



Società
Italiana di
Pediatria

LE VITAMINE DI GRUPPO B:

TRA CARENZE E NUOVI BISOGNI

**COORDINATORE SCIENTIFICO:
Giovanni Corsello**

**AUTORI:
Giuseppe Banderali
Gianni Bona
Valeria Dipasquale
Claudio Romano
Silvia Savastio
Elena Scarpato
Annamaria Staiano
Alberto Villani**

Coordinatore editoriale: Raffaella Agosta

Redazione: Lucrezia Monterisi

Editore: Biomedica s.r.l. Via L. Temolo 4, 20126 Milano
Tel. 02/45498282 - Fax 02/45498199
e-mail: editoria@biomedica.net
www.biomedica.net

Stampa: Grafica Briantea, Usmate (MB)

Edizione: maggio 2017

Vietata la riproduzione integrale o parziale anche in fotocopie
Copyright Società Italiana di Pediatria

con il contributo
non condizionato di 

LE VITAMINE DI GRUPPO

TRA CARENZE E NUOVI BISOGNI

B

COORDINATORE SCIENTIFICO:
Giovanni Corsello

AUTORI:
Giuseppe Banderali, Gianni Bona, Valeria Dipasquale, Claudio Romano,
Silvia Savastio, Elena Scarpato, Annamaria Staiano, Alberto Villani

INDICE

Una corretta alimentazione nei primi anni di vita come presupposto per la salute anche in età adulta
Alberto Villani

3

Analizzare il ruolo nutrizionale e metabolico delle vitamine di gruppo B
Gianni Bona, Silvia Savastio

6

Definire gli apporti delle vitamine di gruppo B nelle varie fasce dell'età evolutiva
Giuseppe Banderali

14

L'impatto clinico della carenza di vitamine del gruppo B
Claudio Romano, Valeria Dipasquale, Elena Scarpato, Annamaria Staiano

27

Le vitamine del gruppo B: perché, quando e come somministrarle
Giovanni Corsello

37

Una corretta alimentazione nei primi anni di vita come presupposto per la salute anche in età adulta

Alberto Villani

Unità Operativa Complessa di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento Pediatria Universitaria Ospedaliera, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Sinossi

Negli ultimi anni, l'importanza dell'alimentazione nella salute dell'individuo ha acquistato sempre maggiore consistenza nella letteratura scientifica.

La pediatria italiana ha sempre considerato la nutrizione una branca fondamentale della medicina dell'età evolutiva e ha costituito per decenni una scuola di riferimento nel mondo.

Dopo un periodo di minore rilevanza della nutrizione negli ultimi 15-20 anni, in cui il mondo medico è stato molto più attratto dalle novità diagnostiche e terapeutiche in altre branche, la scienza dell'alimentazione ha rinvigorito la propria importanza acquisendo, in particolare nell'ultimo quinquennio, un ruolo di primissimo piano, come non mai nella storia recente.

L'EPIGENETICA E LA CARESTIA OLANDESE

Tra i progressi più significativi e che hanno determinato un cambiamento nelle conoscenze mediche, la valorizzazione dell'epigenetica ha modificato profondamente la consolidata acquisizione della staticità del patrimonio genetico di ogni individuo. L'epigenetica ha infatti conciliato le posizioni contrapposte di coloro che attribuivano poco o nullo valore all'ambiente e di chi considerava l'ambiente l'unico responsabile di ogni situazione.

È stato dimostrato che quello che per anni era stato considerato il DNA spazzatura (*junk DNA*), ovvero la quasi totalità del patrimonio genetico, svolge in realtà un ruolo determinante nel continuo rimodellamento delle caratteristiche genetiche di ogni individuo, grazie a un complesso sistema di attivazione/inibizione di potenzialità genetiche.

La carestia olandese (*Dutch famine*) si è rivelata un importante esperimento naturale, che ha dato straordinaria consistenza allo stretto legame tra le primissime fasi della vita e la salute in età adulta. Gli epidemiologi olandesi, autori di una serie di interessanti studi su questo fenomeno, hanno descritto una popolazione composta da 2.414 individui nati nel periodo della carestia olandese nel corso della seconda guerra mondiale (da novembre 1943 a febbraio 1947).

La carestia durante la gestazione ha determinato in tutti i soggetti studiati una intolleranza glucidica. I nati da madri esposte alla carestia nelle fasi iniziali della gravidanza hanno manifestato una maggiore incidenza di malattie coronariche, un alterato profilo lipidico, disturbi della coagulazione, obesità. Nelle donne è stato registrato un rischio aumentato di cancro del seno. Se la madre era stata interessata dalla carestia nel secondo trimestre di gravidanza, i soggetti hanno presentato malattie ostruttive dell'apparato respiratorio e microalbuminuria.

Questa particolare situazione storica ha dimostrato che la denutrizione della gestante ha importanti effetti sulla salute dell'individuo anche nelle fasi avanzate della vita (in età compresa tra 50 e 58 anni) e che gli effetti sono correlati al periodo della gravidanza in cui la gestante ha sperimentato la denutrizione. In particolare, la dieta della gestante è di primaria importanza nel primo trimestre.

La dieta materna nel periodo della gravidanza è quindi una possibile strategia nella prevenzione delle malattie croniche delle future generazioni.

Questo e molti altri studi hanno evidenziato gli effetti dell'alimentazione nelle prime fasi della vita, già da prima del concepimento, sulla salute dell'individuo per tutto il corso della vita.

IL RUOLO DEL PEDIATRA, LE NUOVE RESPONSABILITÀ

Grazie all'epigenetica, l'importanza del pediatra e della pediatria ha acquistato una rilevanza ancora maggiore.

Nelle prime fasi della vita è possibile "modellare" le potenzialità di ogni individuo agendo in una fase nella quale è ancora molto elevata la "plasticità cellulare", ovvero la capacità di tutte le cellule dell'organismo di regolare la propria funzionalità mediante un meccanismo di attivazione o di blocco di alcune attività/proprietà.

È possibile agire su questa modulazione favorendo stili alimentari e di vita che consentano di preservare l'organismo dalla malattia. Sono ormai numerosi gli studi che stanno dimostrando – nell'animale ma anche nell'uomo – che una corretta alimentazione è determinante per lo sviluppo armonico del sistema nervoso e dell'apparato respiratorio, in quanto ne favorisce l'efficienza funzionale e il persistere del benessere.

Come evidenziato dagli studi sugli effetti della carestia olandese, gli stati carenziali che si manifestano, anche per brevi periodi, in particolari fasi dello sviluppo dell'organismo (gestazione e primi anni di vita) producono "cambiamenti" genetici che si stabilizzano nelle cellule dei soggetti interessati e orientano la funzionalità cellulare per tutta la vita.

La responsabilità del pediatra si amplifica quindi ben oltre l'età evolutiva, proiettandosi a tutte le fasi della vita, anche quelle più avanzate dove la qualità di vita e lo stato di salute diventano naturalmente più fragili. Nelle prime età della vita, quindi, devono essere create le condizioni per abbattere la disabilità e ridurre la cronicità.

LA LEZIONE DI THEODOSIUS DOBZHANSKY

"Ciò che realmente i geni determinano sono gli spettri di reazioni presentate, rispetto all'intera gamma degli ambienti possibili, da individui con un numero maggiore o minore di geni simili. Il concetto di spettro di reazioni è importante e per certuni è curiosamente difficile da afferrare. L'eredità non è uno status, ma un processo. I caratteri genetici non sono preformati nelle cellule sessuali, ma emergono nel corso dello sviluppo, quando le potenzialità determinate dai geni si estrinsecano nel procedimento di sviluppo in determinati ambienti. Geni simili possono avere effetti diversi in ambienti dissimili, e così pure geni differenti in ambienti analoghi".

Questa frase, così moderna ed "epigenetica" è scritta nello splendido libro di Theodosius Dobzhansky "Diversità genetica e uguaglianza umana" (Einaudi, 1971) dove, oltre ad anticipare di quasi mezzo secolo quanto oggi nella scienza è così attuale, cioè la non staticità della genetica e la concreta possibilità di modulare lo sviluppo degli individui, ne vengono rappresentate le implicazioni sociali: se è possibile agire in maniera concreta sullo stato di salute presente e futuro, l'opportunità scientifica si trasforma in dovere etico e responsabilità morale.

CONCLUSIONI

La medicina anche negli ultimi anni ha vissuto enormi trasformazioni e ottenuto straordinari risultati grazie alle innovazioni tecnologiche.

Diverse branche della pediatria hanno sempre più affinato la specificità e molta attenzione è stata orientata verso patologie rare e complesse. Attenzione quindi a "prodotto finito": una pediatria della cronicità e della cura del danno strutturato.

L'epigenetica ha posto nuovamente al centro il bambino focalizzando l'attenzione sul progetto di salute, sulla prevenzione e non solo sulla cura degli esiti delle patologie. Una vera "rivoluzione", che apre nuovi interessanti scenari e in cui il pediatra conquista un ruolo fondamentale di imprenditore della salute della popolazione: i giusti investimenti (nutrizione, stili di vita) costruiranno il benessere dell'adulto e dell'anziano, con una migliore qualità di vita e meno disabilità.

Bibliografia

1. Dobzhansky T. Diversità genetica e uguaglianza umana. Einaudi editore, 1971.
2. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82(8):485-91.
3. Vaiserman A. Early-life origin of adult disease: evidence from natural experiments. *Exp Gerontol* 2011;46(2-3):189-92.
4. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005;20(3):345-52.
5. Ladd-Acosta C, Fallin MD. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics* 2016;8(2):271-83.
6. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41(6):158-76.
7. Groom A, Elliott HR, Embleton ND, Relton CL. Epigenetics and child health: basic principles. *Arch Dis Child* 2011;96(9):863-9.
8. Puumala SE, Hoyme HE. Epigenetics in pediatrics. *Pediatr Rev* 2015;36(1):14-21.
9. Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA. The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6(5):399-406.
10. Notterman DA, Mitchell C. Epigenetics and understanding the impact of social determinants of health. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(5):1227-40.
11. Wright R, Saul RA. Epigenetics and primary care. *Pediatrics* 2013;132(Suppl 3):S216-23.

Analizzare il ruolo nutrizionale e metabolico delle vitamine di gruppo B

Gianni Bona, Silvia Savastio

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Sinossi

Le vitamine del gruppo B sono componenti importanti di sistemi enzimatici (coenzimi) e sono coinvolte in differenti processi metabolici che permettono l'utilizzo di carboidrati, lipidi e proteine per ricavare energia. Svolgono molteplici funzioni, essenziali per l'uomo, e sono fondamentali per lo sviluppo di tutti gli organi e apparati, in particolare del sistema nervoso.

Il loro apporto con la dieta deve essere adeguato e la loro assunzione deve rispettare le quantità raccomandate e le necessità individuali.

Alcuni farmaci, il fumo e il consumo di alcol possono ridurre l'assorbimento o l'utilizzo da parte dell'organismo; una ridotta disponibilità può essere dovuta anche a un malassorbimento a livello gastrico o intestinale.

Una dieta carente in uno qualsiasi dei fattori del complesso B è spesso carente anche per quanto riguarda l'apporto di altre vitamine dello stesso gruppo: per questo motivo risulta più pratico supplementare la dieta con l'intero gruppo B.

INTRODUZIONE

Il complesso vitaminico B comprende un gruppo di vitamine idrosolubili che il corpo umano non è in grado di sintetizzare in modo autonomo in quantità sufficiente. Queste vitamine, quindi, devono essere assunte attraverso l'alimentazione. Inoltre, sono sostanze che l'organismo non è in grado di accumulare, a eccezione della vitamina B₁₂.

Una delle caratteristiche che accomuna quasi tutte le vitamine del gruppo B – con l'eccezione della B₂, B₃ e, parzialmente, B₁₂ – è la termolabilità: la cottura degli alimenti, cioè, riduce il contenuto vitaminico complessivo. Alcune vitamine del complesso B (B₂ e B₆) sono anche fotosensibili, quindi la loro presenza nei cibi dipende dall'esposizione di questi ultimi alla luce e dalla durata e/o dal metodo di conservazione. Inoltre, diversi tipi di farmaci (antimalarici, antitubercolari, inibitori di pompa e farmaci anticonvulsivanti) riducono la biodisponibilità delle vitamine di gruppo B e ne ostacolano l'utilizzo da parte dell'organismo. In generale, un'alimentazione ricca di cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi assicura una dose sufficiente della maggior parte di queste vitamine.

Le dosi giornaliere consigliate dai LARN (livelli di assunzione di riferimento dei nutrienti per la popolazione italiana) variano a seconda dell'età della persona o di particolari condizioni come gravidanza e allattamento (Tabella 1).

Le vitamine di gruppo B sono fondamentali per il normale funzionamento del sistema nervoso, il metabolismo glicidico, lipidico e delle proteine. Un loro deficit è generalmente associato a particolari situazioni di carenza proteico-energetica, malassorbimento, alcolismo cronico, uso prolungato di farmaci.

Tabella 1: LARN per le principali vitamine (fabbisogno medio: valori giornalieri).

		LARN PER LE VITAMINE: FABBISOGNO MEDIO (AR)								
		Vit C (mg)	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg)	Vit. B ₆ (mg)	Folati (µg)	Vit. B ₁₂ (µg)	Vit. A (µg)	Vit. D (µg)
BAMBINI-ADOLESCENTI										
	1-3 anni	25	0,3	0,4	5	0,4	110	0,7	200	10
	4-6 anni	30	0,4	0,5	6	0,5	140	0,9	250	10
	7-10 anni	45	0,6	0,7	9	0,7	210	1,3	350	10
Maschi	11-14 anni	65	0,9	1,1	13	1,0	290	1,8	400	10
	15-17 anni	75	1,0	1,3	14	1,1	320	2,0	500	10
Femmine	11-14 anni	55	0,8	1,0	13	1,0	290	1,8	400	10
	15-17 anni	60	0,9	1,1	14	1,1	320	2,0	400	10
ADULTI										
Maschi	18-29 anni	75	1,0	1,3	14	1,1	320	2,0	500	10
	30-59 anni	75	1,0	1,3	14	1,1	320	2,0	500	10
	60-74 anni	75	1,0	1,3	14	1,4	320	2,0	500	10
	≥75 anni	75	1,0	1,3	14	1,4	320	2,0	500	10
Femmine	18-29 anni	60	0,9	1,1	14	1,1	320	2,0	400	10
	30-59 anni	60	0,9	1,1	14	1,1	320	2,0	400	10
	60-74 anni	60	0,9	1,1	14	1,3	320	2,0	400	10
	≥75 anni	60	0,9	1,1	14	1,3	320	2,0	400	10
GRAVIDANZA		70	1,2	1,4	17	1,6	520	2,2	500	10
ALLATTAMENTO		90	1,2	1,5	17	1,7	450	2,4	800	10

CARATTERISTICHE DELLE VITAMINE DI GRUPPO B

Vitamina B₁ o tiamina

È particolarmente importante per il sistema nervoso centrale e periferico, contribuisce al metabolismo dei carboidrati, essendo un cofattore nella glicolisi e nel processo ossidativo dei carboidrati. La tiamina è necessaria per la sintesi dell'acetilcolina; ha una funzione neuromodulatoria ed è importante per la sintesi degli acidi grassi, degli acidi nucleici e degli aminoacidi.

Una sua carenza determina problemi metabolici e compromette la conduzione degli impulsi nervosi. Una carenza cronica importante di tiamina, nota come beri-beri, provoca alterazioni del sistema nervoso, dell'apparato cardiovascolare e di quello gastroenterico. Un deficit acuto, provocato dall'uso di alcol o droghe, determina lesioni al sistema nervoso centrale, in particolare una encefalopatia nota come sindrome di Wernicke. Una quantità insufficiente di questa vitamina, inoltre, può causare stanchezza, irritabilità, inappetenza e disturbi di memoria.

La tiamina è presente in molti alimenti: in particolare latte, cereali integrali, germe di grano, lievito di birra, crusca, semi e legumi, polline e pappa reale, soia, mandorle, noci, uova e frutta.

Vitamina B₂ o riboflavina

Agisce come attivatore enzimatico ed è necessaria per numerose reazioni di ossidoriduzione, in particolare per la conversione della piridossina in piridossal-fosfato, per l'ossidazione di aminoacidi e acidi grassi, per il trasporto di elettroni nella catena respiratoria.

Una carenza di riboflavina può portare a uno stato carenziale di altre vitamine del complesso B. A livello macroscopico si rileva l'arresto della crescita, lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio con cheiliti, glossite, aftosi, fotofobia, congiuntivite ed eczemi. Il deficit del trasportatore della riboflavina è una grave malattia autosomica recessiva che determina neuropatia motoria e sensoriale; si manifesta precocemente e determina morte nella prima infanzia.

Questa vitamina è contenuta nel latte, nel fegato, nelle uova, nel lievito di birra, nei vegetali a foglia verde.

Vitamina B₃ o niacina o vitamina PP

Contribuisce al metabolismo di grassi, carboidrati e proteine, aiuta il sistema nervoso nelle sue funzioni, migliora la circolazione e riduce il colesterolo nel sangue.

Le forme biologicamente attive della niacina sono la nicotinammide-adenin-dinucleotide (NAD) e la nicotinamide-adenin-dinucleotide-fosfato (NADP), che agiscono come coenzimi di molte ossidoreduttasi e intervengono nella maggior parte delle reazioni di trasferimento di elettroni e H⁺ nel metabolismo dei glucidi, degli acidi grassi e degli aminoacidi.

La niacina può essere sintetizzata a partire dal triptofano. Il latte e le uova, che contengono poca niacina, sono alimenti in grado di prevenire la pellagra, in quanto ricchi di triptofano.

La sua carenza provoca pellagra, caratterizzata da dermatite, diarrea e alterazioni del sistema nervoso centrale (depressione, insonnia, disorientamento e delirio). Questa malattia è presente solo nei paesi in cui il mais, povero di triptofano, costituisce l'alimento principale.

La niacina si trova nella carne rossa, nella carne di pollo, nel salmone, nei cereali integrali, nei semi, nei legumi, nel lievito di birra, nelle verdure e nella frutta.

Vitamina B₅ o acido pantotenico

È il precursore del coenzima A, che contribuisce alla funzione cellulare neuronale, alla sintesi del colesterolo, degli aminoacidi, dei fosfolipidi e degli acidi grassi; è inoltre coinvolto nella sintesi dei neurotrasmettitori e degli ormoni steroidei.

Data la sua ampia diffusione in natura, gli stati carenziali di vitamina B5 sono rari e sono legati a gravi stati di denutrizione. La carenza di questa vitamina si può manifestare con diarrea, dermatite, parestesie.

La vitamina B5 si trova in diversi alimenti di origine animale o vegetale, in particolare in alcuni tipi di pesce, nelle uova, nei cereali, nei legumi, nei broccoli e nei cavoli, nella pappa reale, nel lievito di birra e nel grano saraceno.

Vitamina B₆ o piridossina

È un cofattore nel ciclo dei folati e nella sintesi di neurotrasmettitori quali dopamina, serotonina, GABA, noradrenalina e melatonina.

Una sua carenza può portare a una ridotta produzione di questi neurotrasmettitori e, di conseguenza, a disordini del sonno e del comportamento, declino cognitivo, neurite periferica, disturbi cardiovascolari, anemia e dermatite.

Nei casi di lattanti con crisi convulsiva che non si risolve, in assenza di altre cause identificabili bisogna sospettare un deficit di vitamina B6 e provare a somministrare 100 mg di piridossina.

Questa vitamina è presente in diversi alimenti di origine animale e vegetale, in particolare nei cereali, nelle banane, nell'avocado, nelle nocciole, nel lievito di birra e nelle patate.

Vitamina B₇ o biotina

Agisce come coenzima per alcune carbossilasi, coinvolte nel metabolismo energetico, nella sintesi degli acidi grassi e nel catabolismo degli aminoacidi. Inoltre, ha un ruolo nel metabolismo glicidico.

Una carenza primaria di biotina è rara: si può verificare in caso di nutrizione parenterale o di ingestione di grandi quantità di avidina, antagonista della biotina, che si trova nell'uovo crudo. Un suo deficit può determinare eczema, alterazione del tono dell'umore, deficit immunitari.

Si trova in alimenti di origine animale come carne e uova, e vegetale come avena, cavoli, funghi, legumi, riso integrale, lievito di birra.

Vitamina B₉ o acido folico e vitamina B₁₂ o cobalamina

Sono forse le più note e studiate vitamine del gruppo B.

L'acido folico è una vitamina idrosolubile necessaria per reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, per il metabolismo dell'omocisteina e per altre importanti reazioni di divisione cellulare in caso di crescita rapida.

Negli ultimi decenni, l'acido folico è stato riconosciuto come essenziale nella prevenzione di malformazioni congenite, in particolare a carico del tubo neurale, che si possono sviluppare nelle prime fasi dello sviluppo embrionale.

Non viene prodotto dall'organismo ma deve essere assunto con il cibo; si trova in abbondanza in alcuni alimenti come le verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), i legumi, i cereali, la frutta (in particolare arance, limoni, kiwi e fragole) e il fegato. Il processo di cottura, però, distrugge la maggior parte dell'acido folico presente negli alimenti.

La causa più comune di deficit di acido folico è dietetica, ma una riduzione dell'assorbimento di questa vitamina, e un conseguente aumento del fabbisogno, possono derivare anche dall'assunzione di alcuni farmaci (barbiturici, estroprogestinici), da un elevato consumo di alcol, da malattie che causano malassorbimento (celiachia) o da alcune specifiche mutazioni di geni coinvolti nel metabolismo dei folati. La quantità di acido folico immagazzinata nell'organismo è minima (5-10 mg) e, in caso di dieta carente di questa vitamina, si può sviluppare un deficit con complicanze in 4-5 mesi.

La dose giornaliera consigliata (RDA) per una corretta assunzione della vitamina varia da 50-200 µg/die nei lattanti e negli adolescenti a 400 µg/die negli adulti. Spesso queste dosi raccomandate non sono raggiunte nella popolazione in generale, per una scarsa propensione alle diete vegetariane, per l'assunzione di cibi conservati e per i metodi di cottura impiegati.

La vitamina B₁₂ contribuisce alla sintesi del DNA e dell'emoglobina ed è fondamentale per tenere nei limiti corretti l'omocisteina, tossica a livello endoteliale.

Per le persone onnivore è difficile avere una carenza di vitamina B₁₂, tranne nel caso delle persone anziane; se si segue una dieta vegana, invece, è consigliata l'integrazione attraverso alimenti fortificati o veri e propri integratori.

La carenza di questa vitamina, infatti, non deve essere sottovalutata, dato che può portare a danni neurologici permanenti.

Nello stomaco, l'ambiente acido e la pepsina staccano la cobalamina dalle proteine alle quali è legata; questa poi si lega al fattore R, secreto nella saliva. Nel duodeno, l'azione delle proteasi provenienti dal pancreas determina la degradazione del fattore R e la cobalamina si lega al fattore intrinseco, rilasciato dalle cellule parietali dello stomaco. Il complesso vitamina-fattore intrinseco viene riconosciuto da uno specifico recettore situato sugli enterociti dell'ileo che, tramite un processo di endocitosi, ne permette il trasporto all'interno della cellula e poi nel sangue. Durante questo processo, la cobalamina si stacca dal fattore intrinseco e, una volta all'esterno, viene legata da due proteine di trasporto (transcobalamina I e II) che la portano ai tessuti.

Un deficit di vitamina B₁₂ può determinare anemia megaloblastica, stanchezza e perdita della memoria, disturbi a livello cognitivo e accumulo di un aminoacido, l'omocisteina, sia a livello vascolare sia a livello

nervoso, con aumento del rischio di insorgenza di disturbi cardiaci, ictus e trombosi vascolare. Le cause possono essere molte: carenze dietetiche, carenza di pepsina a livello dello stomaco o delle proteasi pancreatiche, di fattore intrinseco a livello gastrico o patologie enteriche che coinvolgono i recettori cobalamina-fattore intrinseco.

Gli alimenti che contengono vitamina B₁₂ sono soprattutto di origine animale, in particolar modo la carne. Il fegato di ovino ne contiene la maggiore quantità; seguono altri tipi di carne come il vitello, il pollo, il tacchino, ma anche prodotti ittici come lo sgombrò, il salmone, il polpo, e mitili come cozze e ostriche. Altri alimenti che contengono cobalamina, sebbene in concentrazioni molto più basse rispetto alla carne, sono le uova (di gallina, di oca, di anatra) e i formaggi (parmigiano, caciotta, mozzarella).

Una dieta equilibrata normalmente fornisce 5-7 µg/die di cobalamina. Per gli adulti l'introduzione raccomandata è di 2 µg/die e di 2,6 µg/die in gravidanza; nei bambini il dosaggio raccomandato varia da 0,7 µg/die nel lattante a 2 µg/die durante l'adolescenza.

Livelli ematici superiori a 221 pmol/L (>300 ng/L o pg/ml) sono considerati nella norma, mentre livelli tra 148-221 pmol/L (200-300 pg/ml) sono borderline e valori inferiori a 148 pmol/L (<200 pg/ml) sono deficitari. L'organismo è in grado di immagazzinare grandi quantità di vitamina B₁₂ (2-5 mg); in caso di carenza, segni clinici di deficit si manifestano dopo 2-3 anni.

Valori di cobalamina tra 900-950 ng/L (664-701 pmol/L) sono ai limiti superiori e potrebbero essere correlati a patologie sottostanti: malattie epatiche, renali, infiammatorie croniche, tumori.

Un deficit di micronutrienti come vitamina B₁₂ e folati è spesso associato a malnutrizione proteica, in particolar modo presente nei paesi in via di sviluppo.

Livelli di vitamina B₁₂ e acido folico: dati di letteratura

Un recente studio canadese ha evidenziato che il 5% della popolazione dei paesi in via di sviluppo è carente in vitamina B₁₂ e l'1% ha uno stato metabolico combinato di deficit di vitamina B e di aumento dell'omocisteinemia. Dati di letteratura indicano che uno stato di obesità è correlato a un deficit di vitamina B₁₂ e folati e che la supplementazione con vitamina B₁₂ sembra un intervento efficace nella riduzione dell'iperomocisteinemia.

Studi condotti su soggetti adulti hanno evidenziato una correlazione inversa tra BMI (*body mass index*, indice di massa corporea) e livelli di vitamina B₁₂ a indicare come ad un aumento di BMI corrisponda una riduzione in livelli di vitamina B₁₂. Inoltre nei soggetti adulti obesi, soprattutto se ipertesi, si assiste ad un aumento dei livelli di omocisteina quando paragonati a controlli normopeso. Gli studi condotti in età pediatrica sono pochi. Nei paesi in via di sviluppo è diffuso un deficit di vitamina B₁₂ e di acido folico anche nei bambini e una supplementazione con vitamina B₁₂ avrebbe un effetto positivo sull'incremento del peso e della statura nei soggetti sottopeso. Manion et al. hanno evidenziato che nei bambini tra 9 e 13 anni bassi livelli di vitamina B₁₂ sono associati a valori aumentati di omocisteina.

In un recente studio messicano su una popolazione pediatrica, i livelli di acido folico e cianocobalamina sono risultati inversamente correlati con il BMI, e concentrazioni più elevate di vitamina B₁₂ sono state associate a un rischio ridotto di obesità; questi micronutrienti, quindi, potrebbero giocare un ruolo nell'adipogenesi e nel rischio di obesità in età pediatrica.

Recentemente si sta indagando anche l'associazione tra acido folico e malattie infiammatorie del sistema respiratorio, in presenza o meno di atopia. Nello studio NHANES, in soggetti adulti e bambini, i livelli di acido folico sono risultati inversamente correlati con i livelli totali di IgE: il rischio di IgE totali elevate, atopia e *wheezing* si riduceva con l'aumentare dei livelli di questa vitamina. In età pediatrica, i valori di acido folico sono risultati più bassi nei soggetti asmatici atopici rispetto ai soggetti non atopici e ai controlli.

Uno studio di supplementazione con acido folico e vitamina B₁₂, randomizzato in doppio cieco, effettuato

in India su una popolazione pediatrica, non ha indicato una riduzione della frequenza di episodi infettivi delle basse vie respiratorie o gastrointestinali (diarrea prolungata), anche se si sono evidenziati effetti immunomodulatori della vitamina B₁₂. In particolare, il deficit di cobalamina è stato associato a una ridotta percentuale di cellule T regolatorie e una sua supplementazione a una riduzione di citochine pro infiammatorie, suggerendo un ruolo nell'atopia e nelle malattie infiammatorie.

Livelli di vitamina B₁₂, omocisteina e acido folico nella popolazione novarese: dati preliminari

A Novara è stato realizzato uno studio relativo ai livelli di vitamina B₁₂, omocisteina e acido folico in 109 bambini, 94 prepuberi e 15 puberi, di età media 8,2±3,1 anni. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi: 39 erano obesi (OB), 33 con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) atopici e 37 erano controlli sani (CS).

È stato riscontrato un deficit di vitamina B₁₂ in un singolo paziente con IRR; valori borderline sono stati rilevati in 10 bambini (6 OB, 3 IRR, 1 CS). I livelli di omocisteina sono risultati elevati (>13,9 nmol/ml) in 8 OB e in 6 bambini con IRR. Non è stato individuato alcun deficit di acido folico.

I soggetti obesi presentavano livelli di omocisteina superiori (11,7±4,7 nmol/ml; p<0,01) e di vitamina B₁₂ ridotti (537,7±162,5 pg/ml; p<0,05) rispetto ai bambini con IRR (rispettivamente, 9±3,9 nmol/ml; 608,7±177,7 pg/ml), oltre a valori ridotti di IgE totali (p<0,0001). Inoltre, il gruppo OB presentava livelli più bassi di vitamina B₁₂ e di acido folico e valori più elevati di omocisteina rispetto ai CS (acido folico: 10±3,2 vs 12,2±4,4 ng/ml; omocisteina: 11,7±4,7 vs 10,4±4,3 nmol/ml; p<0,05). I bambini con IRR presentavano valori più elevati di IgE totali (p<0,0001) e livelli più bassi di acido folico quando comparati ai CS (9,3±3,8 vs 12,2±4,4 ng/ml; p<0,001).

Inoltre, i livelli di omocisteina correlano in maniera inversa con la vitamina B₁₂ in tutti i soggetti (r:-0,189; p<0,05). È presente anche una significativa correlazione inversa tra acido folico e IgE totali (r:-0,189; p<0,05) e omocisteinemia (r:-0,226; p<0,01).

In conclusione, i bambini obesi e atopici con IRR mostrano alterazioni dei livelli di vitamina B₁₂, acido folico e omocisteinemia che potrebbero favorire lo stress ossidativo, lo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardiovascolari o aumentare la risposta allergica.

A supporto di questi dati preliminari, sarebbe utile un ampliamento della casistica, per i necessari interventi di supplementazione.

CONCLUSIONI

Il complesso vitaminico B comprende un gruppo di vitamine che l'organismo non è in grado di sintetizzare e che quindi devono essere assunte attraverso l'alimentazione.

Una dieta ricca di carne, cereali integrali, verdure a foglia verde, semi oleosi, frutta secca e legumi assicura una dose sufficiente della maggior parte di queste vitamine. Le dosi giornaliere consigliate dai LARN (livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana) variano a seconda dell'età o di particolari condizioni cliniche.

Il complesso vitaminico B partecipa a importanti reazioni enzimatiche necessarie per differenti processi metabolici, in grado di produrre energia, partecipare allo sviluppo cellulare e alla modulazione del sistema nervoso.

In particolare, una carenza di vitamina B1 e B3 determina alterazioni del sistema nervoso centrale.

Le vitamine B5 (acido pantotenico), B3 (niacina) e B7 (biotina) agiscono come coenzimi per alcune carbossilasi, coinvolte nel metabolismo energetico, nella sintesi degli acidi grassi e nel catabolismo degli aminoacidi.

La vitamina B6 o piridossina è un cofattore nel ciclo dei folati e nella sintesi di neurotrasmettitori come la dopamina, la serotonina, il GABA, la noradrenalina e la melatonina. Una sua carenza è rara e determina

anemia, alterazione del comportamento, declino cognitivo, neurite periferica e dermatite.

Le vitamine B9 o acido folico e B₁₂ o cobalamina sono le vitamine di gruppo B più note e studiate.

L'acido folico è una vitamina idrosolubile necessaria per reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, per il metabolismo dell'omocisteina e per altre importanti reazioni di divisione cellulare in caso di crescita rapida. Negli ultimi decenni, l'acido folico è stato riconosciuto come essenziale nella prevenzione delle malformazioni congenite del tubo neurale.

La vitamina B₁₂ contribuisce alla sintesi del DNA e dell'emoglobina ed è fondamentale per mantenere livelli normali di omocisteina, che è tossica a livello endoteliale. Tranne il caso degli anziani, la carenza di questa vitamina è rara nelle persone onnivore; al contrario, ai vegani è consigliata l'integrazione o attraverso alimenti fortificati o integratori. La carenza di questa vitamina, infatti, non deve essere sottovalutata, in quanto può provocare danni neurologici permanenti, anemia megaloblastica, disturbi cognitivi e accumulo di omocisteina, che aumenta il rischio di attacchi cardiaci, ictus e trombosi vascolare.

Le caratteristiche delle diverse vitamine del complesso B sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2: *Intake* alimentare, funzioni e sintomi di carenza delle vitamine di gruppo B.

Vitamine	Intake alimentare	Funzioni	Sintomi di carenza
B ₁ – tiamina	Cereali integrali, germe di grano, lievito di birra, crusca, semi e legumi, pappa reale, soia, mandorle, noci, latte, carne	Agisce in decarbossilazioni ossidative	– Lieve carenza: astenia, disturbi gastrointestinali – Grave carenza: beri beri, encefalopatia di Wernicke
B ₂ – riboflavina	Latte, fegato, uova, lievito di birra, vegetali a foglia verde	È un costituente delle flavoproteine, enzimi importanti nelle reazioni di trasferimento dell'idrogeno; partecipa al metabolismo degli aminoacidi, degli acidi grassi, dei carboidrati	Arresto della crescita, lesioni delle mucose e dell'epitelio dell'occhio (cheilite, aftosi, fotofobia, bruciore agli occhi, eczemi)
B ₃ – niacina	Carne, pesce, cereali integrali, semi, legumi, lievito di birra, verdure e frutta	È un cofattore di sistemi di deidrogenasi	Pellagra
B ₅ – acido pantotenico	Pesce, uova, cereali, legumi, broccoli, cavoli, pappa reale, lievito di birra, grano saraceno	È un precursore del coenzima A	Diarrea, dermatite, parestesie
B ₆ – piridossina	Cereali, banane, avocado, nocciole, lievito di birra e patate	È un costituente dei coenzimi per decarbossilazione e metabolismo degli acidi grassi	Anemia, alterazione del comportamento, convulsioni
B ₇ – biotina	Carne, uova, avena, cavoli, funghi, legumi, riso integrale, lievito di birra	È un coenzima per alcune carbossilasi	Eczema, alterazione del tono dell'umore
B ₉ – acido folico	Verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), legumi, cereali, arance (e succo), limoni, kiwi, fragole, fegato	Partecipa a reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA	Malformazioni neonatali, anemia megaloblastica
B ₁₂ – cobalamina	Carne, pesce, uova, formaggi	Partecipa alla sintesi del DNA e dell'emoglobina, al metabolismo dell'omocisteina	Anemia megaloblastica, stanchezza e perdita della memoria, disturbi cognitivi, accumulo di omocisteina

Recentemente, in ambito pediatrico, si sta studiando il deficit di acido folico e vitamina B₁₂ in diverse popolazioni a rischio, come i bambini obesi o con malattie infiammatorie croniche.

Dai dati preliminari di uno studio condotto sui livelli di vitamina B₁₂, acido folico e omocisteina nella popolazione novarese emerge che i bambini obesi e atopici con infezioni respiratorie ricorrenti mostrano alterazioni dei livelli di queste sostanze che potrebbero favorire lo stress ossidativo, lo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardiovascolari e aumentare la risposta allergica.

Bibliografia

1. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev* 2009;67(1):S69-72.
2. Economou EV, Malamitsi-Puchner AV, Pitsavos CP, et al. Low-grade systemic inflammation profile, unrelated to homocysteinemia, in obese children. *Mediators Inflamm* 2005;2005(6):337-42.
3. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):1253-9.e2.
4. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, et al. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(9):933-6.
5. MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1079-87.
6. Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(5):495-502.
7. Farres MN, Shahin RY, Melek NA, et al. Study of folate status among Egyptian asthmatics. *Intern Med* 2011;50(3):205-11.
8. Vayá A, Rivera L, Hernández-Mijares A, et al. Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;52(1):49-56.
9. Baltaci D, Kutlucan A, Turker Y, et al. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study. *Med Glas (Zenica)* 2013;10(2):203-10.
10. Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian Heart J* 2009;61(2):156-9.
11. Strand TA, Taneja S, Kumar T, et al. Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;135(4):e918-26.
12. Boran P, Yildirim S, Karakoc-Aydiner E, et al. Vitamin B12 deficiency among asymptomatic healthy infants: its impact on the immune system. *Minerva Pediatr* 2016 Jan 13. [Epub ahead of print]
13. Lin JH, Matsui W, Aloe C, et al. Relationships between folate and inflammatory features of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):918-20.
14. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J Nutr* 2014;144(12):2027-33.
15. Ho M, Halim JH, Gow ML, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients* 2014;6(12):5611-8.
16. Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Adv Nutr* 2016;7(5):879-88.
17. Swaminathan S, Thomas T, Kurpad AV. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):295-306.
18. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1799-810.
19. Yang Y, Sauve AA. NAD(+) metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. *Biochim Biophys Acta* 2016;1864(12):1787-800.
20. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
21. Savastio S, Donis M, Grasso N, et al. Vitamin B12, folate and homocysteine status in obese and atopic children: a preliminary. *Min Ped* in press.

Definire gli apporti delle vitamine di gruppo B nelle varie fasce dell'età evolutiva

Giuseppe Banderali

Struttura Complessa Pediatria, Neonatologia e Patologia Neonatale, Ospedale San Paolo, Polo universitario, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Sinossi

Le quantità delle diverse vitamine di gruppo B assunte nel corso dell'età evolutiva variano con la fascia di età. Nei lattanti fino a 6 mesi queste vitamine vengono introdotte attraverso il latte, quindi il loro apporto dipende dalla quantità contenuta nel latte (il riferimento è il latte materno). Dopo i 6 mesi, invece, l'apporto delle vitamine del complesso B dipende dagli alimenti introdotti con la dieta e i livelli di assunzione di riferimento (LARN) vengono determinati attraverso opportuni modelli di estrapolazione da altri stadi della vita, che prevedono correzioni per variabili definite, come il peso corporeo ed i fattori di crescita.

Nel caso degli adolescenti (15-17 anni) i livelli di assunzione di riferimento sono in generale sovrapponibili a quelli degli adulti, in quanto le differenze non sono significative.

Per definire i LARN si utilizzano diversi parametri.

Per la fascia di età 6-12 mesi si indica l'assunzione adeguata (AI), che definisce l'apporto ritenuto adeguato a soddisfare i fabbisogni della popolazione.

Per le altre fasce d'età vengono utilizzati altri due parametri:

- l'assunzione raccomandata per la popolazione (PRI), cioè il livello di assunzione della vitamina sufficiente a soddisfare il fabbisogno del 97,5% dei soggetti sani nella specifica fascia d'età;
- il fabbisogno medio (AR), cioè il livello di assunzione della vitamina sufficiente a soddisfare i fabbisogni del 50% di soggetti sani nella specifica fascia d'età.

In questo capitolo vengono indicati i livelli di assunzione di riferimento per le fasce di età dei lattanti (0-12 mesi), dei bambini e degli adolescenti (1-17 anni) per ciascuna delle vitamine di gruppo B.

Gli apporti delle vitamine di gruppo B differiscono nelle varie fasce dell'età evolutiva (1).

Nei primi 6 mesi di vita gli apporti dipendono dal contenuto del latte assunto, prendendo come riferimento il latte materno.

Per il bambino allattato al seno, il contenuto nel latte materno di alcune vitamine del complesso B – come la niacina, la cobalamina, la piridossina e l'acido pantotenico – è relativo all'assunzione materna di tali micronutrienti attraverso alimenti o supplementi (2-5), mentre per quanto riguarda la tiamina l'*intake* materno non influisce significativamente sulla concentrazione nel latte, tranne nel caso di donne con deficit vitaminico (6).

La concentrazione di folati nel latte materno riflette solo in minima parte l'*intake* dietetico e lo stato vitaminico materno, per effetto della presenza di proteine leganti i folati nella ghiandola mammaria: queste proteine, facilitando l'*uptake* di folati dalla circolazione, fanno sì che la concentrazione nel latte materno risulti 5-10 volte superiore a quella plasmatica (7).

Considerando il latte materno un alimento dinamico, è stato dimostrato che la concentrazione di alcune vitamine di gruppo B è soggetta a fluttuazioni in determinati periodi dopo la nascita: per esempio, la concentrazione di piridossina nel latte materno risulta più bassa nelle prime 2 settimane dalla nascita per poi aumentare progressivamente (4); anche il contenuto di tiamina è più basso nel colostro e nel latte di transizione rispetto al latte maturo (6), mentre la concentrazione di cobalamina tende invece a ridursi progressivamente durante il periodo di allattamento (3).

Dopo i 6 mesi gli apporti delle vitamine di gruppo B sono relativi prevalentemente alle fonti alimentari introdotte a partire dal divezzamento e la determinazione dei valori di assunzione di riferimento si effettua ricorrendo a equazioni di estrapolazione (1). Nella maggior parte dei casi si tratta di modelli lineari di estrapolazione da uno stadio di vita ad un altro.

Una prima procedura prevede che, dai valori stabiliti e noti degli adulti, si estrapolino i valori per bambini e adolescenti, tenendo conto di una serie di variabili definite, come i fattori di crescita e il peso corporeo (1). In alternativa, un'altra procedura di estrapolazione prevede una correzione per peso corporeo degli apporti nel primo semestre di vita, stimati considerando la concentrazione media della vitamina nel latte materno (1).

Il risultato finale è, nella maggior parte dei casi, un confronto tra le due procedure e la scelta del valore più elevato ottenuto con i due metodi (1).

Per la fascia di età 6-12 mesi è indicata l'assunzione adeguata (AI), che definisce l'apporto che si ritiene adeguato a soddisfare i fabbisogni della popolazione; in genere, il valore è ricavato dagli apporti medi osservati in una popolazione apparentemente sana ed esente da carenze manifeste (1).

L'assunzione adeguata (AI) è il parametro utilizzato quando altri riferimenti (AR e PRI definiti in seguito) non possono essere ragionevolmente formulati sulla base delle evidenze scientifiche disponibili (1).

Per tutte le altre fasce d'età, sono indicati invece sia l'assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) sia il fabbisogno medio (AR), dove PRI rappresenta il livello di assunzione della vitamina sufficiente a soddisfare il fabbisogno di quasi tutti (97,5%) i soggetti sani nella specifica fascia d'età e AR rappresenta il livello di assunzione della vitamina che è sufficiente a soddisfare i fabbisogni del 50% di soggetti sani nella specifica fascia d'età (1).

In considerazione delle evidenze e delle raccomandazioni disponibili, se viene seguita una dieta varia ed equilibrata non è indicata una supplementazione delle vitamine di gruppo B nelle varie fasce dell'età evolutiva. Gli stati carenziali sono di fatto evenienze poco comuni, a eccezione di condizioni geneticamente determinate (per esempio polimorfismi genetici coinvolti nel metabolismo vitaminico), disordini congeniti, patologie cronico-degenerative e scelta di particolari regimi dietetici (1).

TIAMINA (VITAMINA B₁)

Concetti chiave

La tiamina agisce da coenzima nel metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi a catena ramificata e degli acidi grassi a catena ramificata (1).

- Particolarmente ricchi di tiamina sono i cereali integrali, che presentano concentrazioni elevate della vitamina nel germe e nei tegumenti esterni. Una buona fonte sono anche i legumi secchi e la frutta secca a guscio. Tra gli alimenti di origine animale le carni suine sono quelle con il contenuto più elevato, così come i loro prodotti derivati. Buoni livelli di tiamina sono presenti nelle frattaglie (1).
- I trattamenti di cottura e raffinazione dei cereali comportano una riduzione nel contenuto di tiamina (1).
- La carenza di tiamina è rara (1,6). Gli alcolisti cronici sono una categoria ad alto rischio (1).

- I fabbisogni di tiamina corrispondono all'assunzione necessaria per mantenere all'interno degli intervalli di normalità l'attività transchetolasica degli eritrociti e l'escrezione urinaria della vitamina (1).
- I dati di letteratura riguardanti gli effetti avversi da tossicità non sono sufficienti per stabilire un livello massimo tollerabile di assunzione per la tiamina (1).

Livelli di assunzione di riferimento

Dai dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8), il livello medio di assunzione di tiamina nella dieta italiana risulta essere 1,1 mg/die; tale stima proviene dal consumo sia di alimenti sia di supplementi (1). A livello di popolazione totale, l'8% proviene da supplementi (9).

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media di tiamina nel latte materno (0,14-0,22 mg/L) (1,6,10,11) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13) la secrezione di tiamina nel latte è pari a circa 0,15 mg/die (6).

Per la fascia di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per la tiamina è così fissata in 0,3 mg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 1) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili, il fabbisogno medio – e di conseguenza l'assunzione raccomandata per la popolazione in questa fascia d'età – è stato calcolato per estrapolazione dall'assunzione raccomandata per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Poiché la differenza rispetto alla fascia d'età 18-59 anni risulta in questo caso trascurabile, per gli adolescenti di 15-17 anni si indicano valori di fabbisogno medio e di assunzione raccomandata corrispondenti a quelli dell'età adulta (Tabella 1) (1).

Tabella 1: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in mg/die) per la tiamina (1).

LARN per la tiamina (mg/die) (1)					
	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi			0,3	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	0,3	0,4		n.d.
	4-6 anni	0,4	0,5		n.d.
	7-10 anni	0,6	0,8		n.d.
Maschi	11-14 anni	0,9	1,1		n.d.
	15-17 anni	1,0	1,2		n.d.
Femmine	11-14 anni	0,8	1,0		n.d.
	15-17 anni	0,9	1,1		n.d.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B₂)

Concetti chiave

La riboflavina è il costituente di cofattori enzimatici che partecipano a reazioni di ossidoriduzione in vie metaboliche che coinvolgono carboidrati, lipidi e aminoacidi (1).

- La riboflavina è la vitamina maggiormente distribuita in natura ed è presente in piccole quantità sia negli alimenti vegetali sia in quelli animali. Il contenuto più elevato si trova nei formaggi e nelle frattaglie di diversi animali (soprattutto fegato). Concentrazioni discrete sono presenti nelle uova e nel latte. La riboflavina è poco solubile in acqua e piuttosto resistente alla cottura, che causa una riduzione del 10-20% della sua attività biologica. Quest'ultima diminuisce invece rapidamente per esposizione alla luce (1).
- La carenza di riboflavina non causa manifestazioni specifiche; segni di deficit sono lesioni della pelle (cheilosi, stomatite, glossite, dermatite seborroica), vascolarizzazione della cornea, anemia e neuropatia. La carenza di vitamina B₂ è spesso associata ad altri deficit nutrizionali (1).
- I fabbisogni sono stabiliti utilizzando come criterio fondamentale il mantenimento dello stato nutrizionale, valutato mediante la combinazione di indicatori biochimici quali escrezione urinaria e concentrazione ematica di riboflavina e coefficiente d'attivazione della glutazione reduttasi eritrocitaria (1).
- I dati di letteratura riguardanti gli effetti avversi da tossicità non sono sufficienti per stabilire un livello massimo tollerabile di assunzione (1).

Livelli di assunzione di riferimento

Dai dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8), il livello medio di assunzione di riboflavina nella dieta italiana risulta essere pari a 1,5 mg/die; tale stima proviene dal consumo sia di alimenti sia di supplementi (9).

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media di riboflavina nel latte materno (0,35 mg/L) (11) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13), l'*intake* stimato dei lattanti nel primo semestre di vita è pari a circa 0,3 mg/die (1,11).

Per la fascia di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per la riboflavina è così fissata in 0,4 mg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi, cioè quello ricavato per estrapolazione dal valore dell'adulto (Tabella 2) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Poiché al momento è disponibile solo un numero limitato di studi circa i fabbisogni di riboflavina in questa fascia di età, il fabbisogno medio – e di conseguenza l'assunzione raccomandata per la popolazione – è stato calcolato sulla base dei valori di fabbisogno medio per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Poiché la differenza rispetto alla fascia d'età 18-59 anni risulta in questo caso trascurabile, per gli adolescenti di 15-17 anni si indicano valori di fabbisogno medio e di assunzione raccomandata corrispondenti a quelli dell'età adulta (Tabella 2) (1).

Tabella 2: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in mg/die) per la riboflavina (1).

LARN per la riboflavina (mg/die) (1)					
	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi			0,4	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	0,4	0,5		n.d.
	4-6 anni	0,5	0,6		n.d.
	7-10 anni	0,7	0,8		n.d.
Maschi	11-14 anni	1,1	1,3		n.d.
	15-17 anni	1,3	1,6		n.d.
Femmine	11-14 anni	1,0	1,2		n.d.
	15-17 anni	1,1	1,3		n.d.

NIACINA (VITAMINA B₃ O VITAMINA PP)

Concetti chiave

Il termine niacina si riferisce sia all'acido nicotinico sia alla nicotinamide. Quest'ultima è il costituente di cofattori enzimatici che partecipano a molte reazioni metaboliche di ossidoriduzione (1).

- Nelle tabelle di composizione degli alimenti la niacina è considerata solo come niacina preformata, non includendo la quota sintetizzata dal triptofano. La niacina è presente in quantità significative nelle fragole, nei prodotti della pesca e in tutte le carni: alti contenuti si trovano in quelle avicole, in quella bovina e suina e nelle carni trasformate. Nei cereali è presente in particolare negli strati esterni della cariosside e del germe. I derivati dei cereali raffinati ne contengono una quantità ridotta. Tra la frutta secca a guscio, le arachidi presentano i valori maggiori (1).
- La carenza grave di niacina determina la pellagra, una patologia caratterizzata da dermatite, diarrea e demenza (1).
- I fabbisogni corrispondono all'assunzione necessaria per mantenere all'interno degli intervalli di normalità l'escrezione urinaria giornaliera del catabolita N1-metilnicotinamide (1).
- Il livello massimo tollerabile di assunzione è stabilito in base alla dose responsabile di arrossamenti cutanei transitori (*flushing*), che costituiscono il principale evento avverso indotto dall'acido nicotinico; per motivi precauzionali il livello massimo tollerabile di assunzione è esteso anche alla nicotinamide (1).
- Non sono noti effetti tossici conseguenti ad assunzioni elevate da fonti alimentari (1).

Livelli di assunzione di riferimento

Dai dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8) risulta un apporto medio di niacina preformata nella popolazione totale (0-99 anni) pari a 1,79 mg/die (9).

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media di niacina nel latte materno (1,8-2,1 mg/L) (2,11) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13), la secrezione di niacina preformata nel latte materno è circa 1,7 mg/die e l'*intake* stimato di niacina dei lattanti nel primo semestre di vita è pari a circa 2 mg/die (2).

Per la classe di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per la niacina è così fissata in 5 mg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 3) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili per tale fascia di età, il fabbisogno medio – e di conseguenza l'assunzione raccomandata per la popolazione – è stato calcolato sulla base dei valori di fabbisogno medio per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Poiché la differenza rispetto alla fascia di età 18-59 anni risulta in questo caso trascurabile, per gli adolescenti di 15-17 anni si indicano valori di fabbisogno medio e di assunzione raccomandata corrispondenti a quelli dell'età adulta (Tabella 3) (1).

Tabella 3: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in mg/die) per la niacina (1).

LARN per la niacina (mg/die) (1)

	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione	
					Nicotinamide	Acido nicotinico
Lattanti	6-12 mesi			5	n.d.	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	5	7		150	2
	4-6 anni	6	8		220	3
	7-10 anni	9	12		350	4
	11-14 anni	13	17		500	6
	15-17 anni	14	18		700	8

ACIDO PANTOTENICO (VITAMINA B₅)

Concetti chiave

L'acido pantotenico è una vitamina idrosolubile costituita dall'acido pantoico e dalla β-alanina (1).

È una parte costituente della "proteina trasportatrice di gruppi acile" (che partecipa alla biosintesi degli acidi grassi) e del coenzima A, un cofattore utilizzato in numerose vie metaboliche tra cui il ciclo di Krebs e il metabolismo di acidi grassi, colesterolo, corpi chetonici e aminoacidi (1).

- L'acido pantotenico è presente negli alimenti sia di origine animale sia di origine vegetale (1). I livelli più elevati si trovano nelle uova di pesce e in particolare quelle di cefalo muggine. Contenuti significativi sono presenti nelle frattaglie, nel tuorlo d'uovo, nei pesci, nella carne fresca e conservata, nel latte e derivati. Tra i prodotti di origine vegetale, i legumi rappresentano una buona fonte (1).
- La carenza di questa vitamina non è comune nell'uomo; se presente, è associata a carenze nutrizionali multiple (1,5).
- La tossicità dell'acido pantotenico non è nota ed il livello massimo tollerabile di assunzione non è definito (1).

Livelli di assunzione di riferimento

I livelli di assunzione di acido pantotenico con la dieta italiana non possono essere stimati perché le tabelle di composizione disponibili non forniscono sufficienti informazioni circa le quantità presenti negli alimenti.

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media dell'acido pantotenico nel latte (2,2 mg/L) (1) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13), l'*intake* stimato dei lattanti nel primo semestre di vita è pari a circa 2 mg/die (5).

Per la classe di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per l'acido pantotenico è così fissata in 2,0 mg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 4) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili per tale fascia di età, l'assunzione adeguata è stata calcolata in base a quella relativa agli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Come in età adulta, i valori in ciascuna fascia di età sono uguali per maschi e femmine.

Nella fascia d'età 15-17 anni si indica per entrambi i sessi un'assunzione adeguata che corrisponde ai valori per l'età adulta, in quanto la differenza rispetto a questi ultimi è trascurabile (Tabella 4) (1).

Tabella 4: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in mg/die) per l'acido pantotenico (1).

LARN per l'acido pantotenico (mg/die) (1)				
	Età	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione	
Lattanti	6-12 mesi	2,0	n.d.	
Bambini e adolescenti	1-3 anni	2,0	n.d.	
	4-6 anni	2,5	n.d.	
	7-10 anni	3,5	n.d.	
	11-14 anni	4,5	n.d.	
	15-17 anni	5,0	n.d.	

VITAMINA B₆ (PIRIDOSSINA)

Concetti chiave

La vitamina B₆, nella sua forma fosforilata, agisce da coenzima nel metabolismo aminoacidico, glucidico e lipidico (1).

- Tra gli alimenti di origine animale, questa vitamina è contenuta principalmente nella carne di bovino, nel prosciutto crudo, nei pesci grassi come tonno e salmone, nella carne di maiale, in quella di pollo e nelle frattaglie. Contenuti discreti sono presenti nella frutta a guscio, nei legumi e negli ortaggi (1). Alcuni alimenti sono arricchiti in vitamina B₆, per esempio i cereali per la prima colazione che ne contengono discrete quantità (1).

- Le manifestazioni cliniche dello stato carenziale (anemia microcitica, dermatite seborroica e alterazioni neurologiche) sono rare (1).
- I fabbisogni per la vitamina B₆ corrispondono all'assunzione minima necessaria per mantenere valori plasmatici di piridossal-5'-fosfato superiori a 20 nmol/L (1).
- Il livello massimo tollerabile di assunzione dipende dalla comparsa del principale evento avverso, rappresentato dalla neuropatia sensoriale; non sono noti effetti tossici conseguenti a un'assunzione elevata da fonti alimentari (1).

Livelli di assunzione di riferimento

Dai dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8) il livello medio di assunzione di vitamina B₆ nella dieta italiana risulta essere di 3,9 mg/die; tale stima proviene dal consumo sia di alimenti sia di supplementi (9).

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media di vitamina B₆ nel latte materno (0,13 mg/L) (4,11) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13), la secrezione di vitamina B₆ nel latte – e quindi l'*intake* calcolato – è pari a circa 0,1 mg/die (4,10).

Per la fascia di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per la vitamina B₆ è così fissata in 0,4 mg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 5) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili, il fabbisogno medio e l'assunzione raccomandata per la popolazione in questa fascia d'età sono stati calcolati per estrapolazione dall'assunzione raccomandata per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

I valori sono sovrapponibili per entrambi i sessi e in tutte le fasce di età; per il range 15-17 anni si indicano i valori per l'età adulta (Tabella 5) (1).

Tabella 5: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in mg/die) per la piridossina (1).

LARN per la piridossina (mg/die) (1)					
	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi			0,4	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	0,4	0,5		5
	4-6 anni	0,5	0,6		7
	7-10 anni	0,7	0,9		10
	11-14 anni	1,0	1,2		15
	15-17 anni	1,1	1,3		20

BIOTINA (VITAMINA B₇ O VITAMINA H)

Concetti chiave

La biotina è un cofattore di carbossilasi coinvolte nel metabolismo di carboidrati, acidi grassi e aminoacidi. Studi recenti indicano un suo ruolo nell'espressione genica (1).

- Fegato, tuorlo d'uovo ed alcuni alimenti di origine vegetale come soia e frutta secca a guscio hanno contenuti elevati di biotina (1).
- Non sono disponibili dati sui livelli di assunzione di biotina nella popolazione italiana (1).
- La carenza vitaminica è rara. Stati di carenza sono presenti in soggetti con deficienza dell'enzima biotinidasi ed in soggetti sani in seguito al consumo elevato e prolungato di albume d'uovo crudo, che contiene alte dosi della proteina antivitaminica avidina (1).
- La tossicità non è nota ed il livello massimo tollerabile di assunzione non è definito (1).

Livelli di assunzione di riferimento

I livelli di assunzione di biotina con la dieta italiana non possono essere stimati, perché le tabelle di composizione disponibili non forniscono sufficienti informazioni circa le quantità presenti negli alimenti (1).

Lattanti (0-12 mesi)

Nei lattanti (0-6 mesi) l'apporto di biotina derivante dal latte materno è di 5 µg/die (1), valore stabilito in base alla concentrazione media della vitamina nel latte materno (4-6 µg/L) (1,14) ed alla produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13).

Il valore di assunzione adeguata per la popolazione pediatrica di 6-12 mesi è pari a 7 µg/die, ed è ricavato dai valori relativi al gruppo di età 0-6 mesi, mediante estrapolazione sulla base del peso corporeo (Tabella 6) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili per tale fascia di età, l'assunzione adeguata è stata calcolata in base ai dati di riferimento per i lattanti di 0-6 mesi, corretta per il peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1). Come in età adulta, i valori in ciascuna fascia di età sono uguali per maschi e femmine (1). Nella fascia d'età 15-17 anni si indicano i valori per l'età adulta (Tabella 6) (1).

Tabella 6: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in µg/die) per la biotina (1).

LARN per la biotina (µg/die) (1)

	Età	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi	7	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	10	n.d.
	4-6 anni	15	n.d.
	7-10 anni	20	n.d.
	11-14 anni	25	n.d.
	15-17 anni	30	n.d.

FOLATI (VITAMINA B₉)

Concetti chiave

I folati, nelle forme derivate metabolicamente attive dai tetraidrofolati, agiscono da coenzimi per la sintesi di acidi nucleici e aminoacidi. Insieme ad altre vitamine del gruppo B, partecipano inoltre al metabolismo dell'omocisteina (1).

- I folati sono contenuti sia negli alimenti di origine vegetale sia in quelli di origine animale. Vengono utilizzati nella fortificazione degli alimenti e come supplemento vitaminico (1). Fegato e reni sono caratterizzati da contenuti di folati particolarmente elevati, così come il lievito di birra ed i cereali per la prima colazione. Discreti livelli sono presenti in pane e pasta integrali e nella pizza. Nella verdura e negli ortaggi i folati sono presenti in particolare negli asparagi, nei broccoli, nei carciofi e negli spinaci. Anche i legumi freschi presentano buoni livelli di folati. Per quanto riguarda la frutta, le arance, i kiwi e le fragole sono tra i più ricchi (1). In Italia, gli alimenti fortificati con acido folico presenti sul mercato sono principalmente i cereali per la prima colazione, alcuni prodotti da forno ed alcuni succhi di frutta, oltre ai biscotti per l'infanzia (1).
- La carenza di folati è causata principalmente da un apporto dietetico inadeguato e la principale manifestazione clinica è rappresentata dall'anemia (1). La carenza può determinare iperomocisteinemia; bassi livelli plasmatici sono stati associati a patologie cardio-cerebrovascolari, neoplastiche e neurodegenerative (1). In gravidanza, elevati livelli plasmatici ed eritrocitari sono stati associati ad una riduzione del rischio di difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite, come alcune cardiopatie (1).
- I fabbisogni corrispondono all'assunzione minima necessaria per mantenere all'interno degli intervalli di normalità sia i livelli eritrocitari e plasmatici della vitamina sia i livelli plasmatici dell'omocisteina (1).
- Il livello massimo tollerabile di assunzione di acido folico, a seguito dell'assunzione di dosi elevate di supplementi e di alimenti fortificati e in carenza di vitamina B₁₂, dipende dalla comparsa del principale evento avverso, rappresentato da complicanze neurologiche.
- Non sono documentati effetti tossici a seguito di elevate assunzioni di folati da fonti alimentari (1).

Livelli di assunzione di riferimento

I dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8) hanno permesso di stimare il livello medio di assunzione sia di folati totali (includendo anche l'acido folico) sia di folati equivalenti (unità di misura dei folati in considerazione della loro biodisponibilità).

Il livello medio di assunzione di folati totali è pari a 341 µg/die e quello di folati equivalenti è pari a 351 µg/die. L'assunzione di folati totali ed equivalenti dai soli alimenti è pari a 332 µg/die e 333 µg/die rispettivamente.

Lattanti (0-12 mesi)

Gli apporti di folati nel primo semestre di vita sono stimati considerando la concentrazione media dell'acido folico nel latte pari a 45-99 µg/L (7) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13). L'*intake* stimato dei lattanti nel primo semestre di vita è pari a circa 64 µg/die (7).

Per la classe di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata per l'acido folico è così fissata in 110 µg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 7) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili per bambini e adolescenti, il fabbisogno medio – e di conseguenza l'assunzione raccomandata per la popolazione – è stato calcolato sulla base dei dati di fabbisogno medio per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Come in età adulta, i valori in ciascuna fascia di età sono uguali per maschi e femmine (1).

Nella fascia d'età 15-17 anni si indicano i valori per l'età adulta (Tabella 7) (1).

L'assunzione raccomandata per la popolazione degli adolescenti non include le supplementazioni indicate per la prevenzione dei difetti del tubo neurale (1).

Tabella 7: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in µg/die) per i folati (1).

LARN per i folati (mg/die) (1)

	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi			110	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	110	140		200
	4-6 anni	140	170		300
	7-10 anni	210	250		400
	11-14 anni	290	350		600
	15-17 anni	320	400		800

VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA)

Concetti chiave

La vitamina B₁₂ agisce da coenzima nel metabolismo aminoacidico e degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio; insieme ad altre vitamine del gruppo B, partecipa al metabolismo dell'omocisteina (1).

- La vitamina B₁₂ è sintetizzata in natura solo da alcuni microorganismi e dalle alghe ed è quindi assente in tutti gli altri alimenti di origine vegetale. I contenuti maggiori si trovano nelle frattaglie, in particolare nel fegato. Contenuti discreti si possono trovare nel pesce, nei molluschi, nei crostacei, nel tuorlo d'uovo e nel parmigiano. Gli alimenti di origine vegetale possono contenere piccole quantità di vitamina B₁₂, provenienti da contaminazione microbica oppure da fortificazione. Elevate quantità si riscontrano in alcune alghe utilizzate in cucina o negli integratori alimentari utilizzati nell'alimentazione vegana. La biodisponibilità nelle alghe varia in base alla specie e può essere estremamente bassa (1).
- I fabbisogni corrispondono all'assunzione minima necessaria per mantenere all'interno degli intervalli di normalità i parametri ematologici ed i livelli plasmatici della vitamina (1).
- La carenza si instaura lentamente ed è causata principalmente da varie forme di malassorbimento; i vegani e gli anziani sono i gruppi di popolazione a rischio (1). L'anemia macrocitica e le alterazioni neurologiche sono le classiche manifestazioni cliniche; bassi livelli plasmatici sono stati associati a patologie cardio-cerebrovascolari e neurodegenerative (1).
- La tossicità non è nota ed il livello massimo tollerabile di assunzione non è definito (1).

Livelli di assunzione di riferimento

Dai dati dell'indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (8) il livello medio di assunzione di vitamina B₁₂ nella dieta italiana risulta pari a 6,1 µg/die; tale stima deriva dal consumo sia di alimenti sia di supplementi (9).

Lattanti (0-12 mesi)

Considerata la concentrazione media di vitamina B₁₂ nel latte materno (0,31-0,42 µg/L) (11,15) e la produzione media di latte (0,8 L/die) attribuibile a madri con adeguato stato nutrizionale (10,12,13), l'*intake* stimato dei lattanti nel primo semestre di vita è pari a circa 0,4 µg/die (3,11).

Per la classe di età 6-12 mesi è indicato un valore di assunzione adeguata ricavato dal confronto fra due differenti procedure: l'estrapolazione, con una correzione per peso corporeo, dagli apporti nel primo semestre di vita o, in alternativa, l'estrapolazione dal valore per l'adulto sulla base di una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

L'assunzione adeguata di vitamina B₁₂ è così fissata in 0,7 µg/die, che rappresenta il valore più elevato ottenuto con i due metodi (Tabella 8) (1).

Bambini e adolescenti (1-17 anni)

Data la scarsità di informazioni disponibili per tale fascia di età, il fabbisogno medio – e di conseguenza l'assunzione raccomandata per la popolazione – è stato calcolato sulla base dei dati di fabbisogno medio per gli adulti, con una correzione per peso corporeo e per uno specifico fattore di crescita (1).

Come in età adulta, i valori in ciascuna fascia di età sono uguali per maschi e femmine (1).

Nella fascia d'età 15-17 anni si indicano per entrambi i sessi i valori per l'età adulta, in quanto la differenza rispetto al fabbisogno medio per l'adulto è trascurabile (Tabella 8) (1).

Tabella 8: Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti (LARN in µg/die) per la cobalamina (1).

LARN per la cobalamina (µg/die) (1)					
	Età	AR Fabbisogno medio	PRI Assunzione raccomandata per la popolazione	AI Assunzione adeguata	UL Livello massimo tollerabile di assunzione
Lattanti	6-12 mesi			0,7	n.d.
Bambini e adolescenti	1-3 anni	0,7	0,9		n.d.
	4-6 anni	0,9	1,1		n.d.
	7-10 anni	1,3	1,6		n.d.
	11-14 anni	1,8	2,2		n.d.
	15-17 anni	2,0	2,4		n.d.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la gentile collaborazione la dott.ssa Federica Betti, medico chirurgo specializzando in Pediatria e la dott.ssa Alice Re Dionigi, corso di laurea in Dietistica.

Bibliografia

1. LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione (2014).
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin. EFSA Journal 2014;12(7):3759.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). EFSA Journal 2015;13(7):4150.

4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary Reference Values for vitamin B6. *EFSA Journal* 2016;14(6):4485.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for pantothenic acid. *EFSA Journal* 2014;12(2):3581.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary Reference Values for thiamin. *EFSA Journal* 2016;14(12):4653.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 2014;12(11):3893.
8. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, et al. The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutr* 2009;12(12):2504-32.
9. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, et al. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-2006 Part 1: Nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:922-32.
10. FAO/WHO/UNU (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization/United Nations University). Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome, Italy, 17-24 October 2001. FAO Food and Nutrition Technical Report Series, 2004.
11. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US), 1998.
12. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;7(12):1423.
13. Butte NF, Lopez-Alarcon MG, Garza C. Nutrient Adequacy of Exclusive Breastfeeding for the term Infant During the First Six Months of Life. World Health Organization, 2002.
14. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. *EFSA Journal* 2014;12(2):3580.
15. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11(10):3408

L'impatto clinico della carenza di vitamine del gruppo B

Claudio Romano^a, Valeria Dipasquale^a, Elena Scarpato^b, Annamaria Staiano^b

^aDipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Unità di Pediatria, Università di Messina

^bDipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Sinossi

Le vitamine di tipo B comprendono un gruppo di 8 vitamine idrosolubili considerate nutrienti essenziali, con ruoli strettamente correlati al funzionamento cellulare. Esse agiscono come coenzimi in una vasta gamma di reazioni enzimatiche cataboliche e anaboliche. Una carenza può determinare l'interruzione di una catena di processi chimici ed essere causa di numerosi segni e/o sintomi clinici. Le vitamine del gruppo B sono ampiamente rappresentate negli alimenti di maggiore consumo di origine animale e vegetale. I livelli di assunzione giornaliera raccomandata/adequata sono sintetizzati nella Tabella 1 (per maggiori dettagli vedi capitolo Definire gli apporti delle vitamine di gruppo B nelle varie fasce dell'età evolutiva). La Tabella 2 riassume le principali manifestazioni cliniche della carenza di vitamine del gruppo B.

Tabella 1: Livelli di assunzione di riferimento per le vitamine di gruppo B nelle diverse fasce d'età (1)

		Tiamina B ₁ (mg)	Riboflavina B ₂ (mg)	Niacina B ₃ (mg)	Acido pantotenico B ₅ (mg)	Piridossina B ₆ (mg)	Biotina (μg)	Folati B ₉ (μg)	Cobalamina B ₁₂ (μg)
Lattanti	6-12 mesi	0,3	0,4	5	2,0	0,4	7	110	0,7
Bambini/ adolescenti	1-3 anni	0,4	0,5	7	2,0	0,5	10	140	0,9
	4-6 anni	0,5	0,6	8	2,5	0,6	15	170	1,1
	7-10 anni	0,8	0,8	12	3,5	0,9	20	250	1,6
Maschi	11-14 anni	1,1	1,3	17	4,5	1,2	25	350	2,2
	15-17 anni	1,2	1,6	18	5,0	1,3	30	400	2,4
Femmine	11-14 anni	1,0	1,2	17	4,5	1,2	25	350	2,2
	15-17 anni	1,1	1,3	18	5,0	1,3	30	400	2,4

Note. In grassetto: assunzione giornaliera raccomandata (PRI), cioè il livello minimo di assunzione quantitativamente adeguato a soddisfare i fabbisogni della gran parte della popolazione. In corsivo: assunzione adeguata (AI); si utilizza quando i dati relativi ai fabbisogni non sono sufficienti per la stima di PRI.

Tabella 2: Manifestazioni cliniche della carenza di vitamine di gruppo B

Vitamina	Sintomi clinici
Tiamina (B ₁)	Inappetenza, apatia, sintomi gastrointestinali, confusione, irritabilità, debolezza muscolare, neurite, cardiopatia, disfonia, afonia
Riboflavina (B ₂)	Cheilite, stomatite, glossite, dermatite seborroica, congiuntivite, alterazioni corneali, anemia, arresto della crescita
Niacina (B ₃)	Pellagra (dermatite, diarrea, demenza), anoressia, apatia, irritabilità
Acido pantotenico (B ₅)	*Emicrania, irritabilità, astenia, parestesie, alterazioni comportamentali, crampi muscolari
Piridossina (B ₆)	Irritabilità, convulsioni, neuriti, dermatite, cheilite, glossite, anemia
Biotina	Acidosi metabolica, ipotonia, convulsioni
Folati (B ₉)	Anemia megaloblastica, insonnia, irritabilità, scarsa crescita, ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, epilessia
Cobalamina (B ₁₂)	Astenia, inappetenza, alterazioni dello sviluppo psicomotorio, parestesie, ipotonia, convulsioni, alterazioni della personalità, depressione, anemia, leucopenia, trombocitopenia, glossite, vomito, diarrea, ittero

Nota:

* Sintomi studiati quasi esclusivamente in ambito sperimentale

TIAMINA (VITAMINA B₁)

È stata isolata e cristallizzata nel 1926 ed è conosciuta anche con il nome di aneurina.

È costituita da un anello tiazolico e da uno pirimidinico, uniti da un gruppo metilenico; nei tessuti viene trasformata nella forma attiva tiamina pirofosfato, che agisce come cofattore di enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e nella sintesi degli acidi nucleici, quali la piruvato deidrogenasi, la transchetolasi e l' α -chetoglutarasi. La tiamina è inoltre coinvolta nella sintesi dell'emoglobina e di neurotrasmettitori quali l'acetilcolina e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) (2).

È idrosolubile e termolabile, in particolare in ambiente alcalino, e si trova in alimenti di origine animale e vegetale (2). Fonti alimentari adeguate sono la carne, in particolare la carne di maiale, il pesce e il fegato; per i vegetariani, costituiscono buone fonti di tiamina il riso, il germe di grano, i cereali arricchiti o integrali e i legumi.

Nel neonato può essere considerato sufficiente l'apporto di tiamina proveniente dal latte materno (2). Le principali cause di carenza di tiamina in età pediatrica sono rappresentate da:

- allattamento al seno esclusivo da madri a dieta povera di tiamina o affette da beri-beri, o allattamento artificiale con formule a base di soia e povere di tiamina. In tal caso l'esordio dei sintomi può avvenire tra i 2 e i 12 mesi di vita (beri-beri "infantile") (3);
- inadeguato apporto con la dieta (deve essere considerato un aumento del fabbisogno di tiamina in caso di elevato consumo di carboidrati). In questo ambito si collocano: il beri-beri "orientale", classicamente associato a diete basate prevalentemente sul consumo di riso brillato; il beri-beri "occidentale", correlato a un largo consumo di cereali e farine raffinate; l'alcolismo, in quanto l'alcol altera il trasporto e l'assorbimento della tiamina; le diete non equilibrate (2);
- consumo aumentato, come in caso di aumento del metabolismo basale, per esempio in corso di febbre, attività muscolare, ipertiroidismo e, nelle donne, gravidanza e allattamento (2);
- severa malnutrizione (tumori, periodo post-chirurgico);
- stati di malassorbimento;
- neoplasie.

La carenza di tiamina si può evidenziare dopo 2-3 mesi di apporto inadeguato (2). I sintomi precoci possono essere aspecifici: irritabilità, scarsa capacità di concentrazione, apatia, depressione, inappetenza, nausea, vomito, diarrea e dolori addominali.

Nel tempo, se la carenza persiste, compare la sintomatologia più specifica del beri-beri, che include quadri di neurite periferica (beri-beri "secco") di tipo sensitivo-motorio, motorio puro o sensitivo puro, talora accompagnata da atassia sensitiva con formicolii, bruciore e parestesie; tachicardia, cardiomegalia e, in assenza di trattamento, insufficienza cardiaca con shock iperdinamico (beri-beri "umido").

Altre manifestazioni cliniche sono la neuropatia ottica e l'encefalopatia di Wernicke. Quest'ultimo disordine, potenzialmente fatale, è caratterizzato da confusione mentale, oftalmoparesi, atassia cerebellare, con evoluzione cronica dementigena e comparsa di amnesia e confabulazione (2,4). È stato descritto per la prima volta nel 1881, ed è riportato raramente nei neonati e nei bambini più piccoli con uno stato di deficienza severa, solitamente secondario a tumori o all'utilizzo di formule inadeguate (5). La classica triade clinica si osserva soltanto nel 16% dei pazienti con deficit di tiamina, e lo spettro clinico varia a seconda dell'età del paziente e della suscettibilità genetica (5). Nell'ambito del deficit di tiamina, è possibile anche la comparsa di disfonia o afonia secondaria alla paralisi del nervo laringeo. In fase tardiva si manifestano segni di ipertensione endocranica, meningismo e coma (2,5).

La malattia può essere distinta in "secca" o "umida" a seconda dell'entità dell'edema (generalizzato o localizzato) degli arti inferiori, la cui esatta patogenesi non è ancora del tutto chiara. Il bambino con beri-

beri "secco" può apparire florido, ma è pallido, ipototonico e svogliato; il bambino con beri-beri "umido" è invece malnutrito ed edematoso; in entrambi i casi si ha pallore (colorito cereo), dispnea e tachicardia (2). Molti casi di beri-beri presentano aspetti clinici di entrambe le forme, tanto che si parla di "deficienza di tiamina con cardiopatia e neuropatia periferica" (5).

La tiamina è coinvolta anche nella sindrome di Rogers, o anemia megaloblastica responsiva alla tiamina, un disordine a trasmissione autosomica recessiva, determinato da mutazioni nel gene *SLC19A2*, che codifica per un trasportatore della tiamina ad alta affinità. La patologia è caratterizzata da anemia megaloblastica, diabete mellito e ipoacusia neurosensoriale (5). Ulteriori caratteri clinici possono essere considerati l'atrofia ottica, la bassa statura e gli accidenti cerebrovascolari. La malattia può manifestarsi in qualunque fase della vita tra l'infanzia e l'adolescenza, e spesso non tutti i segni e i sintomi tipici sono presenti all'esordio.

Il trattamento con dosi terapeutiche di tiamina (25-75 mg/die) migliora il quadro dell'anemia, sebbene persista la macrocitosi; il miglioramento del diabete e quello del visus sono variabili, mentre la perdita dell'udito è irreversibile.

Sono state descritte mutazioni anche a carico del gene *SCL19A3*, che codifica per il trasportatore di tipo 2 della tiamina. Il quadro clinico è rappresentato da un'encefalopatia simile a quella di Wernicke e, specie nel corso della seconda decade di vita, da diplopia (responsiva alla tiamina), ptosi palpebrale, convulsioni, oftalmoplegia, nistagmo e atassia (6).

Mutazioni dello stesso gene possono causare la malattia dei gangli della base, caratterizzata da un'encefalopatia subacuta con esordio in epoca pediatrica, che ha come caratteristiche rigidità e distonia, ed è responsiva alla somministrazione di biotina ma non a quella di tiamina (7).

La diagnosi della carenza di tiamina è clinica, supportata da criteri diagnostici di tipo biochimico, come la bassa attività della transchetolasi eritrocitaria e l'elevato effetto della tiamina pirofosfato.

Un altro indicatore dello stato carenziale è la valutazione dell'escrezione urinaria della tiamina o dei suoi metaboliti (tiazole o pirimidina) dopo carico orale (2).

Nel neonato con deficit di tiamina, la risonanza magnetica cerebrale può documentare l'iperintensità bilaterale simmetrica dei lobi frontali e dei gangli della base.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B₂)

Questa vitamina fa parte del gruppo funzionale dei cofattori flavin-adenina dinucleotide (FAD) e flavin-mononucleotide (FMN), ed è necessaria per numerose reazioni catalizzate da flavoproteine, nel contesto del metabolismo degli acidi grassi, degli aminoacidi e dei carboidrati, e nella produzione di energia attraverso la catena respiratoria mitocondriale (2).

La riboflavina venne isolata per la prima volta nel 1927, e inizialmente fu denominata "lattoflavina", per le elevate concentrazioni presenti nel latte. La definizione più chiara della sua struttura chimica e la presenza di una molecola di ribitolo portarono alla modifica del nome in quello attuale.

La riboflavina è termostabile, ma è molto sensibile alla luce.

Fonti alimentari adeguate di riboflavina sono rappresentate dal latte e dalle bevande a base di latte, dai cereali arricchiti e fortificati e dai prodotti da forno (pane); anche uova, legumi, carne, verdure a foglia verde e lievito di birra forniscono buone quantità di questa vitamina.

Se la dieta contiene tali alimenti, il deficit di riboflavina è raro (2). Le principali cause di carenza di riboflavina nei bambini sono:

- inadeguato apporto con la dieta;
- stati di malassorbimento (atresia delle vie biliari, epatiti, infezioni gastrointestinali);
- fototerapia (ittero neonatale).

La riboflavina è coinvolta in moltissime reazioni metaboliche che possono riguardare anche altre vitamine. Ciò significa che uno stato carenziale di riboflavina può portare a carenza di altre vitamine, per esempio la vitamina B₆ per inibizione della sua conversione nelle forme coenzimatiche, con un quadro clinico di pellagra (2,8).

Le caratteristiche cliniche del deficit di riboflavina coinvolgono prevalentemente la cute – con quadri di cheilite (*perlèche*), glossite, dermatite seborroica – e l'occhio, con la comparsa di cheratite, congiuntivite, fotofobia, lacrimazione, ipervascolarizzazione corneale.

La cheilite inizia con pallore agli angoli della bocca e progredisce verso la comparsa di fissurazioni superficiali, spesso ricoperte da croste giallastre, con estensione radiale sulla cute per 1-2 cm. La glossite si manifesta con la perdita della struttura papillare della lingua, che all'ispezione appare liscia.

Il deficit di riboflavina altera il metabolismo del ferro, per cui è possibile il riscontro di anemia normocromica normocitica da ridotta eritropoiesi. È possibile l'arresto della crescita. Una dieta materna povera di riboflavina, inoltre, è stata correlata allo sviluppo di cardiopatie congenite, ma l'evidenza è debole (9).

La sintomatologia dello stato carenziale è aspecifica, ma spesso la diagnosi si basa sul riscontro di cheilite angolare in un bambino magari malnutrito e che, verosimilmente, risponde prontamente alla supplementazione vitaminica (2).

Un test funzionale che valuta i livelli di riboflavina nell'organismo è il calcolo del coefficiente di attività della glutatione riduttasi eritrocitaria, con o senza l'aggiunta di FAD: un valore superiore a 1,4 indica uno stato carenziale. È utile anche la misurazione dell'escrezione urinaria di riboflavina, che indica un apporto inadeguato se inferiore a 30 µg/die (2).

NIACINA (VITAMINA B₃)

Con il termine niacina (o vitamina B₃, nota anche come vitamina PP, da *pellagra preventis*) si intendono due molecole simili tra loro: l'acido nicotinico e la sua amide, la nicotinammide, entrambi derivati della piridina e idrosolubili. Queste molecole sono resistenti al calore, alla luce, alle basi e all'ossigeno.

La scoperta di questi composti deriva dalle ricerche svolte sulle cause della pellagra e risale al 1937, quando lo statunitense Elvehjem dimostrò che l'acido nicotinico guariva i cani da una malattia nota come "*black tongue*", considerata l'equivalente della pellagra umana.

La niacina è componente fondamentale di due cofattori, la nicotinammide-adenin-dinucleotide e la nicotinamide-adenin-dinucleotide-fosfato, importanti in diverse reazioni biologiche, come la catena respiratoria, la sintesi degli acidi grassi e degli steroidi, la differenziazione cellulare e il processamento del DNA (2).

In generale le fonti alimentari vegetali presentano una maggiore quantità di acido nicotinico, mentre quelle animali contengono più nicotinammide.

Fonti alimentari adeguate sono rappresentate dai cereali arricchiti e fortificati e dai legumi; un buon apporto è possibile anche con l'ingestione di carne, pesce, pollame e verdure a foglia verde. Il latte e le uova contengono poca niacina, ma sono ricchi di triptofano, che può essere trasformato in nicotinammide-adenin-dinucleotide (60 mg triptofano = 1 mg di niacina).

Se la dieta contiene tali alimenti, il deficit di niacina è raro (2). Cause di carenza di niacina in età pediatrica sono:

- allattamento al seno esclusivo da madri affette da pellagra o che seguono una dieta povera di niacina;
- inadeguato apporto con la dieta (per esempio nei paesi in cui il principale genere alimentare è il mais, povero di triptofano) (2);
- severa malnutrizione (anoressia nervosa);
- alterazioni del metabolismo del triptofano (sindrome da carcinoide, malattia di Hartnup).

Il deficit di niacina determina una condizione patologica nota come pellagra, che coinvolge tutti i tessuti dell'organismo (2,8). I sintomi d'esordio possono essere vaghi, e sono rappresentati da anoressia, astenia, torpore, vertigini; dopo un lungo periodo di carenza compare la classica triade clinica, costituita da dermatite, diarrea (ma è possibile anche l'alternanza di diarrea e stipsi) e demenza.

Nei lattanti e nei bambini più piccoli i sintomi classici della pellagra non si sviluppano completamente, ed è molto più frequente il riscontro dei sintomi a carico del sistema nervoso: anoressia, apatia, ansia e irritabilità. L'alvo può essere alterno e la cute è generalmente secca e squamosa. È possibile il riscontro di anemia. La dermatite è la manifestazione più tipica della pellagra, e può essere preceduta da stomatite e/o glossite, con iniziale edema e iperemia della punta e dei margini laterali della lingua, fino a vere e proprie ulcerazioni. La dermatite esordisce improvvisamente o in maniera insidiosa, e può essere scatenata o sostenuta da agenti irritanti, tra cui l'intensa esposizione alla luce solare. In tal caso, le lesioni si presentano dapprima come un eritema simmetrico sulle superfici esposte, che ricorda una scottatura da raggi solari e che quindi può ritardare la diagnosi; le aree lesionate sono ben distinte dalla cute sana circostante e la loro distribuzione può variare nel tempo. A livello delle estremità è frequente una distribuzione a guanto, per quanto riguarda le mani, o a stivale (stivale pellagroso), a livello dei piedi; intorno al collo le lesioni dai contorni netti costituiscono il cosiddetto "collare di Casal". In alcuni casi si sviluppano vescicole e bolle (tipo umido) o aree suppurative al di sotto dell'epidermide crostosa e squamosa, o ancora aree di desquamazione. Le aree di cute guarita possono rimanere pigmentate.

Nel caso di deficit di niacina la diagnosi è prevalentemente clinica, soprattutto perché non esiste un buon test funzionale in grado di valutare i livelli di niacina nell'organismo. La conferma è data dalla risposta alla supplementazione vitaminica, solitamente rapida (2).

ACIDO PANTOTENICO (VITAMINA B₅)

L'acido pantotenico o pantenolo deriva dall'unione di una molecola di β -alanina con una molecola di acido pantoico tramite legame carboamidico.

La forma chirale biologicamente attiva è solamente quella destrogira. Rappresenta, insieme all'ATP e alla β -mercaptoetilammia, un substrato fondamentale per la sintesi del coenzima A (CoA), coinvolto nel metabolismo degli acidi grassi e nella sintesi di numerosi neurotrasmettitori e ormoni steroidei (2,8). Inoltre, il CoA contribuisce alla struttura e al corretto funzionamento delle cellule cerebrali attraverso il coinvolgimento nella sintesi del colesterolo, degli aminoacidi, dei fosfolipidi e degli acidi grassi.

L'acido pantotenico sembra essere ubiquitario ed è instabile al calore, alle basi e agli acidi. Fonti alimentari adeguate sono prevalentemente rappresentate da carne, pollame, frutti di mare, tuorlo d'uovo, soia, cereali integrali, funghi e lievito di birra (2).

Il deficit di vitamina B₅ è estremamente raro ed è stato studiato prevalentemente in modelli sperimentali. Le manifestazioni cliniche principali sono rappresentate da emicrania, irritabilità, astenia, intorpidimento, parestesie, alterazioni comportamentali, sintomi da demielinizzazione e crampi muscolari (2,10).

PIRIDOSSINA (VITAMINA B₆)

La piridossina, il piridossale e la piridossamina (e i corrispondenti esteri 5' fosfati, tra cui il più noto è il piridossalfofosfato) sono le forme con cui si presenta la vitamina B₆, detta anche adermina, e fungono da coenzimi nel metabolismo degli aminoacidi e del glicogeno, nella sintesi dell'eme e dei neurotrasmettitori (serotonina, GABA, dopamina). Sono derivati piridinici che si differenziano tra loro per i diversi gruppi funzionali sostituenti che si trovano, rispetto all'atomo di azoto, in posizione para.

La vitamina B₆ venne scoperta nel 1935 come fattore in grado di prevenire la pellagra nei ratti; talvolta viene indicata come vitamina Y. Le forme della vitamina B₆ sono stabili al calore soprattutto in ambiente acido, ma vengono decomposte dalla luce o da sostanze ossidanti (2).

La vitamina B₆ è presente sia nei prodotti animali sia in quelli vegetali (2). Generalmente nei primi vi è una maggiore quantità di piridossamina e piridossale fosforilati, mentre nei secondi prevale la piridossina. Nei vegetali, tuttavia, vi può anche essere una quota di piridossamina glicosilata che non viene idrolizzata dagli enzimi intestinali e che quindi è inutilizzabile.

Fonti alimentari adeguate sono rappresentate da cereali arricchiti, carne, pesce, pollame, fegato e da alcune verdure; il latte materno e le formule lattee forniscono un apporto adeguato.

Poiché molti cibi la contengono, la carenza primaria di vitamina B₆ è rara; è stata descritta una epidemia di convulsioni nei lattanti, in seguito all'inavvertita distruzione della vitamina B₆ nel latte artificiale, essendo essa termolabile.

Il rischio di carenza è aumentato nei bambini che assumono farmaci che inibiscono l'azione di questa vitamina, come isoniazide, penicillamina, corticosteroidi e antiepilettici. Qualunque bambino in trattamento con questi farmaci dovrebbe essere monitorato per l'eventuale comparsa di manifestazioni carenziali, soprattutto di tipo neurologico (2,11). Il rischio è aumentato anche nelle donne che assumono anticoncezionali estroprogestinici e nei pazienti in dialisi.

Esistono diverse sindromi vitamina B₆-dipendenti, tra cui alcuni disordini recessivi o legati al cromosoma X e che interessano apoenzimi della vitamina B₆ (aciduria xanturenica, cistationinuria, omocistinuria) (2). I segni e i sintomi comprendono irritabilità e convulsioni generalizzate (soprattutto nei neonati), neuriti periferiche, dermatiti (cheilite, glossite e dermatite seborroica intorno agli occhi, al naso e alla bocca), anemia normocitica o microcitica soprattutto negli adulti.

È aumentato il rischio di calcolosi vescicale e di infezioni da linfocitopenia e deficit di produzione anticorpale. Un utile indicatore dei livelli di vitamina B₆ è l'attività delle transaminasi eritrocitarie glutammico-ossalacetico e piruvico-gluttammica, entrambe basse nello stato carenziale. Dovrebbe essere sospettata una carenza o una dipendenza da vitamina B₆ in tutti i neonati che presentino convulsioni, per lo più generalizzate; la diagnosi differenziale con altre cause di convulsioni infantili si può fare somministrando 100 mg di piridossina per via orale, quantità che risolve il quadro nel caso di uno stato carenziale (2). Per i bambini più grandi la somministrazione può essere fatta per via intramuscolare e mentre si registra un elettroencefalogramma, con risposta positiva sul tracciato in caso di deficit vitaminico.

BIOTINA

La biotina (unica denominazione internazionale ammissibile secondo l'unione internazionale di chimica pura e applicata, IUPAC) agisce come coenzima di 5 carbossilasi coinvolte nel metabolismo di acidi grassi e di aminoacidi a catena ramificata, e nella gluconeogenesi.

Venne scoperta nel 1931 come causa della cosiddetta "malattia da bianco d'uovo", cioè l'insieme delle alterazioni cutanee e della crescita che si verificano in animali nutriti esclusivamente con albume d'uovo crudo, a causa del legame della biotina con l'avidina, una glicoproteina dell'albume d'uovo che rende la biotina resistente all'azione proteolitica e quindi non assorbibile a livello gastrointestinale.

Fonti alimentari di biotina sono rappresentate dal latte, anche umano, dal tuorlo d'uovo, dai frutti di mare e dai vegetali, nei quali però la biodisponibilità è bassa. Pur disponendo di poche informazioni in merito al contenuto di biotina negli alimenti, si ritiene che essa sia sufficientemente presente e che quindi lo stato carenziale sia raro. In generale, la carenza può essere secondaria soprattutto a (2,12):

- stati di malassorbimento;
- ingestione di grandi quantità di uova crude per lunghi periodi, per i motivi sopra descritti; le uova cotte preservano invece l'attività della biotina in quanto la cottura denatura l'avidina;
- nutrizione parenterale non contenente biotina per lunghi periodi;
- terapia anticonvulsivante.

Sono noti, inoltre, due difetti ereditari del metabolismo della biotina: il deficit dell'enzima olocarbossilasi sintetasi e quello dell'enzima biotinidasi, entrambi disordini a trasmissione autosomica recessiva, causa della cosiddetta "deficienza multipla di carbossilasi", cioè del deficit di tutte le carbossilasi biotina-dipendenti (5). La manifestazione caratteristica della deficienza multipla di carbossilasi è l'acidosi metabolica, associata ad alterazioni neurologiche e a manifestazioni cutanee.

I pazienti con deficit dell'olocarbossilasi sintetasi si presentano con i sintomi tipici della deficienza multipla di carbossilasi, tanto che questo deficit è stato inizialmente considerato una sua variante a esordio precoce, anche se in realtà l'età d'esordio è variabile, da poche ore dopo la nascita agli 8 anni d'età. A ogni modo, in oltre la metà dei casi l'esordio avviene in epoca neonatale con acidosi metabolica, iperammoniemia, tachipnea, alimentazione difficoltosa, ipotonia, convulsioni e coma. Nei casi meno gravi sono possibili la comparsa di un ritardo dello sviluppo psicomotorio, la perdita di capelli e lo sviluppo di lesioni cutanee.

I pazienti con deficit di biotinidasi, invece, presentano un quadro clinico meno caratteristico, soprattutto nelle fasi iniziali. L'esordio può essere insidioso, tra i 2-5 mesi di vita e l'adolescenza, e le manifestazioni variabili, con la predominanza della sintomatologia neurologica, anche in assenza di una spiccata acidosi metabolica (5,13). Le manifestazioni neurologiche sono rappresentate da letargia, ipotonia muscolare, convulsioni e atassia e sono i sintomi iniziali più frequenti. Rash cutanei e/o alopecia sono segni tipici della malattia, ma possono svilupparsi tardivamente. In aggiunta, molti bambini presentano ritardo dello sviluppo, perdita dell'udito, congiuntivite e problemi visivi, tra cui atrofia ottica (5).

La diagnosi clinica è resa difficoltosa dalla variabilità e dalla scarsa specificità dei segni e dei sintomi; inoltre, il deficit di olocarbossilasi sintetasi a esordio tardivo può essere clinicamente indistinguibile dal deficit di biotinidasi. Pertanto è necessaria la conferma diagnostica, che si avvale dei test enzimatici. Sono utili anche l'indagine genetica e il dosaggio degli acidi organici urinari (5,13). Per quanto riguarda il deficit di biotinidasi, in molti paesi sviluppati è possibile anche effettuare lo screening alla nascita.

I pazienti con entrambi i tipi di disordine traggono beneficio dal trattamento supplementivo con biotina (5).

La malattia dei gangli della base responsiva alla biotina è un disordine a trasmissione autosomica recessiva, che esordisce in età infantile; si presenta con crisi subacute di encefalopatia, spesso scatenate da episodi febbrili e caratterizzate da confusione, disartria e disfagia che progredisce fino a una severa rigidità a ruota dentata, distonia, tetraparesi e, in assenza di trattamento, distonia permanente o anche coma e morte (5).

La malattia è stata associata a mutazioni del gene *SLC19A3*, che codifica per il trasportatore tipo 2 della tiamina, ma il meccanismo è ancora poco chiaro, considerando che la biotina non funge da substrato per questo trasportatore. La somministrazione di alte dosi di biotina risolve parzialmente o completamente la crisi in pochi giorni.

FOLATO (VITAMINA B₉)

L'acido folico (detto anche acido pteroilglutammico o vitamina B₉), scoperto nel 1939, non è biologicamente attivo (pro farmaco), in quanto i folati biologicamente attivi derivano dalla riduzione del folato a diidro- e tetraidrofolato, che viene successivamente trasportato all'interno delle cellule dei tessuti e poligluttammato. Il folato è essenziale nel metabolismo degli aminoacidi, nella formazione della mielina, nella sintesi purinica e pirimidinica e dei neurotrasmettitori.

È labile al calore e solubile in acqua; fonti alimentari adeguate sono rappresentate da verdure a foglia verde, da alcuni frutti e da organi animali, come il fegato e i reni.

La deficienza di folato è uno dei problemi nutrizionali più diffusi in tutto il mondo (5). Le principali cause sono rappresentate da:

- inadeguato apporto nutrizionale, inteso come apporto nutrizionale carente o errata preparazione dei cibi;

- malassorbimento (malassorbimento ereditario di folato, malattia celiaca, malattia infiammatoria cronica intestinale, alcolismo);
- malattie con elevato *turnover* cellulare (anemia a cellule falciformi, psoriasi);
- alterazioni congenite del metabolismo del folato;
- sindrome da deficienza di folato cerebrale;
- alterazioni del metabolismo del folato secondarie a terapia di lunga durata con antinfiammatori non steroidei, anticonvulsivanti (difenilidantoina, fenobarbital) e methotrexate.

La deficienza di folato, così come quella di cobalamina, si manifesta in età pediatrica con lo sviluppo di anemia megaloblastica ed è spesso accompagnata da sintomi neurologici, soprattutto se vi è un ritardo nella diagnosi. L'anemia megaloblastica si evidenzia dopo 2-3 mesi di dieta priva di folati. Sebbene attualmente rara, ha un picco di incidenza a 4-7 mesi di vita.

I sintomi di accompagnamento sono irritabilità, diarrea cronica e crescita staturò-ponderale inadeguata. Nei casi più avanzati si possono verificare emorragie da trombocitopenia (2). L'anemia è macrocitica (volume corpuscolare medio >100 fL) e sono comuni variazioni nella forma e nella dimensione dei globuli rossi; la conta dei reticolociti è bassa e possono essere riscontrati in circolo eritroblasti con morfologia megaloblastica.

Neutropenia e trombocitopenia accompagnano di solito i quadri bioumorali dei deficit di acido folico in fase avanzata (2). La sindrome da deficienza di folato cerebrale è caratterizzata da livelli di 5-metiltetraidrofolato molto ridotti nel liquor e normali nel siero e nei globuli rossi. L'esordio si verifica tra i 4 ed i 6 mesi di vita con insonnia e irritabilità, microcefalia, ritardo dello sviluppo, ipotonia e atassia, seguiti da discinesia, spasticità, difficoltà del linguaggio ed epilessia in circa un terzo dei bambini. La risonanza magnetica cerebrale può essere normale o mostrare un grado variabile di atrofia cerebrale.

È stato suggerito che la sindrome sia determinata dalla formazione di anticorpi anti-recettori del folato a livello dei plessi corioidei (2,5).

Una volta accertato il deficit di acido folico (livelli <3 ng/ml), la vitamina dovrebbe essere somministrata per via orale o parenterale alla dose di 0,5-1 mg/die. Il trattamento a lungo termine con acido folico per via orale migliora la sintomatologia, modificando i livelli della vitamina nel liquor.

L'acido folico materno ha inoltre effetti preventivi sullo sviluppo di difetti del tubo neurale nel prodotto del concepimento (14), in particolare la spina bifida e l'anencefalia. In gravidanza è pertanto raccomandata l'assunzione di 400 µg di acido folico mediante integratori o cibi arricchiti, in aggiunta all'apporto di folato garantito dalla dieta (2).

COBALAMINA (VITAMINA B₁₂)

Isolata e cristallizzata nel 1948 come fattore capace di curare l'anemia perniziosa, la vitamina B₁₂ è una sostanza di colore rosso, cristallina, igroscopica, fotosensibile e altamente solubile in acqua; è formata da un anello corrinico (composto da 4 anelli pirrolici e 3 ponti metinici) con al centro un atomo di cobalto coordinato da 4 atomi di azoto.

La vitamina B₁₂ viene assorbita a livello ileale in presenza di pH alcalino, dopo il legame con il fattore intrinseco prodotto a livello gastrico. Inoltre, in presenza di un normale assorbimento intestinale, la cobalamina viene escretata nella bile e riassorbita a livello ileale (circolazione enteroepatica); ulteriori meccanismi di assorbimento sono rappresentati dall'assorbimento diretto e dalla sintesi da parte di batteri intestinali (2).

La vitamina B₁₂ è un cofattore di due importanti reazioni metaboliche: sotto forma di metil-cobalamina è

essenziale per la metilazione dell'omocisteina a metionina, in una reazione che richiede anche la presenza di acido folico e che è fondamentale per la biosintesi delle proteine e degli acidi nucleici; nella forma di desossi-adenosil-cobalamina media la conversione del metilmalonilCoA a succinil-CoA, in una reazione essenziale per il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati.

Quando la vitamina B₁₂ è deficitaria si verifica un accumulo dei precursori di tali reazioni; quindi, la misurazione dei livelli di omocisteina e di acido metil-malonico può essere utile per porre la diagnosi di deficit di cobalamina (2,15).

La cobalamina è fondamentale anche per lo sviluppo, la mielinizzazione e il normale funzionamento del sistema nervoso centrale (16).

Le fonti alimentari di vitamina B₁₂ sono quasi esclusivamente di origine animale: carne, frutti di mare, pollame e tuorlo d'uovo. Nei soggetti vegetariani, le fonti alimentari più importanti sono rappresentate da latte e derivati e da cereali fortificati.

Il latte materno è sufficiente a soddisfare i fabbisogni di vitamina B₁₂, a patto che i livelli ematici materni di tale vitamina siano adeguati (2).

Il deficit di vitamina B₁₂ è generalmente secondario a:

- *intake* inadeguato;
- alterato assorbimento intestinale o trasporto;
- alterazioni congenite del trasporto e del metabolismo.

Il deficit di vitamina B₁₂ da *intake* inadeguato si riscontra prevalentemente in soggetti che seguono una rigida dieta vegetariana o vegana. In età pediatrica, i casi di deficit di cobalamina da *intake* inadeguato riguardano prevalentemente soggetti con sindrome dell'intestino corto, casi misconosciuti di anemia perniziosa o lattanti allattati esclusivamente al seno da madri vegetariane, in quanto i livelli di cobalamina nel latte materno riflettono i livelli sierici.

L'alterato assorbimento intestinale della vitamina B₁₂ è legato prevalentemente all'assenza o alla riduzione del fattore intrinseco (generalmente secondaria a resezione gastrica), alla perdita della superficie assorbitiva a livello ileale (per celiachia o malattia di Crohn) o al ridotto rilascio da parte delle proteine alimentari. Il rilascio di cobalamina da parte delle proteine alimentari si verifica nello stomaco in presenza di ambiente acido; quindi i soggetti in terapia di lunga durata con inibitori di pompa protonica sono a rischio di sviluppare deficit di vitamina B₁₂ (15).

Il deficit di vitamina B₁₂ nei bambini e negli adolescenti può determinare la comparsa di sintomi generali (astenia, inappetenza, scarsa crescita), sintomi neurologici o psichiatrici (ritardo o regressione dello sviluppo psicomotorio, parestesie, ipotonia, convulsioni, depressione), alterazioni ematologiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia), alterazioni cutanee (iperpigmentazione cutanea, glossite) o sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea).

La vitamina B₁₂ è necessaria per la produzione del tetraidrofolato, fondamentale per la sintesi del DNA; un ritardo nella sintesi del DNA nelle cellule ematopoietiche può determinare la comparsa di anemia macrocitica (15). Le manifestazioni neurologiche possono presentarsi anche in assenza di segni ematologici; i sintomi neurologici più comuni in età pediatrica sono rappresentati da irritabilità, ipotonia, difficoltà di alimentazione, letargia e ritardo o regressione dello sviluppo psicomotorio (16). Al contrario, nell'adulto è più frequente il riscontro di deficit sensoriali, parestesie e neuriti periferiche (2).

La terapia per il deficit di cobalamina dipende dalla causa. Nei soggetti asintomatici con deficit lievi può essere sufficiente una variazione della dieta o la correzione della causa scatenante. Tuttavia, nella maggior parte dei casi è necessaria la somministrazione di vitamina B₁₂.

I sintomi ematologici rispondono prontamente alla somministrazione parenterale di cobalamina. La somministrazione orale è ugualmente efficace negli adulti, ma in età pediatrica i dati sono insufficienti (2). La terapia può risolvere le complicanze neurologiche, ma non evita danni neurologici irreversibili nel caso in cui questi si siano già instaurati prima del trattamento. Quindi, in caso di familiarità e/o in presenza di sintomi suggestivi e/o in caso di riscontro laboratoristico di deficit di vitamina B₁₂ è fondamentale che la terapia sia prontamente introdotta.

È importante sottolineare che i livelli sierici di vitamina B₁₂ possono risultare nella norma anche in soggetti con deficit clinico. Pertanto, in tutti i soggetti che presentino manifestazioni cliniche compatibili con deficit di vitamina B₁₂ è fondamentale associare al dosaggio della cobalamina quello dell'acido metil-malonico e dell'omocisteina totale. Questo permette di porre una diagnosi precoce e di impostare una terapia adeguata prima dell'insorgenza di danni neurologici permanenti (15,16).

CONCLUSIONI

Le vitamine del gruppo B sono essenziali per la produzione di glucosio, fonte energetica essenziale per l'organismo.

La carenza di vitamine del gruppo B può avere conseguenze principalmente a carico del sistema nervoso centrale, del sistema muscolare e della crasi ematica.

Condizioni cliniche correlate a malassorbimento intestinale o a stati flogistici cronici (celiachia, sindrome dell'intestino corto, malattie infiammatorie croniche intestinali) si accompagnano frequentemente a carenza di vitamina B₁₂ e folati, per cui è richiesto un attento monitoraggio nelle varie fasi della malattia.

Bibliografia

1. LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione (2014).
2. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th Edition. Elsevier, 2015.
3. Fattal-Valevski A, Kesler A, Sela BA, et al. Outbreak of life-threatening thiamine deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics* 2005;115:233-8.
4. Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
5. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1799-810.
6. Kono S, Miyajima H, Yoshida K, et al. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's like encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;360:1792-4.
7. Zeng WQ, Al-Yamani E, Acierno JS, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am J Hum Genet* 2005;77:16-26.
8. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients* 2016;8(2):68.
9. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr* 2008;47:357-65.
10. Kelly GS. Pantothenic Acid. *Altern Med Rev* 2011;16:263-74.
11. Rodà D, Rozas L, Fortuny C, et al. Impact of the Increased Recommended Dosage of Isoniazid on Pyridoxine Levels in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:586-9.
12. Fujimoto W, Inaoki M, Fukui T, et al. Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula. *J Dermatol* 2005;32:256-61.
13. Wolf B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab* 2010;100:6-13.
14. Blom HJ, Shaw GM, Den Heijer M, et al. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:724-31.
15. Rasmussen AS, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:10-7.
16. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.

Le vitamine del gruppo B: perché, quando e come somministrarle

Giovanni Corsello

Professore ordinario di Pediatria, Università degli Studi di Palermo

Sinossi

Un'alimentazione variegata ed equilibrata in età evolutiva consente l'acquisizione dei micronutrienti necessari per regolare e garantire i processi di crescita e di sviluppo.

Patologie croniche o ricorrenti possono accentuare la carenza di minerali e vitamine rendendo utile o necessaria la loro supplementazione, fino alla normalizzazione dei profili clinici e biologici correlati. Ferro e zinco tra i minerali, le vitamine del gruppo B e la vitamina C sono i più critici in tal senso.

La prematurità da un lato e le pratiche sportive dall'altro sono fattori di rischio per carenze relative di micronutrienti (minerali e vitamine), a causa dell'incremento dei relativi fabbisogni in rapporto all'aumento della velocità di crescita o delle attività metaboliche.

Va infine considerato che la diffusione di diete selettive o di esclusioni legate a posizioni ideologiche, come le diete vegetariane o ancor più vegane, espone i bambini a carenze di micronutrienti e a quadri clinici anche gravi in assenza di monitoraggio clinico e/o di laboratorio e di stretta sorveglianza da parte del pediatra.

INTRODUZIONE

La crescita e lo sviluppo sono gli elementi biologici che più caratterizzano l'età evolutiva.

A partire dalla vita intrauterina e fino all'adolescenza, ogni individuo accresce il proprio patrimonio di cellule nei diversi tessuti che costituiscono gli organi e gli apparati corporei e organizza meccanismi di connessione e di interazione molecolare, biochimica e funzionale sempre più complessi, dettati dal suo assetto genetico e da influenze ambientali. Oggi si sa che l'ambiente è in grado di incidere anche sulla espressione dei geni con meccanismi diretti o mediati da *setting* epigenetici.

La crescita staturale e ponderale da un lato e lo sviluppo neuropsicomotorio dall'altro sono le due principali espressioni tangibili di questo percorso, che dal concepimento porta ciascun soggetto fino all'età adulta. Differenze etniche, di genere, di patrimonio genetico familiare e individuale possono modificare, bloccare o rallentare tale processo.

LE CAUSE DEL RITARDO DI CRESCITA

Un bambino che non cresce o che cresce con lentezza va sottoposto a un'accurata valutazione che prenda in esame in primo luogo la sua storia clinica familiare e individuale.

Una moltitudine di fattori e di eventi sono potenzialmente responsabili di un deficit di accrescimento somatico e/o neuropsichico.

Il pediatra è lo specialista che per primo ha il compito di valutare e di verificare la presenza di condizioni patologiche di emergenza pre o postnatale. La compresenza di deficit di crescita e di anomalie in uno o più profili dello sviluppo neuropsicomotorio può evocare, per esempio, cause prenatali che sono di solito di origine genetica, e rende necessario un esame approfondito del "fenotipo", termine usato per indicare lo spettro delle anomalie congenite e dei disordini funzionali geneticamente determinati.

Un ritardo nella crescita può dipendere da carenze nutrizionali, da fattori di deprivazione affettiva, ma anche da difetti nella produzione degli ormoni e dei fattori di crescita coinvolti nei processi di sviluppo corporeo. Al pediatra spetta il compito di condurre una diagnostica differenziale accurata per identificare le cause responsabili, attraverso indagini di laboratorio o esami di *imaging*, e successivamente di mettere in atto un intervento terapeutico di tipo nutrizionale o farmacologico.

IL RUOLO DELL'ALIMENTAZIONE

Tutti i processi biologici dell'organismo sono influenzati da una corretta alimentazione e da una nutrizione adeguata. Alimentazione e nutrizione non vanno usati e considerati come sinonimi, in quanto il primo si riferisce alla modalità con cui si introducono gli alimenti nell'organismo, mentre il secondo comprende in modo più appropriato i sistemi di assunzione e di modificazione delle sostanze introdotte, con l'obiettivo del loro pieno utilizzo metabolico. Una corretta alimentazione è quindi il presupposto di un'adeguata nutrizione.

In presenza di un'alimentazione scorretta o sbilanciata, la crescita e, a lungo andare, lo sviluppo vengono messi a repentaglio, in modo più o meno grave in rapporto all'età del soggetto, all'entità della carenza e alla sua estensione nel tempo. Inoltre, una ridotta o squilibrata introduzione di nutrienti può determinare numerosi eventi patologici a carico del sistema nervoso centrale o periferico, dell'efficienza del sistema immunitario, del trofismo, del ricambio e dell'integrità biologica di organi e tessuti.

Nelle varie epoche dell'età evolutiva, un deficit di crescita può essere dettato da carenze nutrizionali o da disordini alimentari che non consentono l'acquisizione o l'utilizzo dei micro e macronutrienti necessari per attivare le numerose vie metaboliche cellulari nei diversi tessuti.

Non sempre, infatti, l'alimentazione che si segue durante l'età evolutiva garantisce il pieno soddisfacimento delle esigenze nutrizionali in termini quantitativi e qualitativi.

Il pediatra deve sempre effettuare in ogni neonato o bambino un bilancio degli apporti nutrizionali reali e degli introiti di macro e micronutrienti. Un'anamnesi nutrizionale del neonato e del bambino, che includa anche una valutazione attenta delle abitudini alimentari di tutti i componenti del nucleo familiare, è di grande importanza per l'identificazione precoce di disordini nutrizionali clinicamente rilevanti.

GLI EFFETTI DELLE CARENZE DI NUTRIENTI NELL'ETÀ EVOLUTIVA

Nell'alimentazione del bambino nel primo anno di vita, il latte materno deve essere considerato il *gold standard*, esclusivo nel primo semestre di vita e complementato da alimenti – prima semisolidi e poi anche solidi – dal secondo semestre di vita in poi. La qualità dell'alimentazione della madre durante l'allattamento è importante per far sì che nel latte materno siano presenti in quantità adeguata i nutrienti e i componenti funzionali indispensabili per una crescita regolare.

Minerali e vitamine rientrano in questa categoria di nutrienti, in quanto possono risultare carenti nel latte materno nel caso di diete selettive o sbilanciate, come per esempio quella vegana in assenza di un'adeguata integrazione o supplementazione vitaminica e minerale.

In assenza di integrazione, la carenza di ferro e di vitamina B₁₂ può essere responsabile di quadri carenziali che, nel periodo critico dello sviluppo di alcuni organi o distretti come il sistema nervoso centrale, possono provocare danni permanenti soprattutto a carico del sistema nervoso centrale.

Esistono periodi della vita in cui il fabbisogno di nutrienti in senso lato, comprendendo anche quello di minerali e vitamine, aumenta rispetto a quello basale.

Alcuni di questi periodi rientrano in un contesto fisiologico, per esempio l'epoca neonatale (soprattutto nel caso di un neonato pretermine che deve affrontare un processo di crescita di recupero, la cosiddetta "*catch-up growth*") o quella puberale, in cui aumenta la velocità di crescita.

Altri, invece, sono spesso imprevisi e dipendono da assetti biologici individuali legati a patologie infettive particolarmente invasive o con decorso clinico prolungato, a malattie croniche che mettono in crisi i meccanismi di digestione e/o di assorbimento, come le malattie croniche gastrointestinali (per esempio la celiachia e le malattie infiammatorie croniche intestinali, MICI).

In questi casi è necessario somministrare una quantità più elevata di macro o di micronutrienti rispetto al fabbisogno di base, per minimizzare il rischio di ulteriori carenze e nello stesso tempo per garantire e rendere più rapidi ed efficienti i processi di ripristino metabolico. In queste fasi, infatti, alcuni dei sintomi clinici imputabili alle malattie di base possono invece essere dovuti almeno in parte alla contestuale carenza di minerali e/o di vitamine. È il caso, per esempio, del pallore in corso di patologie croniche con una associata carenza di ferro, di vitamina B₁₂ o di folati, o dell'astenia dovuta a una carenza di ferro o di vitamine del gruppo B.

Infezioni ricorrenti, specie gastrointestinali o delle alte vie respiratorie, possono dipendere almeno in parte da stati carenziali anche sfumati e di difficile identificazione clinica. Tra questi vanno considerati la carenza di ferro o di zinco, l'ipovitaminosi D o la carenza di vitamine del gruppo B, in considerazione del ruolo rilevante che queste vitamine hanno nei complessi e multiformi processi metabolici della differenziazione e della maturazione del sistema immunocompetente e nella sintesi dei suoi numerosi effettori (citochine, recettori, fattori di crescita e di amplificazione delle risposte biologiche).

I MICRONUTRIENTI

Il concetto di micronutrienti è essenzialmente quantitativo e si riferisce all'insieme di elementi il cui fabbisogno giornaliero per l'uomo varia da milionesimi di grammo ad alcuni milligrammi. In questo ambito rientrano quindi i minerali, le vitamine e alcuni composti metabolicamente più complessi, per esempio gli acidi grassi essenziali.

Nel concetto di vitamina si ritengono implicite l'origine e la derivazione alimentare.

Alcune derivano dalla sintesi endogena operata dai probiotici commensali che costituiscono il microbioma intestinale (niacina, riboflavina, acido folico, vitamina K, acido pantotenico). Vengono assorbite in modo diretto, senza alcuna trasformazione, e distribuite ai tessuti per l'utilizzazione metabolica. Sono in genere di composizione biochimica semplice e regolano, con meccanismi spesso simili a quelli endocrini, processi essenziali per la vita e la sopravvivenza delle cellule e dell'organismo.

Le vitamine idrosolubili non si accumulano a livello cellulare, se non in minima parte, e le eventuali quote in eccesso vengono escrete con le urine: per questo motivo non provocano ipervitaminosi, al contrario di quelle liposolubili che invece tendono a essere immagazzinate all'interno dei tessuti corporei.

Alcune vitamine come la vitamina B₆ (piridossina) – presenti in quantità significative in alimenti di origine animale, compresi pesce, latte e latticini, e in alcuni vegetali – intervengono in processi metabolici del sistema nervoso centrale. Il quadro carenziale è infatti correlato con lo sviluppo di patologie neurologiche anche gravi, che si associano a sintomi cutanei e a quadri di anemia cronica. Una quota variabile può derivare dalla sintesi operata a livello intestinale dal microbioma.

Il fabbisogno di vitamina B₆ varia in relazione all'età del soggetto: è di circa 0,5 mg/die in epoca neonatale, di 1,2 mg/die nel bambino e nell'adulto, di 2,5 mg/ die nelle gestanti e nelle donne che allattano, considerando la sua presenza significativa anche nel latte materno.

Diversità etniche e di abitudini alimentari possono rendere inadeguata l'assunzione di micronutrienti in alcune popolazioni. Questo può collegarsi a quadri di malnutrizione globale con carenza anche calorica ed energetica, o essere isolato sulla base di carenze selettive. Il fenomeno sempre più ampio e diffuso delle migrazioni e la realtà multietnica di molti paesi, con livelli di integrazione sociale inadeguati, può accentuare questo rischio su base planetaria e rendere i bambini migranti soggetti a rischio di carenze vitaminiche;

questi bambini possono beneficiare di idonea supplementazione.

La mancanza di cibi e di alimenti tipici della propria etnia e compatibili con la cultura di provenienza, l'osservanza di pratiche e costumi basati su credenze popolari o sul credo religioso, e l'assunzione di cibi non idonei sul piano nutrizionale possono aumentare il rischio di carenze di minerali e vitamine. In questo senso la dieta mediterranea, anche integrata da cibi omogenei diversificati sulla base dell'origine etnica e dei costumi delle diverse popolazioni, rappresenta una base solida e sicura di riferimento qualitativo e quantitativo.

Si tratta, infatti, di un'alimentazione in grado di minimizzare il rischio di carenze e di migliorare il profilo di crescita e di sviluppo; è utile inoltre per prevenire l'insorgenza di condizioni ad alto rischio per la salute anche a distanza, come il sovrappeso e l'obesità nel bambino, nell'adolescente e nell'adulto.

Nel valutare l'utilità della somministrazione vitaminica in età evolutiva, non va considerata solo l'età, per quanto importante. Come detto in precedenza, i momenti in cui è necessario un apporto maggiore sono l'epoca prenatale e neonatale, il primo anno di vita e poi l'adolescenza, periodi in cui il più rapido accrescimento richiede una maggiore sintesi di composti biologici, con un più alto fabbisogno di enzimi, coenzimi e recettori.

Inoltre, nella valutazione della necessità di una somministrazione vitaminica supplementare vanno considerate: eventuali abitudini alimentari errate o selettive del bambino o della famiglia; la presenza di malattie croniche; la presenza di processi infettivi prolungati e/o ricorrenti, che possono innescare un circolo vizioso in cui l'infezione aggrava lo stato di malnutrizione e questa rende il soggetto più vulnerabile e meno resistente alle infezioni; l'uso frequente ed eccessivo di antibiotici, specie se a largo spettro, a causa della disbiosi indotta e dello squilibrio che può arrecare alla sintesi e all'assorbimento di alcune vitamine, in particolare del gruppo B. Infine, in questo percorso vanno considerate anche le modalità di preparazione e di conservazione degli alimenti, che spesso ne riducono in modo significativo il contenuto vitaminico.

Il contenuto in vitamine di un alimento, infatti, può ridursi fino ad annullarsi per esposizione all'aria (vitamine A ed E), per effetto del calore (vitamine termolabili del gruppo B) e per contatto con l'acqua (vitamina C).

La corretta conservazione degli alimenti e la valutazione delle eventuali modalità di cottura sono importanti per valutare i reali apporti di vitamine. Le vitamine idrosolubili, in particolare quelle del gruppo B, sono le più coinvolte, in quanto alcune procedure di preparazione industriale e di conservazione inadeguata – anche casalinga – degli alimenti possono indurre un abbattimento dei contenuti di vitamine e renderne necessaria la supplementazione per evitare stati carenziali.

La refrigerazione e la congelazione rapida, per esempio, preservano il contenuto di vitamina A, B₁ e B₂. La cottura in acqua sottrae ai vegetali gran parte del contenuto di vitamine idrosolubili, che possono essere recuperate in parte ingerendo anche i liquidi di cottura o minimizzando la quantità di acqua utilizzata durante la preparazione dei cibi.

La vitamina B₁ (tiamina), ampiamente diffusa in natura, si trova in concentrazioni elevate nei cereali, nei legumi e in alimenti di origine animale. La sua carenza ha rilevanza storica, in quanto correlata con una patologia nota come beri-beri. Il suo fabbisogno è di circa 0,5 mg per 1.000/calorie e aumenta in presenza di diete molto ricche di carboidrati, per la correlata attività enzimatica soprattutto a livello epatico e renale. La cottura degli alimenti comporta una perdita di vitamina B₁ percentualmente variabile tra il 10 e il 40%. Va inoltre ricordato che sostanze esogene e preparazioni farmacologiche possono interferire con l'assorbimento e con l'utilizzazione metabolica di alcune vitamine. In particolare, oltre agli antibiotici, anche gli antiacidi, l'alcol e la caffeina possono ostacolare l'assorbimento intestinale delle vitamine del gruppo B. Infine, in bambini che praticano intensa attività motoria e che si dedicano a pratiche sportive, il fabbisogno vitaminico deve essere incrementato fino al 20% in più rispetto a quello basale, al pari dell'apporto calorico

globale. Questo vale in particolar modo per le vitamine del gruppo B e per tutte quelle con azione antiossidante. La vitamina B₂, inoltre, può essere utile anche per migliorare le performance motorie in età evolutiva, in particolar modo quelle correlate con la pratica sportiva.

COME SOMMINISTRARE I MICRONUTRIENTI

Nelle varie fasi dell'età evolutiva cambia in modo rilevante la modalità con cui somministrare i micronutrienti, soprattutto in presenza di una effettiva carenza che impone la necessità clinica di supplementazione.

Nel neonato estremo pretermine, per esempio, così come nel bambino con patologie gastrointestinali o chirurgiche gravi e complesse, che non consentono un'alimentazione naturale o comunque per via enterale, e in cui è necessaria un'alimentazione parenterale totale, la somministrazione di oligoelementi come le vitamine del gruppo B deve essere effettuata per via infusionale endovenosa.

Nel neonato di peso normale alla nascita e nel lattante nel corso del primo anno di vita, la supplementazione non è necessaria in caso di allattamento materno esclusivo da parte di donne che non presentano carenze e con una dieta adeguata e variegata. Può essere utile – e quindi prescritta – nel caso di un'alimentazione inadeguata sul piano quantitativo e qualitativo o in presenza di un accrescimento staturo-ponderale lento. La supplementazione è necessaria, invece, se è certa o inevitabile una carenza clinicamente rilevante, come nel caso di patologie croniche, di diete vegane della madre nutrice e/o del bambino in assenza di supplementazione, di sindromi cliniche riferibili a carenze nutrizionali. La supplementazione può essere attuata per via orale, attraverso la somministrazione di preparati vitaminici o minerali a misura di bambino: in questo caso va posta un'attenzione particolare a favorire la sua *compliance* (in termini organolettici, per rispettare e venire incontro anche alle sue sensazioni gustative ed olfattive) e nel contempo a garantire la sua sicurezza in termini di sostanze eccipienti, con l'obiettivo di minimizzare il rischio di eventi avversi su base tossica da sovradosaggio o allergica.

I preparati vitaminici in gocce o in sciroppo facilitano l'assunzione, in quanto seguono la via fisiologica dell'alimentazione, ed è utile somministrarli insieme ai cibi o al latte. I preparati vanno conservati sempre chiusi, in luoghi tendenzialmente freschi e poco luminosi e lontani da fonti dirette di luce e di calore. È opportuno non utilizzare i preparati aperti in periodi di tempo superiori a un anno. Quando necessario, va favorita l'assunzione combinata di vitamine e oligominerali, in considerazione della sinergia dei loro meccanismi di azione e, in alcuni casi, dell'assorbimento a livello intestinale.

Gli integratori in epoca neonatale rispondono all'esigenza di trattare o prevenire la carenza di elementi indispensabili per lo stato di salute, per la crescita e per lo sviluppo anche a distanza. Questo è particolarmente importante nei neonati pretermine, anche nei *late preterms*, cioè i neonati con età gestazionale tra 33 e 35 settimane, che sono i più rappresentati (5-6% del totale dei nati), sono spesso gemelli o hanno patologie dismetaboliche o infettive associate.

I neonati pretermine hanno spesso una fase di adattamento neonatale più lunga, anche dal punto di vista dell'alimentazione, non sempre connotata dall'allattamento materno esclusivo. In questi neonati la supplementazione di ferro, di vitamina D e di vitamine del gruppo B è consigliata per periodi prolungati, considerata la necessità di garantire l'integrità delle molteplici vie metaboliche essenziali per il loro processo di sviluppo, nonché i ritmi più sostenuti della loro velocità di crescita.

Bibliografia

1. AAVV. HELP – Human Early Life Prevention. Consensus 2016. Atti XXVIII Congresso Nazionale SIPP. *Pediatria Preventiva e Sociale* 2016;XI Suppl 3:153-391.

2. Barker DJP, Bergman RL, Ogra PL. The window of opportunity: pre-pregnancy to 24 months of age. Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program, vol 61. Karger, 2008.
3. Corsello G, Cataldo F, Da Riol RM, et al. Piramide alimentare transculturale. Società Italiana di Pediatria, 2015.
4. de Castro MA, Verly E Jr, Fisberg M, Fisberg RM. Children's nutrient intake variability is affected by age and body weight status according to results from a Brazilian multicenter study. *Nutr Res* 2014;34(1):74-84.
5. Hilger J, Goerig T, Weber P, et al. Micronutrient intake in healthy toddlers: a multinational perspective. *Nutrients* 2015;7(8):6938-55.
6. López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, et al. Adequacy of usual vitamin and mineral intake in spanish children and adolescents: ENALIA study. *Nutrients* 2017;9(2). pii: E131.
7. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, et al. Usual vitamin intakes by mexican populations. *J Nutr* 2016;146(9):1866-73S.
8. Tabacchi G, Wijnhoven TM, Branca F, et al. How is the adequacy of micronutrient intake assessed across Europe? A systematic literature review. *Br J Nutr* 2009;101 Suppl 2:S29-36.



BIOMEDIA
La condivisione del sapere