

di Rossana Contu e Giovanni Monni

Diagnosi Genetica Prenatale
Terapia Fetale, Ospedale Microcitemico di Cagliari

Razionale di impiego della biotina in gravidanza

Luomo è del tutto incapace di sintetizzare la biotina: questa importante vitamina idrosolubile del complesso B proviene essenzialmente dall'alimentazione e, per una piccola parte, dai microorganismi del tratto gastro-intestinale. La biotina introdotta con la dieta non è libera, ma legata alle proteine per mezzo di un residuo di lisina (1). La biotinidasi presente nel succo pancreatico scinde il legame biotina-lisina, liberando così nel lume intestinale la vitamina.

Alcuni studi riportati in letteratura hanno dimostrato che la biotina viene assorbita nel digiuno e nell'ileo prossimale contro gradiente di concentrazione in presenza di sodio (2,3). La biotina circola nel plasma sia in forma libera che legata alle proteine (α e β -globuline e albumina) ma, attualmente non si conosce l'esistenza di una proteina vettrice specifica. La biotina è immagazzinata principalmente nel fegato, in cui le quattro carbossilasi sono molto attive; ma si ritrova anche nei reni, nel cervello e nelle ghiandole surrenali.

Fonti alimentari

La biotina è un elemento nutritivo essenziale, introdotta esclusivamente con gli alimenti. Fonti naturali di biotina sono le carni di bue, vitello, maiale, agnello e pollo, cavolfiore, funghi, carote, pomodori, spinaci, fagioli, piselli secchi, mele, latte umano e vaccino, pesci, uova e formaggi. L'albume d'uovo crudo contiene una proteina, l'avidina, che si lega nell'intestino con la biotina e ne impedisce l'assorbimento da parte dell'organismo. Comunque, poiché le uova vengono di solito mangiate cotte e l'avidina è inattivata dal calore, non vi è pericolo reale.

Gli antibiotici ostacolano la produzione della flora batterica intestinale da cui la biotina è prodotta. La cottura degli alimenti e l'assunzione di sulfamidici diminuiscono la disponibilità di biotina.

Biodisponibilità della biotina

Zempleni e Mock (4) hanno riportato che la biotina sommini-

■ Numerosi studi hanno dimostrato che il fabbisogno di questa importante vitamina, essenziale per la funzione e la crescita cellulare, e quindi per lo sviluppo fetale, aumenta soprattutto nel corso della gravidanza e dell'allattamento. Per questo motivo si è dimostrato necessario che, a partire dal terzo trimestre di gravidanza e durante almeno i primi 3-6 mesi di allattamento, la donna assuma quantità di biotina adeguate, non sempre ottenibili con la dieta



strata oralmente ha una biodisponibilità del 100% e, quindi, tutta quella che si somministra viene assorbita: quanto più alta è la dose somministrata tanto maggiore è la velocità di escrezione della biotina e dei suoi cataboliti. Se la dose somministrata è più bassa, aumenta la quantità di metaboliti eliminati a dimostrare che l'organismo ha avuto una maggiore possibilità di assorbire la sostanza e di farla partecipare ai meccanismi metabolici che le sono propri. Pertanto è meglio somministrare una dose più bassa e suddivisa nell'arco della giornata che dare una dose più elevata una volta al giorno.

Carenza di biotina

La biotina, abbiamo visto, è disponibile in una vasta gamma di alimenti; per questo motivo la ca-

sfogo intorno a naso e bocca. Una carenza di biotina nell'uomo causa dolori muscolari, inappetenza, pelle secca, mancanza di energia, insonnia e disturbi al sistema nervoso. Gli organi colpiti da una carenza di biotina sono i genitali maschili, il midollo osseo, il fegato e i reni. La depressione è un altro sintomo di carenza di biotina. In casi di gravi carenze può manifestarsi un deterioramento del metabolismo del grasso organico. Le persone che sono costantemente sotto terapia antibiotica sono a rischio di carenza.

Carenze invece patologiche di biotina si verificano in presenza di carenza di biotinidasi o di olocarbossilasi sintetasi, due condizioni ereditarie a trasmissione autosomica recessiva, che potrebbero risultare fatali in assenza di una rapida diagnosi e trattamento tempestivo con biotina. La biotinidasi funziona nel ricambio della biotina, provocando la scissione della biotina (biotina-lisina), un normale prodotto del catabolismo delle carbossilasi, rigenerando la biotina.

Le manifestazioni cliniche (esordio dopo i primi 3 mesi di vita) sono caratterizzate da disturbi respiratori, spasmi mioclonici, ipotonia, atassia, alopecia, cheratocongiuntivite. Dagli esami di laboratorio si evidenzia una acidosi cheto-lattica, un'iperammoniemia e aciduria organica (5,6). L'olocarbossilasi sintetasi catalizza il legame della biotina alle carbossilasi descritte, per cui la sua carenza si traduce in ridotta formazione di tali enzimi pur con livelli plasmatici di biotina normali. Il difetto primario in alcuni casi studiati sembrerebbe essere una ridotta affinità dell'olocarbossilasi sintetasi al suo substrato, la biotina (7). Le manifestazioni cliniche (esordio precoce, nei primi giorni di vita) sono caratterizzate da difficoltà di nutrizione e respirazione, crisi epilettiche, alopecia, rash seborroico. Dagli esami di laboratorio si

COS'È LA BIOTINA

La biotina è una vitamina idrosolubile del complesso B contenente zolfo (Figura 1). Svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo ed in particolare è un coenzima in diverse carbossilasi; agisce, infatti, fissando inizialmente la molecola di CO₂ e trasferendola successivamente alla molecola da carbossilare. La carbossilazione della biotina a carbossi-biotina utilizza il bicarbonato come donatore di carbossile e richiede la presenza di magnesio e di ATP. Nell'uomo, la biotina è il coenzima di quattro importanti carbossilasi, implicate nel metabolismo intermedio: la piruvato carbossilasi nella gluconeogenesi, la propionil CoA carbossilasi per il metabolismo del propionato; la metilcrotonil CoA carbossilasi per il metabolismo degli aminoacidi ramificati e l'acetil CoA carbossilasi nella sintesi degli acidi grassi. Come coenzima, quindi, la biotina è presente nella formazione di acidi grassi, nella sintesi dell'acido nucleico e nell'ossidazione di acidi grassi e carboidrati (Figure 2 e 3). In mancanza di essa, la produzione di grassi nell'organismo viene inibita, così come la niacina (o vitamina PP) non può essere sintetizzata senza la biotina. La biotina è necessaria anche per la sintesi dell'acido ascorbico (vitamina C) ed opera, fra l'altro, in associazione col TSH (uno degli ormoni implicati nei processi dell'accrescimento). Contribuisce anche all'utilizzazione delle proteine, dell'acido folico, dell'acido pantotenico e della vitamina B12. Questa vitamina lavora bene con la vitamina B2, B6, B12, l'acido folico, l'acido pantotenico, l'STH (un ormone della crescita) e il testosterone.

evidenzia acidosi metabolica, iperammoniemia, aciduria organica (8). In entrambe queste condizioni, il trattamento con biotina deve essere iniziato tempestivamente e mantenuto per tutta la vita; una diagnosi ritardata potrebbe portare a danni irreversibili a carico del sistema nervoso centrale o morte improvvisa per acidosi metabolica.

Biotina e gravidanza

La gravidanza è un momento in cui nell'organismo materno si verificano degli adattamenti biochimico-metabolici dovuti alla presenza del feto. La crescita e lo sviluppo del feto dipendono dalla supplementazione materna di nutrienti essenziali, tra cui

Perché dovrebbe essere consigliata a tutte le donne

Dato che non viene prodotta dall'organismo, la disponibilità di biotina nel feto è esclusivamente dipendente dal supplemento materno. I livelli di biotina materna dipendono dall'integrazione dietetica: per questo motivo il fabbisogno di biotina aumenta in gravidanza

Quando è necessaria

Oltreché in gravidanza e durante i primi mesi di allattamento, una supplementazione di biotina si è dimostrata necessaria anche per le persone che seguono una dieta a basso tenore calorico o che vengono alimentate per endovena mentre seguono una terapia antibiotica. L'assunzione di biotina è inoltre indispensabile in presenza di carenze patologiche quali due condizioni ereditarie a trasmissione autosomica recessiva

La carenza di biotina: i sintomi

La carenza di biotina influenza principalmente la pelle e i capelli. Una carenza di biotina nell'uomo causa dolori muscolari, inappetenza, pelle secca, mancanza di energia, insonnia e disturbi al sistema nervoso. Gli organi colpiti da una carenza di biotina sono i genitali maschili, il midollo osseo, il fegato e i reni. La depressione è un altro sintomo di carenza di biotina. In casi di gravi carenze può manifestarsi un deterioramento del metabolismo del grasso organico

vie respiratorie e delle vie urinarie, l'otite media, la meningite, il botulismo e i disturbi intestinali. Altri studi dimostrano come l'allattamento al seno è un possibile fattore di protezione contro la sindrome della "morte in culla", l'insorgenza del diabete mellito insulino-dipendente, della sindrome di Crohn, delle coliti ulcerose, del linfoma,

delle malattie allergiche e di altre malattie croniche dell'apparato digerente.

Secondo l'indagine multiscopo dell'Istat "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari", i cui dati si riferiscono al 2004-2005, in Italia oltre l'81% delle mamme allatta al seno il proprio bambino, una percentuale che si è mantenuta stabile rispetto al

1999-2000. Nel tempo, invece, è cresciuta la durata media del periodo di allattamento, che è passata dai 6,2 mesi del 1999-2000 ai 7,3 mesi del 2004-2005. Inoltre, il 65,4% delle donne ha dichiarato di aver allattato il figlio in modo esclusivo o predominante almeno per un periodo.

La scelta di allattare al seno mostra anche una certa variabilità geografica. Nell'indagine, la percentuale più bassa di donne che allattano (74,2%) si è registrata nelle isole, soprattutto in Sicilia, dove è bassa anche la quota di mamme che allattano per più di sei mesi (26,6%). Al contrario, nel Nord-est si riscontrano le quote più elevate di donne che allattano al seno i loro bambini (86,1%) e che lo fanno per sette mesi o più (36,8%). Anche il livello di istruzione può influire sensibilmente: allattano di più le donne che hanno un titolo di studio più alto (86,4%) e la quota tra le meno istruite è invece sensibilmente più bassa della media (76,1%). Lo stesso andamento si osserva per la diffusione dell'allattamento esclusivo o predominante (71,2% tra le donne più istruite, contro il 53,2% tra le donne con la sola licenza elementare). Da questi dati è quindi facile dedurre come per almeno i primi 6 mesi di vita il latte materno costituisca l'alimento unico e fondamentale per il neonato, che riceve quindi tramite esso i principali elementi nutritivi. È importante, pertanto, che l'alimentazione materna sia varia e completa e che contenga in quantità sufficiente i nutrienti di cui il neonato si nutrirà.

Alcuni studi riportati in letteratura (20,21), hanno dimostrato come la concentrazione di biotina nel latte materno al momento del parto sia molto bassa e poi aumenti durante l'allattamento in rapporto all'assunzione di biotina da parte della mamma. Il neonato, quindi, riceve la biotina esclusivamente in relazione alla quantità presente nel latte. Per questo motivo è di fondamentale importanza che la mamma, durante almeno i primi 3-6

le vitamine (9, 14). Circa il 20-30% delle donne gravide presenta un deficit di vitamine e senza un'adeguata profilassi, il 75% circa di queste donne ha una deficienza di almeno una vitamina. È già stato studiato come la carenza di alcune vitamine durante la gravidanza possa portare a sequele quali la megaloblastosi, difetti del tubo neurale, difetti fetali e placentari, basso peso alla nascita e parto prematuro (10). La biotina è una vitamina importante per la funzione e la crescita cellulare, e per questo essenziale per lo sviluppo fetale. Le cellule fetali, in rapida divisione, richiedono biotina per la replicazione del DNA e la sintesi delle carbossilasi. La disponibilità di biotina nel feto è esclusivamente dipendente dal supplemento materno; visto che la biotina non viene prodotta dall'organismo, i livelli di biotina materna dipendono dall'integrazione dietetica: per questo motivo il fabbisogno di biotina aumenta in gravidanza.

La biotina passa la barriera placentare attraverso la membrana dei microvilli, mediante un carrier che è dipendente dal gradiente Na⁺/Cl⁻. Viene così accumulata nei trofoblasti e rilasciata nella circolazione fetale a piccole dosi (15).

In due studi più recenti, invece, è stata fatta un'attenta valutazione sullo stato della biotina in gravidanza (16, 17). Sono stati presi in considerazione 4 indicatori per la valutazione dello stato di biotina nell'organismo: (a) escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico, che aumenta in caso di ridotta attività dell'enzima metilcrotonil-CoA carbossilasi (enzima che catalizza la degradazione della leucina); (b) escrezione urinaria aumentata dell'acido 3-idrossivalerico è un indicatore precoce sulla ridotta disponibilità di biotina (18); (c) concentrazione sierica di biotina; (d) escrezione urinaria di metaboliti della biotina (bisnorbiotina, biotina-d, l-sulfossido).

In uno di questi studi, condotto longitudinalmente su donne gravide (16), è stato studiato lo stato nutrizionale della biotina valutando l'escrezione urinaria di biotina e dei suoi metaboliti e la concentrazione sierica della biotina. È stato visto come durante le prime fasi della gravidanza l'escrezione di biotina non era significativamente differente dai controlli, mentre l'escrezione dell'acido 3-idrossi isovalerico era significativamente aumentata rispetto ai controlli. Dall'inizio della gravidanza a gravidanza avanzata l'escrezione di biotina diminuiva e l'escrezione dell'acido 3-idrossivalerico rimaneva sempre aumentata rispetto ai

controlli. Le concentrazioni sieriche di biotina erano significativamente più elevate rispetto ai controlli durante l'inizio della gravidanza e diminuivano in ciascuna donna alla fine della gravidanza (Figure 4 e 5). Tutto ciò a dimostrazione che lo stato della biotina diminuisce durante la gravidanza. L'altro studio, condotto trasversalmente in donne gravide, (17), ha studiato invece lo stato della biotina valutando l'escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico, della biotina, bisnorbiotina e della biotina-d,l-sulfossido. È stato evidenziato un aumento dell'escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico nella fase sia precoce che tardiva della gravidanza; questo conferma il risultato dello studio precedente (16) e quindi che la concentrazione di biotina decresce con la gravidanza. Invece, l'escrezione urinaria della biotina, bisnorbiotina, e della biotina-d,l-sulfossido aumentava nella fase tardiva della gravidanza. Da questi 2 importanti studi emerge quindi che intorno al terzo trimestre di gravidanza si assiste ad una deplezione dello stato di biotina; questo potrebbe essere dovuto sia al fatto che il feto, che cresce e sviluppa i muscoli in questa fase della gravidanza, abbia un'aumentata richiesta di biotina, sia al fatto che la donna gravida non introduca con la dieta quantità sufficienti di biotina: infatti le verdure cotte (preferite a volte rispetto a quelle crude, soprattutto in donne non immuni alla Toxoplasmosi) hanno quantitativi bassi di biotina e la carne (fonte eccezionale di biotina) non è di sicuro fra gli alimenti preferiti delle donne in gravidanza.

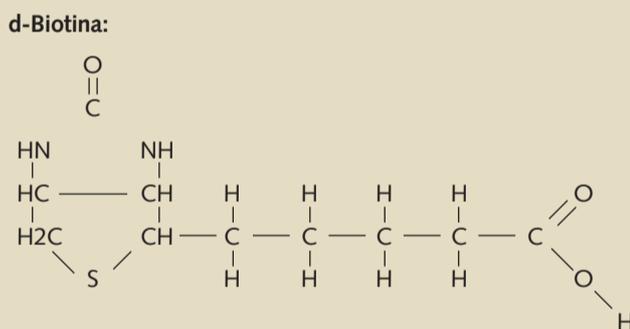
È stato poi studiato come il decremento di biotina durante la gravidanza possa essere riportato a valori normali attraverso una supplementazione di biotina. Infatti nelle donne trattate con biotina l'escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico diminuisce rispetto al gruppo di controllo che invece aveva ricevuto un placebo e in cui l'escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico non diminuiva (19). Dimostrazione anche questa di come una deficienza di biotina sia comune durante una normale gravidanza.

Alla luce di questi dati la supplementazione con biotina in tutte le donne gravide a partire dal terzo trimestre di gravidanza risulta necessaria per rispondere sia all'aumentata richiesta da parte del feto, sia al ridotto introito con la dieta da parte della mamma.

Biotina e lattazione

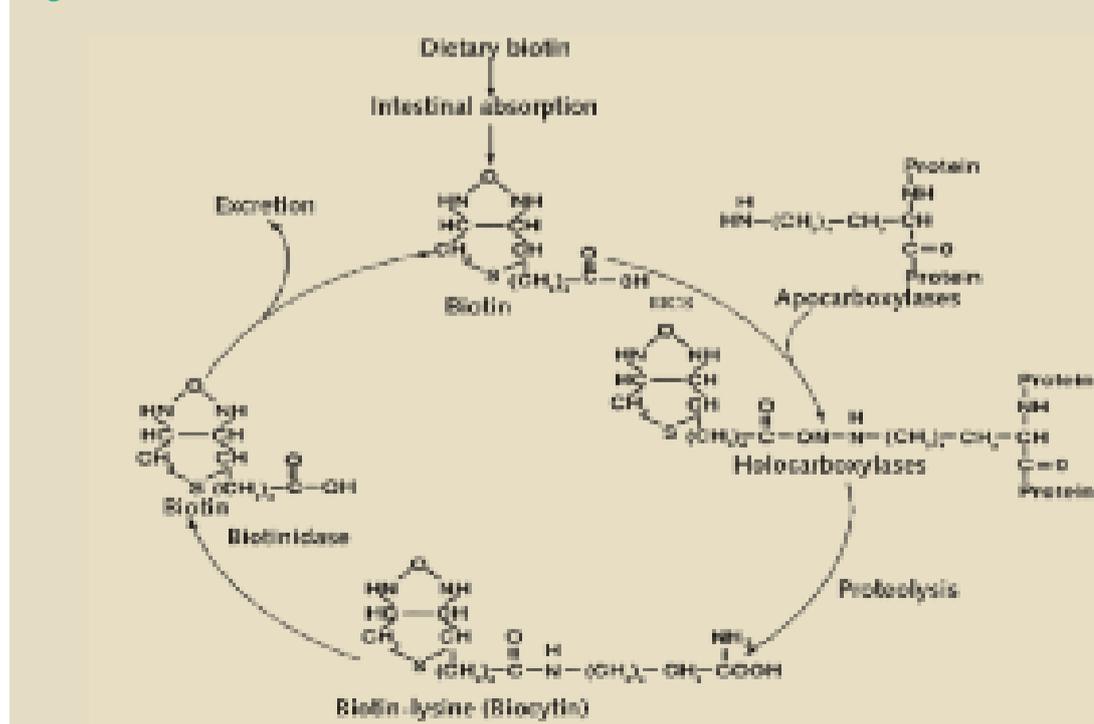
L'importanza dell'allattamento per la salute del bambino e della mamma è ampiamente evidenziata in letteratura. Numerose ricerche epidemiologiche condotte in Europa, negli Stati Uniti e in Canada hanno dimostrato che l'allattamento diminuisce l'incidenza di alcune patologie che possono colpire il neonato, in particolare le infezioni delle

Figura 1. La struttura chimica della biotina



Esistono 8 diversi isomeri della Biotina
Solo la d-Biotina possiede attività vitaminica

Figura 2. Ciclo della biotina



mesi di allattamento, assunta quantità di biotina adeguate, che non sempre con la dieta è possibile raggiungere. Quindi la supplementazione esterna di biotina per via orale, sia in questi mesi di allattamento sia, come abbiamo già sottolineato, a partire dal terzo trimestre di gravidanza (anche per avere già al momento del parto quantità sufficienti di biotina che passino nel latte materno) dovrebbe essere consigliata a tutte le donne.

Sono diversi, inoltre, gli studi riportati in letteratura che dimostrano come nelle bovine da latte la supplementazione con biotina sia in grado di aumentare la produzione latte. Nel 1993 Klünter et al. (22) hanno riportato come con una supplementazione incrementale per via orale di biotina, da 0 a 80 mg al giorno, in bovine da latte si otteneva un lineare incremento dei livelli di biotina nel plasma e nel latte. Questo dato è stato ampiamente confermato da Zimmerly and Weiss nel 2001 (23). Essi dimostrarono che nelle vacche Holstein l'integrazione giornaliera con biotina, da 10 a 20 mg, determinava un progressivo aumento della produzione media di latte al giorno (Figura 6); inoltre, era stato osservato un aumento della concentrazione media di biotina nel latte con un aumento progressivo della supplementazione di biotina somministrata da 10 a 20 mg al giorno. Questo si osservava subito dopo il parto e durante tutto il periodo della lattazione. Da questi dati, sebbene riportati solo sulle vacche da latte, emerge come anche sulle donne la supplementazione della biotina potrebbe avere un ruolo importante nel determinare un aumento della produzione del latte, soprattutto se somministrata nell'ultimo periodo della gravidanza potrebbe essere molto importante nell'induzione della montata latte.

Dosaggio consigliato

La dose di biotina consigliata è di 5 mg al giorno, assunti per via orale, a partire dal terzo trimestre di gravidanza (28-30 settimane) fino ai primi 3-6 mesi di allattamento. Questo dosaggio è in grado di colmare, in maniera soddisfacente, la deplezione di biotina che si verifica nell'ultimo trimestre di gravidanza e da qui impedire deficienze di questa vitamina nel latte materno subito dopo il parto. Lo stesso dosaggio è anche quello che si consiglia nei primi 3-6 mesi dell'allattamento affinché il neonato ne riceva una quantità sufficiente, in un momento di crescita e vita fuori dall'utero dove tutti i nutrienti essenziali sono per lui fondamentali.

Per saperne di più

1. Marquet A,Guillerm G, Frappier F, Gaudry M. On the mechanism of conversion of dethiobiotin to biotin in Escherichia coli. Biochimie 1977;59(1):119-21
2. Said HM, Redha R, Nylander W. A carrier-mediated, Na+ gradient-dependent transport for biotin in human intestinal brush-border membrane vesicles. Am J Physiol. 1987;253(5 Pt 1):G631-6.
3. Spencer RP, Brody KR. Biotin transport by small intestine of rat, hamster, and other species. Am J Physiol. 1964;206:653-7
4. Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. Janos Zemleni and Donald M Mock. Am J Clin Nutr 1999;69:504-8
5. Burlina AB, Sherwood WG, Marchioro MV, Dalla Bernardina B, Gaburro D. Neonatal screening for biotinidase deficiency in north eastern Italy. Europ J Pediatr 1988;147:317-8
6. Pomponio RJ, Hymes J, Reynolds TR, Meyers GA, Fleischauer K, Buck GA, et al. Mutations in the human biotinidase gene that cause profound biotinidase deficiency in symptomatic children: molecular, biochemical, and clinical analysis. Pediatr Res 1997;42:840-8
7. Gompertz D, Draffan GH, Watts JL, Hull D. Biotin-responsive beta-methylcrotonylglycuria. Lancet 1971; 3:2(7714):22-4
8. Briones P, Ribes A, Vilaseca MA, Rodríguez-Valcárcel G, Thuy LP, Sweetman L. A new case of holocarboxylase synthetase deficiency. J Inher Metab Dis 1989;12(3):329-30
9. Baker H, Frank O, Thomsom AD, Langer A, Munves ED, DeAngelis B, Kaminetzky HA. Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. Am J Clin Nutr 1975; 28:59-65
10. Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cassio T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. Nutr Res 1999;19: 103-159
11. Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000; 72:2805-2905
12. Hauser GA. Vitamin requirements in human pregnancy. Internat J Vitam Nutr Res 1985; 27:207-212
13. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall JI, Smith WK, Krueger PM. Use of multivitamin/prenatal supplements: Influence on the outcome of pregnancy. Am J Epidemiol 1997;146:134-141
14. Dostálová L. Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. Dev Pharmacol Ther 1982; 4: 45-57
15. Mantagos S, Malamitsi-Puchner A, Ansaklis A, Livaniou E, Evangelatos G, Ithakissios DS. Biotin plasma levels of the human fetus. Biol Neonate 1998; 74:72-74
16. Mock DM, Stadler D, Stratton S, Mock NI. Biotin status assessed longitudinally in pregnant women. J Nutr 1997;127:710-6
17. Mock DM, Stadler DD. Conflicting indicators of biotin status from a cross-sectional study of normal pregnancy. J Am Coll Nutr 1997;16:252-7
18. Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, Bishop WP, Mock DM. Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased biotin status in experimental biotin deficiency. Am J Clin Nutr. 1997;65:951-8
19. Zemleni J, Mock DM. Marginal biotin deficiency is teratogenic. Proc Soc Exp Biol Med 2000;223:14-21
20. Salmenpera L, Perheentupa J, Pispala JP, Siimes MA. Biotin concentrations in maternal plasma and milk during prolonged lactation. Int Vitam Nutr Res 1985; 55(3): 281-5
21. Mock DM, Mock NI, Dankle JA. Secretory patterns of biotin in human milk. J Nutr. 1992; 122(3): 546-52
22. Klünter, A. M., W. Steinberg, and W. Schueep. 1993. Influence of biotin supplementation on the concentration of biotin in the blood plasma and milk of dairy cows. Roche Res Rep B-162'112
23. Zimmerly, C. A., and W. P. Weiss. 2001. Effects of supplemental dietary biotin on performance of Holstein cows during early lactation. J Dairy Sci 84:498-506

Figura 3. Ruolo delle carbossilasi biotina-dipendenti nel metabolismo umano

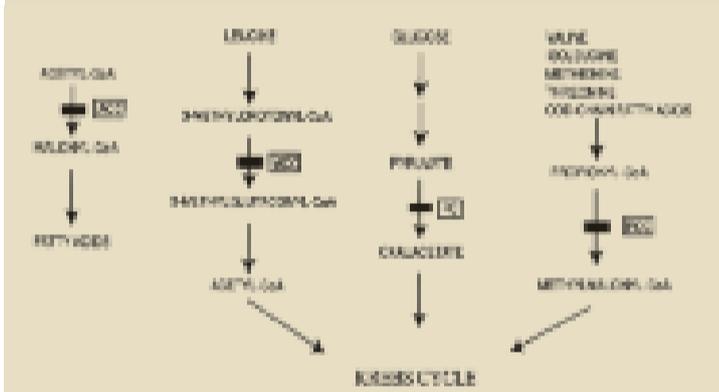


Figura 4. Escrezione urinaria dell'acido 3-idrossi isovalerico in 13 donne in stato di gravidanza, iniziale e avanzata, e in 12 donne controllo

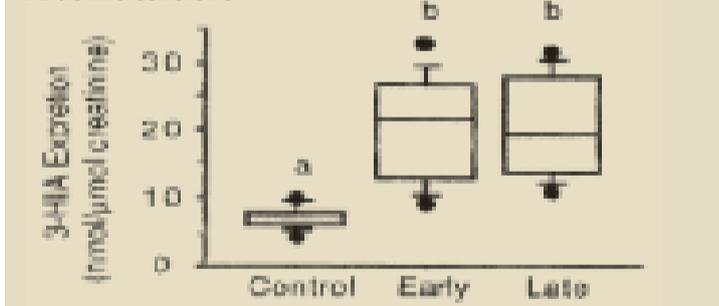


Figura 5. Concentrazione sierica di biotina in 13 donne in stato di gravidanza, iniziale e avanzata, e in 12 donne controllo

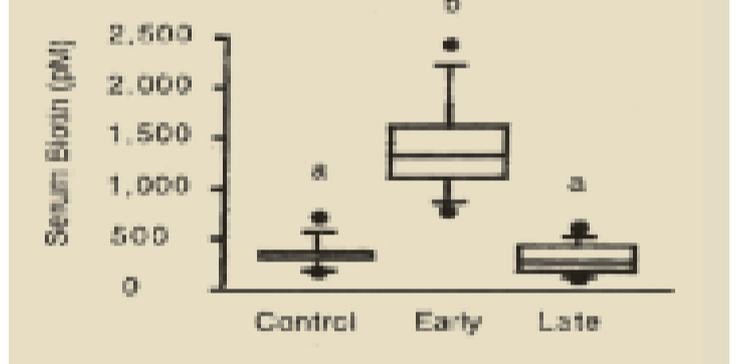
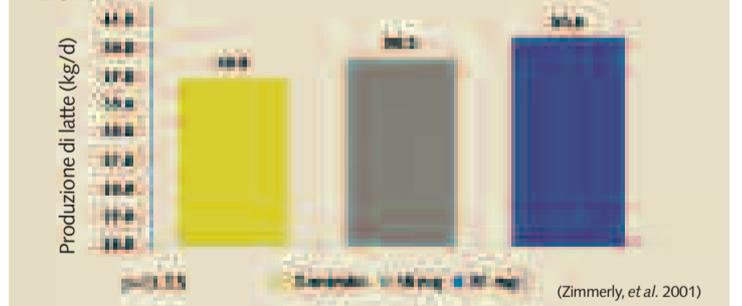


Figura 6. Effetti dell'integrazione con biotina sulle performance di vacche Holstein nel primo periodo di lattazione



A11HA05 **DIATHYNIL**®
D(+)-biotina