

con edulcorante  
Flacone da 15 ml

Contenuto medio per goccia: 5 mcg di Vit. B12 + 100 U.I. di Vit. D3

### USO ORALE

La Vitamina B12 utilizzata in questo prodotto è derivata da un processo di fermentazione e possiede la certificazione KOSHER e HALAL. La Vitamina D3 è di origine vegetale e deriva dal Lichene. Gli ingredienti utilizzati nel Cobalavit plus non sono di origine animale e possono essere utilizzati nei regimi dietetici vegani e vegetariani.

#### Vitamina B12:

##### Struttura chimica della vitamina B12

La vitamina B12, o cobalamina, è una macromolecola composta da un nucleo tetrapirrolico che racchiude al suo centro un atomo di cobalto legato a quattro atomi di azoto. Questa struttura piana, porta al di sotto un gruppo imidazolico legato al cobalto ed un gruppo fosfato legato ai nuclei pirrolici. Al di sopra di questa struttura si trova un gruppo R legato al cobalto che permette di caratterizzare le diverse sostanze ad attività vitaminica B12: cianocobalamina, idrossicobalamina ecc.

##### Metabolismo della vitamina B12

La cianocobalamina ha l'aspetto di una polvere cristallina di colore rosso scuro poco solubile in acqua. Il suo assorbimento avviene a livello di una sede ben specifica del tubo digerente, l'ileo terminale, attraverso un lento meccanismo di trasporto attivo. Legata ad una proteina di trasporto arriva al fegato per diffondersi in seguito in tutti i tessuti. In circolo le cobalamine sono sempre legate a proteine di trasporto, le transcobalamine. Il deposito della vitamina B12 è il fegato essendo l'organo più ricco. I coenzimi attivi della cobalamina sono: la metilcobalamina e l'adenosilcobalamina. La vitamina B12 viene eliminata attraverso la bile per via fecale. La Vitamina B12 può colorare di rosso le urine.

##### Fisiologia e meccanismo d'azione

La vitamina B12 agisce come coenzima in due tipi di reazioni enzimatiche: transmetilazione ed isomerizzazione. Si conoscono tre enzimi che implicano l'azione dei coenzimi B12: Metionina sintetasi, Metilmalonil-CoA mutasi, Leucina mutasi.

##### Fonti alimentari

La vitamina B12 si trova esclusivamente nei prodotti animali. I vegetali non ne contengono. Il fegato, organo di riserva, ne contiene molta. Le altre fonti sono il tuorlo d'uovo, la carne, il pesce, il formaggio ed il latte. Si calcola che nell'adulto l'85% dell'apporto della vitamina B12 proviene da carne, pesce, uova mentre il restante 15% dai latticini. Per questo motivo, regimi dietetici vegani o vegetariani stretti, possono provocare carenze in particolare nei bambini piccoli e nei lattanti di madre vegetariana. **La Vitamina B12 utilizzata in questo prodotto è derivata da un processo di fermentazione e possiede la certificazione KOSHER e HALAL.**

##### Popolazioni a rischio

I rischi di carenza sono eccezionali nelle persone che seguono una alimentazione che contiene carne. Nei vegetariani, l'apporto di vitamina B12 è proporzionale alla quantità di alimenti di origine animale ingerita. In uno studio realizzato specificamente sui vegetariani, gli autori concludono che il 6,3% degli uomini ed il 16,7% delle donne presentavano livelli ematici corrispondenti ad una carenza di vitamina B12. Gli Indù hanno una alimentazione tradizionalmente vegetariana e devono essere annoverati tra le popolazioni a rischio di carenza. Nei paesi in via di sviluppo la carenza di vitamina B12 si manifesta in un quadro di malnutrizione globale. Nei paesi industrializzati la carenza si osserva solo in casi particolari come patologia digestiva, alcolismo, vecchiezza, malattie genetiche, interazioni farmacologiche.

##### Carenza

La carenza di vitamina B12 si manifesta con sintomi generali come astenia, anoressia e dimagrimento, sintomi ematologici come anemia, sintomi neuro-psichiatrici, della cute e delle mucose. La carenza può derivare da diversi fattori: diminuzione dell'apporto, diminuzione dell'assorbimento, interazioni farmacologiche, anomalie genetiche.

##### Vitamina D3:

La Vitamina D3 fa parte di una famiglia di composti la cui proprietà antirachitica è ben documentata. Essa ha nell'organismo una doppia origine: endogena sintetizzata negli strati basali dell'epidermide partendo dal colesterolo sotto l'influenza dei raggi ultravioletti della luce solare, ed esogena apportata dall'alimentazione.

##### Metabolismo

La Vitamina D3 viene assorbita tramite un meccanismo di diffusione passiva a livello del duodeno e del digiuno ed attraverso la via linfatica arriva nel circolo generale dove si lega ad una proteina specifica legante la vitamina D. Trasportata da questa proteina subisce una doppia idrossilazione, dapprima ad opera di un enzima presente nei mito-

condri degli epatociti, poi ad opera di un altro enzima presente nei mitocondri del tubulo contorto prossimale del rene. Si vengono così a formare una serie di metaboliti idrossilati della vitamina D3 tra i quali la principale forma attiva è il 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La principale sede di deposito è rappresentata dal tessuto adiposo e dai muscoli.

##### Fisiologia

Il meccanismo di azione della Vitamina D3 si esercita tramite il legame con recettori nucleari presenti nelle cellule bersaglio.

Il complesso vitamina-recettore penetra nel nucleo ed induce la sintesi di RNA messaggero codificante per una proteina responsabile dell'effetto biologico: la proteina legante il calcio. La Vitamina D3, tramite i suoi metaboliti idrossilati, svolge anche una importantissima azione di tipo ormonale su vari organi:

- a livello intestinale stimola un aumento dell'assorbimento di calcio e di fosforo;
- a livello dell'osso provoca una mineralizzazione derivante dall'aumento della calcemia e dall'azione diretta sugli osteoblasti;
- a livello renale provoca un riassorbimento del fosforo.

Globalmente la Vitamina D3 è ipercalcemizzante e la finalità delle sue diverse azioni è di mantenere un pool fosfocalcico sierico disponibile per la mineralizzazione dell'osso.

##### Fabbisogno

La sintesi cutanea soddisfa circa il 50% del fabbisogno di Vitamina D, per cui si rende necessario un ulteriore apporto tramite l'alimentazione. Tale apporto assume notevole importanza in caso di mancata esposizione al sole.

##### Carenza

La carenza di Vitamina D risulta quasi sempre dall'associazione di due fattori: diminuzione della sintesi endogena ed apporti alimentari insufficienti. Questa situazione di carenza può scompensarsi ulteriormente negli individui in cui i fabbisogni fisiologici sono aumentati, come i bambini nati pretermine, i nati piccoli per l'età gestazionale, il lattante ed i bambini in periodo di rapida crescita (0-18 mesi). Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente ossee, comportando tra le altre un rammollimento dell'osso occipitale (craniotabe) e delle bozze frontali o parietali. Permanendo una situazione carenziale si arriva ad un quadro clinico di rachitismo.

##### DOSE GIORNALIERA CONSIGLIATA

Da 4 a 10 anni: 5 gocce al giorno; dopo gli 11 anni, adulti inclusi: 10 gocce al giorno. Non superare la dose giornaliera consigliata.

**AVVERTENZE:** Conservare in luogo fresco e asciutto. La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezione integro, correttamente conservato. Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei tre anni. Gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata ed equilibrata e di uno stile di vita sano. Non assumere questo prodotto in caso di allergie o ipersensibilità ad uno qualsiasi dei suoi componenti. La Vitamina B12 può colorare di rosso le urine.

**Il prodotto può subire una variazione di colore dovuta alla natura dei componenti senza che ciò ne pregiudichi la bontà e l'integrità.**

##### BIBLIOGRAFIA

1. Chuen Wen Tan, Liam Pock Ho, Shirin Kalimuddin, Benjamin Pei Zhi Chemg, Yii Ean Teh, Siew Yee Thien, Hei Man Wong, Paul Jie Wen Tem, Manju Chandran, Jason Wai Mun Chay, Chandramouli Nagarajan, Rehena Sultana, Jenny Guek Hong Low, Heng Joo Ng. *Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19)* - Nutrition 79-80 (2020) 111017.
2. J. J. Cannell, R. Vieth, J. C. Umhau, M. F. Holick, W. B. Grant, S. Madronich, C. F. Garland And E. Giovannucci. *Review Article Epidemic influenza and vitamin D* - Epidemiol. Infect. (2006), 134, 1129-1140.
3. R Pawlak, SE Lester and T Babatunde. *The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature* - European Journal of Clinical Nutrition (2014) 68, 541-548.
4. Kam S. Woo, Timothy C.Y. Kwok and David S. Celemajer. *Vegan Diet, Subnormal Vitamin B-12 Status and Cardiovascular Health* - Nutrients 2014, 6, 3259-3273.
5. Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper, Lauren Greenberg, John F Aloia, Peter Bergman, Gal Dubnov-Raz, Susanna Esposito, Davaasambuu Ganmaa, Adit A Ginde, Emma C Goodall, Cameron C Grant, Christopher J Griffiths, Wim Janssens, Ilkka Laaksi, Semira Manaseki-Holland, David Mauger, David R Murdoch, Rachel Neale, Judy R Rees, Steve Simpson Jr, Iwona Stelmach, Geeta Trilok Kumar, Mitsuyoshi Urashima, Carlos A Camargo Jr. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.* - BMJ 2017;356:i6583.

with sweetener  
15 ml Bottle

Average content for drop Vit. B12 = 5 mcg + Vit. D3=100 U.I.

### ORAL USE

Vitamin B12 used in this product is derived from a fermentation process and it has KOSHER and HALAL certification. Vitamin D3 is of vegetable origin and comes from Lichen. The ingredients used in Cobalavit plus are not of animal origin and can be used in vegan and vegetarian diets.

#### Vitamin B12:

##### Chemical structure of vitamin B12

Vitamin B12, or cobalamin, is a macromolecule composed of a tetrapyrrolic core that encloses a central cobalt atom bonded to four nitrogen atoms. This flat structure, bring under an imidazole group bound to cobalt and a phosphate group linked to the pyrrole core. On top of this structure is a R group bound to cobalt that allows to characterize the different substances with vitamin B12 activity: cyanocobalamin, hydroxocobalamin etc.

##### Metabolism of vitamin B12

Cyanocobalamin has the appearance of a dark red crystalline powder little soluble in water. Its absorption occurs at the level of a specific location of the digestive tract, the terminal ileum, through a slow mechanism of active transport. Linked to a transport protein arrives to the liver for further spread in all tissues. In the circle the cobalamins are always bound to transport proteins, the transcobalamins. The deposit of Vitamin B12 is the liver being the organ richer. Co-enzyme active of cobalamin are: methylcobalamin and adenosylcobalamin. Vitamin B12 is deleted via the bile in the faeces. Vitamin B12 can make urine red.

##### Physiology and mechanism of action

The vitamin B12 acts as a coenzyme in two types of enzymatic reactions: transmethylation and isomerization. There are three known enzymes that involve the action of coenzyme B12: Methionine synthase, methylmalonyl-CoA mutase, Leucine mutase.

##### Food Sources

Vitamin B12 is found only in animal products. The plants do not contain. The liver, organ reserve, it contains a lot. The other sources are egg yolk, meat, fish, cheese and milk. It is estimated that in adults, 85% of the contribution of vitamin B12 comes from meat, fish, and eggs while the remaining 15% from dairy products. For this reason, dietary vegans or strict vegetarians, can cause deficiencies particularly in small children and infants of vegetarian mother.

**Vitamin B12 used in this product is derived from a fermentation process and it has KOSHER and HALAL certification.**

##### Populations at risk

The risks of deficiency are exceptional in people who follow a diet that contains meat. In vegetarians the intake of vitamin B12 is proportional to the amount of foods of animal origin ingested. In a study conducted specifically on vegetarians, the authors conclude that 6.3% of men and 16.7% of women blood levels corresponding to a deficiency of vitamin B12. The Hindus have a alimentation traditionally vegetarian and must be counted among the populations at risk of deficiency. In developing countries, the vitamin B12 deficiency is manifested in a framework of global malnutrition. In industrialized countries, the deficiency is observed only in special cases such as digestive disease, alcoholism, old age, disease genetic interactions.

##### Deficiency

The vitamin B12 deficiency is manifested by general symptoms such as fatigue, anorexia and slimming, haematological symptoms like anemia, neuro-psychiatric symptoms, skin and mucous membranes. The deficiency can result from several factors: decreased supply, decreased absorption, drug interactions, genetic abnormalities.

##### Vitamin D3:

Vitamin D3 is a part of the family of compounds of which the anti rickets properties have been well documented. It has, in an organism, a double origin: internally, synthesized in the base layers of the epidermis leaving the cholesterol under the influence of UV rays from solar light, and externally, bringing about nourishment.

##### Metabolism

Vitamin D3 is absorbed through a mechanism of passive diffusion at the duodenum and jejunum levels, and through the lymphatic system it arrives in the general blood stream where it's bound to the specific Vitamin D3 binding protein. Transported from this protein the Vitamin D undergoes a double hydrolyzation, at first the work of an enzyme present in the mitochondria of the hepatocyte, then the work of another enzyme present in the

mitochondria of proximal contorted tubule of the kidney. In this way, the Vitamin D3 proteins come to form a series of hydrolyzed metabolites, among those the principle active form is 1.25(OH)<sub>2</sub>D. The principle deposit site is represented in the adipose tissue and muscles.

##### Physiology

The mechanism of action of Vitamin D3 is trained through the bond of nuclear receptors present in the target cells. The complex vitamin receptors penetrate the nucleus and induce the synthesis of the RNA messenger encoded for one protein responsible for the biological effect: the calcium binding protein. Vitamin D3, through its hydrolyzed metabolites, also develops an extremely important hormonal action in various organs:

- At the intestinal level, stimulates an increase in the absorption of calcium and phosphorus
- At the skeletal level, provokes a mineralization derived from an increase of calcium in the blood and a direct action on the osteoblasts.
- At the kidney level, provokes a re-absorption of phosphorus

Wholly, Vitamin D3 is hypercalcemic and the purpose of its different actions is to maintain a phosphorus calcium serum level helpful in the mineralization of bones.

##### Requirements

The skin synthesis satisfies about 50% of Vitamin D3 requirements, for which a further contribution is rendered necessary through alimentation. Such contribution takes on considerable importance in case of a lack of sun.

##### Deficiency

A deficiency of Vitamin D3 almost always results in the association of two factors: reduction of the endogenous synthesis and insufficient nutritional contributions. This deficiency situation can further throw off balance an individual in which the physiological needs are increased, such as preterm infants, SGA (Small for Gestational Age) infants, breastfeeding infants, and children in a period of rapid growth (0 - 18 months). The clinical manifestations are essentially skeletal, bringing about, through others, a softening of the occipital bone (craniotabes) and of the frontal bump or parietal. Remaining in a state of deficiency will bring about a clinical case of rickets.

##### RECOMMENDED DAILY DOSE

From 4 to 10 years: 5 drops per day; after 11 years, including adults: 10 drops per day. Do not exceed the recommended daily dose.

**WARNINGS:** Store in a cool, dry place. Do not use the product after the expiration date indicated that refers to the product properly stored in unopened package. Keep out of the reach of children. Supplements are not intended as a substitute for a varied and balanced diet and a style healthy life. Do not take this product if you are allergic or hypersensitive to any of its components. Vitamin B12 can make urine red.

**The product may be subject to change in colour due to the nature of the components without prejudice to their goodness and integrity.**

##### BIBLIOGRAPHY

1. Chuen Wen Tan, Liam Pock Ho, Shirin Kalimuddin, Benjamin Pei Zhi Chemg, Yii Ean Teh, Siew Yee Thien, Hei Man Wong, Paul Jie Wen Tem, Manju Chandran, Jason Wai Mun Chay, Chandramouli Nagarajan, Rehena Sultana, Jenny Guek Hong Low, Heng Joo Ng. *Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19)* - Nutrition 79-80 (2020) 111017.
2. J. J. Cannell, R. Vieth, J. C. Umhau, M. F. Holick, W. B. Grant, S. Madronich, C. F. Garland And E. Giovannucci. *Review Article Epidemic influenza and vitamin D* - Epidemiol. Infect. (2006), 134, 1129-1140.
3. R Pawlak, SE Lester and T Babatunde. *The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature* - European Journal of Clinical Nutrition (2014) 68, 541-548.
4. Kam S. Woo, Timothy C.Y. Kwok and David S. Celemajer. *Vegan Diet, Subnormal Vitamin B-12 Status and Cardiovascular Health* - Nutrients 2014, 6, 3259-3273.
5. Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper, Lauren Greenberg, John F Aloia, Peter Bergman, Gal Dubnov-Raz, Susanna Esposito, Davaasambuu Ganmaa, Adit A Ginde, Emma C Goodall, Cameron C Grant, Christopher J Griffiths, Wim Janssens, Ilkka Laaksi, Semira Manaseki-Holland, David Mauger, David R Murdoch, Rachel Neale, Judy R Rees, Steve Simpson Jr, Iwona Stelmach, Geeta Trilok Kumar, Mitsuyoshi Urashima, Carlos A Camargo Jr. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.* - BMJ 2017;356:i6583.