

Love Your Life
— GUIDE —

VITAMINA C E GRUPPO B

Le vitamine idrosolubili tra energia,
metabolismo e regolazione cellulare

METABOLISMO

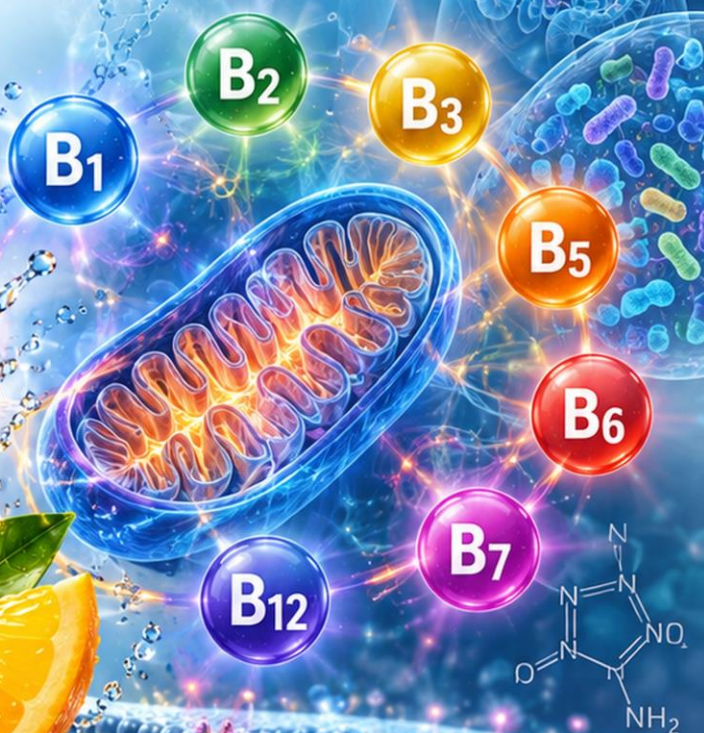
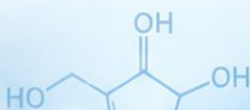
BIOCHIMICA

MITOCONDRI

MICROBIOTA

SUPPLEMENTAZIONE

SICUREZZA



Giovanni Chetta

VITAMINA C E GRUPPO B

Le vitamine idrosolubili tra energia, metabolismo e regolazione cellulare

Giovanni Chetta

Love Your Life – Guide

Sommario

Introduzione.....	7
Guida alla lettura.....	7
Parte I – Fondamenti.....	9
1. Idrosolubilità, assorbimento e cinetica.....	9
Emivita, riserve e tempo di deplezione: non sono sinonimi.....	10
In sintesi	10
2. Le vitamine B come rete coenzimatica	11
3. Alimentazione, microbiota e disponibilità	12
Fonti alimentari, biodisponibilità e stabilità	13
Dal terreno al piatto: impoverimento, maturazione e catena distributiva	15
Fattori che modificano la densità vitaminica lungo la filiera.....	17
Quanto serve davvero: “minimo”, fabbisogno medio e target pratico.....	17
Range pratici di adeguatezza: una guida, non nuovi LARN.....	19
Stress fisico, stress psichico e malattia: come cambiano davvero i bisogni.....	20
Come può cambiare il bisogno, vitamina per vitamina	22
Cottura, conservazione e consumo ideale.....	23
Parte II – Vitamina C.....	25
4. Natura chimica, forme e metabolismo della vitamina C	25
5. Funzioni biologiche: collagene, redox, ferro e immunità	25
Cofattore enzimatico e tessuti bersaglio	26
6. Farmacocinetica orale, durata d’azione e intervalli di supplementazione.....	26
Ricapitolazione pratica della cinetica della vitamina C.....	27
In sintesi	28
7. Alte dosi: opportunità, limiti e sicurezza	28
Il paradosso redox: quando l’ascorbato farmacologico diventa pro-ossidante	28
Farmaci, terapie e interferenze diagnostiche	29
Parte III – Le vitamine del gruppo B.....	31
8. Vitamina B1 – Tiamina	31
Natura chimica e forme	31
Riserve ed emivita funzionale	31
Supplementazione e forme.....	31

Dolore neuropatico e regione sternale-toracica	31
Farmaci e condizioni che aumentano il fabbisogno	32
Alcol, digiuno prolungato, Wernicke e refeeding	32
In sintesi	33
9. Vitamina B2 – Riboflavina	33
Natura e coenzimi	33
Rete metabolica	33
Supplementazione e sicurezza	34
Farmaci e interazioni.....	34
Flavine, catena respiratoria e metilazione.....	34
Riboflavina ed emicrania: un'applicazione clinica coerente con il mitocondrio	35
In sintesi	35
10. Vitamina B3 – Niacina, nicotinamide e precursori del nicotinamide adenina dinucleotide (NAD+).....	35
Natura chimica	35
Acido nicotinico e nicotinamide.....	35
Lipoproteina(a).....	35
Nicotinamide riboside (NR) e nicotinamide mononucleotide (NMN)	36
Farmaci, metabolismo e monitoraggio	36
La rete del NAD: forma chimica e funzione non coincidono	37
In sintesi	37
11. Vitamina B5 – Acido pantotenico	38
Funzione centrale.....	38
Deficit e supplementazione	38
Farmaci e interazioni.....	38
In sintesi	38
12. Vitamina B6 – Piridossina, piridossale e piridossamina.....	38
Forme e coenzima.....	38
Accumulo funzionale e neuropatia	38
Limiti superiori	38
PLP e piridossina	39
Farmaci che riducono la disponibilità di B6	39

Effetti della B6 sui farmaci	39
Piridossina, PLP e tossicità: la forma attiva non annulla il problema della dose.....	39
In sintesi	40
13. Vitamina B7 – Biotina.....	40
Biochimica	40
Biotina e diabete tipo 2.....	40
Interferenze di laboratorio	41
Farmaci che possono ridurre la biotina	41
Perché la B7 altera gli immunodosaggi.....	41
Cinetica dell'interferenza	41
In sintesi	42
14. Vitamina B9 – Folati e acido folico.....	42
Famiglia dei folati.....	42
Sintesi dell'acido desossiribonucleico (DNA) e metilazione	42
Eccesso e rapporto con B12	43
Farmaci antifolati e malassorbimento	43
Antiepilettici e interazione bidirezionale	43
Acido folico, folati alimentari e 5-MTHF: differenze reali.....	44
In sintesi	44
15. Vitamina B12 – Cobalamine	44
Natura e forme.....	44
Assorbimento e riserve	44
Supplementazione orale e parenterale	45
Eccesso, livelli elevati e oncologia	45
Inibitori di pompa protonica (PPI), antagonisti dei recettori istaminici H2 e B12 alimentare ..	45
Metformina	45
Protossido d'azoto: carenza funzionale anche con B12 sierica normale	45
In sintesi	46
Parte IV – Integrazione fisiologica e clinica.....	47
16. Omocisteina: B2, B6, B9 e B12 come sistema.....	47
Il ciclo folato-B12 e il significato del "methyl trap"	47
17. Vitamine idrosolubili e mitocondri	48

Rete mitocondriale: perché le vitamine B non sono intercambiabili	48
Brain fog, bioenergetica cerebrale e rete B	49
18. Microbiota, cross-feeding e disponibilità vitaminica	50
Produzione microbica: capacità genetica non significa apporto nutrizionale garantito	50
Esempi di produttori, consumatori e cross-feeding	51
19. Condizioni che modificano fabbisogno e disponibilità	51
Farmaci e microbiota: distinguere effetto di classe e interazione specifica	52
Condizioni della vita e quadri clinici che cambiano il rischio vitaminico	52
Interazioni tra micronutrienti: la rete oltre i farmaci	52
Fabbisogno aumentato non significa dose fissa aumentata	53
20. Farmaci, vitamine ed esami clinici: interazioni bidirezionali	53
21. Vitamine del gruppo B e oncologia: quali rischi sono reali?	55
Rischio oncologico: distinguere segnale, causalità e contesto	55
22. Vie di somministrazione: orale, sublinguale, intramuscolare ed endovenosa	56
Confronto operativo delle principali vie di somministrazione	57
Range impiegati in medicina: esempi descrittivi, non protocolli fai-da-te	57
23. Infusioni vitaminiche: quando hanno senso e quando no	58
24. “Nuove vitamine B”, vitaminoidi e molecole emergenti	58
Classificazione pratica di vitamine riconosciute, vitaminoidi e sostanze “vitamin-like”	59
Le vecchie “vitamine B” che non sono vitamine B riconosciute	60
25. Monitoraggio: quale esame misura davvero lo stato vitaminico?	60
Interferenza analitica, effetto biologico e “mascheramento” diagnostico	61
26. Criteri pratici per una supplementazione razionale	61
Controllare sempre anche farmaci ed esami programmati	62
Vitamine idrosolubili nella medicina del terreno: dal singolo nutriente al programma personalizzato	62
Dalla valutazione al programma: quali dimensioni integrare	63
Vitamina C e gruppo B nella medicina integrata: complementarità, personalizzazione e monitoraggio	64
Monitorare per adattare, non per accumulare	65
Tabella integrata di ricapitolazione delle vitamine idrosolubili	65
Segni e sintomi che devono far considerare una carenza	66
Forme di supplementazione: differenze reali e differenze spesso sovrastimate	67

Conclusioni	68
Glossario.....	69
Bibliografia	71
L'Autore.....	75

Introduzione

Le vitamine idrosolubili vengono spesso riassunte in una formula troppo semplice: si sciolgono in acqua, si assorbono facilmente e l'eccesso viene eliminato con le urine. È un primo orientamento, non una descrizione completa della loro fisiologia. Alcune possiedono riserve minime e richiedono un apporto regolare; altre restano nell'organismo per mesi o anni. L'assorbimento può dipendere da trasportatori saturabili, la distribuzione varia tra i tessuti e la sicurezza cambia in funzione della forma chimica, della dose e della durata. Anche per molecole idrosolubili esistono quindi accumulo funzionale, tossicità e interferenze con gli esami di laboratorio.

La vitamina C occupa una posizione particolare perché collega difesa antiossidante, biosintesi del collagene, metabolismo del ferro, sintesi della carnitina, attività immunitaria e regolazione redox. Le vitamine del gruppo B costituiscono invece una rete coenzimatica. La loro funzione non può essere compresa isolando ogni vitamina dalle altre: glicolisi, ciclo di Krebs, catena respiratoria, metabolismo degli aminoacidi, sintesi degli acidi grassi, metilazione, sintesi degli acidi nucleici e controllo dell'omocisteina dipendono da una cooperazione continua tra diversi nodi della rete.

Il volume segue tre piani di lettura. Il primo descrive natura chimica, forme biologiche, assorbimento, distribuzione, emivita, funzioni e segni di carenza. Il secondo confronta alimentazione e supplementazione, distinguendo forme chimiche e vie di somministrazione. Il terzo ricompone questi dati in una visione fisiologica e clinica che comprende microbiota, mitocondri, omocisteina, farmaci e condizioni capaci di modificare il fabbisogno. L'ultima parte inserisce la supplementazione in un programma personalizzato di medicina del terreno e, quando il quadro lo richiede, in una prospettiva di medicina integrata: le vitamine vengono coordinate con diagnosi, alimentazione, attività fisica, farmaci e monitoraggio invece di essere considerate interventi isolati.

Guida alla lettura

I capitoli possono essere letti in sequenza oppure utilizzati come consultazione. La prima parte chiarisce i principi comuni delle vitamine idrosolubili; la seconda è dedicata alla vitamina C; la terza analizza singolarmente le vitamine B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 e B12; la quarta ricompone il quadro attraverso i capitoli sulla rete metabolica, sull'omocisteina, sui mitocondri, sul microbiota, sull'oncologia, sul monitoraggio e sulle vie parenterali.

Ogni acronimo viene esplicitato alla prima occorrenza del capitolo e, quando è utile, viene indicata anche la natura dell'entità citata: enzima, coenzima, trasportatore, recettore, gene, biomarcatore o unità di misura. I dosaggi riportati nei capitoli sulle vie parenterali descrivono range impiegati in specifici contesti medici e non costituiscono indicazioni per l'autosomministrazione.

Parte I – Fondamenti

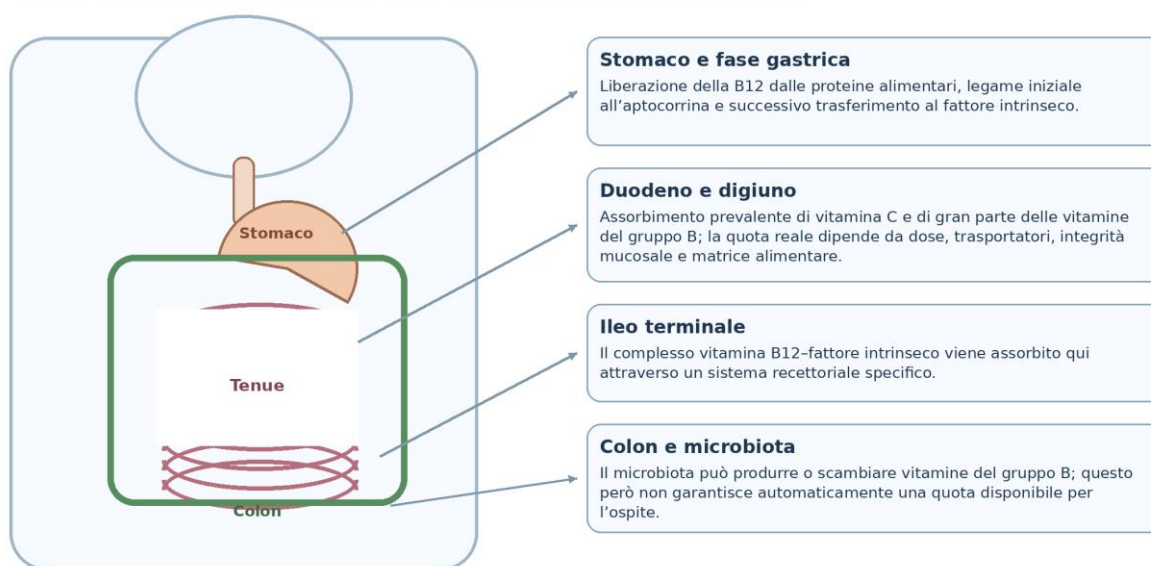
1. Idrosolubilità, assorbimento e cinetica

Una vitamina viene definita idrosolubile quando presenta caratteristiche chimico-fisiche che ne favoriscono la dispersione nella fase acquosa. Questa proprietà influenza assorbimento, trasporto, distribuzione ed escrezione ma non permette di prevedere da sola la durata della permanenza nell'organismo. La vitamina B12 costituisce l'esempio più evidente: è idrosolubile tuttavia il fegato ne conserva quantità sufficienti per lunghi periodi. La vitamina B6, al contrario, può provocare neuropatia periferica quando viene assunta cronicamente in quantità elevate, nonostante appartenga alla stessa categoria.

La biodisponibilità dipende dalla forma chimica, dalla dose, dalla matrice alimentare, dalla presenza di trasportatori, dall'integrità della mucosa gastrointestinale, dalla funzione pancreatica e biliare, dal microbiota e dalla funzione renale. Per alcune vitamine, l'assorbimento è saturabile. L'aumento della dose orale oltre una determinata soglia produce pertanto incrementi plasmatici sempre meno proporzionali.

Anatomia funzionale dell'assorbimento delle vitamine idrosolubili

Il tenue è la sede principale di assorbimento; la B12 richiede un percorso gastrico-ileale specifico.



Anatomia funzionale dell'assorbimento: il tenue assorbe la maggior parte delle vitamine idrosolubili, mentre la B12 dipende da una sequenza gastrico-ileale specifica e il colon può contribuire solo indirettamente attraverso il microbiota.

Il concetto di emivita richiede prudenza. L'emivita plasmatica descrive la velocità con cui la concentrazione nel sangue si riduce, mentre la permanenza tissutale dipende da accumulo intracellulare, conversione in coenzimi, legame a proteine e riserve d'organo. Nel volume vengono quindi utilizzati, quando possibile, sia il dato farmacocinetico sia il concetto di riserva funzionale.

Emivita, riserve e tempo di deplezione: non sono sinonimi

Per una vitamina idrosolubile l'emivita plasmatica descrive soltanto quanto rapidamente diminuisce la concentrazione nel sangue dopo una dose. Non coincide necessariamente con la permanenza nei tessuti, con la durata della funzione coenzimatica o con il tempo necessario perché compaia una carenza. La differenza è particolarmente evidente confrontando biotina, che può scomparire dal plasma in ore, con vitamina B12, che possiede riserve epatiche sufficienti per anni.

Vitamina	Riserve / pool	Scala temporale utile	Interpretazione pratica
Vitamina C	pool corporeo circa 0,3–2 g	farmacocinetica dose-dipendente; nessuna singola emivita utile per tutte le dosi	l'assorbimento orale cala oltre 1 g per dose; i livelli EV farmacologici persistono per ore
B1	circa 25–30 mg	emivita biologica circa 9–18 giorni	deplezione clinicamente rilevante può svilupparsi in 2–3 settimane in condizioni severe
B2	depositi limitati	assorbimento saturabile; singola dose assorbibile limitata	richiede apporto regolare; la cinetica plasmatica non rappresenta bene le flavoproteine tissutali
B3	pool legato soprattutto a nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP)	dipende dalla forma: niacina, nicotinamide, NR/NMN non sono equivalenti	più utile ragionare sul turnover del NAD e sul contesto farmacologico che su una singola emivita
B5	ampiamente distribuita come coenzima A (CoA)	nessuna emivita clinica unica affidabile	carenza isolata rara; interpretare nel contesto della rete metabolica
B6	circa 60–110 mg stimati in studi di turnover	emivita corporea complessiva circa 25 giorni	la lunga esposizione spiega perché l'eccesso cronico possa diventare neurotossico
B7	riserve piccole	circa 2 ore a basse dosi; fino a ~19 ore dopo dosi molto elevate	l'interferenza analitica può persistere molto oltre il picco, soprattutto con dosi farmacologiche e insufficienza renale
B9	depositi relativamente modesti	folati sierici possono scendere in 1–3 settimane	le riserve corporee sostengono in genere alcuni mesi, non anni
B12	circa 1–5 mg, soprattutto epatici	turnover molto lento; circa 0,1% del pool/die con ricircolo efficiente	i segni di carenza possono richiedere anni; in modelli classici 3 mg di deposito possono sostenere oltre 6 anni

I valori sono indicativi e descrittivi: forma chimica, dose, funzione renale, assorbimento, ricircolo enteroepatico e stato nutrizionale possono modificare in modo sostanziale la cinetica individuale.

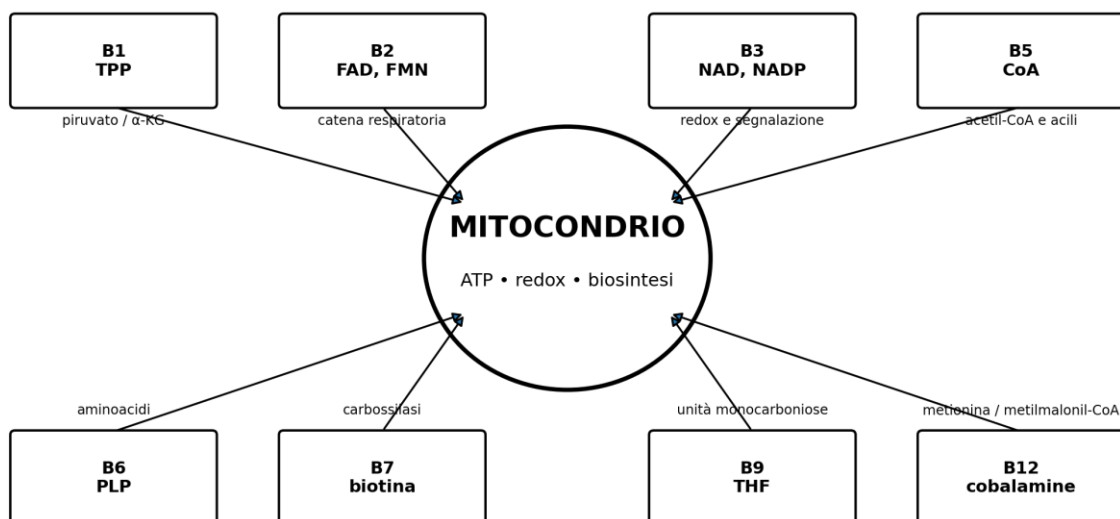
In sintesi

L'idrosolubilità non equivale né a eliminazione immediata né ad assenza di tossicità. Ogni vitamina deve essere valutata secondo forma chimica, compartimento biologico, capacità di deposito, dose, durata dell'assunzione e funzione renale.

2. Le vitamine B come rete coenzimatica

Le vitamine del gruppo B partecipano alla stessa architettura metabolica. La tiamina opera soprattutto come tiamina pirofosfato (TPP) e sostiene, tra gli altri, i complessi della piruvato deidrogenasi (PDH) e dell' α -chetoglutarato deidrogenasi (α -KGDH), enzimi che collegano glicolisi e ciclo di Krebs; la riboflavina forma flavina adenina dinucleotide (FAD) e flavina mononucleotide (FMN), coenzimi redox; la niacina alimenta nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP); l'acido pantotenico entra nel coenzima A (CoA); la vitamina B6 opera soprattutto come piridossal-5-fosfato (PLP), coenzima del metabolismo degli aminoacidi; la biotina è legata alle carbossilasi; i folati agiscono attraverso derivati del tetraidrofolato (THF) e cooperano con la vitamina B12 nel metabolismo a un carbonio. Questi collegamenti spiegano perché la rete B debba essere interpretata come un sistema e non come una somma di nutrienti indipendenti.

Le vitamine B funzionano come rete coenzimatica interdipendente



Rete funzionale delle principali vitamine B. La figura evidenzia i nodi che convergono sulla bioenergetica mitocondriale e sul metabolismo intermedio.

La conseguenza pratica dell'interdipendenza è semplice: correggere un solo deficit non sempre normalizza l'intera rete. Una carenza di riboflavina, a esempio, può ridurre l'efficienza con cui la vitamina B6 viene convertita nella forma coenzimatica piridossal-5-fosfato; la stessa riboflavina sostiene la metilenetetraidrofolato reduttasi, mentre folato e vitamina B12 cooperano nella rimetilazione dell'omocisteina. Le vitamine B vanno quindi lette come flussi metabolici collegati, non come molecole indipendenti disposte una accanto all'altra.

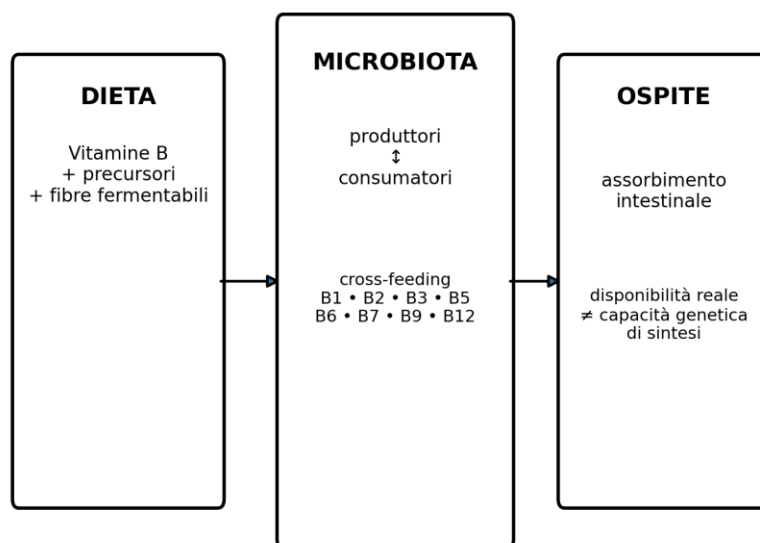
Vitamina	Forma/coenzima chiave	Nodo metabolico prevalente	Riserve e rischio caratteristico
C	Ascorbato/deidroascorbato	Collagene, redox, ferro, carnitina	Riserve limitate; eccesso orale soprattutto gastrointestinale
B1	TPP – tiamina pirofosfato	PDH, α -KGDH, transchetolasi	Riserve piccole; deficit relativamente rapido
B2	FMN e FAD	Redox, catena respiratoria, flavoenzimi	Riserve modeste; tossicità nota molto bassa
B3	nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) / nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP)	Redox, riparazione, segnalazione	Alte dosi di acido nicotinico hanno effetti farmacologici
B5	coenzima A (CoA) e acyl carrier protein (ACP)	Acili, acetil-CoA, lipidi	Deficit raro; UL non definito
B6	PLP	Aminoacidi, neurotrasmettitori, transulfurazione	Neuropatia da uso cronico eccessivo
B7	Biotina	Carbossilasi	Interferenza con immunodosaggi ad alte dosi
B9	THF/5-MTHF	DNA, metilazione, unità C1	Eccesso di acido folico può mascherare deficit B12
B12	Metil- e adenosilcobalamina	Metionina sintasi, metilmalonil-CoA mutasi	Depositi epatici pluriennali; nessun UL classico definito

3. Alimentazione, microbiota e disponibilità

La disponibilità di una vitamina dipende sia dall'apporto alimentare sia dalla capacità dell'organismo di liberarla dalla matrice, assorbirla e convertirla nella forma metabolicamente utile. Il microbiota aggiunge un ulteriore livello. Numerosi microrganismi intestinali possiedono vie biosintetiche per vitamine del gruppo B, mentre altre specie dipendono dalle vitamine prodotte da batteri vicini. Questo scambio, definito cross-feeding, contribuisce alla stabilità ecologica della comunità microbica.

La capacità genetica del microbiota di sintetizzare una vitamina non coincide necessariamente con la quantità disponibile per l'ospite. La sede della produzione, la forma chimica, il consumo da parte degli stessi microrganismi e la presenza di trasportatori intestinali determinano il contributo reale al pool dell'organismo. Le evidenze più recenti indicano comunque che la produzione microbica deve essere considerata una componente della fisiologia vitaminica e non un dettaglio marginale.

Microbiota e vitamine del gruppo B: produzione, scambio e disponibilità



La produzione microbica può contribuire al pool vitaminico, ma sede, forma chimica e trasportatori determinano quanta vitamina diventa davvero disponibile.

Produzione microbica e disponibilità. Il microbiota può produrre e scambiare vitamine B ma il contributo all'ospite dipende dalla possibilità effettiva di assorbimento.

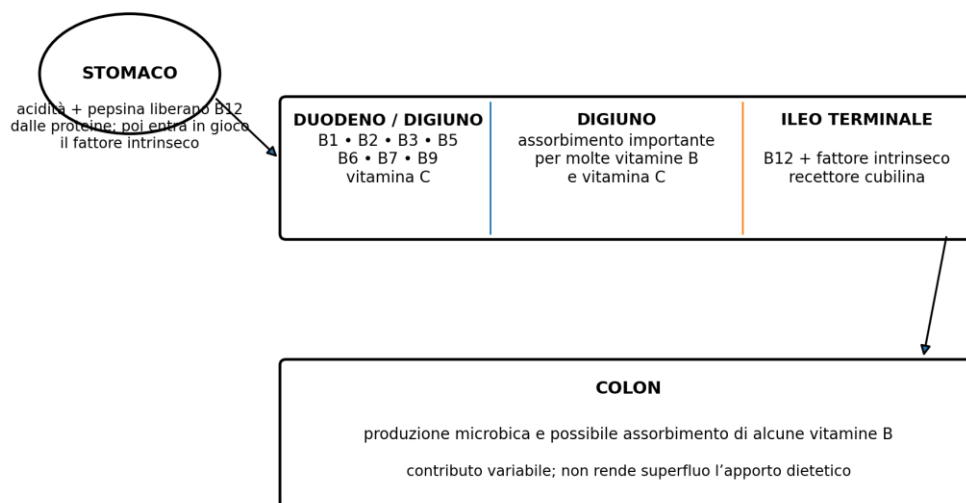
Fonti alimentari, biodisponibilità e stabilità

Vitamina	Fonti principali	Biodisponibilità	Cottura e conservazione	Consumo e abbinamenti
Vitamina C	peperoni, kiwi, agrumi, fragole, broccoli, cavoli, pomodori	elevata a quantità alimentari; assorbimento intestinale saturabile con dosi elevate	sensibile a calore, ossigeno, taglio, conservazione prolungata e lisciviazione; vapore e microonde limitano spesso le perdite	preferire più occasioni quotidiane di frutta/verdura fresca; associarla a legumi, cereali integrali o verdure ricche di ferro non-eme ne aumenta l'assorbimento
B1	cereali integrali o fortificati, legumi, carne suina, pesce, semi e frutta secca	buona ma influenzata da alcol, malassorbimento e stato nutrizionale	termolabile e idrosolubile; bollitura e dispersione dell'acqua riducono il contenuto; raffinazione dei cereali impoverisce	apporto quotidiano distribuito con i pasti; riutilizzare l'acqua di cottura in zuppe/minestre quando appropriato; evitare di considerare cereali raffinati non fortificati equivalenti agli integrali
B2	latte e yogurt, uova, carne/frattaglie, mandorle, funghi, verdure verdi	in genere elevata; FAD e FMN alimentari vengono de-fosforilati prima dell'assorbimento	relativamente stabile al calore ma molto fotosensibile; bollitura aumenta le perdite nell'acqua	conservare latte e alimenti ricchi al riparo dalla luce; apporto quotidiano da fonti diverse, senza necessità di timing specifico

Vitamina	Fonti principali	Biodisponibilità	Cottura e conservazione	Consumo e abbinamenti
B3	carni, pollame, pesce, arachidi, legumi, cereali; anche sintesi da triptofano	alta nelle fonti animali; nei cereali parte della niacina può essere legata e meno disponibile	relativamente stabile a calore, luce e conservazione; la nixtamalizzazione alcalina del mais libera niacina legata	considerare sia niacina preformata sia proteine con triptofano; varietà proteica rende più robusto il pool di niacina equivalenti
B5	carni, frattaglie, uova, legumi, funghi, semi, avocado, cereali integrali	assorbimento alimentare medio, con dati limitati; presente diffusamente negli alimenti	raffinazione, congelamento industriale e lavorazioni intense possono causare perdite anche importanti	una dieta varia copre di norma il fabbisogno; non esiste un abbinamento alimentare specifico necessario
B6	pesce, pollame, carne, ceci, patate, banane, cereali integrali	circa tre quarti da dieta mista; alcune forme glicosilate vegetali sono meno disponibili	perdite variabili con calore, sterilizzazione, congelamento e trasformazione	alternare fonti animali e vegetali; l'apporto proteico modifica il metabolismo della B6 ma non giustifica megadosi
B7	uovo cotto, fegato, pesce, frutta secca, semi, legumi, patata dolce	la biotina libera è ben assorbita; quella legata alle proteine richiede digestione e biotinidasi	relativamente stabile; alcuni processi e l'inscatolamento possono ridurla	evitare consumo cronico di grandi quantità di albume crudo: l'avidina lega la biotina; la cottura denatura l'avidina
B9	verdure a foglia verde, asparagi, legumi, fegato, agrumi, frutta secca; alimenti fortificati	i folati naturali hanno biodisponibilità inferiore all'acido folico; 5-MTHF e acido folico non sono identici	sensibili a calore, ossidazione, conservazione e acqua di cottura; taglio e lunga esposizione aumentano le perdite	consumare quotidianamente vegetali ricchi di folati, parte crudi se appropriato e parte cotti brevemente; B12 adeguata è essenziale per il corretto uso metabolico dei folati
B12	pesce, molluschi, carne, fegato, uova, latte/derivati; alimenti vegetali fortificati	la B12 legata al cibo richiede acido gastrico, pepsina e fattore intrinseco; la forma libera di fortificati/integratori evita la fase di liberazione proteica	abbastanza stabile ma cotture intense e prolungate possono causare perdite	nei vegani serve una fonte fortificata affidabile o supplementazione; in ipocloridria o durante uso di inibitori di pompa protonica (PPI) la B12 libera può essere più prevedibile di quella fortemente legata alla matrice alimentare

La composizione degli alimenti varia con specie, conservazione e cottura. La tabella riassume tendenze fisiologiche e non sostituisce le banche dati nutrizionali.

Dove si assorbono le vitamine idrosolubili



La sede di produzione e la sede di assorbimento non coincidono sempre: la B12 è l'esempio più evidente.

La maggior parte delle vitamine idrosolubili viene assorbita nel tenue; la B12 richiede una sequenza gastrico-ileale specifica, mentre il colon può contribuire alla disponibilità di alcune vitamine prodotte dal microbiota.

Dal terreno al piatto: impoverimento, maturazione e catena distributiva

Il contenuto vitaminico di un alimento non è un numero immutabile. Le tabelle di composizione descrivono valori medi ottenuti su campioni e condizioni specifiche, mentre il prodotto realmente consumato porta con sé la storia della cultivar, del suolo, del clima, della fertilizzazione, dello stadio di maturazione, della raccolta, del trasporto, della conservazione e della preparazione domestica.

Il tema dell'“impoverimento dei terreni” richiede però una formulazione precisa. Le piante non assorbono dal suolo vitamina C o vitamine B già formate: le sintetizzano attraverso il proprio metabolismo. Un suolo impoverito di minerali, una fertilizzazione sbilanciata, una disponibilità idrica non ottimale o altri fattori agronomici possono modificare crescita e metabolismo della pianta e quindi influire indirettamente sulla densità nutrizionale. Ridurre tutto alla frase “il terreno contiene meno vitamine” sarebbe biochimicamente scorretto.

I confronti storici sui dati di composizione hanno rilevato, per alcune colture e per alcuni nutrienti, riduzioni nel tempo. Uno studio classico sui dati del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (United States Department of Agriculture, USDA) relativi a 43 colture orticole ha osservato diminuzioni statisticamente affidabili per proteine, calcio, fosforo, ferro, riboflavina e acido ascorbico ma non per tutti i nutrienti né per tutti gli alimenti. Gli autori indicarono come spiegazione plausibile soprattutto il cambiamento varietale e il cosiddetto “effetto di diluizione” legato all'aumento della resa. Il dato sostiene quindi una possibile riduzione della densità nutrizionale in alcune colture, non l'idea di un impoverimento uniforme e universale di tutti gli alimenti.

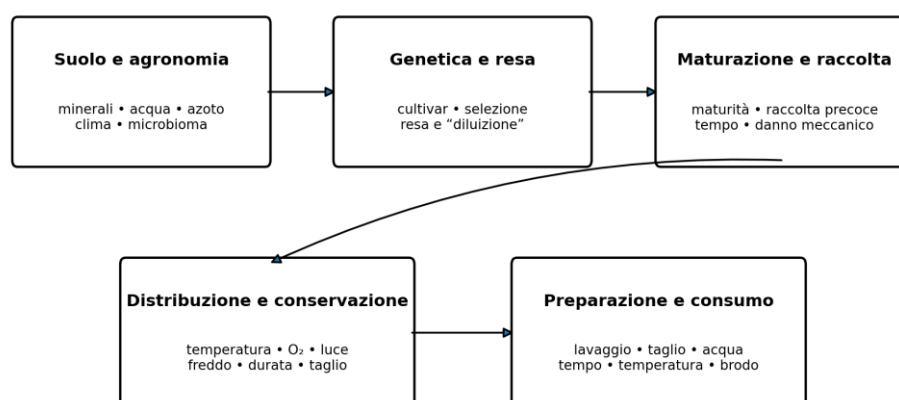
Anche l'aumento della concentrazione atmosferica di anidride carbonica può modificare la qualità nutrizionale di alcune colture. In esperimenti di Free-Air CO₂ Enrichment (FACE), tecnica di arricchimento dell'anidride carbonica in campo aperto, su numerose varietà di riso, livelli elevati di CO₂ hanno ridotto in media B1, B2, B5 e B9, mentre la B6 non mostrava lo stesso andamento. Il fenomeno non può essere generalizzato a tutti gli alimenti ma dimostra che resa e densità vitaminica possono muoversi in direzioni differenti.

Lo stadio di maturazione al momento della raccolta è altrettanto importante. In diversi prodotti ortofrutticoli, la vitamina C aumenta durante la maturazione sulla pianta; la raccolta precoce finalizzata a prolungare la shelf life può quindi determinare un contenuto inferiore rispetto a un frutto maturo pienamente sulla pianta. La relazione non è identica per tutte le specie e deve essere letta alimento per alimento.

Dopo la raccolta, tempo e temperatura diventano determinanti. La vitamina C è particolarmente sensibile a ossigeno, calore, danno meccanico, perdita d'acqua e conservazione prolungata. Una catena distributiva lunga non rende di per sé un alimento "povero" ma aumenta il numero di passaggi nei quali il contenuto può diminuire. Anche il prodotto già tagliato espone una superficie maggiore all'ossigeno e tende a essere più vulnerabile.

Il surgelato costituisce un'eccezione utile contro una lettura troppo semplice del concetto di freschezza. Quando la materia prima viene raccolta in buono stadio di maturazione, lavorata rapidamente e mantenuta correttamente nella catena del freddo, il contenuto di alcune vitamine può risultare simile, e talvolta superiore, a quello di un prodotto commercializzato come fresco ma rimasto diversi giorni in refrigerazione. Il blanching iniziale può provocare perdite, soprattutto di vitamina C e folati ma la successiva stabilità durante la conservazione può compensare in parte questo svantaggio.

Dal terreno al piatto: perché il contenuto vitaminico reale non è fisso



Il dato di composizione è una media: cultivar, maturazione e storia post-raccolta possono far discostare il singolo alimento dal valore tabellare.

Le piante sintetizzano le vitamine: il suolo influenza la densità vitaminica soprattutto in modo indiretto. "Fresco" non significa sempre "più ricco": una surgelazione rapida può preservare meglio alcune vitamine rispetto a una lunga refrigerazione.

La densità vitaminica finale nasce dalla somma dei passaggi agronomici, di raccolta, distribuzione, conservazione e cucina.

Fattori che modificano la densità vitaminica lungo la filiera

Fattore	Direzione possibile	Meccanismo prevalente	Lettura pratica
Suolo e fertilità	influenza indiretta	disponibilità di minerali, azoto, acqua, pH e microbioma radicale modificano crescita e metabolismo	non esiste una relazione semplice “suolo povero = alimento povero di tutte le vitamine”
Cultivar e selezione	può aumentare o ridurre la densità	la selezione per resa, grandezza, uniformità o conservabilità può produrre un effetto di diluizione	scegliere varietà diverse e alimentazione variata riduce la dipendenza da un singolo profilo
Anidride carbonica (CO ₂) e clima	effetto specie-specifico	in riso sperimentale con CO ₂ elevata sono diminuite B1, B2, B5 e B9	dato importante ma non generalizzabile a ogni coltura
Maturazione alla raccolta	può modificare molto alcune vitamine	alcuni frutti e ortaggi accumulano vitamina C durante la maturazione	quando possibile, privilegiare prodotti maturi e stagionali senza trasformarlo in una regola assoluta
Tempo e temperatura post-raccolta	rilevanti soprattutto per vitamina C e folati	degradazione e ossidazione aumentano con durata e temperature non ottimali	catena del freddo e consumo non tardivo aiutano la ritenzione
Taglio e danno meccanico	aumentano superficie e ossidazione	fresh-cut e prodotti molto manipolati possono perdere più rapidamente nutrienti labili	tagliare vicino al consumo quando pratico
Surgelazione	variabile ma spesso favorevole alla ritenzione	blanching iniziale seguito da forte rallentamento delle reazioni degradative	un buon surgelato può essere nutrizionalmente comparabile al fresco
Cottura	dipende da acqua, tempo e temperatura	le vitamine idrosolubili possono degradarsi o migrare nell'acqua	cotture brevi, poco liquide; utilizzare il liquido quando compatibile con il piatto

La variabilità reale dell'alimento spiega perché la dieta debba essere costruita sulla varietà e sulla frequenza, non sulla precisione apparente di un singolo valore tabellare.

Quanto serve davvero: “minimo”, fabbisogno medio e target pratico

Nel linguaggio comune si parla spesso di dose “minima” e dose “ideale” ma questi termini non sono equivalenti ai valori scientifici di riferimento. I Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, LARN, distinguono il fabbisogno medio, AR (Average Requirement), dall'assunzione di riferimento per la popolazione, PRI (Population Reference Intake), e dall'assunzione adeguata, AI (Adequate Intake). L'AR copre il fabbisogno medio di circa metà della popolazione e non rappresenta quindi una dose-obiettivo individuale. La PRI è costruita per risultare adeguata alla grande maggioranza delle persone sane; quando i dati non permettono di definire AR e PRI viene utilizzata l'AI.

Nel presente volume, per un adulto sano, la PRI oppure l'AI quando la PRI non è disponibile rappresentano il riferimento più vicino a un apporto quotidiano adeguato. L'AR non può essere trasformato in una dose minima personale e una quantità superiore alla PRI o all'AI non è automaticamente migliore. Malassorbimento, farmaci, gravidanza, malattia, chirurgia bariatrica e

altri contesti possono modificare il bisogno individuale; in tali situazioni il ragionamento passa dal fabbisogno di popolazione alla valutazione clinica.

Vitamina	AR adulto 18–64 anni	PRI/AI adulto 18–64 anni	Interpretazione pratica
B1 – tiamina	0,3 mg/1000 kcal	0,4 mg/1000 kcal	a 2.000 kcal: circa 0,6 mg AR e 0,8 mg PRI; il fabbisogno cresce con l'energia introdotta
B2 – riboflavina	1,3 mg	1,6 mg	stesso PRI per uomini e donne adulti nella V revisione LARN
B3 – niacina	14 mg NE	18 mg NE	NE = niacina equivalenti; 60 mg di triptofano alimentare equivalgono a circa 1 mg NE
B5 – acido pantotenico	non definibile	5 mg AI	l'AI sostituisce PRI perché non è possibile stimare con sufficiente precisione l'AR
B6	1,4 mg uomo; 1,2 mg donna	1,6 mg uomo; 1,4 mg donna	dopo 65 anni: PRI 1,7 mg uomo e 1,6 mg donna
B7 – biotina	non definibile	40 µg AI	non esiste un AR affidabile per l'adulto
B9 – folati	250 µg	330 µg	il target in gravidanza è molto maggiore; la prevenzione dei difetti del tubo neurale richiede indicazioni specifiche separate
B12	non definibile	4,0 µg AI	le grandi riserve epatiche non riducono la necessità di un apporto regolare nel lungo periodo
Vitamina C	75 mg uomo; 60 mg donna	105 mg uomo; 85 mg donna	sono valori per adulti sani; la quantità che previene lo scorbuto è molto più bassa ma non rappresenta un obiettivo nutrizionale ottimale

Valori basati sui LARN, V revisione, per la popolazione italiana. AR e PRI non vanno confusi con una soglia farmacologica o con una dose di supplementazione.

Vitamina	Gravidanza: PRI/AI	Allattamento: PRI/AI	Nota
B1	0,4 mg/1000 kcal	0,4 mg/1000 kcal	l'aumento assoluto dipende dall'energia totale
B2	1,8 mg	1,8 mg	aumento rispetto all'adulto
B3	22 mg NE	22 mg NE	espresso come niacina equivalenti
B5	6 mg AI	7 mg AI	non è definito un AR
B6	1,9 mg	2,0 mg	aumenta per esigenze gestazionali e lattazione
B7	40 µg AI	45 µg AI	non è definito un AR
B9	600 µg	500 µg	la gravidanza non include la supplementazione per prevenzione dei difetti del tubo neurale
B12	4,5 µg AI	5,0 µg AI	non è definito un AR

Vitamina	Gravidanza: PRI/AI	Allattamento: PRI/AI	Nota
Vitamina C	100 mg	130 mg	aumento soprattutto per gestazione e secrezione nel latte

Gravidanza e allattamento richiedono una lettura separata; i valori indicati sono riferimenti nutrizionali per soggetti sani e non sostituiscono protocolli clinici.

Il caso particolare della vitamina C chiarisce bene la differenza fra “minimo” e “ideale”. Quantità intorno a 10 mg/die possono prevenire lo scorbuto ma non rappresentano un apporto adeguato moderno. I LARN fissano la PRI a 105 mg/die nell’uomo adulto e 85 mg/die nella donna adulta. Le concentrazioni plasmatiche tendono progressivamente al plateau quando l’introito cronico supera circa 200 mg/die; questo fenomeno farmacocinetico non dimostra però che 200 mg/die costituiscano un target clinico superiore per tutti.

Range pratici di adeguatezza: una guida, non nuovi LARN

I valori LARN restano il riferimento ufficiale per la popolazione sana. È comunque utile distinguere una soglia anti-carenza, un fabbisogno medio, una PRI o AI e una fascia alimentare pratica nella quale un adulto sano può collocarsi senza cercare la precisione del singolo milligrammo. Le fasce indicate nella tabella seguente sono quindi orientative e descrittive: non costituiscono nuovi livelli di assunzione né dimostrano che il limite superiore della fascia produca più beneficio del limite inferiore. Per i folati, gli equivalenti di folato alimentare (Dietary Folate Equivalents, DFE) consentono di confrontare forme con biodisponibilità diversa; per la vitamina B6 il limite superiore richiamato è quello dell’Autorità europea per la sicurezza alimentare (European Food Safety Authority, EFSA).

La fascia pratica ruota intorno alla PRI o all’AI e a quantità normalmente ottenibili con una dieta varia. Le raccomandazioni cliniche specifiche vengono indicate separatamente. Nei deficit, nel malassorbimento o in determinate patologie la dose terapeutica può superare di decine o centinaia di volte il fabbisogno nutrizionale; la differenza di ordine di grandezza segnala che si è passati dalla nutrizione alla terapia e richiede un diverso livello di controllo.

Vitamina	Riferimento adulto sano	Fascia alimentare pratica*	Interpretazione
Vitamina C	PRI 105 mg uomo; 85 mg donna	circa 100–200 mg/die	facilmente raggiungibile con più porzioni di frutta e verdura; oltre questa fascia l’assorbimento diventa progressivamente meno efficiente
B1	0,4 mg/1000 kcal	circa 0,8–1,2 mg/die con 2.000–3.000 kcal	il range assoluto segue l’introito energetico; con dieta ipocalorica la qualità della dieta diventa più importante
B2	PRI 1,6 mg	circa 1,6–2,0 mg/die	marginale facilmente ottenibile con dieta varia; dosi per emicrania sono farmacologiche, non nutrizionali
B3	PRI 18 mg NE	circa 18–25 mg NE/die	comprende niacina preformata e quota derivabile dal triptofano; niacina farmacologica è un altro contesto

Vitamina	Riferimento adulto sano	Fascia alimentare pratica*	Interpretazione
B5	AI 5 mg	circa 5–7 mg/die	non esistono prove che un adulto sano tragga vantaggio da megadosi
B6	PRI 1,6 mg uomo; 1,4 mg donna	circa 1,4–2,0 mg/die	evitare l'idea "più B6 = più energia"; EFSA fissa un UL di 12 mg/die nell'adulto
B7	AI 40 µg	circa 40–60 µg/die	le alte dosi non sono necessarie per la copertura nutrizionale e possono interferire con immunodosaggi
B9	PRI 330 µg	circa 330–500 µg DFE/die	la gravidanza e la prevenzione dei difetti del tubo neurale seguono indicazioni specifiche separate
B12	AI 4 µg	circa 4–8 µg/die da alimenti/fortificati	le dosi degli integratori possono essere molto maggiori perché la frazione assorbita diminuisce con la dose e cambia in malassorbimento

* Fasce orientative proposte nel volume per rendere intuitivo l'ordine di grandezza. Non sono PRI/AI ufficiali aggiuntive e non rappresentano dosi terapeutiche.

Stress fisico, stress psichico e malattia: come cambiano davvero i bisogni

La parola stress comprende situazioni metaboliche molto diverse. Un periodo di lavoro intenso, un allenamento di endurance, una febbre, una malattia infiammatoria, un trauma, una restrizione calorica o una riduzione dell'appetito possono essere definiti tutti "stress" ma modificano i fabbisogni attraverso meccanismi differenti. Non esiste quindi un moltiplicatore universale da applicare alle vitamine; occorre capire quale fattore stia realmente aumentando il rischio di insufficienza.

Per lo stress psichico, in assenza di malattia, non sono stati definiti fabbisogni vitaminici ufficiali superiori alla PRI o AI. Il rischio pratico nasce soprattutto quando lo stress riduce la qualità della dieta, aumenta l'uso di alcol, altera l'appetito o si associa a disturbi gastrointestinali e terapie farmacologiche. In questi casi è ragionevole mirare con maggiore attenzione alla copertura regolare della fascia nutrizionale ma non trasformare lo stress in una giustificazione per megadosi.

L'esercizio aumenta il flusso delle vie energetiche dipendenti da B1, B2, B3 e B6. Gli studi suggeriscono che l'attività fisica possa peggiorare uno stato già marginale, soprattutto quando l'atleta restringe le calorie o elimina interi gruppi alimentari; i dati sono invece insufficienti per definire un fabbisogno molto più alto in tutti gli sportivi. La B1 ha già un riferimento espresso per 1.000 kcal e quindi cresce con l'energia introdotta. Per B2 e B6 è prudente garantire almeno la piena copertura della PRI e privilegiare una dieta densa di nutrienti.

Anche la vitamina C merita una distinzione: un'alimentazione ricca di frutta e verdura che fornisca circa 100–200 mg/die copre ampiamente l'ordine di grandezza nutrizionale dell'adulto sano. L'uso cronico di alte dosi antiossidanti nello sport non ha dimostrato un vantaggio costante e alcuni lavori sollevano il problema di una possibile interferenza con segnali redox utili all'adattamento. Il

principio rimane food first, con correzione mirata quando esiste un deficit o una condizione clinica precisa.

In alcune condizioni cliniche l'ordine di grandezza cambia nettamente. Linee guida di nutrizione clinica propongono, a esempio, 200–500 mg/die di vitamina C in contesti selezionati di malassorbimento o stress ossidativo cronico e 100–300 mg/die di tiamina in pazienti ospedalizzati con ridotto introito o elevato consumo di alcol. Non si tratta di nuovi fabbisogni per la popolazione sana, bensì di interventi clinici legati a un problema definito e da rivalutare nel tempo.

Situazione	Vitamina/e	Ordine di grandezza o criterio	Errore da evitare
Stress psichico senza malattia	nessun incremento ufficiale definito	mantenere almeno PRI/AI e dieta varia; valutare apporto reale se l'appetito è ridotto	megadosi di complesso B senza deficit
Attività fisica intensa	B1, B2, B6 e C meritano attenzione soprattutto con restrizione energetica	B1 scala con kcal; per B2/B6 garantire piena copertura; vitamina C preferibilmente da alimenti	alte dosi antiossidanti croniche "per recupero" senza indicazione
Fumo	vitamina C	+35 mg/die rispetto al riferimento USA; in Italia è comunque utile collocarsi almeno nella fascia alta della copertura alimentare	considerare il supplemento come compensazione di una dieta povera
Stress ossidativo cronico o malassorbimento selezionato	vitamina C	ESPEN: 200–500 mg/die possono essere utilizzati in contesti clinici selezionati	trasferire questa dose al soggetto sano senza una specifica indicazione clinica
Ridotto introito, abuso di alcol, rischio neurologico	B1	ESPEN: 100–300 mg/die per via orale o endovenosa in pazienti ospedalizzati a rischio; dosi più alte in Wernicke/refeeding secondo protocollo	aspettare il laboratorio quando il sospetto clinico è elevato
Deficit di riboflavina	B2	5–10 mg/die per via orale in contesti clinici; 400 mg/die nell'emicrania è impiego farmacologico distinto	considerare 400 mg come "fabbisogno"
Preconcepimento	B9	400–800 µg/die di acido folico da supplementi/fortificati secondo linee guida, oltre ai folati della dieta	sostituire per principio acido folico con 5-MTHF per la prevenzione dei difetti del tubo neurale
Malassorbimento di B12	B12	NICE: almeno 1 mg/die per via orale quando si sceglie la via orale; in alcune cause è preferita o necessaria la via intramuscolare	confrontare direttamente 1 mg terapeutico con il fabbisogno di pochi µg

Le quantità cliniche riportate servono a mostrare quanto il fabbisogno terapeutico possa discostarsi da quello fisiologico. Diagnosi, durata, via e monitoraggio restano determinanti.

Come può cambiare il bisogno, vitamina per vitamina

Vitamina	Ordine di grandezza fisiologico*	Quando aumenta l'attenzione	Esempi di ordine clinico**	Come interpretare
Vitamina C	circa 100–200 mg/die come fascia alimentare pratica	fumo, scarso apporto di vegetali, intensa attività con dieta restrittiva possono aumentare l'attenzione alla copertura	200–500 mg/die sono utilizzati in alcuni contesti clinici di malassorbimento/stress ossidativo; dosi dell'ordine dei grammi per via endovenosa appartengono alla terapia medica	non esiste un "raddoppio da stress" universale
B1	0,4 mg/1000 kcal; circa 0,8–1,2 mg/die a 2.000–3.000 kcal	il bisogno assoluto cresce con il flusso energetico; attenzione in digiuno, vomito, alcol, refeeding e forte restrizione calorica	100–300 mg/die possono essere impiegati nei pazienti ospedalizzati a rischio; Wernicke/refeeding richiedono protocolli parenterali specifici	il salto dalla dieta alla terapia può essere di due ordini di grandezza
B2	circa 1,6–2,0 mg/die	attività fisica e scarso introito possono rendere più evidente uno stato marginale	5–10 mg/die possono essere usati nel deficit; 400 mg/die nell'emicrania è un impiego farmacologico distinto	nessun range "anti-stress" ufficiale
B3	circa 18–25 mg NE/die	aumenta soprattutto con fabbisogno energetico/proteico e diete poco varie; il triptofano contribuisce ai NE	pellagra e dislipidemie appartengono a contesti terapeutici con dosi e forme specifiche	niacina farmacologica non va confusa con fabbisogno nutrizionale
B5	circa 5–7 mg/die	non è dimostrato un incremento numerico specifico per stress fisico o psichico nell'adulto sano	eventuali dosi superiori appartengono a usi sperimentali o a derivati come pantetina	nessun motivo per moltiplicare empiricamente la dose
B6	circa 1,4–2,0 mg/die	turnover proteico, restrizione calorica e alcune terapie possono modificare il rischio di insufficienza	in isoniazide/cicloserina la supplementazione è farmaco-specifica; evitare dosi croniche elevate per rischio neuropatico	EFSA: UL adulto 12 mg/die; il margine di sicurezza conta più del concetto di "energia"
B7	circa 40–60 µg/die	nessun fabbisogno superiore definito per stress; rischio maggiore in condizioni particolari e con alcuni anticonvulsivanti	alte dosi sono usate solo in contesti selezionati/sperimentali e possono interferire con esami	le dosi farmacologiche non indicano un bisogno fisiologico
B9	circa 330–500 µg DFE/die	gravidanza, rapida proliferazione cellulare, alcol e farmaci antifolati cambiano il rischio	preconcepimento: 400–800 µg/die di acido folico secondo linee guida; dosi maggiori solo in situazioni ad alto rischio sotto controllo medico	distinguere DFE alimentari, acido folico e 5-MTHF
B12	circa 4–8 µg/die da alimenti/fortificati	vegani, anziani, metformina, PPI, chirurgia gastrica/ileale e malassorbimento richiedono maggiore attenzione	quando si sceglie la via orale nel malassorbimento, NICE indica almeno 1 mg/die; alcune cause richiedono la via intramuscolare	la grande differenza tra µg fisiologici e mg terapeutici deriva soprattutto dall'assorbimento

* Fasce pratiche alimentari del volume, non nuovi LARN. ** Esempi clinici selezionati per mostrare l'ampiezza della variazione; non sono prescrizioni individuali e non sostituiscono protocolli specifici.

Cottura, conservazione e consumo ideale

La perdita vitaminica dipende dal prodotto di più fattori: temperatura, durata, acqua, ossigeno, luce, pH, superficie di taglio e tempo trascorso tra preparazione e consumo. Per le vitamine idrosolubili la lisciviazione nell'acqua è spesso importante quanto la degradazione termica. Una bollitura può quindi ridurre il contenuto dell'alimento e, contemporaneamente, trasferire parte delle vitamine nel liquido: se il brodo viene consumato, una quota non è realmente persa dalla dieta.

Stabilità alimentare delle vitamine idrosolubili

Vitamina	Calore	Acqua di cottura	Luce	Ossigeno/tempo	Nota chiave
C	Alta	Alta	Media	Alta	crudo, vapore o microonde; consumare fresco
B1	Alta	Alta	Bassa	Media	evitare bolliture lunghe; recuperare il liquido
B2	Bassa	Media	Alta	Media	proteggere soprattutto latte e derivati dalla luce
B3	Bassa	Bassa	Bassa	Bassa	nixtamalizzazione aumenta disponibilità nel mais
B5	Media	Media	Bassa	Media	raffinazione e processi intensi possono ridurla
B6	Media	Media	Bassa	Media	la biodisponibilità varia con il vitamero e la matrice
B7	Bassa	Bassa	Bassa	Bassa	cottura dell'albume inattiva l'avidina
B9	Alta	Alta	Media	Alta	cotture brevi e poca acqua preservano meglio i folati
B12	Media	Bassa	Bassa	Media	cotture molto prolungate possono ridurre il contenuto

"Alta" indica maggiore vulnerabilità relativa: la perdita reale dipende da tempo, temperatura, pH, superficie esposta e quantità di acqua.

Stabilità relativa delle vitamine idrosolubili durante conservazione e cottura. La vulnerabilità non è uguale per tutte le vitamine.

Vitamina/gruppo	Conservazione e preparazione	Cottura preferibile	Abbinamento o consumo pratico
Vitamina C e folati	acquistare prodotti freschi, refrigerare correttamente, lavare prima del taglio e tagliare vicino al consumo	crudo quando appropriato; altrimenti vapore, microonde o cotture brevi con poca acqua	vitamina C insieme a fonti vegetali di ferro aumenta l'assorbimento del ferro non-eme
B1	preferire cereali integrali/legumi ben conservati; la raffinazione impoverisce	cotture non eccessive; in zuppe e stufati il liquido conserva parte della quota solubilizzata	assunzione quotidiana proporzionata all'energia; particolare attenzione con alcol e refeeding
B2	proteggere soprattutto latte e derivati dalla luce	calore moderato in genere meglio tollerato della luce; evitare di gettare inutilmente l'acqua di bollitura	non richiede abbinamenti specifici; la varietà di fonti animali e vegetali facilita la copertura
B3	fonti animali o vegetali variate; nel mais tradizionale la forma legata è meno disponibile	molto stabile; la nixtamalizzazione aumenta la disponibilità della niacina del mais	proteine ricche di triptofano contribuiscono alla quota espressa in niacina equivalenti



Vitamina/gruppo	Conservazione e preparazione	Cottura preferibile	Abbinamento o consumo pratico
B5 e B6	limitare eccesso di raffinazione e trasformazioni ripetute	cotture ragionevoli; la perdita varia con alimento e matrice	non servono combinazioni "obbligatorie"; conta la varietà complessiva della dieta
B7	uova preferibilmente cotte se consumate abitualmente	la cottura denatura l'avidina dell'albume	evitare grandi quantità croniche di albume crudo, che riducono la biodisponibilità della biotina
B12	alternare pesce, uova, latticini e altri alimenti animali secondo il modello dietetico; per vegani usare fortificati affidabili	evitare cotture inutilmente lunghe	in ipocloridria o con PPI, la B12 libera di fortificati/supplementi non richiede la liberazione dalla proteina alimentare; la presenza di fattore intrinseco resta rilevante per l'assorbimento attivo

"Consumo ideale" non significa concentrare tutte le vitamine in un singolo pasto. Vitamina C, B1, folati e in generale le vitamine con depositi modesti beneficiano di un apporto alimentare quotidiano e regolare; per la vitamina C è ragionevole distribuire frutta e verdura ricche in almeno due momenti della giornata. Per la B12, che possiede riserve epatiche pluriennali, l'orario del pasto è molto meno importante della regolarità dell'apporto e dell'efficienza di assorbimento. Non esistono prove che un adulto sano debba sincronizzare rigidamente i cibi contenenti vitamine B a specifiche ore del giorno.

Parte II – Vitamina C

4. Natura chimica, forme e metabolismo della vitamina C

La vitamina C è costituita principalmente dall'acido L-ascorbico e dalla sua base coniugata, l'ascorbato. La forma ossidata, deidroascorbato, può essere riconvertita ad ascorbato attraverso sistemi cellulari dipendenti da glutazione e da altri equivalenti riducenti. L'uomo non sintetizza vitamina C perché, durante l'evoluzione, ha perso la funzionalità della L-gulonolattone ossidasi, enzima necessario all'ultimo passaggio della biosintesi.

L'ascorbato entra negli enterociti e in numerosi tessuti soprattutto attraverso i Sodium-dependent Vitamin C Transporters (SVCT), cioè trasportatori sodio-dipendenti della vitamina C. Il deidroascorbato può utilizzare alcuni Glucose Transporters (GLUT), trasportatori appartenenti alla famiglia dei trasportatori del glucosio, e viene quindi rapidamente ridotto all'interno della cellula. La distribuzione tissutale non è uniforme: leucociti, surrene, ipofisi, occhio e sistema nervoso mantengono concentrazioni relativamente elevate.

Forma	Caratteristica	Possibile utilità	Limite principale
Acido L-ascorbico	Forma classica, acida	Economica, ben studiata	Può aumentare disturbi gastrointestinali in soggetti sensibili
Ascorbati minerali	Sali di sodio, calcio o altri minerali	Minor acidità gastrica	Apporto concomitante del minerale; non sono "più potenti" per definizione
Vitamina C liposomiale	Ascorbato associato a fosfolipidi	Può modificare tollerabilità e profilo di assorbimento	Qualità delle formulazioni molto variabile; non equivale alla via endovenosa
Deidroascorbato	Forma ossidata	Intermedio del riciclo cellulare	Non è la forma standard della supplementazione clinica
Endovena	Ascorbato in soluzione sterile	Consente concentrazioni plasmatiche farmacologiche	Richiede indicazione, screening e monitoraggio medico

5. Funzioni biologiche: collagene, redox, ferro e immunità

La vitamina C agisce come cofattore per diverse diossigenasi. Nel collagene sostiene l'idrossilazione di prolina e lisina, passaggio essenziale per la stabilità della tripla elica e per la maturazione della matrice extracellulare. La sua carenza compromette pertanto capillari, gengive, cute, osso e riparazione tissutale. La vitamina C partecipa inoltre alla sintesi della carnitina e di alcune catecolamine e favorisce l'assorbimento del ferro non-eme mantenendo il ferro in uno stato chimico più facilmente assorbibile.

Nel sistema redox l'ascorbato dona elettroni e può rigenerare altri antiossidanti. La funzione redox non coincide però con una neutralizzazione indiscriminata dei radicali liberi, perché le specie

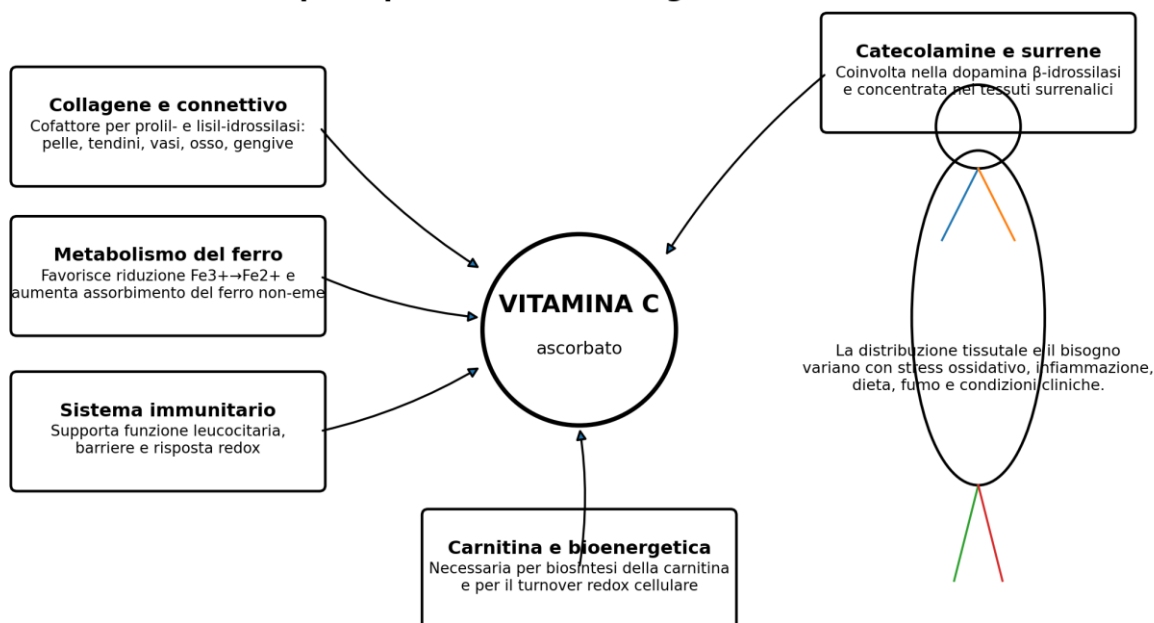
reattive dell'ossigeno partecipano anche alla segnalazione fisiologica. A concentrazioni farmacologiche, soprattutto per via endovenosa, l'ascorbato raggiunge livelli plasmatici che non sono ottenibili con la normale assunzione orale e può assumere un comportamento pro-ossidante in specifici microambienti.

Cofattore enzimatico e tessuti bersaglio

Ridurre la vitamina C alla definizione di "antiossidante" ne impoverisce il significato fisiologico. L'ascorbato è anche cofattore di numerose diossigenasi e monoossigenasi; per questo un apporto inadeguato si riflette sulla matrice extracellulare, sul metabolismo del ferro, sulla sintesi della carnitina, sulla produzione di catecolamine e su altri processi nei quali la disponibilità del cofattore diventa limitante.

Nei tessuti connettivi la carenza riduce l'idrossilazione di prolina e lisina nel procollagene, indebolendo cute, gengive, parete vascolare, tendini e osso. Nel compartimento emopoietico e intestinale l'ascorbato favorisce la riduzione del ferro ferrico, Fe^{3+} , a ferroso, Fe^{2+} , migliorando l'assorbimento del ferro non-eme. Nel sistema nervoso e surrenalico partecipa inoltre a vie di sintesi e riciclo collegate alle catecolamine, mentre sul piano bioenergetico contribuisce indirettamente alla sintesi della carnitina.

Vitamina C: principali funzioni fisiologiche e distretti coinvolti



La vitamina C collega connettivo, assorbimento del ferro, immunità, surrene e bioenergetica.

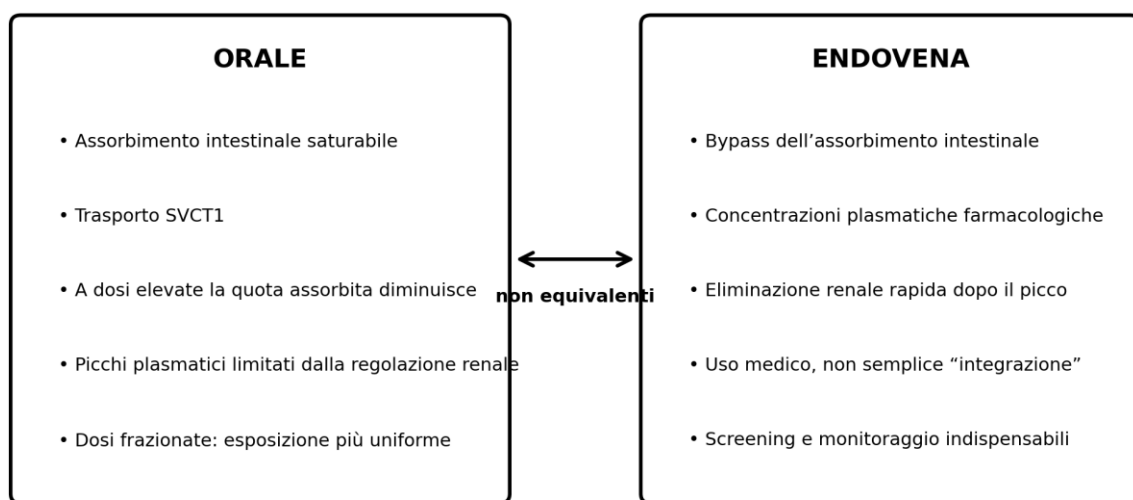
6. Farmacocinetica orale, durata d'azione e intervalli di supplementazione

L'assorbimento della vitamina C è dose-dipendente e saturabile. A introiti moderati la quota assorbita è elevata, mentre oltre circa un grammo per singola esposizione la percentuale assorbita diminuisce e aumenta l'escrezione urinaria. Il rene regola in modo stretto la concentrazione

plasmatica: quando il livello supera la soglia di riassorbimento, una quota crescente viene eliminata.

La domanda “ogni quante ore assumere vitamina C” non può quindi essere risolta ricorrendo a una sola emivita. Dopo una dose elevata il picco plasmatico orale è relativamente breve, mentre la quota presente nei tessuti segue una cinetica differente. Quando l’obiettivo è rendere più uniforme l’esposizione, suddividere una dose orale elevata può essere ragionevole; frequenza e quantità dipendono tuttavia dall’obiettivo, dalla tollerabilità, dalla dose totale e dalla funzione renale.

Vitamina C: la via di somministrazione modifica la farmacocinetica



Vitamina C orale ed endovenosa non sono interventi equivalenti: cambiano picco plasmatico, durata, concentrazione raggiungibile e profilo di rischio.

Ricapitolazione pratica della cinetica della vitamina C

Strategia	Profilo farmacocinetico	Quando può avere senso	Nota pratica
Piccole dosi orali ripetute	Maggiore efficienza di assorbimento e maggiore continuità dell'esposizione	Mantenimento quotidiano o fragilità nutrizionale	Pratica compatibile con la fisiologia dell'assorbimento saturabile
Singola megadose orale	Assorbimento percentualmente inferiore, picco più rapido ma più breve	Uso occasionale; non è per definizione superiore	Dose totale alta ≠ disponibilità proporzionalmente maggiore
Somministrazione endovenosa	Concentrazione plasmatiche farmacologiche, non ottenibili per via orale	Contesti medici selezionati	Necessari screening, controllo renale e valutazione del contesto

La durata d'azione non coincide con una singola emivita numerica: contano quota assorbita, picco plasmatico, pool tissutale, stato redox e frequenza di assunzione.

In sintesi

La vitamina C orale è regolata dall'assorbimento intestinale e dal rene. La suddivisione della dose può ridurre gli sprechi e mantenere più stabile l'esposizione; la frequenza ottimale dipende però dall'obiettivo, dalla dose totale, dalla tollerabilità e dalla funzione renale.

7. Alte dosi: opportunità, limiti e sicurezza

Le alte dosi orali di vitamina C sono limitate soprattutto dalla saturazione dell'assorbimento e dagli effetti osmotici intestinali. Diarrea, crampi e nausea costituiscono gli eventi avversi più comuni. Negli adulti sani, il limite superiore statunitense per l'assunzione totale è pari a 2.000 mg/die; questo valore non definisce una soglia terapeutica e non si applica agli interventi medici controllati.

La via endovenosa cambia invece l'ordine di grandezza dell'esposizione: consente concentrazioni plasmatiche molto superiori a quelle ottenibili per bocca e porta la vitamina C fuori dal solo ambito nutrizionale, verso un impiego farmacologico. In oncologia sono stati studiati effetti sulla qualità di vita, sulla tossicità di alcuni trattamenti e, in protocolli sperimentali, sulla risposta tumorale. Le prove disponibili non permettono di considerare la vitamina C endovenosa un trattamento oncologico standard. Un eventuale impiego deve essere coordinato con l'oncologo, perché compatibilità e possibili interazioni dipendono dal farmaco, dalla radioterapia e dal contesto clinico.

Il paradosso redox: quando l'ascorbato farmacologico diventa pro-ossidante

In condizioni fisiologiche la vitamina C funziona soprattutto come donatore di elettroni, cofattore enzimatico e componente della rete antiossidante. L'endovena supera però il limite imposto dall'assorbimento intestinale e può mantenere per alcune ore concentrazioni plasmatiche ed extracellulari dell'ordine millimolare. A questi livelli l'ascorbato non smette di essere un riducente: è proprio la cessione di elettroni a poter alimentare reazioni capaci di generare specie ossidanti. Il paradosso è quindi solo apparente; cambiano concentrazione e compartimento, non la natura chimica della molecola.

Durante l'ossidazione dell'ascorbato si forma il radicale ascorbile e può aumentare la produzione extracellulare di perossido di idrogeno (H_2O_2), soprattutto in presenza di proteine e metalli redox-attivi. L' H_2O_2 attraversa le membrane; lo stress ossidativo aumenta quando la sua produzione supera la capacità cellulare di neutralizzarlo. Il ferro labile può amplificare il processo attraverso reazioni di tipo Fenton: il ferro ferroso reagisce con H_2O_2 e genera specie radicaliche molto reattive. Nei modelli sperimentali questo assetto può ossidare proteine e membrane, danneggiare il DNA, alterare la funzione mitocondriale e consumare equivalenti riducenti; in alcuni sistemi sono state osservate anche deplezione di nicotinamide adenina dinucleotide (NAD^+) e adenosina trifosfato (ATP).

Su questo passaggio si concentra gran parte dell'interesse oncologico. Alcune cellule tumorali mostrano una minore capacità di compensare il carico di H_2O_2 o partono da un equilibrio redox già più fragile. Catalasi, glutatione perossidasi e perossiredossine sono tra i principali sistemi deputati alla sua rimozione; la loro efficienza, insieme alla quantità di ferro labile e all'assetto

metabolico, varia però molto tra tumori differenti. La possibile selettività dell'ascorbato farmacologico non è dunque una proprietà universale. Il meccanismo pro-ossidante è ben documentato sul piano preclinico, mentre la risposta clinica dipende dal tipo di neoplasia e dal contesto terapeutico.

Per questo motivo la formula “bassa dose antiossidante, alta dose ossidante” è utile soltanto come scorciatoia didattica. Il comportamento reale dipende dalla via di somministrazione, dal picco raggiunto, dal compartimento extracellulare o intracellulare, dalla disponibilità di metalli redox-attivi e dalla capacità del tessuto di eliminare H_2O_2 . Anche dosi orali elevate non riproducono le concentrazioni extracellulari ottenibili con l'endovena; l'uso parenterale ad alte dosi appartiene quindi a un contesto farmacologico distinto dalla normale supplementazione.

Scenario	Meccanismo prevalente	Interpretazione
Concentrazione fisiologica/orale	Ascorbato come donatore di elettroni e cofattore; assorbimento intestinale saturabile	Prevale il ruolo nutrizionale e redox fisiologico; una megadose orale non replica l'endovena
Ascorbato farmacologico EV	Concentrazioni extracellulari millimolari non ottenibili per via orale	Si crea un ambiente nel quale l'ossidazione dell'ascorbato può generare un flusso rilevante di H_2O_2
Perossido di idrogeno	Se la produzione supera catalasi, glutazione perossidasi e perossiredossine, aumenta lo stress ossidativo	La risposta dipende dalla capacità antiossidante della singola cellula e del tessuto
Ferro labile e reazioni di tipo Fenton	Il ferro ferroso può reagire con H_2O_2 e amplificare la formazione di specie radicaliche	Meccanismo importante in alcuni modelli, ma entità e rilevanza variano secondo il contesto biologico
Possibile vulnerabilità tumorale	Alcune cellule neoplastiche eliminano H_2O_2 meno efficacemente o presentano un equilibrio redox già vicino al limite	La sensibilità non è universale e non consente di prevedere da sola la risposta clinica
Lettura clinica	Intervento farmacologico sperimentato soprattutto in oncologia come possibile adiuvante	Non è una terapia oncologica standard; indicazione, compatibilità con i trattamenti e sicurezza richiedono gestione medica

Il comportamento redox della vitamina C non dipende dalla dose in astratto: contano concentrazione, compartimento e capacità cellulare di neutralizzare H_2O_2 . La stessa molecola può così sostenere la fisiologia redox oppure, a concentrazioni farmacologiche, contribuire a uno stress ossidativo.

Questo diverso profilo farmacologico spiega anche perché le alte dosi endovenose richiedano uno screening specifico. Prima dell'infusione vanno considerate almeno funzione renale, storia di nefrolitiasi o nefropatia da ossalato, sovraccarico di ferro e deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), enzima che protegge gli eritrociti dallo stress ossidativo. Nel deficit di G6PD aumenta il rischio di emolisi. Concentrazioni elevate di ascorbato possono inoltre interferire con alcuni glucometri e con altri esami biochimici.

Farmaci, terapie e interferenze diagnostiche

La vitamina C può modificare l'assorbimento del ferro non-eme e, alle dosi farmacologiche, deve essere valutata nel contesto delle terapie concomitanti. Durante chemioterapia o radioterapia il rapporto tra antiossidanti e trattamento non può essere generalizzato: studi differenti hanno

prodotto risultati discordanti e l'uso di alte dosi deve essere concordato con l'oncologo in relazione al farmaco, al meccanismo terapeutico e alla via di somministrazione.

Un'interazione clinicamente rilevante riguarda anche alcuni sistemi di misura della glicemia. Concentrazioni elevate di ascorbato, soprattutto durante infusioni endovenose ad alte dosi, possono produrre letture falsamente elevate o, secondo la tecnologia impiegata, comunque inattendibili in alcuni glucometri point-of-care. La conseguenza può essere grave se una pseudoglicemia elevata induce una somministrazione non necessaria di insulina. In questi contesti è preferibile verificare il risultato con una metodica di laboratorio non suscettibile all'interferenza.

L'ascorbato urinario può inoltre interferire con alcune strisce reattive, generando a esempio falsi negativi per glucosio, sangue/emoglobina o esterasi leucocitaria. L'entità e la direzione dell'interferenza dipendono dalla piattaforma analitica. Per questo motivo, quando si utilizzano dosi elevate di vitamina C, il laboratorio deve conoscere la supplementazione in corso e interpretare risultati inattesi alla luce della metodica utilizzata.

In Europa i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia (LARN) non definiscono un Tolerable Upper Intake Level (UL), cioè un livello massimo tollerabile, per la vitamina C perché i dati disponibili non consentono di stabilire una soglia unica di assunzione cronica tollerabile. Questo non significa assenza di rischio: disturbi gastrointestinali, carico di ossalato, funzione renale e specifiche condizioni cliniche restano determinanti. Il valore di 2.000 mg/die riportato in alcune fonti statunitensi è un limite superiore prudenziale e non una dose-obiettivo.



Parte III – Le vitamine del gruppo B

8. Vitamina B1 – Tiamina

Natura chimica e forme

La vitamina B1 comprende la tiamina e i suoi derivati fosforilati. La forma coenzimatica principale è la tiamina pirofosfato (TPP), chiamata anche tiamina difosfato (TDP). La TPP è un coenzima essenziale della piruvato deidrogenasi (PDH), complesso enzimatico che converte il piruvato in acetil-CoA; dell' α -chetoglutarato deidrogenasi (α -KGDH), complesso del ciclo di Krebs; e della transchetolasi della via dei pentoso fosfati.

Riserve ed emivita funzionale

Le riserve corporee sono piccole e concentrate soprattutto in fegato, muscolo, cuore e sistema nervoso. La disponibilità può ridursi in settimane quando l'apporto è insufficiente, soprattutto in presenza di alcolismo, malassorbimento, ipercatabolismo o diuretici. Questo profilo rende la B1 diversa dalla B12, che possiede depositi pluriennali.

Supplementazione e forme

La tiamina cloridrato e la tiamina mononitrato sono forme comuni. La benfotiamina è un derivato liposolubile con farmacocinetica differente, studiato soprattutto nella neuropatia diabetica. La via endovenosa o intramuscolare viene impiegata quando il deficit è grave, l'assorbimento è inaffidabile o è necessario un rapido ripristino, come nella sospetta encefalopatia di Wernicke.

Dolore neuropatico e regione sternale-toracica

La tiamina può essere rilevante quando il dolore possiede una componente neuropatica o quando esiste un deficit. Gli studi più solidi riguardano neuropatie periferiche, in particolare diabetiche, e derivati come la benfotiamina. Un dolore sternale o toracico non deve invece essere attribuito per principio a carenza di B1: prima di interpretarlo in chiave metabolica devono essere escluse cause cardiache, vascolari, respiratorie, gastrointestinali e muscolo-scheletriche.

Le evidenze sul dolore richiedono però una precisazione. Piccoli studi a breve termine sulla benfotiamina nella polineuropatia diabetica hanno osservato un miglioramento di alcuni punteggi sintomatologici e del dolore. Un trial randomizzato del 2026, condotto per dodici mesi con 300 mg due volte al giorno, non ha invece mostrato un miglioramento significativo dei principali parametri morfometrici, neurofisiologici o clinici rispetto al placebo. Il dato ridimensiona l'idea di un effetto analgesico generale e rafforza l'indicazione a considerare la B1 soprattutto quando esiste deficit, rischio di deficit o una neuropatia con plausibile coinvolgimento metabolico.

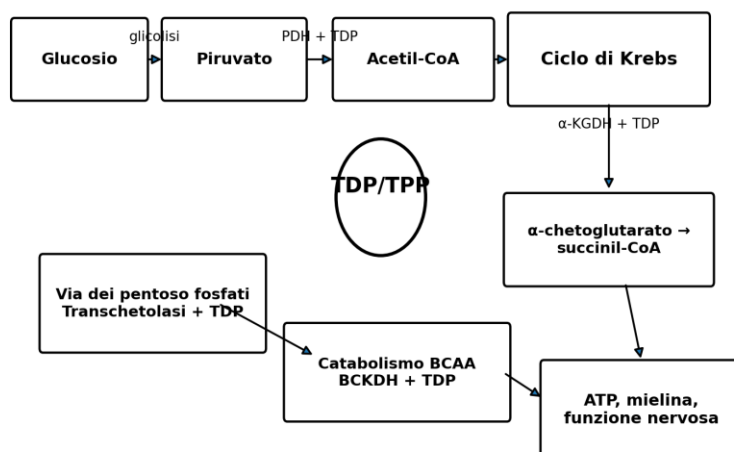
Per il dolore sternale o toracico non esistono prove cliniche robuste che consentano di attribuire alla B1 un effetto specifico. Il possibile beneficio va quindi interpretato come conseguenza della correzione di una componente neuropatica o carenziale e non come trattamento del "dolore toracico" in quanto tale.

Farmaci e condizioni che aumentano il fabbisogno

La furosemide e altri diuretici dell'ansa sono stati associati a una maggiore perdita urinaria di tiamina, soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco, scarso apporto alimentare o terapie protratte. L'associazione non implica che ogni persona trattata con diuretici debba ricevere B1 di routine ma rende ragionevole considerare lo stato nutrizionale quando coesistono fattori di rischio o sintomi compatibili.

Il 5-fluorouracile (5-FU), farmaco antineoplastico antimetabolita, è stato associato in casi clinici a deficit funzionale di tiamina e a quadri di beriberi o encefalopatia di Wernicke. Il meccanismo proposto comprende un aumento del metabolismo della tiamina e un'interferenza con la formazione di tiamina difosfato. In oncologia la comparsa di segni neurologici o di acidosi lattica richiede quindi una valutazione più ampia che includa anche la B1.

Vitamina B1: tiamina difosfato come snodo della bioenergetica



PDH = piruvato deidrogenasi; α -KGDH = α -chetoglutarato deidrogenasi; BCKDH = deidrogenasi degli α -chetoacidi a catena ramificata; TDP/TPP = tiamina difosfato/pirofosfato.

La B1, attraverso TDP/TPP, collega glicolisi, ciclo di Krebs, via dei pentoso fosfati e catabolismo degli aminoacidi ramificati.

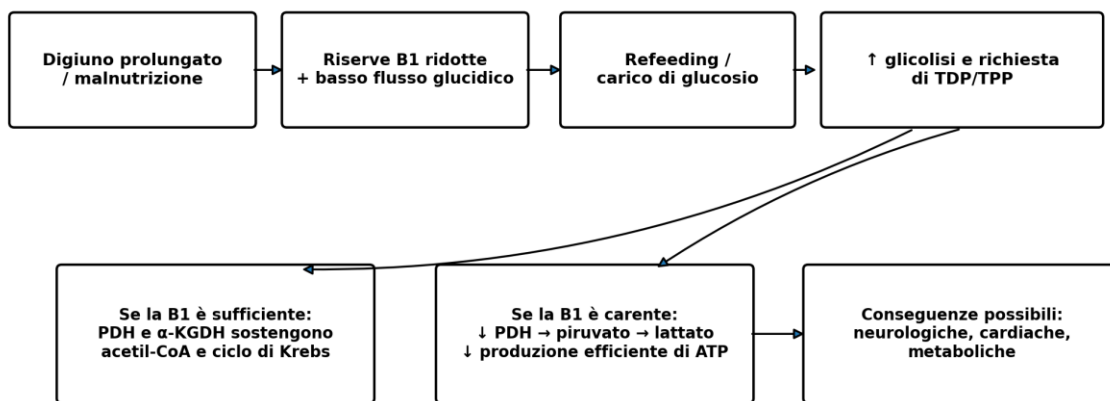
Alcol, digiuno prolungato, Wernicke e refeeding

La tiamina diventa particolarmente critica quando le riserve sono ridotte e il metabolismo glucidico aumenta rapidamente. Nell'abuso cronico di alcol possono coesistere scarso apporto, ridotto assorbimento, alterata attivazione della tiamina e minore capacità di deposito. Vomito protratto, chirurgia bariatrica, digiuno, malnutrizione e ipercatabolismo possono creare lo stesso terreno di vulnerabilità.

Durante la rialimentazione dopo una fase di grave deplezione, il ritorno del glucosio aumenta insulina, glicolisi e necessità di tiamina difosfato per piruvato deidrogenasi e altri enzimi. Se la B1 è insufficiente, il piruvato viene deviato maggiormente verso lattato e la produzione energetica mitocondriale diventa meno efficiente. Nei soggetti ad alto rischio la prevenzione e il trattamento della carenza di tiamina fanno quindi parte dei protocolli clinici di refeeding.

L'encefalopatia di Wernicke è un'emergenza clinica. La triade classica di alterazioni oculari, atassia e confusione non è sempre completa; per questo motivo il sospetto deve restare elevato nelle persone a rischio con nuovi segni neurologici. In questo contesto la via parenterale è preferita perché rapidità e affidabilità dell'assorbimento hanno priorità rispetto alla comodità della via orale.

Tiamina, glucosio e refeeding: perché la B1 diventa critica



Nei soggetti ad alto rischio la tiamina viene considerata prima o insieme all'avvio della rialimentazione secondo protocolli clinici.

Quando le riserve di B1 sono ridotte, un rapido aumento del flusso glucidico può trasformare una carenza subclinica in una criticità bioenergetica.

In sintesi

La B1 possiede riserve ridotte e diventa critica quando aumenta rapidamente il flusso glucidico o quando assorbimento e apporto sono compromessi. La priorità clinica è riconoscere precocemente il deficit, soprattutto in alcolismo, malnutrizione, vomito protratto e refeeding, prima che la sofferenza neurologica diventi grave.

9. Vitamina B2 – Riboflavina

Natura e coenzimi

La vitamina B2, riboflavina, viene convertita in flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD). Entrambi sono coenzimi redox. La FAD partecipa, tra l'altro, alla succinato deidrogenasi, enzima che appartiene sia al ciclo di Krebs sia al complesso II della catena respiratoria mitocondriale.

Rete metabolica

La riboflavina favorisce la conversione della vitamina B6 in piridossal-5-fosfato e partecipa alla rigenerazione delle forme attive dei folati. La metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), enzima

della via dei folati, utilizza FAD come cofattore. La B2 influenza quindi anche il metabolismo dell'omocisteina.

Supplementazione e sicurezza

La tossicità nota della riboflavina è molto bassa. Dosi elevate colorano intensamente le urine perché la quota non utilizzata viene eliminata; l'assenza di un limite superiore definito non dimostra però che ogni quantità aggiuntiva sia utile. Una volta superate capacità di assorbimento e utilizzazione, aumenta soprattutto l'escrezione.

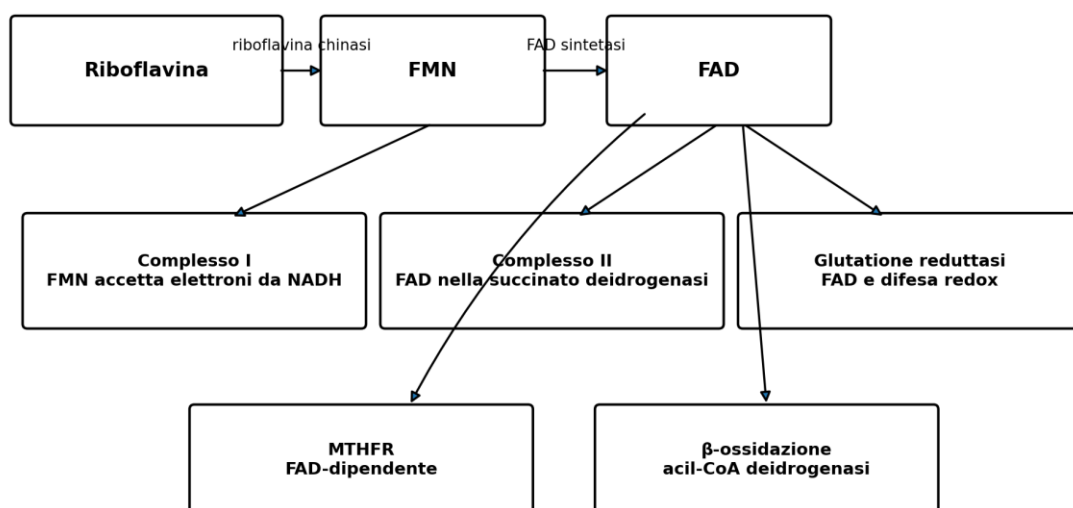
Farmaci e interazioni

Per la riboflavina non sono documentate, nelle principali schede di riferimento, interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti paragonabili a quelle osservate per B6, B9 o B12. Questo dato va mantenuto distinto dall'ampio coinvolgimento di FAD e FMN nel metabolismo dei farmaci: il fatto che numerosi enzimi siano flavoproteine non dimostra, di per sé, che la supplementazione di B2 modifichi in modo clinicamente significativo la farmacocinetica dei medicinali.

Flavine, catena respiratoria e metilazione

La riboflavina viene convertita in flavin mononucleotide, FMN, e flavin adenine dinucleotide, FAD. FMN è il primo accettore di elettroni del complesso I della catena respiratoria mitocondriale, mentre FAD è legato stabilmente alla succinato deidrogenasi, che coincide con il complesso II. Le flavine partecipano inoltre alla β -ossidazione, alla glutazione reduttasi e alla metilentetraidrofolato reduttasi, MTHFR, enzima che collega B2 al metabolismo dei folati e dell'omocisteina.

Vitamina B2: FMN e FAD collegano redox, mitocondrio e metabolismo



FMN = flavin mononucleotide; FAD = flavin adenine dinucleotide; MTHFR = metilentetraidrofolato reduttasi.

FMN e FAD rendono la B2 una vitamina-ponte tra mitocondrio, difesa redox e metabolismo a un carbonio.

Riboflavina ed emicrania: un'applicazione clinica coerente con il mitocondrio

La riboflavina è stata studiata nella prevenzione dell'emicrania perché FMN e FAD sono indispensabili alla funzione mitocondriale e una parte della fisiopatologia dell'emicrania è stata collegata a una ridotta efficienza bioenergetica. Alcuni studi nell'adulto hanno osservato una riduzione della frequenza degli attacchi con 400 mg/die, mentre altri risultati, soprattutto in età pediatrica, sono stati meno uniformi.

Diverse società scientifiche includono la riboflavina tra le possibili opzioni preventive per l'emicrania, in genere con buona tollerabilità. I 400 mg/die utilizzati in molti studi sono però molto lontani dal fabbisogno nutrizionale: rappresentano un impiego funzionale specifico e non dimostrano che dosi elevate siano necessarie nella popolazione generale. La colorazione giallo-intensa delle urine è un effetto atteso dell'escrezione della quota non utilizzata.

In sintesi

La B2 sostiene numerose flavoproteine e collega metabolismo energetico, difesa redox e metabolismo di altre vitamine. L'apporto alimentare regolare è generalmente sufficiente; dosi farmacologiche, come quelle studiate nell'emicrania, appartengono invece a un contesto specifico e non devono essere confuse con il fabbisogno nutrizionale.

10. Vitamina B3 – Niacina, nicotinamide e precursori del nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺)

Natura chimica

Il termine niacina comprende acido nicotinico e nicotinamide, chiamata anche niacinamide. Le due forme alimentano il pool di nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP⁺) ma non sono farmacologicamente equivalenti.

Acido nicotinico e nicotinamide

L'acido nicotinico ad alte dosi attiva Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2 (HCAR2), recettore accoppiato a proteina G, e produce effetti sui lipidi plasmatici. La nicotinamide non riproduce lo stesso profilo ipolipemizzante e provoca molto meno flushing. Questa differenza impedisce di usare i due nomi come sinonimi quando si discute di terapia.

Lipoproteina(a)

L'acido nicotinico può ridurre la lipoproteina(a), Lp(a), in misura clinicamente apprezzabile in alcuni soggetti. I grandi studi nei quali la niacina è stata aggiunta alle moderne terapie ipolipemizzanti non hanno però dimostrato un beneficio cardiovascolare tale da giustificare l'impiego routinario con questo solo obiettivo. La riduzione della Lp(a) compare soprattutto a dosi farmacologiche, cioè nello stesso intervallo in cui acquistano peso epatotossicità, alterazioni glicemiche e iperuricemia. Un eventuale impiego richiede pertanto selezione del soggetto, scelta della formulazione e monitoraggio almeno di transaminasi, glicemia o HbA1c e uricemia.

Nicotinamide riboside (NR) e nicotinamide mononucleotide (NMN)

Nicotinamide riboside, NR, e nicotinamide mononucleotide, NMN, sono precursori del NAD⁺ studiati nel contesto dell'invecchiamento e della bioenergetica. Aumentare un biomarcatore non implica un beneficio clinico. Il volume considera questi composti come strumenti metabolici emergenti e non come sostituti indistinti della vitamina B3 alimentare.

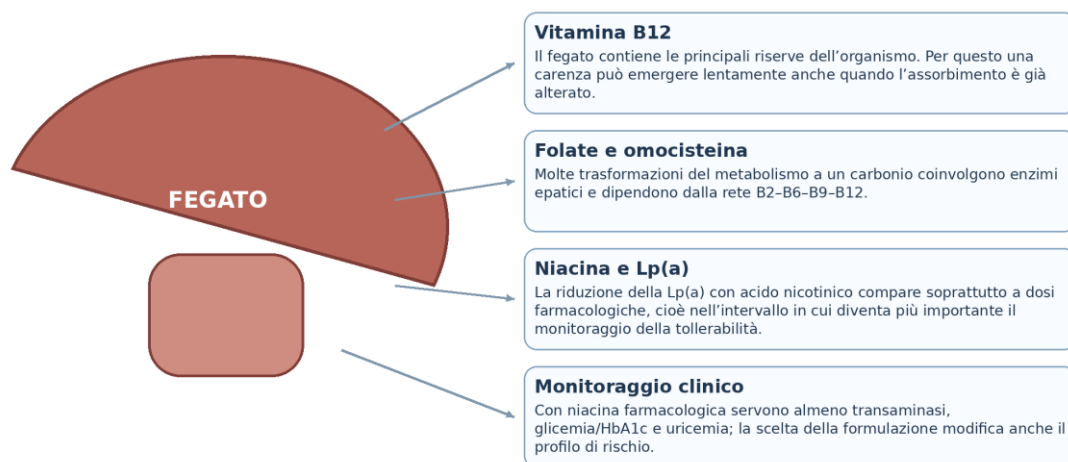
Farmaci, metabolismo e monitoraggio

Isoniazide e pirazinamide, farmaci antitubercolari, possono interferire con il metabolismo della niacina. L'isoniazide può ostacolare sia la sintesi di niacina a partire dal triptofano, attraverso una via dipendente dalla vitamina B6, sia la conversione della niacina verso il NAD. In soggetti vulnerabili questo meccanismo può contribuire alla pellagra e dimostra come l'interazione tra farmaco e vitamina possa coinvolgere più nodi della rete B contemporaneamente.

Le dosi farmacologiche di acido nicotinico possono peggiorare la sensibilità insulinica e aumentare la glicemia. Nei soggetti trattati con farmaci antidiabetici la glicemia e l'emoglobina glicata devono quindi essere controllate quando viene utilizzata niacina ad alte dosi. La nicotinamide non possiede lo stesso profilo lipidico e non deve essere considerata intercambiabile con l'acido nicotinico.

Fegato, niacina e metabolismo delle vitamine idrosolubili

Il fegato è centrale per metabolismo, deposito, trasformazioni e monitoraggio della sicurezza clinica.



Il fegato è un nodo di deposito, trasformazione e monitoraggio. In particolare, la niacina farmacia richiede attenzione per la tollerabilità epatica e metabolica.

L'associazione di niacina farmacia a una statina non è oggi una strategia da considerare vantaggiosa per definizione. I grandi studi moderni non hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare aggiuntivo proporzionato all'aumento degli effetti avversi. Quando la niacina viene impiegata a dosi farmacologiche devono essere monitorati almeno transaminasi, glicemia o

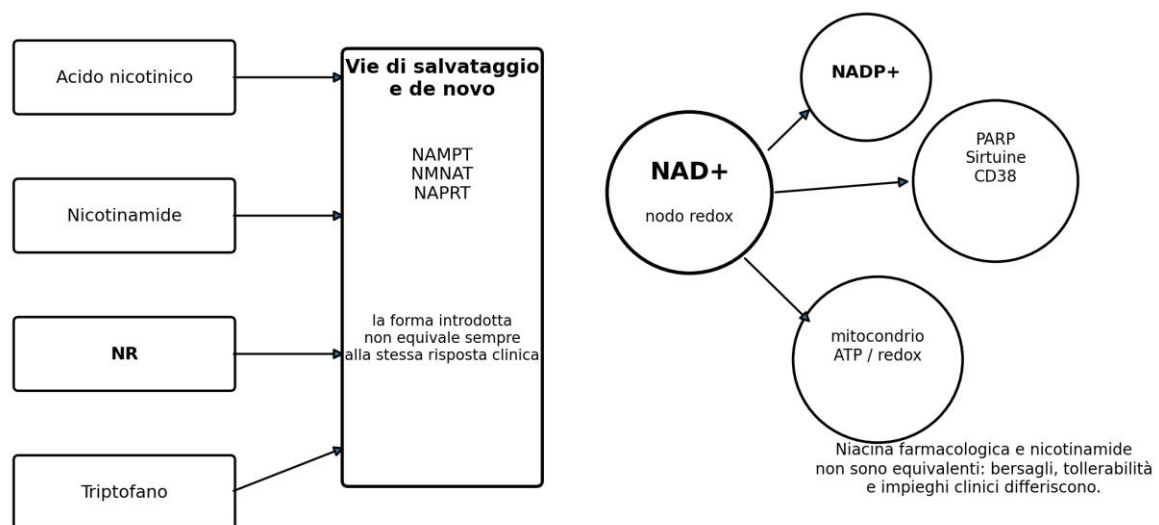
HbA1c e uricemia; la scelta della formulazione a rilascio immediato o prolungato modifica inoltre tollerabilità e rischio epatico.

La rete del NAD: forma chimica e funzione non coincidono

La vitamina B3 merita una lettura distinta dalle altre vitamine B perché la sua importanza dipende non soltanto dall'apporto dietetico ma dal ruolo dei suoi derivati nella costruzione e nel ricambio del pool di NAD⁺, nicotinammide adenina dinucleotide, e NADP⁺, nicotinammide adenina dinucleotide fosfato. Acido nicotinico, nicotinamide, nicotinamide riboside, NR, e nicotinamide mononucleotide, NMN, convergono su questa rete ma non sono farmacologicamente equivalenti.

Il NAD⁺ partecipa sia a reazioni redox sia a processi di segnalazione che coinvolgono sirtuine, poli(adenosina difosfato-ribosio) polimerasi (PARP), enzimi della risposta al danno dell'acido desossiribonucleico (DNA), e cluster of differentiation 38 (CD38), ectoenzima con attività NADasica e di segnalazione. Per questo motivo l'interesse clinico verso NR e NMN non coincide necessariamente con quello storico verso la niacina ipolipemizzante. La forma introdotta, la dose, il tessuto bersaglio e il contesto patologico influenzano il significato biologico della supplementazione.

Vitamina B3: niacina, nicotinamide e rete del NAD⁺



La vitamina B3 sostiene la rete del NAD⁺ ma niacina, nicotinamide, NR e NMN non producono necessariamente gli stessi effetti clinici.

In sintesi

Niacina, nicotinamide, NR e NMN convergono sulla rete del NAD ma non sono clinicamente intercambiabili. La niacina farmaceutica può modificare lipidi, glicemia, uricemia e funzione epatica; la scelta della forma deve quindi partire dall'obiettivo e non dalla semplice appartenenza alla vitamina B3.

11. Vitamina B5 – Acido pantotenico

Funzione centrale

L'acido pantotenico è un componente del coenzima A (CoA) e dell'acyl carrier protein (ACP), proteina trasportatrice di gruppi acile. Attraverso il CoA, la B5 connette metabolismo glucidico, β -ossidazione, sintesi degli acidi grassi, acetilazione e produzione di acetil-CoA.

Deficit e supplementazione

La carenza isolata è rara perché la vitamina è ampiamente distribuita negli alimenti. Dosi molto elevate possono provocare disturbi gastrointestinali. Non è stato definito un limite superiore classico per mancanza di evidenze sufficienti di tossicità ma l'assenza di un Tolerable Upper Intake Level (UL), cioè di un livello massimo tollerabile, non deve essere confusa con la dimostrazione di un vantaggio delle megadosi.

Farmaci e interazioni

Per l'acido pantotenico non sono attualmente riconosciute interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti nelle principali fonti di riferimento. La pantetina possiede proprietà farmacologiche proprie e non deve essere confusa con il semplice apporto nutrizionale di B5. La distinzione tra vitamina e derivato farmacologicamente attivo evita di estendere senza verifica alla B5 gli effetti osservati con la pantetina.

In sintesi

La B5 è ampiamente distribuita negli alimenti e la carenza isolata è rara. Il suo ruolo nel coenzima A la rende metabolicamente centrale ma questa centralità biochimica non costituisce da sola un'indicazione a supplementazioni elevate.

12. Vitamina B6 – Piridossina, piridossale e piridossamina

Forme e coenzima

La famiglia B6 comprende piridossina, piridossale e piridossamina con i relativi derivati fosforilati. La forma coenzimatica principale è il piridossal-5-fosfato (PLP), coinvolto in transaminazioni, decarbossilazioni, metabolismo del glicogeno, sintesi di neurotrasmettitori e via della transulfurazione.

Accumulo funzionale e neuropatia

La vitamina B6 dimostra con chiarezza che una vitamina idrosolubile può provocare tossicità cronica. L'assunzione prolungata di quantità elevate, soprattutto di piridossina, può determinare neuropatia sensitiva con parestesie, alterazioni della sensibilità e disturbi della coordinazione. Il rischio dipende dalla dose cumulativa e dalla durata oltre che dalla suscettibilità individuale.

Limiti superiori

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare (European Food Safety Authority, EFSA) ha rivisto al ribasso il livello massimo tollerabile per gli adulti, portandolo a circa 12 mg/die nella tabella

europea più recente. Il valore è molto inferiore al precedente limite di 30 mg/die e riflette la centralità della neuropatia nella valutazione del rischio.

PLP e piridossina

Il piridossal-5-fosfato viene spesso presentato come forma “attiva”, definizione biochimicamente corretta. Il termine non rende però innocue le alte dosi croniche. Per la sicurezza contano soprattutto la quantità totale di attività B6, la durata dell’assunzione e il contesto clinico.

Farmaci che riducono la disponibilità di B6

L’isoniazide rappresenta una delle interazioni più importanti. Il farmaco forma derivati con il piridossal e può determinare una carenza funzionale di vitamina B6, con aumento del rischio di neuropatia soprattutto in gravidanza, diabete, insufficienza renale, malnutrizione, dipendenza da alcol o altre condizioni predisponenti. Per i soggetti a rischio, la supplementazione preventiva di piridossina durante terapia con isoniazide è prevista in numerose linee guida.

Anche la cicloserina, antibiotico utilizzato nella tubercolosi resistente, può aumentare la perdita di piridossina e accentuare neurotossicità e convulsioni. Alcuni antiepilettici, tra cui valproato, carbamazepina e fenitoina, possono aumentare il catabolismo dei vitameri B6 e ridurre il PLP plasmatico; la teofillina è stata inoltre associata a concentrazioni più basse di PLP.

Effetti della B6 sui farmaci

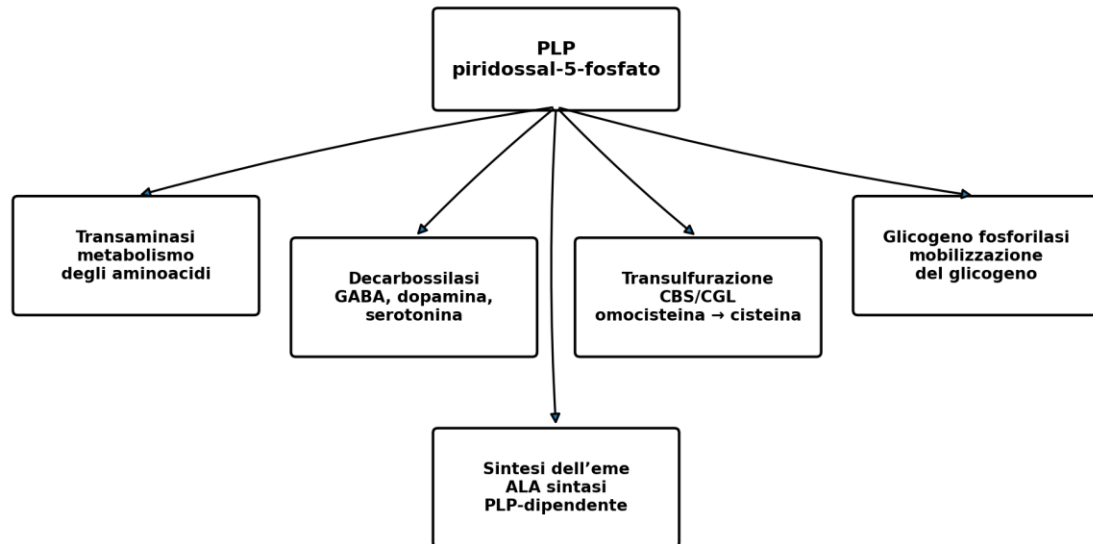
L’interazione è bidirezionale. Dosi elevate di piridossina sono state associate a una riduzione delle concentrazioni di fenitoina e fenobarbital, verosimilmente attraverso un aumento del metabolismo; l’importanza clinica alle dosi basse non è definita. Questo esempio è rilevante perché mostra che “correggere” una vitamina senza considerare il farmaco può modificare il controllo della malattia di base. La B6 deve quindi essere valutata insieme a dose, durata e terapia concomitante.

Piridossina, PLP e tossicità: la forma attiva non annulla il problema della dose

Il piridossal-5-fosfato, PLP, è la principale forma coenzimatica della B6. Sceglierlo al posto della piridossina può modificare alcuni passaggi metabolici ma non elimina il problema dell’esposizione eccessiva. Il limite superiore europeo di 12 mg/die riguarda l’apporto totale di vitamina B6 da tutte le forme e deriva dal rischio di neuropatia periferica. Le differenze farmacocinetiche tra vitameri restano rilevanti, senza trasformare il PLP in una forma priva di limiti.

Sul piano funzionale il PLP partecipa a transaminazioni, decarbossilazioni, sintesi dell’eme, metabolismo del glicogeno e via della transulfurazione. Questa ubiquità spiega sia l’ampiezza dei sintomi da deficit sia la necessità di evitare supplementazioni croniche sproporzionate rispetto al bisogno.

Vitamina B6: il PLP coordina aminoacidi, neurotrasmettitori ed omocisteina



La centralità metabolica del PLP spiega sia i sintomi da deficit sia la necessità di evitare esposizioni croniche eccessive.

Il PLP coordina numerosi snodi metabolici; la stessa centralità rende importante controllare dose e durata della supplementazione.

In sintesi

La B6 è un nodo essenziale del metabolismo aminoacidico, della sintesi dei neurotrasmettitori e della transulfurazione. È anche l'esempio più chiaro del fatto che "idrosolubile" non significa innocua: esposizioni croniche superiori al fabbisogno possono provocare neuropatia sensitiva.

13. Vitamina B7 – Biotina

Biochimica

La biotina è legata covalentemente a cinque carbossilasi umane e sostiene gluconeogenesi, metabolismo degli acidi grassi e catabolismo di alcuni aminoacidi. La biotinidasi libera la biotina dalle proteine e consente il riciclo intracellulare.

Biotina e diabete tipo 2

La biotina è stata studiata a dosi farmacologiche nel diabete tipo 2. Una parte dei risultati favorevoli proviene però da studi nei quali era associata al cromo picolinato; non è quindi possibile attribuire alla sola biotina l'intero effetto glicemico osservato. Le prove disponibili non sostengono il suo impiego ad alte dosi come trattamento autonomo del diabete.

Le carbossilasi biotina-dipendenti spiegano l'interesse metabolico verso la B7: piruvato carbossilasi, acetil-CoA carbossilasi, propionil-CoA carbossilasi e 3-metilcrotonil-CoA carbossilasi regolano rispettivamente anaplerosi/gluconeogenesi, sintesi degli acidi grassi e vie cataboliche specifiche. Tuttavia l'esistenza di questi bersagli biochimici non dimostra che dosi farmacologiche migliorino il controllo glicemico nel diabete tipo 2.

Gli studi clinici più citati nel diabete tipo 2 hanno utilizzato circa 2 mg/die di biotina insieme a 600 microgrammi/die di cromo picolinato. La combinazione ha prodotto miglioramenti di alcuni indici glicemici in soggetti con controllo subottimale ma il disegno non consente di separare l'effetto della biotina da quello del cromo. Per questo motivo la B7 ad alte dosi non deve essere presentata come terapia autonoma del diabete.

Interferenze di laboratorio

Il rischio pratico più importante delle alte dosi di biotina è l'interferenza con immunodosaggi che sfruttano il sistema biotina-streptavidina. Possono risultare alterati test tiroidei, ormonali e cardiologici. Il problema non deriva da tossicità cellulare ma da un errore analitico potenzialmente clinicamente rilevante. Prima degli esami occorre quindi comunicare sempre l'uso di biotina ad alte dosi.

Farmaci che possono ridurre la biotina

Trattamenti anticonvulsivanti protratti, in particolare con carbamazepina, primidone, fenitoina o fenobarbital, sono stati associati a concentrazioni sieriche di biotina più basse. I meccanismi proposti comprendono aumento del catabolismo e riduzione dell'assorbimento intestinale. Il dato è soprattutto rilevante nei trattamenti cronici e non giustifica di per sé megadosi di biotina.

Perché la B7 altera gli immunodosaggi

Molti immunodosaggi automatizzati utilizzano il legame biotina-streptavidina come elemento tecnico di separazione. Una concentrazione elevata di biotina libera nel campione può saturare questo sistema e produrre un risultato falsamente alto o falsamente basso secondo l'architettura del test. Negli immunodosaggi "sandwich" l'interferenza tende frequentemente verso valori falsamente bassi; nei test competitivi può verificarsi il fenomeno opposto. La direzione concreta deve comunque essere verificata per la piattaforma utilizzata.

Tra gli esempi clinicamente più importanti vi sono troponina falsamente bassa, ormone tireostimolante (TSH), ormone ipofisario, falsamente basso e ormoni tiroidei liberi falsamente elevati in alcuni sistemi, con possibile simulazione biochimica di ipertiroidismo. Possono essere coinvolti anche paratormone, 25-idrossivitamina D, peptidi natriuretici e altri analiti. La Food and Drug Administration statunitense ha richiamato in particolare il rischio di risultati di troponina falsamente bassi.

Non esiste un intervallo di sospensione valido per ogni dose e per ogni laboratorio. Il tempo necessario dipende dalla quantità assunta, dalla frequenza, dalla funzione renale e dalla sensibilità dell'assay. Per dosi elevate, il laboratorio e il medico devono conoscere l'assunzione prima del prelievo e decidere se sospendere temporaneamente la biotina o utilizzare una metodica non sensibile all'interferenza. Un risultato incompatibile con il quadro clinico deve sempre far sospettare una possibile interferenza analitica.

Cinetica dell'interferenza

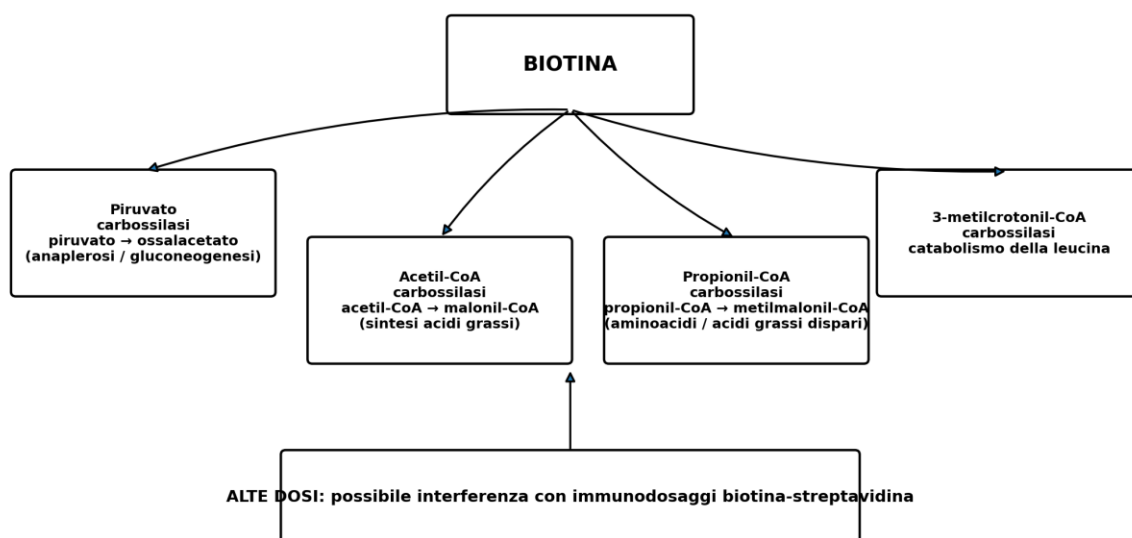
A basse dosi la biotina libera viene eliminata rapidamente dal plasma, con emivita di circa due ore. Con dosi farmacologiche l'emivita apparente può arrivare a circa 19 ore e la concentrazione

interferente può persistere molto più a lungo. Studi di farmacocinetica indicano che il tempo necessario per scendere sotto soglie considerate rilevanti per alcuni immunodosaggi cresce fortemente con la dose. Non esiste quindi una sospensione universale di “24 ore”: dose, funzione renale e piattaforma analitica devono guidare la decisione.

In sintesi

La biotina sostiene le carbossilasi ma, nell’adulto con dieta varia, la carenza è rara. Il problema pratico più rilevante delle alte dosi non è una tossicità classica bensì l’interferenza con numerosi immunodosaggi: la supplementazione deve quindi essere sempre dichiarata prima degli esami.

Vitamina B7: biotina come cofattore delle carbossilasi



Le quattro principali carbossilasi biotina-dipendenti collegano gluconeogenesi, lipogenesi e catabolismo di aminoacidi e acidi grassi.

14. Vitamina B9 – Folati e acido folico

Famiglia dei folati

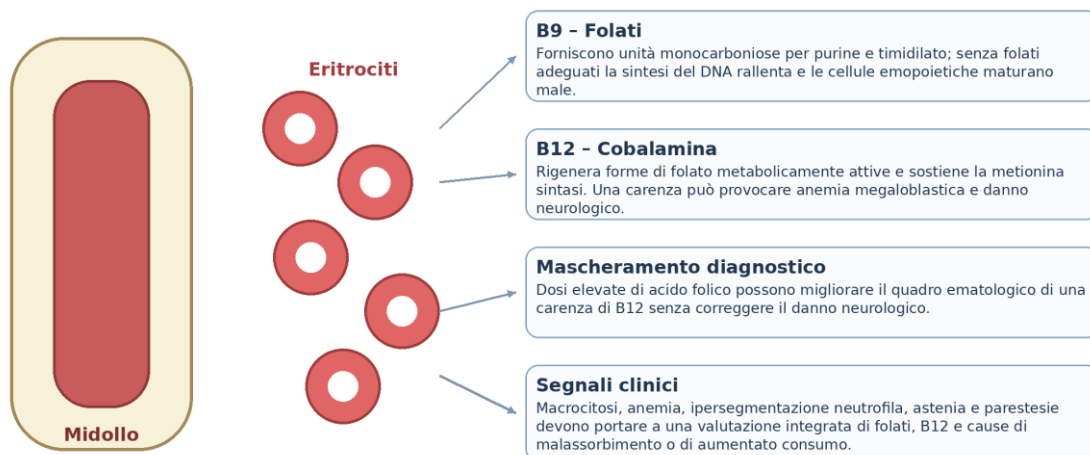
Il termine folato comprende i derivati naturali del tetraidrofolato (THF) e le forme utilizzate nella supplementazione. L’acido folico è una forma sintetica ossidata; il 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) è una forma ridotta biologicamente attiva nel ciclo della metionina.

Sintesi dell’acido desossiribonucleico (DNA) e metilazione

I folati trasferiscono unità monocarboniose necessarie alla sintesi delle purine, del timidilato e quindi dell’acido desossiribonucleico (DNA) e degli altri acidi nucleici. Partecipano inoltre alla rimetilazione dell’omocisteina. Un deficit compromette soprattutto i tessuti ad alto turnover e può provocare anemia megaloblastica.

Midollo osseo, eritropoiesi e rete B9-B12

Folati e vitamina B12 sostengono la sintesi del DNA e la maturazione eritroide; il deficit altera cellule del sangue e tessuti ad alto turnover.



Folati e B12 convergono sulla sintesi del DNA e sulla maturazione eritroide. Il midollo osseo rende visibile perché la rete B9-B12 sia centrale per anemia megaloblastica e macrocitosi.

Eccesso e rapporto con B12

Un apporto elevato di acido folico può correggere l'anemia megaloblastica dovuta a carenza di B12 senza correggere il danno neurologico. Questo fenomeno può ritardare la diagnosi. La supplementazione protratta deve quindi essere interpretata insieme allo stato della vitamina B12, soprattutto nell'anziano e nei soggetti con malassorbimento.

Farmaci antifolati e malassorbimento

Il metabolismo dei folati è un bersaglio farmacologico intenzionale. Il metotrexato inibisce la diidrofolato reduttasi e viene utilizzato con finalità differenti in oncologia e nelle malattie infiammatorie. Nel trattamento oncologico ad alte dosi, l'acido folinico, o leucovorina, può essere impiegato come "rescue" secondo protocolli precisi; nelle terapie a basse dosi per malattie reumatologiche la supplementazione di acido folico o folinico può ridurre alcuni effetti avversi senza essere concettualmente equivalente al rescue oncologico.

Trimethoprim e altri antifolati antimicrobici agiscono principalmente su enzimi della via dei folati microbica ma in condizioni predisponenti possono contribuire ad alterazioni ematologiche legate ai folati. La sulfasalazina può ridurre l'assorbimento intestinale dei folati e aumentare il rischio di insufficienza, soprattutto durante trattamenti prolungati o in presenza di altre cause di malassorbimento.

Antiepilettici e interazione bidirezionale

Fenitoina, carbamazepina e valproato sono stati associati a una riduzione dei livelli di folati. Allo stesso tempo, quantità elevate di folati possono ridurre le concentrazioni di alcuni antiepilettici, in

particolare della fenitoina, e compromettere il controllo delle crisi in soggetti suscettibili. Il monitoraggio deve quindi riguardare sia lo stato vitaminico sia l'efficacia del farmaco.

Acido folico, folati alimentari e 5-MTHF: differenze reali

Forma	Natura	Caratteristica metabolica	Impiego/limite
Folati alimentari	forme ridotte, spesso poliglutammate	biodisponibilità mediamente inferiore; dipende dalla matrice e dalla deconiugazione	alimenti naturalmente ricchi; base nutrizionale della dieta
Acido folico	forma sintetica ossidata	molto stabile e più biodisponibile; deve essere ridotto e trasformato metabolicamente	forma con evidenza diretta nella prevenzione dei difetti del tubo neurale
5-MTHF	5-metiltetraidrofolato, forma ridotta	entra direttamente nel ramo di rimetilazione; non richiede il passaggio MTHFR	alternativa supplementare in contesti selezionati; equivalenze DFE non definite in modo altrettanto standardizzato

La variante C677T del gene della metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), enzima della via dei folati, può ridurre l'attività enzimatica e modificare modestamente lo stato dei folati, soprattutto quando l'apporto è basso. Da questo dato non deriva la regola secondo cui chi possiede una variante MTHFR debba evitare l'acido folico. Le indicazioni di sanità pubblica per la prevenzione dei difetti del tubo neurale continuano a basarsi sull'acido folico anche nei soggetti con varianti comuni del gene MTHFR.

Il 5-MTHF possiede caratteristiche biochimiche interessanti e può essere utilizzato in formulazioni selezionate ma la scelta deve dipendere dall'obiettivo clinico, dalla dose e dal quadro complessivo. La presenza di una variante genetica isolata non sostituisce la valutazione di folati, B12, omocisteina, dieta e condizioni cliniche.

In sintesi

I folati collegano sintesi del DNA, eritropoiesi e metilazione. Folati alimentari, acido folico e 5-MTHF differiscono per forma e biodisponibilità; prima di utilizzare dosi elevate a lungo termine è inoltre essenziale considerare lo stato della vitamina B12.

15. Vitamina B12 – Cobalamine

Natura e forme

La vitamina B12 comprende cobalamine contenenti cobalto. Metilcobalamina e 5-deossiadenosilcobalamina sono forme coenzimatiche; idrossocobalamina e cianocobalamina possono essere convertite nelle forme attive. Le differenze tra formulazioni devono essere considerate insieme a stabilità, dose, via di somministrazione e indicazione.

Assorbimento e riserve

La B12 alimentare viene liberata dalle proteine nello stomaco, si lega inizialmente all'aptocorrina e successivamente al fattore intrinseco. Il complesso viene assorbito nell'ileo terminale attraverso un sistema recettoriale specifico. Il fegato conserva quantità sufficienti per anni, per cui una carenza può comparire molto tempo dopo l'inizio del malassorbimento.

Supplementazione orale e parenterale

Dosi orali elevate possono essere efficaci anche quando l'assorbimento mediato dal fattore intrinseco è ridotto perché una piccola quota entra per diffusione passiva. La via intramuscolare rimane utile nei deficit severi, nei sintomi neurologici importanti, nell'aderenza incerta o quando è necessario un ripristino rapido.

Eccesso, livelli elevati e oncologia

Per la B12 non è stato definito un limite superiore di assunzione basato su una tossicità classica. Un valore plasmatico molto elevato non deve però essere interpretato per definizione come "eccesso da integratore": può riflettere supplementazione, alterazioni epatiche, patologie mieloproliferative, ridotta clearance o altre condizioni. Alcuni studi osservazionali e alcuni trial hanno sollevato segnali oncologici in contesti specifici ma non dimostrano che ogni supplementazione di B12 aumenti il rischio di cancro.

Inibitori di pompa protonica (PPI), antagonisti dei recettori istaminici H2 e B12 alimentare

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) e gli antagonisti dei recettori istaminici H2 riducono l'acidità gastrica e possono ostacolare il distacco della vitamina B12 dalle proteine alimentari. Il rischio cresce soprattutto con trattamenti protratti e in presenza di età avanzata, dieta povera di B12, gastrite atrofica o altre condizioni predisponenti. Studi osservazionali e meta-analisi descrivono un'associazione modesta e non uniforme: la terapia antiacida non equivale quindi a una carenza ma rende ragionevole il monitoraggio nei soggetti a rischio.

La B12 cristallina presente negli integratori o negli alimenti fortificati non necessita dello stesso passaggio di liberazione dalle proteine alimentari. Per questo motivo una ridotta acidità gastrica può compromettere maggiormente la B12 legata agli alimenti rispetto alla forma libera. Questo aspetto è importante nella scelta della strategia correttiva.

Metformina

La metformina può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 e abbassarne le concentrazioni sieriche. Le autorità regolatorie europee considerano la riduzione della B12 un effetto comune della terapia, con rischio maggiore alle dosi più elevate, nelle terapie più lunghe e in presenza di ulteriori fattori predisponenti. La comparsa di anemia megaloblastica, neuropatia o sintomi compatibili richiede la misurazione della B12; nei soggetti a rischio può essere appropriato un monitoraggio periodico senza imporre di routine l'interruzione di una metformina efficace.

Protossido d'azoto: carenza funzionale anche con B12 sierica normale

Il protossido d'azoto, N₂O, inattiva la cobalamina legata alla metionina sintasi ossidandone il cobalto. L'esposizione ripetuta o prolungata può quindi provocare una carenza funzionale di B12, alterare il metabolismo dei folati e determinare mieloneuropatia o degenerazione combinata subacuta del midollo. Un punto diagnostico cruciale è che la B12 sierica può risultare normale: omocisteina e acido metilmalonico possono essere più informativi quando il sospetto clinico è elevato.

In sintesi

La B12 combina un fabbisogno giornaliero di pochi microgrammi con riserve epatiche molto ampie e un assorbimento complesso. La scelta tra dieta, alte dosi orali e via parenterale dipende quindi soprattutto dalla causa del deficit e dall'efficienza dell'assorbimento, non dalla sola concentrazione sierica.

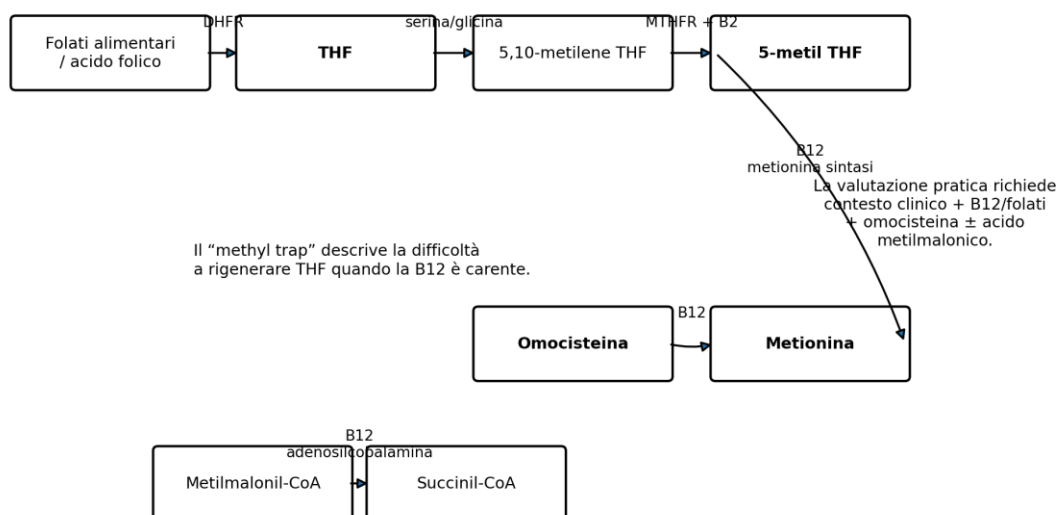
Parte IV – Integrazione fisiologica e clinica

16. Omocisteina: B2, B6, B9 e B12 come sistema

Il ciclo folato-B12 e il significato del “methyl trap”

Il rapporto tra folati e B12 viene spesso semplificato nel solo controllo dell’omocisteina. In realtà la vitamina B12 è necessaria anche per rigenerare forme di folato metabolizzabili all’interno del ciclo a un carbonio. Quando la B12 è insufficiente, parte dei folati può restare intrappolata come 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF), con ridotta disponibilità di tetraidrofolato (THF) e quindi con ripercussioni sulla sintesi dell’acido desossiribonucleico (DNA), sull’eritropoiesi e sulla metilazione. Questo è il motivo per cui alte dosi di acido folico possono correggere l’anemia megaloblastica pur lasciando evolvere il danno neurologico da deficit di B12.

Folati, vitamina B12 e ciclo a un carbonio



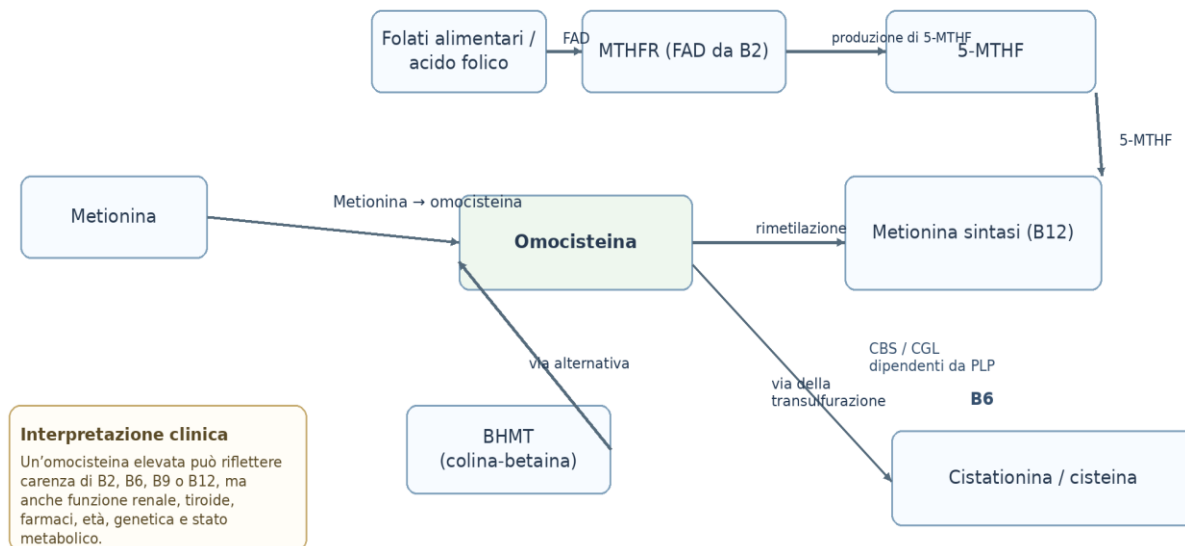
Folati, B12 e ciclo a un carbonio: l’omocisteina è soltanto uno dei nodi funzionali del sistema.

L’omocisteina è un intermedio del metabolismo della metionina. Può essere rimetilata a metionina oppure essere indirizzata verso la transulfurazione e la sintesi di cisteina. La rimetilazione principale utilizza 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) come donatore di metile e vitamina B12 come cofattore della metionina sintasi. La vitamina B2 sostiene la metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), enzima flavinico, attraverso flavina adenina dinucleotide (FAD), mentre la vitamina B6 sostiene gli enzimi della transulfurazione attraverso piridossal-5-fosfato (PLP).

La concentrazione di omocisteina dipende quindi da più vitamine ma anche da funzione renale, tiroide, età, genetica, farmaci, apporto proteico e stato metabolico. Una omocisteina elevata non identifica da sola quale vitamina sia carente. Il dato deve essere interpretato insieme a B12, folati, PLP quando disponibile, creatinina e, nei casi dubbi, acido metilmalonico.

Omocisteina: nodo della rete B2-B6-B9-B12

L'omocisteina non è il prodotto di una singola vitamina. Rimetilazione e transulfurazione richiedono nodi diversi del sistema.



Il ciclo dell'omocisteina evidenzia la cooperazione tra B2, B6, B9 e B12. Colina e betaina possono inoltre sostenere una via alternativa di rimetilazione attraverso la betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT), enzima che utilizza la betaina come donatore di metile.

17. Vitamine idrosolubili e mitocondri

Il mitocondrio dipende direttamente da numerosi coenzimi derivati dalle vitamine B. La B1 permette l'ingresso del carbonio derivato dal glucosio nel ciclo di Krebs attraverso la piruvato deidrogenasi; la B2 alimenta flavina adenina dinucleotide (FAD) e flavina mononucleotide (FMN); la B3 alimenta nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP); la B5 costruisce il coenzima A; la B6 sostiene il catabolismo aminoacidico; la biotina regola reazioni anaplerotiche; B9 e B12 modulano unità monocarboniose, metionina e metilmalonil-CoA. Questa rete spiega perché i deficit multipli possano manifestarsi come stanchezza e ridotta capacità metabolica senza produrre inizialmente un segno clinico specifico. Il risultato finale di questa cooperazione sostiene anche la produzione di adenosina trifosfato (ATP), principale vettore energetico immediato della cellula.

La vitamina C non è un coenzima della catena respiratoria ma influenza l'ambiente redox, il ferro, la carnitina e l'integrità della matrice. Il rapporto tra vitamine e mitocondri deve essere quindi letto come integrazione di flusso energetico, disponibilità dei substrati, segnali redox e capacità di riparazione.

Rete mitocondriale: perché le vitamine B non sono intercambiabili

Nel mitocondrio le vitamine B occupano nodi differenti della rete energetica: B1 e B5 sostengono l'ingresso dei substrati verso acetil-CoA; B2 e B3 governano passaggi redox centrali; B6



contribuisce al metabolismo degli aminoacidi e all'anaplerosi; B7 alimenta carbossilasi mitocondriali e citosoliche; B9 e B12 collegano metabolismo energetico, sintesi nucleotidica e metilazione. Un complesso B non è quindi una miscela indifferenziata: i colli di bottiglia possono cambiare da soggetto a soggetto.

Brain fog, bioenergetica cerebrale e rete B

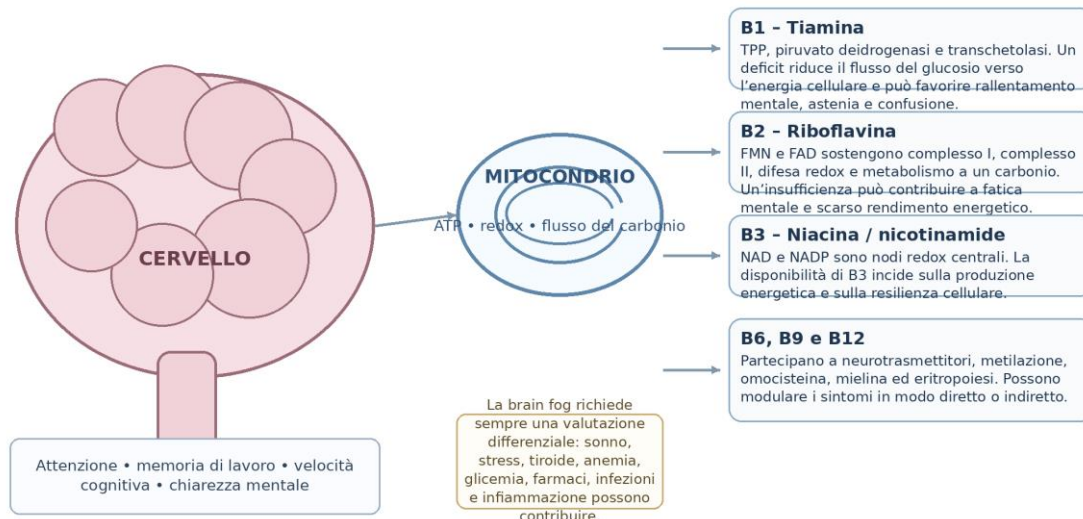
Il termine brain fog non definisce una diagnosi autonoma ma descrive un insieme di sintomi, tra cui rallentamento mentale, difficoltà di concentrazione, sensazione di mente appannata e ridotta efficienza cognitiva. Quando questi sintomi compaiono in un contesto di insufficiente disponibilità vitaminica, il meccanismo più plausibile è una riduzione della bioenergetica neuronale, spesso associata a anemia, disturbi del sonno, stress, infiammazione, disfunzione tiroidea o alterazioni glicemiche.

Tra le vitamine considerate, la B1 presenta il legame più diretto con il metabolismo del glucosio cerebrale; nei deficit importanti possono comparire confusione, rallentamento e disturbi della memoria. La B2 sostiene, attraverso FMN e FAD, catena respiratoria, difesa redox e metabolismo a un carbonio. Una sua insufficienza non produce una brain fog specifica ma può contribuire a una minore resa energetica del sistema nervoso, soprattutto quando si inserisce in una carenza multipla di vitamine B. La B3 alimenta NAD e NADP, nodi centrali delle reazioni redox e della bioenergetica; una carenza significativa può associarsi ad astenia, apatia, cefalea e riduzione della performance cognitiva. B6, B9 e B12 completano il quadro attraverso neurotrasmettitori, mielina, eritropoiesi e controllo dell'omocisteina.

La brain fog va quindi considerata un possibile segnale di una rete alterata, non il marcatore di una singola carenza. La valutazione deve includere apporto alimentare, assorbimento, farmaci, esami ematochimici, sonno, funzione tiroidea, stato marziale e contesto psicofisico; attribuire automaticamente il sintomo a una sola vitamina rischia di nascondere la causa reale.

Brain fog, cervello e rete delle vitamine B

La nebbia mentale non è una diagnosi: può riflettere una bioenergetica cerebrale inefficiente, ma va letta nel contesto clinico.



Brain fog e bioenergetica cerebrale: B1, B2 e B3 convergono sul mitocondrio, mentre B6, B9 e B12 modulano neurotrasmettitori, metilazione, mielina ed eritropoiesi.

18. Microbiota, cross-feeding e disponibilità vitaminica

Gli studi metagenomici mostrano che il microbiota umano contiene numerose vie per la biosintesi di vitamine del gruppo B. La distribuzione di queste vie non è uniforme tra individui e varia con età, dieta, geografia e composizione della comunità. Alcuni batteri sono prototrofi per una vitamina, cioè possono sintetizzarla; altri sono auxotrofi e dipendono dall'ambiente o da microrganismi vicini.

La produzione microbica può sostenere sia la comunità intestinale sia, in misura variabile, l'ospite. È però necessario distinguere potenziale genetico, produzione misurata e assorbimento effettivo. Per esempio, una vitamina prodotta prevalentemente nel colon può essere assorbita solo se esistono trasportatori e condizioni locali adeguate. La fisiologia deve quindi evitare sia l'estremo di ignorare il microbiota sia quello di attribuirgli una capacità di rendere superfluo l'apporto nutrizionale.

Produzione microbica: capacità genetica non significa apporto nutrizionale garantito

Il microbiota intestinale possiede geni per la biosintesi di molte vitamine B ma produttori e consumatori convivono nello stesso ecosistema. La disponibilità per l'ospite dipende dalla sede di produzione, dalla forma chimica, dalla presenza di trasportatori nel colon e dal consumo della vitamina da parte degli stessi microrganismi. Folati, biotina, tiamina e riboflavina possono essere assorbiti anche a livello del colon; la rilevanza quantitativa sistemica rimane però variabile e non consente di sostituire l'apporto alimentare.

La vitamina B12 costituisce il caso più istruttivo. Solo specifici batteri e archei possiedono la complessa via biosintetica della cobalamina. La maggior parte della B12 batterica viene prodotta nel colon, mentre l'assorbimento fisiologico della cobalamina legata al fattore intrinseco avviene nell'ileo. Inoltre, una parte dei cobamidi microbici non possiede attività vitaminica equivalente nell'uomo. Per questo motivo la produzione colica non può essere considerata una fonte affidabile di B12 per prevenire la carenza.

La relazione è anche bidirezionale: la B12 non assorbita può essere utilizzata o trasformata dai batteri e la sovracrescita batterica del tenue può contribuire alla carenza dell'ospite attraverso competizione e malassorbimento. Il microbiota va quindi interpretato come modulatore della disponibilità vitaminica e non come una "fabbrica interna" capace di rendere superflua la dieta.

Esempi di produttori, consumatori e cross-feeding

Vitamina	Esempi di produttori/pathway	Esempi di consumatori/dipendenza	Interpretazione
B1	Bacteroides e altri Bacteroidota; capacità variabile in Enterobacteriaceae	diversi taxa auxotrofi dipendono da tiamina esterna	la produzione colica può sostenere la comunità; contributo sistemico variabile
B2	Bacteroides, Escherichia coli, alcuni Bacillus e altri prototrofi	Faecalibacterium prausnitzii è un esempio di forte dipendenza da riboflavina	cross-feeding importante per l'ecologia redox del colon
B5/B7	vie diffuse in Bacteroidota, Proteobacteria e altri taxa	numerosi ceppi sono parzialmente auxotrofi	capacità predetta dal genoma non equivale a produzione misurata
B9	ceppi di Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus e altri prototrofi	molti commensali richiedono folati o intermedi prodotti da altri	uno degli esempi più studiati di cooperazione metabolica
B12 / cobamidi	solo specifici batteri e archei; alcuni anaerobi intestinali possiedono vie complete	molti Bacteroides e altri commensali possiedono sistemi di cattura dei cobamidi	gran parte della produzione avviene distalmente rispetto al sito principale di assorbimento della B12 umana

Le capacità biosintetiche sono specie- e ceppo-specifiche. I nomi indicati sono esempi di pathway descritti o predetti e non autorizzano a considerare un intero genere sempre produttore della stessa vitamina.

19. Condizioni che modificano fabbisogno e disponibilità

Età, gravidanza, allattamento, alimentazione vegana, alcol, chirurgia bariatrica, malattie infiammatorie intestinali, celiachia, insufficienza pancreatica, dialisi e ipercatabolismo possono modificare il bilancio delle vitamine idrosolubili. Anche i farmaci sono importanti: metformina e inibitori di pompa protonica possono contribuire a ridurre la disponibilità di B12 in soggetti predisposti; alcuni anticonvulsivanti interferiscono con folati; isoniazide aumenta il rischio di carenza funzionale di B6; diuretici e alcol possono favorire deficit di tiamina in contesti specifici.

L'attività fisica aumenta il flusso attraverso molte vie coenzimatiche ma da questo non segue che ogni atleta necessiti di megadosi di vitamine B. In assenza di deficit, spingere indiscriminatamente l'apporto oltre la saturazione metabolica non migliora automaticamente la prestazione. Il rischio di insufficienza cresce soprattutto quando l'allenamento si associa a restrizione energetica, diete monotone, eliminazione di gruppi alimentari o aumentate perdite.

Farmaci e microbiota: distinguere effetto di classe e interazione specifica

Gli antibiotici modificano in modo spesso marcato la composizione e la funzione del microbiota intestinale. Poiché numerosi batteri possiedono vie per la sintesi di vitamine del gruppo B, è biologicamente plausibile che una terapia antibiotica modifichi anche la disponibilità locale di questi metaboliti. La dimensione dell'effetto varia però secondo molecola, spettro, durata, dieta e microbiota di partenza e non permette di concludere che ogni ciclo antibiotico produca una carenza sistemica di vitamine B.

Le interazioni clinicamente più solide sono quindi quelle specifiche: isoniazide e cicloserina con B6; isoniazide e pirazinamide con il metabolismo della B3; farmaci antifolati con B9. Il concetto di "ricostituire sempre tutte le vitamine B dopo un antibiotico" non dispone dello stesso livello di evidenza e deve essere sostituito da una valutazione del rischio individuale, della dieta, della durata della terapia e degli eventuali segni di deficit.

Anche gli inibitori di pompa protonica, pur non essendo antibiotici, meritano attenzione perché possono modificare sia l'ambiente gastrico sia il microbiota e, soprattutto, ridurre la liberazione della B12 alimentare dalle proteine. L'effetto meglio documentato sul piano vitaminico riguarda quindi la B12, non una ipotetica "vitamina B13", denominazione storica che non corrisponde a una vitamina essenziale riconosciuta.

Condizioni della vita e quadri clinici che cambiano il rischio vitaminico

Condizione	Vitamine da sorvegliare	Perché il rischio cambia	Punto pratico
Gravidanza / allattamento	B9, B12, B6, B1; vitamina C secondo dieta	aumento della sintesi tissutale e dei fabbisogni; prevenzione dei difetti del tubo neurale	distinguere fabbisogno fisiologico da megadosi
Anziano	B12, B9, B6, C	ipocloridria, farmaci, dieta meno varia, malassorbimento e ridotta riserva funzionale	B12 totale può non bastare nei casi dubbi
Dieta vegana	B12 in primo luogo	assenza di fonti alimentari naturali affidabili di B12	necessaria fonte fortificata o supplementazione programmata
Abuso cronico di alcol	B1 soprattutto; anche B6, B9	scarso apporto, malassorbimento, alterato metabolismo e maggiore rischio neurologico	bassa soglia per sospettare deficit di B1
Chirurgia bariatrica	B1, B9, B12	vomito, ridotta superficie/acidità, esclusione di segmenti intestinali	B1 può diventare urgente; monitoraggio e supplementazione strutturati
Celiachia / malattie infiammatorie intestinali / malassorbimento	B9, B12 e altre B secondo sede coinvolta	ridotto assorbimento e infiammazione intestinale	valutare anche ferro e altri micronutrienti
Insufficienza pancreatica / resezioni intestinali	B12 e altre vitamine secondo anatomia residua	digestione e assorbimento compromessi	la sede della resezione orienta il rischio
Dialisi / malattia renale avanzata	vitamine idrosolubili variabili	perdite dialitiche, restrizioni dietetiche e metabolismo alterato	evitare supplementazioni indiscriminate; dosi specifiche secondo nefrologo
Attività sportiva intensa / ipercatabolismo	B1, B2, B3, B6 e C in relazione ad apporto energetico	maggiore flusso metabolico ma non prova di necessità di megadosi	prima correggere dieta, energia e deficit documentati

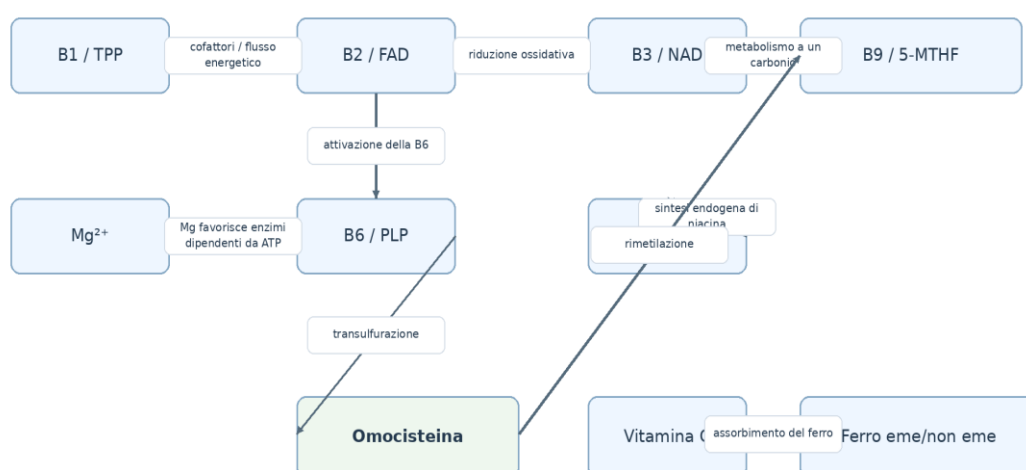
Interazioni tra micronutrienti: la rete oltre i farmaci

Le interazioni rilevanti non riguardano soltanto farmaci e vitamine. Il magnesio partecipa all'attivazione e all'utilizzo della tiamina; la riboflavina sostiene sia l'attivazione della B6 sia la

funzione della metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR), enzima del metabolismo dei folati; la B6 contribuisce alla sintesi endogena di niacina a partire dal triptofano e alla transulfurazione dell'omocisteina; B9 e B12 cooperano nella metionina sintasi; la vitamina C aumenta la disponibilità del ferro non-eme. Questi rapporti spiegano perché un singolo valore “normale” non sempre descriva la funzionalità dell'intera rete.

La rete dei micronutrienti: interazioni funzionali chiave

Le vitamine idrosolubili lavorano all'interno di reti che includono minerali, ferro, amminoacidi e vitamina C.



Alcune delle interazioni che collegano vitamine idrosolubili e altri micronutrienti in una rete funzionale.

Fabbisogno aumentato non significa dose fissa aumentata

Quando un soggetto attraversa stress fisico, stress psichico o una malattia, la prima domanda non è “quante volte devo moltiplicare la PRI?”, bensì quale meccanismo sta cambiando: minore introito, maggiore consumo metabolico, perdita, malassorbimento, farmaco antagonista, infiammazione o aumento della sintesi tissutale. La risposta può andare dalla semplice ottimizzazione della dieta a dosi terapeutiche molto superiori al fabbisogno ma il passaggio deve essere motivato dal meccanismo e non dalla parola generica “stress”.

20. Farmaci, vitamine ed esami clinici: interazioni bidirezionali

Le interazioni farmaco-vitamina possono seguire almeno quattro meccanismi: il farmaco può ridurre assorbimento o disponibilità della vitamina; può aumentarne il catabolismo o l'escrezione; la vitamina può modificare efficacia o tossicità del farmaco; infine la vitamina può interferire con un esame di laboratorio senza modificare realmente la fisiologia del paziente. Queste categorie devono essere tenute separate perché richiedono risposte cliniche differenti.

Una concentrazione vitaminica alterata durante una terapia non dimostra da sola un rapporto causale. L'ipotesi acquista forza quando coincidono un meccanismo plausibile, una relazione con

dose e durata, la reversibilità dopo correzione e la coerenza con i marker funzionali. La tabella seguente separa quindi le interazioni consolidate dalle situazioni nelle quali l'associazione è possibile ma meno definita.

Farmaco/condizione	Vitamina o bersaglio	Meccanismo prevalente	Implicazione pratica
Inibitori di pompa protonica (PPI) / antagonisti dei recettori istaminici H2	B12	Ridotta liberazione della B12 dalle proteine alimentari per ipocloridria	Rischio soprattutto con uso prolungato e altri fattori predisponenti; considerare B12 e marker funzionali nei casi dubbi.
Metformina	B12	Ridotto assorbimento intestinale attraverso meccanismi multifattoriali	Rischio correlato a dose e durata; monitoraggio nei soggetti a rischio o con anemia/neuropatia.
Protossido d'azoto	B12	Inattivazione funzionale della cobalamina e blocco della metionina sintasi	B12 sierica può essere normale; utili omocisteina e acido metilmalonico.
Furosemide / diuretici dell'ansa	B1	Aumento della perdita urinaria di tiamina	Più rilevante nello scompenso e in presenza di scarso apporto o terapia protratta.
5-fluorouracile	B1	Possibile aumento del metabolismo e ridotta formazione di tiamina difosfato/pirofosfato (TDP/TPP)	Segnalati casi di beriberi o encefalopatia di Wernicke; valutare nel contesto oncologico.
Isoniazide	B6 e B3	Antagonismo funzionale della B6; interferenza con sintesi della niacina da triptofano e metabolismo verso nicotinamide adenina dinucleotide (NAD)	B6 profilattica nei soggetti a rischio secondo linee guida; considerare pellagra in quadri compatibili.
Cicloserina	B6	Aumento della perdita/antagonismo della piridossina	Supplementazione B6 spesso parte della prevenzione della neurotossicità.
Fenitoina, carbamazepina, valproato	B6 / B9; B7 per alcuni anticonvulsivanti	Aumento catabolismo o riduzione dei livelli vitaminici	Interazione bidirezionale: alte dosi di alcune vitamine possono anche modificare livelli del farmaco.
Sulfasalazina	B9	Riduzione dell'assorbimento dei folati	Rilevanza maggiore nei trattamenti protratti e in presenza di altri fattori di rischio.
Metotrexato / trimethoprim e altri antifolati	B9	Inibizione di enzimi del metabolismo dei folati	Supplementazione e rescue dipendono da indicazione, dose e protocollo; non sono intercambiabili.
Niacina farmacologica	Farmaci antidiabetici / statine	Può peggiorare glicemia; l'aggiunta a statina aumenta onere di eventi avversi senza beneficio cardiovascolare routinario	Monitorare glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), transaminasi e uricemia; uso farmacologico sotto supervisione.
Biotina ad alte dosi	Esami di laboratorio	Interferenza con immunodosaggi biotina-streptavidina	Possibili troponina falsamente bassa e profili tiroidei falsamente alterati; informare sempre laboratorio e medico.

Farmaco/condizione	Vitamina o bersaglio	Meccanismo prevalente	Implicazione pratica
Vitamina C ad alte dosi per via endovenosa (EV)	Glucometri point-of-care (POC) / alcuni esami urinari	Interferenza analitica redox	Confermare glicemia con metodica di laboratorio non interferita; possibili falsi negativi nelle strisce urinarie.

La tabella riassume le interazioni con maggiore utilità pratica. Non sostituisce la scheda tecnica del medicinale, perché formulazione, dose, funzione renale, durata del trattamento e metodica di laboratorio possono modificare in modo sostanziale il rischio.

21. Vitamine del gruppo B e oncologia: quali rischi sono reali?

Nel rapporto tra vitamine B e oncologia occorre distinguere due fasi. Un apporto adeguato di folati, B6 e B12 sostiene integrità dell'acido desossiribonucleico (DNA), sintesi nucleotidica e metilazione; un deficit può favorire instabilità genomica. Dopo l'insorgenza di una neoplasia, tuttavia, le cellule in rapida proliferazione utilizzano le stesse vie metaboliche. Ne deriva la necessità di evitare sia il deficit sia supplementazioni farmacologiche non motivate, soprattutto durante terapie oncologiche che interferiscono intenzionalmente con il metabolismo dei folati o di altri cofattori.

Nei trial norvegesi su pazienti con cardiopatia ischemica, la combinazione di acido folico e B12 è stata associata a un aumento di alcuni esiti oncologici, soprattutto tumore polmonare, in una popolazione specifica e in un Paese senza fortificazione obbligatoria con acido folico. Lo studio osservazionale Vitamins and Lifestyle (VITAL) ha inoltre associato, negli uomini, l'uso prolungato di supplementi individuali ad alte dosi di B6 e B12 a un maggiore rischio di tumore polmonare, con associazione più forte nei fumatori. Questi risultati sono segnali importanti ma non provano una relazione universale valida per tutte le dosi e per tutte le popolazioni.

La conclusione pratica è più precisa di uno slogan: correggere una carenza documentata rimane appropriato; utilizzare dosi elevate e protratte senza indicazione richiede maggiore prudenza; in presenza di neoplasia attiva, il programma nutraceutico deve essere coordinato con l'oncologo e con il trattamento specifico.

Rischio oncologico: distinguere segnale, causalità e contesto

Nutriente	Segnale disponibile	Limite dell'evidenza	Interpretazione prudente
B6	coorte VITAL: associazione tra uso prolungato di alte dosi supplementari e tumore polmonare negli uomini, più forte nei fumatori	osservazionale; non dimostra causalità; un trial lungo del 2026 sulla benfotiamina non riguarda oncologia	evitare megadosi croniche non motivate; correggere deficit quando presenti
B9 / acido folico	trial norvegesi: folico + B12 associati ad aumento di alcuni esiti oncologici, soprattutto polmonari, in popolazione cardiopatica specifica	effetto bifasico biologicamente plausibile: deficit può favorire instabilità genomica, eccesso può sostenere tessuti già proliferanti	non trasformare il segnale in divieto generale; coordinare alte dosi con l'oncologo
B12	livelli plasmatici elevati sono associati a varie patologie e possono essere marker di malattia; VITAL ha segnalato alte dosi supplementari in uomini fumatori	causalità incerta e forte rischio di confondimento/reverse causation	B12 alta senza supplementi richiede interpretazione clinica; nessun UL per tossicità classica

Nutriente	Segnale disponibile	Limite dell'evidenza	Interpretazione prudente
B2, B5, B7	nessuna evidenza convincente che dosi nutrizionali promuovano il cancro	dati insufficienti per attribuire rischio oncologico generale	mantenere apporto adeguato; evitare extrapolazioni da meccanismi cellulari
Vitamina C per via endovenosa	studi clinici oncologici in corso; alte concentrazioni possono agire come pro-ossidante extracellulare	non è terapia oncologica standard; risultati clinici eterogenei	eventuale uso solo in protocolli medici coordinati con terapia oncologica

La domanda corretta non è se "le vitamine B alimentano i tumori" ma quale vitamina, a quale dose, in quale popolazione, per quanto tempo e in quale fase della malattia sia stata studiata.

22. Vie di somministrazione: orale, sublinguale, intramuscolare ed endovenosa

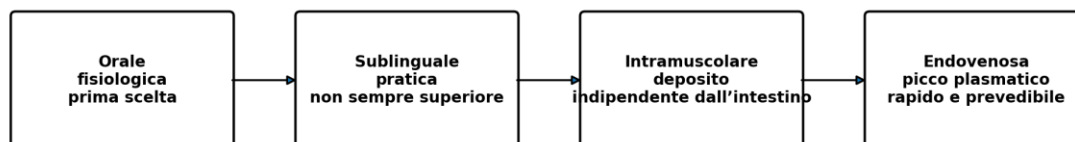
La via orale è la modalità fisiologica e, nella maggior parte dei casi, la prima scelta. La via sublinguale può essere utile per praticità e aderenza ma non garantisce una biodisponibilità superiore. La via intramuscolare permette un deposito locale e un ingresso sistemico indipendente dall'intestino. La via endovenosa produce un aumento rapido e prevedibile della concentrazione plasmatica e deve essere considerata una procedura medica.

Le vie parenterali sono particolarmente rilevanti per tiamina, vitamina B12 e vitamina C. La tiamina endovenosa viene utilizzata nei quadri severi e nella sospetta encefalopatia di Wernicke; la B12 intramuscolare è utilizzata nei deficit importanti o quando l'assorbimento è inaffidabile; la vitamina C endovenosa permette concentrazioni non raggiungibili per via orale. Per altre vitamine B, l'impiego parenterale è più circoscritto e dipende da formulazioni farmaceutiche e indicazioni specifiche.

Sostanza	Via	Ordine di grandezza impiegato in medicina*	Vantaggio	Rischi/limiti
Vitamina C	Orale	centinaia di mg fino a grammi/die	Semplice, fisiologica, modulabile	Saturazione assorbimento, disturbi GI, escrezione
Vitamina C	Endovena	grammi; protocolli farmacologici possono usare decine di grammi	Picchi farmacologici non ottenibili oralmente	G6PD, rene, ossalato, sovraccarico di ferro, interferenze analitiche
Tiamina B1	endovenosa / intramuscolare	da decine a centinaia di mg secondo indicazione	Ripristino rapido nei deficit severi	Reazioni parenterali rare; necessità di monitoraggio
Vitamina B6	endovenosa / intramuscolare	dosi definite dall'indicazione clinica	Utile in deficit selezionati e antidotismo	Tossicità neurologica da esposizione eccessiva/prolungata
Vitamina B12	IM	spesso 0,5–1 mg per dose nei protocolli terapeutici	Bypass del malassorbimento, ripristino rapido	Dolore locale; schemi diversi secondo diagnosi
Folati/folinato	Orale o EV in contesti specifici	fortemente dipendente dall'indicazione	Correzione mirata o rescue farmacologico	Non confondere folato nutrizionale e folinato terapeutico

** I range sono descrittivi e non costituiscono protocolli individuali. Dose, diluizione, velocità e frequenza dipendono dalla diagnosi e dal prodotto autorizzato.*

Vie di somministrazione: confronto operativo



La scelta dipende dall'obiettivo: mantenimento, malassorbimento, urgenza clinica o effetto farmacocinetico.

Le vie di somministrazione non sono equivalenti: indicazione, velocità, picco plasmatico e invasività cambiano la scelta.

Confronto operativo delle principali vie di somministrazione

Via	Vantaggi	Limiti	Quando è più ragionevole
Orale	fisiologica; semplice; modulabile	assorbimento influenzato da trasportatori, cibo e intestino	prima scelta per mantenimento e gran parte delle carenze
Sublinguale	comoda; utile quando si vuole evitare la deglutizione	non sempre supera davvero la via orale; quota spesso deglutita	alcune formulazioni di B12 o praticità individuale
Intramuscolare	indipendente dall'assorbimento intestinale; deposito tissutale	dolore, necessità di procedura, non adatta a tutto	B12 nei deficit importanti o aderenza scarsa
Endovenosa	picco rapido e prevedibile; concentrazioni elevate	maggiore invasività, costi, monitoraggio, rischio procedurale	tiamina nei quadri severi; vitamina C a fini farmacocinetici specifici

Anche quando due vie raggiungono lo stesso nutriente, il significato clinico può essere molto diverso: correggere una carenza, superare un malassorbimento e ricercare un effetto farmacocinetico non sono lo stesso obiettivo.

Range impiegati in medicina: esempi descrittivi, non protocolli fai-da-te

Molecola	Via	Range/esempio clinico	Punto critico
B1 / tiamina	orale o EV	100 mg prima dell'alimentazione e 100 mg/die per 5-7 giorni in soggetti a rischio di refeeding secondo ASPEN; protocolli per Wernicke usano dosi endovenose maggiori	la dose dipende dall'urgenza; glucosio prima della tiamina può aggravare un deficit severo
B12	orale	almeno 1 mg/die nei deficit con malassorbimento quando si sceglie la via orale secondo NICE	alte dosi sfruttano anche assorbimento passivo; follow-up clinico indispensabile

Molecola	Via	Range/esempio clinico	Punto critico
B12 / idrossocobalamina	intramuscolare	regimi iniziali frequenti, spesso 1 mg a intervalli ravvicinati, poi mantenimento secondo causa e formulazione	nelle cause irreversibili il mantenimento può essere a lungo termine o permanente
Vitamina C	endovenosa	studi oncologici hanno esplorato circa 0,2–1,5 g/kg; NCI riporta sicurezza fino a 1,5 g/kg in soggetti selezionati	non equivalente a integrazione orale; screening renale, G6PD, urolitiasi e sovraccarico di ferro
Miscele B per via endovenosa	endovenosa	non esiste un “range wellness” universale evidence-based	compatibilità, osmolarità, dose e velocità dipendono dai singoli farmaci e dalla diagnosi

Le quantità riportate descrivono ordini di grandezza presenti in linee guida o studi clinici e non costituiscono prescrizioni individuali.

23. Infusioni vitaminiche: quando hanno senso e quando no

Le infusioni multivitaminiche vengono proposte sia in medicina sia nel settore wellness. La loro valutazione deve partire da una domanda semplice: esiste un problema che richiede una via parenterale? Malassorbimento grave, impossibilità di assumere per via orale, deficit severo documentato o uso farmacologico specifico possono giustificarla. La semplice ricerca di “energia” in un soggetto senza deficit non dimostra invece un vantaggio dell’endovena rispetto a una supplementazione orale corretta.

La sicurezza dipende non soltanto dalle singole vitamine ma anche da compatibilità tra sostanze, osmolarità, pH, diluizione, accesso venoso, velocità di infusione, contaminazione e funzione renale. Le miscele non devono essere considerate equivalenti alla somma di integratori orali. Il beneficio di un picco plasmatico elevato deve essere dimostrato per l’obiettivo clinico specifico, altrimenti la maggiore invasività della procedura non è giustificata.

24. “Nuove vitamine B”, vitaminoidi e molecole emergenti

Nel linguaggio commerciale vengono ancora utilizzate denominazioni come B4, B8, B10, B13, B15 e B17. Queste sigle non corrispondono alle vitamine B essenziali riconosciute secondo i criteri moderni. Alcune indicano nutrienti importanti, altre molecole sintetizzabili dall’organismo, altre ancora denominazioni storiche o improprie. La distinzione è fondamentale per evitare che il termine “vitamina” conferisca per il solo nome un’aura di essenzialità o sicurezza.

Molecola	Definizione corretta	Rapporto con il metabolismo	Nota critica
Colina	Nutriente essenziale, non vitamina B ufficiale	Fosfolipidi, acetilcolina, betaina e metilazione	Talvolta chiamata storicamente B4
Inositolo	Poliolo e secondo messaggero	Segnalazione insulinica e fosfoinositidi	Talvolta chiamato B8
PABA	Acido para-aminobenzoico	Precursore dei folati in molti batteri	Non è vitamina essenziale per l’uomo
Acido α-lipoico	Cofattore sintetizzato dall’organismo	Complessi deidrogenasici mitocondriali, redox	Vitaminoidi; uso farmacologico/nutraceutico

Molecola	Definizione corretta	Rapporto con il metabolismo	Nota critica
Carnitina	Derivato aminoacidico	Trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio	Condizionatamente essenziale in situazioni selezionate
PQQ	Pirrolochinolina chinone	Cofattore redox batterico; studi su segnalazione e mitocondri	Non riconosciuta come vitamina umana
α -chetoglutarato / Ca-AKG	Intermedio del ciclo di Krebs; sale di calcio nella supplementazione	Metabolismo energetico, azoto, diossigenasi	Non è vitamina; dati sulla longevità umana ancora limitati
Nicotinamide riboside / NMN	Precursori del NAD ⁺	Pool NAD ⁺ , metabolismo e segnalazione	Molecole emergenti, non “nuove vitamine” autonome

La pirrolochinolina chinone (PQQ) ricevette particolare attenzione quando venne proposta come nuova vitamina nei mammiferi. Esperimenti successivi non riprodussero in modo convincente il difetto metabolico che avrebbe dovuto dimostrarne l'essenzialità. Oggi la PQQ rimane una molecola biologicamente interessante, soprattutto per i suoi rapporti con sistemi redox e segnalazione mitocondriale ma non viene classificata come vitamina umana essenziale.

L' α -chetoglutarato (AKG) è un intermedio fondamentale del ciclo di Krebs e un cosubstrato di numerose diossigenasi che partecipano a regolazione epigenetica, metabolismo dell'ipossia e turnover del collagene. La forma calcio- α -chetoglutarato (Ca-AKG) è studiata in ambito longevity. L'interesse biologico è elevato ma il numero di studi clinici umani resta insufficiente per equipararlo a una vitamina o per attribuirgli effetti anti-aging definitivi.

Classificazione pratica di vitamine riconosciute, vitaminoidi e sostanze “vitamin-like”

Molecola	Status	Ruoli principali	Commento
Colina	nutriente essenziale	componente dei fosfolipidi, acetilcolina, metilazione	non è una vitamina B classica ma è rilevante nel metabolismo epatico e neurologico
Inositolo	vitamin-like / sintetizzabile	segnalazione cellulare e vie dell'insulina	utile in contesti specifici ma non vitamina essenziale riconosciuta
PQQ	molecola bioattiva emergente	segnalazione redox e biogenesi mitocondriale	interessante ma non riconosciuta come vitamina umana
AKG / Ca-AKG	metabolita del ciclo di Krebs	bioenergetica, diossigenasi, collagene, segnalazione	non è una vitamina; dati clinici umani ancora limitati
Carnitina	composto condizionatamente essenziale	trasporto degli acidi nei mitocondri	nutriente importante ma non classificato come vitamina B

Questa distinzione evita di estendere senza verifica alle sostanze emergenti il profilo di essenzialità, sicurezza e necessità di monitoraggio proprio delle vitamine riconosciute.

Le vecchie “vitamine B” che non sono vitamine B riconosciute

Sigla storica	Molecola associata	Interpretazione moderna
B4	adenina, colina o altre sostanze secondo la fonte storica	denominazione non standard; nessuna vitamina B4 riconosciuta
B8	inositolo in molte fonti commerciali	molecola biologicamente importante ma sintetizzabile e non classificata come vitamina B essenziale
B10	acido para-aminobenzoico, PABA	precursore dei folati nei batteri, non vitamina essenziale per l'uomo
B13	acido orotico	intermedio della biosintesi delle pirimidine; non vitamina riconosciuta
B15	acido pangamico / miscele storiche	denominazione priva di status vitaminico riconosciuto
B17	amigdalina / laetrile	non è una vitamina; può liberare cianuro e non deve essere presentata come nutriente antitumorale

Le numerazioni storiche riflettono fasi diverse della ricerca e del marketing. Nel volume vengono definite “vitamine B” soltanto le molecole riconosciute come essenziali per l'uomo.

25. Monitoraggio: quale esame misura davvero lo stato vitaminico?

La concentrazione plasmatica non possiede lo stesso significato per tutte le vitamine. Per la B12, il valore totale può essere integrato con oltotranscobalamina, acido metilmalonico e omocisteina; l'acido metilmalonico aumenta quando la funzione B12-dipendente è insufficiente ma risente anche della funzione renale. Per i folati possono essere utilizzati folati sierici e, in contesti selezionati, folati eritrocitari. Per la B6 viene spesso misurato il piridossal-5-fosfato. La vitamina C può essere valutata nel plasma, tenendo conto dell'assunzione recente.

Vitamina	Esame principale	Esami/indicatori integrativi	Possibile errore interpretativo
C	Ascorbato plasmatico	Dieta recente, quadro clinico	Il plasma varia con l'assunzione recente
B1	Tiamina difosfato ematica / transchetolasi in contesti selezionati	anamnesi e fattori di rischio	Siero poco rappresentativo delle riserve funzionali
B2	Coefficiente di attivazione della glutazione riduttasi eritrocitaria (EGRAC) o riboflavina/FAD secondo laboratorio	quadro dietetico	Test non uniformemente disponibili
B6	Piridossal-5-fosfato (PLP) plasmatico	infiammazione, funzione renale	Basso PLP può comparire in infiammazione
B9	Folato sierico; folato eritrocitario in contesti selezionati	omocisteina	Il siero riflette più facilmente l'apporto recente

Vitamina	Esame principale	Esami/indicatori integrativi	Possibile errore interpretativo
B12	B12 totale	Olotranscobalamina, acido metilmalonico (MMA), omocisteina	B12 elevata non equivale sempre a eccesso; B12 "normale" non esclude sempre deficit funzionale

Interferenza analitica, effetto biologico e "mascheramento" diagnostico

Un esame può cambiare per tre ragioni differenti. La vitamina può modificare realmente la fisiologia, come la niacina che aumenta la glicemia; può interferire chimicamente o tecnologicamente con la metodica, come la biotina negli immunodosaggi o l'ascorbato in alcuni glucometri; oppure può correggere rapidamente un biomarcatore e rendere più difficile ricostruire il deficit iniziale. Prima di interpretare un risultato occorre capire quale dei tre fenomeni sia plausibile.

Nel sospetto deficit di B12 è preferibile, quando la situazione clinica lo consente, eseguire il prelievo prima dell'inizio della supplementazione, perché B12 sierica, omocisteina e acido metilmalonico possono modificarsi rapidamente. Nel sospetto di tossicità da protossido d'azoto una B12 totale normale invece non esclude il difetto funzionale e acquistano maggiore valore omocisteina e acido metilmalonico.

Per la biotina il problema è soprattutto analitico: un risultato tiroideo o cardiologico incompatibile con il quadro clinico richiede la verifica dell'assunzione di B7 e della piattaforma di laboratorio. Per la vitamina C ad alte dosi, soprattutto endovenosa, la glicemia capillare point-of-care può essere inaffidabile e deve essere confrontata con una metodica centrale appropriata.

26. Criteri pratici per una supplementazione razionale

Una supplementazione razionale può essere ricondotta a cinque domande concrete: esiste un deficit documentato o un rischio plausibile? Quale forma chimica raggiunge meglio l'obiettivo? Quale dose è proporzionata al problema? Per quanto tempo serve? Quale monitoraggio consente di verificarne efficacia e sicurezza? Rispondere prima a queste domande riduce sia il sottotrattamento sia l'uso cronico di dosi elevate senza un'indicazione chiara.

Le vitamine B possono essere somministrate insieme quando l'obiettivo riguarda la rete metabolica ma il "B complex" non deve diventare un modo per nascondere dosaggi squilibrati. Un preparato con B6 molto elevata assunto per mesi, a esempio, può creare un problema anche se tutte le altre vitamine sono in quantità moderate. La composizione deve essere letta voce per voce.

Forma, dose e via cambiano insieme al problema da affrontare. Una dose orale elevata di vitamina C può essere distribuita durante la giornata; la B12 richiede schemi differenti secondo assorbimento e gravità della carenza; folati e B12 vanno letti insieme; la niacina farmacologica segue criteri diversi dalla nicotinamide. Il principio comune è scegliere la modalità di somministrazione in funzione dell'obiettivo, non dell'abitudine.

Controllare sempre anche farmaci ed esami programmati

Prima di prescrivere o assumere una vitamina idrosolubile conviene aggiungere due verifiche alle cinque già indicate: il soggetto assume un farmaco capace di creare o aggravare il deficit? La vitamina può modificare il farmaco oppure interferire con un esame programmato? Il controllo è particolarmente importante per B6, B7, B9, B12, niacina farmacologica e vitamina C ad alte dosi.

Ogni cambiamento farmacologico può modificare anche il programma nutraceutico. L'inizio della metformina o di una terapia antiacida protratta cambia nel tempo il rischio di B12; l'isoniazide sposta l'attenzione sulla B6; l'avvio o la sospensione di biotina ad alte dosi modifica l'affidabilità di alcuni immunodosaggi. La revisione periodica evita che uno schema inizialmente corretto diventi inadeguato perché è cambiato il contesto.

Vitamine idrosolubili nella medicina del terreno: dal singolo nutriente al programma personalizzato

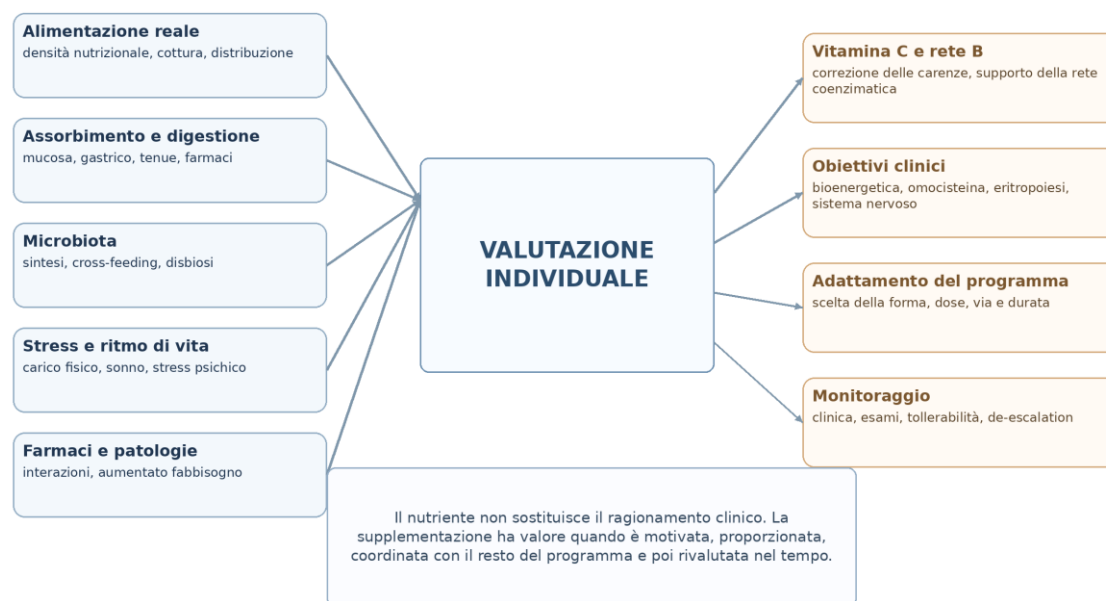
Nel contesto di questo volume la medicina del terreno indica una lettura integrata delle condizioni che determinano la capacità dell'organismo di utilizzare nutrienti, produrre energia, mantenere l'omeostasi e rispondere agli stress. Non ricerca una singola molecola "correttiva"; mette invece in relazione alimentazione, funzione gastrointestinale e microbiota, metabolismo mitocondriale, stato redox e infiammatorio, sistema neuroendocrino, attività fisica, sonno, farmaci, età e condizioni cliniche.

Dentro questa rete vitamina C e gruppo B assumono un significato più preciso. La vitamina C sostiene matrice extracellulare, metabolismo del ferro, sintesi della carnitina, funzione immunitaria e controllo redox; le vitamine B collegano produzione energetica, metabolismo degli aminoacidi, metilazione, eritropoiesi e funzione neurologica. La scelta del nutriente dipende quindi dal collo di bottiglia individuato, non dal desiderio di aggiungere un altro prodotto al programma.

Un programma personalizzato deve distinguere almeno quattro situazioni: correzione di una carenza documentata; prevenzione in presenza di un rischio concreto; sostegno temporaneo durante una fase di maggiore richiesta fisiologica; impiego farmacologico di dosi elevate in un contesto medico specifico. Dose, durata, via di somministrazione e monitoraggio cambiano da una situazione all'altra. Confonderle porta facilmente a trattamenti troppo deboli dove serve correggere un deficit oppure a supplementazioni croniche sproporzionate dove il bisogno è soltanto transitorio.

Vitamina C e gruppo B nella medicina del terreno

Le vitamine hanno senso quando sono lette dentro il quadro individuale e all'interno di un programma personalizzato.



La medicina del terreno integra il contesto biologico, seleziona gli interventi realmente necessari e li modifica sulla base della risposta individuale.

Dalla valutazione al programma: quali dimensioni integrare

Area del terreno	Che cosa valutare	Ruolo potenziale delle vitamine	Errore da evitare
Alimentazione e densità nutrizionale	qualità della dieta, monotonia, restrizioni, distribuzione dei pasti, cottura e conservazione	C e gruppo B come parte dell'apporto complessivo; priorità al cibo quando adeguato	sostituire una dieta povera con un numero crescente di integratori
Stomaco, intestino e microbiota	ipocloridria, diarrea, stipsi, resezioni, bariatrica, farmaci gastrointestinali	B12, B9, B1 e altre vitamine secondo sede e meccanismo del malassorbimento	aumentare la dose senza affrontare il problema di assorbimento
Mitocondri e bioenergetica	fatica, carico metabolico, ridotto apporto, recupero, condizioni cataboliche	B1, B2, B3 e B5 nei rispettivi nodi coenzimatici; B6, B7, B9 e B12 come modulatori di rete	usare un "B complex" come stimolante aspecifico
Infiammazione e stato redox	malattia cronica, fumo, infezione, stress ossidativo, recupero tissutale	vitamina C e rete B in base a fabbisogno, perdite e turnover	equivalere "antiossidante" a "più dose = più beneficio"
Sistema neuroendocrino, stress e sonno	stress persistente, ritmo sonno-veglia, carico cognitivo, alimentazione irregolare	valutare soprattutto adeguatezza di B1, B2, B3, B6, B9, B12 e vitamina C nel quadro generale	attribuire allo stress una dose fissa universale di vitamine
Attività fisica e recupero	volume, intensità, sudorazione, restrizione calorica, recupero insufficiente	adeguare prima energia e alimentazione; supplementare quando il fabbisogno o il rischio lo giustificano	interpretare l'allenamento intenso come indicazione automatica a megadosi

Farmaci e diagnostica	metformina, PPI, isoniazide, antifolati, anticonvulsivanti, biotina, vitamina C ad alte dosi	prevenire deplezioni reali e riconoscere interferenze con farmaci o esami	correggere un valore di laboratorio senza comprenderne il meccanismo
Età, gravidanza e patologie	crescita, gravidanza, anziano, nefropatie, oncologia, malattie croniche	personalizzare obiettivo, dose, forma, durata e controllo	trasferire lo stesso schema da un soggetto all'altro

La tabella non trasforma ogni area in un'indicazione alla supplementazione: serve a individuare dove la rete biologica può modificare disponibilità, fabbisogno o sicurezza delle vitamine.

Vitamina C e gruppo B nella medicina integrata: complementarità, personalizzazione e monitoraggio

La medicina integrata non coincide con la semplice somma di farmaci, integratori e tecniche. Nel significato adottato in questo volume, coordina diagnosi, terapia convenzionale, nutrizione, nutraceutica, attività fisica, ritmi biologici e interventi sul terreno. Vitamina C e gruppo B entrano nel programma quando rispondono a un obiettivo definito: correggere una carenza, compensare una ridotta disponibilità, sostenere un fabbisogno aumentato oppure sfruttare, sotto controllo clinico, un effetto farmacologico specifico. La loro origine "naturale" non sostituisce né la diagnosi né una terapia necessaria.

Il vantaggio dell'approccio integrato emerge soprattutto quando informazioni diverse cambiano la stessa decisione. Metformina e inibitori di pompa protonica possono spostare l'attenzione verso la vitamina B12; l'isoniazide modifica il ragionamento sulla B6; la biotina ad alte dosi può rendere inattendibili alcuni immunodosaggi; la vitamina C endovenosa richiede precauzioni che non appartengono alla normale supplementazione orale. Coordinare questi dati permette di individuare un bisogno reale e, nello stesso tempo, di evitare interferenze, duplicazioni e trattamenti inutilmente prolungati.

Personalizzare significa anche decidere quando cambiare passo. Un deficit importante può richiedere una fase iniziale più intensa; dopo la correzione, il programma può tornare a privilegiare alimentazione, assorbimento, qualità del sonno, attività fisica e controllo dei fattori che avevano favorito la carenza. In altri casi la scelta appropriata consiste nel non supplementare, perché dieta, stato biologico e monitoraggio non mostrano un bisogno concreto. Il nutriente resta così uno strumento al servizio dell'obiettivo clinico.

Dimensione	Obiettivo integrato	Ruolo delle vitamine idrosolubili	Controllo pratico
Diagnosi e laboratorio	Definire se esiste una carenza, un rischio o un obiettivo farmacologico	C, B6, B9 e B12 richiedono marker e contesto differenti	Evitare di trattare un valore isolato senza interpretazione clinica
Terapia farmacologica	Coordinare supplementi e medicinali	Riconoscere deplezioni, interazioni e interferenze con gli esami	Non sostituire terapie indicate; rivalutare dopo ogni cambio farmacologico
Nutrizione e microbiota	Ridurre le cause di insufficiente disponibilità	Migliorare apporto, assorbimento e continuità della rete B	Non usare il supplemento per compensare stabilmente una dieta inadeguata

Dimensione	Obiettivo integrato	Ruolo delle vitamine idrosolubili	Controllo pratico
Attività fisica, sonno e ritmi biologici	Adeguare il programma alle richieste reali dell'organismo	Il fabbisogno può cambiare con carico, recupero, stress e fasi della vita	Non trasformare un aumento del fabbisogno in una giustificazione automatica alle megadosi
Follow-up	Verificare risposta, tollerabilità e persistenza dell'indicazione	Ridurre, modificare o sospendere quando cambia il bisogno	La personalizzazione richiede anche de-escalation, non soltanto aggiunte

La medicina integrata coordina gli strumenti disponibili intorno alla persona e all'obiettivo clinico; la vitamina resta uno degli strumenti, non il centro del programma.

Monitorare per adattare, non per accumulare

Un programma di medicina del terreno deve restare dinamico. La correzione di una carenza, un cambiamento della dieta, la sospensione di un farmaco che riduceva l'assorbimento o la fine di una fase di stress metabolico modificano anche il senso della supplementazione. Mantenere indefinitamente la dose iniziale dopo che il contesto è cambiato significa perdere la personalizzazione che aveva motivato l'intervento.

Il monitoraggio mette insieme sintomi, alimentazione, aderenza, tollerabilità, esami appropriati e obiettivi clinici. Talvolta il risultato migliore consiste nel ridurre o sospendere una vitamina perché il bisogno è cambiato; in altri casi serve modificare forma o via di somministrazione, correggere prima il malassorbimento oppure intervenire su sonno, dieta o farmaci. Il follow-up non aggiunge soltanto dati: decide se il programma debba continuare nello stesso modo.

La conseguenza pratica è essenziale: la qualità di una supplementazione non dipende dal numero di prodotti utilizzati bensì dalla capacità di scegliere ciò che serve, mantenerlo per il tempo necessario e verificarne gli effetti con un monitoraggio coerente.

Tabella integrata di ricapitolazione delle vitamine idrosolubili

Vitamina	Forme rilevanti	Ruoli chiave	Riserve / cinetica	Rischi o criticità	Monitoraggio utile
Vitamina C	ascorbato, deidroascorbato, ascorbati, liposomiale	collagene, ferro, carnitina, catecolamine, immunità, redox	riserva limitata; utile continuità di apporto	litiasi/ossalato, interferenze analitiche ad alte dosi	ascorbato plasmatico in contesti selezionati
B1	tiamina, benfotiamina, TPP/TDP	deidrogenasi, conduzione nervosa, metabolismo glucidico	riserve ridotte, rapido esaurimento	generalmente bassa tossicità; attenzione ai deficit acuti	tiamina/TDP eritrocitaria dove disponibile
B2	riboflavina, FMN, FAD	flavoproteine, redox, MTHFR	scarse riserve	nessun rilievo tossicologico tipico alle dosi usuali	valutazione dietetica e, in ambiti specifici, marker funzionali

Vitamina	Forme rilevanti	Ruoli chiave	Riserve / cinetica	Rischi o criticità	Monitoraggio utile
B3	niacina, nicotinamide, NR, NMN	NAD/NADP, redox, segnalazione	variabile secondo forma e dose	flushing, epatotossicità, glicemia, uricemia con niacina farmacologica	contesto clinico, glicemia, transaminasi, uricemia
B5	acido pantotenico, pantetina	CoA, metabolismo degli acili	ampia distribuzione	disturbi GI a dosi molto alte	valutazione clinico-dietetica
B6	piridossina, PLP	aminoacidi, neurotrasmettitori, transulfurazione	riserva modesta	neuropatia sensitiva da eccesso cronico	Piridossal-5-fosfato (PLP) plasmatico
B7	biotina	carbossilasi, metabolismo energetico	basso rischio di carenza salvo contesti specifici	interferenze con immunodosaggi ad alte dosi	attenzione più alla sospensione pre-esame che al dosaggio isolato
B9	folati naturali, acido folico, 5-MTHF	DNA, eritropoiesi, metilazione	nessun grande deposito	alte dosi possono mascherare deficit di B12	folati sierici/eritrocitari secondo contesto + omocisteina
B12	ciano-, idrosso-, metil-, adenosilcobalamina	metionina sintasi, metilmalonil-CoA mutasi	riserve epatiche pluriennali	nessun UL classico; interpretare livelli elevati nel contesto	B12, olotranscobalamina, omocisteina, MMA

La lettura integrata aiuta a evitare due errori opposti: considerare tutte le idrosolubili innocue per definizione oppure interpretarle come farmaci equivalenti indipendentemente da forma, dose e via di somministrazione.

Segni e sintomi che devono far considerare una carenza

Vitamina	Possibili segnali	Cosa verificare insieme
Vitamina C	facile sanguinamento, gengive fragili, petecchie, scarsa cicatrizzazione, fatigue	ferro, emocromo, dieta, fumo, malassorbimento
B1	neuropatia, debolezza, tachicardia, edema; confusione/atassia/segni oculari nei quadri severi	alcol, vomito, bariatrica, digiuno, refeeding, diuretici
B2	cheilosi, stomatite, glossite, dermatite	dieta, altre carenze B, malassorbimento
B3	dermatite fotosensibile, diarrea, alterazioni neuropsichiche nei deficit severi	alcol, malnutrizione, isoniazide, malassorbimento
B6	dermatite, glossite, anemia microcitica/sideroblastica, neuropatia; convulsioni nei deficit severi	isoniazide, cicloserina, dialisi; distinguere dalla neuropatia da eccesso
B7	dermatite, alopecia, sintomi neurologici nei deficit marcati	anticonvulsivanti, albume crudo cronico, deficit di biotinidasi
B9	macrocitosi/anemia megaloblastica, glossite, omocisteina elevata	B12, farmaci antifolati, gravidanza, alcol, malassorbimento
B12	macrocitosi, anemia, parestesie, disturbi propriocettivi/cognitivi	PPI, metformina, dieta vegana, gastrite atrofica, resezione ileale; MMA e omocisteina

Forme di supplementazione: differenze reali e differenze spesso sovrastimate

Nutriente	Confronto	Differenza reale	Messaggio da evitare
B1	tiamina HCl / mononitrato vs benfotiamina	la benfotiamina ha farmacocinetica diversa e maggiore lipofilia	non prova superiorità universale per ogni indicazione
B2	riboflavina vs riboflavina-5-fosfato	la forma fosforilata viene comunque gestita enzimaticamente nell'intestino	"forma attiva" non garantisce maggiore efficacia clinica
B3	acido nicotinico vs nicotinamide	effetti farmacologici molto diversi: flushing/lipidi vs minore flushing	non intercambiabili quando l'obiettivo è lipidico
B6	piridossina vs PLP	PLP è il coenzima attivo; la piridossina richiede conversione	PLP non annulla il rischio di esposizione eccessiva cronica
B9	acido folico vs 5-MTHF	stabilità, metabolismo e prove cliniche differenti	MTHFR comune non rende l'acido folico "vietato"
B12	ciano-, idrosso-, metil-, adenosilcobalamina	differenze di stabilità, ritenzione e formulazione; l'organismo interconverte le forme attive	la scelta dipende da via, diagnosi e prodotto, non dal solo termine "metilata"
Vitamina C	acido ascorbico, ascorbati, liposomiale	tollerabilità e profilo di assorbimento possono differire	nessuna forma orale riproduce le concentrazioni ottenute per via endovenosa

Conclusioni

Le vitamine idrosolubili non formano un gruppo uniforme. La farmacocinetica della vitamina C cambia profondamente con la via di somministrazione; le vitamine B costruiscono invece una rete coenzimatica che collega energia, sintesi, metilazione, sistema nervoso, eritropoiesi e mitocondri. Conoscere la chimica evita di trattare come equivalenti molecole che condividono il nome di una vitamina ma non lo stesso comportamento biologico o farmacologico.

La supplementazione è utile quando corregge una carenza, compensa una ridotta disponibilità, sostiene un fabbisogno aumentato oppure impiega consapevolmente un effetto farmacologico. I problemi iniziano quando dose e durata vengono separate dal contesto: la B6 ricorda che anche una vitamina idrosolubile può provocare neuropatia; la niacina farmacologica richiede sorveglianza epatica e metabolica; la biotina può alterare gli immunodosaggi; alte dosi di vitamina C possono interferire con alcune misurazioni e richiedono precauzioni specifiche.

Microbiota e mitocondrio completano il quadro da prospettive diverse. Il microbiota partecipa alla produzione e allo scambio di alcune vitamine; il mitocondrio utilizza direttamente numerosi coenzimi derivati dal gruppo B. La fisiologia delle vitamine idrosolubili è quindi una fisiologia di rete: leggerne i collegamenti consente di passare dalla semplice somma di capsule a un intervento mirato sui nodi realmente vulnerabili.

In un programma personalizzato di medicina del terreno vitamina C e gruppo B trovano il loro significato più completo. Possono correggere deficit, sostenere nodi metabolici vulnerabili e accompagnare fasi di maggiore richiesta; devono però restare integrate con alimentazione, microbiota, funzione mitocondriale, ritmi biologici, attività fisica, sonno e terapie in corso. Il programma acquista coerenza quando ogni intervento risponde a una ragione precisa e viene rivalutato quando quella ragione cambia.

Medicina del terreno e medicina integrata descrivono due piani complementari. La prima aiuta a leggere il contesto biologico nel quale nasce e persiste un bisogno; la seconda coordina quel contesto con diagnosi, terapie convenzionali e altri interventi. In entrambi i casi vitamina C e gruppo B acquistano valore quando la supplementazione è motivata, proporzionata e monitorata; perdono invece significato quando diventano un protocollo fisso indipendente dalla persona.

Glossario

Sigla	Significato
ACP	Acyl Carrier Protein, proteina trasportatrice di acili coinvolta nella sintesi degli acidi grassi.
AKG	α -chetoglutarato, intermedio del ciclo di Krebs e cosubstrato di numerose diossigenasi.
BHMT	Betaine-Homocysteine Methyltransferase, enzima che rimetila l'omocisteina utilizzando betaina.
CoA	Coenzima A, trasportatore di gruppi acile derivato dall'acido pantotenico.
FAD	Flavina adenina dinucleotide, coenzima redox derivato dalla vitamina B2.
FMN	Flavina mononucleotide, coenzima redox derivato dalla vitamina B2.
G6PD	Glucosio-6-fosfato deidrogenasi, enzima della via dei pentoso fosfati importante per il NADPH eritrocitario.
GLUT	Famiglia di trasportatori del glucosio; alcuni possono trasportare deidroascorbato.
MMA	Acido metilmalonico, biomarcatore funzionale della vitamina B12 in contesti appropriati.
MTHFR	Metilenetetraidrofolato reduttasi, enzima flavinico che produce 5-MTHF.
NAD ⁺ /NADH	Nicotinamide adenina dinucleotide nelle forme ossidata e ridotta, coenzima derivato dalla vitamina B3.
NADP ⁺ /NADPH	Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato, sistema redox centrale per biosintesi e difesa antiossidante.
PLP	Piridossal-5-fosfato, principale forma coenzimatica della vitamina B6.
PQQ	Pirrolochinolina chinone, cofattore redox batterico studiato come molecola bioattiva ma non riconosciuto come vitamina umana.
SAM	S-adenosilmetionina, principale donatore di gruppi metile dell'organismo.
SVCT	Sodium-dependent Vitamin C Transporter, trasportatore sodio-dipendente dell'ascorbato.
THF	Tetraidrofolato, nucleo coenzimatico delle forme attive dei folati.
TPP	Tiamina pirofosfato o difosfato, principale forma coenzimatica della vitamina B1.
5-FU	5-fluorouracile, farmaco antimetabolita impiegato in oncologia.

Sigla	Significato
HbA1c	Emoglobina glicata, indicatore dell'esposizione glicemica media dei mesi precedenti.
N2O	Protossido d'azoto, gas anestetico capace di inattivare funzionalmente la vitamina B12.
PPI	Proton Pump Inhibitors, inibitori di pompa protonica che riducono la secrezione acida gastrica.
POC	Point of Care, analisi eseguita vicino al paziente mediante dispositivi rapidi.
TDP	Thiamine Diphosphate, tiamina difosfato; sinonimo di TPP, forma coenzimatica principale della B1.

Bibliografia

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin C – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Thiamin – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Riboflavin – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Niacin – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Pantothenic Acid – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin B6 – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Biotin – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin B12 – Fact Sheet for Health Professionals. Aggiornamento consultato 2026.

European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values e Summary of Tolerable Upper Intake Levels for vitamins. Tabelle aggiornate 2024.

National Cancer Institute. Intravenous Vitamin C (PDQ®) – Health Professional Version. Aggiornamento consultato 2026.

Ebbing M, Børnaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA. 2009;302:2119-2126.

Brasky TM, White E, Chen CL. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the VITAL Cohort. J Clin Oncol. 2017;35:3440-3448.

Tarracchini C, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Exploring the vitamin biosynthesis landscape of the human gut microbiota. mSystems. 2024;9:e0092924.

Yang Y, Ke Y, Liu X, et al. Navigating the B vitamins: Dietary diversity, microbial synthesis, and human health. Cell Host Microbe. 2024;32:12-18.

Grant ET, Parrish A, Boudaud M, et al. Dietary fibers boost gut microbiota-produced B vitamin pool and alter host immune landscape. Microbiome. 2024;12:179.

-
- Singer GM, Geohas J. The effect of chromium picolinate and biotin supplementation on glycemic control in poorly controlled patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:636-643.
- Rucker R, Storms D, Sheets A, Tchaparian E, Fascetti A. Biochemistry: is pyrroloquinoline quinone a vitamin? *Nature*. 2005;433:E10-E11.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Biotin Interference with Troponin Lab Tests – Assays Subject to Biotin Interference. Aggiornamento consultato 2026.
- European Medicines Agency (EMA). Levothyroxine: product information update on biotin interference with thyroid immunoassays. PSUSA/00001860/202201.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk. Drug Safety Update. 2022.
- Choudhury A, Jena A, Jearth V, et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023.
- European Medicines Agency (EMA). Nitrous oxide / nitrous oxide-oxygen: scientific conclusions on vitamin B12 inactivation and neurological toxicity. PSUSA/00010572/201706.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis and operational guidance: pyridoxine supplementation during isoniazid-containing treatment in individuals at risk of neuropathy. Aggiornamento consultato 2026.
- Sartor Z, Kesity J, Dissanaik S. The effects of intravenous vitamin C on point-of-care glucose monitoring. *J Burn Care Res*. 2015;36:50-56.
- Lee W, Kim Y, Chang S, et al. The influence of vitamin C on urine dipstick tests in clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22080.
- EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Tolerable upper intake level for vitamin B6. *EFSA Journal*. 2023.
- National Academies. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academies Press; 1998.
- EFSA NDA Panel. Dietary reference values for thiamin. *EFSA Journal*. 2016;14:4653.
- Ziegler D, Sipola G, Strom A, et al. Effects of benfotiamine treatment over 12 months on morphometric, neurophysiological and clinical measures in type 2 diabetes patients with symptomatic polyneuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2026;14:e005773.
- AACC Academy. Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. *Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2020;5:575-587.

Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in Genetics*. 2015;6:148.

NICE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. Guideline NG239. 2024.

da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35:178-195.

Centers for Disease Control and Prevention. MTHFR Gene Variant and Folic Acid Facts. Aggiornamento luglio 2026.

Karademir E, Arı Gedik B, Bostan ZZ, Gezmen Karadağ M. Understanding the Effect of B Vitamins on Gut Microbiota: A Comprehensive Review. *Nutrition Reviews*. 2025. doi:10.1093/nutrit/nuaf236.

Approaches to dissect the vitamin biosynthetic network of the gut microbiota. *Microbiome Research Reports*. 2025; PMID: PMC12702654.

SINU – Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, V revisione. Tabelle riassuntive, 2025.

EFSA – European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients: Summary report. EFSA Supporting Publication 2017:e15121.

Davis DR, Epp MD, Riordan HD. Changes in USDA food composition data for 43 garden crops, 1950 to 1999. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23:669-682.

Lee SK, Kader AA. Preharvest and postharvest factors influencing vitamin C content of horticultural crops. *Postharvest Biology and Technology*. 2000;20:207-220.

Giannakourou MC, Taoukis PS, et al. Effect of Alternative Preservation Steps and Storage on Vitamin C Stability in Fruit and Vegetable Products: Critical Review and Kinetic Modelling Approaches. *Foods*. 2021;10:2630.

Bouzari A, Holstege D, Barrett DM. Vitamin retention in eight fruits and vegetables: a comparison of refrigerated and frozen storage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015;63:957-962.

Zhu C, Kobayashi K, Loladze I, et al. Carbon dioxide levels this century will alter the protein, micronutrients, and vitamin content of rice grains. *Science Advances*. 2018;4:eaq1012.

Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022;41:1357-1424.

Manore MM. Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B6 requirements. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72:598S-606S.

Woolf K, Manore MM. B-vitamins and exercise: does exercise alter requirements? *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2006;16:453-484.

Berezutsky MA, et al. Vitamin C Supplementation and Athletic Performance: A Review. *Nutrients*. 2023.

Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102:13604-13609.

Doskey CM, Buranasudja V, Wagner BA, et al. Tumor cells have decreased ability to metabolize H₂O₂: implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. Redox Biology. 2016;10:274-284.

L'Autore



Giovanni Chetta

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

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

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

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

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

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.6 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

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

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

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