

STIMULFOS<sup>®</sup>  
— PET LINE —

VITAMINE  
DEL GRUPPO B



*Teknofarma*

## INTRODUZIONE

Le vitamine sono composti organici eterogenei che non possono essere sintetizzati dagli organismi animali in quantità adeguate per soddisfare i loro fabbisogni e devono quindi essere recuperate da fonti esogene (dieta e/o mangimi complementari).

Le vitamine idrosolubili, a differenza delle liposolubili, vengono facilmente escrete con le urine e questo determina una scarsa, se non nulla, tossicità.

Le vitamine (idrosolubili) del gruppo B esplicano la loro azione fisiologica solo dopo essere state trasformate, nell'organismo, nei corrispettivi coenzimi: pertanto si può assistere ad alterazioni metaboliche non solo per una carente assunzione alimentare ma anche per una sopravvenuta inadeguata capacità dell'organismo a convertire le vitamine libere nei coenzimi.

Tutte le variazioni metaboliche che conseguono alla deficienza di una o più vitamine del gruppo B possono sfociare in una mancata funzionalità dei sistemi enzimatici nei quali le vitamine entrano come cofattori (Siliprandi e Tettamanti, 1998).

Le vitamine del gruppo B presenti nello **Stimulfos Pet Line** sono prive di potenziale accumulo, presentano un ampio margine di sicurezza e sono considerate sicure per tutte le specie animali (dati pubblicati dall'EFSA); inoltre rientrano nel Registro dell'Unione Europea degli additivi per i mangimi ai sensi del Regolamento CE n° 1831/2003.

La particolare forma Rocoat® (è un marchio DSM) aumenta la stabilità e la palatabilità delle vitamine utilizzate nello Stimulfos Pet Line.

La stabilità delle vitamine dipende essenzialmente dalla loro struttura chimica: calore, luce, umidità, pH, ossigeno, presenza di minerali nell'alimento e condizioni di conservazione non ottimali sono fattori in grado di determinare una marcata diminuzione della loro quota. In campo umano l'assunzione di cibi freschi e una dieta varia possono contrastare l'eventuale comparsa di avitaminosi.

Nel caso degli animali da compagnia, l'alimentazione è costituita da diete "casalinghe" o da mangimi completi reperibili in commercio.

Le diete casalinghe, oltre a dover essere correttamente formulate e gestite dal proprietario in maniera accurata, richiedono comunque sempre un'integrazione vitaminica e minerale.

I mangimi completi del commercio, specialmente quelli umidi, già integrati a livello di formulazione con quantità di vitamine sufficienti solo a coprire i fabbisogni minimi, risultano carenti di vitamine a seguito dei processi

tecnologici a cui sono sottoposti e necessitano anch'essi di integrazione.

Infatti, tali processi tecnologici (ad esempio l'estrusione) portano non solo a modificazione dei componenti nutrizionali principali (proteine, grassi e carboidrati) ma anche ad una cospicua diminuzione dei tenori in vitamine, in particolare del gruppo B e delle vitamine A e D (Tran et al., 2008).

Le carenze vitaminiche possono manifestarsi sia in modo acuto sia subclinico e, se protratte nel tempo, determinano disfunzioni metaboliche che possono causare svariate patologie anche non direttamente imputabili all'avitaminosi.

All'opposto anche numerosi stati patologici possono determinare stati carenziali.

Ad esempio, la malattia intestinale infiammatoria (IBD) comprende un gruppo di disordini caratterizzati da sintomi gastroenterici persistenti o ricorrenti in cui si evidenzia, istologicamente, un'inflammatione intestinale. Durante tali patologie le concentrazioni sieriche di cobalamina e folati risultano subnormali a seguito della compromissione dell'assorbimento intestinale: tale comportamento è indotto dall'inflammatione e dalla ridotta capacità assorbente dei villi intestinali.

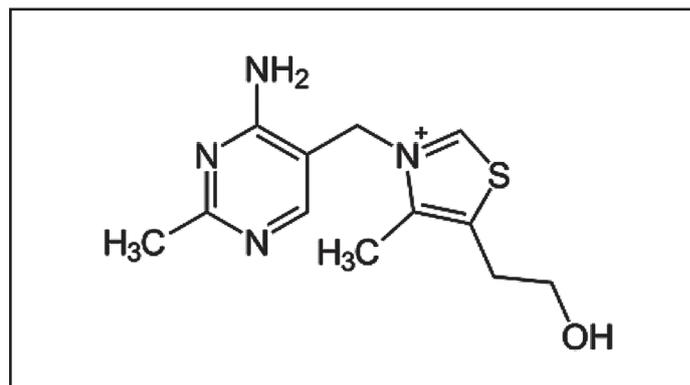
Anche in corso di SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) si osservano carenze di cobalamina, poiché la sovracrescita batterica fa sì che i microorganismi entrino in competizione per i nutrienti (in particolare, legando la vitamina B<sub>12</sub> e riducendone la disponibilità per l'assorbimento) e che il metabolismo batterico determini la formazione di prodotti che alimentano la diarrea, peggiorando il malassorbimento.

Va ricordato che a seguito di gastrectomia parziale o totale si può assistere, soprattutto nel cane, ad una carenza di cobalamina dovuta ad una mancanza del fattore intrinseco.

Le malattie croniche del pancreas esocrino possono anch'esse determinare maldigestione, influenzando la funzionalità dell'organo e portando ad un'inadeguata produzione di enzimi digestivi. In corso di insufficienza pancreatica esocrina (EPI), ad esempio, la carenza di cobalamina è un riscontro comune; il fenomeno è dovuto in parte ad un aumento della captazione della vitamina da parte dei batteri intestinali e in parte alla mancanza del fattore pancreatico intrinseco per il quale è stato dimostrato un ruolo primario nell'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub>. Se la carenza di questa vitamina non viene corretta si può arrivare ad atrofia dei villi intestinali, inflammatione e malassorbimento intestinale con conseguente mancata risposta alla somministrazione degli enzimi pancreatici.



## TIAMINA O VITAMINA B<sub>1</sub>



### Aspetti generali

La tiamina è una vitamina idrosolubile che consta di un anello pirimidinico ed uno tiazolico, legati fra loro da un gruppo metilenico.

La forma biologicamente attiva della vitamina B<sub>1</sub> è la tiamina pirofosfato (TPP) o tiamina difosfato o cocarbossilasi che si forma in seguito al trasferimento di un gruppo pirofosforico dall'ATP alla tiamina.

Come le altre vitamine del gruppo B, la tiamina esplica la sua funzione fisiologica solo dopo che è stata trasformata, all'interno dell'organismo, nel coenzima TPP ed entra a far parte di importanti reazioni del metabolismo energetico. Nell'organismo la TPP è il coenzima della piruvato deidrogenasi, della  $\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi e della transchetolasi. Svolge un ruolo chiave nella decarbossilazione ossidativa del piruvato e dell' $\alpha$ -chetoglutarato nel ciclo di Krebs (importante per la formazione di energia metabolica) e nella reazione transchetolasica nel ciclo dei pentoso-fosfati (importante per la produzione di NADPH e di ribosio 5-fosfato) (Siliprandi e Tettamanti, 1998, Ferrier, 2015).

La decarbossilazione ossidativa del piruvato e quella dell' $\alpha$ -chetoglutarato esercitano una funzione cruciale nel metabolismo energetico di molte cellule dell'organismo e sono particolarmente importanti per i tessuti del sistema nervoso centrale e cardiaco; infatti una carenza di tiamina si manifesta principalmente con disturbi della funzionalità neurologica a seguito della sottoutilizzazione dell'acido piruvico (metabolita del glucosio).

In condizioni di carenza di tiamina l'attività delle deidrogenasi che catalizzano queste due reazioni è ridotta determinando quindi un aumento dell'acido piruvico nel sangue e nei tessuti e una diminuzione della produzione di ATP con conseguente compromissione delle funzioni cellulari (Ferrier, 2015).

Le carenze vitaminiche compaiono frequentemente anche in corso di patologie epatiche croniche; in queste situazioni le vitamine del gruppo B vengono perse con il vomito e le urine e possono manifestarsi carenze come conseguenza dell'anoressia marcata, del malassorbimento intestinale e del ridotto metabolismo epatico. La somministrazione di quote elevate di vitamine idrosolubili, in soggetti con epatopatie croniche, aiuta a ristabilire il metabolismo degli epatociti senza determinare accumuli, in quanto gli eccessi vengono eliminati con le urine (Ettinger e Feldman, 2008).

I pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) presentano un maggior rischio di sviluppare carenze vitaminiche (soprattutto di vitamina B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> e acido folico) a causa di:

- ridotta assunzione di cibo dovuta all'anoressia (indotta dalla sindrome uremica);
- ridotto assorbimento intestinale;
- perdite urinarie eccessive determinate dalla poliuria.

Le vitamine del gruppo B sono necessarie per una normale eritropoiesi, per il metabolismo del ferro e per la sintesi dell'emoglobina; nelle fasi avanzate di CKD l'anemia è un riscontro caratteristico con patogenesi multifattoriale riconducibile ad una diminuita produzione dell'ormone eritropoietina, all'inibizione della eritropoiesi da parte delle tossine uremiche, ad una minore emivita dei globuli rossi, ad emorragie croniche del tratto gastroenterico (ulcere generate dalle tossine uremiche) e a carenze nutrizionali (oligoelementi e vitamine) (Zatelli, 2014).

In pazienti con insufficienza cardiaca cronica si può assistere alla riduzione dei livelli delle vitamine idrosolubili (soprattutto della tiamina) a seguito dell'anoressia, del malassorbimento intestinale e delle aumentate perdite urinarie causate dall'utilizzo di diuretici (furosemide). La tiamina ha numerosi effetti sul sistema cardiovascolare tra cui importanti effetti emodinamici sul sistema circolatorio ed effetti diretti sul cuore (Ettinger e Feldman, 2008, DiNicolantonio et al., 2013).

Inoltre la somministrazione prolungata di farmaci come la colchicina o la neomicina può determinare sindromi da malassorbimento.

Infine gli inibitori della pompa protonica possono interferire con la secrezione di fattore intrinseco andando ad inficiare l'assorbimento di cobalamina (Ettinger e Feldman, 2008).



## Distribuzione e fabbisogno

La vitamina B<sub>1</sub> si trova sia in alimenti di origine animale sia vegetale: ne sono particolarmente ricchi i legumi (piselli, fagioli e lenticchie), il germe ed il pericarpo dei cereali ed i lieviti; negli alimenti animali le più alte concentrazioni si riscontrano in fegato, cuore e reni (Siliprandi e Tettamanti, 1998).

La tiamina è una vitamina particolarmente labile che viene facilmente degradata durante i processi tecnologici a cui sono sottoposti gli alimenti; per questo motivo, le ditte produttrici di mangimi per animali da compagnia sovradosano la vitamina B<sub>1</sub> per compensare tale perdita (Markovich et al., 2013).

Come tutte le vitamine idrosolubili la tiamina è caratterizzata da un ampio margine di sicurezza e non sono documentati effetti avversi a seguito della somministrazione per via orale.

I fabbisogni, presenti in letteratura, per gli animali domestici variano da 0,75 a 5 mg/kg di alimento (EFSA, 2011). I gatti, tuttavia, sono più sensibili dei cani alle carenze di tiamina e hanno fabbisogni circa tre volte superiori. Ad esempio, i fabbisogni minimi per un gatto adulto sono di 0,59 mg di tiamina/100 g di alimento secco mentre per un cane adulto sono di 0,25 mg di tiamina/100 g di alimento secco (FEDIAF, 2016, Markovich et al., 2013), rispettivamente pari a circa 0,12 mg di tiamina/kg di peso corporeo nel gatto e a circa 0,04 mg di tiamina/kg di peso corporeo nel cane.

## Avitaminosi

Malattie sistemiche possono influenzare l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di tiamina. Condizioni che determinano un malassorbimento intestinale o enteropatie croniche possono alterare l'assorbimento della vitamina assunta con la dieta, mentre alcuni farmaci come i diuretici possono aumentarne l'escrezione urinaria tramite un aumento della velocità di filtrazione glomerulare.

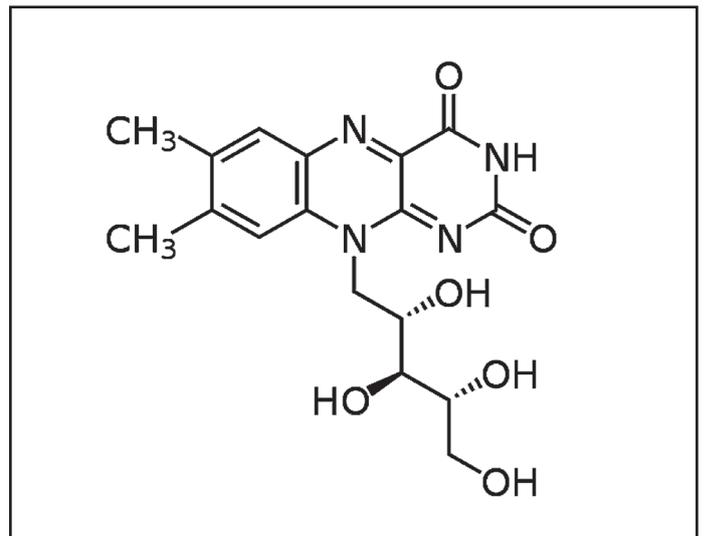
I segni clinici associati alla carenza di vitamina B<sub>1</sub> sono variabili e non specifici e possono coinvolgere numerosi organi e apparati. Si osservano affaticamento, debolezza muscolare, problemi di deambulazione associati a sintomi neurologici (nel gatto il segno neurologico più evidente è la ventroflexione del collo), alterazione della visione, sintomi gastroenterici, anomalie del tracciato elettrocardiografico, convulsioni e nei casi non diagnosticati si può arrivare alla morte (Markovich et al., 2013).

## Biochimica della tiamina

La tiamina in forma libera viene assorbita nell'intestino tenue, soprattutto nel digiuno e nell'ileo, mediante processi di trasporto attivo e passivo; se nella dieta sono presenti quantità elevate di tiamina l'assorbimento avviene tramite diffusione passiva mentre, quando le quantità sono ridotte, si innescano meccanismi di trasporto attivo.

Una volta assorbita, la maggior parte della vitamina B<sub>1</sub> viene trasportata all'interno dei globuli rossi e la quota restante circola libera o legata alle proteine plasmatiche; la tiamina viene stoccata soprattutto a livello epatico e in minima parte a livello renale. L'escrezione avviene principalmente per via renale e, poiché l'eccesso di vitamina viene eliminato attraverso le urine, è molto difficile che si osservino effetti tossici dati da accumulo (EFSA, 2011, Markovich et al., 2013).

## RIBOFLAVINA O VITAMINA B<sub>2</sub>



## Aspetti generali

La riboflavina è una vitamina idrosolubile presente nell'organismo nelle due forme biologicamente attive, flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD), coenzimi che intervengono in numerose reazioni del metabolismo cellulare.

L'FMN e il FAD infatti costituiscono il gruppo prostetico dei flavoenzimi respiratori (ossidasi e deidrogenasi) che catalizzano reazioni di ossidazione o di riduzione e sono pertanto coinvolti in numerose vie metaboliche tra cui la sintesi ed il catabolismo degli aminoacidi, degli acidi grassi e dei carboidrati (Siliprandi e Tettamanti, 1998, Ferrier, 2015, EFSA, 2010).



## Distribuzione e fabbisogno

La riboflavina è ampiamente diffusa sia nel regno animale sia vegetale; pur essendo abbastanza stabile ai trattamenti termici è molto sensibile all'esposizione alla luce e all'umidità e si decompone rapidamente negli alimenti in particolare umidi (Siliprandi e Tettamanti, 1998).

I fabbisogni minimi di vitamina B<sub>2</sub> in un cane adulto sono pari a 0,69 mg/100 g di alimento secco, mentre in un gatto adulto sono pari a 0,42 mg/100 g di alimento secco (FEDIAF, 2016), rispettivamente corrispondenti a circa 0,12 mg di riboflavina/kg di peso corporeo nel cane e a circa 0,08 mg di riboflavina/kg di peso corporeo nel gatto.

## Avitaminosi

La carenza di riboflavina non è associata a malattie specifiche e si accompagna spesso a quella di altre vitamine. La sua carenza, anche solo relativa in casi di aumentato fabbisogno, comporta gravi alterazioni del normale trofismo.

Nell'uomo, i sintomi includono cheilosi, stomatiti in corrispondenza delle commessure labiali, glossite, dermatite seborroica del naso e delle palpebre, opacità e vascolarizzazione corneale con disturbi della visione. Inoltre si possono osservare alterazioni dell'emocromo con la presenza di anemia normocitica e normocromica. Nel cane e nel gatto si osservano sintomi aspecifici come anoressia, perdita di peso, debolezza, dermatiti e lesioni oculari (ad esempio cataratta).

La avitaminosi sperimentale nel ratto si manifesta con arresto dell'accrescimento e dermatite (Siliprandi e Tettamanti, 1998, EFSA, 2010).

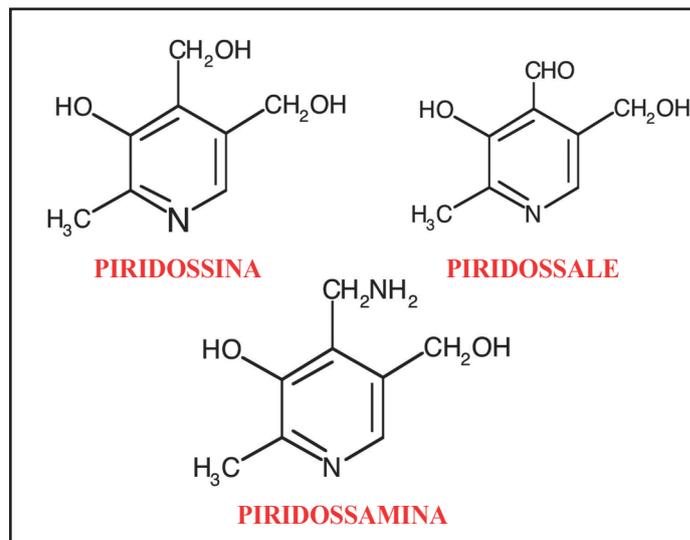
## Biochimica della riboflavina

L'assorbimento della riboflavina si verifica nel primo tratto dell'intestino tenue grazie ad un sistema di trasporto specifico e aumenta con la somministrazione per via orale insieme al cibo.

Una volta raggiunto il circolo sanguigno la vitamina B<sub>2</sub> si lega alle proteine plasmatiche; nell'uomo il legame avviene principalmente con le albumine e, in misura minore, con le immunoglobuline.

La riboflavina-5'-fosfato deve essere defosforilata per poter essere assorbita e successivamente ri-fosforilata all'interno della mucosa dell'intestino. Una volta raggiunto il fegato la vitamina B<sub>2</sub> viene nuovamente defosforilata a riboflavina per poi essere escreta attraverso le urine (EFSA, 2013).

## VITAMINA B<sub>6</sub>, PIRIDOSSINA, PIRIDOSSALE O PIRIDOSSAMINA



## Aspetti generali

Il nome vitamina B<sub>6</sub> comprende la piridossina, il piridossale e la piridossamina, una serie di derivati piridinici che differiscono gli uni dagli altri solo nella natura del gruppo funzionale unito all'anello.

I tre composti sono tutti precursori del coenzima biologicamente attivo piridossal fosfato (PLP) che è utilizzato da numerosi enzimi nelle reazioni di transaminazione, deaminazione e decarbossilazione. Inoltre tale coenzima svolge un ruolo importante nel metabolismo delle proteine (in particolare aminoacidi), acidi grassi e carboidrati (Ferrier, 2015, EFSA, 2011).

## Distribuzione e fabbisogno

La piridossina si trova principalmente nelle piante, mentre il piridossale e la piridossamina si riscontrano soprattutto negli alimenti di origine animale.

La carenza di vitamina B<sub>6</sub> è rara se vengono assunti cibi freschi.

I fabbisogni minimi in un cane adulto corrispondono a 0,17 mg/100 g di alimento secco, mentre nel gatto corrispondono a 0,33 mg/100 g di alimento secco, pari a circa 0,03 mg di vitamina B<sub>6</sub>/kg di peso corporeo nel cane e a circa 0,07 mg di vitamina B<sub>6</sub>/kg di peso corporeo nel gatto (FEDIAF, 2016).



## Avitaminosi

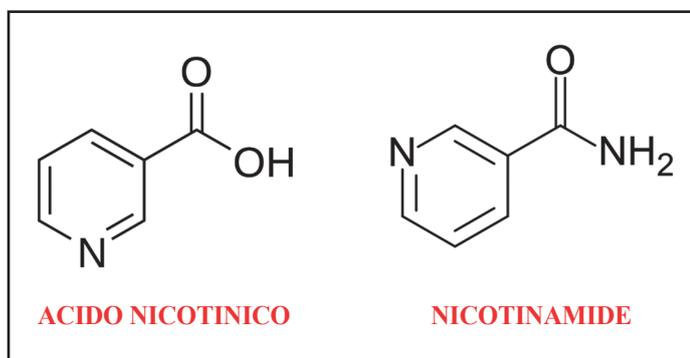
La deficienza di vitamina B<sub>6</sub> determina la comparsa di:

- dermatite (nel ratto localizzata in corrispondenza delle estremità);
- anemia microcitica ipocromica a cui si accompagna emosiderosi dovuta ad alterata biosintesi dell'eme;
- nevrite con demielinizzazione dei nervi periferici in quanto il piridossalfofosfato interviene nella sintesi degli sfingolipidi che compongono la mielina;
- convulsioni epilettiformi a seguito dell'espressione dell'iperexcitabilità delle cellule cerebrali;
- eliminazione urinaria di acido xanturenico, indice dell'incapacità dell'organismo a metabolizzare normalmente il triptofano. Tale riscontro nelle urine dopo stimolazione con triptofano costituisce infatti il criterio più sicuro per la diagnosi di deficienza di vitamina B<sub>6</sub> (Siliprandi e Tettamanti, 1998).

## Biochimica della vitamina B<sub>6</sub>

La vitamina B<sub>6</sub> viene assorbita a livello del digiuno grazie ad un meccanismo di diffusione passiva; nel sangue può essere trasportata dalle albumine tal quale o come piridossalfofosfato. A livello epatico la piridossina viene convertita nei composti liberi piridossamina e piridossale e nelle forme fosforilate piridossalfofosfato e piridossaminafosfato. Il catabolita terminale della vitamina B<sub>6</sub> è l'acido piridossico che si riscontra nelle urine come prodotto di escrezione. L'escrezione, normalmente è molto rapida e l'accumulo tissutale è ridotto (Ferrier, 2015, EFSA, 2011).

## NIACINA O VITAMINA PP



## Aspetti generali

Il termine niacina è usato per indicare in modo generico due derivati piridinici, l'acido nicotinico e la nicotinamide, con attività nutrizionale equivalente.

La niacina esplica la propria attività biologica sotto forma dei coenzimi nicotinamide adenina dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) e nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP<sup>+</sup>), che partecipano a molte reazioni di ossidoriduzione. Le forme ridotte del NAD<sup>+</sup> e del NADP<sup>+</sup> sono, rispettivamente, il NADH e il NADPH. La nicotinamide svolge un importante ruolo nella respirazione mitocondriale ed è fondamentale per il metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi e dei lipidi (Ferrier, 2015, EFSA, 2012).

## Distribuzione e fabbisogno

La vitamina PP è presente in buona quantità nelle carni, nel latte e nei cereali integrali mentre è scarsa nei vegetali, più ricchi in acido nicotinico. Il fabbisogno di vitamina PP dell'uomo è di 20 mg/die.

Tenendo presente che 60 mg di triptofano producono, nel nostro organismo, 1 mg di niacina e che con la dieta normalmente non si introducono più di 400-500 mg di triptofano, si comprende come sia necessaria l'integrazione di vitamina PP (EFSA, 2014, Siliprandi e Tettamanti, 1998).

Il fabbisogno minimo di niacina nel cane adulto è di 1,89 mg/100 g di alimento secco mentre nel gatto adulto è pari a 4,21 mg/100 g di alimento secco (FEDIAF, 2016), corrispondenti a circa 0,32 mg di niacina/kg di peso corporeo nel cane e a circa 0,84 mg di niacina/kg di peso corporeo nel gatto.

## Avitaminosi

La carenza di vitamina PP provoca la comparsa di sintomi a carico della cute, del tratto gastroenterico e del SNC che si manifestano con dermatite, demenza e diarrea. La dermatite è un segno clinico che compare precocemente ed è caratterizzata da una iperpigmentazione e iperplasia cutanea in corrispondenza delle aree esposte alla luce. Inoltre si osservano ipersalivazione, infiammazione e ulcere a carico della mucosa buccale e faringea.

Inizialmente compaiono sintomi aspecifici quali stanchezza, inappetenza, debolezza, dolorabilità addominale e disturbi gastroenterici.

Tale manifestazione clinica nell'uomo è nota con il nome di pellagra (Ferrier, 2015, Siliprandi e Tettamanti, 1998).



## Biochimica della vitamina PP

Una piccola parte della niacina viene sintetizzata dalla flora batterica intestinale ma tale quota non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni.

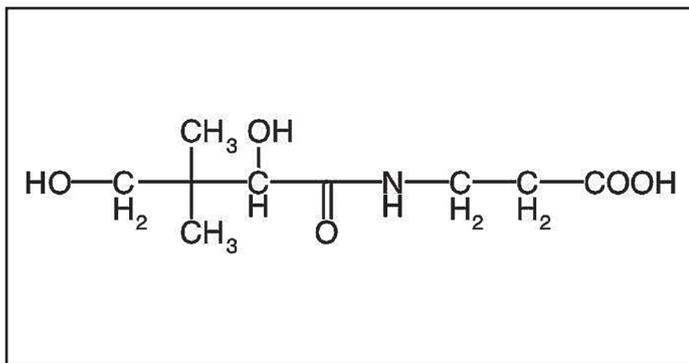
Il principale sito di assorbimento della nicotinamide e dell'acido nicotinico è il tratto prossimale dell'intestino tenue, anche se una parte dell'assorbimento si verifica già nello stomaco. L'assorbimento avviene mediante trasporto attivo e passivo.

A livello ematico la niacina si trova sotto forma di nicotinamide e acido nicotinico. Entrambe le forme vengono trasportate ai tessuti e vengono immagazzinate nelle cellule sotto forma di NAD o NADP.

La principale via di catabolismo dell'acido nicotinico e della nicotinamide avviene nel fegato a seguito della metilazione della N-metil-nicotinamide e successiva ossidazione a N-metil-2-piridone-carbossamide e a N-metil-4-piridone-carbossamide.

La nicotinamide viene eliminata con le urine in forma metilata, l'N-metilnicotinamide (EFSA, 2012).

## ACIDO PANTOTENICO



### Aspetti generali

L'acido pantotenico è il prodotto di coniugazione fra l'acido pantoico e la  $\beta$ -alanina; tra queste due molecole si forma un legame molto resistente all'azione degli enzimi proteolitici del tratto gastroenterico e questo consente all'acido pantotenico di avere un buon assorbimento anche se somministrato per via orale. È un componente del coenzima A (CoA), coenzima essenziale in numerose reazioni chimiche coinvolte nel metabolismo energetico, nell'ossidazione dei prodotti derivanti dalla glicolisi e nella  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. Inoltre l'acido pantotenico è un componente della acido grasso sintasi (Ferrier, 2015, EFSA, 2011).

## Distribuzione e fabbisogno

L'acido pantotenico è fondamentale per la vita ed è ampiamente distribuito nei cibi: le fonti principali di tale vitamina sono le uova, il fegato e il lievito. Ad oggi non si conosce con certezza il fabbisogno giornaliero ottimale di acido pantotenico. Non sono documentati, in letteratura, casi di tossicità nel cane e nel gatto a seguito della somministrazione di questa vitamina.

Il fabbisogno minimo di acido pantotenico in un cane adulto, secondo i dati riportati dalla FEDIAF, è di 1,64 mg/100 g di alimento secco mentre nel gatto adulto è pari a 0,77 mg/100 g di alimento secco; tale fabbisogno minimo corrisponde a circa 0,28 mg di acido pantotenico/kg di peso corporeo nel cane e a circa 0,15 mg di acido pantotenico/kg di peso corporeo nel gatto (FEDIAF, 2016).

### Avitaminosi

Nell'uomo la carenza di acido pantotenico non è ancora stata caratterizzata correttamente. Ciò dipende dall'ubiquitarità di questo fattore vitaminico negli alimenti naturali dove l'acido pantotenico è presente sotto forma di CoA, che viene tuttavia idrolizzato in acido pantotenico nel lume intestinale.

La sua carenza determina segni di degenerazione neuromuscolare e insufficienza corticosurrenale.

I sintomi sono costituiti da apatia e stanchezza in quanto si ha la compromissione della produzione di energia, a causa dei bassi livelli di CoA.

Nel cane e nel gatto si possono osservare sintomi gastroenterici, mentre nel ratto la deficienza di acido pantotenico si manifesta con dermatite essudativa, soprattutto periorbitale e lesioni surrenaliche. In soggetti con pelo scuro ci può essere ingrigimento del pelo (Ferrier, 2015, Siliprandi e Tettamanti, 1998).

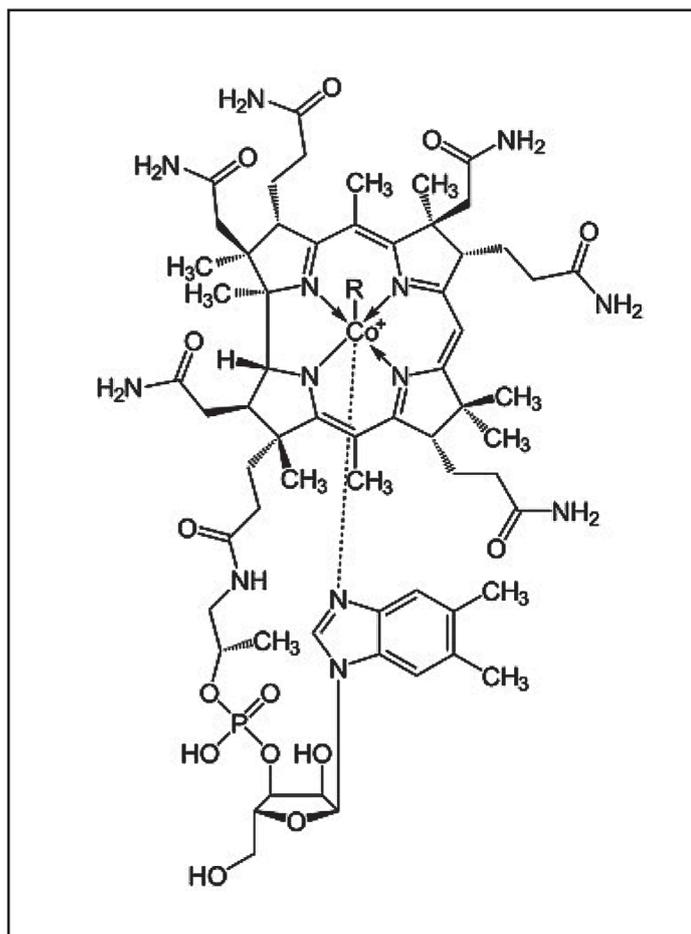
## Biochimica dell'acido pantotenico

Il Coenzima A ingerito con gli alimenti viene idrolizzato nell'intestino ad acido pantotenico che, grazie ad un meccanismo di trasporto attivo, può essere assorbito dagli enterociti. A livello sierico si riscontra principalmente acido pantotenico in forma libera.

Il CoA è idrolizzato a cisteamina e pantotenato, composti che vengono escreti con le urine (EFSA, 2014).



# COBALAMINA O VITAMINA B<sub>12</sub>



## Aspetti generali

La molecola della vitamina B<sub>12</sub> contiene un anello corrinico che consta, come le porfirine, di 4 anelli pirrolici, due dei quali saldati direttamente, che coordinano lo ione cobalto. Con i restanti due legami di coordinazione il cobalto si lega, da una parte, al 5,6-dimetilbenzimidazolo e, dall'altra, ad un radicale R. Questo radicale è il cianuro nella cianocobalamina, l'-OH nella idrossicobalamina, il metile e la deossiadenosina rispettivamente nei due coenzimi metilcobamide e deossiadenosina cobamide. La cianocobalamina è la forma più stabile, anche se si decompone spontaneamente per azione della luce.

I mammiferi necessitano di vitamina B<sub>12</sub> come cofattore in due importanti reazioni: la prima, fondamentale nella sintesi degli acidi grassi e catalizzata dalla metilmalonil-CoA-mutasi mitocondriale, porta alla formazione di succinil CoA; la seconda, grazie all'azione della metionina sintasi citosolica, determina la sintesi di metionina per transmetilazione dell'omocisteina.

Il succinil CoA è coinvolto sia nel ciclo di Krebs per la produzione di energia che nella sintesi dell'emoglobina (EFSA, 2015, Shane, 2008).

Quindi la vitamina B<sub>12</sub> è essenziale nella sintesi del DNA e dell'emoglobina.

## Distribuzione e fabbisogno

La vitamina B<sub>12</sub> è sintetizzata esclusivamente dai microrganismi.

La fonte per gli animali è il prodotto della sintesi microbica: i ruminanti l'acquisiscono dai batteri del ruminante, gli erbivori dai microrganismi associati ai vegetali, gli onnivori (uomo compreso) da prodotti di origine animale. Le fonti alimentari più ricche sono fegato, carne, pesce e uova ma è presente in discrete quantità anche nel latte e derivati.

Poiché i vegetali sono privi di cianocobalamina si può assistere a fenomeni di avitaminosi in soggetti strettamente vegani (Siliprandi e Tettamanti, 2014).

Il fabbisogno minimo di vitamina B<sub>12</sub> nel cane adulto è pari a 3,87 µg/100 g di alimento secco mentre nel gatto adulto è di 2,35 µg/100 g di alimento secco (FEDIAF, 2016, EFSA, 2015), corrispondenti a circa 0,66 µg/kg di peso corporeo nel cane e a circa 0,47 µg/kg di peso corporeo nel gatto.

## Avitaminosi

Gli effetti della carenza di vitamina B<sub>12</sub> si manifestano essenzialmente in quelle cellule che si dividono rapidamente.

A differenza di quanto accade per le altre vitamine idrosolubili, l'organismo presenta una riserva significativa di vitamina B<sub>12</sub> e spesso prima che si rendano visibili i segni clinici della deficienza intercorre un lasso di tempo che può essere anche molto lungo.

La carenza di vitamina B<sub>12</sub> induce un'anemia megaloblastica, caratterizzata dalla presenza in circolo di elementi immaturi della serie eritrocitaria. Inoltre si assiste ad una degenerazione delle fibre nervose e ad altre anomalie del sistema nervoso che portano a una polineuropatia. In queste situazioni, spesso, si riscontra anche una deficienza dell'acido folico (secondaria all'avitaminosi B<sub>12</sub>).

La carenza di tale vitamina può essere accertata tramite la determinazione del livello dell'acido metilmalonico nel sangue, che è elevato nei soggetti con un assorbimento diminuito o una minore assunzione della vitamina (Ferrier, 2015).



## Biochimica della vitamina B<sub>12</sub>

Esistono due meccanismi di assorbimento della vitamina B<sub>12</sub>: uno per diffusione passiva, estremamente inefficiente, che incide per meno dell'1%, l'altro grazie ad un meccanismo attivo per mezzo del fattore intrinseco. A livello salivare viene secreta una glicoproteina legante la cobalamina detta proteina R o aptocorrina. La cobalamina presente negli alimenti, una volta arrivata nello stomaco, viene rilasciata dai complessi proteici grazie al pH acido e agli enzimi presenti nello stomaco. Si combina rapidamente alla proteina R e viene trasportata nel duodeno.

Nell'intestino la proteina R viene digerita dalla tripsina pancreatica e la cobalamina viene trasferita sul fattore intrinseco.

Nell'uomo e nel cane le cellule parietali della mucosa gastrica (del fondo e del corpo dello stomaco), parallelamente all'acido cloridrico, secernono il fattore in-

trinseco (IF), glicoproteina resistente alla proteolisi, necessaria per il successivo assorbimento intestinale della vitamina (Kasper et al., 2015). Nel gatto, contrariamente a quanto accade nell'uomo, il fattore intrinseco viene rilasciato principalmente dal pancreas esocrino; una piccola quantità di IF viene prodotta dal pancreas anche nel cane (Ettinger e Feldman, 2008).

Nell'ileo, il complesso cianocobalamina-IF viene internalizzato negli enterociti per endocitosi, tramite un recettore specifico (cubulina). All'interno dei lisosomi delle cellule ileali il IF viene degradato e la vitamina B<sub>12</sub> si lega alla transcobalamina II, proteina necessaria per il trasporto ematico della cobalamina (Kasper et al., 2015). Dopo essere stata assorbita la vitamina B<sub>12</sub> viene immagazzinata principalmente nel fegato, successivamente rilasciata nella bile e riassorbita dall'ileo.

L'eliminazione della cobalamina avviene principalmente attraverso le feci e, in misura minore, con le urine (EFSA, 2015).



## BIBLIOGRAFIA

- DiNicolantonio J. J., Niazi A. K., Lavie C. J., O'Keefe J. H., Ventura H. O., *Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature*, *Congestive Heart Failure*, 19(4), pp. 214-222, 2013.
- Ettinger S. J., Feldman E. C., *Clinica Medica Veterinaria – Malattie del cane e del gatto*, Sesta Edizione, Volume I e II, ELSEVIER, pp. 2036, 2008.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>)*, *EFSA Journal*, 13 (7), pp.1-64, 2015.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the safety and efficacy of niacin (nicotinamide) as a feed additive for all animal species based on a dossier submitted by EUROPE-ASIA Import Export GmbH*, *EFSA Journal*, 10 (7), pp.1-18, 2012.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on dietary reference values for niacin*, *EFSA Journal*, 12 (7), pp.1-42, 2014.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin B<sub>1</sub> (thiamine mononitrate) as a feed additive for all animal species based on a dossier submitted by VITAC EEIG*, *EFSA Journal*, 9 (11), pp.1-14, 2011.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxine hydrochloride) as a feed additive for all animal species*, 9 (5), pp. 1-16, 2011.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>) and contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 29, 35, 36, 42), contribution to normal metabolism of iron (ID 30, 37), maintenance of normal skin and mucous membranes (ID 31, 33), contribution to normal psychological functions (ID 32), maintenance of normal bone (ID 33), maintenance of normal teeth (ID 33), maintenance of normal hair (ID 33), maintenance of normal nails (ID 33), maintenance of normal vision (ID 39), maintenance of normal red blood cells (ID 40), reduction of tiredness and fatigue (ID 41), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 207), and maintenance of the normal function of the nervous system (ID 213) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006*, *EFSA Journal*, 8 (10), pp.1-28, 2010.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the re-evaluation of riboflavin (E 101 (i)) and riboflavin-5'-phosphate sodium (E 101(ii)) as food additives*, *EFSA Journal*, 11 (10), pp.1-49, 2013.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B<sub>12</sub> and contribution to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006*, *EFSA Journal*, 12 (2), pp.1-25, 2014.
- European Food Safety Authority, *Scientific Opinion on dietary reference values for pantothenic acid*, *EFSA Journal*, 11 (10), pp.1-49, 2014.
- Federation europeenne de l'industrie des aliments pour animaux familiers, *Nutritional Guidelines – For Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs*, pp. 1-100, 2016.
- European Union Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No 1831/2003.
- Ferrier D. R., *Le basi della biochimica*, Zanichelli, Bologna, pp. 510, 2015.
- Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J. L., Loscalzo J., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Education, 2015.
- Markovich J. E., Heinze C., R., Freeman L. M., *Thiamine deficiency in dogs and cats*, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243 (5), pp. 649-656, 2013.
- Shane B., *Folate and vitamin B<sub>12</sub> metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B<sub>6</sub> and polymorphisms*, *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2), pp. 5-16, 2008.
- Siliprandi N., Tettamanti G., *Biochimica medica – II edizione*, PICCIN EDITORE, Padova, pp. 801, 1998.
- Siliprandi N., Tettamanti G., *Biochimica medica - IV edizione*, PICCIN EDITORE, Padova, pp. 1010, 2014.
- Tran Q. D., Hendriks W. H., van der Poel A. FB, *Effects of extrusion processing on nutrients in dry pet food*, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88, pp. 1487-1493, 2008.
- Zatelli A., *Malattie renali del cane e del gatto – Manuale di diagnosi e terapia*, Edizioni Veterinarie, pp. 255, 2014.

