

Salute della donna: integratori alimentari per il benessere della donna. Apparato riproduttivo, fertilità, gravidanza, menopausa, bellezza

Prof. Vincenzo de Leo, Dott.ssa Valentina Cappelli, Dott.ssa Alessandra Di Sabatino

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo,
Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Siena

■ Introduzione

In Italia le donne rappresentano il 51% della popolazione, pari a 30 milioni. La donna di oggi ha uno stile di vita che la espone a fattori di rischio importanti; lo stress, un'alimentazione irregolare, una scarsa attività fisica e il fumo rappresentano i principali elementi che incidono negativamente sulla salute.

Il benessere psicofisico di una persona passa attraverso un equilibrio nell'alimentazione accompagnato da una regolare attività fisica. Nella vita di una donna vi sono diversi periodi in cui il cambiamento fisiologico è particolarmente delicato; è pertanto necessario prestare particolare attenzione a soddisfare le necessità nutrizionali, in modo da mantenere una condizione di benessere generale. I principali cambiamenti che hanno luogo durante la vita di una donna sono rappresentati da un rapido sviluppo in periodo adolescenziale con la comparsa del menarca (prima mestruazione), dalla gravidanza e allattamento, preceduti da una fase di controllo della fertilità mediante l'utilizzo di contraccettivi orali ed infine dalla delicata fase della menopausa.

Gli studi sugli apporti nutrizionali evidenziano spesso nelle donne una carenza cronica di alcuni elementi come il ferro, l'acido folico, il calcio, il magnesio e molte vitamine, sia durante il periodo adolescenziale che in età adulta. La donna che desidera una gravidanza dovrebbe, quindi, prepararsi per tempo a questo importante evento dal momento che l'apporto di integratori alimentari contenenti vitamine e sali minerali è molto più utile per la salute della madre e del nascituro se assunti prima dell'inizio del periodo gestazionale.

Le diete a basso apporto calorico e quelle dimagranti, i disordini alimentari e la scelta di regimi vegetariani rendono le donne ancora più a rischio di squilibri nutrizionali.

Inoltre gli integratori alimentari contenenti specifiche sostanze naturali vengono utilizzati anche per trattare alcuni sintomi quali la dismenorrea e la sindrome premestruale durante la vita fertile ed ancora di più in menopausa, in particolare da quando la terapia ormonale sostitutiva è stata quasi del tutto abbandonata. La somministrazione di sostanze naturali contenenti fitoestrogeni di differente origine vegetale in associazione a sostanze come calcio, vit. D, agnocasto, iperico, per citare alcune

tra le più comuni sostanze utilizzate, è in grado di contrastare in un'alta percentuale di casi i principali sintomi neurovegetativi che colpiscono la donna in questa delicata fase della vita.

L'obiettivo di questo capitolo è quello di esaminare gli aspetti più significativi della vita di una donna e di capire quali sostanze presenti negli integratori risultino più indicate per favorire una condizione di benessere fisiologico.

■ **Adolescenza e post-menarca**

Dal menarca al 19° anno (teenagers)

La pubertà è il periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta e si manifesta con lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e la comparsa del menarca. Durante questo periodo le ragazze tendono ad avere un'alimentazione non equilibrata con ripercussioni negative sulla regolarità del ciclo mestruale, disturbi della sessualità, depressione e minore calcificazione della massa ossea.

L'accrescimento è un periodo molto importante per lo sviluppo dello scheletro. L'osso è una struttura composta da una matrice di collagene, cristalli di idrossiapatite e proteine non collagene.¹ Il contenuto minerale osseo aumenta di 40 volte dalla nascita fino all'età adulta raggiungendo il 90% alla fine dell'adolescenza.² L'accrescimento minerale osseo è influenzato da vari fattori di crescita, in particolare dall'*insulin like growth factor I* (IGF-I), dagli ormoni steroidei, ma anche da fattori ambientali come dieta e attività fisica.

La vit. D, giocando un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, ha un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo. La vit. D, o calciferolo, è un ormone liposolubile necessario per l'assorbimento e l'utilizzo del calcio, in quanto in sua assenza solo il 10-15% del calcio viene assorbito.³ Esiste in due forme: vit. D2, o ergocalciferolo, di origine vegetale, e vit. D3, o colecalciferolo, di origine animale.

Esistono solo pochi alimenti che possono rappresentare una fonte di assunzione di vit. D e tra questi il pesce azzurro, il tuorlo d'uovo, le nocciole e alcuni funghi; al contrario, il latte umano non fornisce un'adeguata quantità di vit. D (circa 20 UI/L). Come integratori orali sono utilizzati sia la vit. D2 che la vit. D3. Esistono varie controversie su quale sia la formulazione migliore; una recente meta-analisi ha suggerito che la D3 sia preferibile alla D2, soprattutto se utilizzata nei regimi di assunzione settimanale o mensile,⁴ mentre in un successivo studio, eseguito su 53 neonati di 1 mese, è stato vista un'uguale capacità nell'innalzare i livelli di 25(OH)D.⁵

Nel 2008 l'American Academy of Pediatrics (AAP)⁶ ha pubblicato le raccomandazioni per una corretta supplementazione di vit. D e tali linee guida, recentemente aggiornate,⁷ concordano con quelle formulate dall'Institute of Medicine (IOM),⁸ che ha proposto come dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) 400 UI per i neonati sotto 1 anno di vita e 600 UI per tutto il resto della popolazione pediatrica (1-18 anni). Tale integrazione dovrebbe iniziare nei primi giorni di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento adottato. Per quanto riguarda l'integrazione negli adolescenti, vanno tenute in considerazione le variazioni stagionali di esposizione al sole,⁹ per cui ogni Paese dovrebbe considerare la propria situazione locale e promuovere eventualmente una supplementazione durante l'inverno.

Anche il calcio è necessario per l'accrescimento osseo e la sua assunzione durante l'infanzia e l'adolescenza influenza il raggiungimento del picco di massa ossea. Circa il 99% del calcio si trova nello scheletro e l'assorbimento avviene sia passivamente che attivamente attraverso la vitamina D. La dose raccomandata di calcio per i preadolescenti e gli adolescenti dai 9 ai 18 anni è di 1300 mg/die: 240 ml di latte forniscono circa 300 mg di calcio. Altre fonti sono rappresentate dalle verdure a foglia verde, dai legumi, dalle nocciole e dai succhi di frutta. Sebbene un vario numero di studi abbia dimostrato un effetto positivo della supplementazione del calcio sul contenuto minerale osseo,¹⁰⁻¹¹ una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha riscontrato che l'integrazione di calcio non ha effetti sulla densità di massa ossea a livello della spina lombare e del collo del femore; un piccolo effetto positivo è stato rilevato sugli arti superiori e sulla massa ossea totale di circa l'1,7%.¹²

Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea.¹³⁻¹⁵ Circa la metà di tutto il Mg+ contenuto nell'organismo si reperta nell'osso sulla superficie di idrossiapatite.^{16,17} Gioca un ruolo centrale nell'omeostasi dei minerali, nella regolazione della secrezione e azione del paratormone (PTH)^{18,19} e nell'attivazione della vit. D.²⁰ La dose giornaliera raccomandata è di 240 mg/die per le ragazze di 9-13 anni e di 360 mg/die per le ragazze di 14-18 anni.²¹ Esiste un numero limitato di studi che evidenziano come la supplementazione di Mg+ diminuisca il turn over osseo e migliori la massa ossea.^{22,23} In un recente studio condotto su ragazze adolescenti tra gli 8 e i 14 anni è stata somministrata una dose di Mg+ di 300 mg/die per circa 1 anno, dimostrando non solo che la dose somministrata è sicura e ben tollerata, ma anche un miglioramento del contenuto minerale osseo a livello dell'anca.²⁴

Oltre all'accrescimento osseo e alla salute dello scheletro è importante che le ragazze abbiano una percentuale di grasso sufficiente a garantire una regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali ed in particolare di estrogeni in grado di garantire un buon equilibrio psico-fisico. In questa fase è utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B oltre ai sali minerali. Questo tipo di supplementazione può essere fatta a cicli anche per non dare l'idea a queste adolescenti di essere malate. Un problema opposto, ma che vede proprio in questo periodo il maggior rischio di sviluppo, è quello relativo al sovrappeso e all'insorgenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con relativa insulino-resistenza. A questo tipo di ragazze, oltre a raccomandare una dieta povera di carboidrati semplici e zuccheri raffinati, è utile somministrare integratori contenenti il mio- o d-chiro-inositolo, sostanze note per la loro azione insulino-sensibilizzante.

Queste sostanze sono vitamine del gruppo B e possono essere somministrate da sole o in associazione a particolari fibre come il glucomannano o a sostanze come la monacolina-K, in grado di controllare il metabolismo lipidico e ridurre i livelli di androgeni che in queste ragazze sono i maggiori responsabili dell'insorgenza di acne e irsutismo.^{25,26} Pertanto l'uso di questo tipo di integratori può essere visto da una parte come prevenzione nei soggetti a rischio e anche come presidio terapeutico nelle ragazze che presentano già i sintomi correlabili a questa sindrome.

■ Età fertile

Dismenorrea

La dismenorrea è un disturbo ginecologico comune che interessa circa il 60% delle donne²⁷ e che può essere distinta in primaria o secondaria.²⁸ Si considera dismenorrea primaria il dolore mestruale

senza la presenza di una patologia pelvica. Il dolore è solitamente ciclico, inizia in genere poche ore prima o appena dopo l'insorgenza della mestruazione e dura per 48-72 ore; viene descritto come crampiforme, sovrapubico e può essere accompagnato da un dolore lombosacrale che si irradia lungo la coscia anteriormente.²⁷⁻²⁹ La dismenorrea primaria è causata dalle prostaglandine che provocano la contrazione del miometrio.^{27,30} La dismenorrea, colpendo sia le adolescenti che le donne adulte, rappresenta un importante problema personale e di salute pubblica, causando assenteismo dal lavoro e dalla scuola. Sono state proposte varie possibilità di trattamento tra cui i contraccettivi orali (CO), i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e anche trattamenti non farmacologici come l'esercizio fisico, l'agopuntura, la TENS (*trans-electrical nerve stimulation*) e integratori alimentari a base di vitamine E, B, C, calcio, magnesio da soli o associati a erbe medicinali.³⁰⁻³³

I FANS, come l'ibuprofene ad esempio, sono efficaci nel trattamento della dismenorrea, ma possono essere controindicati in alcune tipologie di pazienti, come ad esempio in chi soffre di ulcera gastrointestinale; inoltre questi farmaci hanno vari effetti collaterali tra cui nausea, dispepsia, diarrea.²⁷ Per tali ragioni, negli ultimi anni, l'uso di sostanze naturali alternative è aumentato esponenzialmente. Ne è un esempio la cannella, che è stata recentemente utilizzata per svariate applicazioni in campo medico. In uno studio randomizzato in doppio cieco, in cui venivano somministrati 420 mg di cannella o placebo a 76 studentesse con dismenorrea primaria, è stata rilevata una riduzione significativa dell'intensità del sanguinamento e del dolore pelvico nel gruppo che assumeva cannella.³⁴ Un'altra sostanza naturale utilizzabile è il finocchio (*Foeniculum vulgare Mill*), una pianta umbellifera.³⁵ È stato dimostrato che sia i semi che l'estratto, l'aneto, di questa pianta aumentano l'appetito, hanno proprietà digestive, lassative ed anti-spastiche.³⁶⁻³⁸ Proprio quest'azione anti-spastica è probabilmente alla base della sua efficacia sulla dismenorrea. È stato inoltre visto che l'aneto, unendosi ai recettori per la dopamina, è in grado di ridurre il dolore.³⁹⁻⁴²

Anche la vitamina E può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alla sua attività anti-ossidante che sopprime l'ossidazione dell'acido arachidonico, diminuendo quindi la produzione di prostaglandine.⁴³⁻⁴⁵ Uno studio recente ha riportato che l'associazione vit. E/acido mefenamico è in grado di alleviare maggiormente il dolore rispetto all'acido mefenamico da solo.⁴⁶ È stato osservato che anche la vit. E da sola ha un effetto di sollievo dal dolore. In un altro studio in doppio cieco randomizzato veniva confrontata l'efficacia di un'associazione finocchio/vit. E con l'ibuprofene rilevando che il dolore era minore nel gruppo trattato con finocchio e vit. E, rendendo questa combinazione una valida alternativa per le pazienti che non possono fare uso di FANS.⁴⁷

Sindrome premestruale

La sindrome premestruale (PMS) affligge milioni di donne; è stato infatti stimato che l'80-90% delle donne in età riproduttiva ne sia affetta e che il 3-8% di queste lamenti una sintomatologia severa.⁴⁸ Questo disturbo consiste in una serie di sintomi fisici, emotivi e comportamentali come fatica, irritabilità, edema, ansia, tensione mammaria, sbalzi d'umore, depressione, acne, aumentato appetito, cefalea, scarsa concentrazione, sintomi gastrointestinali, vampate.^{49,50} In accordo con i criteri diagnostici proposti dall'American Psychiatric Association (APA), la PMS si diagnostica attraverso la compilazione di un diario, in cui vengono registrati un minimo di 5 sintomi che persistono durante l'ultima settimana della fase luteale fino ai primi 4 giorni del ciclo successivo per almeno 2 cicli consecutivi, tali da interferire con il lavoro o le normali attività giornaliere.⁵¹

Oltre al trattamento farmacologico tradizionale, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, che sono risultati essere sicuri ed efficaci. La vit. B1, che è stata la prima vitamina idrosolubile scoperta, è fondamentale in numerosi processi dell'organismo, quali l'omeostasi e il metabolismo dei carboidrati, e ha un'azione importante sul sistema nervoso centrale e neuromuscolare. Non ha alcun effetto collaterale, sebbene un uso prolungato possa causare cefalea e, a volte, palpitazioni.⁵² La vit. B1 è utilizzata per trattare nausea e vomito ed ha anche un'azione sulla depressione, la fatica, la dismenorrea e i crampi muscolari.⁵³

In uno studio randomizzato in doppio cieco è stato visto che la somministrazione di vit. B1 riduce i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo.⁵⁴ Un altro possibile trattamento proposto è il Mg+, in quanto è stato osservato che i suoi livelli all'interno degli eritrociti e dei leucociti di donne con PMS risultano diminuiti rispetto alle altre donne.⁵⁵ Anche la vit. B6, agendo sulla sintesi delle prostaglandine e degli acidi grassi ed aumentando i livelli di serotonina e dopamina, può avere un ruolo centrale nel trattamento della PMS. Alcuni ricercatori hanno dimostrato come la carenza di vit. B6 diminuisca la dopamina a livello renale e incrementi l'escrezione di sodio, che provoca l'accumulo di liquidi che causa edema e gonfiore. La somministrazione di vitamina B6 dovrebbe quindi ridurre la sintomatologia della PMS.²⁴

Sebbene alcuni studi riportino un'associazione inversa tra i livelli di vit. D e il rischio di depressione,^{56,57} fibromialgia,⁵⁸ dismenorrea⁵⁹ e fibromi uterini,^{60,61} l'utilità della supplementazione con vit. D nella prevenzione e nel trattamento della PMS deve essere ancora chiarita. In uno studio è stato visto che le donne che assumono 400 UI di vit. D al giorno hanno il 40% di rischio in meno di avere una diagnosi di PMS nei 2-4 anni successivi se paragonate alle donne che ne assumono 100 UI/die.⁶²

Iperandrogenismo

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il più comune disordine endocrino nelle donne in età riproduttiva, presente in più del 18% della popolazione femminile.⁶³ La PCOS è caratterizzata dalla presenza di ovaie micropolicistiche, disfunzioni mestruali, infertilità e iperandrogenismo clinico (irsutismo e/o acne) e/o biochimico (androgeni elevati).⁶⁴ È anche associata ad una maggiore incidenza dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari (CVD), tra cui un aumento della prevalenza di aterosclerosi subclinica, diabete di tipo 2 e dislipidemia.^{65,66} Inoltre è presente una stretta associazione tra obesità, insulino-resistenza e PCOS.⁶⁷⁻⁶⁹ Studi osservazionali hanno trovato delle correlazioni tra i markers di iperandrogenismo e la vit. D.

È stato visto che le donne affette da irsutismo hanno livelli inferiori di 25-OH-D in base al BMI rispetto ai controlli (17 vs 29 ng/ml, rispettivamente)⁷⁰ e che donne con irsutismo e PCOS hanno livelli più bassi rispetto alle donne PCOS senza irsutismo (21,4 vs 26,8 ng/ml, rispettivamente).⁷¹ Nelle donne con PCOS, i livelli di 25-OH-D sono stati associati positivamente con i livelli di SHBG⁷¹⁻⁷³ e negativamente con il grado di irsutismo,^{71,72} il *free androgen index* (FAI),^{72,73} il testosterone totale e il deidroepiandrosterone solfato.⁷⁴

Ci sono pochi studi sull'effetto della supplementazione di vit. D sui markers di iperandrogenismo e si è visto che agiscono sui livelli di testosterone, SHBG e FAI.^{75,76}

Altra possibilità di integrazione è rappresentata dall'inositolo, uno zucchero carbociclico, con proprietà insulino-sensibilizzante. Due diversi stereoisomeri sono attualmente impiegati nel trattamento della

PCOS: il myo-inositolo e il d-chiro-inositolo. Il myo-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più abbondantemente rappresentato in natura; da questo, grazie all'azione di un'epimerasi, viene sintetizzato il d-chiro-inositolo. Questa reazione, dipendente dall'insulina, ha luogo prevalentemente nei tessuti insulino-sensibili, quali il fegato e il muscolo. Entrambi gli stereoisomeri presentano in vivo un'azione insulino-simile e infatti il d-chiro-inositolo viene incorporato in un fosfolipide di membrana, l'inositolo-fosfolipidico, coinvolto nella trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina.

L'interazione dell'insulina con il suo recettore può attivare questa via di trasduzione alternativa, causando l'idrolisi del fosfolipide e la formazione di messaggeri intracellulari coinvolti nel metabolismo ossidativo anziché non-ossidativo del glucosio. La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con PCOS ha portato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone e un miglioramento del tasso di ovulazione e dei parametri metabolici quali pressione arteriosa e trigliceridi.⁷⁷ Questi stessi risultati sono stati confermati in modo indipendente da Gerli et al.⁷⁸ con uno studio doppio cieco, controllato, randomizzato su 283 donne con PCOS, nel quale è stato dimostrato un incremento di circa 2 volte della percentuale di ovulazione nonché dei livelli di colesterolo HDL in donne che hanno assunto d-chiro-inositolo; tali effetti concordano con un miglioramento della sensibilità all'insulina. Risultati simili sono stati ottenuti dopo somministrazione orale di myo-inositolo, precursore del d-chiro-inositolo.^{79,80}

Tenendo conto che il trattamento dei disturbi dermatologici è un ulteriore obiettivo della terapia delle donne affette da PCOS, il myo-inositolo è stato testato per valutare gli effetti sul profilo lipidico e sulla sensibilità all'insulina nelle donne affette da irsutismo.⁸¹ La sua somministrazione in 46 donne irsute ha ridotto in modo significativo sia l'irsutismo che l'iperandrogenismo e migliorato l'anomalo profilo metabolico di queste pazienti. È stata riscontrata una riduzione degli androgeni totali, dell'FSH e dell'LH, con un aumento delle concentrazioni dell'estradiolo.

Queste osservazioni sono in accordo con i comprovati effetti benefici dell'inositolo nel ridurre l'insulino-resistenza, migliorare la funzione ovarica e ridurre l'iperandrogenismo⁸² e le manifestazioni cutanee a esso associate, in maniera sovrapponibile a quelli della metformina.^{83,84} Il myo-inositolo possiede inoltre un'azione positiva nelle donne PCOS-simili sottoposte a tecniche di procreazione assistita⁸⁵ e quando associato alla monacolina riduce i livelli degli androgeni e del profilo lipidico.²⁵

Prevenzione e trattamento della cellulite

Con il termine cellulite ci si riferisce a una locale alterazione del rilievo cutaneo che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia. Questa alterazione si forma poiché i lobuli di grasso sporgono fuori dalla struttura di collagene e penetrano nel derma. Questo fenomeno si manifesta principalmente sui fianchi e sulle cosce, ma può estendersi anche ad altre aree, come l'addome. Il problema, che inizia solitamente nel periodo dell'adolescenza, è presente a vari gradi in circa il 90% delle donne.⁸⁶⁻⁸⁸

Sebbene la cellulite sia un fenomeno che coinvolge le cellule adipose, non è tipica della sola obesità in quanto anche le donne con un normale BMI ne possono essere affette, anche se l'essere in sovrappeso può essere un'aggravante. Rappresentano ulteriori fattori di rischio: la predisposizione genetica, alterazioni ormonali, terapie che causano ritenzione di liquidi, stile di vita sedentario, prolungati periodi di immobilità, l'uso abituale di vestiti attillati, fumo, eccesso di alcol, sbagliate abitudini alimentari, stress.⁸⁹ Infine, l'insufficienza venosa, patologie renali, alterazioni metaboliche e disturbi gastrointestinali sono tra i principali disturbi associati con la cellulite.⁸⁹

L'esatta eziologia della cellulite è ancora materia di dibattito, ma la maggioranza degli autori concorda nel coinvolgimento di una ridotta microcircolazione, edema, ipertrofia degli adipociti localizzata, stress ossidativo e un persistente basso grado di infiammazione, combinato ad alterazioni della matrice extracellulare.⁹⁰⁻⁹⁴ Anche l'estensibilità e l'elasticità della pelle risultano alterate.⁹⁵

La patogenesi potrebbe essere innescata da un'attivazione delle metallo-proteinasi (MMPs) indotta dagli ormoni che, indebolendo le pareti capillari e interrompendo l'integrità della matrice extracellulare,⁹⁶ determinerebbero la fuoriuscita di liquido dai vasi, con reclutamento di cellule infiammatorie e ulteriore rilascio di MMPs. Nel tentativo di riparare il danno, la matrice alterata diventa fibrosclerotica,⁹² mentre gli ormoni, stimolando l'attività metabolica degli adipociti, ne aumentano il volume. I lobuli ipertrofici iniziano a esercitare quindi una pressione sui capillari circostanti, aggravando la già fragile e ostacolata circolazione.⁹⁵

Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che hanno un effetto sul tessuto adiposo, sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usati per via orale, a livello topico o per via transdermica. Gli ingredienti possono essere la caffeina, il retinolo, la forskolina (*Coleus forskohlii*), il loto (*Nelumbo nucifera*), la carnitina e l'escina. La caffeina, la cui azione dimagrante è confermata in letteratura, è in grado di attivare la lipolisi inibendo l'azione della fosfodiesterasi e aumentando i livelli di adenosina monofosfato negli adipociti.^{87,97} Numerosi studi sottolineano come l'associazione del trattamento con caffeina ad altre preparazioni possa aumentare gli effetti terapeutici. Infatti l'associazione di caffeina e di estratto di *N. nucifera* aumenta i benefici di una dieta equilibrata nel trattamento della cellulite,⁹⁸ mentre l'associazione di caffeina, carnitina, forskolina e retinolo migliora i parametri della cellulite.⁹⁹ Inoltre un'associazione di retinolo, caffeina e ruscogenina aumenta la microcircolazione migliorando quindi l'aspetto a buccia d'arancia.¹⁰⁰ Anche i singoli ingredienti hanno una documentata attività anti-cellulite: infatti il retinolo migliora da solo lo spessore della pelle nelle pazienti con cellulite. L'escina, derivante dall'ippocastano, è un altro ingrediente che ha trovato applicazione come anticellulite, in quanto rafforza i capillari e limita l'edema.^{101,102}

La *Centella asiatica* è un comune ingrediente usato nei cosmetici anti-cellulite e anti-strie. Mentre le metilxantine (caffeina, teobromina, teofillina) hanno un documentato effetto lipolitico, l'estratto di *Centella asiatica* sembra agire normalizzando il metabolismo delle cellule del tessuto connettivo, regolando la microcircolazione e aumentando il metabolismo di lisina e prolina, con conseguente aumento, nel tessuto connettivo, della sintesi di procollagene e mucopolisaccaridi, che di questi aminoacidi sono molto ricchi. Dati in letteratura dimostrano, inoltre, come la centella migliori la nutrizione dei tessuti e stimoli la vascolarizzazione del tessuto connettivo.¹⁰³

Gli effetti benefici del trattamento della cellulite con la *Centella asiatica* sono confermati solo da pochi studi che, oltretutto, non hanno usato criteri standard per valutare il progresso del trattamento e che spesso non hanno un gruppo di controllo interno. Uno studio istopatologico condotto in doppio cieco che coinvolgeva 35 pazienti ha valutato la grandezza degli adipociti nella regione gluteo-femorale e nella regione del deltoide.

A 20 partecipanti allo studio sono stati somministrati 60 mg di estratto di *Centella asiatica* al giorno e ai controlli è stato somministrato del placebo. I risultati dimostrano, nel gruppo che assumeva la centella, una riduzione del diametro degli adipociti in entrambe le regioni studiate, con una predominanza della regione gluteo-femorale, associata a una riduzione della fibrosi tra gli adipociti.¹⁰⁴

Donne che fanno uso di contraccettivi orali

I contraccettivi orali sono i farmaci più usati dalle donne in periodo riproduttivo nei Paesi sviluppati¹⁰⁵ e contengono una combinazione di estrogeni e progestinici. Gli ormoni sessuali interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e in particolare gli estrogeni incrementano la ritenzione di sodio. Pertanto, l'uso dei CO, causando ritenzione idrica, può promuovere sintomi come edema e aumento di peso corporeo.^{106,107}

Tra i trattamenti naturali che potrebbero aiutare a ridurre questi effetti collaterali c'è la *Centella asiatica*, che contiene una varietà di ingredienti, tra cui asiaticoside (un glucoside triterpenico), brahmoside e brahminoside (entrambi i glicosidi saponina), madecassoside (un glucoside con forti proprietà anti-infiammatorie), l'acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio.¹⁰⁸ La *Centella asiatica* ha effetti benefici sul sistema venoso; è stato, infatti, dimostrato che la frazione triterpenica della centella è efficace nel migliorare le alterazioni della parete venosa nell'ipertensione venosa cronica e nel proteggere l'endotelio venoso.¹⁰⁹ Inoltre, induce la sintesi del collagene e di altre proteine dei tessuti da parte dei fibroblasti nella parete venosa, e stimola il rimodellamento del collagene intorno alla parete venosa. La *Centella asiatica* è attiva sul microcircolo nella microangiopatia venosa e diabetica e può migliorare segni e sintomi di ipertensione venosa ed edema.¹⁰⁹⁻¹¹¹ In conclusione, le diverse azioni benefiche della centella sul sistema venoso e sul tessuto connettivo la rendono utile per il trattamento dei problemi venosi e della ritenzione di liquidi indotta da CO.

A partire dal 1960, un certo numero di studi ha suggerito che l'uso di contraccettivi orali può avere un impatto negativo sui livelli di folato.¹¹²⁻¹¹⁵ Tra i possibili meccanismi con cui i CO possono interferire con la riduzione dei livelli di folati ci sono sicuramente il malassorbimento di folato, una maggiore escrezione di folati nelle urine e un accelerato metabolismo dei folati attraverso l'induzione di enzimi microsomiali che richiedono acido folico.¹¹⁶ Poiché è stato dimostrato che il ritorno a un livello normale di folati avviene dopo circa 3 mesi dall'interruzione del CO, una supplementazione dietetica con acido folico deve essere presa in considerazione per le donne che pianificano una gravidanza subito dopo la sospensione dei contraccettivi orali. Sebbene siano necessari ulteriori studi per comprendere meglio il rapporto tra uso di CO e livelli di folati, la supplementazione di acido folico nelle donne che usano contraccettivi orali dovrebbe essere valutata.

La vit. B2, detta anche riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente sia nei tessuti animali che in quelli vegetali,¹¹⁷ essenziale in quanto coinvolta in processi chiave del metabolismo, quali la crescita cellulare e la produzione di energia. In particolare, sotto forma di flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD), la vit. B2 è fondamentale per una serie di reazioni che coinvolgono carboidrati, aminoacidi e lipidi, nonché nella conversione di acido folico e vit. B6 nella loro forma attiva.^{117,118} Alcuni studi hanno dimostrato che la carenza di riboflavina è comune nelle donne in età fertile e di un livello socioeconomico basso, e che l'uso di contraccettivi orali aggrava tale deficit.¹¹⁹ Uno studio successivo ha dimostrato che gli integratori vitaminici inducono un significativo miglioramento nelle carenze preesistenti di vit. B2 in donne che sono in trattamento con CO a basso dosaggio.¹²⁰ Complessivamente, questi risultati suggeriscono che la supplementazione di vit. B2 nelle donne che assumono contraccettivi orali può essere importante soprattutto nelle aree geografiche dove la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è comune.¹²¹

La vit. B6 è una vitamina idrosolubile presente in molti alimenti. Con il termine vit. B6 si indicano sei composti coinvolti in numerose funzioni fisiologiche; infatti partecipano a più di 100 reazioni enzimatiche, principalmente nel metabolismo delle proteine.¹²² La vit. B6 ha inoltre un ruolo chiave nella biosintesi dei neurotrasmettitori; per esempio, è necessaria per la conversione del triptofano in niacina e serotonina. Di conseguenza, una carenza di vit. B6 può causare bassi livelli di serotonina e/o alterazione della conversione del triptofano in niacina. La vit. B6 è importante per mantenere livelli normali di omocisteina; inoltre, è coinvolta nella gluconeogenesi, nella glicogenolisi e nella formazione dell'emoglobina.¹²³ È stato riportato che l'uso di CO diminuisce i livelli di vit. B6; poiché bassi livelli di vit. B6 sono associati ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (TE), è possibile ipotizzare che l'uso di CO aumenti il rischio di TE.¹²⁴ Complessivamente, i risultati più recenti sui CO a basso dosaggio confermano i dati precedenti e suggeriscono che la supplementazione può essere necessaria per mantenere adeguati livelli di vitamina B6 nelle donne che assumono CO.¹²⁵

La vit. B12 (nota anche come cobalamina) è un nutriente essenziale che svolge un ruolo significativo nel metabolismo cellulare, soprattutto nella sintesi e regolazione del DNA, ma anche nella sintesi e produzione di energia dagli acidi grassi. Numerosi studi hanno evidenziato bassi livelli sierici di vit. B12 in donne che usano contraccettivi orali, rispetto a controlli.¹²⁶⁻¹²⁹ Anche se vi è una stretta correlazione tra folati e vit. B12, i meccanismi che determinano bassi livelli sierici di vit. B12 in pazienti che usano CO sembrano essere diversi da quelli che causano bassi livelli sierici di folato; infatti la terapia con folati non corregge i bassi livelli sierici di vit. B12 nelle donne che usano CO.^{129,130} I meccanismi attraverso i quali i livelli sierici di vit. B12 sono ridotti non sono completamente compresi.

La vit. C è una vitamina solubile in acqua che agisce come cofattore in una serie di reazioni metaboliche che includono la sintesi del collagene, di carnitina e catecolamine e nel metabolismo della tirosina; è anche coinvolta nel mantenimento degli ioni metallici (quali ferro e rame) nelle loro forme ridotte e serve come "spazzino" per radicali liberi. La carenza di questa vitamina porta a una varietà di anomalie cliniche che includono scorbuto, scarsa guarigione delle ferite, instabilità vasomotoria e del tessuto connettivo. Si è visto che i livelli di vit. C nelle piastrine e nei leucociti sono ridotti in pazienti che usano contraccettivi orali, in particolare quelli contenenti estrogeni; pertanto è stato ipotizzato che l'estrogeno aumenti il metabolismo della vit. C.¹³¹⁻¹³⁴ È stato suggerito che la variazione dei livelli ematici è la conseguenza di un'alterazione dell'assorbimento tissutale che provoca cambiamenti nella distribuzione della vitamina.¹²¹ Altri autori hanno evidenziato come un adeguato apporto dietetico di acido ascorbico garantisca il mantenimento di normali livelli di acido ascorbico anche in donne che assumono CO per periodi da sei mesi a sette anni. Tuttavia, la situazione potrebbe essere diversa per i pazienti che hanno una dieta povera, abitudini malsane o una patologia di malassorbimento.¹³⁵

La vit. E fa parte di un gruppo di potenti antiossidanti liposolubili. Buone fonti alimentari di vitamina E sono gli oli vegetali e le margarine. La vit. E si trova anche in frutta e verdura, cereali, noci, semi e cereali fortificati. Alcuni autori¹³⁶ hanno dimostrato che i contraccettivi orali combinati diminuiscono i livelli di tocoferoli nel plasma e, di conseguenza, hanno proposto che le donne che assumono questi farmaci facciano un'integrazione di vit. E.

Gravidanza

Periodo pregravidico

Il concepimento, l'impianto e lo sviluppo iniziale della gravidanza, ma anche lo sviluppo placentare, richiedono energia e micronutrienti, tra cui le vitamine, sebbene ad oggi le dosi esatte di questa supplementazione non siano state chiaramente definite (**Figura 1**).

La malnutrizione è determinata da un inadeguato apporto di sostanze nutritive fondamentali presenti in una dieta corretta; questo può voler dire scarso apporto di macro- e micronutrienti (magrezza patologica), eccessivo apporto di nutrienti (obesità), eccessivo apporto di sostanze inappropriate (alcolismo).

Per questo la malnutrizione rappresenta un argomento di sanità pubblica di interesse mondiale, soprattutto per le popolazioni comprendenti gruppi vulnerabili quali i bambini, gli anziani e le donne in gravidanza e in allattamento. È fondamentale sapere che il giusto apporto di micro- e macronutrienti preserva da patologie quali il parto pretermine e il basso peso alla nascita, e supporta la salute della donna durante la gestazione. I micronutrienti sembrano avere effetto sulla gravidanza tramite la loro influenza su enzimi, trascrizione e trasduzione del segnale.¹³⁷

Negli anni passati studi clinici hanno dimostrato come l'uso di multivitaminici in epoca preconcezionale fosse protettivo nei confronti di patologie gravidiche quali la preeclampsia,^{138,139} i rallentamenti di crescita e il parto pretermine,^{140,141} ipotizzando che potessero agire proprio sullo sviluppo e la funzione placentare;^{142,143} questo perché è stato dimostrato che le morti fetali in utero nella maggior parte dei casi riconoscono come causa eziologica una disfunzione placentare nelle sue fasi iniziali di sviluppo.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

L'utilizzo di folato, da solo o contenuto in un multivitaminico, è raccomandato prima e nelle fasi iniziali della gravidanza, principalmente per il suo chiaro ruolo nella prevenzione dei difetti del tubo neurale.^{147,148} Per questo è molto importante da parte del ginecologo ricordare alla donna, ad ogni visita in età fertile,

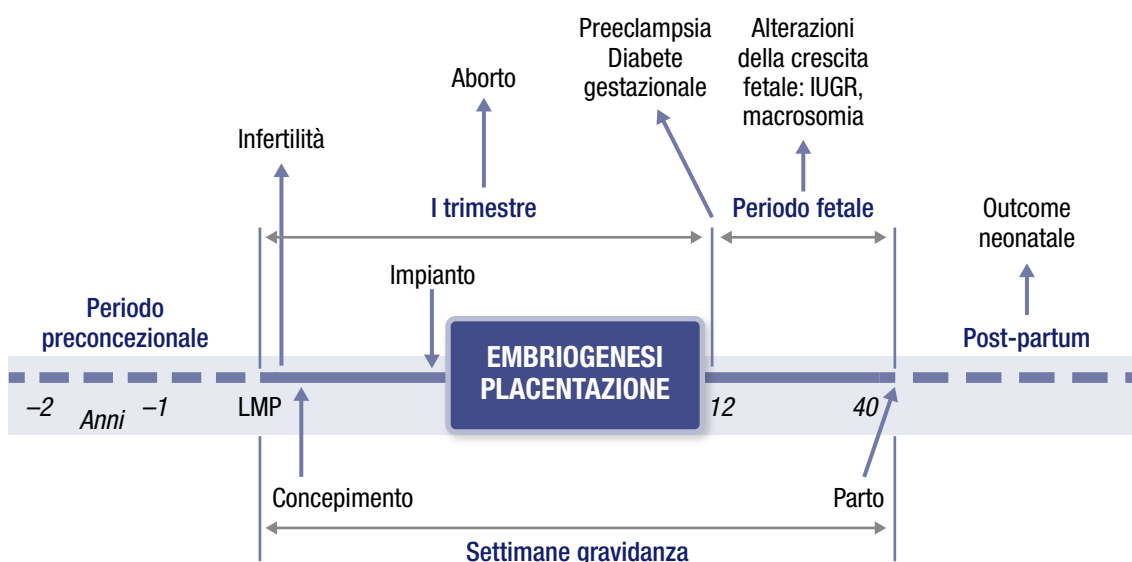


Figura 1. Influenza delle vitamine nelle varie fasi della vita femminile: dal periodo preconcezionale fino al post-partum.

l'importanza di assumere acido folico quando esprime il desiderio di intraprendere una gravidanza. È inoltre importante ricordare di seguire una dieta variata e ricca di nutrienti contenenti questa sostanza.

Nonostante quanto detto l'utilizzo di multivitaminici, ma non di folato, in epoca preconcezionale risulta ancora controverso e sono numerosi gli studi in letteratura che cercano di focalizzare l'attenzione proprio su questo aspetto¹⁴⁹ (**Tabella 1**).

Durante la gravidanza

Esistono in commercio numerosi integratori che, in varia misura e modalità, vengono prescritti alla donna in gravidanza senza che sia stata fatta una valutazione dell'effettivo fabbisogno, in modo da correlarlo con le sostanze presenti nel prodotto. Particolare attenzione dovrebbe essere data all'anamnesi della donna prima dell'inizio della maternità. Conoscere le caratteristiche del ciclo mestruale, se irregolare in termini di quantità e durata, la familiarità verso alcune patologie dismetaboliche quali diabete di tipo 2 o ipotiroidismo, lo stato della pressione arteriosa, il peso corporeo con il suo BMI, aiuta a personalizzare la prescrizione di un integratore rispetto a un altro, in modo da correggere condizioni deficitarie (anemia sideropenica, elettroliti sotto i limiti della norma, pH urinario basso) e nello stesso tempo a rispondere alle domande di prevenzione di patologie neonatali e gravidiche da parte delle donne. Cosa e quali dosi deve contenere un integratore per rispondere al meglio al fabbisogno aumentato di una donna in stato di gravidanza?

Per quanto riguarda le vitamine, è importante ricordare che è possibile trovarle in piccole quantità in molti cibi e che sono necessarie per le regolari funzioni metaboliche poiché intervengono in molte reazioni enzimatiche. Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, le vit. A e D, l'acido folico o vit. B9. L'acido folico è sufficiente come promotore della formazione dei globuli rossi, come regolatore di un normale sviluppo del feto e delle cellule nervose, a patto che venga somministrato in concentrazioni adeguate, che non dovrebbero essere inferiori a 400 mcg.

Nelle donne non anemiche, inoltre, è raccomandato l'utilizzo intermittente di folato e ferro al fine di prevenire lo sviluppo di anemia in gravidanza e migliorare l'outcome della gravidanza stessa.

Tabella 1. Principali funzioni dei micronutrienti nel periodo periconcezionale

Micronutriente	Funzione
Folato	Implicato nella replicazione del DNA (ciclo cellulare)
Vit. B12	Conversione di omocisteina in metionina come cofattore della metionina sintetasi
Vit. B6	Metabolismo di aminoacidi, lipidi, e glicogeno come coenzima; implicato in gluconeogenesi e biosintesi di neurotrasmettitori
Vit. A	Crescita e differenziazione di cellule e tessuti
Antiossidanti	Protezione contro i radicali liberi dell'ossigeno
Ferro	Ematopoiesi, metabolismo di acidi nucleici, trasportatore di ossigeno ai tessuti tramite emoglobina, trasporto di elettroni nelle cellule, parte integrante di sistemi enzimatici
Zinco	Funzione catalitica, strutturale e regolatoria come cofattore di numerosi enzimi
Rame	Neurotrasmettitore, difesa contro radicali liberi, interviene nella maturazione dei neuropeptidi, fosforilazione ossidativa

È stimato che il 41,8% delle donne gravide di tutto il mondo sia anemico.¹⁵⁰ Di queste, circa la metà ha un'anemia da carenza di ferro,¹⁵¹ mentre nell'altro 50% le cause di anemia sono da ricercarsi in stati carenziali di folato, vitamina B12 o vitamina A, infezioni croniche e disturbi ad esse correlati.

Le vitamine del complesso B (B1, B2, B6) sono utili per la formazione dei globuli rossi, per le funzioni cerebrali e come coenzimi nelle varie reazioni metaboliche della vit. B1, che possiede anche un'azione polimerizzante e vasodilatatrice.

Riguardo la vit. A, essa risulta utile nel promuovere la crescita delle ossa e lo sviluppo dentale e possiede azioni preventive nei confronti dei disturbi visivi. Naturalmente sono importanti le concentrazioni di vit. A presenti nei vari integratori: concentrazioni di 3500 UI esplicano al massimo le loro potenzialità senza essere teratogene. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo preventivo della vit. A nei riguardi della formazione e crescita dei fibromi uterini. Il meccanismo d'azione si basa su un'attività antiestrogenica a livello della cellula miometriale. Essendo la gravidanza un importante stimolo per la crescita dei miomi uterini, la supplementazione di vit. A sin dalla prima fase della gravidanza può risultare utile nel controllare la crescita dei miomi impedendo che raggiungano dimensioni tali da poter compromettere l'outcome della gravidanza.

Il contenuto in minerali di un integratore da somministrare in gravidanza rappresenta un punto di forza, in quanto minerali come calcio, magnesio, fosforo e zinco rappresentano elementi indispensabili per la formazione dello scheletro fetale e per il mantenimento dell'integrità di quello materno. Il magnesio, inoltre, possiede azioni antiacide, rinforza lo smalto dei denti, ha azione stimolante sulla funzione muscolare e nervosa e normalizza il ritmo cardiaco. Lo zinco, oltre a promuovere una crescita regolare del feto, in associazione alle vit. C ed E, esercita una spiccata azione antiossidante in grado di avere effetti preventivi nei confronti della preeclampsia.

Poiché le donne affette da obesità e diabete gestazionale risultano più a rischio di malformazioni a carico del feto dovute all'eccessivo passaggio placentare di nutrienti che si rilevano embriotossici mediante processi di stress ossidativi, l'azione antiossidante degli integratori sembrerebbe essere utile anche in donne obese in stato di gravidanza. Un preparato multivitaminico ad azione antiossidante potrebbe prevenire tali malformazioni in associazione a una dieta ipocalorica. Non va trascurato l'apporto del ferro, che in concentrazioni adeguate – come 30 mg – e soprattutto se somministrato dall'inizio della gravidanza previene e cura l'anemia sideropenica dovuta a una dieta carente o a un aumentato fabbisogno. A queste dosi è in grado di stimolare la produzione di emoglobina da parte del midollo osseo.

In ultimo, ma non per importanza, un cenno sulla dieta. Purtroppo anche in Italia, come sempre di più nel mondo industrializzato, gli stili di vita hanno portato ad allontanarsi dalla dieta mediterranea, riducendo il consumo di frutta, verdura e pesce in favore di carboidrati semplici e lipidi saturi. Questo cambiamento può avere un effetto negativo anche sul rischio di apporti sub-ottimali di alcuni minerali e vitamine che, come abbiamo visto, sono essenziali per il fabbisogno di madre e feto.

Per quanto riguarda la frutta e la verdura, è importante considerare i processi di distribuzione, conservazione e trasformazione degli alimenti, comuni nei Paesi industrializzati, ma che possono ridurre significativamente il contenuto di alcune vitamine, soprattutto quelle più sensibili a calore e luce come folati e vitamine del gruppo B. In merito al pesce, è consigliabile consumare due porzioni di pesce a settimana, includendo le varietà più ricche di LC-PUFA omega-3 (pesce azzurro). Si ritiene così di poter apportare il giusto quantitativo di DHA, senza superare il livello accettabile

di contaminanti. Va poi sottolineato che alcune categorie di donne sono più a rischio di carenze nutrizionali; le obese, ad esempio, hanno un rischio aumentato di deficit di vitamina D, le fumatrici hanno spesso livelli più bassi di DHA nel latte materno e le donne che seguono una dieta vegetariana/vegana invece sono esposte a un maggior rischio di carenza di vitamine B12, D e calcio. Per questo andrebbe individuata un'attività di screening per ogni paziente, allo scopo di identificare possibili stati carenziali alimentari.

Post-partum

Una volta avvenuto il parto, alla donna in puerperio viene generalmente prescritto un prodotto a base di ferro per consentire un più rapido ripristino dei normali livelli di emoglobina, per un periodo limitato di circa 20-30 giorni. Si ritiene che continuare ad assumere un integratore come quello preso durante la gravidanza aiuti la donna nella produzione e qualità del latte, prevenendo nello stesso tempo il rischio di astenia e stanchezza tipico dei primi mesi del post-partum.

Il neonato si affida sulla disponibilità di vit. A nel latte materno per formare i suoi depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa e sviluppare il suo sistema immunitario, in quanto la vit. A possiede una scarsa capacità di passare la placenta.^{152,153} Il colostro contiene concentrazioni di vit. A e di beta-carotene più elevate rispetto al latte.^{154,155}

Anche i tempi di ingestione del colostro sembrano giocare un ruolo nell'efficienza dell'assorbimento intestinale della vit. A. Si ipotizza che, durante l'allattamento, una grande percentuale della vit. A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento.¹⁵⁶

Una lieve diminuzione dei livelli circolanti materni di vit. A si realizza di solito alla fine della gravidanza. Tale diminuzione è probabilmente la conseguenza di una maggiore diffusione della vit. A dal sangue alla ghiandola mammaria (probabilmente a causa di un aumento dei recettori mammari per RBP-retinolo) per consentire la formazione di colostro.

Come nel caso della vit. A, i livelli circolanti di vit. E alla nascita sono molto bassi. Di conseguenza l'assunzione di vit. E attraverso il latte è di massima importanza per fornire al neonato un'adeguata difesa antiossidante e per stimolare lo sviluppo del suo sistema immunitario.^{157,158} L'anemia emolitica nel neonato, per esempio, dovuta alla perossidazione lipidica nelle membrane eritrocitarie, è uno dei sintomi della carenza di vit. E nelle fasi iniziali della vita. La membrana eritrocitaria dei neonati, infatti, è particolarmente suscettibile al danno ossidativo.

Il notevole aumento del contenuto di vit. E nei tessuti del corpo neonatale e in particolare nel fegato dopo la nascita è attribuito all'ingestione di colostro e di latte. Sono necessari alcuni giorni dopo la nascita per raggiungere livelli sierici di vit. E paragonabili a quelli degli adulti.¹⁵⁹ Il colesterolo LDL ha un ruolo cruciale per il metabolismo del colesterolo e della vit. E.

Contrariamente al trasferimento placentare, il trasferimento attraverso colostro e latte può essere aumentato tramite una maggiore ingestione di vit. E da parte della madre.¹⁶⁰ Per tutto quello che si è detto il fabbisogno di queste vitamine tende ad aumentare durante la gravidanza e l'allattamento.

Menopausa

Perimenopausa

Gli estrogeni, durante la vita fertile, hanno un ruolo fondamentale nel modificare la sintesi, la liberazione e il metabolismo di numerosi neurotrasmettitori, tra i quali la dopamina e la melatonina, che sono responsabili della modulazione dei sistemi ipotalamico e limbico. Risulta quindi evidente che il decremento dei livelli di estrogeni a partire dal periodo peri-menopausale fino alla menopausa conclamata si accompagna a un'alterata funzione di molti sistemi della donna, in particolare la termoregolazione e la stabilità vasomotoria.^{161,162}

Alcuni fattori legati alla menopausa influenzano inoltre la percezione di qualità della vita da parte della paziente (**Tabella 2**). Alcuni sono sintomi tipici della carenza estrogenica, come i sintomi vasomotori o/e i disturbi del sonno, i disturbi del trofismo urogenitale quali irritazione, secchezza vaginale, disturbi della minzione; altri disturbi psicologici ed emotivi, quali ansia, irritabilità, umore depresso, ridotta capacità di concentrazione, senso di fatica ecc., non sono invece esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica. Le modificazioni dell'immagine corporea, con l'atrofia cutanea, l'aumento ponderale e la distribuzione addominale del grasso corporeo, di tipo androide, sono in parte legate alla carenza di estrogeni e possono avere ripercussioni negative nella vita sociale e interpersonale delle donne.

In questo contesto la medicina ha saputo proporre negli ultimi anni nuovi strumenti di indagine e conoscenza, non più limitati solo alla rilevazione dei segni fisici e di laboratorio (valutazione oggettiva), ma anche indagini più ampie atte a valutare lo stato soggettivo di salute della donna che aiutino a stimare meglio i potenziali benefici di terapie sostitutive. L'indice di Kupperman è quello che ancora oggi viene preso come riferimento per valutare lo stato basale della donna e l'efficacia dei vari trattamenti.¹⁶³ Negli ultimi anni si sono affermati come terapie i fitoestrogeni, sostanze che oltre a rappresentare una buona alternativa alla terapia ormonale sostitutiva si sono dimostrate in grado di esercitare una spiccata attività antiossidante e antinfiammatoria.

Gli integratori che oltre ai fitoestrogeni contengono vit. D e calcio sono indicati nella prevenzione dell'osteoporosi poiché, grazie alla loro azione combinata, sono in grado di aumentare l'assorbimento di calcio a livello intestinale e quindi favorirne l'apposizione a livello dell'osso, rendendolo meno fragile.

Negli anni sono state messe in commercio numerose associazioni tra fitoestrogeni e sostanze vitaminiche e sali minerali. Recentemente l'attenzione delle aziende farmaceutiche si è focalizzata su alcune sostanze

che contrastino quanto più possibile i disturbi neurovegetativi delle donne in peri- e post-menopausa.

Tabella 2. Fattori legati alla menopausa che influenzano la qualità della vita

Sintomi vasomotori e disturbi del sonno
Disturbi psicologici ed emotivi
Disturbi urogenitali e sessuali
Modificazione dell'immagine corporea
Osteoporosi: mal di schiena, fratture
Malattie cardiovascolari
Malattia di Alzheimer

Tra le sostanze naturali più valutate meritano particolare menzione magnolia, lattobacilli, vit. D e calcio, che vanno ad agire proprio sui disturbi che le donne lamentano più frequentemente.¹⁶⁴ Sostanze quali vitamina D e calcio sono molto conosciute per le loro attività sull'osso e quindi nella prevenzione di osteopenia e poi, nel tempo, osteoporosi.

Un sintomo fastidioso che spesso si associa alle vampate in un gran numero di donne è rappresentato da uno stato d'ansia che spesso induce un profondo stato di prostrazione psicologica; questa condizione è spesso correlata anche a un senso di stanchezza e astenia, con un peggioramento della qualità del riposo e una diminuzione delle ore effettive di sonno.

Per quanto riguarda questo sintomo sono ben conosciute le spiccate proprietà anti-ansio gene dell'estratto di magnolia,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ che ha virtù tranquillanti e rasserenanti senza però provocare sonnolenza nelle ore diurne, e che soprattutto risulta privo di quegli effetti collaterali che caratterizzano gli ansiolitici. I principali principi attivi sono il magnolio e l'honokiolo che hanno capacità modulanti sui recettori GABA-A del sistema limbico cerebrale, ovvero il centro deputato alle emozioni e ai sentimenti. Questo spiega come questa sostanza sia in grado di avere effetti benefici sulle alterazioni del ritmo sonno-veglia, tramite azioni calmante, miorellassante e riequilibrante.

Poiché durante la post-menopausa l'aumento di peso rappresenta una condizione clinica che interessa molte donne, e nella maggior parte dei casi è legato all'ansia, questo circolo vizioso si trasforma in un maggior senso di fame con predilezione per i cibi contenenti carboidrati e zuccheri semplici che danno un senso di appagamento psico-fisico.

Per questo tipo di comportamento non sono stati riportati effetti collaterali rilevanti e l'utilizzo di sostanze naturali come i fitoestrogeni rappresenta un ottimo rimedio, che peraltro non interferisce in maniera negativa con l'apparato genitale e con il rischio di sviluppare un tumore mammario.

Post-menopausa

Se già in perimenopausa si rende necessaria l'integrazione di vit. D e calcio al fine di contrastare il rischio di sviluppare osteoporosi e conseguentemente il rischio di fratture, una delle più importanti sequele a lungo termine della menopausa, questa integrazione risulta ancor più utile durante la post-menopausa.

È proprio durante la menopausa che, dopo una prima fase di ipoestrogenismo in cui la mucosa vaginale non ne risente, il decremento cronico dei livelli estrogenici riduce il trofismo e peggiora la qualità della vita di relazione. Sotto il profilo anatomico l'aspetto più importante è la riduzione della superficie della mucosa, che si traduce in una riduzione del calibro e un accorciamento della vagina stessa; scompaiono i fornicci, si riducono nettamente le pliche, la superficie diventa liscia e anelastica. Sotto il profilo citologico, le cellule vaginali sfaldano in numero nettamente inferiore e sono quasi del tutto prive di glicogeno, la fragilità della mucosa vaginale induce la formazione di piccole lacerazioni da cui si portano in cavità vaginale eritrociti, leucociti e proteine da essudato; tutto questo si traduce in un ambiente particolarmente recettivo a una varietà di patogeni che spesso conducono a vaginiti acute, ma che possono anche cronicizzarsi. In tali condizioni è evidente l'importanza di un intervento che tenda a ricreare il substrato ottimale e questo avviene in modo certo cercando di ristabilire il trofismo vaginale, tipico della maturità sessuale femminile; è infatti proprio questo il principio fondamentale che deve muovere il ginecologo nei confronti di una donna anziana.

A questo scopo è noto come la terapia locale a base di estrogeni sia funzionale per recuperare il trofismo vaginale, ma questa terapia a base di ormoni non è facile da far utilizzare alle donne e per questo sono state messe a punto soluzioni più naturali. È stato studiato l'utilizzo della vit. D come promotore della differenziazione e proliferazione dei cheratinociti a livello dell'epidermide e in letteratura sono riportati molti studi che mostrano come la vit. D, presente in preparati con lubrificanti vaginali, abbia un effetto

protettivo sull'atrofia in post-menopausa e un'azione antiapoptotica e antifibrotica sulle cellule della mucosa vaginale. Una buona efficacia è anche presente nei preparati a base di fitoestrogeni di soia in associazione a vari tipi di vitamine.¹⁶³

Inoltre, recentemente, sono stati messi a punto preparati a base di lattobacilli da soli, come il *Lactobacillus plantarum*, o in associazione con lattoferrina in grado di ripristinare un equilibrio in termini di flora vaginale con significativi miglioramenti dei sintomi e prevenzione degli stessi. Il problema è quello legato al tempo di somministrazione, che richiede lunghi periodi per ripristinare il danno locale e pertanto sarebbe più utile somministrarli come prevenzione.

■ Bibliografia

1. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):604S-607S.
2. Bailey DA, Martin AD, McKay MA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15:2245-50.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
4. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith C, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.
5. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, Rodd C, Weiler HA. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3months. *J Nutr* 2013;143:148-53.
6. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
7. American Academy of Pediatrics. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012;130:1424.
8. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press: Washington, DC, 2011.
9. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 dietary reference intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr* 2011;94:128-35.
10. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327(2):82-7.
11. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993;270(7):841-4.
12. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD006944.
13. Boskey AL, Rimnac CM, Bansal M, Federman M, Lian J, Boyan BD. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. *J Orthop Res* 1992;10:774-83.
14. Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnes Res* 1988;1:85-7.
15. Carpenter TO. Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. *Magnes Res* 1988;1:131-9.
16. Anast CS, Gardner DW. Magnesium metabolism. In: Disorders of mineral metabolism, Vol. III. Academic Press: San Diego, 1981, p. 423.
17. Wallach S. Magnesium exchangeability and bioavailability in magnesium deficiency. In: Altura BM, Durlach J, Seelig MS (eds). Magnesium in cellular processes and medicine. Karger: Basel, 1985, p. 27.
18. Anast CS, Mohs JM, Kaplan SI, Burns TW. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science* 1972;177:606-8.
19. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:209-24.
20. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi H, Horst RL, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:933-40.
21. Office of News and Public Information. Dietary references intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press: Washington, DC, 1997.

22. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993;6:155-63.
23. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporosis Int* 1996;6:453-61.
24. Ebrahimi E, Shiva Khayati Motlagh, Sima Nemati, Zohreh Tavakoli. Effects of magnesium and vitamin b6 on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *J Caring Sci* 2012;1(4):183-9.
25. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monocolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecol* 2013;65(1):89-97.
26. De Leo V, Tosti C, Cappelli V, Morgante G, Cianci EA. Combination inositol and glucomannan in PCOS patients. *Minerva Ginecol* 2014;66(6):527-33.
27. Jonathan S, Berek MD. *Novak's Gynecology*, 15th ed. Williams and Wilkins: Philadelphia, 2012, pp. 481-3.
28. Berek G. *Novak's Gynecology*, 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2003, pp. 393-5.
29. Berek Y. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Wilkins Company: Philadelphia, 2007, pp. 516-9.
30. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2005, p. 473.
31. Thomas E, Andreoli-Charles CY, Carpenter Robert C, Criggs-Joseph Loscalzo. *Cecil Essentials Medicine*, 6th ed. Saunders: Philadelphia, 2004, pp. 651-2.
32. Barnard N, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):245-50.
33. Hejazi SH, Amin GH, Mahmoudi M, Movaghar M. Comparison of herbal and chemical drugs on primary dysmenorrhea. *J Nurs Midwifery Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2002;12(42):54.
34. Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, Khajavikhan J, Khani A. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(4):e27032.
35. Mir HH. *Application of plants in prevention and treatment of disease - vol. 2*, 2nd ed. Tehran Islamic culture press, 1996, pp. 234-8.
36. Zargari A. *Herbal remedies - vol. 2*, 5th ed. Tehran University press; Tehran, Iran, 1991, pp. 553-6.
37. Valenth ZH. *Herbal remedies, Treatment by plants*. Tehran Rah Kamalco, 2002, p. 247.
38. Ahmadi L, Baher Niz Z, Barazande Kamkar M, Rezaii M, Sefid Kon F, Sharifi A, et al. *Iran herbal and aromatic remedies*, Forest research center, 1st ed. Alavi Publisher: Iran, 2001, p. 13.
39. Khorshidi N. Clinical effects of essential oil on primary dysmenorrhea. *Iran J Pharmacist Skill* 2003;2:89-93.
40. Alexandrovich I. The effect of Fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile. *Altern Ther Health Med* 2003;9:58.
41. Ostad SN, Soodi M, Sariffzadeh M, Khoshidi N, Marzban H. The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol* 2001;76:299-304.
42. Fleming T. *PDR for Herbal medicines*, 2nd ed. Montral Medical Economics Company, 2000, pp. 302-4.
43. Wu D, Mura C, Beharka AA, Han SN, Paulson KE, Hwang D, et al. Age-associated increase in PGE 2 synthesis and COX activity in murin macrophages is reversed by vitamin E. *Am J Physiol* 1998;275:C661-8.
44. Ellattar TM, Lin HS. Effect of vitamin C and vitamin e on prostaglandin synthesis by fibroblasts and squamous carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992;47:253-7.
45. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomized placebo controlled trial to determine the effect of Vitamin E in treatment of primary dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1181-3.
46. Iaghmaii M, Mir Teimouri M, Mokhtari M, Mohammadi M. Comparison of Mefenamic acid/Vitamin E and Mefenamic acid effect on primary dysmenorrhea. *Iran J Fertil Steril* 2005;6:187-93.
47. Nasehi M, Fahimeh Sehhatie, Vahid Zamanzadeh, Abbase Delazar, Yousef Javadzadeh, Bahman Mohammady Chongheralu. Comparison of the effectiveness of combination of fennel extract/vitamin E with ibuprofen on the pain intensity in students with primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2013;18(5):355-35.
48. Khajehei M, Abdali K, Parsanezhad ME, Tabatabaee HR. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):158-61.
49. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005, pp. 531-46.
50. Berek JS. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2011.
51. Gharekhani P, Sadatian SA. *Cardinal manifestations & management of diseases (CMMD)*, 2nd ed. Nour Danesh Publication: Iran, 2005, pp. 125-45.
52. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318(7195):1375-1381. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7195.1375>
53. McCormick DB. Thiamin. In: Shils ME, Young VR (eds). *Modern nutrition in health and disease*, 6th ed. Lea & Febiger: Philadelphia, PA, 1988, pp. 355-61.

54. Abdollahifard S, Rahmadian Koshkaki A, Moazamiyanfar R. The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Glob J Health Sci* 2014;29;6:144-53.
55. Salamat S, Ismail KM, Brien OS. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008;18(2):29-32.
56. Bertone-Johnson ER: Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009;67:481-92.
57. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-4.
58. Bertone-Johnson et al. *BMC Women's Health* 2014, Page 9 of 10 <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/14/56>
59. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012;172:366-7.
60. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:e1374-e1378.
61. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013;24:447-53.
62. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1246-52.
63. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. () The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
64. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
65. Talbot EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27-39.
66. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:232-9.
67. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
68. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. () Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2586-93.
69. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006;65:137-45.
70. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol* 2005;62:683-91.
71. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575-82.
72. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577-83.
73. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2011;60:1475-81.
74. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:559-63.
75. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234-8.
76. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:757-63.
77. Nestler E, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
78. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebocontrolled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:151-9.
79. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:347-54.
80. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myoinositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:700-3.
81. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online* 2008;17:579-82.
82. Baillargeon JP, Diamanti-Kandaraki E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Luomo MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006;29(2):300-5.
83. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents

- alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:275-80.
84. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:1387-99.
 85. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011;95:2642-4.
 86. Emanuele E, Bertona M, Geroldi D. A multilocus candidate approach identifies ACE and HIF1A as susceptibility genes for cellulite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(8):930-5.
 87. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):175-90.
 88. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V, Morgan J, Tomanek B. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 2004;10(3):161-8.
 89. Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(4):251-62.
 90. Kruglikov I. The pathophysiology of cellulite: can the puzzle eventually be solved? *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012;2(1):1-7.
 91. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):157-67.
 92. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):361-70.
 93. Hexasel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(3):167-70.
 94. de la Casa Almeida M, Suarez Serrano C, Rebollo Roldán J, Jiménez Rejano JJ. Cellulite's aetiology: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):273-8.
 95. Draelos ZD. The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol* 2005;4(4):221-2.
 96. Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):140-2.
 97. Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, Bottino D, Bouskela E. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):102-7.
 98. Escudier B, Fanchon C, Labrousse E, Pellae M. Benefit of a topical slimming cream in conjunction with dietary advice. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(4):334-7.
 99. Roure R, Oddos T, Rossi A, Vial F, Bertin C. Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, In vitro, ex vivo and in vivo studies. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(6):1-8.
 100. Bertin C, Zunino H, Pittet JC, et al. A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J Cosmet Sci* 2001;52(4):199-210.
 101. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 2001;44(3):183-93.
 102. Incandela L, Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Cesarone MR, De Sanctis MT. Microcirculation after standardized application of Essaven gel on normal skin – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 2001;52 Suppl 3:S5-S10.
 103. de Godoy JM, de Godoy Mde F. Treatment of cellulite based on the hypothesis of a novel physiopathology. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:55-9.
 104. Al-Bader T, Byrne A, Gillbro J, et al. Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol* 2012;11(1):17-26.
 105. Brunton LI, Blumenthal Dk, Murri N, Dandan Rh, Knollmann Bc. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, XII ed. New York, 2011.
 106. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7(Suppl 3):19-26; discussion 42-13.
 107. Smals Ag. Fluid retention with oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:476-8.
 108. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000;7:427-48.
 109. Incandela L, Cesarone Mr, Cacchio M, De Sanctis Mt, Santavenere C, D'Auro MG, Bucci M, Belcaro G. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S9-13.
 110. De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, Cacchio M. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S55-59.
 111. Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Incandela L, Cacchio M, Bavera P, et al. Effects of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S15-8.

112. Trowbridge M Jr, Wadsworth RC, Moffitt E. Malabsorption associated with gluten enteropathy, do oral contraceptives interfere with folate metabolism? *J Maine Med Assoc* 1968;59:240-2.
113. Paton A. Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet* 1969;1:418.
114. Ryser JE, Farquet JJ, Petite J. Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency in a young woman on oral contraceptives. *Acta Haematol* 1971;45:319-24.
115. Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Megaloblastic changes in the cervical epithelium. Association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *JAMA* 1973;226:1421-4.
116. Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.
117. Brody T. Riboflavin. In: *Nutritional biochemistry*. Academic Press: San Diego, 1999.
118. WHO. World Health Organization: Vitamin and mineral requirements in Human nutrition. WHO Library; 1998.
119. Briggs M. Letter: Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet* 1974;1:1234-5.
120. Bamji MS, Prema K, Jacob CM, Rani M, Samyukta D. Vitamin supplements to Indian women using low dosage oral contraceptives. *Contraception* 1985;32:405-16.
121. Thorp VJ. Effect of oral contraceptive agents on vitamin and mineral requirements. *J Am Diet Assoc* 1980;76:581-84.
122. McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM (eds). *Present knowledge in nutrition - Vol. I*. International Life Sciences Institute: Washington, D.C., 2006. pp. 269-77.
123. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds). *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 2005.
124. Lussana F, Zighetti MI, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003;112:37-41.
125. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B(6), and vitamin B(1)(2) status. *Nutr Rev* 2011;69:572-83.
126. Wertalik LF, Metz EN, Lobuglio AF, Balcerzak SP. Decreased serum B 12 levels with oral contraceptive use. *JAMA* 1972;221:1371-4.
127. Sutterlin MW, Bussen SS, Rieger L, Dietl J, Steck T. Serum folate and Vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:57-61.
128. Riedel B, Bjorke Monsen AL, Ueland PM, Schneede J. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem* 2005;51:778-81.
129. Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:129-34.
130. Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.
131. Veninga KS. Effects of oral contraceptives on vitamins B6, B12, C, and folacin. *J Nurse Midwifery* 1984;29:386-90.
132. Matsui MS, Rozovski SJ. Drug-nutrient interaction. *Clin Ther* 1982;4:423-40.
133. Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med* 1980;25:150-6.
134. WHO. *Advances in Methods on Fertility Regulation*. World Health Organization, 1975.
135. Hudiburgh NK, Milner AN. Influence of oral contraceptives on ascorbic acid and triglyceride status. *J Am Diet Assoc* 1979;75:19-22.
136. Briggs M. Letter: vitamin E status and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1975;28:436.
137. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update* 2010;16:80-95.
138. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164:470-77.
139. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health* 2014;11 S3.
140. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. Association of periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births. *Am J Epidemiol* 2007;166:296-303.
141. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;94:906-12.
142. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol* 2010;54:303-12.
143. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157:2111-22.
144. Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:452-7.

145. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54.
146. Zhang J, Klebanoff MA. Small-for-gestational-age infants and risk of fetal death in subsequent pregnancies. *N Engl J Med* 2004;350:754-56.
147. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*, 2nd edn. RCOG Press: London, 2008.
148. Tinker SC, Cogswell ME, Devine O, Berry RJ. Folic acid intake among U.S. women aged 15–44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Am J Prev Med* 2010;38:534-42.
149. Nohr EA, Olsen J, Bech Bh, Bodnar LM, Olsen SF and Catov JM. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol* 2014;43:174-84.
150. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf, accessed 7 June 2011).
151. WHO/UNICEF/UNU. *Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2001 (http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf, accessed 7 June 2011).
152. Kiely M, Cogan PF, Kearney PJ, Morrissey PA. Concentrations of tocopherols and carotenoids in maternal and cord blood plasma. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:711-5.
153. Sapin V, Chaïb S, Blanchon L, Alexandre-Gouabau MC, Lémery D, Charbonne F, et al. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. *Pediatr Res* 2000;48:565-72.
154. Zanker IA, Hammon HM, Blum JW. Beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol status in calves fed the first colostrum at 0-2, 6-7, 12-13 or 24-25 hours after birth. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70:305-10.
155. Schweigert FJ, Bathe K, Chen F, Büscher U, Dudenhausen JW. Effect of the stage of lactation in humans on carotenoid levels in milk, blood plasma and plasma lipoprotein fractions. *Eur J Nutr* 2004;43:39-44.
156. Ross AC, Pasatiempo AM, Green MH. Chylomicron margination, lipolysis, and vitamin A uptake in the lactating rat mammary gland: implications for milk retinoid content. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:46-55.
157. Nemeč M, Butler G, Hidiroglou M, Farnworth ER & Nielsen K. Effects of supplementing gilts' diets with different levels of vitamin E and different fats on the humoral and cellular immunity of gilts and their progeny. *J Anim Sci* 1994;72:665-76.
158. Rajaraman V, Nonnecke BJ, Horst RL. Effects of replacement of native fat in colostrum and milk with coconut oil on fat-soluble vitamins in serum and immune function in calves. *J Dairy Sci* 1997;80:2380-90.
159. Swanson KS, Merchen NR, Erdman JW Jr, Drackley JK, Orias F, Douglas GN, Huhn JC. Technical note: a technique for multiple liver biopsies in neonatal calves. *J Anim Sci* 2000;78:2459-63.
160. Léger CL, Dumontier C, Fouret G, Boulot P, Descomps B. A short-term supplementation of pregnant women before delivery does not improve significantly the vitamin E status of neonates--low efficiency of the vitamin E placental transfer. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:293-9.
161. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:282-9.
162. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:52-86.
163. Genazzani AR, Gambacciani M. *Premenopausa e Menopausa. Fisiopatologia, clinica e terapia*. CIC Edizioni internazionali: Roma, 2000.
164. Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, Benvenuti C. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol* 2006;58(4):323-34.
165. Alexeev M, Grosenbaugh DK, Mott DD, Fisher JL. The natural products magnolol and honokiol are positive allosteric modulators of both synaptic and extra-synaptic GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 2012;62(8):2507-14.
166. Kalman DS, Feldman S, Feldman R, Schwartz HI, Krieger DR, Garrison R. Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J* 2008 Apr 21;7:11.
167. Seo JJ, Lee SH, Lee YS, Kwon BM, Ma Y, Hwang BY, et al. Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from *Magnolia obovata*: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(7):1363-9.