanti di 25-OH-D superiori a 100 ng/ml. L'ipercalcemia è stata descritta occasionalmente in bambini ai quali venivano somministrate altissime dosi di vitamina D (15 mg ogni 6 mesi) come profilassi antirachitica (Markestadt *et al.*, 1987). Si consiglia in ogni caso di non superare il livello massimo di 50 µg/die (Commission of the European Community, 1993).

Livelli di assunzione e stato di nutrizione in vitamina D in Italia

Non sono state svolte indagini specifiche sui livelli di assunzione della vitamina D nella dieta italiana. Il contenuto in vitamina D degli alimenti viene generalmente espresso in peso, ma la vecchia Unità Internazionale (UI) è ancora in uso (1UI = 0,025 µg di vitamina D). Solo pochi alimenti, tutti di origine animale, contengono quantità significative di vitamina D. L'olio di fegato di merluzzo ne è ricchissimo (210 µg/100g), ma non viene abitualmente consumato. Tra i pesci, quelli grassi ne possono contenere fino a 25 µg/100g (salmone, aringa, ecc.), tra le carni solo il fegato ne contiene oltre il livello di tracce (0,5 µg/100g), tra i derivati del latte solo il burro (fino a 0,75 µg/100g) e i formaggi particolarmente grassi (fino a 0,5 µg/100g) (Holland *et al.*, 1991), mentre le uova ne contengono circa 1,75 µg/100g. I consumi medi di formaggi grassi (9 g/die), uova (24 g/die), frattaglie (6 g/die) e pesce (19 g/die) nella popolazione italiana (Saba, 1990) permettono di ipotizzare che il livello medio di assunzione della vitamina D sia intorno ai 2 µg/die. Quest'ipotesi viene supportata dai dati ottenuti sulla popolazione americana nella quale, nonostante la larga diffusione degli alimenti fortificati in vitamina D, risultano livelli medi di assunzione di 1,25 a 1,75 µg/die (USDA, 1983). La variabile più affidabile per determinare lo stato di nutrizione per la vitamina D è il livello di 25-OH-D nel plasma. Per valori di 25-OH-D compresi tra 10 e 40 ng/ml (Van den Berg *et al.*, 1991) non appaiono segni né di carenza né di tossicità. Gli individui che non si espongono alla luce solare possono presentare livelli di 6-8 ng/ml. È stato verificato che la concentrazione di 25-OH-D può invece raggiungere gli 80 ng/ml in soggetti adulti sani dopo prolungata esposizione al sole.

Livelli

di

assunzione

raccomandati

È difficile formulare delle raccomandazioni per la vitamina D per la popolazione adulta italiana, in quanto, tranne che in situazioni particolari, l'esposizione alla luce solare dovrebbe essere più che sufficiente a coprire le richieste dell'organismo. Tuttavia in tutti i gruppi di popolazione vi sono individui che non operano una sintesi adeguata (per insufficiente esposizione alla luce solare o per aumentati fabbisogni) e che quindi devono assumerne una certa quantità con la dieta. L'apporto di vitamina D da raccomandare è quello necessario a mantenere la concentrazione di 25-OH-D nell'intervallo ottimale di 10-40 ng/ml. Gli **adulti**, a meno che non siano costretti a rimanere in casa, non hanno necessità di assumere vitamina D con la dieta, purché sia sufficiente l'introduzione di calcio e di fosfato (Markestadt, 1991). Non ci sono informazioni sugli effetti dell'apporto alimentare di vitamina D sui livelli di 25-OH-D negli adulti, ma studi condotti su anziani hanno messo in evidenza che un apporto giornaliero di 10 µg/die porterebbe i livelli di 25-OH-D entro l'intervallo desiderato, anche quando la sintesi endogena è minima (Toss *et al.*, 1983). Nei **neonati** che non sono supplementati con vitamina D vi è un'alta incidenza di rachitismo. Da studi effettuati sui livelli di 25-OH-D in neonati fra 6 e 11 mesi risulta che l'apporto non dovrebbe essere inferiore a 10 µg/die (Commission of the European Community, 1993). Anche i bambini sono a rischio di carenza di vitamina D perché in questa fase della vita il calcio viene depositato rapidamente nelle ossa. Per i **bambini da 1 a 3 anni**, quindi, quando non si verifica una adeguata esposizione al sole, si consiglia un apporto di vitamina D non inferiore a 10 µg al giorno (Commission of the European Community, 1993). I **bambini con più di 3 anni** e gli **adolescenti**, che sono in una fase di rapido accrescimento dello scheletro, hanno una richiesta particolarmente elevata di vitamina D, che dovrebbero però riuscire a coprire con un'esposizione adeguata al sole. Nel caso di esposizione insufficiente, un'assunzione di 10-15 µg/die è comunque idonea a mantenere i livelli plasmatici ai valori desiderati (Commission of the European Community, 1993).

In **gravidanza e allattamento** aumenta il fabbisogno di vitamina D, per l'aumentata utilizzazione di calcio e fosfato nella mineralizzazione dello scheletro in crescita, sia nel feto che nel neonato. Numerosi studi hanno dimostrato che si possono avere stati carenziali a carico non solo della madre ma anche del nascituro per una insufficiente esposizione al sole, specialmente in inverno e nel terzo trimestre di gravidanza. Si raccomanda pertanto l'introduzione con la dieta di 10 µg al giorno (Cockburn *et al.*, 1980).

Gli **anziani** sono un gruppo a rischio di carenza di vitamina D, sia per mancanza di esposizione alla luce solare, sia per la diminuita capacità di sintesi endogena legata all'avanzare dell'età. Per mantenere un livello circolante di 25-OH-D pari a 10-20 ng/ml si consiglia loro, soprattutto se istituzionalizzati, l'introduzione di 10 µg al giorno (Toss *et al.*, 1983). Come si può dedurre dal paragrafo sulle fonti alimentari di vitamina D, per arrivare a livelli di 10 o più æg/die sarebbe necessario un consumo abbondante di pesce grasso e di uova. Sarà dunque difficile arrivare ai livelli raccomandati se non mediante fortificazione di alimenti (formule pediatriche, farine, latte) o supplementazione, nei gruppi di popolazione in cui la sintesi endogena non risulta sufficiente a coprire il fabbisogno (neonato e bambino fino ai tre anni, anziano e donna in gravidanza o allattamento). Negli altri gruppi di popolazione, per i quali buona parte del fabbisogno di vitamina D dovrebbe essere coperto da sintesi endogena, si indicano degli intervalli di raccomandazione, in accordo con quanto riportato dalla *Commission of the European Communities* (1993).

VITAMINA K

Vitamina K è il termine generale utilizzato per una serie di composti derivati dal 2-metil-1,4-naftochinone, tra cui i fillochinoni o vitamina K1 (che sono la forma prevalente nella dieta) e i menachinoni o vitamina K2. I fillochinoni sono infatti sintetizzati dalle piante verdi, mentre i menachinoni sono sintetizzati dai batteri e da alcuni attinomiceti. Nell'uomo, la vitamina K è il cofattore di una carbossilasi che catalizza la carbossilazione di specifici residui di acido glutammico presenti in alcune proteine per formare residui di acido µ-carbossigluttammico (Suttie, 1984; Shearer, 1990). Tra le proteine che subiscono questa reazione, le principali sono coinvolte nel processo di coagulazione del sangue (protrombina, fattore VII, fattore IX, fattore X ed altre quattro proteine recentemente identificate nel plasma) mentre l'osteocalcina è presente nella matrice ossea. La vitamina K viene assorbita rapidamente a livello dell'ileo prossimale e passa con i chilomicroni nella circolazione linfatica. Come per le altre vitamine liposolubili, l'assorbimento necessita di normali funzioni pancreatiche e biliari, ed è quindi favorito dalla presenza concomitante dei grassi. Di conseguenza, tutte le condizioni che determinano malassorbimento dei lipidi compromettono anche l'utilizzazione della vitamina presente nella dieta. La vitamina K viene immagazzinata solo in piccole quantità nell'organismo, poichè ha un *turnover* elevato (emivita di circa 17 ore) (Olson, 1994). L'apporto continuo con la dieta e l'assorbimento ad opera del colon sono quindi indispensabili. La sintesi della vitamina K avviene anche ad opera della flora microbica presente nel colon, ma l'entità dell'assorbimento a questo livello, e quindi il contributo della forma sintetizzata all'apporto di vitamina all'organismo non è ancora del tutto noto (Allison *et al.*, 1987). Studi effettuati su animali indicano che tale contributo sarebbe sufficiente a prevenire le malattie da carenza.

Carenza

e

tossicità

La deficienza di vitamina K determina una sindrome emorragica, a causa dell'inadeguata sintesi dei fattori della coagulazione del sangue. I segni clinici vanno da lievi ecchimosi ad emorragie anche fatali. I primi sintomi riguardano l'allungamento dei tempi di coagulazione e l'abbassamento del livello plasmatico di protrombina. Particolarmente a rischio di carenza sono i neonati, poichè hanno scorte ridotte di vitamina (il trasporto placentare della vitamina è limitato) e non hanno ancora sviluppato la microflora intestinale. Inoltre il latte umano non è una buona fonte di vitamina K (Greer, 1995). Dopo i primi 3-4 mesi di vita il rischio di carenza si riduce, tranne che in condizioni particolari, quali la presenza di patologie che determinano malassorbimento, l'utilizzo di antagonisti della vitamina K come nella terapia anticoagulante, il trattamento prolungato con antibiotici o una nutrizione parenterale inadeguata. Nell'adulto una carenza severa di vitamina K è raramente di origine alimentare, ed anche una terapia antibiotica non sembra in grado di influire sulla quota proveniente dalla sintesi batterica (Allison *et al.*, 1987). Il fillochinone e i menachinoni non possiedono tossicità anche se assunti in quantità elevate (Miller & Hayes, 1982). Il menadione invece può determinare anemia emolitica, iperbilirubinemia e ittero. Questa tuttavia non deve essere considerata una forma di ipervitaminosi K, ma l'effetto secondario di un composto non fisiologico.

Fonti alimentari, livelli di assunzione e stato di nutrizione

Non sono stati fatti studi specifici sull'assunzione di vitamina K, in Italia. Si sa comunque che ne sono ricchi gli ortaggi a foglia verde (spinaci, lattuga, broccoli, cavoli), mentre quantità meno rilevanti si trovano nei cereali, nei prodotti carnei e nei prodotti lattiero caseari (Olson, 1994). I dati sul contenuto di vitamina K negli alimenti sono limitati dalla difficoltà a quantificarne le diverse forme con adeguati metodi analitici.

Lo stato vitaminico K, può essere valutato dalla concentrazione o stato plasmatica di protrombina, del tempo di mediante determinazione coagulazione in condizioni standardizzate (tempo di protrombina) o dalla diminuzione di attività dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Attualmente si preferiscono metodi più sensibili, quali la valutazione delle K e concentrazioni ematiche di vitamina dell'escrezione urinaria di acido γ -carbossiglutammino (Sadowski *et al.*, 1988).

Livelli di assunzione raccomandati

Non è facile determinare il fabbisogno di vitamina K dal momento che risulta difficile indurre la carenza in soggetti sani. Inoltre, la difficoltà di valutare in modo affidabile lo stato della vitamina K, l'incertezza riguardo il contributo della quota proveniente dalla sintesi batterica e la mancanza di valori accurati circa la sua concentrazione negli alimenti rendono difficile la definizione di un apporto raccomandato per la popolazione. Un apporto di 1 μ per kg di peso corporeo al giorno appare adeguato, e sarebbe fornito da una normale dieta mista (Suttie *et al.*, 1988; Olson, 1987).