

## Capitolo 28

---

1.
  - a. Le vitamine liposolubili sono la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E e la vitamina K.
  - b. Le vitamine idrosolubili sono la vitamina C, la tiamina (B<sub>1</sub>), la riboflavina (B<sub>2</sub>), la niacina (B<sub>3</sub>), l'acido pantotenico (B<sub>5</sub>), la vitamina B<sub>6</sub>, la biotina (B<sub>7</sub>), l'acido folico (B<sub>9</sub>) e la vitamina B<sub>12</sub>.
  - c. Le vitamine del complesso B sono la tiamina (B<sub>1</sub>), la riboflavina (B<sub>2</sub>), la niacina (B<sub>3</sub>), l'acido pantotenico (B<sub>5</sub>), la vitamina B<sub>6</sub>, la biotina (B<sub>7</sub>), l'acido folico (B<sub>9</sub>) e la vitamina B<sub>12</sub>.
2.
  - a. L'arricchimento è il processo di ripristino ai livelli originali delle vitamine perse durante il processamento del cibo.
  - b. La fortificazione consiste nell'aggiunta di vitamine ai prodotti alimentari (durante o dopo il processamento) per aumentarne i livelli normalmente presenti.
3.
  - a. La maggior parte delle vitamine funziona come cofattori di enzimi.
  - b. La vitamina A e la vitamina D funzionano come ormoni.
4.
  - a. La vitamina A, in forma di retinale, è coinvolta nella chimica della visione nei bastoncelli della retina. Carenze nel retinale risultano in un'incapacità di vedere in condizioni di scarsità di luce (cecità notturna). La vitamina A, in forma di acido retinoico, è coinvolta nel mantenimento del differenziamento cellulare della cornea e della mucosa congiuntivale. Carenze comportano lo ispessimento della cornea e della congiuntiva e talvolta alla necrosi corneale, che può condurre a cecità permanente.
  - b. L'acido retinoico non sarebbe un trattamento appropriato per risolvere questa carenza. L'acido retinoico non è coinvolto nella visione ma solo nel differenziamento cellulare. Inoltre, non può essere convertito in vivo nel retinale, che è la forma richiesta per la visione.
  - c. Devono essere usate forme di vitamina A che possano essere convertite in retinolo, come la vitamina A o la provitamina A, in quanto sia il retinale sia l'acido retinoico possono essere ottenuti da queste fonti *in vivo* (vedi Figure 28.1 e 28.4 per ulteriori dettagli.)
5. I carotenoidi (provitamina A) hanno un assorbimento e una bioconversione limitata nell'intestino, che limitano apparentemente la quantità di vitamina A attiva, anche con alte dosi di provitamina.
6.
  - a. Il coledaliferolo, una delle forme attive della vitamina D, può essere sintetizzato dal colesterolo nella pelle dopo esposizione alla luce del sole.
  - b. La forma attiva della niacina può essere sintetizzata dall'aminoacido triptofano; comunque, la conversione è generalmente troppo inefficiente per supplire alle richieste di niacina, a meno che la dieta non sia anormalmente ricca di triptofano.
7.
  - a. L'enzima 7-deidrocolesterolo reduttasi riduce il colesterolo per produrre il 7-deidrocolesterolo. Nella pelle, l'esposizione a radiazioni UV (luce solare) nell'intervallo tra 290 nm e 300 nm comporta una rapida conversione del 7-deidrocolesterolo in provitamina D<sub>3</sub>. La provitamina D<sub>3</sub> subisce una lenta conversione termica in coledaliferolo (vitamina D<sub>3</sub>) e nelle forme biologicamente inattive lumisterolo e tacalciole. (Vedi Figura 28.7.)
  - b. L'esposizione eccessiva alla luce del sole non produce livelli tossici di coledaliferolo; piuttosto, aumenta la produzione di composti inattivi. Il lumisterolo e il tacalciole possono essere riconvertiti in provitamina D<sub>3</sub> e servire quindi come riserva.

8.
  - a. Gli otto membri della famiglia della vitamina E, quattro tocoferoli e quattro tocotrienoli, sono noti come tocoli. Essi hanno due importanti componenti strutturali, l'anello cromanolico e la catena laterale. Differiscono per il pattern di metilazione del nucleo del cromanololo (-, -, -, -) e per la presenza o l'assenza di doppi legami nella catena laterale (i tocoferoli non hanno doppi legami, i tocotrienoli ne hanno 3).
  - b. Tutti i tocoli sono ugualmente assorbiti dall'intestino. Il  $\alpha$ -tocoferolo entra nella circolazione, dove è trovato in livelli molto più alti rispetto agli altri tocoli, anche se questi ultimi sono predominanti nella dieta. Questa differenza è attribuita al legame con una proteina citosolica del fegato, la  $\alpha$ -tocoferolo transfer protein ( $\alpha$ -TTP), che è selettiva per il  $\alpha$ -tocoferolo. Anche i tocoferoli circolanti sono trasportati dall' $\alpha$ -TTP, che incorpora preferenzialmente gli  $\alpha$ -tocoferoli nelle lipoproteine a bassa densità (LDL).
9. Biotina e acido pantotenico.
10. Carenze severe di tiamina risultano nell'encefalopatia di Wernicke o nella sindrome di Wernicke-Korsakoff (negli alcolisti) e richiede terapia immediata con la tiamina.
11. Il fallimento della vitamina E come protettivo di patologie cardiovascolari può dipendere dal fatto che si è utilizzato solo il  $\alpha$ -tocoferolo. Per la rimozione efficace del danno da perossido nelle cellule cardiache è necessario anche il  $\gamma$ -tocoferolo. Questo funziona *in vivo* come "trappola" per i mutageni elettrofili, formando addotti stabili attraverso il C-5 nucleofilo, che è invece bloccato nell' $\alpha$ -tocoferolo (vedi Figura 28.13). È stato suggerito che, siccome la supplementazione con  $\gamma$ -tocoferolo abbatta i livelli di  $\alpha$ -tocoferolo, una combinazione dei due tocoferoli (in rapporto pari a quello presente nella dieta) può essere più utile che il  $\alpha$ -tocoferolo da solo.
12. I calcoli renali causati dall'ossalato o dall'urato derivano da un'aumentata escrezione renale di questi composti in presenza di alte dosi di vitamina C (vedi Figura 28.49 per il meccanismo). È stato riscontrato anche un aumento del calcio e del fosforo rilasciato dalle ossa. Effetti ematologici includono un aumento nell'assorbimento del ferro non-eme senza un aumento significativo delle quantità di ferro nel corpo. La diarrea, probabilmente derivante da un effetto osmotico, è stata riportata in seguito a dosi massicce, e le compresse di acido ascorbico bloccate nell'esofago possono causare erosioni locali.
13.
  - a. La vitamina K è richiesta dall'enzima  $\gamma$ -glutamyl carbossilasi (Figura 28.19) per formare il  $\gamma$ -carbossiglutamato (Gla) dal glutamato nelle proteine vitamina K-dipendenti, a dare proteine in forma attiva. La vitamina K, in congiunzione con la  $\gamma$ -glutamyl carbossilasi, forma una base forte per estrarre un protone dal carbonio del glutamato, permettendo la  $\gamma$ -carbossilazione del glutamato da parte di CO<sub>2</sub>.
  - b. Il ruolo biochimico noto delle proteine Gla sono (1) formazione dei fattori di procoagulazione VII, IX, X e protrombina, (2) formazione dei fattori di anticoagulazione proteina S, proteina C e proteina Z, (3) formazione della proteina Gla ossea e della matrice di Gla nell'osso e in altri tessuti, in cui regola la mineralizzazione, e (4) la formazione di GAS6 (*growth arrest-specific 6*) che ha effetti nella proliferazione cellulare.
14. La vitamina D e la vitamina K giocano entrambi un ruolo nel corretto mantenimento della mineralizzazione ossea. Ricorda che questo è regolato anche da molti altri fattori.
15. La forma attiva dei folati *in vivo* è la forma tetraidrofolato, che è formato dall'azione della DHFR sui folati nello stato ossidato (come l'acido folico). Siccome l'acido folico richiede la conversione da parte di DHFR alla forma attiva, e siccome questo passaggio è inibito dal metotrexato, l'acido folico non può trattare efficacemente l'overdose. Il leucovorin è già in forma di tetraidrofolato e non richiede bioattivazione da parte di DHFR, quindi può agire immediatamente per fornire il folato ridotto alle reazioni di trasferimento di metili. In questo modo aggira l'azione del metotrexato e riduce i suoi effetti tossici (vedi Figure 28.43 e 28.44).
16. Se l'anemia megaloblastica è dovuta alla deficienza di acido folico, non c'è pericolo. Se l'anemia è causata dalla carenza di vitamina B<sub>12</sub> (che può anch'essa causare questo tipo di anemia), la somministrazione di acido folico potrebbe revertire l'anemia ma non rallenterebbe i danni neuronali

causati dalla deficienza di B<sub>12</sub>. Questo potrebbe portare a conseguenze infauste. Per questo motivo è necessario determinare la causa dell'anemia prima di decidere quale vitamina utilizzare in terapia. Ovviamente ci sono anche altre cause legate all'anemia megaloblastica in cui nessuna vitamina può essere appropriata.

17.

- a. L'obiettivo della fortificazione del cibo con acido folico è prevenire i difetti del tubo neurale durante la gravidanza.
- b. Tutti i prodotti a base di cereali/grano arricchiti (farina, riso, pane, pasta ecc.) richiedono fortificazione.

18.

- a. La niacina ha una provata efficacia nel trattamento delle iperlipidemie. La niacina, in alte dosi, può abbassare il colesterolo LDL e i trigliceridi e può aumentare il colesterolo HDL.
- b. La niacinamide, per quanto sia efficace come la niacina come vitamina, non è altrettanto efficace nel trattamento delle iperlipidemie. Quindi non sarebbe una sostituzione appropriata.

19.

- a. Il piridossal fosfato è la principale forma della vitamina B<sub>6</sub> come coenzima.
- b. L'acido 4-piridossico è la forma inattiva della vitamina B<sub>6</sub> che viene escreta nelle urine.
- c. La piridossina, il piridossale e la piridossamina (e i corrispondenti derivati 5'-fosfati). (Vedi Figure 28.34.) A causa della loro capacità di interconversione, sono tutti considerati forme attive della vitamina B<sub>6</sub> in vivo.
- d. Aldolasi, aminotransferasi, racemasi e decarbossilasi (vedi Figura 28.36).

20.

- a. L'anemia perniciosa è un disordine autoimmune che comporta la distruzione delle cellule parietali. Questo causa una produzione insufficiente di acido gastrico e di fattore intrinseco, con conseguente riduzione nell'assorbimento della cobalamina. Questo conduce all'anemia megaloblastica e a danno neurologico per carenza di vitamina B<sub>12</sub>.
- b. La cianocobalamina è la forma più comunemente utilizzata a causa della sua stabilità. È convertita nella forma attiva idrossicobalamina in vivo dalla cianocobalamina reduttasi.
- c. L'idrossicobalamina dovrebbe essere utilizzata in due situazioni: in caso di rare alterazioni genetiche della cianocobalamina reduttasi, che causano l'incapacità di convertire la cianocobalamina in idrossicobalamina, e in caso di trattamento di tossicità causate da cianuro.

