



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



# LA “TERAPIA MULTIFATTORIALE” NEL DETERIORAMENTO COGNITIVO DELL’ANZIANO: QUALI EVIDENZE ?

---

## **Vitamine del gruppo B e funzioni cognitive**

-

Cona (FE) - 24 ottobre 2014

Relatore:

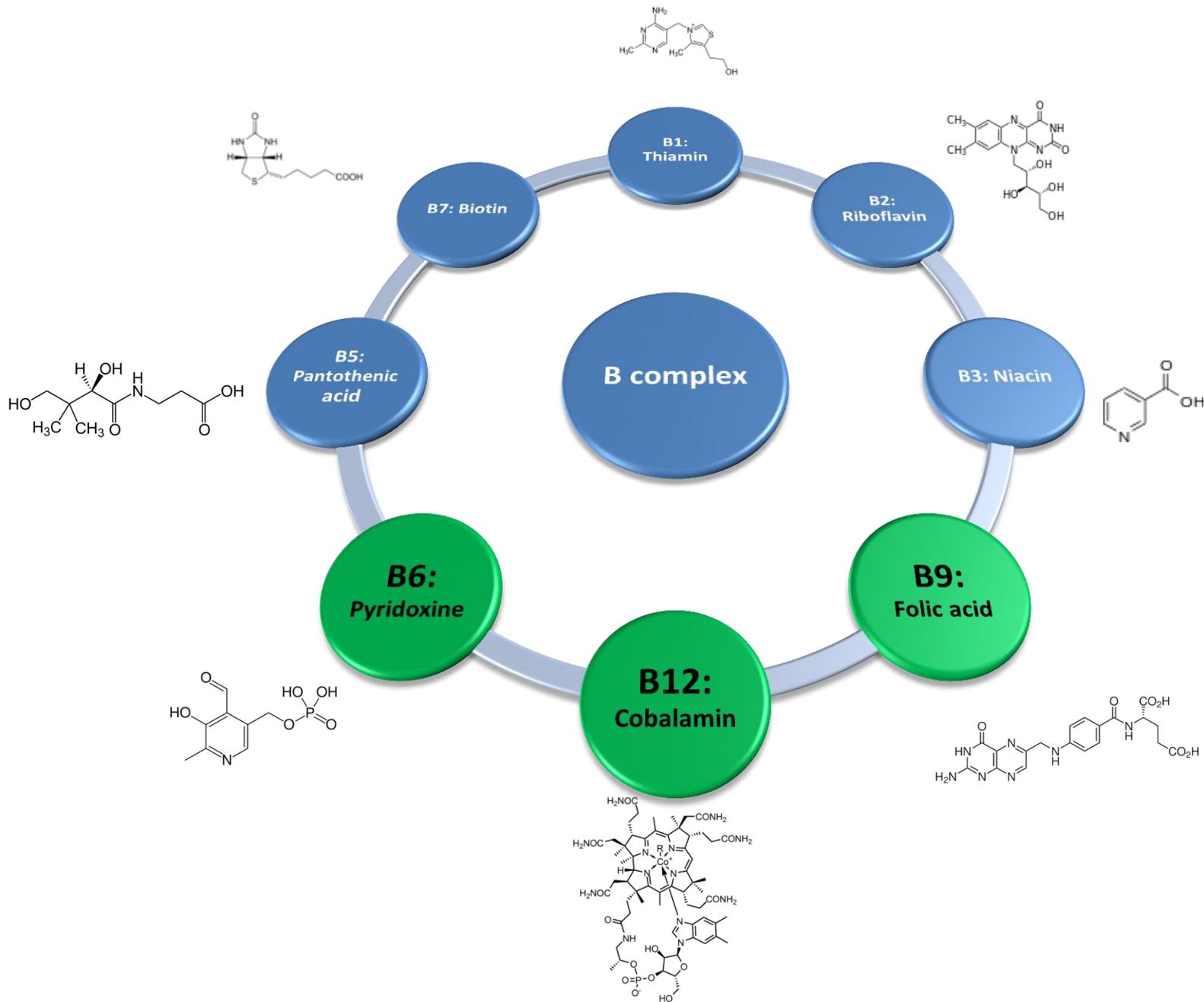
**Dr. Francesco Bonetti**

- Cosa sono e a cosa servono?
- Quante ne servono e dove si trovano?
- Se mancano cosa succede?
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- Come, quando e chi integrare?

- **Cosa sono e a cosa servono?**
- Quante ne servono e dove si trovano?
- Se mancano cosa succede?
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- Come, quando e chi integrare?

# Il complesso vitaminico B

- Gruppo eterogeneo di molecole idrosolubili strutturalmente e funzionalmente molto diverse tra loro.
- L'eterogeneità molecolare si accompagna ad una comparabile varietà delle fonti alimentari per tali micronutrienti.
- Quasi tutte le molecole appartenenti al complesso vitaminico B hanno risvolti neurologici nelle manifestazioni carenziali.

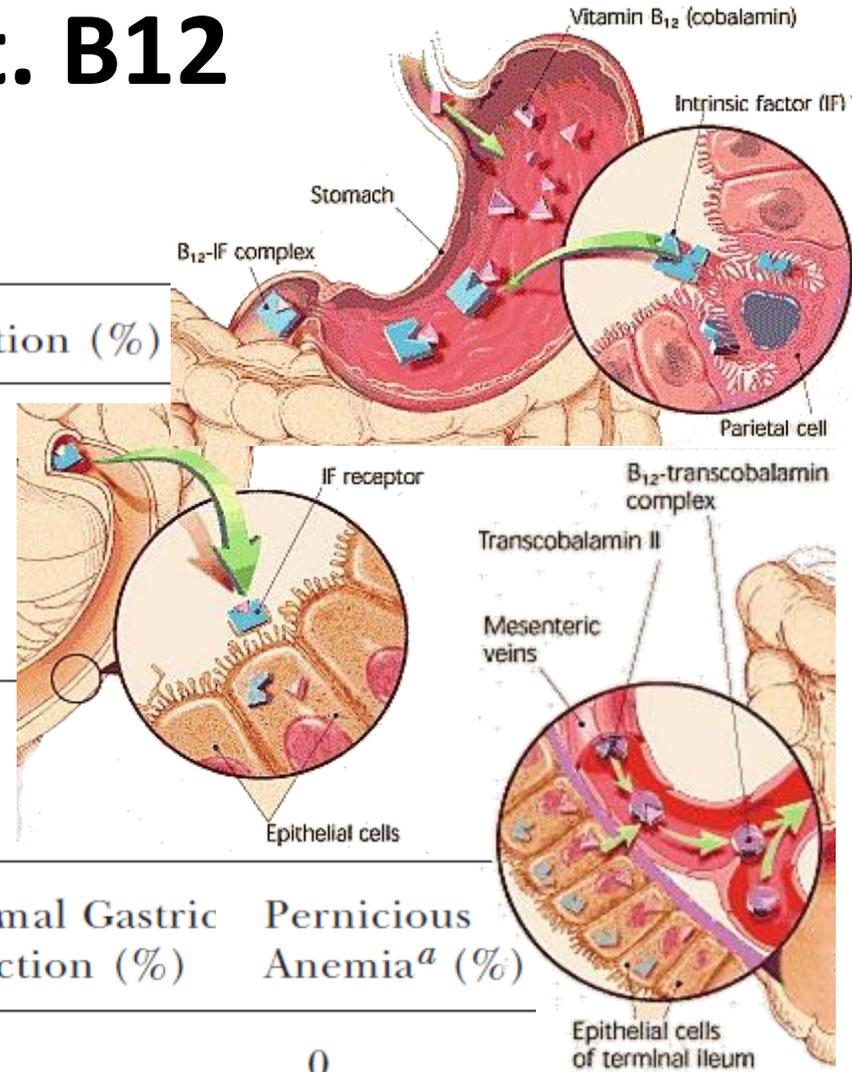


Micronutriente	Funzione	Assorbimento	Metabolismo	Escrezione
<b>Vitamina B6</b> <i>Piridossale</i> <i>Piridossina</i> <i>Piridossamina</i> <i>Forme -P</i>	Coenzima nel metabolismo aminoacidico, lipidico e glucidico, sintesi Hb e modesta regolazione genica	Intestinale – diffusione passiva	Epatico (fosforilazione delle forme libere)	Urinaria – dubbia escrezione fecale (microbiota?)
<b>Vitamina B9</b> <b>Acido Folico</b> e altre forme monoGLU (integrazione) Forme poliGLU (folati alimentari)	Substrato delle reazioni di metilazione (sintesi e regolazione DNA, metabolismo aminoacidico)	Intestinale prossimale – <b>trasporto attivo</b> a TM dopo idrolisi a forme monoGLU, diffusione passiva a dosi farmacologiche	Tissutale diffuso	Urinaria e Biliare (riassorbimento tubulare prossimale ed intestinale del folato, escrezione di metaboliti)
<b>Vitamina B12</b> Cianocobalamina Idrossicobalamina	Coenzima nelle reazioni di metilazione	Ileo terminale – <b>trasporto attivo</b> a TM, diffusione passiva per alte dosi (forme cristalline)	Tissutale diffuso	Fecale (ricircolo enteroepatico) Urinaria (solo forma libera)

# Assorbimento della Vit. B12

## Percentage Absorption of Vitamin B<sub>12</sub> from Foods by Healthy Adults

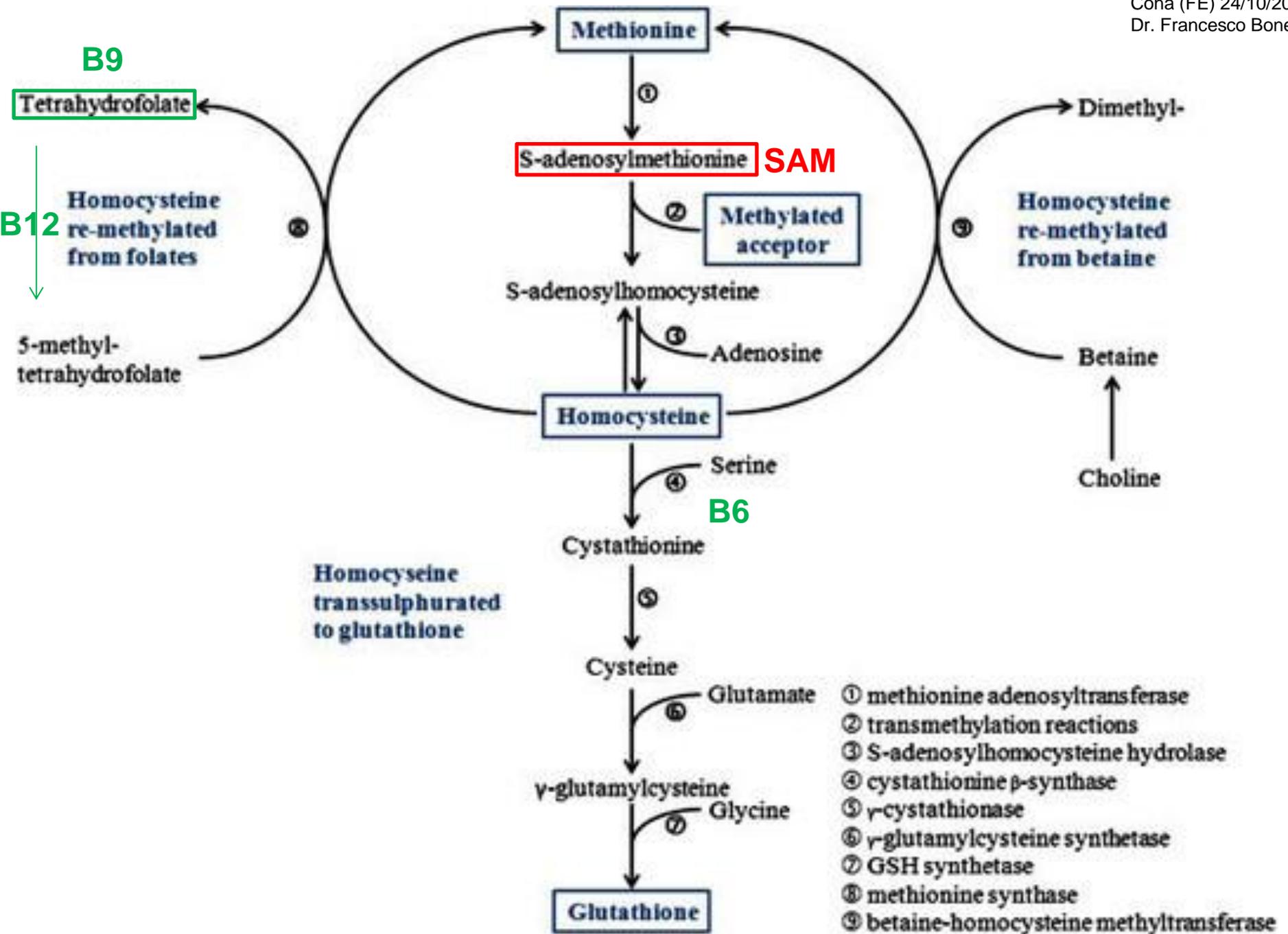
Reference	Food	Absorption (%)
Heyssel et al., 1966	Mutton	65
Heyssel et al., 1966	Liver	11
Doscherholmen et al., 1975	Eggs	24–36
Doscherholmen et al., 1978	Chicken	60
Doscherholmen et al., 1981	Trout	25–47



## Assumed Vitamin B<sub>12</sub> Absorption under Different Conditions

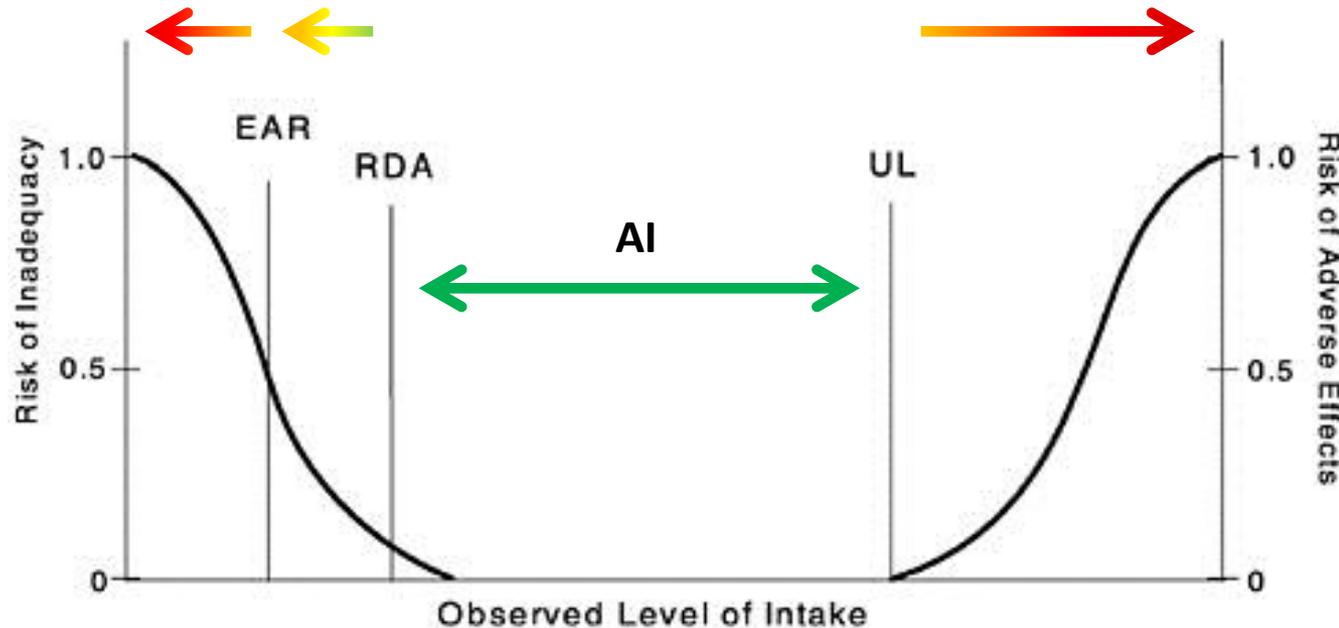
Form of Vitamin B <sub>12</sub>	Normal Gastric Function (%)	Pernicious Anemia <sup>a</sup> (%)
Naturally occurring <sup>b</sup>	50	0
Crystalline, low dose (< 5 µg) <sup>b</sup>	60	0
Crystalline, high dose (≥ 500 µg) with water <sup>c</sup>	1	1
Crystalline, high dose with food <sup>c</sup>	0.5	≤ 0.5

Adattato da: NIH. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. <http://www.nap.edu/catalog/6015.html>



- Cosa sono e a cosa servono?
- **Quante ne servono e dove si trovano?**
- Se mancano cosa succede?
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- Come, quando e chi integrare?

# Dosi di riferimento per un micronutriente



Adattato da: NIH. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. <http://www.nap.edu/catalog/6015.html>

- Estimated Average Requirement (**EAR**): apporto con il 50 % di rischio di inadeguatezza
- Recommended Dietary Allowance (**RDA**): apporto con il 2-3 % di rischio di inadeguatezza
- Tolerable Upper Intake Level (**UL**): apporto con rischio di tossicità

L'Adequate Intake (**AI**) è l'apporto di micronutriente che soddisfa quasi certamente i bisogni dell'individuo senza sviluppare tossicità, teoricamente si trova tra **RDA** (dose quasi certamente adeguata) e **UL** (dose probabilmente tossica)

Micronutriente	B6 (piridossina)	B9 (acido folico)	B12 (cianocobalamina)
Fattori dietetici favorenti l'apporto	Consumo di pesce (tonno) e carne, semi (girasole, pistacchio), frutta e verdura	Consumo di frutta e verdura a foglia verde, lievito, fegato	Consumo di carne, pesce, latticini, fegato
Fattori dietetici associati al deficit	Elevato consumo di proteine	Consumo prevalente di cereali raffinati e alcool	Dieta vegana o macrobiotica
RDA (M/F) adulti	1.3/1.4 mg/die [NIH] 15 µg/g di proteine (fino a ~ 2-3 mg/die) [EFSA]	400 µg/die [NIH] 200 µg/die [EFSA]	1.4 µg/die [EFSA] 2.4 µg/die [NIH]
RDA (M/F) anziani	1.5/1.7 mg/die [NIH]	400 µg/die [NIH/EFSA]	2.4 µg/die [NIH]
UL – Timing del danno – Tipo di danno	25 mg/die [EFSA] - 100 mg/die [NIH] – Settimane o mesi (dose dipendente) – Nota neurotossicità assonale	1 mg/die [NIH/EFSA] – Mesi o anni – Dubie neurotossicità e carcinogenesi	N.D.
Deposito biodisponibile	Si, scarsa biodisponibilità (ritenzione tissutale)	Si	Si
Consumo quotidiano medio in Italia/UE	2 mg (IT) [EFSA]	287 µg (IT) [EFSA]	4-5 µg (UE nord) - 0.5-16.9 µg (UE nord: anziani) [EFSA]

# Considerazioni sull'UL

La vitamina B6 presenta il danno tossico maggiormente documentato ma con un buon indice terapeutico ( $UL/RDA=25/1,4 \text{ mg} \approx \mathbf{18}$ )

I folati sono il micronutriente con il più basso indice terapeutico ( $UL/RDA=1000/400 \text{ mcg} = \mathbf{2,5}$ ), il danno causato dal sovradosaggio è dibattuto

La vitamina B12 sembra essere molto sicura. La sua tollerabilità non è stimabile. **Nessuna reazione avversa anche ad altissime dosi**

- Cosa sono e a cosa servono?
- Quante ne servono e dove si trovano?
- **Se mancano cosa succede?**
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- Come, quando e chi integrare?

# Definizione di carenza

- **Vitamina B<sub>6</sub>:**  
M < 27 nmol/L (6,7 ng/mL)/F < 26 nmol/L (6,4 ng/mL): sierico
- **Folati:**  
< 10 nmol/L (4,4 ng/mL): sierico  
< 340 nmol/L (151 ng/mL): GR  
*Funzionale:* livelli plasmatici normali/bassi ed omocisteina > 15 μmol/l (con B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> e VFG normali)
- **Vitamina B<sub>12</sub>:**  
< 150 pmol/L (203 pg/mL): plasmatico  
*Funzionale:* livelli plasmatici normali/bassi ed elevati valori di acido metilmalonico o omocisteina (con B<sub>6</sub>, folati e VFG normali)

# Sindromi carenziali

	Altro	Ematologico	Neurologico
<b>B6</b>	Dermatite seborroica	<b>Anemia microcitica</b> Alterazioni piastrinico-coagulative (↑ Hcy? ↓ sintesi gp?)	Convulsioni epilettiformi, Alterazioni cognitive (confusione), depressione (↓ monoamine e GABA)
<b>B9</b>		<b>Anemia macrocitica</b>	Deficit cognitivo, depressione
<b>B12</b>	Disturbi gastrointestinali, glossite	<b>Anemia macrocitica</b>	Manie e psicosi, depressione, deficit cognitivo, neuropatia periferica

## **B12 Deficiency Increases With Age in Hospitalized Patients: A Study on 14.904 Samples.**

**14.904 hospitalized patients** aged 70.3±19.5 years.

4.6% low B12 concentration (<200ng/L)

24.2% middle B12 concentration (200-350ng/L)

12.6% were functional B12 deficient (B12 < 350 ng/L associated to high tHcy level, tHcy > 17 µmol/L),

20.4% had low folate concentration (folate < 4 µg/L)

10.6% were functional folate deficient (folate < 4 µg/L associated to tHcy > 17 µmol/L)

4.7% of patients were both functional B12 and folate deficient.

The B12 or folate deficient patients had lower mean cell volume level than nondeficient patients.

↑ Age → ↑ mean cell volume and tHcy concentrations ↓ B12, folate, and hemoglobin levels

**In inpatients, functional B12 deficiency and functional folate deficiency increase with age and are not associated with anemia or macrocytosis.** False vitamin B deficiencies are frequent.

Lindenbaum J et al. N Engl J Med 1988; 318:1720-1728

## **Neuropsychiatric Disorders Caused by Cobalamin Deficiency in the Absence of Anemia or Macrocytosis**

Among **141** consecutive patients with neuropsychiatric abnormalities due to cobalamin deficiency (paresthesia, sensory loss, ataxia, dementia, and psychiatric disorders):

40 (28%) had no anemia or macrocytosis.

The hematocrit was normal in 34, the mean cell volume was normal in 25, and both tests were normal in 19.

**Neuropsychiatric disorders due to cobalamin deficiency occur commonly in the absence of anemia or an elevated mean cell volume**

Measurements of serum methylmalonic acid and total homocysteine both before and after treatment are useful in the diagnosis of these patients

# Trappola dei folati

quando gli anelli deboli sono due...

Elevate dosi di reintegro di folati possono mascherare il deficit di vitamina B12: prevengono le alterazioni ematologiche (principalmente la macrocitosi) senza nessun effetto sulla neuropatia sottostante



L'assenza di macrocitosi può risultare in una diagnosi errata e/o in una dilazione della diagnosi corretta

Se il deficit di B12 persiste a lungo la neuropatia diventa irreversibile

# Un esempio eclatante della scarsa sensibilità alla visione d'insieme: caduti nella trappola dei folati?

In uno studio prospettico del 2005 eseguito negli Stati Uniti (condotto dopo la fortificazione delle farine) l'**assunzione di dosi elevate di acido folico** sembrava essere **associata con progressione del declino cognitivo**, specie con dosi di reintegro > 400 µg/die<sup>1</sup> (Chicago Health and Aging Project).

È quindi emersa la forte preoccupazione che la fortificazione, unita al normale intake di folati della dieta, potesse sottoporre una parte della popolazione a **dosi “possibilmente dannose” di acido folico**.

**Una revisione** di questi dati quattro anni più tardi sembra correlare deficit di B12 e declino cognitivo in maniera indipendente dai livelli di omocisteina<sup>2</sup> (globalmente bassi poichè appartenenti a una popolazione sottoposta a reintegro di folati)

Risultati in accordo con le analisi condotte sul database NAHNES nel 2007 contemplanti anemia, macrocitosi e vitamina B12, che **hanno ristretto la progressione del declino cognitivo ai pazienti con deficit di vitamina B12** sottoposti a reintegro di folati<sup>3</sup>. In quest'ultimo studio inoltre, tra coloro che presentavano normali valori di vitamina B12, **alti valori plasmatici di acido folico erano associati con miglior performance cognitiva**.

<sup>1</sup>Morris MC et al. **Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons**. Arch Neurol. 2005 Apr;62(4):641-5.

<sup>2</sup>Tangney CC, Tang Y, Evans DA, Morris MC. **Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline**. Neurology. 2009 Jan 27;72(4):361-7..

<sup>3</sup>Morris MS et al. **Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification**. Am J Clin Nutr. 2007 Jan;85(1):193-200.

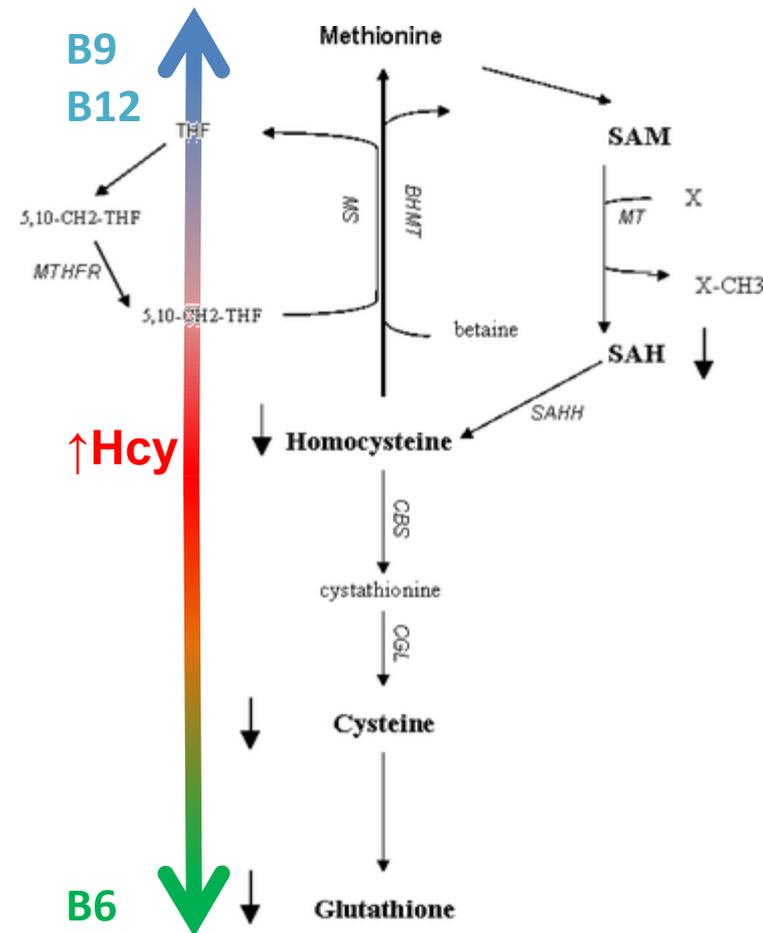
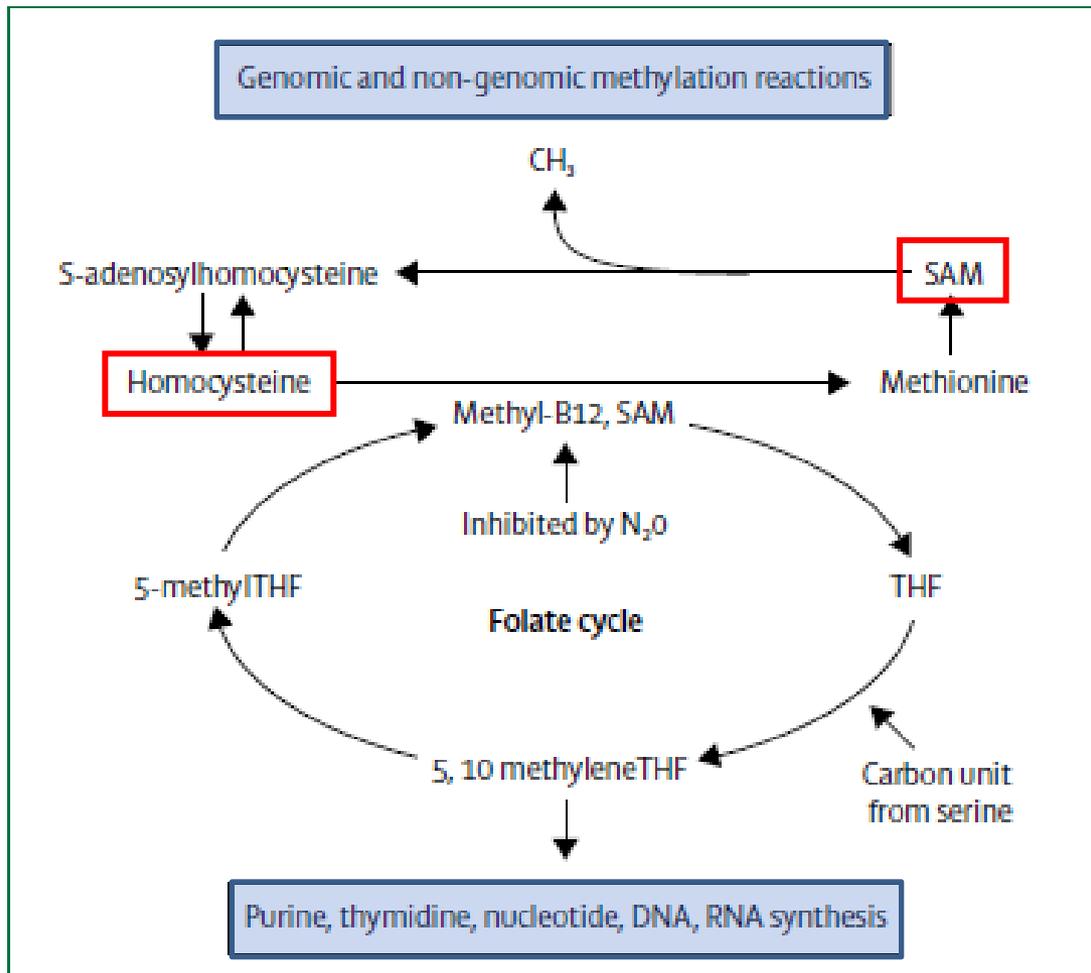
- Cosa sono e a cosa servono?
- Quante ne servono e dove si trovano?
- Se mancano cosa succede?
- **Hanno un ruolo nel danno neuronale?**
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- Come, quando e chi integrare?

# B6, B9, B12 e neurodegenerazione:

## i meccanismi di danno

- B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> e B<sub>12</sub> sono substrati/coenzimi essenziali per il metabolismo dell'**Omocisteina**, il deficit di ognuna contribuisce all'incremento plasmatico di questo metabolita tossico
- B<sub>9</sub> e B<sub>12</sub> svolgono un ruolo chiave nella rigenerazione di molecole trasportatrici di **metili**, coinvolte nella **sintesi e regolazione del DNA**, nella sintesi e nel metabolismo aminoacidico e **neurotrasmettitoriale**

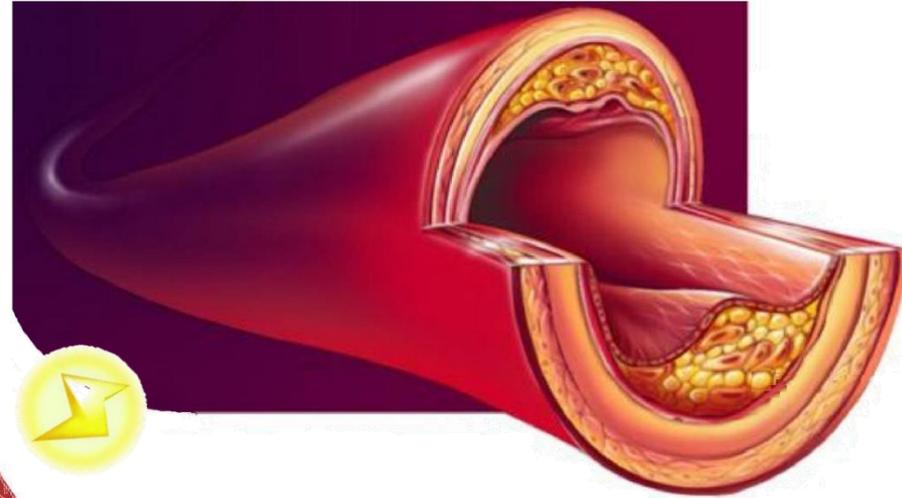
# Metabolismo delle vitamine del gruppo B



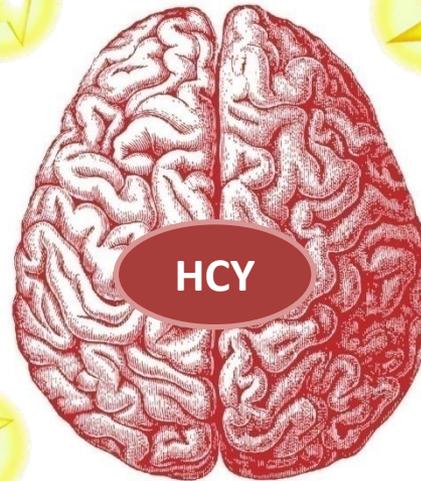
### Incremento dello stress ossidativo



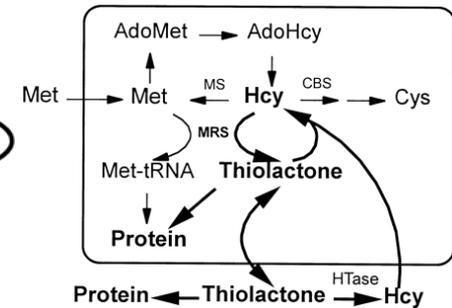
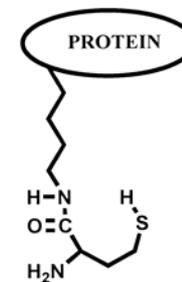
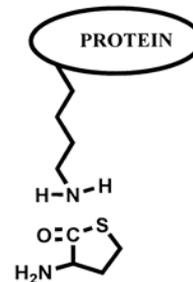
### Promozione di aterosclerosi e disfunzione vasale



### Neurotossicità diretta



### Omocisteinilazione delle proteine e produzione di Hcy-tiolattone



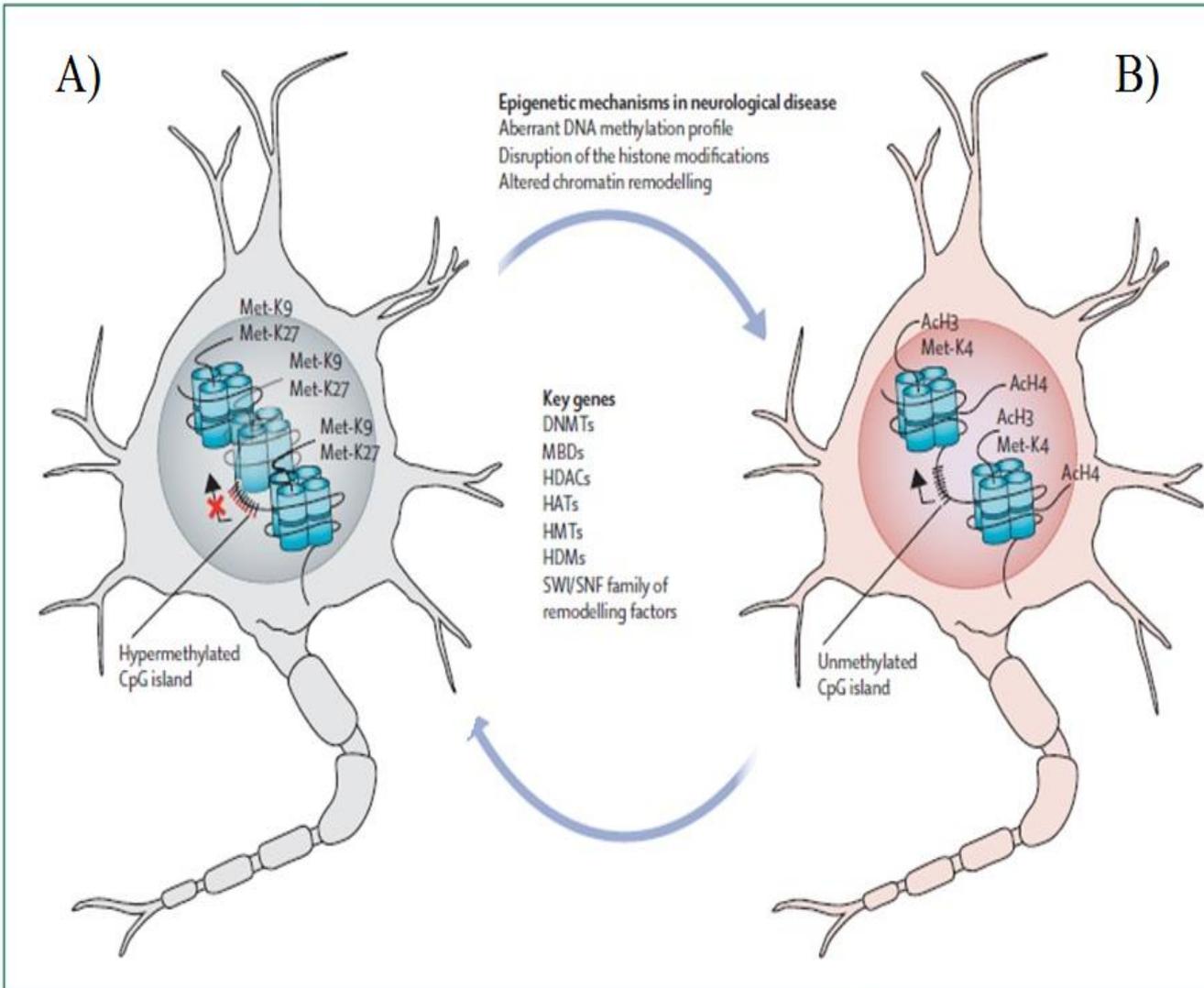
# Epigenetica delle carenze di vitamine del gruppo B

Il nostro DNA subisce continue modifiche in termini di espressione genica; una forma diffusa di repressione della trascrizione è l'aggiunta di un gruppo metile ( $-CH_3$ ) che avviene preferenzialmente su citosine seguite da guanine (CpG)

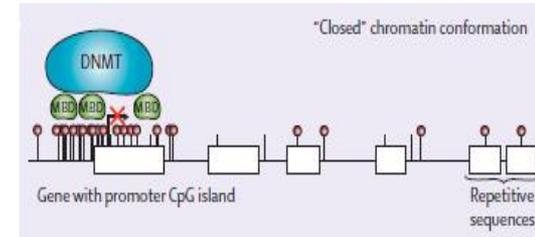
Zone ricche di questa sequenza (isole CpG) precedono il promotore di molti geni e se metilate ne riducono l'espressione

Alcuni enzimi, le DNA-metil-transferasi (DNMT) contribuiscono alla metilazione del DNA, mantenendo i pattern già esistenti durante la duplicazione (DNMT1) e metilando ex-novo secondariamente a stimoli endogeni ed esogeni (DNMT3a e 3b)

Il deficit di folati e  $B_{12}$  riduce la disponibilità di un donatore di metili (SAM) e interferisce con l'attività delle DNMTs, compromettendo la fisiologica metilazione del DNA e modificando di conseguenza l'espressione genica

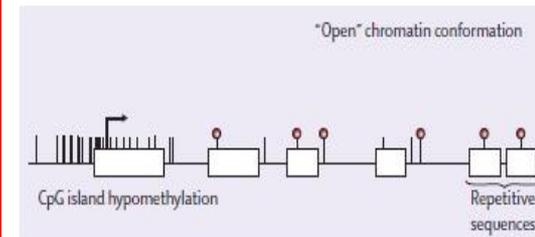


A) Normale metilazione CpG islands: espressione inibita

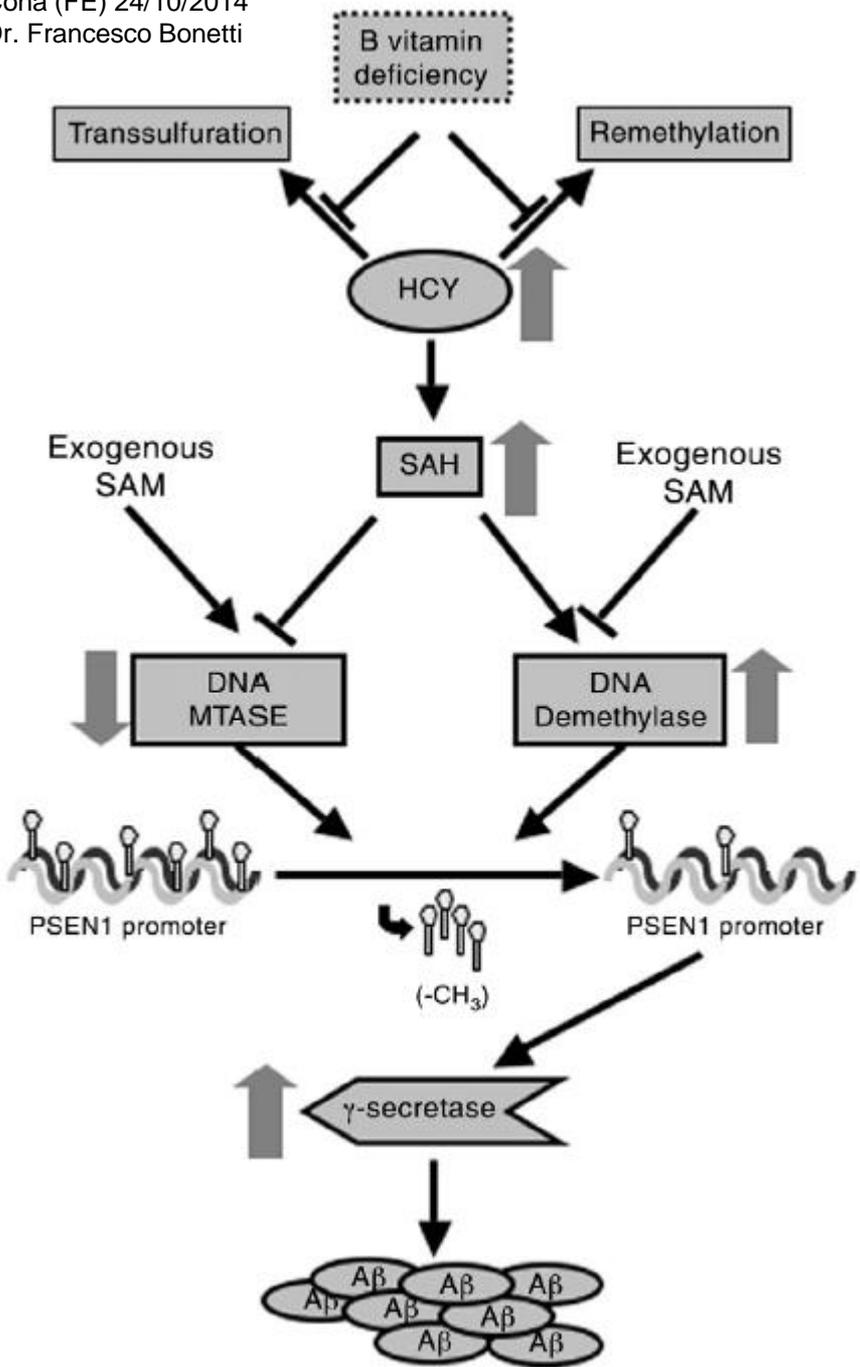


Carenza -CH<sub>3</sub> (SAM) - Modulazione epigenetica

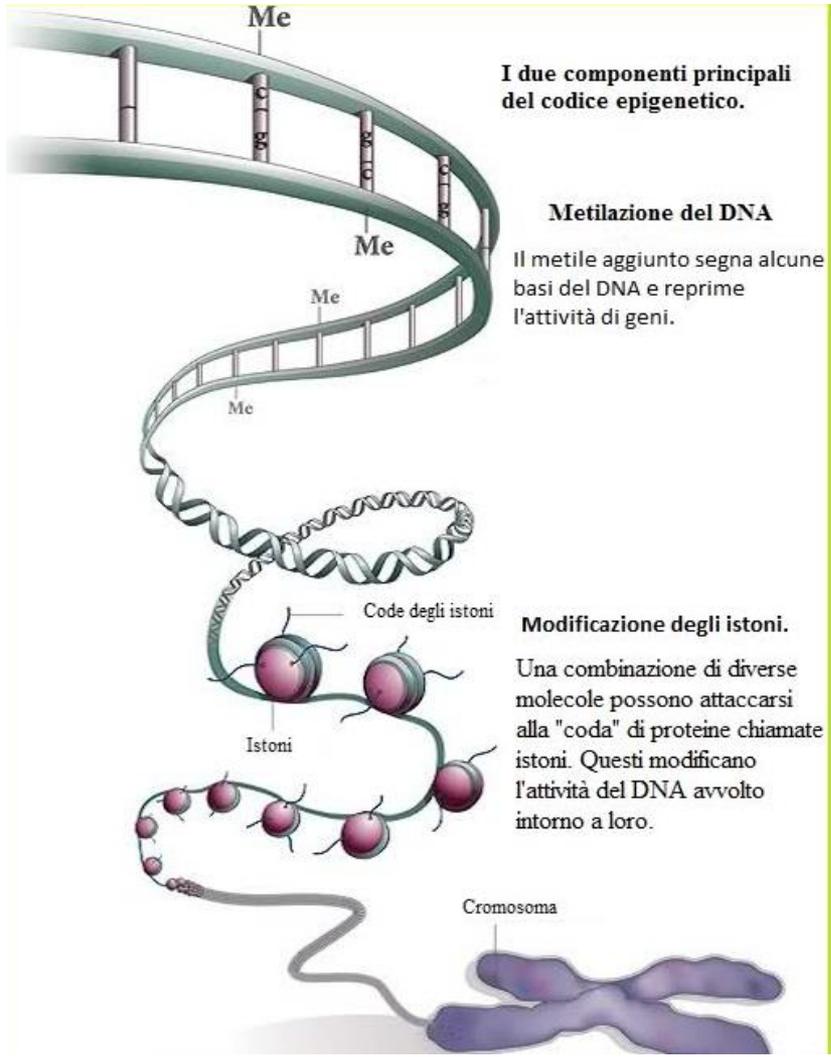
B) Demetilazione CpG islands: espressione proteina anomale



Adattato da: Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1056–72



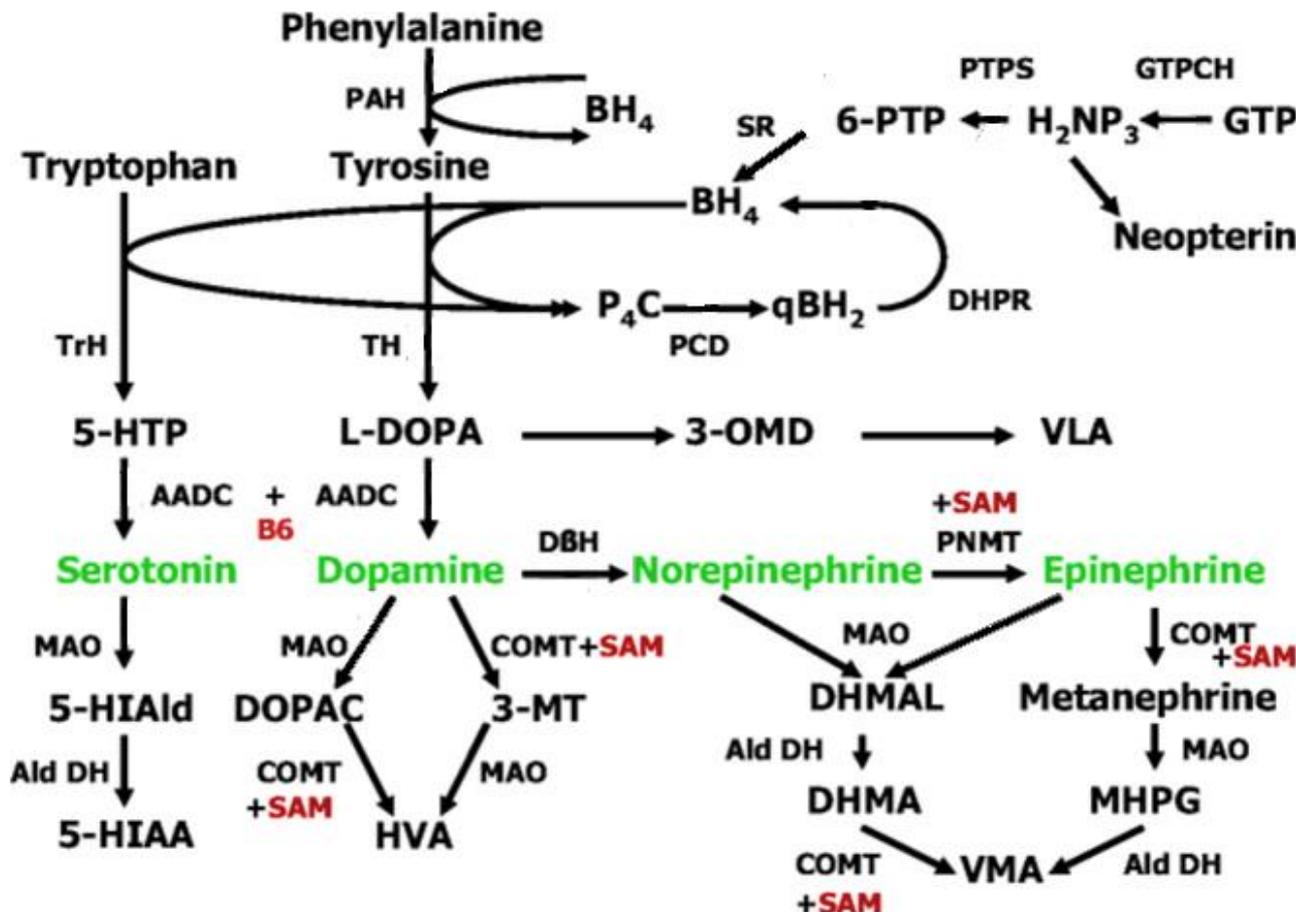
Fuso A et Al. DNA methylase and demethylase activities are modulated by one-carbon metabolism in Alzheimer's disease models. *Journal of Nutritional Biochemistry* 22 (2011) 242–251.



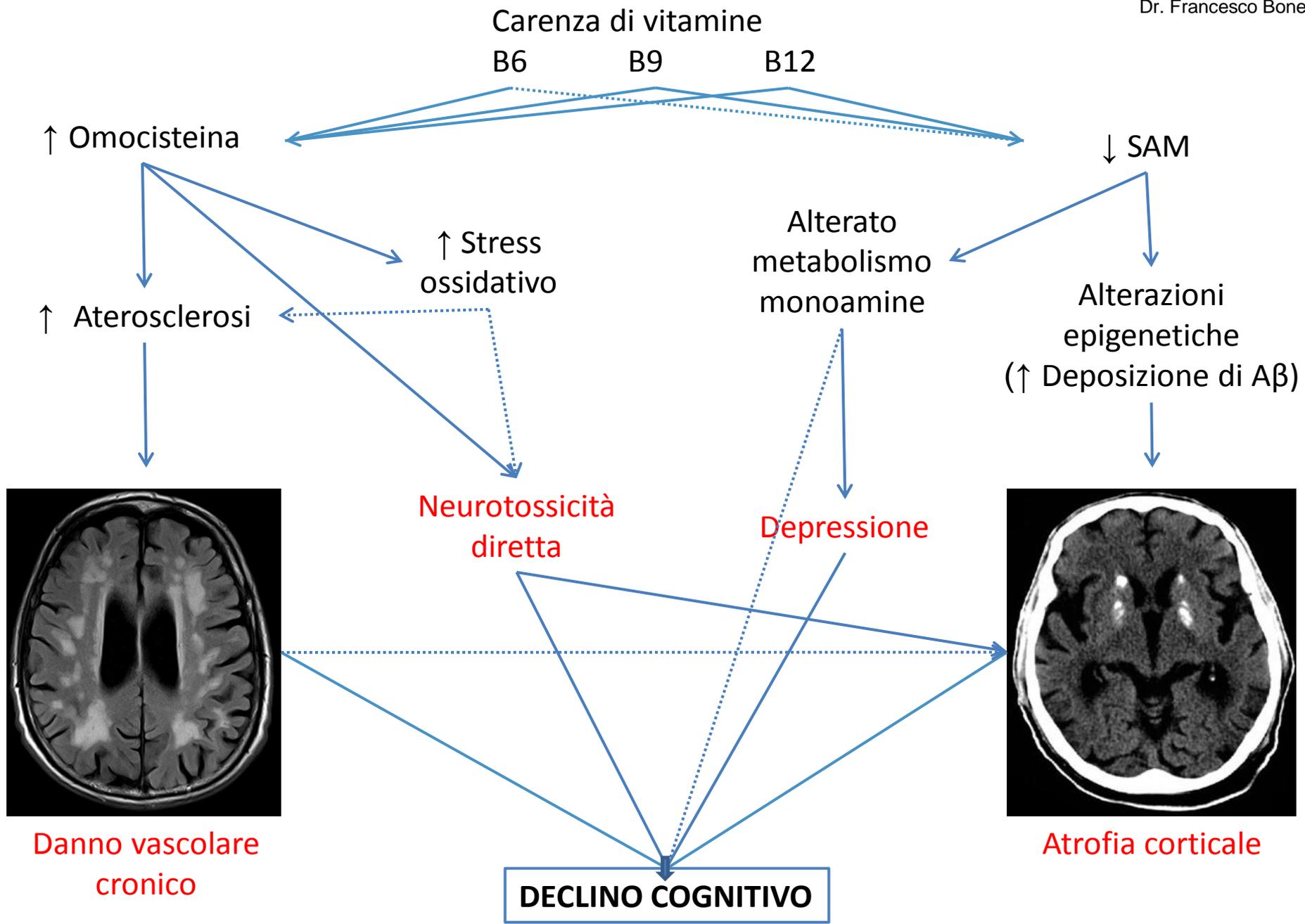
# B6, SAM e monoamine

La S-adenosil metionina (SAM, rigenerata grazie a folati e B12) e la vitamina B6 sono fondamentali per la produzione delle monoamine

Il depauperamento monoaminergico è uno dei possibili meccanismi alla base delle **Manifestazioni Depressive e Psicotiche** osservate nelle sindromi carenziali delle vitamine del gruppo b



Adattato da: Rotstain M, Kang UJ. Symposium on Neurotransmitter Disorders; Consideration of gene therapy for paediatric neurotransmitter diseases. Journal of Inherited Metabolic Disease.



- Cosa sono e a cosa servono?
- Quante ne servono e dove si trovano?
- Se mancano cosa succede?
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- **L'integrazione dà vantaggi cognitivi?**
- Come, quando e chi integrare?

# Cochrane Collaboration

- Malouf R, Grimley Evans J. Vitamin B6 for cognition (Review 2003)  
*2 trials: 211 donne sane (tutte le età – 5 sett) e 76 uomini sani (70-79 – 12 sett)*  
***“No evidence of benefit from vitamin B6 supplementation on mood or cognition of older people with normal vitamin B6 status or with vitamin B6 deficiency”***
- Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people (Review 2008)  
*4 trials di anziani sani, 4 trial di pazienti dementi o cognitivamente compromessi (4 sett- 3 aa)*  
***“No evidence that folic acid with or without vitamin B12 improves cognitive function of unselected elderly people with or without dementia”***  
***“Long-term supplementation may benefit cognitive function of healthy older people with high homocysteine levels”***
- Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition (Review 2009)  
*3 trials. In totale 172 pazienti anziani (n° 11+31+130), media intervento 1,5 mesi (mediana 1 mese)*  
***“No evidence of the efficacy of vitamin B12 supplementation for cognitive function”***

# Un commento alle review Cochrane

**Risultati “discutibili” se si considera:**

- Studi a basso impatto di evidenza
- Ampia eterogeneità di trattamento
- Inadeguatezza del tempo di trattamento (1-3 mesi) e del follow-up
- Settorialità dell'intervento (spesso scarsa o assente informazione sullo stato nutrizionale che non riguardi il micronutriente in esame) e mancata selezione dei pazienti

***Un esempio di miglior disegno sperimentale .... con miglior risultato***

**Durga J et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet. 2007 Jan 20;369(9557):208-16.**

3 years follow-up randomised, double blind, placebo controlled trial in the Netherlands.

818 participants with raised Homocysteine and normal B12 levels

800 mg daily oral folic acid or placebo for 3 years.

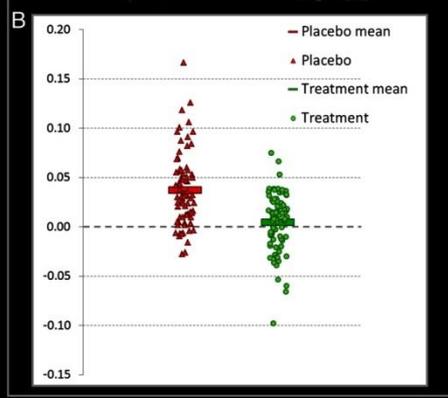
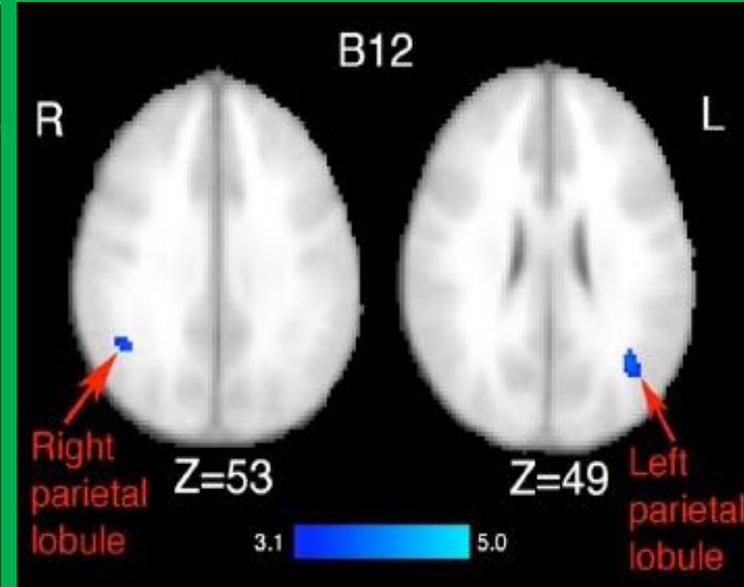
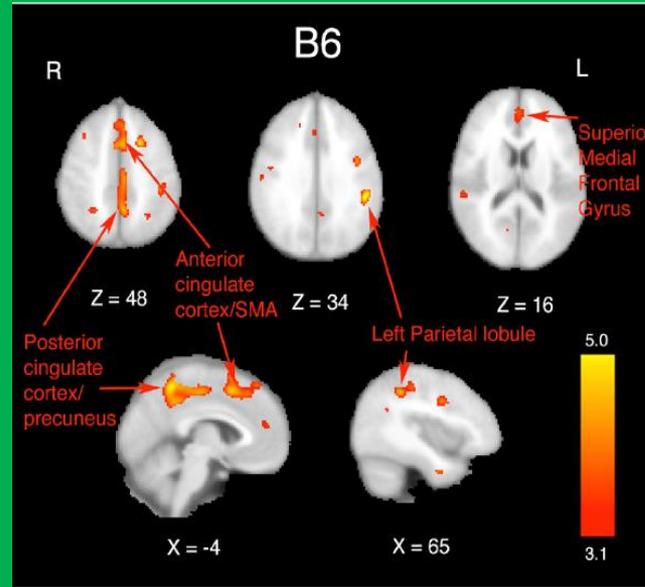
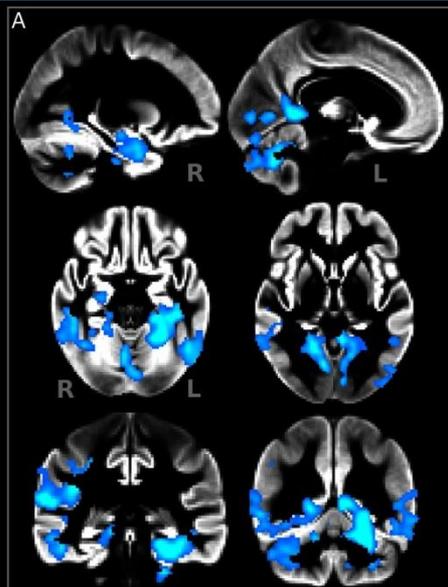
Assessment of memory, sensorimotor speed, complex speed, information processing speed, and word fluency.

The 3-year change in memory (difference in Z scores 0.132, 95% CI 0.032 to 0.233), information processing speed (0.087, 0.016 to 0.158) and sensorimotor speed (0.064, -0.001 to 0.129) were significantly better in the folic acid group than in the placebo group.

INTERPRETATION:

**Folic acid supplementation for 3 years significantly improved domains of cognitive function that tend to decline with age.**

# Studi di imaging: Alcune recenti osservazioni a favore ...



Erickson KI. **Greater intake of vitamins B6 and B12 spares gray matter in healthy elderly: A voxel-based morphometry study.** Brain Res. 2008 Mar 14;1199:20-6

Cross-sectional - 32 community dwelling adults (age 59-79). Relation between vitamins B6, B12, and folate intake on cortical volume and global gray and white matter volume corrected for age, sex, BMI, calories and education.

Douaud G. **Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 4;110(23):9523-8

RCT -156 volunteers with baseline and 2yr MRI; B6, B9 and B12 prevent gray matter atrophy in **hyperhomocysteinemic patients** (Hcy > 11 mmol/l)

- Cosa sono e a cosa servono?
- Quante ne servono e dove si trovano?
- Se mancano cosa succede?
- Hanno un ruolo nel danno neuronale?
- L'integrazione dà vantaggi cognitivi?
- **Come, quando e chi integrare?**

# Vitamine e vitamer

Sebbene generalmente esistano modeste differenze tra le vitamine ad occorrenza naturale e le sostanze con attività vitaminica in vivo (vitamer), è bene sapere che molecole differenti hanno diversi gradi di biodisponibilità se assunte con il cibo e di attività biologica in vivo.

Vitamin	Chemical forms	Comments
Vitamin B <sub>6</sub>	<p>Pyridoxine Pyridoxal &amp; pyridoxamine</p> <p>B<sub>6</sub> 5'-phosphate vitamers Pyridoxine-5'-β-D-glucoside 4-Pyridoxic acid ε-Pyridoxyllysine</p>	<p>Full activity and bioavailability</p> <p>Approximately equivalent to pyridoxine; occasionally reported to have slightly lower bioactivity</p> <p>Similar to bioavailability to nonphosphorylated vitamers</p> <p>Approximately 50% (human) bioavailability</p> <p>Catabolic product inactive</p> <p>A protein bound complex of vitamin B<sub>6</sub> formed during food processing/storage. Partial (~50%) bioavailability; ε-pyridoxyllysine is not detected in routine methods of vitamin B<sub>6</sub> analysis</p>
Folate	<p>Folic acid</p> <p>Naturally occurring folates: Dihydrofolate Tetrahydrofolate (THF) 5-Methyltetrahydrofolate 5-Formyltetrahydrofolate 10-Formyltetrahydrofolate 5,10-Methenyltetrahydrofolate 5,10-Methylenetetrahydrofolate 10-Formyldihydrofolate 10-Formyl-folic acid</p>	<p>Highly available in foods and supplements. High doses may exceed metabolic capacity.</p> <p>Often incomplete bioavailability probably due to food matrix and entrapment</p> <p>Unstable – minor food folate</p> <p>Common natural folate: unstable; may undergo degradation if GI tract</p> <p>Major naturally occurring folate vitamer</p> <p>Common natural folate</p> <p>Common natural folate</p> <p>Common natural folate; also formed in acidic equilibrium with 10-formylTHF</p> <p>Readily dissociates when heated to yield THF</p> <p>Oxidation product of 10-formylTHF</p> <p>Oxidation product of 10-formyldihydrofolate</p>
Vitamin B <sub>12</sub>	<p>Cyanocobalamin Methylcobalamin Adenosylcobalamin Aquacobalamin</p>	<p>Predominant synthetic B<sub>12</sub> vitamer</p> <p>Common vitamin B<sub>12</sub> coenzyme form</p> <p>Common vitamin B<sub>12</sub> coenzyme form</p> <p>Common <i>in vivo</i> form</p>

# Tempistica dell'integrazione

I difetti metabolici indotti dalla carenza di vitamine del gruppo B si manifestano con un danno che sembra essere progressivo:

- **Inizialmente** si tratta di un'alterazione di natura prevalentemente **funzionale e quindi reversibile**
- **Più a lungo permane** la condizione di carenza **più si conclama un danno di tipo strutturale scarsamente reversibile**
- L'**entità** e la **tempistica del recupero** sembrano essere **correlate al tempo di esposizione** alla carenza, la prima in maniera inversa e la seconda in maniera diretta
- Alcuni studi condotti su piccole coorti di pazienti geriatrici territoriali ed ospedalizzati con difetto di B12 hanno osservato tempistiche e modalità simili nella **risposta al reintegro con un cut-off di 12 mesi**:
  - Sono stati necessari almeno sei mesi/un anno di terapia per ottenere un risultato in termini neuropsicologici nella maggior parte dei pazienti carenti.
  - I pazienti che mostravano sintomi neurologici da carenza da più di 12 mesi hanno mostrato miglioramenti assenti o non significativi.
  - I deficit conclamati da meno di 12 mesi hanno mostrato una discreta risposta (>50% dei pazienti) in termini di miglioramento cognitivo, con una restitutio ad integrum in chi presentava sintomi da meno di 3 mesi.

# Informazioni essenziali

- **La carenza di vitamine del gruppo B è spesso sub-clinica e se prolungata causa declino cognitivo a reversibilità tempo dipendente**
- **L'integrazione dei soggetti carenti deve essere preferibilmente:**
  - **Precoce** (prima del danno neuronale conclamato)
  - **Adeguate** (considerando modalità di somministrazione e fabbisogno)
  - **Completa** (è prudente usare formulazioni polivitaminiche, specie per B12 e folati)

# Informazioni essenziali

- Ai dosaggi raccomandati sono un'**opzione sicura ed efficace** (buon rapporto rischio/beneficio)
- Le **popolazioni che traggono maggior beneficio dall'integrazione** sono i **soggetti carenti** e probabilmente quelli con **elevati valori di Omocisteina**, dibattuta l'utilità dell'integrazione a tappeto
- **Tenuto conto del buon indice terapeutico, del basso costo e della prolungata efficacia** (deposito tissutale) si può considerare un'**integrazione ciclica profilattica** anche **in soggetti sani a rischio di carenza** (età avanzata, problemi di alimentazione o scelte alimentari prone al deficit) e **nel paziente anziano con declino cognitivo**

# Le vitamine del gruppo B sono importanti ma

...



## Non dimentichiamo la visione d'insieme!