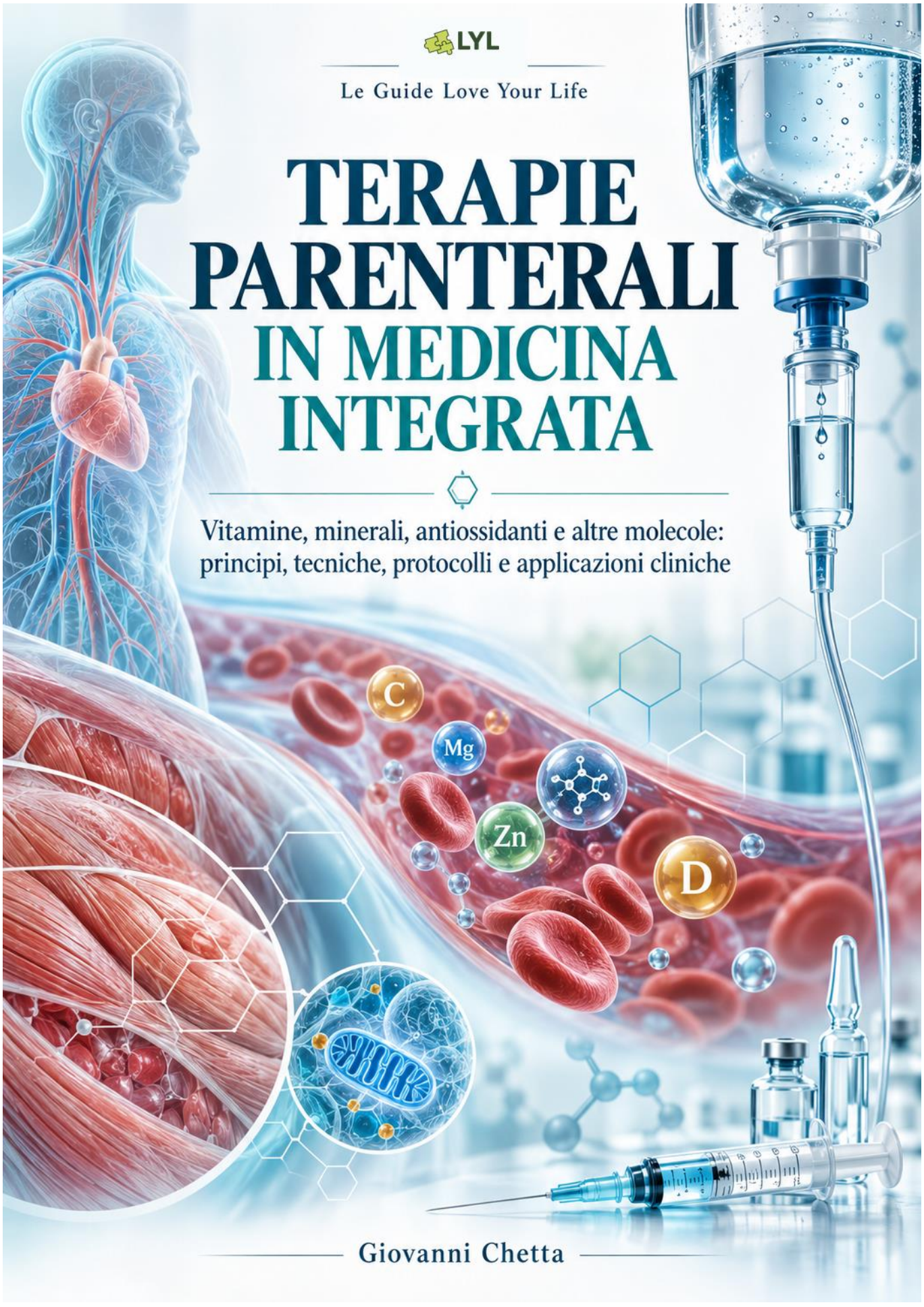
LYL

Le Guide Love Your Life

TERAPIE PARENTERALI IN MEDICINA INTEGRATA

Vitamine, minerali, antiossidanti e altre molecole: principi, tecniche, protocolli e applicazioni cliniche



Giovanni Chetta

TERAPIE PARENTERALI IN MEDICINA INTEGRATA

Vitamine, minerali, antiossidanti e altre molecole: principi, tecniche, protocolli e applicazioni cliniche

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life — Versione 1.0, 2026

Sommario

Guida alla lettura 5
Introduzione — Perché la via di somministrazione cambia la biologia del trattamento 6
Parte I — Fondamenti delle terapie parenterali 7
Capitolo 1 — Vie orale, sottocutanea, intramuscolare ed endovenosa 7
Capitolo 2 — Farmacocinetica, biodisponibilità e concentrazione tissutale 9
Capitolo 3 — Sicurezza: sterilità, pH, osmolarità, compatibilità e accessi 12
Capitolo 4 — Selezione del paziente, monitoraggio e rapporto rischio-beneficio 16
Parte II — Vitamine, minerali e molecole bioattive 19
Capitolo 5 — Vitamina C: dalla fisiologia all'ascorbato farmacologico 19
Capitolo 6 — Vitamine del gruppo B: tiamina, cobalamina e miscele 23
Capitolo 7 — Vitamina D per via intramuscolare 24
Capitolo 8 — Magnesio parenterale 26
Capitolo 9 — Ferro endovenoso 28
Capitolo 10 — Glutatione e strategie redox 32
Capitolo 11 — Acido alfa-lipoico, carnitina, zinco e selenio 36
Parte III — Miscele, protocolli e storia clinica 39
Capitolo 12 — Myers' Cocktail: composizione, razionale ed evidenze 39
Capitolo 13 — Metodo Delbet e cloruro di magnesio: rilettura storica e moderna 40
Capitolo 14 — Terapie volutamente pro-ossidanti: limiti e potenzialità 41
Tavola sinottica — Principali terapie, miscele e protocolli parenterali utilizzati o studiati 43
Capitolo 15 — Via parenterale e supplementazione quotidiana orale: confronto ragionato 45
Parte IV — Applicazione clinica integrata 47
Capitolo 16 — Come costruire un protocollo senza trasformare una miscela in una ricetta universale 47
Capitolo 17 — Monitoraggio, cicli terapeutici e integrazione con nutrizione, esercizio e ritmi biologici 49
Conclusioni 50
Appendici operative 52
Appendice A — Checklist prima di una terapia parenterale 52
Appendice B — Scheda di tracciabilità della seduta 52
Appendice C — Matrice rapida di monitoraggio 53

Appendice D — Checklist di compatibilità, stabilità e preparazione 54
Glossario 55
Bibliografia 59
L'Autore 64

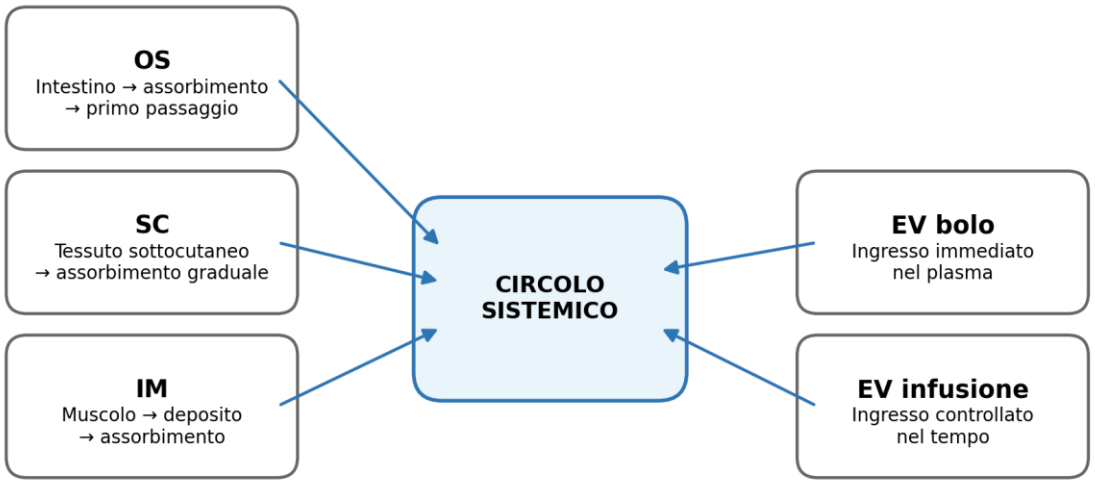
Guida alla lettura

Questo volume usa il termine terapia parenterale nel suo significato farmacologico: una sostanza raggiunge l'organismo senza transitare attraverso il tratto gastrointestinale. La categoria comprende la via endovenosa (EV), la via intramuscolare (IM), la via sottocutanea (SC) e altre vie specialistiche. La via orale viene indicata come OS, dal latino os, bocca, ed è mantenuta come termine di confronto. La distinzione non è terminologica, perché ogni via modifica velocità di ingresso, picco plasmatico, durata dell'esposizione, distribuzione tissutale e profilo di sicurezza.

La lettura procede su tre livelli. Il primo livello chiarisce i concetti essenziali e permette di comprendere quando la via parenterale possiede un razionale. Il secondo livello confronta quantità, concentrazioni e schemi riportati nei riassunti delle caratteristiche del prodotto, nelle linee guida e negli studi clinici. Il terzo livello affronta farmacocinetica, redox, compatibilità, monitoraggio e limiti dell'evidenza. Le quantità riportate non costituiscono prescrizioni individuali: descrivono protocolli pubblicati, indicazioni autorizzate o esperienze storiche e devono essere interpretate nel contesto clinico, regolatorio e professionale appropriato. Il Glossario finale raccoglie sigle, acronimi e termini tecnici utilizzati nel volume e ne facilita la consultazione trasversale.

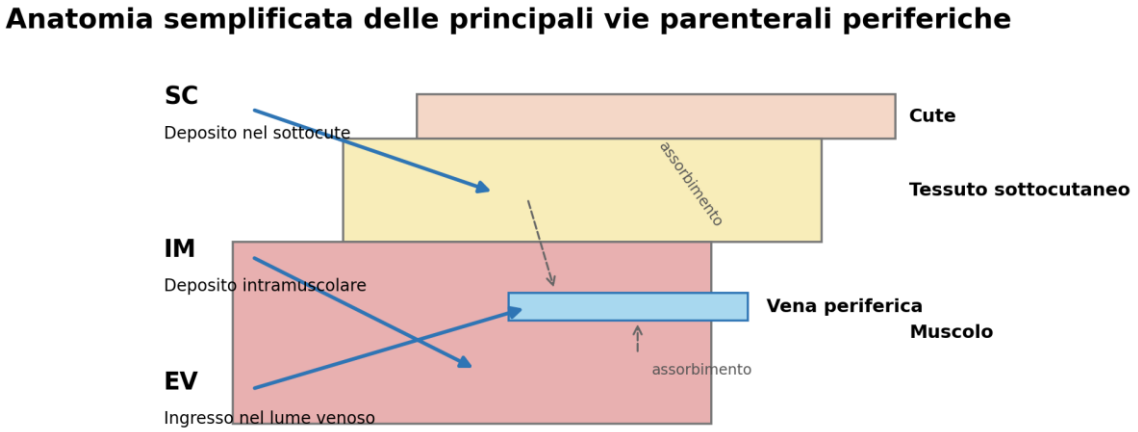
Regola metodologica — Nel testo vengono distinti quattro livelli: uso consolidato o regolato; uso selettivo sostenuto da evidenze cliniche; impiego sperimentale o con evidenze limitate; protocollo storico. La via parenterale non viene considerata automaticamente superiore alla via orale.

Vie di somministrazione e ingresso nel compartimento sistemico



La stessa dose non produce la stessa esposizione: via, velocità e formulazione modificano Cmax, Tmax e AUC.

Vie di somministrazione e ingresso nel compartimento sistemico. Lo schema evidenzia che la via determina il percorso prima ancora della dose.



Lo schema illustra la sede di deposito o di ingresso e non sostituisce l'insegnamento tecnico dell'iniezione o dell'accesso vascolare.

Anatomia semplificata delle vie sottocutanea, intramuscolare ed endovenosa periferica.

Introduzione — Perché la via di somministrazione cambia la biologia del trattamento

Nella supplementazione quotidiana l'obiettivo consiste spesso nel sostenere uno stato nutrizionale adeguato per settimane o mesi. Nella terapia parenterale l'obiettivo può essere diverso: correggere rapidamente una carenza, bypassare un malassorbimento, raggiungere concentrazioni non ottenibili per os oppure ottenere un effetto farmacologico dipendente dal picco. Questi obiettivi non sono intercambiabili. Una concentrazione plasmatica molto elevata può essere utile in un determinato scenario e inutile o rischiosa in un altro.

La medicina integrata dovrebbe usare le vie parenterali come strumenti e non come identità terapeutica. Il ferro endovenoso appartiene alla medicina clinica convenzionale quando la via orale fallisce o non è adeguata; la tiamina parenterale è essenziale in condizioni neurologiche acute; l'ascorbato ad alte dosi viene studiato come intervento farmacologico redox; alcune miscele multinutrienti vengono invece utilizzate da decenni pur disponendo di prove cliniche molto più deboli. La qualità del ragionamento dipende dalla capacità di separare queste categorie senza pregiudizi favorevoli o contrari. [1–3]

Parte I — Fondamenti delle terapie parenterali

Capitolo 1 — Vie orale, sottocutanea, intramuscolare ed endovenosa

1.1 Via orale e assorbimento gastrointestinale

La via orale (OS, dal latino os, bocca) richiede dissoluzione, assorbimento e passaggio attraverso la mucosa intestinale. La biodisponibilità può dipendere da trasportatori saturabili, motilità, pH, presenza di alimenti, competizione con altri nutrienti, integrità della mucosa e metabolismo di primo passaggio. Questo percorso non è un difetto: per molte vitamine e minerali rappresenta il modo fisiologico con cui l'organismo modula l'ingresso e limita i picchi. La supplementazione quotidiana OS possiede inoltre un vantaggio pratico decisivo quando serve mantenere nel tempo un apporto regolare.

1.2 Via sottocutanea e via intramuscolare

La via sottocutanea (SC) deposita la sostanza nel tessuto sottocutaneo, dal quale l'assorbimento dipende dalla perfusione locale, dal volume e dalle proprietà della formulazione. La via intramuscolare (IM) utilizza invece il muscolo come compartimento di deposito; l'assorbimento può essere relativamente rapido oppure protratto quando la formulazione è concepita come deposito. Il volume tollerabile resta limitato e la scelta del sito, dell'ago e della tecnica incide sulla sicurezza. La cobalamina e alcune formulazioni di vitamina D costituiscono esempi classici di impiego IM.

1.3 Endovenosa non significa necessariamente infusionale

La via endovenosa (EV) introduce la sostanza direttamente nel compartimento vascolare. Una somministrazione EV può avvenire mediante iniezione lenta, mediante bolo in condizioni appropriate oppure mediante infusione diluita e controllata. L'infusione permette di governare meglio la velocità di ingresso e il volume. Il bolo genera invece un picco più brusco e può diventare inadatto quando la tollerabilità dipende dalla concentrazione o dalla velocità. Per questo motivo la parola infusionale non può sostituire il termine parenterale e neppure il termine endovenoso.

Via	Biodisponibilità sistemica	Velocità	Vantaggi principali	Limiti principali
OS	Variabile	Da minuti a ore	Fisiologica, semplice, adatta al mantenimento	Malassorbimento, saturazione, aderenza
SC	Elevata ma non immediata	Lenta–intermedia	Assorbimento graduale, possibile autosomministrazione per alcuni farmaci	Volumi ridotti, perfusione locale
IM	Elevata	Intermedia o depot	Bypass intestinale, possibile effetto deposito	Dolore, ematoma, volume limitato
EV lenta	100%	Rapida e controllabile	Correzione rapida, titolazione della velocità	Richiede accesso e monitoraggio

Via	Biodisponibilità sistemica	Velocità	Vantaggi principali	Limiti principali
EV infusione	100%	Programmabile	Gestione di dosi e concentrazioni maggiori	Volume, tempo, compatibilità, rischio procedurale

1.4 Anatomia, sede di deposito e destino iniziale della sostanza

La via parenterale non identifica un unico compartimento. Nella via sottocutanea (SC) il preparato viene deposto nel tessuto connettivo sottocutaneo, dove il flusso ematico è inferiore rispetto al muscolo e l'assorbimento risente in modo marcato di perfusione, temperatura, edema e vasocostrizione. Nella via intramuscolare (IM) il preparato viene invece collocato all'interno di una massa muscolare; il flusso ematico più elevato può rendere l'assorbimento più rapido, mentre alcune formulazioni depot sono progettate per rallentarlo. La via endovenosa (EV) elimina del tutto la fase di assorbimento perché il principio attivo entra direttamente nel compartimento vascolare. Questa differenza anatomica spiega perché la stessa quantità nominale possa produrre curve concentrazione-tempo profondamente diverse.

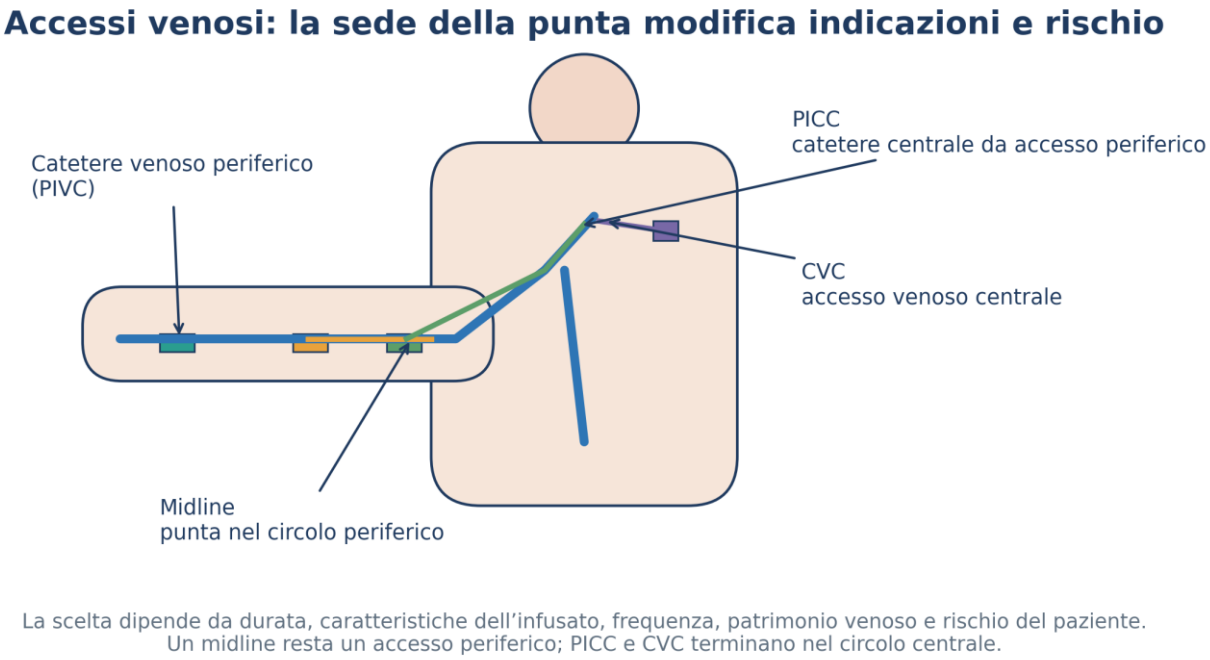
La tecnica IM richiede anche una valutazione anatomica reale. Il volume somministrabile, la lunghezza dell'ago, lo spessore del pannicolo adiposo e il sito scelto modificano la probabilità che il farmaco raggiunga davvero il muscolo. Il rischio di ematoma aumenta nei pazienti con alterazioni della coagulazione o terapia anticoagulante, mentre una sede non corretta può aumentare dolore e danno neurovascolare. La via SC utilizza volumi più contenuti e non deve essere considerata una versione semplicemente più lenta della via IM: il compartimento tissutale, la perfusione e la dispersione sono diversi.

1.5 Accessi venosi periferici, midline e cateteri centrali

L'accesso venoso periferico, generalmente mediante catetere venoso periferico corto (PIVC, peripheral intravenous catheter), utilizza una vena superficiale e rappresenta la soluzione più semplice quando la durata è breve e l'infusato è compatibile con il circolo periferico. Il midline è inserito da una vena periferica e termina ancora nel sistema venoso periferico; non deve quindi essere trattato come un accesso centrale. Il PICC (peripherally inserted central catheter, catetere centrale inserito per via periferica) entra da una vena del braccio ma termina nel circolo centrale. Il CVC (central venous catheter, catetere venoso centrale) viene invece posizionato direttamente attraverso una vena centrale o di grosso calibro. La scelta dipende dalla durata prevista, dalla frequenza delle infusioni, dalle caratteristiche dell'infusato e dal patrimonio venoso del paziente. [30–32]

La letteratura più recente sugli accessi vascolari invita a non basare la decisione su un unico valore soglia di pH o osmolarità. La probabilità di danno dipende anche dalla sostanza specifica, dalla concentrazione, dalla durata del contatto con l'endotelio e dalle conseguenze di un'eventuale extravasazione. Il gruppo della Infusion Nurses Society ha aggiornato nel 2024 la classificazione dei farmaci e delle soluzioni vescicanti proprio per spostare l'attenzione dai soli surrogati chimico-fisici agli esiti clinici documentati. [31] Per i midline, una revisione dello stesso anno raccomanda

particolare prudenza con infusioni continue di vescicanti, nutrizione parenterale e soluzioni con caratteristiche estreme. [32]



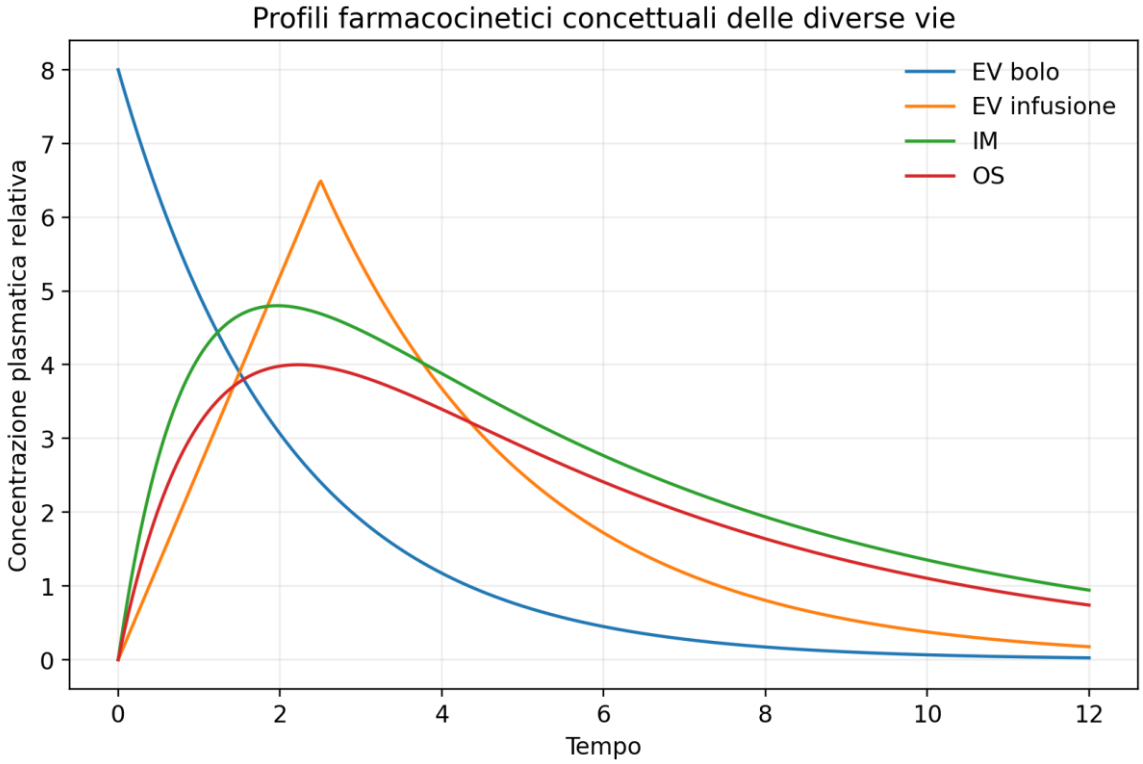
Accessi venosi periferici e centrali. La sede della punta del catetere modifica la natura dell'accesso e le possibilità di utilizzo.

Accesso	Sede terminale	Uso tipico	Vantaggi	Limiti principali
PIVC periferico	Vena periferica	Trattamenti brevi e infusioni compatibili	Inserimento semplice, minima invasività	Durata limitata; flebite, infiltrazione, extravasazione
Midline	Circolo venoso periferico prossimale	Terapie periferiche di durata intermedia	Riduce punture ripetute	Non è un accesso centrale; limiti con infusati irritanti/vescicanti
PICC	Circolo venoso centrale	Terapie prolungate o necessità di accesso centrale	Accesso centrale da vena periferica	Trombosi, infezione, gestione del dispositivo
CVC	Circolo venoso centrale	Infusioni complesse o intensive	Elevato flusso e diluizione rapida	Procedura più invasiva; infezione e complicanze meccaniche

Capitolo 2 — Farmacocinetica, biodisponibilità e concentrazione tissutale

La farmacocinetica descrive ciò che l'organismo fa alla sostanza. La concentrazione massima, indicata come Cmax (maximum plasma concentration, concentrazione plasmatica massima), il tempo necessario per raggiungerla, indicato come Tmax (time to maximum concentration), e l'area sotto la curva, indicata come AUC (area under the curve, esposizione complessiva), permettono di distinguere trattamenti che possiedono la stessa dose nominale ma producono esposizioni molto

diverse. La via endovenosa (EV) elimina la fase di assorbimento e rende la biodisponibilità sistemica iniziale pari, per definizione, al 100%; ciò non implica che il 100% raggiunga il tessuto bersaglio né che resti attivo per lo stesso tempo.



Schema concettuale non in scala: la forma reale delle curve dipende da molecola, dose, formulazione e paziente.

Profili farmacocinetici concettuali. Le curve servono a mostrare le differenze di forma e non rappresentano una specifica molecola.

L'esempio più chiaro è la vitamina C. La regolazione intestinale e renale limita fortemente le concentrazioni ottenibili per os, mentre la somministrazione EV permette concentrazioni millimolari che trasformano l'ascorbato da nutriente fisiologico a sostanza farmacologica con proprietà redox differenti. Padayatty e collaboratori hanno mostrato che la stessa sostanza segue due farmacocinetiche sostanzialmente diverse a seconda della via. [4] Questo principio spiega perché il confronto corretto non deve chiedere soltanto quanti grammi sono stati somministrati ma quale esposizione è stata ottenuta e per quanto tempo.

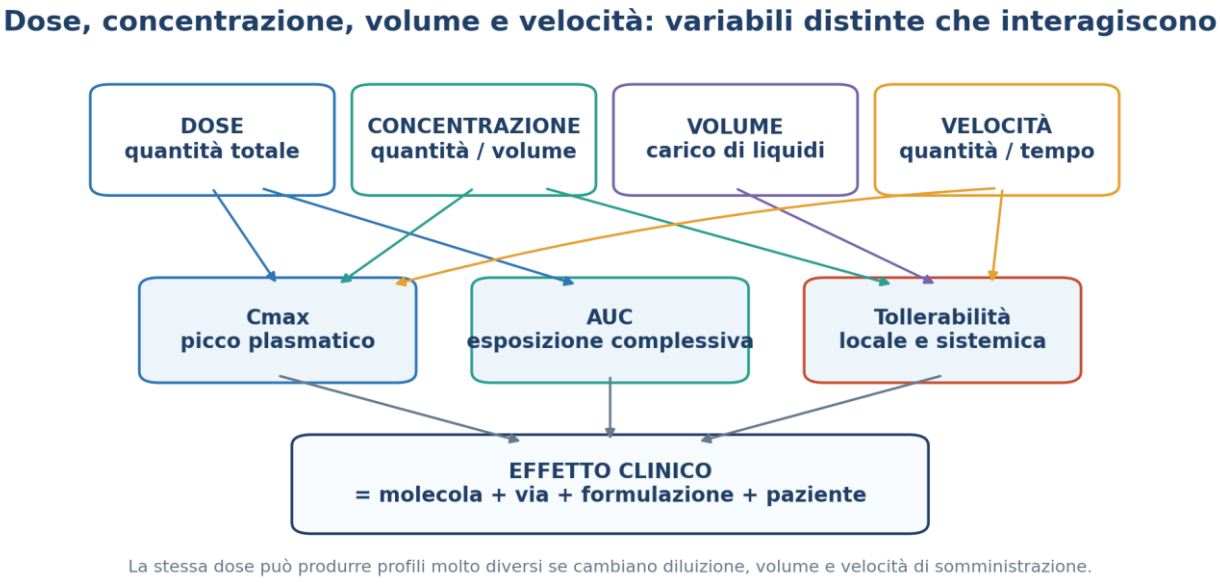
Parametro	**Domanda clinica**	**Perché conta**
Cmax	Quanto alto è il picco?	Può determinare efficacia, tossicità o effetto redox.
Tmax	Quanto rapidamente si raggiunge il picco?	Distingue una somministrazione rapida da un assorbimento graduale.
AUC	Qual è l'esposizione complessiva?	Integra concentrazione e tempo.
Emivita	Quanto rapidamente cala la concentrazione?	Condiziona frequenza e durata del trattamento.

Parametro	Domanda clinica	Perché conta
Clearance	Quanto rapidamente l'organismo elimina la sostanza?	Dipende soprattutto da rene, fegato e caratteristiche molecolari.
Volume di distribuzione	Dove tende a distribuirsi la sostanza?	Evita di confondere concentrazione plasmatica e concentrazione tissutale.

2.1 Dose, concentrazione, volume e velocità non sono sinonimi

La dose esprime la quantità totale di sostanza somministrata. La concentrazione descrive quanta sostanza è contenuta in un determinato volume, mentre la velocità indica quanta soluzione o quanta sostanza entra nell'organismo nell'unità di tempo. Il volume costituisce una quarta variabile, perché determina sia la diluizione sia il carico di liquidi. Una prescrizione scientifica deve tenere separate queste grandezze. La frase "10 g per via endovenosa" non descrive in modo sufficiente il trattamento se non specifica formulazione, volume finale e tempo di somministrazione.

La concentrazione influenza soprattutto la tollerabilità locale e la quantità di sostanza che raggiunge il sangue per millilitro di infusato. La velocità modifica invece la rapidità con cui aumenta la concentrazione plasmatica e può modificare pressione arteriosa, elettrofisiologia, sintomi vasomotori e rischio di reazione infusionale. L'AUC (area under the curve, area sotto la curva concentrazione-tempo) può restare simile anche quando Cmax e Tmax cambiano notevolmente. Questo principio spiega perché due protocolli con la stessa dose totale non debbano essere considerati automaticamente equivalenti.



Dose, concentrazione, volume e velocità interagiscono ma rappresentano variabili distinte. La risposta clinica dipende inoltre dalla formulazione e dal paziente.

2.2 Somministrazione singola, esposizione pulsatile ed esposizione ripetuta

Una singola somministrazione produce un'esposizione pulsatile, seguita da distribuzione ed eliminazione. Un protocollo ripetuto crea invece una sequenza di picchi e può determinare

accumulo quando l'intervallo è breve rispetto all'eliminazione. La distinzione è particolarmente importante per minerali eliminati dal rene, per sostanze con metaboliti potenzialmente accumulabili e per trattamenti in cui l'effetto ricercato dipende proprio dal picco. La frequenza non deve quindi derivare dalla tradizione del protocollo, bensì dalla farmacocinetica, dall'obiettivo biologico e dal monitoraggio.

Il confronto con la via orale deve considerare anche la geometria temporale dell'esposizione. Una dose orale frazionata può mantenere concentrazioni moderate per molte ore, mentre un'infusione EV può produrre un picco molto superiore ma transitorio. Nessuna delle due strategie è intrinsecamente migliore. La scelta dipende dal fatto che il bersaglio richieda continuità fisiologica oppure una concentrazione farmacologica non raggiungibile per os.

2.3 Unità, equivalenze e distinzione fra sale ed elemento

La precisione quantitativa richiede di distinguere massa, quantità di sostanza, attività biologica e concentrazione. La stessa cifra può descrivere realtà diverse: 1 g di un sale non corrisponde necessariamente a 1 g dell'elemento che contiene e una concentrazione percentuale non sostituisce l'indicazione della quantità effettivamente somministrata. Nei protocolli specialistici devono essere sempre esplicitati principio attivo o sale, forma chimica, volume finale e unità utilizzata.

Per gli ioni, la relazione generale è mEq = mmol × valore assoluto della valenza. Di conseguenza 1 mmol di Mg^{2+} corrisponde a 2 mEq. La conversione fra milligrammi e millimoli richiede invece la massa molare della forma chimica realmente impiegata. Le unità internazionali (UI) esprimono attività biologica e non possono essere convertite in massa mediante un fattore universale.

Unità	Che cosa esprime	Punto da esplicitare
mg / g	Massa	Specificare se si riferisce all'elemento, al sale o al principio attivo.
mg/mL	Concentrazione massa/volume	Indicare anche volume finale e dose totale.
% p/v	Grammi di soluto per 100 mL di soluzione	A esempio, 50% p/v equivale a 500 mg/mL.
mmol	Quantità di sostanza	La conversione in mg dipende dalla massa molare.
mEq	Equivalenti ionici	mEq = mmol × valenza assoluta; 1 mmol di Mg^{2+} = 2 mEq.
mg/kg	Dose rapportata al peso	Richiede peso di riferimento e dose massima quando prevista dal prodotto.
g/m^2	Dose rapportata alla superficie corporea	Usata in alcuni protocolli farmacologici e sperimentali.
UI	Attività biologica	La conversione in massa è specifica per la sostanza.

Capitolo 3 — Sicurezza: sterilità, pH, osmolarità, compatibilità e accessi

La sicurezza di una preparazione parenterale non dipende soltanto dall'identità del nutriente. Sterilità, endotossine, qualità della materia prima, pH, osmolarità, concentrazione finale, compatibilità chimico-fisica, luce, temperatura, materiale del contenitore e tempo fra preparazione

e somministrazione possono modificare il rischio. Gli standard per le preparazioni sterili considerano proprio questi aspetti perché una soluzione iniettata aggira molte barriere protettive dell'organismo. [24]



Fattori che concorrono alla tollerabilità e alla sicurezza della somministrazione.

3.1 pH e osmolarità

Una soluzione molto acida, alcalina o iperosmolare può irritare l'endotelio e aumentare il rischio di dolore, flebite o danno tissutale in caso di extravasazione. La tollerabilità periferica non può essere dedotta dalla sola dose. Alcuni prodotti possiedono osmolarità elevate nella fiala ma sono destinati alla diluizione o alla somministrazione secondo modalità specifiche. A esempio, il ferro saccarato commerciale contiene 20 mg/mL di ferro elementare e presenta caratteristiche fisico-chimiche che richiedono il rispetto delle istruzioni del prodotto. [17]

3.2 Compatibilità non equivale a sommare ingredienti

La compatibilità deve essere documentata. Due sostanze possono essere stabili separatamente e precipitare, degradarsi o modificarsi quando vengono miscelate. Calcio e fosfato rappresentano il caso classico nella nutrizione parenterale ma il principio vale anche per vitamine, minerali e antiossidanti. La presenza di metalli di transizione può inoltre accelerare reazioni redox. Una miscela storicamente usata non costituisce una prova automatica di stabilità per formulazioni moderne diverse per eccipienti e concentrazione.

3.3 Accesso vascolare e rischio procedurale

La scelta fra accesso periferico e centrale dipende da durata, osmolarità, concentrazione, frequenza e condizioni venose. L'accesso endovenoso (EV) introduce rischi che non esistono con la via orale: infezione, flebite, trombosi, infiltrazione, extravasazione, embolia gassosa rara e reazioni acute. La decisione deve perciò includere anche il costo biologico della procedura, non soltanto il potenziale beneficio della molecola.

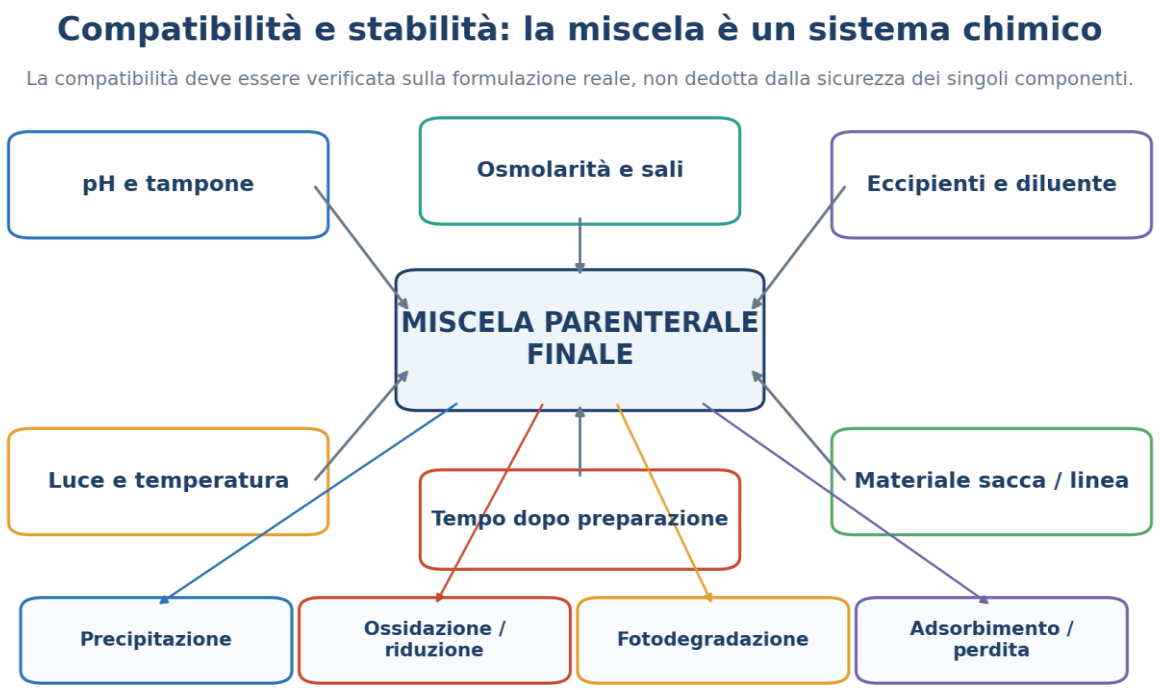
3.4 Sterilità, endotossine e preparazione asettica

Una preparazione parenterale deve essere sterile perché viene introdotta oltre le barriere cutanee o mucose. La Farmacopea Europea definisce le preparazioni parenterali come preparazioni sterili destinate alla somministrazione mediante iniezione, infusione o impianto. [28] La sterilità del prodotto finale non esaurisce tuttavia il problema. La preparazione deve limitare sia la contaminazione microbica sia l'ingresso di particelle ed endotossine; il contenitore, il diluente, i dispositivi di trasferimento e il tempo di conservazione dopo la preparazione fanno parte del sistema di sicurezza.

L'Agenzia Europea per i Medicinali distingue fra sterilizzazione terminale, filtrazione sterilizzante e lavorazione asettica e considera la sterilizzazione terminale preferibile quando tecnicamente applicabile. [29] Le miscele preparate in ambiente clinico richiedono procedure convalidate, personale formato e tracciabilità. Un prodotto sterile di partenza può diventare non sicuro dopo manipolazioni improprie; allo stesso modo una soluzione limpida non garantisce l'assenza di contaminazione microbica o endotossinica.

3.5 Stabilità, luce, materiali e tempo

La stabilità chimica descrive la capacità del principio attivo di mantenere identità e potenza nel tempo. La stabilità fisica riguarda invece fenomeni come precipitazione, aggregazione, separazione di fase e formazione di particelle. La luce può accelerare la degradazione di alcune vitamine; l'ossigeno disciolto può favorire ossidazioni; il materiale della sacca o della linea può adsorbire determinate molecole. Il pH può modificare sia la solubilità sia la velocità delle reazioni. Per questo motivo la compatibilità deve essere verificata sulla miscela reale e non dedotta dalla compatibilità separata dei singoli ingredienti.



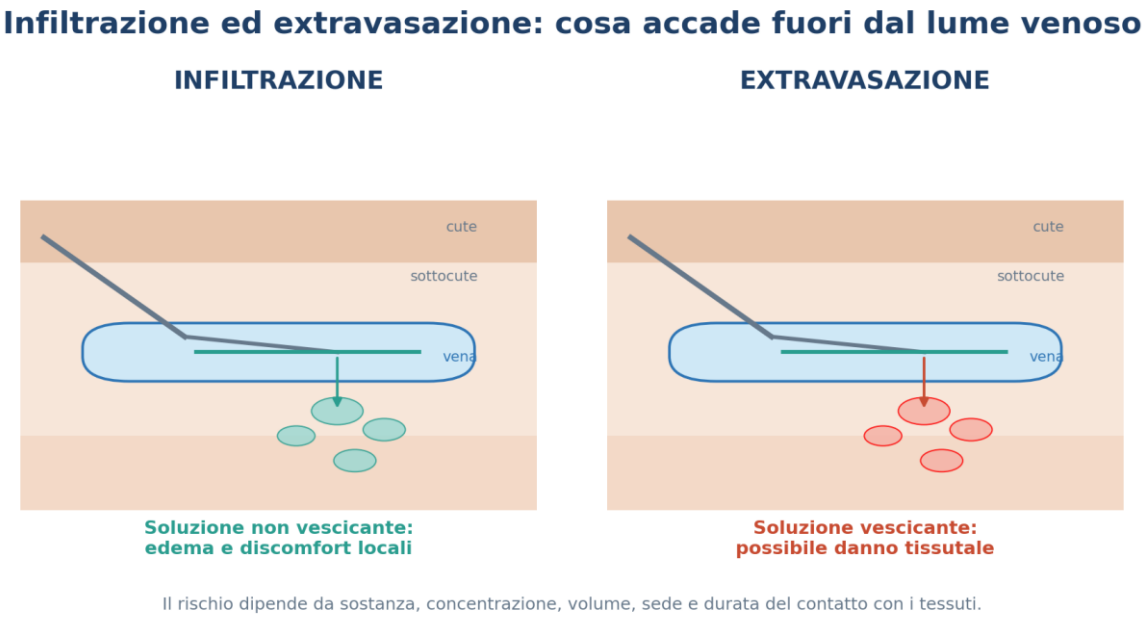
Compatibilità e stabilità dipendono dall'intero sistema: principio attivo, diluente, pH, sali, luce, temperatura, materiali e tempo.

Domanda di compatibilità	Cosa verificare	Rischio se ignorata
Le sostanze sono chimicamente compatibili?	pH, ossidoriduzione, chelazione, degradazione	Perdita di attività o formazione di prodotti indesiderati
La miscela resta fisicamente stabile?	Precipitati, torbidità, aggregazione, cristalli	Occlusione della linea o danno vascolare
Il diluente è previsto dal prodotto?	Cloruro di sodio (NaCl) 0,9%, glucosata o altro veicolo autorizzato	Instabilità o variazione di osmolarità/pH
La luce modifica il preparato?	Fotosensibilità di vitamine e farmaci	Riduzione della potenza
Quanto tempo intercorre fra preparazione e uso?	Stabilità chimica e microbiologica in-use	Degradazione o contaminazione
Serve un filtro o una linea dedicata?	Istruzioni del prodotto e standard locali	Particelle, incompatibilità in linea o somministrazione non controllata

Principio operativo: una miscela non deve essere considerata sicura perché i singoli componenti sono "naturali". La via parenterale richiede standard farmaceutici e clinici propri.

3.6 Reazioni acute, infiltrazione ed extravasazione

Una reazione durante la somministrazione non deve essere interpretata automaticamente come allergia. La velocità di ingresso, il volume, la sostanza, il diluente, il dispositivo vascolare e le caratteristiche del paziente possono produrre quadri differenti. La distinzione clinica è importante perché una reazione correlata alla velocità, un episodio vasovagale, un'ipersensibilità sistemica e un'extravasazione richiedono valutazioni diverse. [31,32]



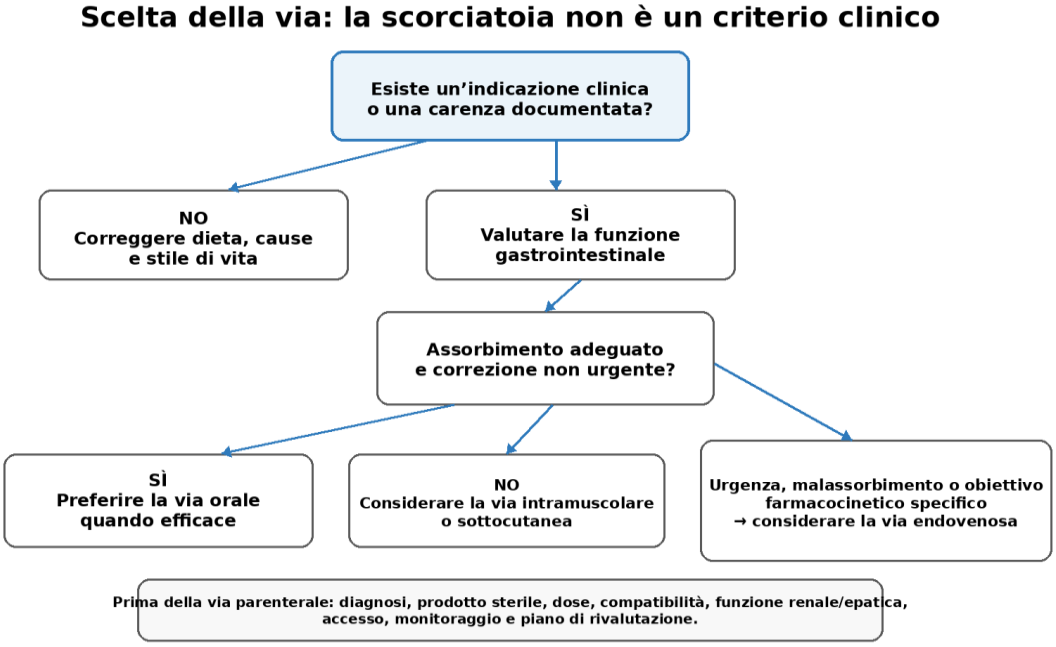
Infiltrazione ed extravasazione. La fuoriuscita dal lume venoso assume significato diverso in funzione delle proprietà dell'infusato e della capacità di produrre danno tissutale.

Evento	Elementi orientativi	Principio immediato di sicurezza
Reazione correlata alla velocità	Sintomi temporaneamente associati all'aumento della velocità, senza quadro tipico di anafilassi	Interrompere o rallentare secondo protocollo e rivalutare parametri e sintomi.
Ipersensibilità / anafilassi	Orticaria diffusa, broncospasmo, compromissione emodinamica o coinvolgimento multisistemico	Sospendere la somministrazione e attivare il protocollo di emergenza appropriato.
Evento vasovagale	Pallore, nausea, sudorazione, bradicardia o ipotensione in rapporto alla procedura	Interrompere la procedura e distinguere il quadro da ipersensibilità o tossicità.
Infiltrazione	Fuoriuscita di soluzione non vescicante, edema e discomfort locali	Sospendere l'uso dell'accesso e valutare sede, volume e sostanza.
Extravasazione	Fuoriuscita di soluzione irritante o vescicante con rischio di danno tissutale	Sospendere l'infusione e applicare il protocollo specifico per la sostanza.
Sovraccarico di volume / alterazione elettrolitica	Dispnea, edema, variazioni pressorie o segni coerenti con lo specifico elettrolita	Interrompere e rivalutare volume, velocità, funzione cardiaca/renale ed elettroliti.

Capitolo 4 — Selezione del paziente, monitoraggio e rapporto rischio-beneficio

La via parenterale ha un razionale più forte quando esiste una carenza documentata associata a malassorbimento, quando la correzione deve essere rapida, quando l'assorbimento orale è imprevedibile oppure quando l'effetto ricercato dipende da concentrazioni non ottenibili per os. L'indicazione diventa più debole quando la persona è sana, l'assorbimento è normale e l'obiettivo consiste in affermazioni generiche come energia, immunità o detox prive di endpoint verificabili. Le

revisioni dedicate alle infusioni vitaminiche nel wellness sottolineano proprio la scarsità di prove di alta qualità in assenza di una condizione clinica specifica. [3]



Algoritmo concettuale per scegliere la via senza trasformare la somministrazione parenterale in una scorciatoia automatica.

Prima del trattamento	Durante	Dopo / rivalutazione
Diagnosi e obiettivo misurabile	Parametri vitali quando indicati	Risposta clinica rispetto all'obiettivo
Funzione renale ed epatica pertinente	Sintomi di ipersensibilità o reazione infusionale	Esami di laboratorio coerenti con la sostanza
Elettroliti e carenze specifiche	Sede di accesso e segni di extravasazione	Necessità reale di ripetere il ciclo
Farmaci, allergie e comorbilità	Velocità e volume effettivamente somministrati	Ritorno alla via OS quando possibile

4.1 Una gerarchia delle evidenze dipendente dall'indicazione

La stessa molecola può appartenere a livelli di evidenza molto diversi. Il ferro endovenoso (EV) nella carenza marziale con indicazione appropriata possiede un ruolo clinico consolidato, mentre una miscela multivitaminica proposta per migliorare genericamente energia o longevità può avere evidenze molto più deboli. La classificazione deve quindi riguardare la coppia molecola-indicazione e non la molecola in astratto. Nel volume vengono distinti quattro livelli: consolidato, selettivo, sperimentale e storico-ipotetico.



Gerarchia pratica utilizzata nel volume. Una molecola può cambiare livello in funzione dell'indicazione, della dose, della via e della popolazione studiata.

Livello	Caratteristiche	Come viene trattato nel volume
Consolidato	Indicazione definita da linee guida, RCP o pratica clinica standard	Dati quantitativi e modalità di impiego con riferimento alla formulazione
Selettivo	Evidenze cliniche utili ma limitate a specifici contesti	Discussione dei criteri di selezione e dei limiti di trasferibilità
Sperimentale	Studi piccoli, fase I/II, esiti discordanti o assenza di conferma	Razionale biologico separato dall'efficacia clinica
Storico / ipotetico	Tradizione, osservazioni storiche o plausibilità meccanicistica	Analisi critica senza trasformare l'uso storico in prova di efficacia

4.2 Il rischio dipende dal paziente oltre che dalla sostanza

La valutazione preliminare deve identificare condizioni che cambiano eliminazione, distribuzione o tolleranza. La funzione renale assume rilievo per magnesio, ascorbato ad alte dosi e numerosi elettroliti; la funzione cardiaca modifica la tolleranza a grandi volumi; l'assetto marziale modifica il significato della vitamina C farmacologica; il deficit di G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi, enzima della via dei pentoso-fosfati) cambia il rischio dell'ascorbato EV ad alte dosi. Anche la storia di reazioni a infusioni, la fragilità vascolare e l'uso di anticoagulanti possono modificare la scelta della via.

La personalizzazione non consiste nel moltiplicare esami senza un razionale. Ogni controllo deve rispondere a una domanda: esiste una controindicazione prevedibile, occorre quantificare una carenza, bisogna verificare un organo emuntore oppure serve un parametro per stabilire se il

trattamento ha raggiunto l'obiettivo? Questa logica riduce sia l'eccesso diagnostico sia la somministrazione empirica.

4.3 Popolazioni e condizioni che modificano il rischio

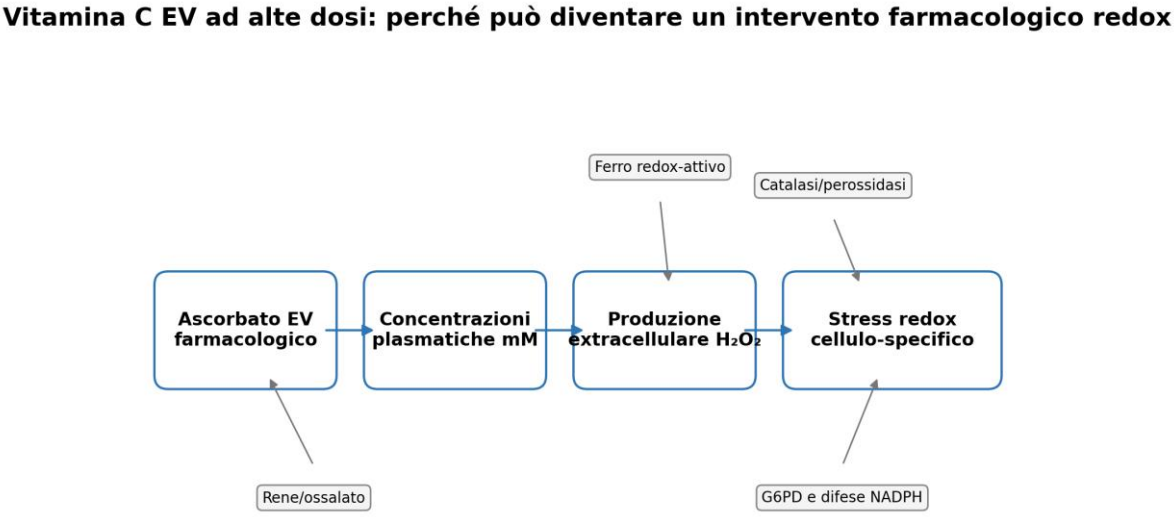
La stessa formulazione non possiede lo stesso margine di sicurezza in tutti i pazienti. La personalizzazione deve precedere la scelta della via e deve considerare soprattutto gli organi deputati all'eliminazione, la capacità di tollerare il volume, il rischio emorragico e la possibilità che una formulazione depot prolunghi un'esposizione non facilmente reversibile. [1,30,33]

Condizione / popolazione	Perché modifica il rischio	Aspetti da verificare
Insufficienza renale	Riduce l'eliminazione di magnesio, elettroliti e metaboliti; può aumentare il rischio da ascorbato ad alte dosi.	eGFR, elettroliti, bilancio idrico e sostanza specifica.
Insufficienza cardiaca / fragilità emodinamica	Riduce la tolleranza a grandi volumi o infusioni rapide.	Volume totale, sodio, velocità, peso e segni di congestione.
Terapia anticoagulante / coagulopatie	Aumenta il rischio di ematoma soprattutto con la via IM.	Indicazione della via, sede, piastrine e terapia in corso.
Gravidanza e allattamento	Cambiano volume di distribuzione, fabbisogni e rapporto rischio-beneficio per madre e feto/neonato.	Indicazione documentata, RCP, dati di sicurezza specifici e coordinamento ostetrico.
Anziano fragile	Sono più frequenti ridotta funzione renale, politerapia e minore riserva cardiovascolare.	eGFR, farmaci, volume, pressione, stato nutrizionale e obiettivo clinico.
Età pediatrica	Dose, volume e velocità dipendono fortemente da peso ed età.	Protocolli pediatrici specifici; evitare estrapolazioni dirette dall'adulto.
Epatopatia / colestasi	Può modificare metabolismo e favorire accumulo di alcuni oligoelementi, soprattutto nella nutrizione parenterale prolungata.	Funzione epatica, colestasi, rame/manganese quando pertinenti.

Parte II — Vitamine, minerali e molecole bioattive

Capitolo 5 — Vitamina C: dalla fisiologia all'ascorbato farmacologico

La vitamina C, o acido ascorbico, è un cofattore enzimatico e un donatore di elettroni essenziale per la sintesi del collagene, il metabolismo della carnitina, la biosintesi delle catecolamine e numerose reazioni redox. In condizioni fisiologiche l'ascorbato agisce soprattutto come antiossidante e cofattore. La via endovenosa (EV) cambia però l'ordine di grandezza della concentrazione plasmatica. Gli studi farmacocinetici hanno dimostrato che la via orale non riproduce le concentrazioni ottenute mediante infusione EV. [4]



Ascorbato farmacologico e redox. Lo schema distingue il comportamento farmacologico ad alte concentrazioni dalla fisiologia nutrizionale.

5.1 Antiossidante a basse concentrazioni, pro-ossidante in condizioni farmacologiche

A concentrazioni millimolari l'ascorbato può favorire la formazione extracellulare di perossido di idrogeno, indicato come H_2O_2, soprattutto in presenza di sistemi redox capaci di trasferire elettroni. L'effetto non è una semplice inversione della vitamina: dipende da concentrazione, compartimento, disponibilità di metalli redox-attivi, catalasi, perossidasi e capacità cellulare di rigenerare NADPH (nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto). Alcune cellule tumorali mostrano una vulnerabilità sperimentale maggiore a questo stress redox. I dati clinici oncologici restano tuttavia eterogenei e l'ascorbato EV non sostituisce le terapie antitumorali validate. [5–10]

5.2 Quantità studiate e differenza fra dose e protocollo

Gli studi di fase I in oncologia hanno esplorato quantità comprese, a seconda del protocollo, fra circa 0,4 e 1,5 g/kg per somministrazione oppure dosi espresse in g/m². Hoffer e collaboratori testarono 0,4, 0,6, 0,9 e 1,5 g/kg tre volte alla settimana; Stephenson e collaboratori studiarono infusioni crescenti fino a esposizioni capaci di mantenere concentrazioni plasmatiche nell'ordine di 10–20 mmol/L per alcune ore. [7,8] Questi numeri descrivono protocolli sperimentali e non una dose universale. La velocità, il volume, gli elettroliti accompagnatori e il monitoraggio possono variare fra gli studi.

Scenario	Ordine di grandezza riportato	Obiettivo	Stato dell'evidenza
Correzione di carenza / scorbuto	Dosi molto inferiori ai protocolli oncologici	Ripristino fisiologico	Consolidato quando indicato
Studi oncologici di fase I	0,4–1,5 g/kg oppure schemi in g/m²	Concentrazioni farmacologiche millimolari (mM)	Sperimentale / di supporto

Scenario	Ordine di grandezza riportato	Obiettivo	Stato dell'evidenza
Sepsi / terapia intensiva	Schemi variabili fra studi	Supporto redox e cofattoriale	Risultati discordanti; non routine
Wellness in soggetti non carenti	Molto eterogeneo	Benefici generici	Evidenze insufficienti

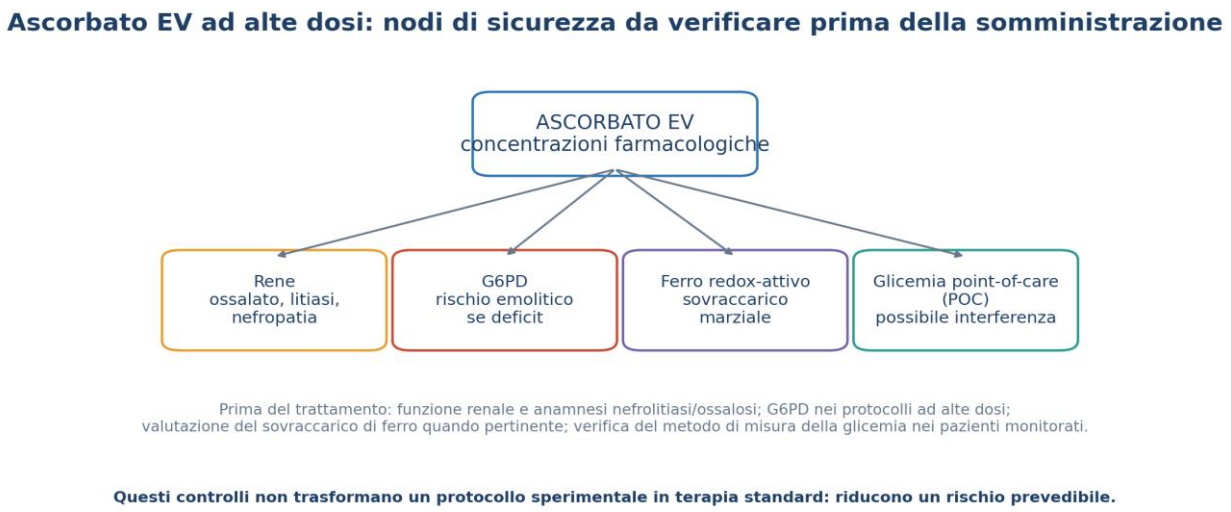
5.3 Sicurezza specifica

Prima di impieghi ad alte dosi la letteratura considera essenziali la funzione renale, la storia di nefrolitiasi o ossalosi e lo stato della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, indicata come G6PD, perché un deficit importante può predisporre a emolisi. Il metabolismo dell'ascorbato può aumentare l'ossalato e sono stati descritti casi di nefropatia da ossalato. L'emocromatosi e altri stati di sovraccarico marziale richiedono particolare cautela per il rapporto fra ascorbato e ferro redox-attivo. Anche alcuni sistemi point-of-care (POC), cioè strumenti utilizzati vicino al paziente per la misurazione della glicemia, possono subire interferenze. [6,10]

5.4 Perché il rene, G6PD e il ferro cambiano il profilo di sicurezza

L'ascorbato viene filtrato e riassorbito dal rene e può essere metabolizzato anche a ossalato. Quando la quantità somministrata aumenta di ordini di grandezza, l'esposizione all'ossalato diventa clinicamente più rilevante nei soggetti con insufficienza renale, pregressa nefrolitiasi da ossalato, iperossaluria o disidratazione importante. Sono descritti casi di nefropatia da ossalato dopo esposizioni molto elevate o ripetute. La funzione renale deve quindi essere considerata una variabile del protocollo e non un controllo accessorio. [10]

Il deficit di G6PD riduce la capacità degli eritrociti di produrre NADPH, necessario per mantenere il glutatione in forma ridotta. Un carico ossidativo intenso può quindi precipitare emolisi nei soggetti suscettibili. Il rischio riguarda soprattutto i protocolli farmacologici ad alte dosi e non deve essere esteso automaticamente alla normale supplementazione orale. Anche il sovraccarico di ferro merita attenzione perché il ferro redox-attivo può partecipare alla chimica ossidativa dell'ascorbato. La valutazione deve essere proporzionata alla dose e al contesto clinico. [10]



Principali nodi di sicurezza dell'ascorbato EV ad alte dosi. Lo screening dipende dal contesto e non trasforma un'indicazione sperimentale in standard di cura.

Prima di ascorbato EV farmacologico	Perché	Possibile decisione clinica
Funzione renale	Ridotta eliminazione e maggiore vulnerabilità all'ossalato	Ridurre/evitare il protocollo o richiedere valutazione specialistica
Storia di nefrolitiasi/ossalosi	Aumenta il rischio renale in soggetti predisposti	Valutare rischio-beneficio e alternative
G6PD	Deficit severo può predisporre a emolisi	Evitare alte dosi se deficit rilevante secondo protocollo locale
Assetto marziale quando pertinente	Sovraccarico di ferro modifica il contesto redox	Cautela e inquadramento della causa
Metodo di misura della glicemia	Alcuni glucometri possono subire interferenze	Usare metodi compatibili e coordinarsi con il team curante

5.5 Evidenze cliniche: distinguere farmacocinetica, sicurezza ed efficacia

La prova che la via EV raggiunga concentrazioni millimolari è solida e non equivale alla prova che tali concentrazioni migliorino un determinato esito clinico. In oncologia numerosi studi di fase I e II hanno documentato fattibilità e segnali di beneficio in contesti selezionati, mentre la conferma dell'efficacia richiede studi più grandi e specifici per neoplasia e combinazione terapeutica. Un trial randomizzato pubblicato nel 2024 in pazienti con adenocarcinoma pancreatico metastatico ha riportato un segnale favorevole aggiungendo ascorbato farmacologico a gemcitabina e nab-paclitaxel; il campione era tuttavia piccolo e il risultato richiede conferma indipendente su popolazioni più ampie. [34] In sepsi e terapia intensiva i risultati sono eterogenei e non sostengono un uso routinario. Una revisione sistematica del 2026 conclude che il ruolo oncologico resta di supporto ed esplorativo e che l'impiego nella sepsi non è sostenuto come pratica standard. [10]

Il livello specialistico deve quindi separare tre domande. La prima riguarda la farmacocinetica: la concentrazione desiderata è raggiungibile? La seconda riguarda la sicurezza: il paziente può tollerare

quella esposizione? La terza riguarda l'efficacia: esiste una prova che quella esposizione migliori un esito clinico rilevante nella specifica condizione? La risposta positiva alle prime due domande non rende automaticamente positiva la terza.

Capitolo 6 — Vitamine del gruppo B: tiamina, cobalamina e miscele

6.1 Tiamina: quando la via parenterale è realmente decisiva

La tiamina, vitamina B1, viene convertita in tiamina pirofosfato e partecipa alla piruvato deidrogenasi, all'alfa-chetoglutarato deidrogenasi e alla transchetolasi. Una carenza grave può compromettere rapidamente il metabolismo energetico cerebrale. Nella sospetta encefalopatia di Wernicke la via parenterale non rappresenta un'opzione di benessere ma una terapia urgente. Le linee guida della European Federation of Neurological Societies, indicata come EFNS, raccomandano 200 mg tre volte al giorno preferibilmente per via endovenosa (EV) prima dei carboidrati nei casi sospetti o manifesti. [11] Altri protocolli nazionali usano quantità differenti; il punto centrale resta la tempestività.

6.2 Cobalamina: la via intramuscolare non è sempre necessaria

La vitamina B12, o cobalamina, può essere somministrata per via intramuscolare (IM), sottocutanea (SC) o orale a dosi adeguate. Le raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2024 distinguono la causa della carenza e ammettono la terapia orale in numerose situazioni, mentre suggeriscono la via IM quando la correzione deve essere affidabile e rapida oppure quando esistono problemi di assorbimento o aderenza. [12] Questo esempio mostra bene perché la via parenterale non deve essere usata per principio: una via orale efficace evita dolore, costi e rischio procedurale.

Molecola	Forme parenterali comuni	Concentrazioni/formati citati in letteratura o prodotti	Osservazione
Tiamina B1	IM / EV	Fiale da 100 mg/mL sono comuni in alcuni mercati	In Wernicke le linee guida usano regimi EV; seguire protocollo locale.
Cianocobalamina B12	IM / SC	1.000 µg/mL è una concentrazione commerciale frequente	La via EV non è in genere necessaria; la posologia dipende da causa e prodotto.
Idrossocobalamina B12	IM; EV in indicazioni specifiche	Formulazioni diverse per carenza o avvelenamento da cianuro	Non confondere le indicazioni e le concentrazioni.
B-complex	EV o IM in prodotti specifici	Composizione molto variabile	Non esiste un "B-complex EV" universale.

La combinazione delle vitamine B in una stessa siringa o sacca richiede una verifica di compatibilità e di indicazione. La stabilità di riboflavina e altre vitamine può dipendere dalla luce; tiamina e cobalamina possono interagire in formulazioni complesse. Il fatto che molte vitamine siano idrosolubili non rende qualsiasi miscela automaticamente sicura.

6.3 Piridossina, folati e altre vitamine B: la via parenterale non è neutra

La piridossina, vitamina B6, partecipa a numerose reazioni del metabolismo aminoacidico e alla sintesi di neurotrasmettitori. La disponibilità di forme iniettabili non implica che la via parenterale sia preferibile nella supplementazione ordinaria. Dosi elevate o esposizioni prolungate di vitamina B6 possono produrre neurotossicità sensitiva; la valutazione della dose cumulativa resta quindi importante anche quando la somministrazione bypassa l'intestino. I folati vengono normalmente corretti per os, mentre la via parenterale trova spazio in circostanze selezionate nelle quali la via enterale non è praticabile o l'assorbimento è compromesso.

Riboflavina, niacinamide, acido pantotenico e biotina compaiono in alcune miscele commerciali o storiche. Il loro impiego combinato deve però essere distinto dalla correzione di una carenza documentata. Le vitamine idrosolubili presentano stabilità diverse rispetto a luce, pH e temperatura; una miscela B-complex non costituisce un'entità farmacologica universale. La composizione, gli eccipienti e le concentrazioni devono essere sempre ricondotti al prodotto reale.

Vitamina	Via parenterale con razionale definito	Quando la via orale resta generalmente preferibile	Punto di sicurezza
B1 tiamina	Emergenze carenziali e sospetta encefalopatia di Wernicke	Mantenimento dopo stabilizzazione e prevenzione quando l'assorbimento è adeguato	Reazioni acute rare; seguire protocollo e velocità locali
B12 cobalamina	Malassorbimento, deficit severo o specifiche indicazioni	Molti deficit possono rispondere ad alte dosi OS secondo causa e linee guida	Definire causa del deficit e strategia di mantenimento
B6 piridossina	Indicazioni specifiche e prodotti autorizzati	Supplementazione ordinaria	Dose cumulativa e neuropatia sensitiva
B9 folati	Situazioni selezionate con impossibilità della via enterale	Correzione della maggior parte dei deficit	Escludere/considerare deficit di B12 per evitare mascheramento ematologico
B-complex	Prodotti specifici con composizione definita	Supporto nutrizionale di routine	Compatibilità e stabilità variano con la formulazione

Capitolo 7 — Vitamina D per via intramuscolare

La vitamina D viene normalmente corretta per via orale. La via intramuscolare (IM) diventa interessante quando esiste malassorbimento, scarsa aderenza oppure necessità di una dose deposito. Studi randomizzati hanno confrontato colecalciferolo ad alte dosi per via orale (OS, dal latino os, bocca) con singole somministrazioni IM; entrambe le vie aumentano la 25-idrossivitamina D, indicata come 25(OH)D, con profili temporali differenti. In uno studio una singola dose IM di 300.000 unità internazionali (UI) produsse un incremento più sostenuto a sei mesi rispetto a un regime orale frazionato, mentre altri studi hanno ottenuto risultati dipendenti dal protocollo. [13]

La grande dose deposito non deve essere confusa con una superiorità biologica generale. L'obiettivo consiste nel correggere il deficit senza produrre ipercalcemia, ipercalciuria o livelli eccessivi di

25(OH)D. Calcio, fosforo, paratormone, indicato come PTH (parathyroid hormone), funzione renale e contesto clinico guidano il monitoraggio. Nei programmi di medicina integrata la via IM può risolvere un problema di assorbimento ma non elimina la necessità di correggere alimentazione, esposizione alla luce, composizione corporea e cause del deficit.

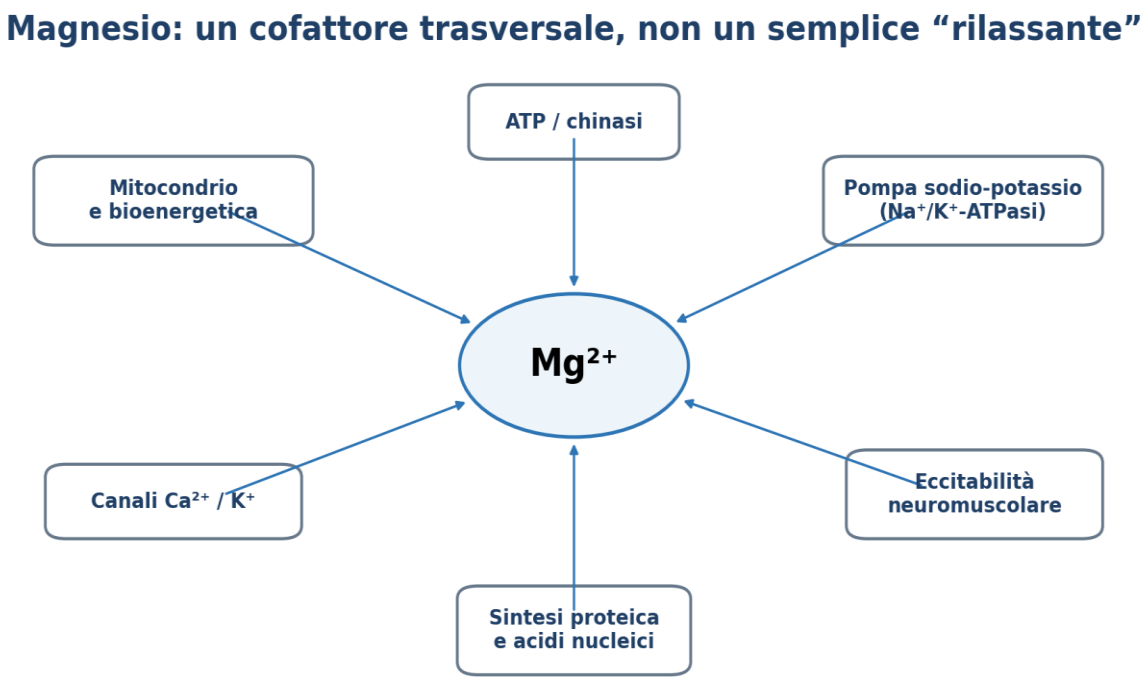
Regime riportato	Confronto	Risultato essenziale	Interpretazione
300.000 UI IM singola	300.000 UI OS frazionate in 3 mesi	Entrambe efficaci; profilo più sostenuto IM a 6 mesi in uno studio	Protocollo di studio, non dose universale.
300.000 UI per via intramuscolare mensile in altro studio randomizzato controllato	Regimi OS giornaliero/settimanale	Incremento maggiore nel gruppo IM a 12 settimane	I risultati dipendono da popolazione e quantità.
Supplementazione OS standard	Nessuna iniezione	Adeguata nella maggioranza dei soggetti con assorbimento conservato	Prima scelta quando efficace e ben tollerata.

7.1 Depot intramuscolare, assorbimento e controllo del metabolismo calcio-fosforo

La somministrazione IM di vitamina D crea un deposito dal quale il colecalciferolo viene rilasciato nel tempo. Il vantaggio può essere pratico nei soggetti con grave malassorbimento o aderenza molto scarsa ma la cinetica più protratta riduce anche la possibilità di interrompere rapidamente l'esposizione in caso di eccesso. Per questo motivo una grande dose depot deve essere pianificata con maggiore attenzione rispetto a una supplementazione orale facilmente modulabile.

La 25-idrossivitamina D, indicata come 25(OH)D, resta il principale indicatore dello stato vitaminico. In contesti a rischio devono essere considerati calcio, fosforo, funzione renale e PTH (parathyroid hormone, ormone paratiroideo). La via IM non corregge automaticamente le cause di ipovitaminosi D e non sostituisce la valutazione di obesità, malassorbimento, farmaci interferenti, esposizione solare e apporto dietetico.

Capitolo 8 — Magnesio parenterale



Il magnesio partecipa a centinaia di reazioni e stabilizza complessi con adenosina trifosfato (ATP), canali ionici e processi bioenergetici.

Il magnesio è un catione intracellulare fondamentale. La sua funzione non si riduce al rilassamento muscolare: lo ione magnesio (Mg^{2+}) stabilizza l’ATP, modula canali ionici, eccitabilità neuromuscolare, sintesi proteica, acidi nucleici e numerosi enzimi. Il magnesio sierico rappresenta soltanto una piccola frazione del magnesio corporeo e può sottostimare una deplezione tissutale. La terapia parenterale trova un ruolo chiaro nell’ipomagnesiemia sintomatica o severa e in specifiche indicazioni ospedaliere.

8.1 Solfato di magnesio: quantità e concentrazioni

Le formulazioni di solfato di magnesio al 50% contengono 500 mg/mL. Alcune schede tecniche indicano che le soluzioni destinate all’infusione endovenosa (EV) devono essere diluite a concentrazioni non superiori al 20% e riportano, per l’ipomagnesiemia, regimi che dipendono dalla severità. [18] Queste indicazioni non vanno trasposte automaticamente a una flebo integrativa: la funzione renale e il ritmo di somministrazione determinano la capacità di eliminare il magnesio e il rischio di ipermagnesiemia.

8.2 Effetti avversi e monitoraggio

Un eccesso rapido di magnesio può produrre ipotensione, nausea, letargia, riduzione dei riflessi, bradicardia e depressione respiratoria. Il rischio aumenta nell’insufficienza renale. La concentrazione plasmatica, il quadro clinico, i riflessi e l’elettrocardiogramma assumono importanza

nei contesti ad alte dosi. Il magnesio EV non deve perciò essere considerato semplicemente una versione più potente del magnesio bisglicinato orale.

Forma / contesto	Dato quantitativo	Nota
Solfato di magnesio 50%	500 mg/mL	Concentrato commerciale; le modalità di diluizione dipendono dalla scheda tecnica.
Infusione EV in carenza severa	La scheda tecnica statunitense riporta a esempio 5 g in 1 L in 3 ore	Esempio regolatorio; adattamento clinico obbligatorio.
Via IM	Può essere usata in alcuni prodotti e contesti	Più dolorosa; non sostituisce la valutazione renale.
Via OS	Dosi frazionate quotidiane	Preferibile per mantenimento quando assorbimento e tolleranza sono adeguati.

8.3 Magnesio sierico, magnesio corporeo e interpretazione clinica

Il magnesio sierico rappresenta soltanto una piccola quota del magnesio corporeo. Un valore normale non esclude con certezza una deplezione dei compartimenti intracellulari, mentre un valore basso in presenza di sintomi e fattori predisponenti assume maggiore significato. Il magnesio ionizzato può offrire informazioni aggiuntive in alcuni contesti ma la standardizzazione e la disponibilità sono inferiori rispetto al dosaggio totale. La decisione terapeutica deve integrare laboratorio, funzione renale, perdite gastrointestinali o renali e quadro clinico.

8.4 Quantità, diluizione e velocità: esempi regolatori, non ricette universali

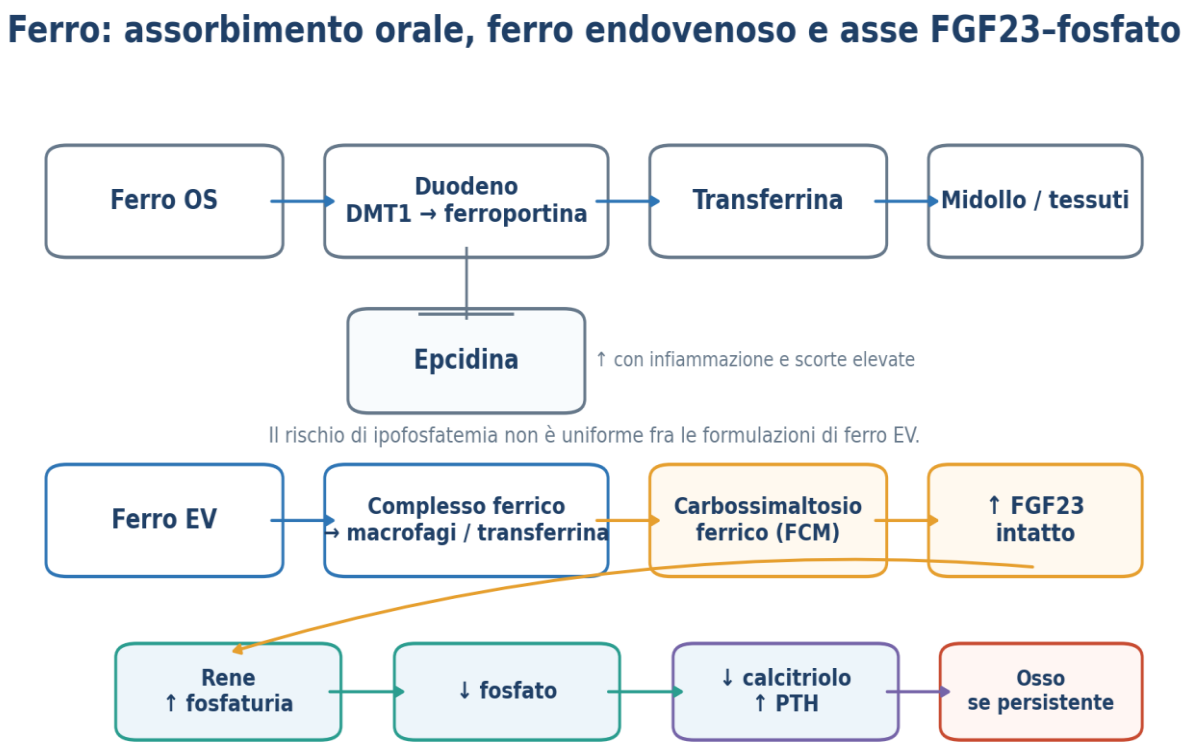
Le schede tecniche del solfato di magnesio mostrano quanto la formulazione influenzi la pratica. Una soluzione al 50% contiene 500 mg/mL di solfato di magnesio e deve essere diluita per l'uso EV secondo il prodotto. Un Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo riporta per l'ipomagnesemia adulta un'indicazione generale di 8–12 g nelle prime 24 ore, seguiti da 4–6 g/die per alcuni giorni, con velocità massima indicativa di 2 g/ora; lo stesso documento sottolinea che la dose è strettamente individuale e richiede riduzione nell'insufficienza renale. [33] Questi dati descrivono un impiego clinico regolato e non devono essere trasferiti automaticamente a infusioni integrative in soggetti non carenti.

La tossicità da magnesio evolve in modo dose- e concentrazione-dipendente e diventa più probabile quando la funzione renale è ridotta. La perdita dei riflessi osteotendinei, la depressione respiratoria e le alterazioni della conduzione cardiaca appartengono alle manifestazioni più importanti dell'ipermagnesemia severa. Nei contesti che utilizzano quantità farmacologiche la sorveglianza clinica e laboratoristica deve quindi essere proporzionata alla dose, alla velocità e alla funzione renale. La somministrazione intramuscolare (IM) può essere dolorosa e non deve essere scelta soltanto per evitare un accesso venoso. [33]

Parametro	Perché è utile nel magnesio parenterale	Quando assume particolare importanza
Mg sierico	Documenta ipo/ipermagnesemia franca	Carenza severa, terapia ripetuta, sintomi

Parametro	Perché è utile nel magnesio parenterale	Quando assume particolare importanza
Creatinina / filtrato glomerulare stimato (eGFR)	Stima capacità di eliminazione renale	Anziani, nefropatia, alte dosi
Potassio (K) e calcio (Ca)	Le alterazioni possono coesistere e modificare sintomi/aritimie	Carenza importante o contesto acuto
Elettrocardiogramma (ECG)	Rileva effetti sulla conduzione nei contesti a rischio	Alte dosi, cardiopatie, grave disionia
Riflessi e frequenza respiratoria	Segnali clinici di eccesso nei regimi farmacologici	Eclampsia o altre esposizioni elevate

Capitolo 9 — Ferro endovenoso



Ferro orale ed endovenoso: DMT1 (divalent metal transporter 1, trasportatore dei metalli divalenti 1), epcidina e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23).

Il ferro endovenoso (EV) è una delle applicazioni più solide della terapia parenterale. L'American Gastroenterological Association, indicata come AGA, raccomanda di considerarlo quando il ferro orale non è tollerato, non corregge la ferritina oppure quando una condizione rende improbabile un assorbimento adeguato. [14] L'obiettivo non consiste nel ottenere un picco elevato di ferro libero: le formulazioni moderne complessano il ferro in strutture che ne controllano il rilascio e il trasferimento alla transferrina.

9.1 Formulazioni e concentrazioni

Il ferro saccarato è disponibile a 20 mg/mL in formulazioni EV. Il carbossimaltosio ferrico, indicato come FCM (ferric carboxymaltose), è un complesso ferrico endovenoso disponibile a 50 mg/mL e consente quantità maggiori per singola somministrazione; il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) europeo Ferinject riporta flaconi fino a 1.000 mg di ferro. [15,17] La scelta fra formulazioni deve considerare deficit totale, comorbilità, frequenza delle sedute, costi, reazioni precedenti e profilo degli effetti avversi.

Preparazione	Concentrazione	Dose / limite per singola somministrazione nell'adulto	Frequenza, tempo e note quantitative
Ferro saccarato	20 mg Fe/mL	100–200 mg per somministrazione; iniezione EV lenta non oltre 200 mg	1–3 volte/settimana. In infusione, 200 mg in almeno 30 minuti. I deficit elevati richiedono in genere più sedute. [51]
Carbossimaltosio ferrico (FCM)	50 mg Fe/mL	Infusione: massimo 20 mg/kg e comunque non oltre 1.000 mg. Iniezione EV: massimo 15 mg/kg e non oltre 1.000 mg	Massimo cumulativo 1.000 mg/settimana; se serve un'ulteriore dose, intervallo di almeno 7 giorni. Considerare il rischio di ipofosfatemia. [15]
Derisomaltosio ferrico	100 mg Fe/mL	Infusione: massimo 20 mg/kg. Bolo EV: massimo 500 mg	Dose totale settimanale non oltre 20 mg/kg; se il fabbisogno è superiore, suddividere con almeno 1 settimana di intervallo. Oltre 1.000 mg, infusione di almeno 30 minuti. [52]

9.2 Ipofosfatemia e FGF23: il segnale clinico da non perdere

Il carbossimaltosio ferrico può aumentare la quota biologicamente attiva di FGF23. L'aumento di FGF23 incrementa la fosfaturia renale, riduce il fosfato e può favorire, quando il fenomeno è severo o prolungato, debolezza, dolore osseo, osteomalacia e fratture. Una consensus del 2025 raccomanda un'attenzione particolare nei pazienti a rischio e nei cicli ripetuti. [16] Le informazioni prescrittive aggiornate nel 2026 hanno ulteriormente rafforzato l'avvertenza sull'ipofosfatemia sintomatica. Per questo motivo il monitoraggio del fosforo non è un dettaglio marginale.

9.3 Reazioni acute: riconoscimento clinico

Le vere anafilassi sono rare con le formulazioni moderne. Molte reazioni immediate vengono interpretate come reazioni infusionali associate all'attivazione del complemento e non come allergia mediata da immunoglobulina E (IgE). [14] La distinzione modifica la gestione clinica ma ogni struttura deve essere preparata a riconoscere ipersensibilità, ipotensione, broncospasmo ed extravasazione.

9.4 Formulazioni non intercambiabili: implicazioni farmacologiche e reazioni acute

Le preparazioni moderne legano il ferro a complessi carboidratici che ne controllano il rilascio. La dimensione e la stabilità del complesso influenzano la quantità somministrabile per seduta, la velocità autorizzata e il profilo delle reazioni. Il ferro saccarato viene spesso utilizzato in quantità più contenute per singola seduta, mentre carbossimaltosio ferrico e derisomaltosio ferrico consentono in molti protocolli dosi maggiori. Le quantità massime e i tempi devono però essere ricavati dal RCP della formulazione specifica e non trasferiti da un prodotto all'altro.

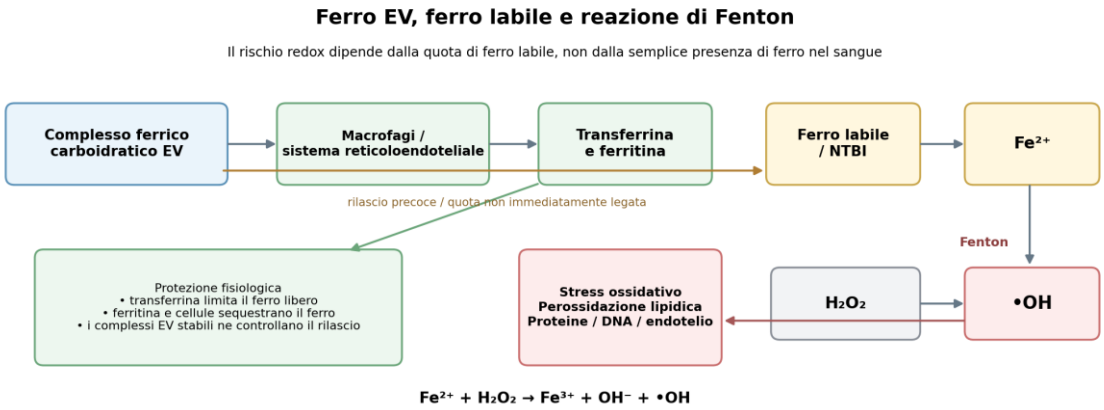
Le reazioni acute al ferro EV sono rare ma possono essere gravi. Il meccanismo non coincide sempre con una classica allergia IgE-mediata; la letteratura descrive anche reazioni pseudoallergiche legate all'attivazione del complemento. Una metanalisi del 2023 conferma che le reazioni severe sono poco frequenti con le formulazioni moderne e mostra differenze quantitative fra prodotti, pur ricordando che i confronti indiretti hanno limiti. [38] La velocità di somministrazione, una precedente reazione e il profilo clinico del paziente devono entrare nella valutazione.

9.4.1 Ferro labile, stress ossidativo e reazione di Fenton

Il ferro è essenziale per il trasporto dell'ossigeno, la bioenergetica e numerosi sistemi enzimatici. La sua reattività diventa però un problema quando una quota significativa sfugge ai normali sistemi di legame e deposito. Nel plasma la transferrina mantiene il ferro in una forma poco disponibile alle reazioni redox, mentre le formulazioni endovenose moderne lo racchiudono in complessi ferro-carboidrato che ne modulano il rilascio e ne favoriscono la captazione da parte dei macrofagi. Se, dopo la somministrazione, il rilascio supera temporaneamente la capacità di legame e di processamento, può aumentare il ferro non legato alla transferrina, indicato come NTBI (non-transferrin-bound iron); una parte di questa quota può essere redox-attiva. Il rischio dipende quindi dalla formulazione, dalla quantità e dalla velocità di somministrazione, oltre che dallo stato marziale del paziente, e non dalla semplice presenza di ferro EV. [53,54]

Il passaggio chimico centrale è la reazione di Fenton. Lo ione ferroso (Fe^{2+}) cede un elettrone al perossido di idrogeno (H_2O_2) e genera radicale ossidrile (•OH), una specie molto reattiva che può avviare perossidazione lipidica e danneggiare proteine, acidi nucleici ed endotelio. Il ferro ferrico (Fe^{3+}) può essere nuovamente ridotto a Fe^{2+} e alimentare il ciclo quando sono presenti perossidi e agenti riducenti. Il ferro stabilmente legato alla transferrina, alla ferritina o a un complesso farmaceutico robusto partecipa molto meno a questa chimica rispetto al ferro labile. [53,54]

$$\mathbf{Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \bullet OH}$$



Ferro EV e reazione di Fenton. I complessi ferro-carboidrato e i sistemi fisiologici di legame riducono la quota di ferro labile; quando aumenta il ferro redox-attivo, Fe^{2+} può reagire con H_2O_2 e generare radicale ossidrile.

Le formulazioni EV non sono equivalenti neppure sotto questo profilo. La stabilità del complesso ferro-carboidrato condiziona la quantità di ferro rilasciata prima della captazione cellulare: i complessi più stabili tendono a liberarne meno, mentre preparazioni più labili richiedono limiti diversi di dose e velocità. Anche per questo le quantità massime per seduta non possono essere trasferite da un prodotto all'altro. [53,54]

Sul piano clinico, la reazione di Fenton non è un motivo per evitare il ferro EV quando l'indicazione è corretta. Richiama invece alla necessità di non somministrare ferro senza indicazione in presenza di riserve già elevate, di rispettare dose e velocità previste dal RCP e di interpretare ferritina e saturazione della transferrina nel contesto dell'infiammazione. Una cautela ulteriore è ragionevole quando coesistono condizioni che aumentano il ferro labile o modificano in modo marcato l'equilibrio redox. Anche l'eventuale vicinanza temporale con ascorbato farmacologico ad alte dosi richiede una valutazione specifica, perché l'ascorbato può intervenire nel ciclo redox del ferro; il significato biologico dipende da dose, compartimento e obiettivo terapeutico e non si lascia ridurre a una semplice contrapposizione fra "antiossidante" e "ossidante".

9.5 FGF23, fosfato, calcitriolo e paratormone (PTH)

L'ipofosfatemia associata ad alcune formulazioni non deriva da una semplice diluizione del fosfato. Il carbossimaltosio ferrico può aumentare il FGF23 intatto (fibroblast growth factor 23, ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti), con riduzione del riassorbimento renale del fosfato e della produzione di 1,25-diidrossivitamina D. La riduzione del calcitriolo può favorire ipocalcemia relativa e aumento secondario del PTH. Cicli ripetuti possono quindi produrre una cascata endocrino-minerale che, nei casi persistenti, contribuisce a debolezza, dolore osseo e osteomalacia. [16,37]

Il rischio non è un effetto uniforme di classe. Una revisione del 2025 sottolinea che il carbossimaltosio ferrico presenta un rischio maggiore rispetto ad altre formulazioni come derisomaltosio ferrico o ferro saccarato. [37] Il fosfato merita particolare attenzione nei pazienti che ricevono cicli ripetuti, che partono con fattori di rischio per ipofosfatemia o che sviluppano sintomi compatibili dopo l'infusione. Le informazioni prescrittive aggiornate hanno inoltre rafforzato l'avvertenza sull'ipofosfatemia sintomatica associata alle formulazioni maggiormente coinvolte.

Aspetto	Ferro saccarato	Carbossimaltosio ferrico	Derisomaltosio ferrico
Quantità per seduta	Generalmente più contenuta	Può consentire dosi elevate secondo RCP	Può consentire dosi elevate secondo RCP
Numero di sedute	Spesso maggiore	Spesso minore	Spesso minore
Ipofosfatemia	Rischio inferiore rispetto al carbossimaltosio ferrico	Rischio più elevato e legato a FGF23	Rischio generalmente inferiore a FCM
Reazioni acute	Rare ma possibili	Rare ma possibili	Rare ma possibili
Scelta	Dipende da deficit, accesso e contesto	Valutare anche rischio fosfato	Valutare profilo globale e disponibilità

9.6 Calcolo del deficit e scelta della strategia

Il deficit marziale può essere stimato con formule che utilizzano peso, emoglobina attuale, emoglobina bersaglio e una quota destinata alle riserve. Nella pratica moderna molte formulazioni usano anche tabelle di dose semplificate contenute nel RCP. Il calcolo non deve però sostituire la diagnosi: ferritina e saturazione della transferrina vanno interpretate nel contesto dell'infiammazione e delle perdite. Dopo la correzione resta necessario identificare la causa della carenza, perché l'infusione ripristina il ferro ma non arresta un sanguinamento o un malassorbimento.

Formula di Ganzoni. Una modalità classica di stima del fabbisogno complessivo di ferro utilizza peso corporeo, differenza fra emoglobina bersaglio ed emoglobina attuale e una quota destinata alle riserve. Nel RCP di Venofer la formula viene espressa come segue: [51]

Deficit totale di ferro (mg) = peso (kg) × [Hb bersaglio − Hb attuale] (g/dL) × 2,4 + ferro di deposito (mg)

Nel medesimo RCP, per un peso corporeo di almeno 35 kg vengono utilizzati come riferimenti un'Hb bersaglio di 15 g/dL e 500 mg per le riserve; sotto 35 kg vengono indicati un'Hb bersaglio di 13 g/dL e riserve pari a 15 mg/kg. Questi parametri appartengono a quella specifica applicazione della formula e non rappresentano obiettivi universali: il fabbisogno va sempre ricondotto al quadro clinico, al prodotto impiegato e al relativo RCP. [51]

Esempio didattico. In un adulto di 70 kg con Hb 10 g/dL, usando a scopo illustrativo Hb bersaglio 15 g/dL e 500 mg di deposito, il calcolo è 70 × 5 × 2,4 + 500 = 1.340 mg di ferro. Il risultato rappresenta il fabbisogno totale stimato e non la quantità da somministrare in una singola seduta: la suddivisione dipende dai limiti della formulazione scelta. [15,51,52]

Capitolo 10 — Glutatione e strategie redox

Il glutatione ridotto, indicato come GSH (reduced glutathione), è il principale tiolo intracellulare e partecipa alla detossificazione elettrofila, alla rigenerazione antiossidante e al controllo dello stato redox. Il rapporto fra GSH e glutatione ossidato, indicato come GSSG (glutathione disulfide), è uno

dei sistemi che riflettono la capacità riducente cellulare. Da questa importanza fisiologica non deriva automaticamente l'efficacia clinica del GSH per via endovenosa (EV) in ogni condizione.

Gli studi sul glutatione parenterale sono eterogenei per indicazione, quantità e durata. L'uso cosmetico EV per schiarimento cutaneo ha ricevuto particolare attenzione perché l'evidenza di efficacia è debole e sono stati segnalati problemi di sicurezza; revisioni recenti sottolineano l'assenza di un protocollo standardizzato e la necessità di studi migliori. [25,26] Altri impieghi sperimentali, a esempio nella neurodegenerazione o come supporto durante trattamenti farmacologici, richiedono la stessa distinzione fra razionale biochimico ed esito clinico.

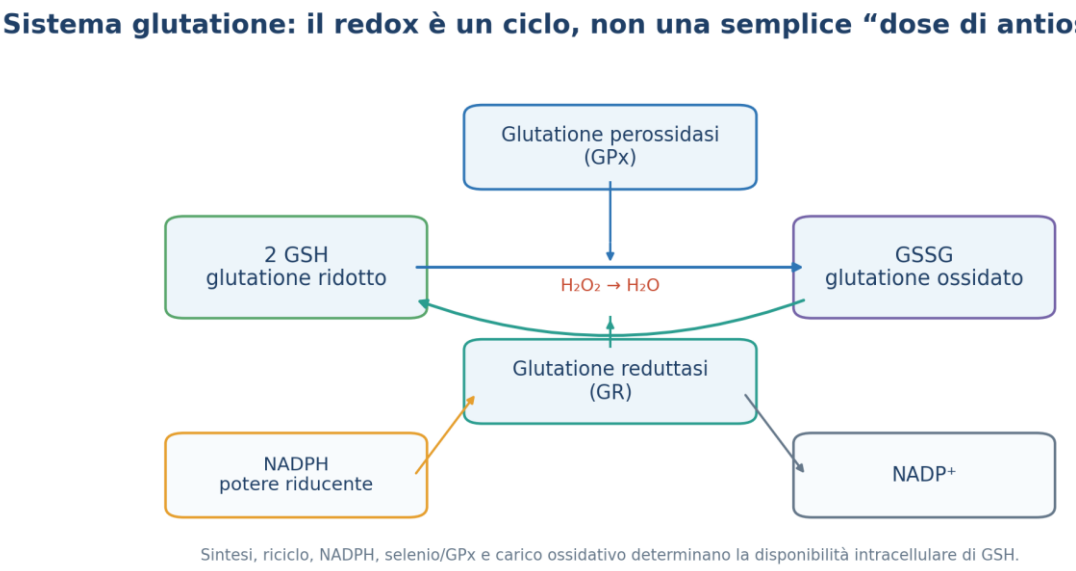
10.1 Il contesto clinico: un antiossidante non è sempre desiderabile

Il contesto redox è decisivo. Se una terapia antitumorale o un protocollo sperimentale con ascorbato farmacologico ricerca deliberatamente uno stress ossidativo, la somministrazione simultanea di grandi quantità di antiossidanti potrebbe teoricamente attenuare una parte dell'effetto. La rilevanza clinica dipende dal farmaco, dal timing e dal compartimento. Per questo motivo il glutatione non dovrebbe essere aggiunto automaticamente a qualsiasi miscela. In oncologia il coordinamento con l'équipe curante resta indispensabile.

Domanda	Valutazione pratica
Esiste una carenza di GSH misurabile e clinicamente interpretabile?	Non esiste un singolo test di routine che definisca da solo l'indicazione.
La via EV è necessaria?	Dipende dall'obiettivo; l'aumento transitorio plasmatico non equivale a aumento stabile intracellulare.
La miscela contiene pro-ossidanti o metalli redox-attivi?	La compatibilità chimica e il razionale biologico devono essere verificati.
Il paziente riceve chemio o radioterapia?	Il timing deve essere concordato con l'oncologo; evitare protocolli automatici.

10.2 GSH, GSSG e riciclo del sistema glutatione

Il glutatione ridotto, indicato come GSH, neutralizza perossidi soprattutto attraverso la glutatione perossidasi, indicata come GPx. In questo processo due molecole di GSH vengono ossidate a GSSG (glutatione disolfuro). La glutatione reduttasi, indicata come GR, rigenera GSH utilizzando nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH). Il sistema dipende quindi dalla disponibilità di substrati per la sintesi del glutatione, dalla produzione di NADPH e dall'attività degli enzimi che lo riciclano. Il selenio assume rilievo perché diverse glutatione perossidasi sono selenoproteine.



Ciclo GSH/GSSG. Il glutatione funziona dentro una rete redox sostenuta da NADPH ed enzimi specifici; l’aumento plasmatico non equivale automaticamente a un aumento intracellulare persistente.

10.3 Glutatione EV: farmacocinetica plausibile, evidenze cliniche disomogenee

La somministrazione EV aumenta rapidamente l’esposizione plasmatica ma il glutatione circolante viene metabolizzato e scambiato con i tessuti attraverso processi complessi. Non esiste un’equivalenza semplice fra milligrammi infusi e incremento stabile del GSH intracellulare. Gli studi clinici disponibili riguardano indicazioni eterogenee e spesso campioni piccoli; alcune applicazioni estetiche hanno inoltre sollevato problemi di sicurezza e di standardizzazione. [25,26] La presenza di un razionale biochimico robusto per il sistema glutatione non dimostra dunque l’efficacia di ogni protocollo EV che utilizza GSH.

10.4 Sostenere il sistema redox senza dipendere dalla via EV

La sintesi endogena di glutatione richiede glutammato, cisteina e glicina. In molti contesti la strategia più fisiologica consiste nel correggere disponibilità di precursori, stato proteico, vitamine cofattoriali e stress ossidativo di fondo. La N-acetilcisteina, indicata come NAC (N-acetylcysteine), può aumentare la disponibilità di cisteina in situazioni selezionate; la glicina può diventare limitante in alcune condizioni; il selenio influenza l’attività delle GPx. La via EV può avere un ruolo sperimentale o specifico ma non sostituisce la rete metabolica che mantiene il glutatione all’interno della cellula.

10.5 N-acetilcisteina: precursore del glutatione e farmaco parenterale

La NAC possiede due piani di lettura che non devono essere sovrapposti. Sul piano biochimico fornisce cisteina e può sostenere la sintesi intracellulare di GSH; sul piano farmacologico la formulazione EV è un antidoto consolidato nell’intossicazione da paracetamolo. In quest’ultima indicazione il beneficio non deriva da una generica azione “antiossidante”, bensì dal ripristino della capacità di coniugare il metabolita reattivo e da altri effetti epatoprotettivi. [40,41]

La scheda tecnica statunitense aggiornata descrive sia un regime a tre sacche sia un regime a due sacche, entrambi per una dose cumulativa di 300 mg/kg. Nel regime a tre sacche vengono somministrati 150 mg/kg nella prima ora, 50 mg/kg nelle quattro ore successive e 100 mg/kg nelle sedici ore successive; nel regime a due sacche vengono somministrati 200 mg/kg nelle prime quattro ore e 100 mg/kg nelle sedici ore successive. Questi schemi appartengono alla terapia antidotica del sovradosaggio di paracetamolo e non costituiscono protocolli trasferibili alla medicina del benessere. [40]

Aspetto	NAC EV in intossicazione da paracetamolo	Uso “antiossidante” integrativo
Obiettivo	Prevenire o ridurre il danno epatico dopo esposizione potenzialmente epatotossica.	Obiettivo variabile e spesso non standardizzato.
Schema	Regimi autorizzati a due o tre sacche; totale 300 mg/kg secondo età/peso e indicazioni del prodotto.	Non esiste un regime EV universale validato per soggetti non intossicati.
Meccanismo	Ripristino della disponibilità di cisteina/GSH e protezione dal metabolita reattivo.	Razionale redox plausibile ma efficacia dipendente dall’indicazione.
Sicurezza	Possibili reazioni anafilattoidi/ipersensibilità, nausea e reazioni correlate all’infusione.	La via EV aggiunge rischio procedurale senza dimostrare automaticamente un vantaggio rispetto a strategie meno invasive.

10.6 S-adenosil-L-metionina (SAMe/ademetionina): metilazione, transulfurazione e funzione epatica

La S-adenosil-L-metionina, indicata come SAMe e denominata ademetionina come principio attivo farmaceutico, nasce dalla metionina e dall’adenosina trifosfato (ATP) per azione della metionina adenosiltransferasi. È il principale donatore di gruppi metilici nelle reazioni di transmetilazione. Dopo la cessione del gruppo metilico, il metabolismo della SAMe confluisce nell’omocisteina, che può entrare nella via della transulfurazione e contribuire alla formazione di cisteina, substrato necessario per la sintesi del glutatione. Questo collegamento rende SAMe, cisteina e GSH parti della stessa rete metabolica, particolarmente rilevante nel fegato. [46,47]

Nelle epatopatie croniche la sintesi epatica di SAMe può risultare ridotta. Il razionale della supplementazione comprende quindi il sostegno della metilazione dei fosfolipidi di membrana, della transulfurazione e della capacità di mantenere il pool del glutatione. Le evidenze cliniche sono però eterogenee: una revisione sistematica del 2024 ha rilevato miglioramenti di diversi parametri epatici negli studi inclusi, ma ha sottolineato la necessità di definire meglio efficacia a lungo termine, dose e via ottimali; una precedente revisione epatologica ricordava inoltre la scarsità di grandi trial randomizzati di alta qualità. [46,47] Nella colestasi intraepatica una revisione sistematica ha riportato miglioramenti precoci di alcuni indici biochimici e sintomi in studi selezionati, con limiti metodologici e di trasferibilità. [48]

In Italia esistono formulazioni parenterali di ademetionina; a esempio Samyr è disponibile anche come polvere e solvente per soluzione iniettabile da 400 mg/5 mL. [49] La disponibilità di una formulazione iniettabile non dimostra, da sola, che la via EV sia superiore alla via orale né che ogni epatopatia costituisca un’indicazione autorizzata: indicazione, via, dose e durata devono essere ricondotte al prodotto reale, al relativo RCP e al contesto clinico.

10.7 Esempio di schema integrativo epatico GSH–vitamina C–SAMe

Nella pratica integrativa viene talvolta utilizzata, in soggetti con problemi epatici selezionati, un'associazione parenterale che riunisce glutatione ridotto, vitamina C e ademetionina. Lo schema seguente viene riportato come esempio di pratica clinica e come spunto di ragionamento biochimico; non rappresenta un protocollo standard validato come combinazione unitaria e non deve essere trasferito automaticamente fra pazienti o formulazioni.

Componente / elemento	Quantità riportata nello schema	Razionale	Nota interpretativa
Glutatione ridotto (GSH; es. Tationil)	3 flaconcini da 600 mg = 1,8 g	Aumenta rapidamente l'esposizione plasmatica al GSH e si inserisce nel supporto della rete redox.	Tationil è disponibile in formulazione iniettabile da 600 mg/4 mL. [50] Il picco plasmatico non equivale automaticamente a un incremento intracellulare persistente.
Vitamina C	3 g EV	Cofattore e donatore di elettroni; può sostenere il contesto redox senza raggiungere le esposizioni dei protocolli di ascorbato farmacologico ad alte dosi.	Tre grammi non corrispondono ai protocolli pro-ossidanti in g/kg o in decine di grammi descritti nel Capitolo 5.
Ademetionina (SAMe; es. Samyr)	400 mg parenterali	Sostiene transmetilazione e transulfurazione, con collegamento metabolico alla disponibilità di cisteina e alla sintesi del glutatione.	Il razionale epatico è plausibile e supportato da studi su SAMe, ma l'efficacia dipende dalla specifica epatopatia e non valida automaticamente il mix. [46–49]
Frequenza e durata riportate nella pratica	2 sedute/settimana per 1–2 mesi	Esposizione intermittente inserita in un percorso di supporto epatico e rivalutazione.	Lo schema temporale non è stato validato come combinazione unitaria in trial clinici; la prosecuzione deve dipendere da obiettivi ed esiti misurabili.

La compatibilità della miscela esatta GSH–vitamina C–ademetionina non deve essere presunta. Prodotti, eccipienti, diluente, concentrazioni finali, pH, stabilità e tempi di contatto devono essere verificati prima dell'allestimento; in assenza di dati di compatibilità affidabili, le sostanze non dovrebbero essere considerate automaticamente miscelabili nella stessa sacca. Il monitoraggio deve inoltre essere coerente con il problema epatico trattato e con le singole molecole, distinguendo sempre un supporto metabolico da una terapia eziologica.

Capitolo 11 — Acido alfa-lipoico, carnitina, zinco e selenio

11.1 Acido alfa-lipoico

L'acido alfa-lipoico, indicato come ALA (alpha-lipoic acid), è un cofattore mitocondriale e una molecola redox. Una metanalisi di quattro studi randomizzati nella polineuropatia diabetica ha valutato 600 mg/die per via endovenosa (EV) per tre settimane e ha rilevato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi neuropatici rispetto al placebo. [19] Una successiva metanalisi ha confermato il segnale di efficacia per la via EV. [20] Questi dati rappresentano un esempio di nutraceutico con un impiego parenterale studiato in un'indicazione precisa, non una giustificazione per infusioni generiche anti-aging.

11.2 Carnitina

La L-carnitina trasporta gli acidi grassi a lunga catena verso il mitocondrio attraverso il sistema della carnitina e possiede formulazioni EV in specifici contesti, a esempio in pazienti dializzati con determinate indicazioni. La disponibilità di una formulazione parenterale non implica che la carnitina EV debba essere preferita alla via orale nei soggetti con assorbimento normale. La valutazione deve distinguere carenza documentata, indicazione autorizzata e impiego integrativo.

11.3 Zinco e selenio

Zinco e selenio sono elementi traccia essenziali. Le linee guida della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) dedicano raccomandazioni specifiche alla nutrizione parenterale: in un adulto senza perdite anomale la nutrizione parenterale fornisce tipicamente 3–5 mg/die di zinco EV e 60–100 µg/die di selenio. [1,2,39] Questi valori rappresentano fabbisogni nutrizionali in nutrizione parenterale e non dosi farmacologiche. Gli studi ad alte dosi di selenio nella terapia intensiva hanno prodotto risultati discordanti e le metanalisi più recenti non giustificano una somministrazione empirica indiscriminata. [27]

Molecola	Esempio quantitativo dalla letteratura	Contesto	Nota
ALA	600 mg/die EV per 3 settimane	Polineuropatia diabetica	Evidenza clinica specifica; non generalizzare.
Zinco	3–5 mg/die EV	Nutrizione parenterale adulta senza perdite anomale	Dose nutrizionale, non “terapia dello zinco”.
Selenio	60–100 µg/die EV	Nutrizione parenterale	Alte dosi in terapia intensiva: evidenze discordanti.
L-carnitina	Prodotti EV con indicazioni specifiche	A esempio dialisi / carenze selezionate	Seguire indicazione e formulazione autorizzata.

11.4 Approfondimento specialistico: biochimica redox e formulazioni dell’ALA

Sul piano biochimico l’ALA è un cofattore dei complessi deidrogenasici mitocondriali e partecipa a una coppia redox con la forma ridotta diidrolipoato. Le formulazioni EV sono state studiate soprattutto nella polineuropatia diabetica, spesso con 600 mg/die per cicli di alcune settimane negli studi storici. Le prove non devono essere estese automaticamente a fatigue, longevità o condizioni non studiate. Una revisione del 2025 conferma un razionale biologico ampio ma sottolinea la scarsità di studi clinici standardizzati sull’ALA iniettabile fuori dalle indicazioni meglio esplorate. [35]

L’ALA può ridurre la glicemia e interagire con lo stato redox; il paziente diabetico in terapia ipoglicemizzante richiede quindi particolare attenzione. La formulazione, il sale utilizzato, la fotosensibilità e la compatibilità con il diluente possono cambiare fra prodotti. Anche in questo caso la dose pubblicata in uno studio non è trasferibile automaticamente a una preparazione differente.

11.5 Oligoelementi: dal fabbisogno parenterale al rischio di accumulo

Gli elementi in traccia sono componenti essenziali della nutrizione parenterale quando la via enterale non copre i fabbisogni. Questo uso nutrizionale non deve essere confuso con l'infusione di alte quantità a scopo farmacologico. Le linee guida ESPEN forniscono intervalli giornalieri per zinco, rame, selenio, manganese e altri micronutrienti nella nutrizione parenterale e raccomandano di modificarli quando esistono perdite, insufficienza d'organo o condizioni acute. [1,39] Il fabbisogno sostitutivo è quindi diverso da una terapia ad alte dosi.

Lo zinco può essere necessario in quantità maggiori in presenza di perdite intestinali o cutanee. Il rame può accumularsi nella colestasi, mentre il manganese richiede cautela nelle esposizioni prolungate perché può accumularsi nei gangli della base. Il selenio entra nella biologia delle selenoproteine ma le alte dosi parenterali in terapia intensiva hanno prodotto risultati non uniformi. [27] La personalizzazione deve partire dal contesto clinico e non dall'idea che una maggiore concentrazione produca automaticamente un maggiore beneficio.

Elemento	Ruolo fisiologico dominante	Uso parenterale consolidato	Rischio di eccesso/accumulo
Zinco	Enzimi, immunità, barriera epiteliale	Nutrizione parenterale; correzione selettiva di deficit/perdite	Rame basso, disturbi gastrointestinali e interferenze metaboliche
Selenio	Selenoproteine, GPx, metabolismo tiroideo	Nutrizione parenterale; specifiche carenze	Selenosi con esposizioni elevate/prolungate
Rame	Enzimi redox, ferro, tessuto connettivo	Nutrizione parenterale	Accumulo soprattutto in colestasi
Manganese	Cofattore enzimatico	Nutrizione parenterale in piccole quantità	Accumulo neurologico nelle esposizioni croniche

11.6 L-carnitina: indicazioni specifiche e limiti dell'uso "energetico"

Sul piano clinico, le formulazioni EV di L-carnitina possiedono indicazioni specifiche, a esempio in alcuni pazienti dializzati o con carenze documentate. L'uso generico come stimolante energetico deve invece essere distinto dalle indicazioni regolatorie. Una risposta soggettiva acuta non dimostra necessariamente che esistesse una carenza di carnitina né che il trattamento modifichi in modo duraturo la biogenesi mitocondriale.

11.7 NAD^+ endovenoso: interesse crescente, evidenze ancora preliminari

La nicotinamide adenina dinucleotide ossidata, indicata come NAD^+ (nicotinamide adenine dinucleotide), è un coenzima centrale nel metabolismo energetico e un substrato per sirtuine, poli(ADP-ribosio) polimerasi e altre reazioni. Da questo ruolo fisiologico è nato un crescente impiego commerciale di infusioni di NAD^+ con finalità di energia, recupero o longevità. La plausibilità biochimica non equivale però alla dimostrazione di efficacia clinica.

Un piccolo studio del 2019 ha descritto il metabolismo di una infusione di NAD^+ della durata di sei ore senza dimostrare un esito clinico terapeutico. [42] Un'analisi retrospettiva pubblicata nel 2026 ha confrontato quattro giorni consecutivi di NAD^+ EV o nicotinamide riboside, indicata come NR (nicotinamide riboside), 500 mg per infusione in un contesto commerciale: il gruppo NAD^+ ha

riferito più frequentemente sintomi gastrointestinali moderati-severi, aumento della frequenza cardiaca e pressione toracica durante l'infusione, con risoluzione al termine; gli autori hanno definito preliminari i dati di tollerabilità e hanno richiesto studi ulteriori sull'efficacia. [43] Il disegno retrospettivo e i conflitti di interesse dichiarati limitano la forza dell'evidenza.

Parte III — Miscele, protocolli e storia clinica

Capitolo 12 — Myers' Cocktail: composizione, razionale ed evidenze

Il cosiddetto Myers' Cocktail è una miscela di vitamine idrosolubili e minerali sviluppata nella medicina integrativa statunitense e somministrata per via endovenosa (EV). Non esiste una formulazione universalmente standardizzata. Il più citato studio randomizzato controllato nella fibromialgia utilizzò una formulazione definita e la confrontò con soluzione di Ringer lattato. Lo studio incluse 34 adulti e non dimostrò differenze statisticamente significative fra gruppi sugli endpoint principali, nonostante miglioramenti rispetto al basale in entrambi i gruppi. [21]

12.1 Formula impiegata nello studio controllato del 2009

Componente	Quantità / concentrazione nello studio
Cloruro di magnesio esaidrato	5 mL al 20%
Gluconato di calcio	3 mL al 10%
Idrossocobalamina	1 mL a 1.000 µg/mL
Piridossina cloridrato	1 mL a 100 mg/mL
Dexpantenolo	1 mL a 250 mg/mL
B-complex 100	1 mL; comprendeva tiamina, riboflavina, piridossina, pantenolo e niacinamide
Vitamina C	5 mL a 500 mg/mL, pari a 2,5 g
Acqua sterile	20 mL
Volume totale	37 mL; somministrazione lenta nello studio

La composizione sopra riportata serve a documentare uno studio e non rappresenta una raccomandazione di preparazione. Nel trial la soluzione veniva allestita in farmacia ospedaliera sotto cappa sterile e controllata prima della somministrazione. [21] Il dato separa il concetto di cocktail studiato da quello di miscela improvvisata. La riproduzione in un'altra struttura richiede la verifica di prodotti, eccipienti, compatibilità, stabilità e normativa locale.

12.2 Come interpretare i risultati

Il miglioramento all'interno del gruppo attivo non dimostra da solo l'efficacia specifica della miscela, perché anche il gruppo placebo migliorò in modo importante. Una procedura invasiva ripetuta può generare un effetto contestuale maggiore rispetto a una compressa placebo. Il dato corretto è perciò che lo studio dimostrò fattibilità e una tollerabilità accettabile nel piccolo campione, mentre

l'efficacia relativa al placebo rimase incerta. La distinzione diventa particolarmente rilevante quando una miscela gode di una lunga tradizione d'uso.

12.3 Il problema scientifico delle miscele multicomponente

Una miscela con numerosi componenti crea un problema di attribuzione. Se il paziente migliora non è possibile stabilire quale sostanza abbia prodotto l'effetto, se esista una sinergia reale oppure se la variazione derivi da regressione verso la media, effetto contestuale o modifiche concomitanti dello stile di vita. Se compare una reazione avversa, lo stesso problema rende più difficile identificare la causa. Il disegno scientifico ideale riduce il numero di variabili e collega ogni componente a un razionale verificabile.

Il Myers' Cocktail mantiene un interesse storico perché ha contribuito alla diffusione della terapia endovenosa con micronutrienti ma la sua composizione non è universale. Il piccolo studio controllato nella fibromialgia documenta una specifica formulazione e non autorizza a chiamare Myers ogni miscela contenente magnesio, vitamine B e vitamina C. [21] La riproducibilità richiede identità dei prodotti, quantità, diluente, volume, tempo, sequenza e criteri di inclusione dei pazienti.

Capitolo 13 — Metodo Delbet e cloruro di magnesio: rilettura storica e moderna

Pierre Delbet, chirurgo francese, sviluppò durante la Prima guerra mondiale il concetto di cytophylaxie, traducibile come citofilassi o protezione/stimolazione delle capacità cellulari. Nel 1915 Delbet e Karajanopoulo comunicarono all'Académie des sciences osservazioni sull'attività fagocitaria dei leucociti esposti a diverse soluzioni. Nel volume Politique préventive du cancer del 1944 Delbet riprese questi lavori e descrisse una soluzione di cloruro di magnesio anidro a 12,1 per 1.000, cioè circa 12,1 g/L, come soluzione studiata per l'attività fagocitaria. [22,23]

13.1 Cosa appartiene alla storia e cosa resta plausibile oggi

L'idea che l'ambiente ionico modifichi la funzione cellulare è pienamente compatibile con la fisiologia moderna: il magnesio interviene nell'adenosina trifosfato (ATP), nella segnalazione, nei canali ionici e nell'attività immunitaria. Non è però scientificamente corretto trasformare questa plausibilità in conferma delle ampie indicazioni terapeutiche attribuite storicamente al metodo Delbet. Molti dati originali precedono gli standard contemporanei di randomizzazione, controllo, farmacovigilanza e statistica. Il metodo merita perciò un'analisi storica rigorosa e non una semplice adesione o una semplice derisione.

Aspetto	Delbet / contesto storico	Lettura moderna
Obiettivo iniziale	Proteggere i tessuti e sostenere la fagocitosi nelle ferite	Razionale cellulare interessante ma non equivalente a efficacia clinica sistemica.
Soluzione citata	$MgCl_2$ anidro 12,1 g/L nelle osservazioni del 1915	La concentrazione storica non è un protocollo moderno di infusione.

Aspetto	Delbet / contesto storico	Lettura moderna
Concetto	Cytophylaxie	Può essere reinterpretato come modulazione del microambiente cellulare.
Ampie indicazioni successive	Prevenzione e trattamento di numerose condizioni	Richiedono prove moderne specifiche per ciascuna indicazione.

Il valore attuale del capitolo Delbet consiste soprattutto nel ricordare che la medicina integrata possiede una storia sperimentale che deve essere riletta con strumenti moderni. Un'osservazione storica può generare un'ipotesi; soltanto studi successivi possono stabilire dose, indicazione, efficacia e sicurezza.

13.2 Dalla citofilassi alla fisiologia moderna del magnesio

Il termine cytophylaxie appartiene al lessico storico di Delbet e non corrisponde a un endpoint clinico moderno. Oggi possiamo scomporre quel concetto in meccanismi verificabili: disponibilità dello ione magnesio (Mg^{2+}) per l'ATP, modulazione di canali ionici, regolazione di enzimi, segnalazione immunitaria e funzione fagocitaria. Questa rilettura consente di preservare il valore euristico delle osservazioni senza attribuire loro un livello di prova che non possedevano.

La soluzione di cloruro di magnesio riportata negli scritti storici deve essere trattata come dato documentale e non come protocollo contemporaneo. Le preparazioni moderne possiedono standard di sterilità, purezza, osmolarità e somministrazione diversi. La domanda scientifica utile non è se "Delbet avesse ragione" in senso generale, bensì quali specifiche ipotesi derivate dal suo lavoro siano state confermate, smentite o restino ancora da studiare.

Capitolo 14 — Terapie volutamente pro-ossidanti: limiti e potenzialità

La parola antiossidante viene spesso usata come sinonimo di beneficio ma il sistema redox biologico non funziona in questo modo. Le specie reattive dell'ossigeno, indicate come ROS (reactive oxygen species), partecipano alla segnalazione e alla risposta immunitaria. Un eccesso cronico può danneggiare le strutture cellulari, mentre un aumento acuto e controllato può essere sfruttato terapeuticamente. L'ascorbato farmacologico costituisce l'esempio più studiato nel campo dei nutrienti somministrati per via endovenosa (EV).

L'obiettivo di una terapia pro-ossidante non consiste nell'ossidare indiscriminatamente l'organismo. Il razionale sperimentale cerca una finestra terapeutica nella quale cellule con ridotta capacità di detossificare il perossido di idrogeno (H_2O_2), alterato metabolismo del ferro o maggiore stress basale risultino più vulnerabili. In oncologia questo approccio è stato valutato in studi di fase I–III con risultati non uniformi. Il National Cancer Institute considera l'ascorbato EV un'area di ricerca e non una terapia antitumorale standard. [6]

Elemento	Perché modifica l'effetto pro-ossidante
Concentrazione di ascorbato	Le concentrazioni farmacologiche sono necessarie per il meccanismo studiato in vitro e in vivo.

Elemento	Perché modifica l'effetto pro-ossidante
Ferro redox-attivo	Può catalizzare reazioni che aumentano le specie reattive.
Catalasi e glutatione perossidasi	Detossificano il perossido di idrogeno e possono modificare la vulnerabilità cellulare.
NADPH (nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto) e G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi)	Sostengono la capacità riducente; il deficit di G6PD aumenta il rischio emolitico ad alte dosi.
Rene	Elimina ascorbato e metaboliti; la funzione renale incide sulla sicurezza.
Timing con altri trattamenti	Può modificare sinergia o antagonismo con farmaci redox-attivi.

14.1 Ormesi redox e danno ossidativo non sono la stessa cosa

Un incremento transitorio delle specie reattive può attivare risposte adattative attraverso fattori di trascrizione e sistemi di difesa endogeni. Questo fenomeno viene spesso descritto come ormesi. Un danno ossidativo incontrollato produce invece modificazioni di lipidi, proteine e acido desossiribonucleico (DNA) senza un vantaggio adattativo sufficiente. La dose, la durata e il compartimento determinano quale dei due scenari prevalga. La definizione di "pro-ossidante" non deve quindi essere interpretata come sinonimo di tossico né come sinonimo di terapeutico.

Nel caso dell'ascorbato farmacologico l'obiettivo sperimentale consiste nel produrre una chimica extracellulare diversa da quella della vitamina C nutrizionale. L'ipotesi richiede concentrazioni specifiche e una vulnerabilità del tessuto bersaglio. La presenza di catalasi, glutatione perossidasi, ferro labile e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH) può cambiare la risposta. Di conseguenza un protocollo redox non deve essere estrapolato fra tumori diversi o applicato a soggetti sani sulla base del solo meccanismo.

14.2 Il confine attuale fra ricerca e pratica

Le terapie EV proposte per longevità, performance o "detox" presentano una forte eterogeneità di formule e outcome. Una revisione critica pubblicata nel 2026 sulle infusioni per longevità conclude che i dati disponibili derivano soprattutto da piccoli studi, contesti patologici o esiti surrogati e non dimostrano un beneficio a lungo termine nella popolazione sana. [36] Questo non invalida la ricerca sul redox o sui micronutrienti; indica però che il livello di prova deve essere dichiarato con precisione.

Tavola sinottica — Principali terapie, miscele e protocolli parenterali utilizzati o studiati

Questa tavola offre una visione d'insieme delle principali applicazioni considerate nel volume. La classificazione riguarda sempre la specifica indicazione e non la molecola in sé: la stessa sostanza può quindi collocarsi su livelli di evidenza diversi a seconda del contesto.

Terapia / protocollo	Principio, componenti e via	Contesto studiato o uso	Stato dell'impiego	Criticità / nota interpretativa
Ascorbato farmacologico	Vitamina C ad alte dosi, EV	Concentrazioni farmacologiche; soprattutto ricerca oncologica e redox	Sperimentale / selettivo [4–10,34]	Farmacocinetica ben caratterizzata; l'efficacia clinica dipende dall'indicazione. Valutare funzione renale, G6PD, rischio da ossalato e possibili interferenze con i sistemi POC.
Tiamina parenterale	Vitamina B1, EV/IM	Carenza grave e sospetta encefalopatia di Wernicke	Consolidato [11]	La tempestività è parte della terapia; seguire il protocollo clinico locale.
Cobalamina parenterale	Vitamina B12, soprattutto IM/SC	Malassorbimento, deficit severo o necessità di somministrazione affidabile	Consolidato / selettivo [12]	In molti deficit la via OS ad alte dosi può essere efficace; definire causa e mantenimento.
B-complex parenterale	Miscele di vitamine B, IM/EV	Prodotti specifici; correzione selettiva o miscele multinutrienti	Variabile / selettivo	Composizione non universale; compatibilità, fotosensibilità ed eccipienti dipendono dal prodotto.
Vitamina D depot	Colecalciferolo, IM	Malassorbimento o aderenza molto scarsa	Selettivo [13]	Esposizione protratta e meno reversibile; monitorare metabolismo calcio-fosforo nei contesti a rischio.
Magnesio parenterale	Solfato di magnesio o formulazioni autorizzate, EV/IM	Ipomagnesiemia severa e specifiche indicazioni acute	Consolidato nelle indicazioni definite [18,33]	Rene, dose, concentrazione e velocità condizionano la sicurezza; l'IM può essere dolorosa.
Ferro endovenoso	Ferro saccarato, FCM, derisomaltosio e altre formulazioni, EV	Deficit marziale quando OS è inefficace, non tollerato o inadeguato	Consolidato [14–17,37,38]	Formulazioni non intercambiabili; attenzione a reazioni acute e ipofosfatemia, soprattutto con FCM.
Glutatione EV	Glutatione ridotto (GSH), EV	Strategie redox, impieghi sperimentali e cosmetici	Evidenze limitate [25,26]	Aumento plasmatico non equivale a incremento intracellulare persistente; standardizzazione insufficiente.
SAMe / ademetionina parenterale	S-adenosil-L-metionina (ademetionina), IM/EV secondo prodotto	Epatopatie e colestasi in contesti selezionati; supporto metabolico epatico	Selettivo; evidenze eterogenee [46–49]	Collega transmetilazione, transulfurazione e sintesi di GSH. I dati suggeriscono benefici su alcuni parametri, ma non definiscono una superiorità generale della via parenterale o un beneficio clinico universale.

Terapia / protocollo	Principio, componenti e via	Contesto studiato o uso	Stato dell'impiego	Criticità / nota interpretativa
Mix epatico GSH + vitamina C + SAMe	GSH 1,8 g + vitamina C 3 g + ademetionina 400 mg; EV/parenterale secondo prodotti	Schema integrativo utilizzato nella pratica per supporto epatico selezionato	Pratica integrativa; combinazione non validata come protocollo unitario [46–50]	Razionale biochimico coerente con rete redox e transulfurazione. Frequenza riportata: 2 volte/settimana per 1–2 mesi. Verificare compatibilità della miscela, indicazioni dei singoli prodotti e obiettivi misurabili.
N-acetilcisteina	NAC, EV	Antidoto nell'intossicazione da paracetamolo; altri impieghi da distinguere	Consolidato nell'indicazione antidotica [40,41]	Il regime antidotico non è trasferibile a protocolli di wellness o supporto redox generico.
Acido alfa-lipoico	ALA, EV	Polineuropatia diabetica negli studi storici e meta-analisi	Selettivo con evidenza clinica specifica [19,20,35]	Non estendere automaticamente i risultati ad astenia o finalità anti-aging; considerare glicemia, formulazione e fotosensibilità.
L-carnitina EV	L-carnitina, EV	Carenze selezionate e specifici contesti, a esempio dialisi	Regolato / selettivo	La disponibilità della formulazione EV non implica superiorità rispetto alla via OS nei soggetti con assorbimento normale.
Oligoelementi parenterali	Zn, Se, Cu, Mn e altri, EV	Nutrizione parenterale e correzione di carenze/perdite selezionate	Consolidato come supporto nutrizionale [1,2,27,39]	Le alte dosi farmacologiche hanno evidenze diverse; rischio di accumulo dipendente da organo e durata.
NAD^+ endovenoso	NAD^+, EV	Energia, recupero e longevità in contesti commerciali o sperimentali	Preliminare / sperimentale [42,43]	I dati clinici sono ancora scarsi; tollerabilità ed efficacia richiedono studi più ampi e meglio controllati.
Myers' Cocktail	Mg, Ca, vitamine B, B12, B6, vitamina C; EV	Miscela integrativa; piccolo trial controllato nella fibromialgia	Evidenze limitate [21]	Non esiste una formula universale; il trial non dimostrò superiorità significativa sugli endpoint principali.
Metodo Delbet	Cloruro di magnesio; formulazione storica	Citofilassi e osservazioni storiche sulla funzione fagocitaria	Storico / ipotetico [22,23]	La concentrazione storica non costituisce un protocollo moderno di infusione.
Chelazione con EDTA	EDTA / regimi chelanti, EV	Tossicologia per indicazioni specifiche; studi cardiovascolari TACT/TACT2	Consolidato in specifiche indicazioni tossicologiche; non confermato per prevenzione cardiovascolare [44,45]	Va distinto l'uso tossicologico riconosciuto dall'impiego cardiovascolare: TACT2 non ha confermato una riduzione degli eventi.

Nota di lettura — Dosi e modalità operative restano quelle riportate nei capitoli dedicati e nei relativi RCP, nelle linee guida o negli studi citati. La tavola serve a orientare la lettura e non sostituisce la verifica della formulazione effettivamente utilizzata, della compatibilità e del contesto clinico.

Capitolo 15 — Via parenterale e supplementazione quotidiana orale: confronto ragionato

La domanda corretta non è quale via sia più potente ma quale via produca l'esposizione necessaria con il minor costo biologico. La supplementazione orale (OS, dal latino os, bocca) mantiene una logica fisiologica e può essere distribuita nel tempo. La via parenterale bypassa l'intestino, elimina la variabilità di assorbimento e può ottenere picchi molto maggiori. Questi vantaggi diventano reali soltanto quando servono all'obiettivo clinico.

Criterio	OS quotidiana	Parenterale
Assorbimento	Dipende dal tratto gastrointestinale	Bypassa il tratto gastrointestinale
Picco plasmatico	Di solito più basso e graduale	Può essere molto più elevato
Durata	Adatta alla continuità	Spesso pulsatile o ciclica
Aderenza	Richiede regolarità del paziente	Richiede accesso a professionisti/struttura
Rischio procedurale	Basso	Maggiore per iniezione/accesso venoso
Costo	Generalmente inferiore	Generalmente superiore
Uso ideale	Mantenimento e correzioni non urgenti	Malassorbimento, urgenza, obiettivo farmacocinetico specifico

OS se basta → parenterale quando serve realmente bypassare l'intestino, accelerare la correzione o raggiungere un'esposizione farmacologica non ottenibile per OS.

Nella medicina del terreno la via parenterale dovrebbe essere considerata un acceleratore o un ponte quando è davvero utile. Un ciclo di ferro endovenoso (EV) può correggere rapidamente una carenza che l'intestino non riesce a compensare; ciò non elimina la ricerca della causa della perdita di ferro. Una somministrazione intramuscolare (IM) di vitamina D può superare un problema di assorbimento; ciò non sostituisce il monitoraggio del metabolismo calcio-fosforo. Una flebo di micronutrienti può modificare temporaneamente le concentrazioni plasmatiche; ciò non sostituisce alimentazione, sonno, attività fisica, microbiota e ritmi circadiani.

15.1 Confronto sostanza per sostanza: quando il vantaggio parenterale è reale

Il vantaggio della via parenterale cambia radicalmente fra molecole. Per il ferro il vantaggio può consistere nella capacità di correggere rapidamente un deficit quando la via orale è inefficace o non tollerata. Per la vitamina B12 la via IM è molto utile in alcune cause di malassorbimento ma alte dosi orali possono funzionare in numerosi pazienti. Per la vitamina C l'EV diventa qualitativamente diversa dall'OS soltanto quando l'obiettivo consiste nel raggiungere concentrazioni farmacologiche. Per il magnesio la via EV è essenziale nelle carenze severe o in specifiche indicazioni acute, mentre il mantenimento ordinario resta generalmente orale.

Molecola	OS quotidiana	Intramuscolare / sottocutanea	EV	Quando il vantaggio parenterale è più chiaro
Vitamina C	Fisiologia nutrizionale; concentrazioni plasmatiche limitate	Raramente centrale	Permette concentrazioni farmacologiche	Scorbuto grave selezionato; protocolli farmacologici di ricerca
B12	Può essere efficace ad alte dosi in molti deficit	Via classica in malassorbimento o deficit grave	Non generalmente necessaria per deficit nutrizionale	Malassorbimento importante, neurologia o necessità di certezza di somministrazione
Vitamina D	Prima scelta nella maggioranza dei casi	Deposito utile in malassorbimento o aderenza molto scarsa	Non via di routine	Quando la via orale non è affidabile
Magnesio	Mantenimento e carenze lievi/moderate quando tollerato	Uso limitato e spesso doloroso	Essenziale in specifici contesti acuti/severi	Ipomagnesemia severa o indicazioni farmacologiche definite
Ferro	Prima scelta in molti deficit non urgenti	Non standard	Correzione rapida e indipendente dall'assorbimento intestinale	Intolleranza/inefficacia OS, malassorbimento, necessità di correzione rapida
Acido α-lipoico	Studi e supplementazione in alcune condizioni	Non comune	Evidenza maggiore nella neuropatia diabetica storicamente studiata	Indicazioni specifiche; non generalizzare a wellness
Glutatione	Biodisponibilità e strategie indirette variabili	Non comune	Picco plasmatico alto ma evidenza clinica eterogenea	Solo contesti selezionati/sperimentali con razionale definito

Questa matrice chiarisce perché l'espressione "EV è più biodisponibile" non risolva la decisione clinica. La biodisponibilità del 100% rappresenta un dato farmacocinetico, non un giudizio terapeutico. Se la via orale raggiunge l'obiettivo con minore rischio e maggiore sostenibilità, la superiore biodisponibilità iniziale della via EV non costituisce da sola un vantaggio clinico.

15.2 Chelazione con EDTA: distinguere tossicologia e uso cardiovascolare integrativo

L'acido etilendiamminotetraacetico, indicato come EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid), forma complessi con diversi cationi e appartiene alla storia della terapia chelante. Il termine "chelazione con EDTA" non identifica però un'unica indicazione né un'unica formulazione: sale utilizzato, dose, velocità, funzione renale e obiettivo clinico modificano profondamente il profilo di rischio. Gli impieghi tossicologici di agenti chelanti devono essere distinti dall'uso proposto per la prevenzione cardiovascolare.

Nel Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) del 2013 un regime multicomponente contenente edetato disodico produsse un segnale modesto sul composito cardiovascolare in pazienti con precedente infarto miocardico. [44] Il Trial to Assess Chelation Therapy 2 (TACT2), pubblicato nel

2024 e condotto in pazienti con diabete e precedente infarto, non ha però riprodotto una riduzione degli eventi cardiovascolari, pur documentando una marcata riduzione del piombo ematico e un aumento dell'escrezione di cadmio. [45] Nel quadro attuale questi dati non sostengono l'impiego routinario della chelazione con edetato disodico per ridurre il rischio cardiovascolare.

Parte IV — Applicazione clinica integrata

Capitolo 16 — Come costruire un protocollo senza trasformare una miscela in una ricetta universale

Un protocollo parenterale scientifico nasce da una domanda clinica e non da un elenco di ingredienti. Il primo passaggio identifica l'obiettivo misurabile: correggere una carenza, ottenere una concentrazione farmacologica, trattare una condizione acuta oppure testare un intervento sperimentale. Il secondo passaggio definisce la molecola e la via che possiedono il miglior rapporto fra evidenza, velocità, prevedibilità e rischio. Soltanto dopo si stabiliscono quantità, concentrazione finale, volume, tempo, frequenza e monitoraggio.

Passaggio	Domanda da risolvere	Errore da evitare
1. Indicazione	Quale problema misurabile sto trattando?	Partire dalla miscela invece che dalla diagnosi.
2. Evidenza	Quale fonte sostiene quella via e quella quantità?	Trasformare plausibilità biochimica in prova clinica.
3. Prodotto	Quale formulazione sterile e autorizzata viene usata?	Usare polveri o preparati non destinati alla via parenterale.
4. Compatibilità	Le sostanze possono stare nella stessa soluzione?	Assumere che "naturale" significhi compatibile.
5. Dose e concentrazione	Quale esposizione serve?	Confondere grammi totali con concentrazione e velocità.
6. Sicurezza	Quali esami e controindicazioni sono pertinenti?	Usare un pannello identico per ogni paziente.
7. Rivalutazione	Quando e con quali endpoint si decide se ripetere?	Proseguire indefinitamente senza criterio di stop.

16.1 Quantità, concentrazione, volume e velocità sono quattro variabili diverse

Dieci grammi di una sostanza possono essere somministrati in volumi e tempi molto diversi. La quantità totale determina la dose, la concentrazione descrive quanto soluto è presente in ogni millilitro e la velocità determina quanto rapidamente la sostanza entra nell'organismo. Le tre variabili interagiscono. Una concentrazione ben tollerata a bassa velocità può diventare irritante o sistemicamente problematica se somministrata troppo rapidamente; una quantità elevata in grande volume può essere inadatta in un paziente con insufficienza cardiaca o renale.

16.2 Miscele semplici e miscele complesse

La complessità aumenta il numero di interazioni possibili e rende più difficile attribuire efficacia o reazioni avverse a un singolo componente. Quando l'indicazione riguarda una carenza specifica, una formulazione mirata possiede spesso un vantaggio epistemologico e clinico rispetto a una miscela multicomponente. Le miscele possono avere senso quando ogni componente possiede un razionale e la compatibilità è documentata ma il numero di ingredienti non rappresenta di per sé un indice di qualità.

16.3 Prescrizione, tracciabilità e riproducibilità

Un protocollo riproducibile deve identificare denominazione e formulazione del prodotto, lotto quando previsto, dose, concentrazione finale, diluente, volume totale, via, sito o tipo di accesso, tempo di somministrazione e sequenza degli eventuali componenti. Deve inoltre registrare i parametri clinici rilevanti e ogni reazione. Questa precisione non rappresenta burocrazia: permette di capire che cosa sia stato realmente somministrato e di confrontare gli esiti fra sedute o pazienti.

La prescrizione deve distinguere chiaramente fra sostituzione di una carenza, uso off-label, protocollo sperimentale e impiego storico-integrativo. In Europa le preparazioni parenterali rientrano nel dominio dei medicinali sterili e delle norme di buona preparazione applicabili al contesto. [28,29] La responsabilità clinica non diminuisce quando il principio attivo è una vitamina o un minerale.

16.4 Una checklist prima di miscelare

Passaggio	Verifica	Domanda decisiva
1. Indicazione	Diagnosi e obiettivo	Quale endpoint misurabile giustifica la via parenterale?
2. Prodotto	Forma sterile destinata alla via scelta	La formulazione è autorizzata/appropriata per questa via?
3. Compatibilità	pH, diluente, stabilità, interazioni	Esistono dati sulla miscela reale e non solo sui componenti separati?
4. Accesso	Periferico, midline o centrale	L'infusato è adatto alla sede terminale del catetere?
5. Quantità	Dose totale e dose cumulativa	La quantità deriva da una fonte valida per questa indicazione?
6. Concentrazione	Quantità per volume finale	La concentrazione è tollerabile e prevista dal prodotto/protocollo?
7. Velocità	Dose o volume per unità di tempo	La velocità modifica il rischio emodinamico, neurologico o infusionale?
8. Monitoraggio	Esami e parametri clinici	Quale evento prevedibile devo riconoscere precocemente?
9. Criterio di arresto	Criterio di interruzione e fine ciclo	Quando il trattamento deve essere sospeso o convertito alla via meno invasiva?

Capitolo 17 — Monitoraggio, cicli terapeutici e integrazione con nutrizione, esercizio e ritmi biologici

Il monitoraggio deve essere coerente con la sostanza e con il problema trattato. Per il ferro contano emocromo, ferritina, saturazione della transferrina e, con determinate formulazioni o cicli ripetuti, fosfato. Per il magnesio contano funzione renale, elettroliti e quadro clinico. Per vitamina D contano 25-idrossivitamina D [25(OH)D], calcio, fosforo e paratormone (PTH) nei contesti appropriati. Per l'ascorbato farmacologico ad alte dosi assumono rilievo glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), funzione renale, storia di litiasi e contesto oncologico. Il monitoraggio universale di decine di esami senza una domanda clinica precisa produce costi e rumore.

Il ciclo terapeutico deve avere un inizio, un obiettivo e un criterio di uscita. Una terapia parenterale può essere intensa e breve per colmare un deficit; quindi lasciare spazio alla via orale (OS, dal latino os, bocca) e alla dieta. In altri casi, a esempio nella nutrizione parenterale, l'apporto continua finché la via enterale non diventa adeguata. L'idea di mantenere una persona indefinitamente dipendente da infusioni senza rivalutazione contraddice il principio di minima invasività.

La medicina integrata acquista significato quando la procedura parenterale viene collocata dentro una strategia più ampia. Il sonno e i ritmi circadiani modulano metabolismo, risposta allo stress e immunità; l'esercizio modifica sensibilità insulinica, massa muscolare e biogenesi mitocondriale; la nutrizione fornisce il substrato quotidiano; il microbiota influenza assorbimento e segnali immunometabolici. La flebo può avere un ruolo importante ma non deve diventare il centro simbolico di un programma che dovrebbe restare organismico.

17.1 Schema di monitoraggio generale

Fase	Valutazioni
Prima	Indicazione, diagnosi, farmaci, allergie, funzione renale/epatica pertinente, esami specifici della molecola, stato di idratazione.
Durante	Parametri vitali quando indicati, sintomi, sede di accesso, velocità, volume, reazioni.
24–72 ore	Eventi tardivi pertinenti, elettroliti o fosfato quando richiesti, tollerabilità.
Fine ciclo	Endpoint clinico e laboratoristico definito in partenza.
Mantenimento	Passaggio alla via meno invasiva capace di mantenere il risultato.

17.2 Monitoraggio specifico per molecola

Sostanza / gruppo	Prima	Durante	Dopo / fine ciclo
Ferro endovenoso	Emocromo, ferritina, saturazione della transferrina (TSAT); fosfato se rischio/cicli ripetuti	Reazioni infusionali e parametri clinici	Emoglobina (Hb) e stato marziale; fosfato nei contesti indicati
Magnesio endovenoso	Magnesio (Mg), funzione renale, potassio (K) e calcio (Ca) quando pertinenti	Sintomi, pressione arteriosa (PA); elettrocardiogramma (ECG) e riflessi nei regimi farmacologici	Magnesio ed elettroliti secondo gravità e durata
Vitamina C endovenosa ad alte dosi	Funzione renale, G6PD, anamnesi litiasi; ferro quando pertinente	Tolleranza, volume, metodo glicemia compatibile	Funzione renale e sintomi nei protocolli ripetuti
Vitamina D intramuscolare	25-idrossivitamina D [25(OH)D]; calcio, fosforo, paratormone (PTH) e funzione renale quando indicati	Generalmente controllo clinico	25(OH)D e metabolismo minerale al tempo appropriato
Vitamina B12 intramuscolare	Vitamina B12, emocromo e causa del deficit; acido metilmalonico (MMA) e omocisteina nei casi selezionati	Tolleranza	Risposta ematologica/neurologica e strategia di mantenimento
Elementi in traccia	Stato clinico, perdite, funzione epato-renale	Dipende dalla durata	Dosaggi selettivi e segni di accumulo nelle terapie prolungate

17.3 Ciclo, rivalutazione e de-escalation

Ogni ciclo dovrebbe terminare con una decisione esplicita: interrompere, ripetere, modificare oppure passare a una via meno invasiva. La de-escalation rappresenta un principio di buona pratica. Se il deficit è corretto e l'assorbimento intestinale è adeguato, il mantenimento orale riduce rischi, costi e dipendenza dalla procedura. Se il trattamento non produce l'endpoint previsto, la risposta corretta non consiste nel prolungarlo automaticamente ma nel rivedere diagnosi, dose, aderenza, cause persistenti e plausibilità del meccanismo.

La medicina integrata possiede un vantaggio quando collega la correzione rapida ottenuta per via parenterale a un programma che affronta alimentazione, digestione e assorbimento, massa muscolare, esercizio, sonno, stress e ritmi circadiani. La flebo può modificare rapidamente un compartimento; la salute di lungo periodo dipende invece dalla capacità dell'organismo di mantenere l'omeostasi senza dipendere indefinitamente dalla procedura.

Conclusioni

Le terapie parenterali con vitamine, minerali e molecole bioattive occupano una zona di confine fra nutrizione clinica, farmacologia e medicina integrata. Alcune applicazioni sono indispensabili e consolidate, altre sono promettenti ma sperimentali, altre ancora appartengono a tradizioni cliniche

che non sono state validate con gli standard contemporanei. L'approccio scientifico non consiste nel respingere ciò che nasce fuori dalla farmacologia classica e neppure nell'accettarlo perché viene usato da molti anni. L'approccio scientifico misura, confronta, verifica e aggiorna.

La via parenterale possiede un potere farmacocinetico particolare: può bypassare l'intestino, aumentare la prevedibilità dell'esposizione e raggiungere concentrazioni non ottenibili per os. Lo stesso potere aumenta la responsabilità. Sterilità, compatibilità, concentrazione, velocità, accesso e monitoraggio entrano a pieno titolo nell'effetto terapeutico. La qualità del trattamento dipende da questi elementi almeno quanto dal nome della sostanza.

Il principio conclusivo del volume è semplice: la medicina integrata non dovrebbe chiedere quale flebo usare ma quale intervento serve davvero a quella persona e perché. Quando la risposta richiede una via parenterale, la procedura deve essere precisa, tracciabile e fondata su una gerarchia delle evidenze. Quando la via orale, la dieta o la correzione dello stile di vita raggiungono lo stesso obiettivo con minore invasività, la soluzione più semplice mantiene spesso il miglior rapporto fra fisiologia, efficacia e sicurezza.

Il termine naturale non descrive il profilo di rischio della via di somministrazione. Una vitamina può essere fisiologica nell'alimentazione e farmacologica quando viene portata a concentrazioni sovrafisiologiche nel plasma. Un minerale essenziale può diventare tossico se la funzione renale non consente di eliminarlo. La qualità della medicina integrata dipende quindi dalla capacità di usare gli stessi principi di farmacologia, asepsi, monitoraggio e verifica che vengono applicati agli altri trattamenti clinici.

Appendici operative

Le appendici raccolgono strumenti pratici per la consultazione e la tracciabilità. Servono a ordinare il lavoro, non a sostituire il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), le linee guida, i protocolli della struttura, la normativa locale o la valutazione clinica individuale.

Appendice A — Checklist prima di una terapia parenterale

Verifica	Domanda operativa	Esito / note
1. Indicazione	Quale problema misurabile richiede la via parenterale e perché la via OS non è sufficiente o adeguata?	
2. Livello di evidenza	L'impiego è consolidato, selettivo, sperimentale o storico per questa specifica indicazione?	
3. Paziente	Sono state considerate funzione renale/epatica, stato cardiovascolare, coagulazione, gravidanza, età e comorbilità pertinenti?	
4. Farmaci e allergie	Esistono terapie concomitanti, precedenti reazioni infusionali o interazioni rilevanti?	
5. Prodotto	La formulazione è sterile, autorizzata per la via prevista e identificata per nome, concentrazione, lotto e scadenza?	
6. Dose e unità	Sono distinti dose totale, concentrazione, volume, forma chimica, elemento/sale e unità di misura?	
7. Diluente e compatibilità	Diluente, pH, osmolarità, stabilità, luce, filtro e compatibilità della miscela sono documentati?	
8. Accesso e via	L'accesso è appropriato alla sostanza, alla durata, al rischio di irritazione/vescicanza e al volume?	
9. Velocità e monitoraggio	Sono definiti tempo/velocità, parametri da osservare, criteri di stop e gestione delle reazioni?	
10. Rivalutazione	È già definito quando verificare efficacia, laboratorio, necessità di ripetere il ciclo o ritorno alla via OS?	

Appendice B — Scheda di tracciabilità della seduta

La scheda va adattata ai requisiti documentali della struttura e alle caratteristiche della terapia utilizzata.

Campo	Registrazione
Identificazione paziente / codice	
Data e ora	
Indicazione e obiettivo della seduta	

Campo	Registrazione
Terapia / protocollo	
Prodotto/i, produttore, lotto, scadenza	
Dose totale e forma chimica	
Concentrazione finale, diluente e volume	
Via e tipo di accesso	
Ora di inizio / fine e velocità effettiva	
Parametri o esami pre-seduta pertinenti	
Monitoraggio durante la somministrazione	
Reazioni / sintomi / sede di accesso	
Interventi effettuati in caso di evento	
Esito immediato e indicazioni post-seduta	
Data prevista di rivalutazione	
Operatore / firma secondo procedura locale	

Appendice C — Matrice rapida di monitoraggio

La matrice mette in evidenza i controlli più rilevanti per le applicazioni trattate. Il monitoraggio deve comunque essere modulato in base a dose, formulazione, indicazione e caratteristiche del paziente.

Terapia	Prima	Durante	Dopo / rivalutazione
Vitamina C EV farmacologica	Funzione renale; G6PD; storia di nefrolitiasi/ossalosi; assetto marziale quando pertinente; metodo POC per glicemia	Tolleranza, accesso, volume/velocità e parametri clinici pertinenti	Funzione renale e obiettivo clinico; rivalutare necessità e frequenza
Ferro EV	Emocromo, ferritina, TSAT; causa della carenza; fosfato nei soggetti a rischio	Reazioni acute, pressione, sintomi e accesso	Risposta ematologica e marziale; fosfato soprattutto dopo FCM/cicli ripetuti
Magnesio parenterale	Mg, funzione renale, K e Ca quando pertinenti; ECG nei contesti a rischio	Pressione, riflessi, frequenza respiratoria/ECG nei regimi farmacologici	Mg ed elettroliti; rivalutare perdite e necessità di mantenimento OS
Tiamina / B12	Definire carenza, causa e urgenza; per B12 considerare quadro neurologico ed ematologico	Reazioni acute e tolleranza alla via	Risposta clinica/laboratoristica e strategia di mantenimento
Vitamina D IM depot	25(OH)D; Ca, P, PTH e funzione renale quando indicati	Tolleranza locale	25(OH)D e metabolismo calcio-fosforo secondo rischio e dose
ALA EV	Indicazione, glicemia/terapia ipoglicemizzante, formulazione	Tolleranza, sintomi e glicemia nei soggetti a rischio	Risposta nell'indicazione studiata; non estendere automaticamente i risultati al wellness
GSH / NAC	Obiettivo, terapia concomitante e contesto redox; per NAC distinguere l'indicazione antidotica	Reazioni e tolleranza; per NAC seguire il protocollo specifico	Endpoint clinico definito; non usare il solo razionale redox come misura di efficacia

Terapia	Prima	Durante	Dopo / rivalutazione
SAMe / mix epatico GSH–vitamina C–SAMe	Definire epatopatia, obiettivo e terapia concomitante; AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina e funzione renale secondo il quadro clinico	Tolleranza, accesso, parametri clinici pertinenti; verificare compatibilità se le sostanze vengono allestite insieme	Rivalutare sintomi e indici epatici coerenti con l'obiettivo; evitare cicli automatici in assenza di risposta documentabile
Oligoelementi	Deficit/perdite, funzione epatica e renale, durata prevista	Tolleranza e correttezza della miscela	Livelli/segni di carenza o accumulo secondo elemento e durata
NAD^+ EV / impieghi sperimentali	Definire finalità, livello di evidenza e criteri di esclusione	Sintomi, frequenza cardiaca, pressione e tolleranza	Registrare esiti misurabili; non ripetere il trattamento in assenza di un beneficio documentabile
Chelazione con EDTA	Indicazione precisa, funzione renale, elettroliti e formulazione chelante	Parametri clinici, accesso e protocollo specifico	Rivalutare indicazione ed esami pertinenti; non trasferire i risultati da un impiego chelante a un altro

Appendice D — Checklist di compatibilità, stabilità e preparazione

Area	Domanda da verificare	Fonte / registrazione
Formulazione	Il prodotto è destinato alla via scelta e la concentrazione della fiala è stata interpretata correttamente?	RCP / scheda tecnica
Diluente	Il diluente e il volume sono compatibili con il prodotto e con il paziente?	RCP / banca dati di compatibilità
Miscela	Esistono dati di compatibilità per i componenti alle concentrazioni effettivamente impiegate?	Fonte tecnica / farmacia
pH e osmolarità	Le caratteristiche finali sono compatibili con la via e l'accesso?	Dati del prodotto / procedura locale
Stabilità	Sono noti tempo massimo tra preparazione e uso, temperatura e condizioni di conservazione?	Dati di stabilità
Luce / materiali	Servono protezione dalla luce, specifici contenitori o linee?	RCP / dati di stabilità
Filtro / linea	È richiesto un filtro o una linea dedicata?	RCP / procedura locale
Asepsi	Preparazione, trasferimenti e connessioni rispettano gli standard per preparazioni sterili?	Procedura validata
Etichetta	Sono riportati paziente, componenti, quantità, volume, via, velocità, ora di preparazione e tempo limite d'impiego dopo la preparazione?	Procedura locale
Accesso	Il dispositivo vascolare è adeguato a durata, sostanza e rischio di danno tissutale?	Valutazione clinica / protocollo
Emergenza	Sono disponibili procedura, personale e mezzi per gestire reazioni acute ed extravasazione?	Protocollo della struttura
Tracciabilità	Lotto, operatore, tempi, dose effettiva, reazioni ed esito sono registrati?	Cartella / scheda seduta

Principio operativo — Ogni seduta deve poter essere ricostruita a posteriori. Indicazione, prodotto, dose, concentrazione, volume, via, accesso, velocità, monitoraggio, eventuali eventi e decisione di rivalutazione devono risultare tracciabili.

Glossario

Voce	Definizione
25(OH)D	25-idrossivitamina D; principale biomarcatore circolante usato per valutare lo stato vitaminico D.
AGA	American Gastroenterological Association; società scientifica gastroenterologica statunitense.
ALA	Acido alfa-lipoico; cofattore mitocondriale e molecola redox.
Asepsi	Insieme delle procedure che riducono il rischio di contaminazione durante preparazione e somministrazione.
ATP	Adenosina trifosfato; principale molecola di trasferimento energetico cellulare.
AUC	Area under the curve; area sotto la curva concentrazione-tempo, indice dell'esposizione complessiva.
B12	Vitamina B12 o cobalamina; vitamina idrosolubile essenziale per emopoiesi, sintesi del DNA e funzione neurologica.
Biodisponibilità	Frazione della dose che raggiunge la circolazione sistemica in forma disponibile.
Bolo	Somministrazione parenterale in un tempo breve; la rapidità di ingresso può aumentare il picco plasmatico e modificare tollerabilità e rischio.
Cmax	Concentrazione plasmatica massima raggiunta dopo una somministrazione.
CVC	Central venous catheter; catetere venoso centrale con punta nel circolo venoso centrale.
Cytophylaxie	Termine storico usato da Delbet per descrivere la protezione o stimolazione delle capacità cellulari, soprattutto fagocitarie.
De-escalation	Riduzione programmata dell'intensità o invasività del trattamento quando l'obiettivo è raggiunto o può essere mantenuto con una strategia meno invasiva.
Depot	Formulazione o deposito tissutale progettato per rilasciare una sostanza progressivamente nel tempo.
DMT1	Divalent metal transporter 1; trasportatore dei metalli divalenti 1, coinvolto nell'assorbimento enterico del ferro ferroso.
DNA	Acido desossiribonucleico; molecola che contiene l'informazione genetica.
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid, acido etilendiamminotetraacetico; agente chelante capace di complessare diversi cationi.
EFNS	European Federation of Neurological Societies; organizzazione scientifica neurologica europea citata nelle linee guida storiche sulla tiamina.
eGFR	Estimated glomerular filtration rate; filtrato glomerulare stimato, indice della funzione renale.
Elettrocardiogramma (ECG)	Elettrocardiogramma; registrazione dell'attività elettrica cardiaca.
Endotossine	Componenti batteriche, soprattutto lipopolisaccaridi dei Gram-negativi, capaci di indurre risposte infiammatorie anche in assenza di batteri vitali.

Voce	Definizione
Endpoint	Esito o parametro definito in anticipo per valutare se un intervento ha raggiunto l'obiettivo previsto.
Epcidina	Ormone epatico che riduce l'esportazione del ferro attraverso la degradazione della ferroportina.
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; società scientifica europea di nutrizione clinica e metabolismo.
EV	Endovenosa; via che introduce la sostanza direttamente nel circolo venoso.
Extravasazione	Fuoriuscita di una soluzione EV dal vaso nei tessuti circostanti.
Farmacocinetica	Studio dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione di una sostanza.
FCM	Ferric carboxymaltose, carbossimaltosio ferrico; complesso di ferro destinato alla somministrazione endovenosa.
FGF23	Fibroblast growth factor 23; ormone fosfaturico prodotto soprattutto dagli osteociti.
G6PD	Glucosio-6-fosfato deidrogenasi; enzima della via dei pentoso-fosfati che contribuisce alla produzione di NADPH.
GPx	Glutatione perossidasi; famiglia di enzimi che usa GSH per ridurre perossidi.
GR	Glutatione reduttasi; enzima che rigenera GSH da GSSG utilizzando NADPH.
GSH	Glutatione ridotto; principale forma ridotta del sistema glutatione.
GSSG	Glutatione disolfuro; forma ossidata del glutatione.
Hb	Emoglobina; proteina eritrocitaria che trasporta ossigeno e parametro centrale nella valutazione dell'anemia.
H_2O_2	Perossido di idrogeno; specie reattiva dell'ossigeno con funzioni di segnalazione e potenziale citotossico.
IgE	Immunoglobulina E; classe anticorpale coinvolta nelle reazioni allergiche immediate classiche.
IM	Intramuscolare; via di somministrazione nel tessuto muscolare.
Infiltrazione	Fuoriuscita accidentale di una soluzione non vescicante dal vaso nei tessuti circostanti.
Infusione	Somministrazione controllata di una soluzione, generalmente EV, durante un intervallo di tempo definito.
mEq	Milliequivalente; unità che esprime la quantità di carica ionica. Per uno ione, mEq = mmol × valore assoluto della valenza.
Midline	Catetere inserito da una vena periferica con punta che rimane nel circolo venoso periferico prossimale.
mM	Millimolare; unità di concentrazione pari a millimoli di soluto per litro di soluzione.
MMA	Acido metilmalonico; biomarcatore utilizzabile in casi selezionati nella valutazione della vitamina B12.

Voce	Definizione
mmol	Millimole; unità di quantità di sostanza pari a un millesimo di mole.
NAC	N-acetylcysteine, N-acetilcisteina; derivato della cisteina, precursore del glutatione e farmaco antidotico per l'intossicazione da paracetamolo.
NADPH	Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto; cofattore che sostiene reazioni biosintetiche e difese antiossidanti.
NAD^+	Nicotinamide adenine dinucleotide, nicotinamide adenina dinucleotide ossidata; coenzima centrale nelle reazioni redox e substrato per diversi enzimi regolatori.
Na^+/K^+-ATPasi	Pompa sodio-potassio; ATPasi di membrana che mantiene i gradienti transmembrana di sodio e potassio.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence; organismo britannico che pubblica linee guida cliniche.
NR	Nicotinamide riboside; precursore della via biosintetica del NAD^+.
NTBI	Non-transferrin-bound iron, ferro non legato alla transferrina; quota circolante che può comparire quando la capacità di legame della transferrina viene superata o quando il ferro è rilasciato rapidamente. Una sua frazione è redox-attiva.
OS	Per os; somministrazione orale.
Osmolalità	Numero di particelle osmoticamente attive per chilogrammo di solvente; non è sinonimo di osmolarità, che è riferita al litro di soluzione.
Osmolarità	Numero di particelle osmoticamente attive per litro di soluzione; influenza la tollerabilità vascolare.
PA	Pressione arteriosa; parametro clinico di monitoraggio emodinamico.
PICC	Peripherally inserted central catheter; catetere centrale inserito da una vena periferica.
PIVC	Peripheral intravenous catheter; catetere venoso periferico corto.
POC	Point-of-care; test o dispositivo diagnostico utilizzato vicino al paziente, a esempio alcuni sistemi per la misurazione della glicemia.
PTH	Parathyroid hormone, paratormone; ormone centrale nell'omeostasi calcio-fosforo.
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; documento regolatorio che definisce indicazioni, posologia, modalità di somministrazione e sicurezza di uno specifico medicinale.
Reazione di Fenton	Reazione redox nella quale Fe^{2+} reagisce con H_2O_2 formando Fe^{3+}, OH^- e radicale ossidrile (•OH). Assume particolare rilievo biologico quando è presente una quota di ferro labile.
Redox	Insieme delle reazioni di ossidoriduzione basate sul trasferimento di elettroni.
ROS	Reactive oxygen species, specie reattive dell'ossigeno.
SAMe / ademetionina	S-adenosil-L-metionina; principale donatore di gruppi metilici. Partecipa alla transmetilazione e, attraverso il metabolismo dell'omocisteina, si collega alla transulfurazione e alla sintesi di cisteina e glutatione.

Voce	Definizione
SC	Sottocutanea; via di somministrazione nel tessuto sottocutaneo.
TACT / TACT2	Trial to Assess Chelation Therapy; studi randomizzati che hanno valutato un regime a base di edetato disodico in pazienti con pregresso infarto miocardico.
Tmax	Tempo necessario per raggiungere la Cmax.
TSAT	Transferrin saturation; saturazione della transferrina, indice della quota di siti della transferrina occupati dal ferro.
UI	Unità internazionali; unità biologica utilizzata per alcune vitamine e altri preparati.
Vescicante	Sostanza che, se extravasata, può causare danno tissutale significativo.

Bibliografia

[1] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. Clinical Nutrition. 2022;41:1357–1424. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015.

[2] Blaauw R, Osland E, Sriram K, et al. Parenteral Provision of Micronutrients to Adult Patients: An Expert Consensus Paper. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43 Suppl 1:S5–S23. doi:10.1002/jpen.1525.

[3] Drug and Therapeutics Bulletin. Intravenous vitamin injections: where is the evidence? Drug Ther Bull. 2023;61(10):151–155. doi:10.1136/dtb.2023.000006.

[4] Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. Ann Intern Med. 2004;140(7):533–537. doi:10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00010.

[5] 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. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:13604–13609.

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

[7] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann Oncol. 2008;19:1969–1974. doi:10.1093/annonc/mdn377.

[8] Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72:139–146. doi:10.1007/s00280-013-2179-9.

[9] Wang F, He MM, Wang ZX, et al. VITALITY Study: high-dose vitamin C plus FOLFOX ± bevacizumab versus FOLFOX ± bevacizumab in metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res. 2022.

[10] Alangari A, Arif J, Al Qureshah F, Alkhodairy F. Clinical benefits and risks of high-dose intravenous vitamin C: a systematic review. J Med Life. 2026;19(1):16–23. doi:10.25122/jml-2025-0176.

[11] Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol. 2010;17:1408–1418. PMID:20642790.

[12] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. NG239. 2024.

[13] Gupta N, Farooqui KJ, Batra CM, Marwaha RK, Mithal A. Treatment of hypovitaminosis D with pharmacologic doses of cholecalciferol, oral versus intramuscular: randomized clinical trial. Clin Endocrinol. 2013;78:56–61. PMID:22882353.

[14] DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:1575–1583. doi:10.1016/j.cgh.2024.03.046.

[15] Ferinject (ferric carboxymaltose) 50 mg iron/mL. Summary of Product Characteristics. Vifor Pharma UK Ltd. Aggiornamento 2 febbraio 2026.

[16] Rosano G, Ezekowitz J, Nemeth E, et al. Evaluating the Risk of Hypophosphatemia with Ferric Carboxymaltose and the Recommended Approaches for Management: A Consensus Statement. J Clin Med. 2025;14:4861. doi:10.3390/jcm14144861.

[17] Venofer (iron sucrose) Injection, USP. Prescribing Information / DailyMed. 20 mg iron/mL. Aggiornamento 2026.

[18] Magnesium Sulfate Injection. Prescribing Information / DailyMed. Formulazioni al 50%. Aggiornamento 2026.

[19] Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004;21:114–121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.

[20] Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012. PMID:22331979.

[21] Ali A, Njike VY, Northrup V, et al. Intravenous micronutrient therapy (Myers' Cocktail) for fibromyalgia: a placebo-controlled pilot study. J Altern Complement Med. 2009;15:247–257. doi:10.1089/acm.2008.0410.

[22] Delbet P. Politique préventive du cancer: cytophylaxie. Paris: Denoël; 1944.

[23] Delbet P, Karajanopoulo. Cytophylaxie. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Tome 161; 1915.

[24] United States Pharmacopeia. General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. USP–NF. 2023.

[25] Davids LM, Van Wyk JC, Khumalo NP. Intravenous glutathione for skin lightening: inadequate safety data. S Afr Med J. 2016;106:782–786. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i8.10878.

[26] Glutathione as a skin-lightening agent and in melasma: a systematic review. International Society of Dermatology. 2024. PMID:39444151.

[27] Mousavi MA, et al. Daily parenteral selenium therapy in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr ESPEN. 2021;41:49–58. PMID:33487307.

[28] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia. General monograph 0520: Parenteral preparations. Current legally effective version consulted 2026.

[29] European Medicines Agency. Sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. EMA/CHMP/CVMP/QWP/366428/2018. First published 2019; updated 2020.

[30] Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. Clinical Nutrition. 2023;42(3):411–430. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.003.

[31] Gorski LA, Ong J, Van Gerpen R, Nickel B, Kokotis K, Hadaway L. Development of an Evidence-Based List of Non-Antineoplastic Vesicants: 2024 Update. J Infus Nurs. 2024;47(5):290–323. doi:10.1097/NAN.0000000000000568.

[32] Hadaway L, Gorski LA. Infiltration and Extravasation Risk with Midline Catheters: A Narrative Literature Review. J Infus Nurs. 2024;47(5):324–346. doi:10.1097/NAN.0000000000000566.

[33] Magnesium Sulfate 50% w/v Solution for Injection/Infusion. Summary of Product Characteristics. Electronic Medicines Compendium; product information consulted 2026.

[34] Bodeker KL, Smith BJ, Berg DJ, et al. A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. Redox Biol. 2024;77:103375. doi:10.1016/j.redox.2024.103375.

[35] Carnib BL, Souza EV, Floresta LRS, et al. Therapeutic applications of alpha-lipoic acid: A review of clinical and preclinical evidence (1998–2024). Biomed Pharmacother. 2025;191:118480. doi:10.1016/j.biopha.2025.118480.

[36] Godic A, Townsend J. Intravenous longevity therapy: a critical review of evidence, mechanisms, and clinical utility. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2026;35(1):39–43. doi:10.15570/actaapa.2026.8.

[37] Pozzessere S. Iron-Induced Hypophosphatemia: A Review of Pathophysiology, Drug Safety, and Pharmacogenomic Perspectives. J Hematol. 2025;14(5):253–256. doi:10.14740/jh2111.

[38] Kennedy NA, et al. A systematic literature review and meta-analysis of the incidence of serious or severe hypersensitivity reactions after administration of ferric derisomaltose or ferric carboxymaltose. Int J Clin Pharm. 2023. doi:10.1007/s11096-023-01548-2.

[39] Berger MM, Shenkin A, Dizdar OS, et al. ESPEN practical short micronutrient guideline. Clinical Nutrition. 2024;43:825–857.

[40] U.S. Food and Drug Administration. ACETADOTE (acetylcysteine) injection, for intravenous use. Prescribing Information. Revised 2024/2025; NDA 021539.

[41] Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. Pharmacol Ther. 2014;141(2):150–159. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.

[42] Grant R, Berg J, Mestayer R, et al. A pilot study investigating changes in the human plasma and urine NAD+ metabolome during a 6 hour intravenous infusion of NAD. Front Aging Neurosci. 2019;11:257. PMID:31572171.

[43] Reyna K, Heinzen G, Patel N, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. Front Aging. 2026;7:1652582. doi:10.3389/fragi.2026.1652582.

[44] Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. JAMA. 2013;309(12):1241–1250. doi:10.1001/jama.2013.2107.

[45] Lamas GA, Anstrom KJ, Navas-Acien A, et al. Edetate disodium-based chelation for patients with a previous myocardial infarction and diabetes: TACT2 randomized clinical trial. JAMA. 2024;332(10):794–803. doi:10.1001/jama.2024.11463.

[46] Baden KER, McClain H, Craig E, Gibson N, Draime JA, Chen AMH. S-Adenosylmethionine (SAMe) for Liver Health: A Systematic Review. Nutrients. 2024;16(21):3668. doi:10.3390/nu16213668.

[47] Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57(5):1097–1109. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.041.

[48] Noureddin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. World J Hepatol. 2020;12(2):46–63. doi:10.4254/wjh.v12.i2.46.

[49] Agenzia Italiana del Farmaco. Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale SAMYR. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 10 marzo 2022. Confezione 400 mg/5 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile, AIC 022865176.

[50] Agenzia Italiana del Farmaco. Modificazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale TATIONIL. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 4 maggio 2006. Confezione 600 mg/4 mL polvere e solvente per soluzione iniettabile, AIC 026185049.

[51] Venofer (iron sucrose) 20 mg iron/mL, solution for injection or concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. Vifor Pharma UK Ltd. electronic Medicines Compendium (emc). Consultato il 25 settembre 2026.

[52] Monofer (ferric derisomaltose) 100 mg/mL solution for injection/infusion. Summary of Product Characteristics. Pharmacosmos UK Ltd. electronic Medicines Compendium (emc). Consultato il 25 settembre 2026.

[53] Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. Pharmaceuticals (Basel). 2018;11(3):82. doi:10.3390/ph11030082.

[54] Pai AB. Iron Oxide Nanoparticle Formulations for Supplementation. Met Ions Life Sci. 2019;19. doi:10.1515/9783110527872-012. PMID:30855107.

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 1.0 – 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.