

Il rischio di carenza di vitamina B₁₂ nella popolazione over 50-60 anni^{1,2} e il ruolo dell'integrazione

Hellas Cena^{1,2}, Alessandra Vincenti¹

¹ Laboratorio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina sperimentale e forense, Università degli Studi di Pavia;

² Servizio di Nutrizione Clinica e Dietetica, Unità di Medicina Interna e Endocrinologia, ICS Maugeri IRCCS, Pavia

Uno stato nutrizionale adeguato ha indubbiamente un impatto positivo sul processo dell'invecchiamento (*aging*), con conseguente miglioramento della qualità della vita e prevenzione di tutte le patologie cronicodegenerative. A causa dei cambiamenti fisiologici oltre che sociali gli adulti durante il processo di invecchiamento costituiscono un gruppo a rischio di carenze nutrizionali. In questa fascia di popolazione particolare attenzione va posta al raggiungimento dei fabbisogni, non solo sotto l'aspetto energetico, ma anche di macro- e micronutrienti, (vitamine, minerali e altre molecole come quelle ad azione antiossidante), con particolare attenzione al numero e alla composizione dei pasti nell'arco della giornata. Sempre maggiori evidenze scientifiche infatti supportano l'associazione tra carenze di micronutrienti e maggior rischio di insorgenza di patologie cronicodegenerative nell'età avanzata¹. Tra i micronutrienti sicuramente un'importanza particolare è quella rivestita dalla vitamina B₁₂. La prevalenza del deficit di B₁₂ aumenta con l'avanzare dell'età e impone nell'ambito della pratica clinica un'attenzione particolare nella rile-

vazione precoce dei soggetti a rischio di carenza o di quelli già carenti. L'avvento di metodologie analitiche e laboratoristiche

sempre più accurate e sofisticate ha permesso di affinare la capacità di valutare lo stato di B₁₂ con maggior adeguatezza.

FIGURA 1.

Determinanti dell'healthy aging (da Marsman et al., 2018, mod.)¹.



Conflitto di interessi

Hellas Cena dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Regione Lombardia, MIUR, Pellegrini, Pfizer Healthcare, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Jatreia. Alessandra Vincenti dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cena H, Alessandra Vincenti A. Il rischio di carenza di vitamina B₁₂ nella popolazione over 50-60 anni e il ruolo dell'integrazione. Rivista SIMG 2020;27(4):54-58.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Inoltre, la dieta mirata e la supplementazione *ad hoc* si dimostrano efficaci nella risoluzione del deficit nella maggioranza dei casi, con conseguente prevenzione e/o trattamento dell'insorgenza della sintomatologia correlata al deficit stesso.

In generale le strategie per affrontare i problemi correlati alla carenza conclamata o subclinica di B₁₂ devono includere la promozione di scelte alimentari equilibrate e adeguate ai fabbisogni specifici, associate, se necessario, a una integrazione mirata con il fine di sostenere e garantire complessivamente l'*healthy aging* (Fig. 1).

La vitamina B₁₂: funzione e assorbimento

La vitamina B₁₂, nota anche come cobalamina (Cbl), è una vitamina idrosolubile, appartenente alla famiglia dei corrinoidi, nonché composti contenenti cobalto e un anello corrinico.

Nell'organismo la vitamina B₁₂ è implicata in diversi processi: nella sintesi di DNA e di neurotrasmettitori, nello sviluppo e nel mantenimento della guaina mielinica dei neuroni, nell'eritropoiesi e nella divisione cellulare²; unitamente ad altre vitamine del

gruppo B (folato, B₆, B₂) è essenziale nel processo di trasferimento di unità monocarboniose. A livello cellulare insieme al folato, è difatti un coenzima fondamentale nella reazione catalizzata dalla metionina sintasi, nella via enzimatica di rimetilazione dell'omocisteina per produrre metionina³. La compromissione dell'attività della metionina sintasi, che si verifica in presenza di carenza di vitamina B₁₂ o di folato o a causa di specifiche mutazione geniche, provoca un innalzamento dei livelli plasmatici di omocisteina, noto fattore di rischio per malattie cardiovascolari, patologie neurodegenerative, osteoporosi e patologie renali^{4,5}.

La B₁₂ è anche coinvolta nella conversione dell'L-metilmalonil-coenzima A a succinil-coenzima A, in una reazione catalizzata dall'L-metilmalonil-coenzima A mutasi, il cui mal funzionamento dovuto a una carenza di Cbl determina un aumento dei livelli di acido metilmalonico (MMA) nel sangue e nelle urine³.

L'assorbimento della vitamina B₁₂ consiste in diversi passaggi articolati e complessi, le cui alterazioni possono comportare un assorbimento ridotto o assente della Cbl introdotta con la dieta. L'assorbimento

avviene a livello degli enterociti, grazie all'intervento dei succhi gastrici, pancreatici e alcune proteine fondamentali (aptocorrine, fattore intrinseco, proteine-recettori).

La vitamina B₁₂ viene assorbita mediante endocitosi, legata al Fattore Intrinseco (FI), una glicoproteina secreta dalle cellule parietali della mucosa gastrica, formando il complesso FI-B₁₂. Specifici recettori, (cubiline) situati a livello dell'ileo terminale, sono in grado di legare il complesso FI-B₁₂, permettendo con queste modalità l'assorbimento della vitamina. All'interno della cellula il complesso viene degradato e la B₁₂ libera si lega alla proteina di trasporto transcobalamina II (TCII) e, infine, passa nel sangue dalla membrana basolaterale dell'enterocita unita alla TCII. Il complesso B₁₂-TCII, attraverso il circolo ematico, raggiunge le cellule dell'organismo, a livello delle quali viene assorbito per endocitosi attraverso specifici recettori; la Cbl viene poi staccata dalla transcobalamina II e trasformata nelle sue forme coenzimaticamente attive.

Biodisponibilità e fabbisogni

Benché alcuni microrganismi (*Bacteria* e *Archea*)³ riescano a sintetizzare a livello

TABELLA I.

Alimenti contenenti vitamina B₁₂ (da Argenti et al., mod.).⁶

	Pesce e frutti di mare	Carne e uova	Latte e derivati	Cereali
Concentrazione B ₁₂ alta (90-20 µg/100 g)	Caviale, polpo	Fegato, uova di coregone, anatra		
Concentrazione B ₁₂ medio-alta (19-10 µg/100 g)	Coregone, aringa, cozze, vongole	Fusi di pollo		Alimenti fortificati come cereali di prima colazione con crusca, muesli
Concentrazione B ₁₂ media (9-1 µg/100 g)	Tonno, granchio, ostriche, sgombrò, salmone, branzino, aragosta, anguilla, dentice, seppia, pesce gatto, storione, rombo, gambero, spigola, astice, pesce persico, pesce spada, carpa, surimi, merluzzo, calamari, sogliola, gamberetti	Coniglio, cervo, struzzo, cavallo manzo, agnello, bresaola, vitello, salame, capretto	Mozzarella, fontina, groviera, provolone, emmental camembert, formaggio di capra, formaggio fresco in fiocchi, formaggio molle da taglio, parmigiano reggiano, feta, brie, latte in polvere scremato e intero, latte di soia	
Concentrazione B ₁₂ bassa (1-0,3 µg/100 g)	Nasello, alici, cernia	Uova di gallina, prosciutto crudo, mortadella, carne di maiale, fagiano, quaglia, tacchino, faraona	Robiola, gorgonzola, roquefort, crema di formaggio light, formaggio erborinato, latte di pecora, latte di vacca, ricotta di pecora, yogurt magro	

lo intestinale la vitamina B₁₂, questa deve essere necessariamente assunta attraverso la dieta, specificatamente attraverso alimenti di origine animale (carne, pesce, uova, latte e latticini), dove è prevalentemente contenuta. Gli alimenti di origine vegetale, a eccezione di alcune alghe e degli alimenti fortificati, non contengono infatti naturalmente la vitamina B₁₂. Le principali fonti di Cbl sono riportate nella Tabella I.

Il fabbisogno di B₁₂ per la popolazione italiana viene stabilito dai LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di Energia e Nutrienti) e dipende dall'età e dalla condizione fisiologica. Nello specifico l'assunzione raccomandata su base giornaliera per la popolazione adulta e anziana è di 2,4 µg sia per le donne che per gli uomini.

Cause del deficit

In un adulto sano il contenuto di Cbl è stimato essere di 2-3 mg, la cui quota più

rilevante si localizza a livello epatico (circa il 50% della Cbl corporea totale), dove è prevalentemente legata all'aptocorrina⁷. Nel plasma la B₁₂ è legata in una percentuale del 10-30% alla transcobalamina a formare l'olotranscobalamina (HoloTC), forma biologicamente attiva della vitamina. La frazione residua di B₁₂ plasmatica, circa 70-90%, si trova invece legata alle aptocorrine, nella forma metabolicamente inattiva⁷. Nonostante dunque il nostro organismo disponga di importanti riserve di vitamina B₁₂, la sua carenza è un fenomeno piuttosto frequente.

La carenza di B₁₂ si definisce mediante meccanismi fisiopatologici che procedono per stadi e che possono verificarsi durante tutta la vita, ma che vedono in specifici gruppi di popolazione, come quello degli over 60, una categoria a maggior rischio³. Infatti, in questa categoria di soggetti circa il 10-15% presenta una carenza subclinica di vitamina B₁₂, con assenza di sintomatologia associata e che spesso può essere

normalizzata con adeguata integrazione³. La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'invecchiamento¹, raggiungendo percentuali del 23-35% negli individui di età superiore agli 80 anni³. Oltre a variare con l'età, la prevalenza varia anche con il sesso: gli uomini anziani hanno maggiori probabilità di avere bassi livelli di vitamina B₁₂ rispetto alle donne⁸.

Le cause della carenza di B₁₂ sono numerose e sono riassunte in Tabella II. Una scarsa assunzione di alimenti di origine animale per motivi salutistici (adozione di regimi dietetici a esclusione di prodotti di origine animale), etici, culturali, religiosi o economici, di difetti della masticazione, inappetenza o alterazione del gusto, può compromettere il raggiungimento del fabbisogno di B₁₂ e favorire l'insorgenza di uno stato carenziale in soggetti a rischio^{7,9,10}. Tra le cause più frequenti di carenza negli anziani ricordiamo anche il malassorbimento legato alla mancata produzione del FI, come conseguenza di una gastrite atrofica oppure dell'anemia perniciosa (AP), che rappresenta nel complesso circa il 15-20% dei casi di insufficienza di B₁₂⁷, o dell'interazione farmaco-nutriente¹¹.

Con gli anni, inoltre, si riduce fisiologicamente l'efficienza dell'assorbimento della Cbl, dovuto principalmente a una diminuzione nella produzione delle secrezioni acide gastriche necessarie per garantirne l'assorbimento¹⁰. Altri fattori che contribuiscono al deficit sono l'infezione da *Helicobacter pylori*, alterazioni microbiche intestinali, l'alcolismo, il fumo e l'assunzione a lungo termine di farmaci, come acido acetilsalicilico, metformina, H₂-bloccanti, inibitori della pompa protonica, colchicina, colestiramina che possono influire negativamente sul processo di assorbimento^{9,10}. Altre cause rilevanti sono le malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn), sprue tropicale, resezioni o neoplasie gastriche e/o intestinali, bypass gastrico, sindrome di Zollinger-Ellison, patologie pancreatiche, alterazioni o mutazioni geniche^{9,10}.

Le espressioni cliniche più frequenti ed evidenti del deficit di Cbl sono l'anemia megaloblastica e le alterazioni a livello neurologico⁴.

Uno stato carenziale di B₁₂ è, inoltre, fre-

TABELLA II.

Cause di carenza di vitamina B₁₂ negli anziani.

Insufficiente apporto alimentare
<ul style="list-style-type: none"> • Diete vegetariane o vegane (o diete a eliminazione di o con basso intake di alimenti di origine animale) • Diete fortemente ipocaloriche o sbilanciate • Malnutrizione • Alcolismo cronico
Malassorbimento
<ul style="list-style-type: none"> • Patologie gastriche (gastrite atrofica autoimmune, da infezione da <i>Helicobacter pylori</i>, sindrome di Zollinger-Ellison, neoplasie) • Patologie intestinali (morbo di Crohn, sprue tropicale, celiachia, ileite tubercolare, neoplasie) • Chirurgie e/o resezione gastriche (gastrectomia totale o parziale, bypass gastrico) • Chirurgie e/o resezione intestinali (resezione ileale > 20-30 cm) • Disbiosi intestinali (infezioni, proliferazioni batteriche, parassitosi intestinale) • Patologie pancreatiche (neoplasie, insufficienza pancreas esocrino)
Assunzione di farmaci
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Antiacidi • Antagonisti dei recettori istaminici • Colchicina • Colestiramina • Acido acetilsalicilico
Disturbi genetici
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione dell'espressione e/o dell'attività di legame o affinità dei recettori e delle proteine coinvolte nel trasporto e metabolismo della B₁₂

quentemente associato a diverse patologie, come quelle neurodegenerative (mieloneuropatie, atrofia cerebrale, morbo di Alzheimer, demenza, degenerazione combinata subacuta del midollo spinale), a sintomi neuropsichiatrici (depressione, ansia, apatia)⁴ e neurologici (intorpidimento degli arti, formicolio)¹⁰ che progrediscono gradualmente con la carenza nutrizionale.

La progressione dai livelli di normalità al deficit clinico conclamato passa attraverso una fase di inadeguatezza borderline, durante la quale la valutazione biochimica dimostra un aumento dei livelli ematici e urinari dei metaboliti, quali omocisteina totale e/o acido metilmalonico (MMA), e livelli via via decrescenti della frazione di B₁₂ legata alla transcobalamina (HoloTC), senza sintomi clinici specifici³. Tale condizione, definita come carenza subclinica, assume nella pratica clinica un'importanza fondamentale nell'ottica della prevenzione di un deficit conclamato.

Diagnosi

La carenza di B₁₂ è sicuramente sotto diagnosticata nei soggetti over 60, perché le manifestazioni ematologiche e neurologiche tipicamente associate sono aspecifiche e facilmente confuse con manifestazioni simili a quelle di altre patologie comuni o correlate all'età³. Inoltre, la carenza di B₁₂ può rimanere a lungo asintomatica³ o essere mascherata da un deficit funzionale di folato a livello cellulare, nella così detta "trappola del folato"⁹.

Nel complesso si rende necessario associare alla valutazione laboratoristica un'attenta valutazione globale dell'individuo, per identificare precocemente uno stato carenziale e di conseguenza associare preventivamente un'integrazione adeguata.

Nonostante i numerosi limiti dell'indagine biochimica, la B₁₂ sierica totale (cobalamina legata a transcobalamina e all'aptocorrina), HoloTC, MMA e omocisteina sono i biomarcatori più usati. La valutazione della B₁₂ sierica è nella pratica clinica il test più utilizzato. Gli intervalli di riferimento variano tra i laboratori, ma valori inferiori a 148 pmol/L e 360 pmol/L sono indicativi di carenza, rispettivamente nella popolazione in gene-

rale⁷ e specificatamente nei vegetariani¹². La misurazione della sola frazione attiva (HoloTC) appare vantaggiosa poiché rappresenta un parametro in grado di evidenziare uno stato carenziale in fase precoce; la sua utilità clinica, tuttavia, è ridotta dalla scarsa disponibilità del test, dalla mancanza di valori di riferimento univoci e di standardizzazione tra i laboratori¹³. L'EFSA propone un intervallo di riferimento tra 21 e 45 pmol/L⁷. La valutazione dei livelli di omocisteina e di MMA sono un indicatore di supporto nella valutazione del deficit di B₁₂, mentre livelli elevati di omocisteina (cut-off > 15 μmol/l) sono poco specifici poiché influenzati anche da altri fattori negli anziani (deficit di folato, deficit di B₆, ridotta funzionalità renale)^{3,7,13}. Il livello di MMA è il singolo marker più specifico e sensibile per definire lo stato di B₁₂, benché comunque presenti diversi svantaggi: disponibilità e il costo del test³. Viene proposto un cut-off di 750 nmol/L, al di sopra del quale viene diagnosticata un'insufficienza di B₁₂⁷.

Il ruolo dell'integrazione

In maniera parallela e sinergica con approcci mirati allo stile di vita e alla dieta, e in particolare nei casi in cui la sola alimentazione risulti insufficiente, l'integrazione è, nel caso del deficit di Cbl, da considerarsi uno strumento chiave, sicuro ed efficace per promuovere il ripristino dei livelli sierici e delle scorte corporee di B₁₂.

In una popolazione a rischio come quello degli adulti over 60, il ruolo dell'integrazione assume una duplice valenza: gli obiettivi fondamentali proseguono tanto in un'ottica preventiva, rispetto all'insorgenza di una carenza conclamata, quanto in un'ottica di trattamento nel caso un quadro clinico confermato. A oggi appare sempre più evidente quanto sia necessario infatti considerare nella nostra pratica non solo le manifestazioni cliniche, ma anche quelle subcliniche, che nello specifico per ciò che riguarda la carenza di B₁₂ sono tra le più frequenti³.

Nell'ottica di una corretta gestione dei pazienti, l'individuazione dei fattori eziologici sottostanti appare una tappa fondamentale per l'impostazione di un trattamento speci-

fico e adeguato; la rilevazione delle cause consente di capire se i pazienti risponderanno positivamente alla somministrazione di integratori a base di B₁₂ o se sia necessario un trattamento con dosi farmacologiche della vitamina, nonché con che via di somministrazione; sono anche disponibili formulazioni sottocutanee, transdermiche, sublinguali e nasali, ma il loro ruolo nella pratica clinica appare marginale, a causa della loro variabilità di efficacia oltre che per i costi più elevati¹³.

I disturbi legati alla ridotta efficienza dell'assorbimento durante l'*aging*, la riduzione nell'intake di alimenti che contengono Cbl e la presenza di patologie (acquisite o genetiche) che ne riducono l'assorbimento, costituiscono i principali fattori eziologici dell'insorgenza del deficit di vitamina B₁₂. La promozione di scelte alimentari corrette (in linea con le attuali raccomandazioni nazionali e internazionali) insieme alla scelta di integratori alimentari specifici, costituiscono la base della terapia medico-nutrizionale per la prevenzione di un insufficiente o inadeguato intake vitaminico, per il raggiungimento dei fabbisogni, nonché per il ripristino dei livelli sierici e delle scorte tissutali di B₁₂ nel caso di carenza.

Bibliografia

- Marsman D, Belsky DW, Gregori D, et al. Healthy ageing: the natural consequences of good nutrition-a conference report. *Eur J Nutr* 2018;57(Suppl 2):15-34. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1723-0>
- Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Adv Food Nutr Res* 2018;83:215-79. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.005>
- Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17054]. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
- Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, et al. Deficiency of vitamin B₁₂ and its relation with neurological disorders: a critical review. *JoBAZ* 2020;81:10. <https://doi.org/10.1186/s41936-020-00148-0>
- Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20:231. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>
- Argenti S, Bazzano R, Cena H, a cura di. Nutrizione e stile di vita nell'iperomocistei-

- nemia. Dipartimento di Sanità Pubblica Medicina Sperimentale e Forense Sezione di Scienza dell'Alimentazione, Università di Pavia.
- 7 EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). EFSA Journal 2015;13:4150, 64 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4150>
 - 8 Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev 2018;2018(3):CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>.
 - 9 Porter K, Hoey L, Hughes CF, et al. Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. Nutrients 2016;8:725. <https://doi.org/10.3390/nu8110725>
 - 10 Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010;13:24-7. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333d15>
 - 11 <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-vitamin-b12/art-20363663>
 - 12 <https://sinu.it/wp-content/uploads/2019/06/documento-diete-veg-esteso-finale-2018.pdf>
 - 13 Marchi G, Busti F, Zidanes AL, et al. Cobalamin Deficiency in the Elderly. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020;12(1):e2020043. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.043>