



# **Nutrizione umana**

**Prof. Edgardo Canducci**  
**aa 2018/19**

## Vitamine. Generalità

Le **vitamine** sono composti organici necessari, in piccola quantità, per l'**accrescimento** e per **garantire** le **funzioni vitali**, che l'organismo umano non è in grado di sintetizzare, tranne rare eccezioni, pertanto devono essere assunte con gli alimenti e, in minima parte, essere sintetizzate dalla flora batterica intestinale.

La scoperta delle vitamine si può far risalire al **1911**, quando Casimir Funk riuscì a isolare dalla pula di riso e dal lievito una sostanza, che in quantità minima riusciva a curare la **polineurite** dei polli e il **beri beri**, malattia che colpiva i marinai che facevano uso quasi esclusivamente di riso brillato.

Essendo tale composto dotato di proprietà basiche il Funk conio il termine **vitamina** per indicare una **amina essenziale** per la **vita**.



## Vitamine. Classificazione

Successivamente sono state scoperte tante altre molecole con proprietà biologiche analoghe a quella che Funk aveva chiamato **vitamina**, pur non contenendo gruppi aminici nelle molecole, sono state definite - per analoga funzione - **vitamine**.

Le **vitamine** fino ad ora note sono contenute nelle cellule **animali**, nella maggior parte di quelle **vegetali** e in alcuni **microrganismi**.

Non avendo una struttura chimica e proprietà biologiche comuni non è possibile formulare una **classificazione razionale** delle vitamine, pertanto sono suddivise in due grandi gruppi a seconda della loro solubilità: **vitamine liposolubili** e **vitamine idrosolubili**.



# Vitamine. Classificazione

## Vitamine

### liposolubili

retinolo  
calciferolo  
tocoferoli  
menadione

vitamina A  
vitamina D  
vitamina E  
vitamina K

### idrosolubili

tiamina  
riboflavina  
niacina  
piridossina  
folati  
cobalamine  
biotina  
acido pantotenico  
**vitamina C**

vitamina B<sub>1</sub>  
vitamina B<sub>2</sub>  
vitamina PP  
vitamina B<sub>6</sub>  
  
vitamina B<sub>12</sub>  
vitamina H



# Vitamine. Complesso B

Le **vitamine** del **complesso B** sono raggruppate per:

- **origine:** sono sintetizzate nel regno vegetale, dalle più semplici tallofite alle più elevate spermatofite;
- **diffusione:** si trovano in tutti gli organismi viventi, sia pure in concentrazione molto variabile;
- **importanza:** sono indispensabili per processi biochimici fondamentali (coenzimi);
- **composizione elementare:** tranne l'inositolo contengono uno o più atomi di azoto nella molecola;
- **stabilità:** sono tutte **termostabili**, tranne la **tiamina** che è, tuttavia, distrutta solo dopo prolungata esposizione ad elevate temperature (120°C).





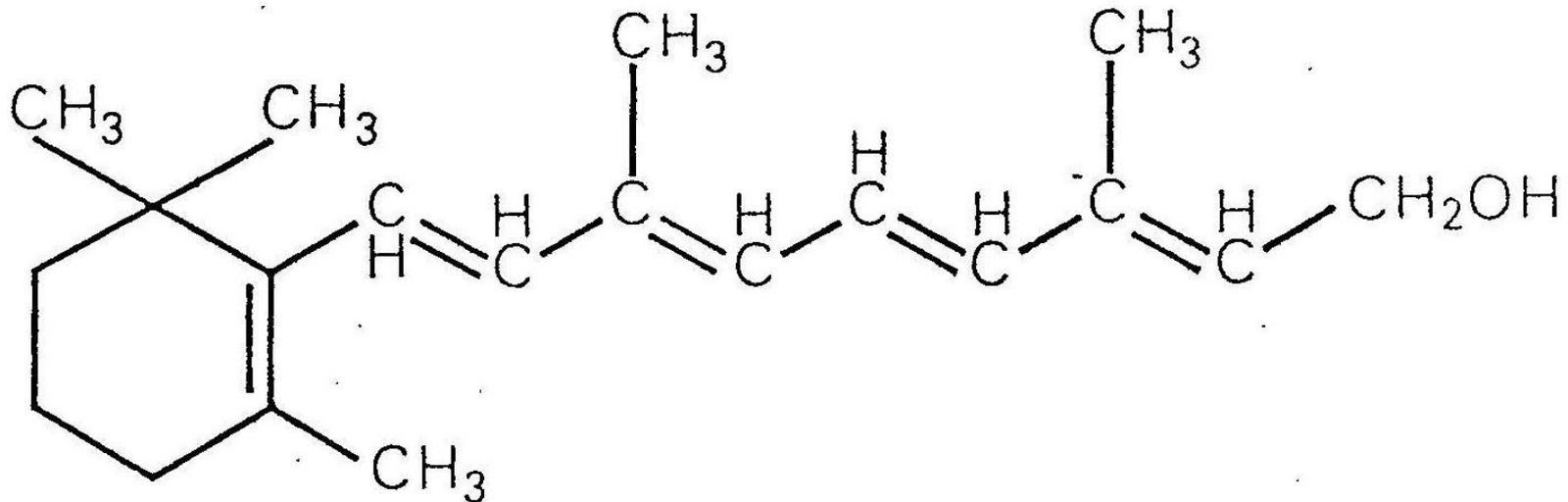
# Retinolo

*aa 2018/19*

## Retinolo. Cenni chimici

Il **retinolo** è un **alcol superiore**, che si trova in natura prevalentemente in forma esterificata, la cui struttura fu scoperta da Karrer nel 1931.

È costituito da un anello  **$\beta$ -iononico** e da una catena laterale contenente una serie di **doppi legami coniugati**.



# Retinolo. Struttura chimica

Le forme biologicamente attive della vitamina A sono:

- *retinolo*;
- *retinaldeide*;
- *acido retinoico*.

Il *retinolo* come tale si trova negli *alimenti* di *origine animale*, mentre in quelli di *origine vegetale* si trovano i *carotenoidi*, suoi *precursori*.

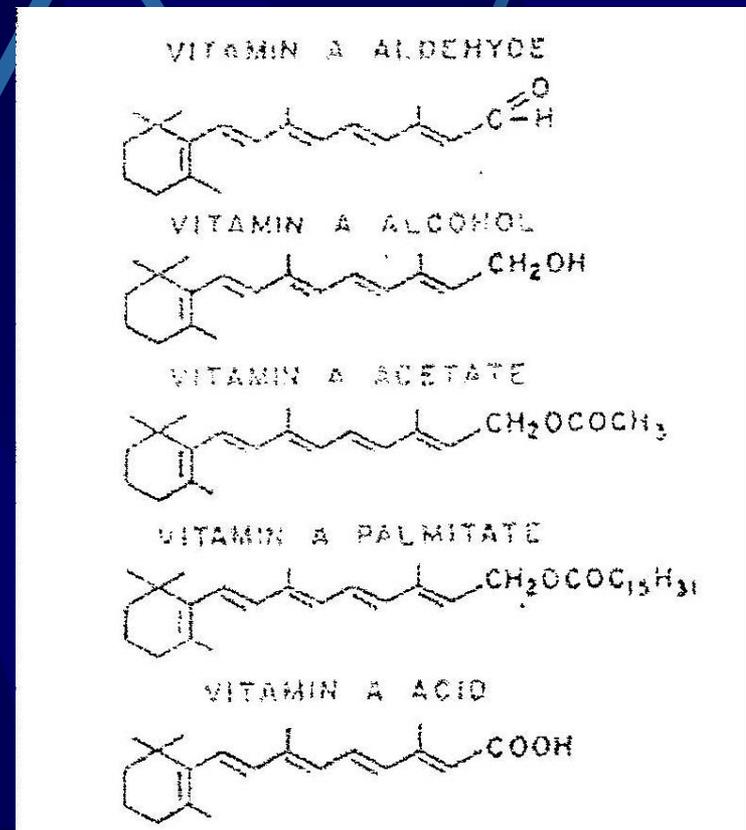


# Retinolo. Cenni chimici

Le forme biologicamente attive della vitamina A sono:

- **retinolo**;
- **retinaldeide**;
- **acido retinoico**.

Il **retinolo** come tale si trova negli **alimenti di origine animale**, mentre in quelli di **origine vegetale** si trovano i **carotenoidi**, suoi **precursori**.



## Retinolo. Carotenoidi

I **carotenoidi** attualmente identificati sono circa **600**, quelli con attività provitaminica sono:  **$\alpha$ -**,  **$\beta$ -**,  **$\gamma$ -carotene** e  **$\beta$ -criptoxantina**.

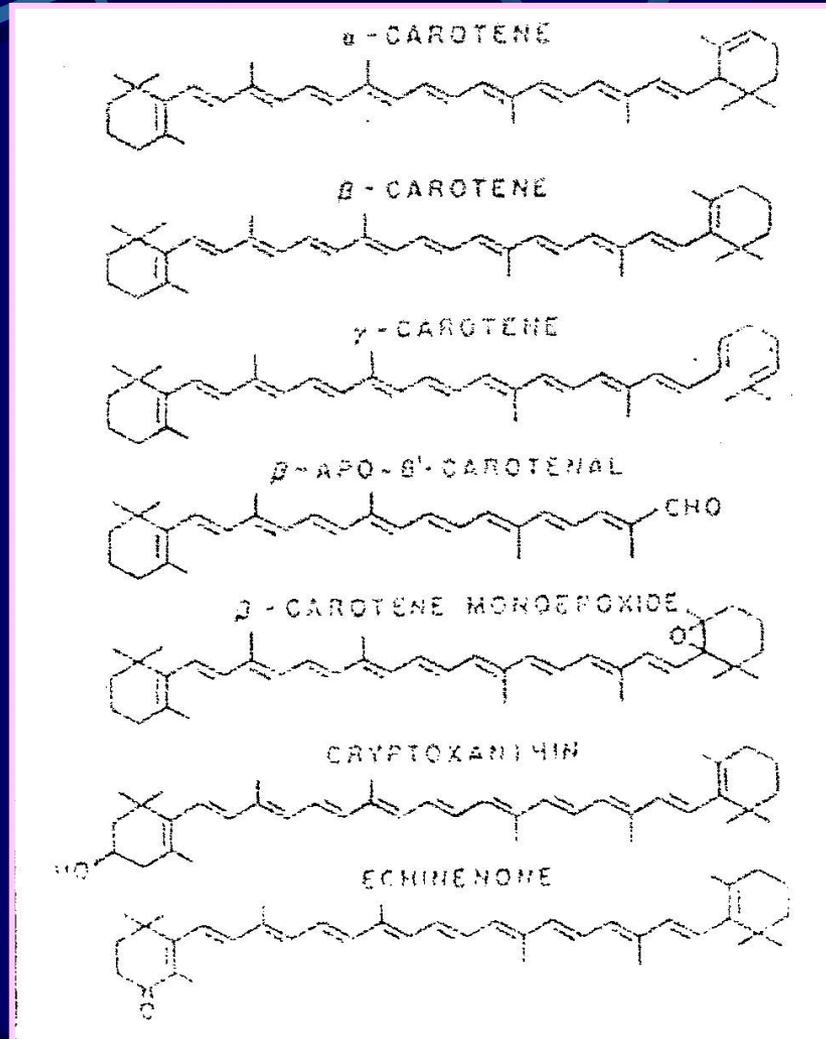
Altri **carotenoidi** presenti negli alimenti, ma privi di attività provitaminica, sono: **licopene**, **zeaxantina**, **luteina** e **cantaxantina**.

A livello della **mucosa intestinale** la maggior parte dei **caroteni** sono trasformati, per azione di una **15,15'-carotene-diossigenasi**, in **retinaldeide**, che può essere poi ridotta a **retinolo**.

Teoricamente da ogni molecola di  **$\beta$ -carotene** se ne possono formare due di **retinolo**, in pratica se ne assorbe circa **1/3** e meno della metà è utilizzata, per cui da **1  $\mu$ g** di  **$\beta$ -carotene** si otterranno **0,167  $\mu$ g** di **retinolo**.



# Retinolo. Formule di struttura dei carotenoidi.



## Retinolo. Assorbimento e trasporto.

Gli esteri del retinolo sono *idrolizzati* dalle *lipasi* (*carbossilistere-lipasi pancreatiche* e *retinil-estere-idrolasi enteriche*).

Non più del **75%** del **retinolo** ingerito è **assorbito** per **diffusione facilitata**, a **concentrazioni fisiologiche** e per **diffusione passiva**, a **concentrazioni elevate**.

L'**assorbimento** è influenzato dalla **quantità**, dalla **qualità** dei **lipidi** della dieta e dalla presenza di **acidi biliari**.

Negli **enterociti** il **retinolo** è esterificato ed entra nei **chilomicroni**, che attraverso il **circolo linfatico** raggiungono il fegato, che contiene dal 50% all'80% del retinolo dell'organismo.

Il **retinolo epatico** può essere riversato nel **circolo ematico**, dove è trasportato come **retinolo-BP** associato alla **transtiretina** (pre-albumina) ai **tessuti**; la concentrazione ematica di retinolo è pari a **40-80 µg/100ml**.



## Retinolo. Ruolo biologico

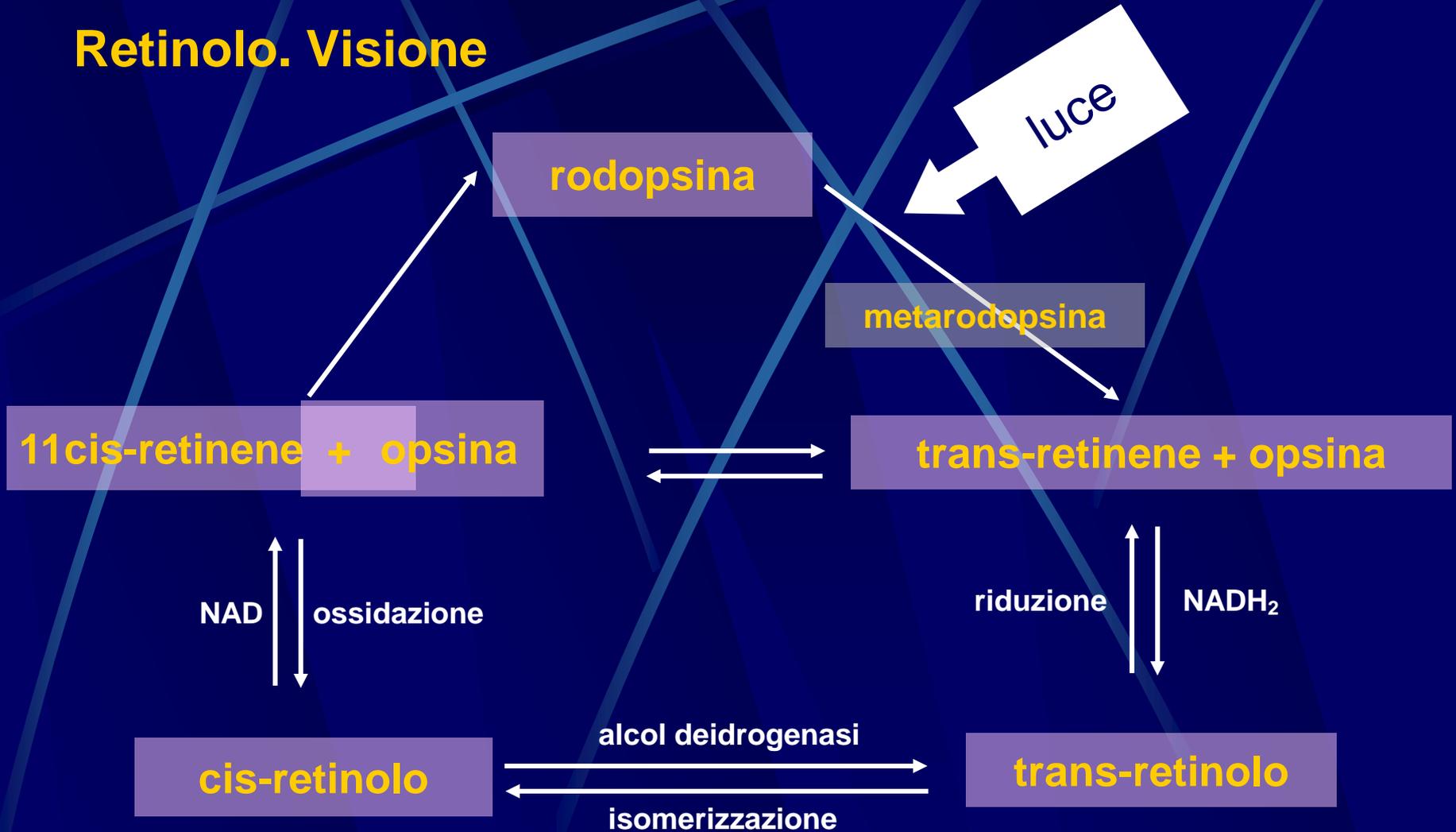
Il retinolo è **trasportato** sotto forma di retinolo, **immagazzinato** o **depositato** come retinil estere ed è essenziale per la:

- **visione** (retinaldeide);
- **differenziazione epiteliale** (acido retinoico);
- **riproduzione** (retinolo);
- **secrezione di muco**.

Il **retinolo** svolge un'azione specifica nel processo della **visione**: la **retina** umana ha due distinti sistemi di fotorecettori contenuti nei **bastoncelli**, sensibili alla luce scotopica o crepuscolare e nei **coni**, sensibili alla luce fotopica; entrambi i sistemi contengono lo stesso **gruppo cromoforo**, il **retinolo**.



# Retinolo. Visione



## Retinolo. Carenza

La carenza di retinolo provoca:

- **metaplasia squamosa** delle cellule epiteliali, con comparsa iniziale di **ipercheratosi follicolare** (corneificazione a livello dei follicoli piliferi), a cui segue **frinoderma** (pelle di rospo) con perdita di cute sotto forma di grosse scaglie;
- **corneificazione** delle **mucose bronchiolari** (xerosi), che facilita l'impianto di **bronchioliti**;
- **corneificazione dell'epitelio** del **bacinetto renale** con conseguenti **pieliti** e/o **cistopieliti**;
- **xeroftalmia**, **xerosi congiuntivale** e **corneale**, caratterizzata da secchezza, ispessimento, pigmentazione e perdita di lucentezza, con formazione di macchie grigio-biancastre (macchie di Bitot);



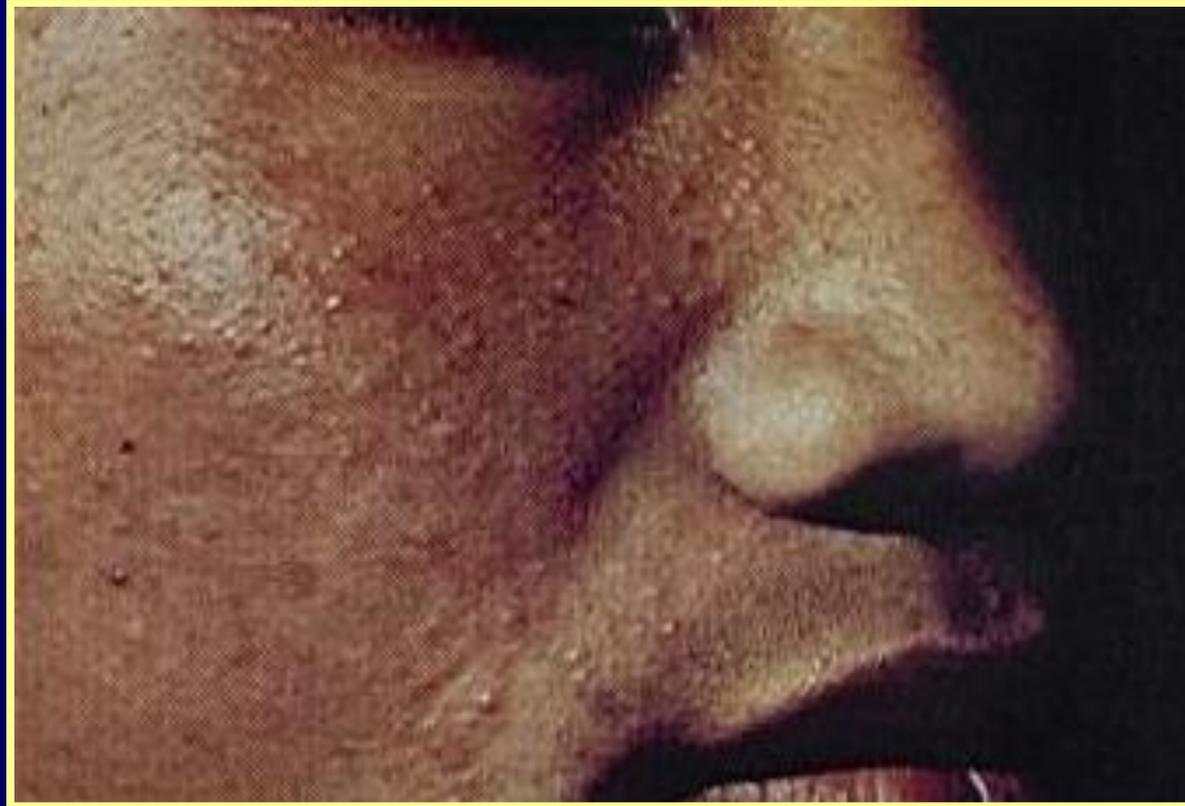
# Retinolo. Carenza

La carenza di retinolo provoca:

- ***cheratomalacia, necrosi colliquativa*** della cornea, con comparsa di un'ulcera che può evolvere fino a distruggere la cornea stessa con protrusione e prollasso ***dell'iride*** e del ***cristallino***;
- ***emeralopia*** o ***nictalpia*** o ***cecità crepuscolare***, dovuta alla diminuzione della concentrazione di ***rodopsina*** nei ***bastoncelli***.



## Retinolo. Ipercheratosi follicolare



## Retinolo. Xerosi corneale, cheratomalacia.



## Retinolo. Tossicità

Dosi elevate di **retinolo** (oltre 300 mg) provocano **intossicazione acuta** caratterizzata da: **nausea, vomito, emicrania, disturbi visivi e perdita di coordinazione del movimento**, sintomi che con un'assunzione adeguata di retinolo scompaiano in breve tempo.

Dosi elevate di retinolo (6÷12 mg) per anni provocano la comparsa di una **sindrome cronica** con: **perdita di capelli, inappetenza, anemia, dolori muscolari e sintomi neurologici**.

Dosi elevate di **carotenoidi** provocano una alterazione della **pigmentazione della cute** (colorazione giallo-arancio).



## Retinolo. Alimenti apportatori

Il retinolo è contenuto negli alimenti di origine animale e in particolare: ***carni, frattaglie, alcuni pesci, uova, latte, formaggi, burro.***

I carotenoidi si trovano negli alimenti di origine vegetale e in particolare:

- ***negli ortaggi di colore giallo arancio quali carote, zucche, peperoni;***
- ***nelle verdure a foglia verde come spinaci;***
- ***in alcune frutta quali albicocche, meloni, pesche gialle, pompelmo rosa e papaia.***

I carotenoidi sono tuttavia presenti anche in alimenti di origine animale quali ***uova*** e ***latte*** e derivati.



## Retinolo. Razione consigliata

I livelli di assunzione raccomandati di **vitamina A** sono indicati come **retinolo equivalenti (RE)**.

1 RE = 1  $\mu\text{g}$  retinolo = 6  $\mu\text{g}$   $\beta$ -carotene = 12  $\mu\text{g}$  altri caroteni = 3,33 UI

1 UI = 0,3  $\mu\text{g}$  retinolo = 1,8  $\mu\text{g}$   $\beta$ -carotene = 3,6 altri caroteni

I livelli di assunzione consigliati sono:

- 700 RE per l'uomo;
- 600 RE per la donna;
- 700 RE per la gestante;
- 1000 RE per la nutrice.





# Calciferolo

*aa 2018/19*

## Calciferolo. Cenni chimici

Con il termine *vitamina D* si intendono tutti i composti che presentano l'attività biologica del *calciferolo* e sono caratterizzati dall'essere dei derivati del *ciclopentanoperidrofenantrene*.

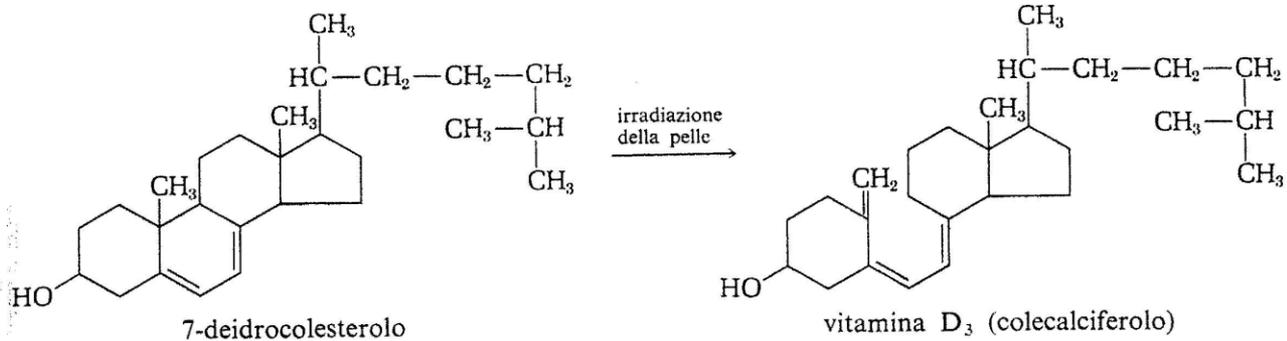
Il *calciferolo* (vitamina D<sub>3</sub>) è la forma naturalmente presente nei mammiferi, mentre l'*ergocalciferolo* (vitamina D<sub>2</sub>) si forma in seguito all'esposizione alla luce ultravioletta dell'*ergosterolo*.

Sia l'*ergocalciferolo* sia il *calciferolo* sono forme *inattive* della vitamina è pertanto necessaria un'attivazione che avviene nel *fegato* e nei *reni*.

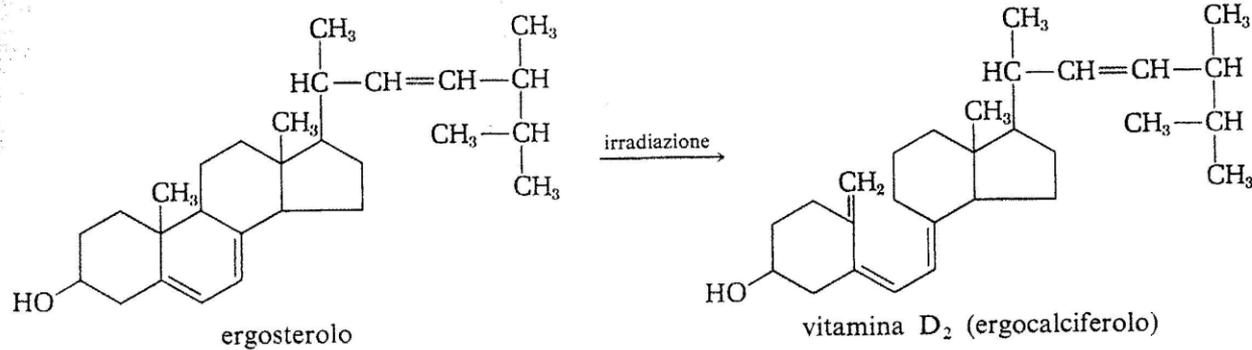


# Calciferolo.

Formazione della vitamina D<sub>3</sub>  
negli animali.



Formazione della vitamina D<sub>2</sub>  
dall'ergosterolo.



## Calciferolo. Assorbimento e sintesi

Il **calciferolo** è **assorbito** a livello **intestinale** con le stesse modalità del **lipidi**: entra quindi a far parte delle **micelle** (che si formano per combinazione dei sali biliari con i prodotti derivanti dall'idrolisi dei lipidi).

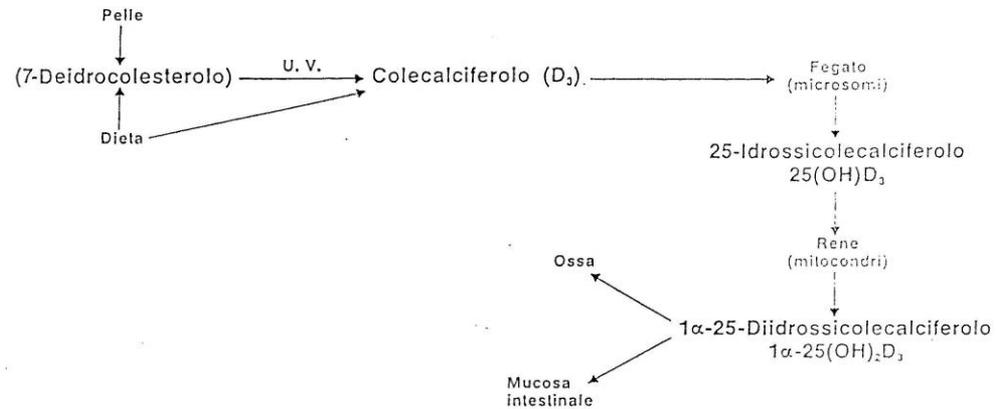
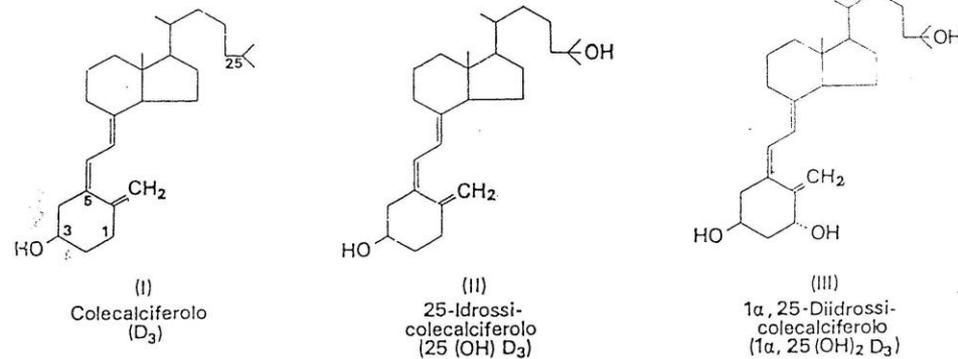
Il **calciferolo** è assorbito per **diffusione passiva** negli **enterociti** e successivamente **incorporato** nei **chilomicroni** e immesso in circolo attraverso i **vasi linfatici mesenterici**.

La concentrazione di **calciferolo** nel fegato non è elevata.

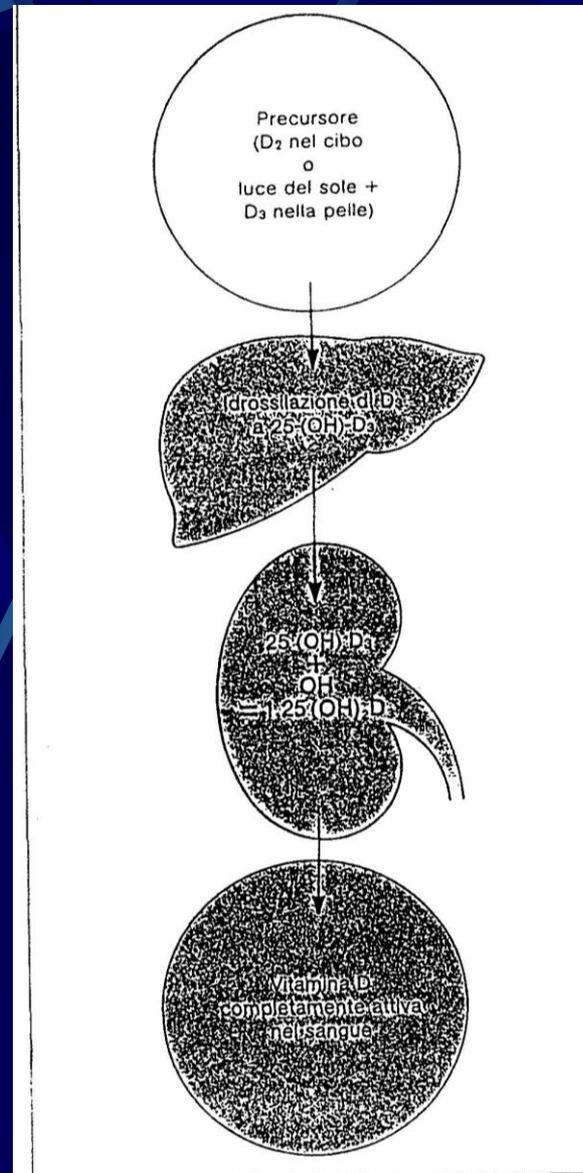
La quantità di **calciferolo** proveniente dagli alimenti è tuttavia estremamente ridotta, poiché la maggior parte è **sintetizzata** a livello **cutaneo** per azione della luce ultravioletta.



# Calciferolo.



# Calciferolo.



## Calciferolo. Funzioni metaboliche

Il **calciferolo** è essenziale per il mantenimento dell'**omeostasi** del **calcio** e del **fosfato**.

La forma metabolicamente attiva è l'**1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>-coleciferolo** che agisce favorendo:

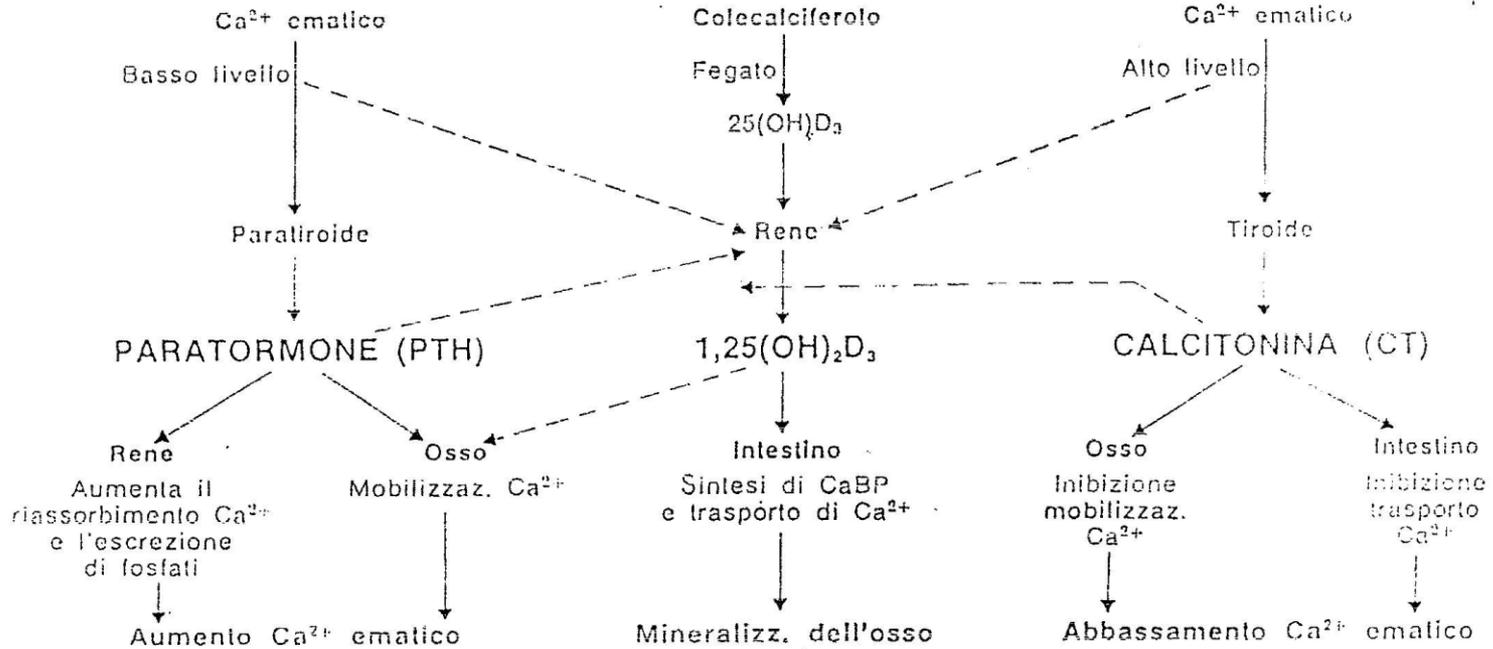
- l'**assorbimento** del **calcio** a livello **intestinale**;
- il **riassorbimento** del **calcio** e del fosforo nel **tubulo contorto prossimale**;
- la **deposizione** del **calcio** a livello del **tessuto osseo**.

Il calciferolo agisce con un meccanismo d'azione **ormonosimile** in quanto:

- è **sintetizzato** a livello dell'organismo;
- agisce su un organo **bersaglio**;
- ha una struttura che ricorda gli **ormoni steroidei**.



# Calciferolo.



Correlazioni tra 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, paratormone e calcitonina nella omeostasi del calcio nell'organismo.



## Calciferolo. Assorbimento del calcio intestinale

L'  **$1\alpha,25-(OH)_2$ -coleciferolo** stimola la sintesi della **CaBP** nell'organo bersaglio (enterociti), intervenendo a livello della **trascrizione del DNA** intestinale che codifica per la proteina e della **RNA polimerasi** plasmatica.

L'uso dell'**actinomicina D** e di  **$\alpha$ -amanitina** inibitori rispettivamente della **trascrizione** e della **RNA polimerasi** confermano questa azione.

In questo modo è sintetizzato nuovo **RNA** che favorisce la sintesi di **CaBP** necessaria per favorire l'assorbimento del calcio.

È oramai certo che in tale processo è implicato l'**AMP-ciclico**, il quale aumenta nei tessuti per azione della vitamina D attiva.



# Calciferolo. Carenza

I segni precoci di **carenza** di **calciferolo** sono:

- **riduzione** sierica di **calcio** e **fosforo**;
- **iperparatiroidismo secondario** e aumento della **fosfatasi alcalina nel siero**.

Segni più tardivi sono:

- **inadeguata mineralizzazione** dello **scheletro** (**rachitismo** nei bambini, **osteomalacia** negli adulti);
- **debolezza muscolare**;
- **dolori addominali**.



## Calciferolo. Carenza

Il **rachitismo** compare nei bambini tra i **4** e i **24 mesi** di età e consiste fondamentalmente in una **inadeguata mineralizzazione** dell'**osso** in crescita, che comporta deformazioni dello scheletro.

Nei primi mesi di vita la sintomatologia riguarda essenzialmente il **cranio** con:

- **rammollimento** nelle regioni **occipitali**, **temporali** e **parietali**;
- **ritardo** nella **chiusura** della **fontanella anteriore** (diventa patologico dopo il quindicesimo mese di vita);
- **rosario rachitico** (tra il sesto e il dodicesimo mese) ipertrofia delle giunzioni **condro-costali**;
- **ipertrofia** delle **cartilagini** (nei bambini più grandi) con nodosità specialmente ai **polsi** e alle **caviglie**;
- **incurvamento** delle **ossa lunghe** degli **arti inferiori** e **ginocchio valgo**.



# Calciferolo. Carenza



## Calciferolo. Carenza

L'**osteomalacia** si manifesta negli adulti con:

- **debolezza muscolare**;
- **dolori** a livello del **tratto dorso-lombare** della **colonna vertebrale**, della **cintura pelvica** e delle **cosce**;
- **andatura insicura** e **fragilità ossea**, specialmente della spina dorsale, spalle, costole e bacino;
- **densità ossea** estremamente **bassa** e presenza di **pseudo-fratture**, specialmente alla **spina dorsale**, **femore** ed omero (rilevabili all'esame radiografico);
- aumentato rischio di **fratture** soprattutto al **bacino** e ai **polsi**.



## Calciferolo. Tossicità

L'*ipervitaminosi D* determina un aumentato assorbimento intestinale e riassorbimento osseo del calcio, *ipercalcemia*, con concomitante diminuzione del *PTH sierico* e infine perdita dell'*omeostasi calcica* con conseguente:

- *nausea, vomito* e *diarrea*;
- *ipercalcemia* e *ipercalciuria*;
- *nefrocalcinosi, cardiocalcinosi* e *calcificazione* dei *tessuti molli*.

L'eccessiva assunzione di *calciferolo* con la *dieta* è estremamente improbabile, tenuto conto della ridotta quantità di vitamina negli alimenti; così come non si conoscono casi di *ipervitaminosi* dovuta ad *eccessiva esposizione al sole*.

È invece possibile un'*intossicazione* in seguito a *somministrazione* di *calciferolo* a scopo *terapeutico*.



## Calciferolo. Alimenti apportatori

Gli *alimenti* più ricchi di *calciferolo* sono:

- *fegato*, *oli* di *pesce*, alcuni *pesci marini* (aringa, salmone, sardina);
- quantità minori sono presenti nelle *uova*, nel *burro* e nel *latte*.

Va tuttavia sottolineato come la massima parte di calciferolo (la quasi totalità) sia sintetizzata a livello *cutaneo*, per cui è raccomandabile una adeguata esposizione al sole, soprattutto per gli *anziani*.



## Calciferolo. Razione consigliata

In condizioni normali l'esposizione alla luce solare è sufficiente per soddisfare i bisogni di **calciferolo** dell'organismo, tuttavia soprattutto per **sicurezza** si consigliano:

- lattanti **10  $\mu\text{g}$** ;
- bambini 1÷3 anni **15  $\mu\text{g}$** ;
- bambini 4÷10 anni **15  $\mu\text{g}$** ;
- ragazze e ragazzi 11÷17 anni **15  $\mu\text{g}$** ;
- adulti **15  $\mu\text{g}$** ;
- anziani (> 75 anni) **20  $\mu\text{g}$** ;
- gestante **15  $\mu\text{g}$** ;
- nutrice **15  $\mu\text{g}$** .

1 UI = **0,025  $\mu\text{g}$**  di calciferolo

1  $\mu\text{g}$  di calciferolo = **40 UI** di vit. D





# Tocoferolo

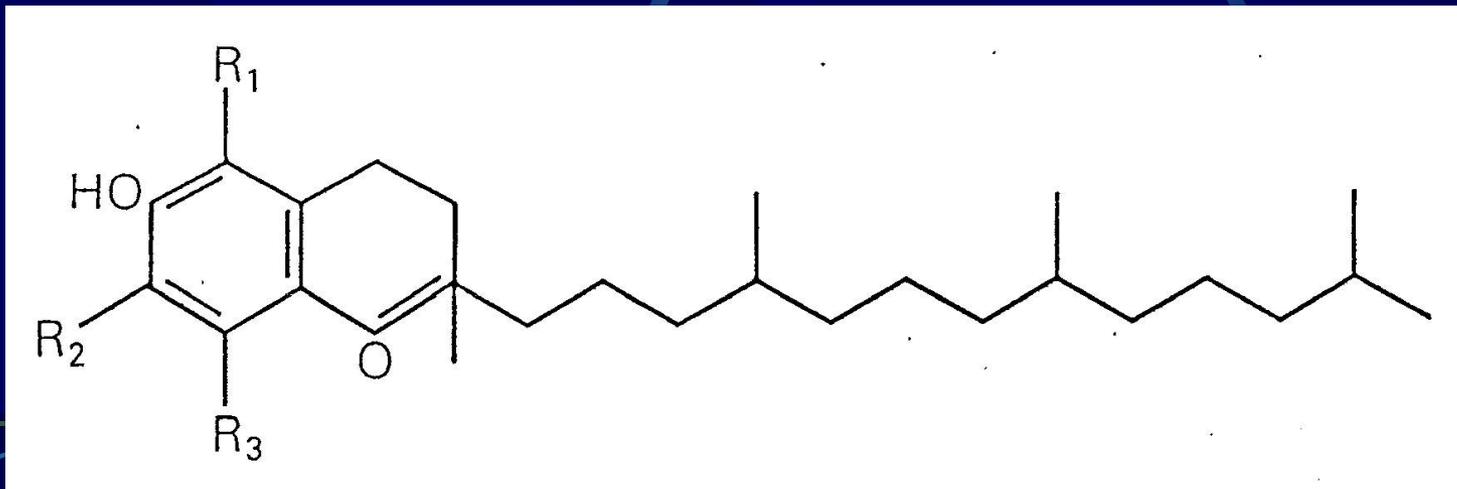
*aa 2018/19*

# Tocoferolo. Generalità

In natura esistono otto composti strettamente affini tra loro, dal punto di vista chimico, denominati **tocoferoli**, che differiscono per il **numero** e la **posizione** dei **metili** sostituiti.

L' **$\alpha$ -tocoferolo** possiede la massima **attività biologica** e ad esso ci si riferisce per valutare l'attività degli altri **tocoferoli  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocoferolo**, ecc.

Dal punto di vista strutturale i **tocoferoli** si possono considerare derivati del **cromano** o meglio del **tocolo** (6-idrossi-cromano), avente in posizione 2 un **gruppo metilico** e una **catena laterale alifatica a 16 atomi di carbonio (fitolo)**.



## Tocoferolo. Assorbimento

L'**assorbimento** del **tocoferolo** avviene prevalentemente nella parte mediale dell'**intestino tenue** per **diffusione passiva**.

Come per tutte le vitamine liposolubili l'assorbimento dipende da una adeguata **emulsione** e **solubilizzazione micellare**.

Le forme esterificate sono **idrolizzate** probabilmente da una **esterasi** della **mucosa duodenale** e la forma alcolica così ottenuta è assorbita.

L'**efficienza** di **assorbimento** è **bassa** e variabile (**20÷60%**) e diminuisce all'aumentare dell'apporto.



## Tocoferolo. Trasporto

Una volta assorbito il tocoferolo passa nella **circolazione linfatica** associato ai **chilomicroni** (45%); si concentra nei **chilomicroni remnants** che lo rilasciano al **fegato** (principale organo di deposito), qui viene incorporato nelle **VLDL** nascenti (11%), dalle quali passa poi alle **LDL** (65%) e alle **HDL** (24%).

Il trasporto dei **tocoferoli** mediante le lipoproteine ha diverse implicazioni:

- gli **acidi grassi polinsaturi** sono protetti dall'attacco dei **radicali liberi**;
- la **concentrazione** plasmatica di **tocoferoli** dipende non solo dall'apporto alimentare ma varia anche in funzione della concentrazione di **lipoproteine**.

Il **tocoferolo** è presente anche negli **eritrociti** dove si concentra specialmente nelle **membrane** (15÷25% della concentrazione plasmatica).



## Tocoferolo. Passaggio ai tessuti

Le **lipoproteine** effettuano il trasporto dei **tocoferoli** ai diversi **tessuti**, tra cui **fegato, polmoni, cuore, muscoli** e **tessuto adiposo**.

I meccanismi di trasferimento della vitamina dalle lipoproteine ai tessuti si pensa siano gli stessi utilizzati per il trasferimento dei lipidi.

Il **tessuto adiposo** differisce dagli altri tessuti per assumere in **continuazione tocoferoli** dal **sangue**, negli **obesi** il tessuto adiposo richiama tocoferoli dagli **altri tessuti**.

Durante l'**esercizio fisico** intenso si verifica un significativo incremento dei **livelli circolanti** di **tocoferolo** (**10÷20%**), probabilmente per **mobilizzazione** dal tessuto adiposo durante la **lipolisi**.

Una volta nelle **cellule** i tocoferoli si concentrano specialmente nelle strutture che contengono fosfolipidi di membrana, come **mitocondri, microsomi** e **membrane plasmatiche**.

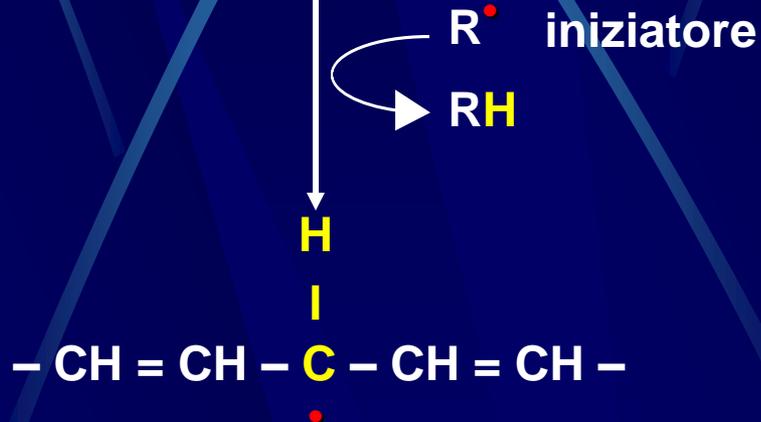


# Tocoferolo. Perossidazione degli acidi grassi

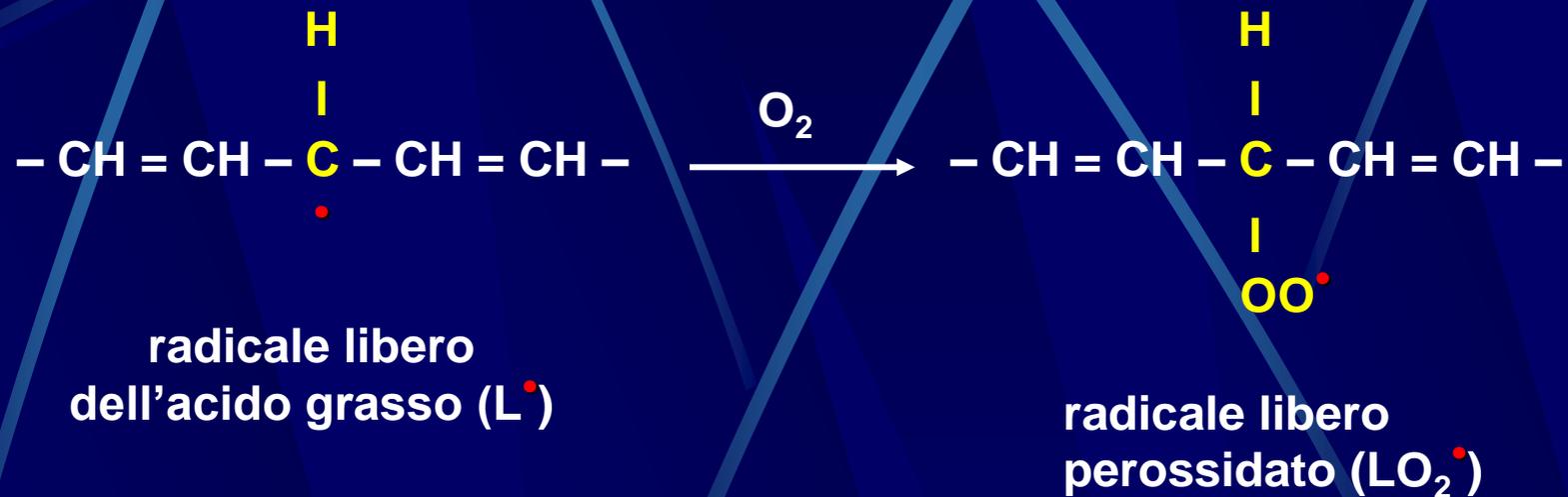
acido grasso (LH)



radicale libero  
dell'acido grasso ( $\text{L}^\bullet$ )

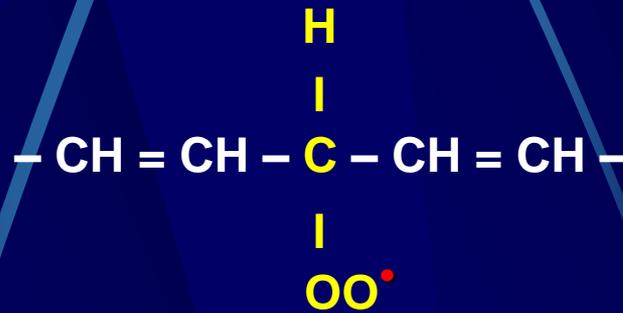


# Tocoferolo. Reazione del radicale libero con l'ossigeno



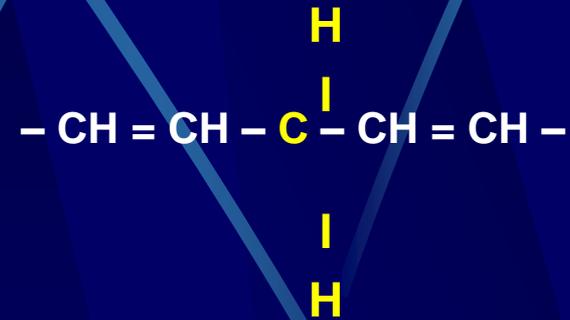
# Tocoferolo. Propagazione

radicale libero perossidato ( $\text{LO}_2^\bullet$ )

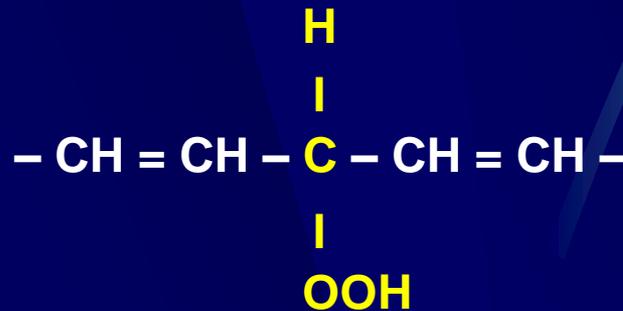


+

acido grasso (LH)



↓



+

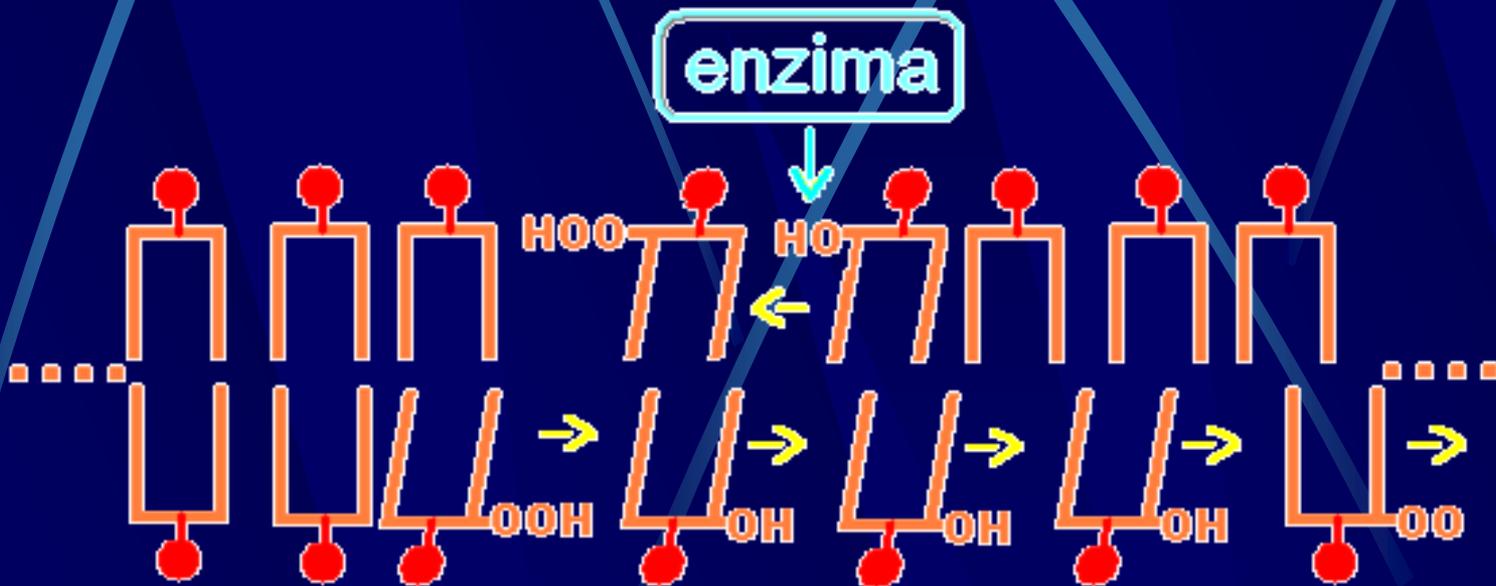


idroperossido ( $\text{LOOH}$ )

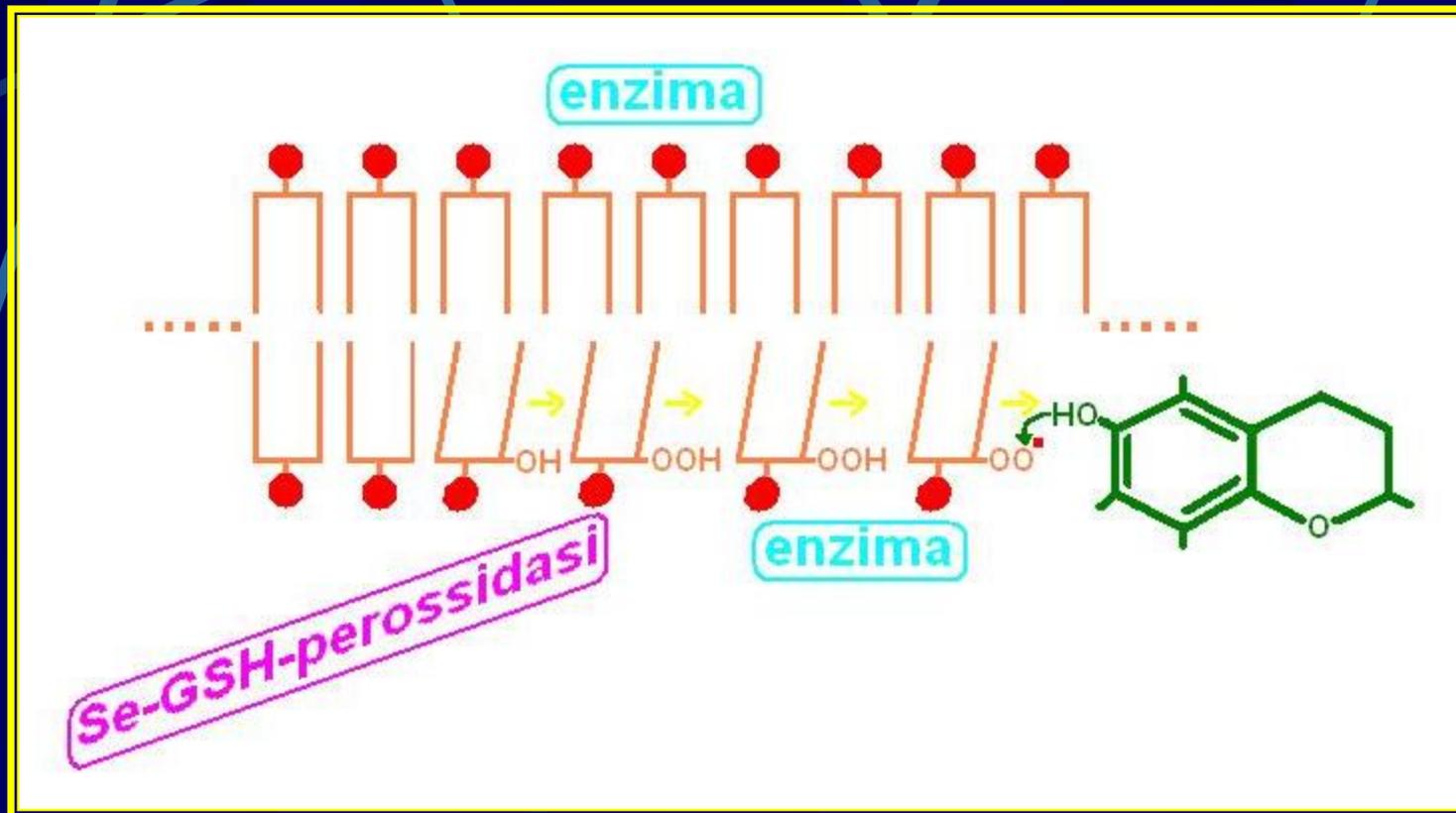
radicale libero  
dell'acido grasso ( $\text{L}^\bullet$ )



# Tocoferolo. Perossidazione di membrana



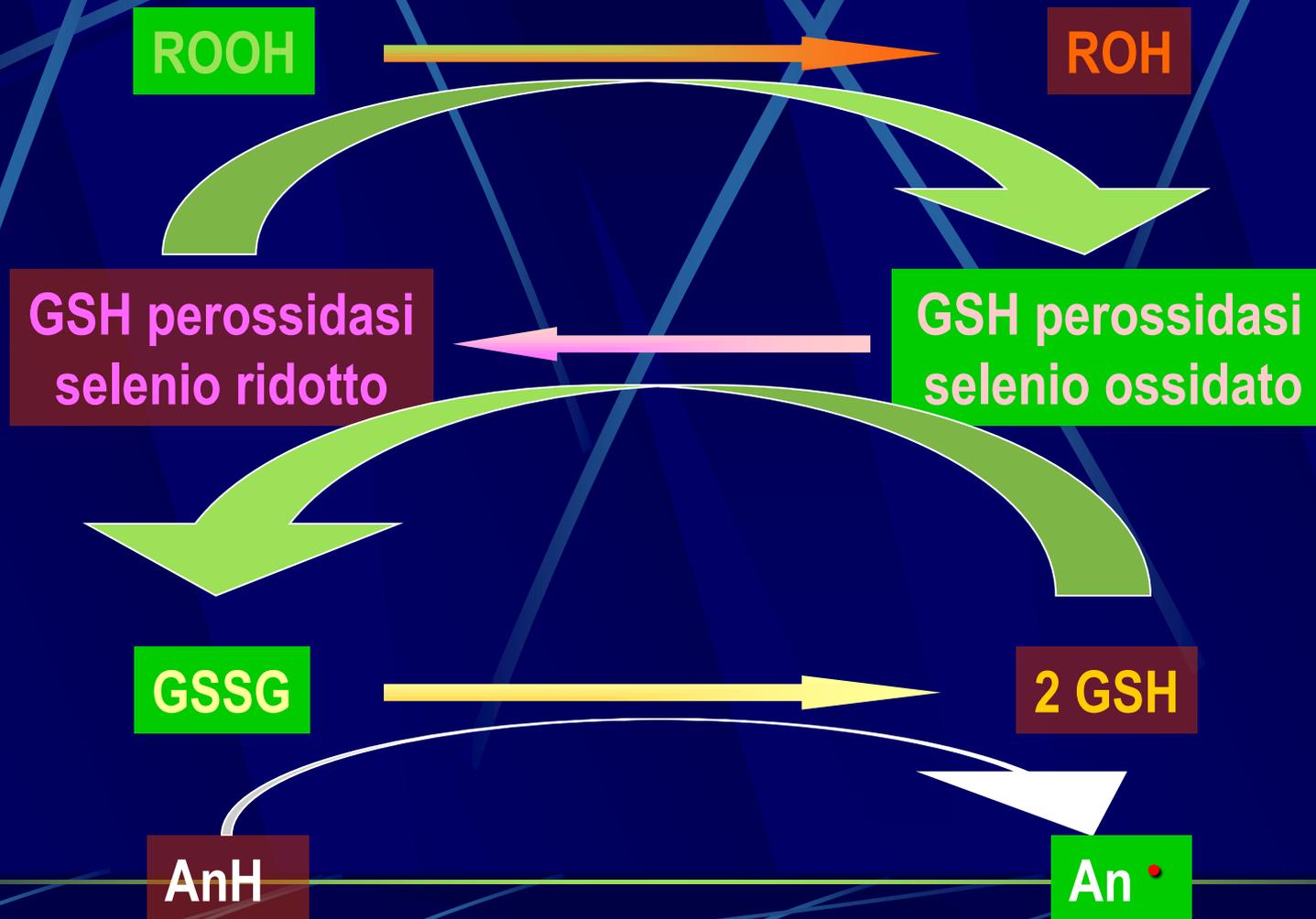
# Tocoferolo. Perossidazione di membrana



# Tocoferolo. Perossidazione di membrana



# Tocoferolo. Perossidazione di membrana



## Tocoferolo. Carenza

La **carenza** di tocoferoli nell'uomo in condizioni normali è **rarissima**.

È molto difficile indurre un deficit di vitamina nell'adulto, sia per la diffusione negli alimenti, sia per le riserve nell'organismo.

È stata osservata una **deficienza primitiva** e **spontanea** solo nei **neonati prematuri**, dovuta a scarse riserve tissutali conseguenti al modesto **passaggio trans-placentare** di tocoferolo, la carenza può essere anche conseguenza dell'uso di latte artificiale ricco di PUFA.

La **carenza** di tocoferoli può provocare la comparsa di una sindrome **neurodegenerativa** che comprende una **neuropatia periferica** associata a **miopatia necrotizzante**, **atassia cerebrale** con **oftalmoplegia** e **retinopatia pigmentata**.



## Tocoferolo. Tossicità

I tocoferoli sono **scarsamente tossici** rispetto alle altre vitamine liposolubili.

Poiché sono utilizzati come integratori per prevenire processi patologici nei quali sono implicati i radicali liberi ne è stata testata la sicurezza d'uso e si è visto che solo oltre i **2.000 mg/die** in alcuni individui mostrano disturbi soprattutto a **livello intestinale**.

A dosi elevate possono interferire con l'**attività** di altre vitamine liposolubili probabilmente limitandone l'**assorbimento**; si è visto che animali con **ipervitaminosi** presentano inadeguata **mineralizzazione**, **ridotto deposito** di **retinolo** e **coagulopatie**, che regrediscono dopo somministrazione di calciferolo, retinolo e vitamina K.



## Tocoferolo. Alimenti apportatori

I tocoferoli sono contenuti principalmente negli alimenti di origine vegetale.

Gli alimenti più ricchi sono: **oli** (di germe di grano), alcuni **ortaggi**, **cariossidi** dei **cereali** e **semi** in generale.

I processi di raffinazione degli oli di semi determinano perdite a volte anche considerevoli di vitamina.

Nella **frittura** e **cottura** al **forno** si può verificare una deplezione del contenuto vitaminico.

La **conservazione** soprattutto in presenza di **acidi grassi polinsaturi** comporta **perdite** graduali di **tocoferoli**, più è bassa la temperatura di conservazione minore è la perdita.



## Tocoferolo. Razione consigliata

Il **bisogno** di **tocoferoli** è strettamente legato all'apporto di altri nutrienti e in particolare di **PUFA** e va quindi definito in rapporto ad essi. La razione consigliata o meglio l'assunzione adeguata per la popolazione è per:

- bambini 6-12 mesi **4 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- bambini 1÷3 anni **5 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- bambini 4÷6 anni **6 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- bambini 7÷10 anni **8 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- ragazze e ragazzi 11÷14 anni **11 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- ragazze 15÷17 anni **12 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- ragazzi 15÷17 anni **13 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- donne adulte e anziane **12 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- uomini adulti e anziani **13 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- gestanti **12 mg  $\alpha$ -TE/die**;
- nutrici **15 mg  $\alpha$ -TE/die**.





# Menadione

*aa 2018/19*

## Menadione. Generalità

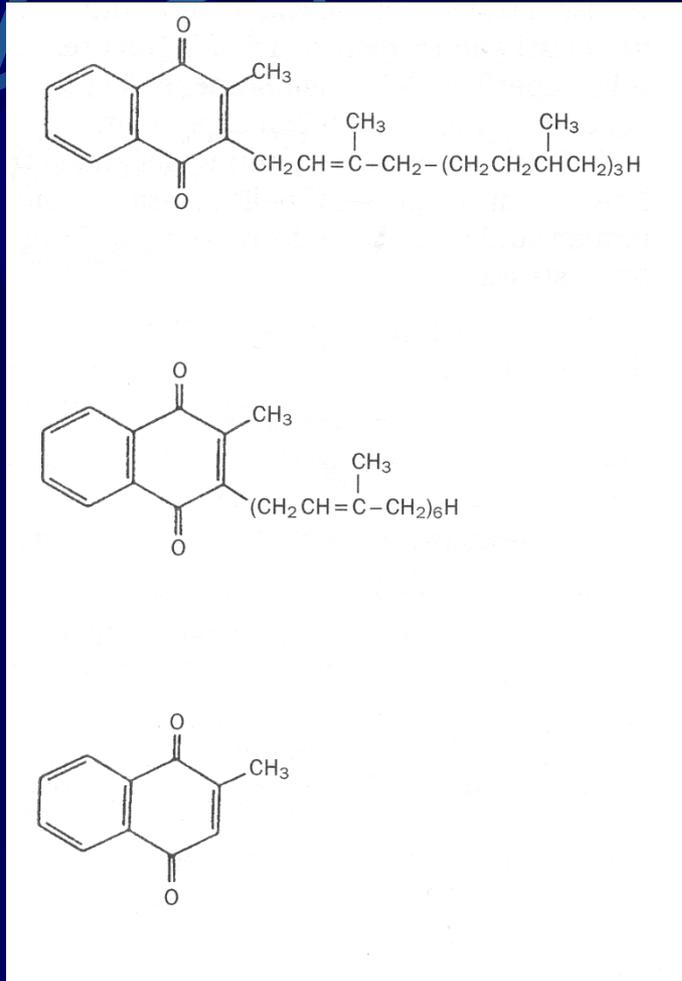
**Vitamina K** è il termine utilizzato per indicare il **2-metil-1,4-naftochinone** o **menadione** e tutti i suoi derivati con una catena laterale isoprenoide insatura che parte dal **C-3** del **naftochinone**.

Le diverse forme di vitamina K comprendono:

- **fillochinone** o vitamina K<sub>1</sub> (2-metil-3-fetil-1,4-naftochinone) di origine vegetale;
- **menachinone-n** o vitamina K<sub>2</sub> di origine batterica; la catena laterale è insatura e comunemente nella configurazione tutto-trans;
- **menadione** o vitamina K<sub>3</sub> (2-metil-1,4-naftochinone) forma sintetica idrosolubile.



# Menadione. Struttura chimica



fillocinone

menachinone

menadione



## Menadione. Assorbimento

Le diverse forme di vitamina K sono assorbite con le stesse modalità dei lipidi, necessitano pertanto della formazione di **micelle** in presenza di **bile** ed **enzimi pancreatici** ed **enterici**.

Generalmente nella dieta sono contenuti una miscela di **menachinoni** e **fillochinoni**, assorbiti con una efficienza del **40÷80%**.

Il **fillochinone** sembra essere assorbito con **meccanismo attivo** nella parte **prossimale** del **tenue**, mentre i **menachinoni** e il **menadione** sono assorbiti per **diffusione passiva**.

La **diffusione passiva** sembra avvenire anche nel **colon** e ciò confermerebbe la possibilità di utilizzare il menachinone prodotto dalla **flora batterica intestinale**.



## Menadione. Trasporto e metabolismo

Dopo *l'assorbimento* la vitamina K entra a far parte dei *chilomicroni* e trasportata al *fegato*, dove è trasferita alle *VLDL* e poi alle *LDL* che la trasportano ai *tessuti*.

La principale forma *circolante* è il *fillochinone* (0,1÷0,7 ng/ml).

Organi di deposito sono: *fegato* (quantità elevate, che sono rapidamente rimosse), *ghiandole surrenali*, *polmoni*, *midollo spinale*, e *reni* (quantità ridotte).

La vitamina K ha un *turnover* molto *rapido*; il *menadione* è escreto con le *urine* sotto forma di *menadiolo* fosfato, solfato e glucuronide.

Il *fillochinone* e il *menachinone* sono degradati più lentamente; le catene laterali accorciate per  *$\beta$ -ossidazione* sono eliminate come tali o sotto forma di glucuronidi.



## Menadione. Ruolo biologico

La vitamina K è trasformata nella forma **biologicamente attiva** di idrochinone per opera di una **reduttasi** dipendente dalla presenza di gruppi sulfidrilici e di NADH.

In presenza di idrochinone e di una carbossilasi alcuni residui di glutammato sono carbossilati a  $\gamma$ -carbossiglutamato.

Tra le proteine che subiscono questa reazione si ricordano:

- i **fattori II** (protrombina), **VII, IX, X** della **coagulazione**;
- le **proteine plasmatiche C, S, Z e M**;
- l'**osteocalcina** e la **proteina Gla** della matrice, necessarie per il normale **metabolismo dell'osso**.



## Menadione. Ruolo biologico

La **coagulazione** del **sangue** avviene con una **reazione a catena** nella quale i vari **fattori** entrano in azione seguendo un ordine preciso, ciascuno attivando il successivo e alla fine della cascata di reazioni il **fibrinogeno** si trasforma in **fibrina**.

La **tromboplastina plasmatica** attiva il **fattore IX** che insieme al fattore **VIII** e ai **fosfolipidi**, nel sistema **intrinseco**, attiva il **fattore X**, il quale può essere attivato anche dal **fattore VII** (a sua volta attivato dalla **tromboplastina tissutale**) nel sistema **estrinseco**.

Il **fattore X**, una volta attivato, lega il **calcio ione** e i **fosfolipidi** catalizzando l'attivazione della **protrombina** (fattore II) in **trombina** che favorisce la trasformazione del **fibrinogeno** in **fibrina**, che consente la formazione del **coagulo**.



## Menadione. Ruolo biologico

La **proteina C** ha un ruolo **anticoagulante**, è attivata dalla **trombina** in presenza di **trombomodulina** (proteina delle cellule endoteliali) e agisce con la **proteina S disattivando** i **fattori V** e **VIII**; funge da freno della cascata del sistema **intrinseco** mediante un meccanismo a **feedback** innescato dalla **trombina**; pertanto le persone con carenza congenita della proteina C sono a elevato rischio di trombosi .

Le funzioni fisiologiche delle **proteine M** e **Z** non sono ancora conosciute

L'**osteocalcina** è sintetizzata dagli **osteoblasti** e interviene molto probabilmente nella **regolazione** dell'**incorporazione** del fosfato di calcio nelle **ossa**.

**Gli** **proteine** sono state isolate nella **dentina** di ratto, nei **reni**, nello **sperma**, nei **mitocondri epatici** nelle **urine** e nei **tessuti aterosclerotici calcificati**, suggerendo numerose funzioni della vitamina K.



## Menadione. Carenza

La **carenza** di vitamina K nell'uomo è molto **rara** per:

- **ridotte** esigenze dell'organismo;
- **rigenerazione** della vitamina nell'organismo da parte delle **reduttasi**;
- **sintesi** effettuata dalla **flora intestinale**.

La **carenza** nell'adulto è conseguente a:

- disfunzioni dell'**apparato gastrointestinale**;
- **ridotta secrezione** della **bile**;
- **malattie epatiche**;
- **uso** di **anticoagulanti** tipo **dicumarolo** (antagonisti).



# Menadione. Carenza, tossicità e alimenti apportatori

I **neonati** sono particolarmente a rischio per:

- **modesto trasporto** attraverso la **placenta**;
- **sterilità** dell'**intestino** nei primi giorni di vita;
- **inadeguata biosintesi** epatica dei **fattori** della **coagulazione**;
- **scarso contenuto** di vitamina nel **latte muliebre**.

La **carenza** si manifesta con **sindrome emorragica** dovuta a inadeguata sintesi dei **fattori** della **coagulazione**.

I **fillochinoni** e i **menachinoni non** sono **tossici** nemmeno a dosi **elevate**, il **menadione** può, invece, esserlo producendo **anemia emolitica**, **iperbilirubinemia** e **ittero** per cui non può essere utilizzato nel trattamento farmacologico dell'**emorragia**.

La **vitamina K** è ampiamente **distribuita** negli **alimenti**, le **verdure a foglia** ne sono particolarmente **ricche**, mentre la **frutta**, i **cereali**, le **carni** e i **latticini** ne contengono quantità **meno rilevanti**.



## Menadione. Razione consigliata

La **razione consigliata** o meglio l'**assunzione adeguata** secondo i **LARN** è per:

- bambini 6-12 mesi **10  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- bambini 1÷3 anni **50  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- bambini 4÷6 anni **65  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- bambini 7÷10 anni **90  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- ragazze e ragazzi 11÷14 anni **130  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- ragazze e ragazzi 15÷17 anni **140  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- donne e uomini adulti **140  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- donne e uomini anziani **170  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- gestanti **140  $\mu\text{g}/\text{die}$** ;
- nutrici **140  $\mu\text{g}/\text{die}$** .

