

LA NUTRACEUTICA AL FEMMINILE: ASPETTI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Nutraceuticals and women's health: current aspects and future perspectives

Alberto Martina¹, Paolo Magni²

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Keywords

Women's health
Unbalanced nutrition
Adolescence
Pregnancy and lactation
Menopause
Aging

Abstract

Gender-based medicine is an important clinical and research approach towards a more precise application of biomedical knowledge to the specific needs of men and women.

In this context, the gender-based nutraceutical option, discussed in this review article, represents a significant opportunity. The use of nutraceuticals in women must first consider their various stages of life and their characteristics. The main changes that occur during a woman's life are represented by the rapid development in adolescence with the onset of menarche, the child-bearing age, which may include various conditions, such as the possible presence of pregnancy and lactation, but also the use of oral contraceptives, and the menopausal transition and the aging phase, which is today particularly prolonged in Italy. Each of these phases shows specific nutritional requirements and accordingly sometimes peculiar criticalities. A non correct nutrition and unbalanced dietary habits can actually make women more at risk of nutritional imbalances. Nutraceuticals may provide an interesting support in this area.

Introduzione

La medicina di genere è un importante approccio clinico e di ricerca scientifica, mirato ad una più precisa applicazione delle conoscenze biomediche per quanto riguarda l'uomo e la donna, che, come ben sappiamo, presentano, in termini di gestione della salute, numerose somiglianze, ma anche importanti e specifiche peculiarità. In questo contesto, anche la nutraceutica di genere, declinata al femminile in questa rassegna, rappresenta una significativa opportunità. L'opzione nutraceutica nella donna dovrà anzitutto considerare le varie fasi della vita e le relative caratteristiche. I principali cambiamenti che hanno luogo durante la vita di una donna sono rappresentati dal rapido sviluppo in periodo adolescenziale con la comparsa del menarca, dall'età fertile che può comprendere varie condizioni, quali la possibile presenza di gravidanza e allattamento, ma anche l'utilizzo di contraccettivi orali (CO), dalla transizione menopausale e dalla fase di invecchiamento, che oggi è particolarmente prolungata in particolare in Italia. Ognuna di queste fasi presenta necessità nutrizionali specifiche e di conseguenza talvolta anche criticità peculiari. Una nutrizione non corretta e disordinata, le diete a basso apporto calorico e quelle mirate al calo ponderale, se non applicate correttamente, e la scelta di regimi vegetariani/vegani possono infatti rendere la donna ancora più a rischio di squilibri nutrizionali. La nutraceutica può quindi fornire anche in questo ambito un interessante supporto.

Corrispondenza: Alberto Martina. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia. E-mail: alberto.martina@fastwebnet.it
Paolo Magni. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: paolo.magni@unimi.it

Pubertà e adolescenza

La pubertà e l'adolescenza presentano aspetti peculiari sotto il profilo nutrizionale e nutraceutico, ma anche a livello psicosociale, per cui è frequente in questa età la presenza di carenze nutrizionali.

La pubertà è il periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta e si associa alla comparsa del menarca e allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Nella società attuale, durante questo periodo le ragazze, come del resto anche i maschi, tendono ad avere un'alimentazione non equilibrata con possibili ripercussioni negative sulla regolarità del ciclo mestruale e con la comparsa di anemia carenziale, disturbi della sessualità, depressione e ridotto accrescimento della massa ossea.

Il menarca, se associato a ridotto apporto di ferro e di altri micronutrienti associati alla eritropoiesi, quali le vitamine del gruppo B, può infatti portare rapidamente a una anemia carenziale, che sarà ancor più severa se la ragazza pratica attività sportiva intensa. L'adolescenza è anche un periodo molto importante per lo sviluppo dello scheletro, che comporta un aumento del fabbisogno di vitamina D e di calcio. Nel 2008 l'*American Academy of Pediatrics* [1] ha pubblicato le raccomandazioni per una corretta supplementazione di vitamina D e tali linee guida, recentemente aggiornate [2] e in accordo con l'*Institute of Medicine* (IOM) [3], propongono come dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) 400 UI per i neonati sotto 1 anno 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. Negli adolescenti vanno tenute in considerazione le variazioni stagionali di esposizione al sole [4]: 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. La dose raccomandata di calcio dai 9 ai 18 anni è di 1300 mg/die: ad esempio, 240 mL di latte forniscono circa 300 mg di calcio. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato un effetto positivo della supplementazione di calcio sul contenuto minerale osseo [5, 6], una recente metanalisi ha però riscontrato che l'integrazione di calcio non ha effetti sulla densità di massa ossea a livello della colonna vertebrale e del collo del femore; un piccolo effetto positivo è stato rilevato a livello degli arti superiori e sulla massa ossea totale [7]. Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea [8-10] e circa la metà di tutto il magnesio presente nell'organismo si trova nell'osso stesso [11]. La dose giornaliera raccomandata è di 240 mg/die per le ragazze (9-13 anni) e di 360 mg/die per le adolescenti (14-18 anni) [12]. Un numero limitato di studi evidenzia come la supplementazione con magnesio diminuisca il turnover osseo e migliori la massa ossea [13-15]. È anche importante che le ragazze abbiano una quota di grasso sufficiente a garantire una regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali, e in particolare di estrogeni, in grado di garantire un buon equilibrio psico-fisico. In questa fase può essere utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B, oltre ai sali minerali. 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 (v. oltre).

Età fertile

L'età fertile può presentare una serie di condizioni (sintomi legati al ciclo ovarico, gravidanza, allattamento, specifiche patologie come la PCOS) che possono beneficiare dell'utilizzo di nutraceutici mirati.

Nel corso dell'età fertile, alcune condizioni specifiche possono beneficiare dell'approccio nutraceutico. Fra questi vi è la dismenorrea, un disturbo comune che interessa circa il 60% delle donne [16] e che può essere distinta in primaria o secondaria [17]. Si considera dismenorrea primaria il dolore mestruale senza la presenza di una patologia pelvica; il dolore è ciclico e crampiforme, inizia in genere poche ore prima o appena dopo l'inizio della mestruazione e dura per 48-72 ore [16-18]. La dismenorrea, colpendo sia le adolescenti che le donne adulte, rappresenta un importante e invalidante problema. Sono state proposte varie possibilità di trattamento, tra cui i CO, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e 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 [19-22]. I FANS, come ad esempio l'ibuprofene, sono efficaci nel trattamento della dismenorrea, ma possono essere controindicati in alcune tipologie di pazienti, come ad esempio in chi soffre di ulcera gastrica o duodenale, e hanno anche effetti avversi tra cui nausea, dispepsia, diarrea [16]. Per tali ragioni, l'uso di sostanze naturali di recente

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 e placebo-controllato, in cui venivano somministrati 420 mg di cannella a giovani donne con dismenorrea primaria, è stata rilevata una riduzione significativa dell'intensità del sanguinamento e del dolore pelvico nel gruppo che assumeva cannella (*Cinnamomum*) [23]. Un'altra sostanza naturale utilizzabile è il finocchio (*Foeniculum vulgare Mill*) [24]. 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 [25-27]. Proprio quest'azione anti-spastica è probabilmente alla base della sua efficacia sulla dismenorrea [28-31]. Anche la vitamina E può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alla sua attività antiossidante, che sopprime l'ossidazione dell'acido arachidonico, diminuendo quindi la produzione di prostaglandina E2 [32-34]. Uno studio recente ha riportato che l'associazione vitamina E/acido mefenamico è in grado di alleviare maggiormente il dolore rispetto all'acido mefenamico da solo [35]. È stato osservato che anche la vitamina E da sola ha un effetto di sollievo dal dolore [34]. In un altro studio in doppio cieco randomizzato è stata confrontata l'efficacia di un'associazione finocchio/vitamina E con l'ibuprofene, osservando che il dolore era minore nel primo gruppo, rendendo questa combinazione una valida alternativa per le pazienti che non possono fare uso di FANS [36].

Un'altra condizione frequente è la sindrome premestruale (PMS), che 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 [37]. Questo disturbo consiste in una serie di sintomi fisici, emotivi e comportamentali [38, 39]. Oltre al trattamento farmacologico tradizionale, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, che sono risultati essere sicuri ed efficaci. La vitamina B1 ad esempio non ha alcun effetto indesiderato, sebbene un suo uso prolungato possa causare cefalea e, a volte, palpitazioni [40]. La vitamina B1 è utilizzata per trattare nausea e vomito e ha anche un'azione sulla depressione, la fatica, la dismenorrea e i crampi muscolari [41]. In uno studio randomizzato in doppio cieco è stato visto che la somministrazione di vitamina B1 riduceva i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo [42]. Un altro possibile trattamento proposto è il magnesio, 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 [43]. Anche la vitamina B6, agendo mediante vari meccanismi dovrebbe ridurre la sintomatologia della PMS [15]. Sebbene alcuni studi riportino un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D e il rischio di depressione [44, 45], fibromialgia [46], dismenorrea [47] e fibromi uterini [48, 49], l'utilità della supplementazione di questa vitamina nella prevenzione e nel trattamento della PMS deve invece essere ancora chiarita. In uno studio è stato osservato che le donne che assumono 400 UI/die di vitamina D hanno il 40% di rischio in meno di avere una diagnosi di PMS nei 2-4 anni successivi, quando paragonate alle donne che ne assumono 100 UI/die [50].

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il più comune disordine endocrino nelle donne in età fertile, presente in più del 18% della popolazione femminile [51] e caratterizzata da un quadro clinico complesso (alterazioni dell'ovulazione, sovrappeso, insulino-resistenza, iperandrogenismo). Studi osservazionali hanno riscontrato nelle pazienti con PCOS una correlazione tra i marker di iperandrogenismo e i livelli di vitamina D. Le donne affette da irsutismo mostrano livelli di 25-OH-vitamina D (25-OH-D) più bassi rispetto ai controlli [52] e le donne con irsutismo e PCOS presentano livelli inferiori rispetto alle donne con PCOS senza irsutismo [53]. Ci sono ancora pochi studi sull'effetto della supplementazione di vitamina D sui marker di iperandrogenismo e si è visto che essa modula i livelli di testosterone e di altre molecole correlate [54, 55]. Un possibile approccio nutraceutico nella PCOS è rappresentato dall'inositolo, uno zucchero carbociclico, con proprietà insulino-sensibilizzanti. Due diversi stereoisomeri sono impiegati nel trattamento della PCOS: il myo-inositolo e il d-chiro-inositolo. Il myo-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più abbondantemente rappresentata 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. La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con

PCOS ha portato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone e a un miglioramento del tasso di ovulazione e di parametri metabolici quali la pressione arteriosa e la trigliceridemia [56, 57]. Risultati simili sono stati ottenuti dopo somministrazione orale di myo-inositolo, precursore del d-chiro-inositolo [58-60]. Queste osservazioni sono in accordo con i comprovati effetti benefici dell'inositolo nel ridurre l'insulino-resistenza, migliorare la funzione ovarica e ridurre l'iperandrogenismo [61] e le manifestazioni cutanee a esso associate, in maniera sovrapponibile a quelli ottenuti con metformina [62, 63]. Il myo-inositolo possiede inoltre un'azione positiva nelle donne con forme PCOS-simili sottoposte a tecniche di procreazione assistita [64] e, quando associato alla monacolina K, riduce i livelli di androgeni e migliora il profilo lipidico [65].

Un'altra condizione che si può giovare dell'approccio nutraceutico è la cellulite o pannicolopatia edemato-fibro-sclerotica. Essa consiste in una locale alterazione del rilievo cutaneo che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia, poiché i lobuli di grasso sporgono dalla struttura di collagene e penetrano nel derma. Questo fenomeno si manifesta 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 [66-68] e ha una fisiopatologia complessa, comprendente fattori genetici e legati allo stile di vita [69]. Sebbene l'esatta eziologia della cellulite sia dibattuta, la maggioranza degli autori concorda nel coinvolgimento di ridotta microcircolazione, edema, ipertrofia localizzata degli adipociti, aumentato stress ossidativo e una persistente infiammazione di basso grado, con alterazioni della matrice extracellulare [70-74]. Anche l'estensibilità e l'elasticità della pelle risultano alterate [75].

La patogenesi della cellulite potrebbe essere innescata da un'attivazione delle metalloproteinasi (MMP) indotta dagli ormoni che, indebolendo le pareti capillari e interrompendo l'integrità della matrice extracellulare [76], favorirebbero la fuoriuscita di liquido dai vasi, con reclutamento di cellule infiammatorie e ulteriore rilascio di MMP. Nel tentativo di riparare il danno, la matrice alterata diventa fibrosclerotica [72], mentre gli ormoni, stimolando l'attività metabolica degli adipociti, ne aumentano il volume. I lobuli ipertrofici iniziano a esercitare una pressione sui capillari circostanti, aggravando la già fragile e ostacolata circolazione [75].

Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che esercitano effetti positivi sul tessuto adiposo e sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usati per via orale, a livello topico o per via transdermica. I composti attivi comprendono caffeina, retinolo, forskolina (*Coleus forskohlii*), loto (*Nelumbo nucifera*), carnitina e escina. La caffeina, la cui azione 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 [67, 77]. Numerosi studi sottolineano come l'associazione del trattamento con caffeina ad altre preparazioni possa aumentarne gli effetti terapeutici. Infatti l'assunzione di caffeina e di estratto di *N. nucifera* aumenta i benefici di una dieta equilibrata nel trattamento della cellulite [78], mentre l'associazione di caffeina, carnitina, forskolina e retinolo ne migliora i parametri [79]. Inoltre l'associazione di retinolo, caffeina e ruscogenina aumenta la microcircolazione migliorando quindi l'aspetto a buccia d'arancia [80]. Anche i singoli ingredienti hanno una documentata attività anti-cellulite; infatti il retinolo migliora lo spessore della pelle nelle pazienti con cellulite. L'escina, derivante dall'ippocastano, ha trovato applicazione come anticellulite, in quanto rafforza i capillari e limita l'edema [81]. La *Centella asiatica* è un ingrediente comune usato nei cosmetici e nei prodotti anti-cellulite. Contiene una varietà di composti attivi, tra cui asiaticoside (un glucoside triterpenico), brahmoside e brahminoside, madecassoside (un glucoside con forti proprietà antinfiammatorie), l'acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio [82]. 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 [83]. La *Centella asiatica* è attiva sul microcircolo nella microangiopatia venosa e diabetica e può migliorare segni e sintomi di ipertensione venosa ed edema [83-85]. 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 associata a cellulite e in genere frequentemente presente nella donna, anche in associazione con l'uso di CO [86]. Gli effetti benefici del trattamento della cellulite con la *Centella asiatica* sono però confermati solo da pochi studi di qualità non elevata [87].

L'uso di CO può associarsi a carenze vitaminiche e quindi la loro integrazione mirata può essere utile. La vitamina B2, o riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente sia nei tessuti animali che in quelli vegetali [88]. Alcuni studi hanno dimostrato che la carenza di riboflavina è comune nelle donne in età fertile e che l'uso di CO aggrava tale deficit [89]. Uno studio successivo ha dimostrato che gli integratori vitaminici inducono un significativo miglioramento nelle carenze preesistenti di vitamina B2 in donne che sono in trattamento con CO a basso dosaggio [90]. Questi risultati suggeriscono che la supplementazione di vitamina B2 nelle donne che assumono CO può essere importante soprattutto nelle aree geografiche dove la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è comune [91].

La vitamina B6 è una vitamina idrosolubile presente in molti alimenti [92]. Una carenza di vitamina B6 può causare bassi livelli di serotonina e/o alterazione della conversione del triptofano in niacina. La vitamina B6 è importante anche per mantenere livelli normali di omocisteina [93]. È stato riportato che l'uso di CO diminuisce i livelli di vitamina B6; poiché bassi livelli di vitamina 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 [94]. Evidenze 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 [95].

La vitamina B12 o cobalamina è un nutriente essenziale e numerosi studi ne hanno rilevato bassi livelli sierici in donne che usano CO, rispetto a controlli [96-99]. Anche se vi è una stretta correlazione tra folati e vitamina B12, i meccanismi che determinano bassi livelli sierici di vitamina 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 vitamina B12 nelle donne che usano CO [99, 100]. I meccanismi che portano alla riduzione dei livelli sierici di vitamina B12 non sono ancora completamente chiari.

La vitamina C è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore in una serie di reazioni metaboliche. Si è visto che i livelli di vitamina C nelle piastrine e nei leucociti sono ridotti in pazienti che usano CO, in particolare quelli contenenti estrogeni; pertanto è stato ipotizzato che l'estrogeno aumenti il metabolismo della vitamina C [101-104].

La vitamina E fa parte di un gruppo di potenti antiossidanti liposolubili. Alcuni autori hanno dimostrato che i CO combinati diminuiscono i livelli di tocoferoli nel plasma e, di conseguenza, hanno proposto che le donne che assumono questi farmaci facciano un'integrazione di vitamina E [105].

Gravidanza

La gravidanza è una condizione particolarmente importante per la donna e soprattutto per l'embrione-feto e si associa a specifiche esigenze nutrizionali. Anche in questa situazione, come in allattamento, la nutraceutica può fornire interessanti opzioni di trattamento, quando necessarie.

Il concepimento, l'impianto e lo sviluppo iniziale della gravidanza, ma anche lo sviluppo placentare, richiedono energia e micronutrienti, tra cui le vitamine [106]. Vari studi clinici hanno dimostrato come l'uso di multivitaminici in epoca pre-concezionale sia protettivo nei confronti di patologie gravidiche quali la preeclampsia [107, 108], i rallentamenti di crescita e il parto pretermine [109, 110], ipotizzando che essi possano agire proprio sullo sviluppo e la funzione placentare [111, 112]. 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 [113, 114].

Particolare attenzione dovrebbe essere data all'anamnesi della donna prima dell'inizio della maternità, quando si pensa a proporre integratori specifici. Conoscere le caratteristiche del ciclo mestruale, la familiarità verso alcune patologie metaboliche quali diabete mellito di tipo 2 o ipotiroidismo, la pressione arteriosa e il peso corporeo 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 perseguire la prevenzione di patologie neonatali e gravidiche.

Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, le vitamine A e D, l'acido folico o vitamina B9. 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.

È stimato che il 41,8% delle donne gravide di tutto il mondo sia anemico [115]. Di queste, circa la metà ha un'anemia da carenza di ferro [116], 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 a esse correlati.

Riguardo la vitamina A, essa risulta utile nel promuovere la crescita delle ossa e lo sviluppo dentale e possiede azioni preventive nei confronti dei disturbi visivi. Importanti sono le concentrazioni di vitamina 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 vitamina A nei riguardi della formazione e crescita di fibromi uterini.

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 sono 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 vitamine C ed E, esercita una spiccata azione antiossidante in grado di avere effetti preventivi nei confronti della preeclampsia.

Poiché le donne con 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 queste donne 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.

Va 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 acidi grassi omega 3 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. Dopo 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.

Il neonato riceve vitamina A nel latte materno per formare i propri depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa e sviluppare il suo sistema immunitario, in quanto questa vitamina possiede una scarsa capacità di passare la placenta [117, 118]. Il colostro contiene concentrazioni di vitamina A e di beta-carotene più elevate rispetto al latte [119, 120]. Anche i tempi di ingestione del colostro sembrano giocare un ruolo nell'efficienza dell'assorbimento intestinale della vitamina A. Si ipotizza che, durante l'allattamento, una grande percentuale della vitamina A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento [121].

I livelli circolanti di vitamina E alla nascita sono molto bassi. Di conseguenza l'assunzione di vitamina 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 [122, 123]. L'anemia emolitica nel neonato, per esempio, dovuta alla perossidazione lipidica nelle membrane eritrocitarie, è uno dei sintomi della carenza di vitamina E nelle fasi iniziali della vita. La membrana eritrocitaria dei neonati, infatti, è particolarmente suscettibile al danno ossidativo. Contrariamente al trasferimento placentare, il trasferimento attraverso colostro e latte può essere aumentato tramite una maggiore ingestione di vitamina E da parte della madre [124].

Periodo perimenopausale e postmenopausale

La menopausa e l'invecchiamento sono due fasi molto importanti e delicate nella vita della donna e richiedono particolari attenzioni per mantenere lo stato di salute e prevenire fragilità e disabilità. In questo ambito, la nutraceutica sta proponendo validi approcci di trattamento.

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, tra cui la termoregolazione e la stabilità vasomotoria [125, 126]. Alcuni fattori legati alla menopausa, che possono modificare la percezione della qualità della vita, sono sintomi tipici della carenza estrogenica, tra cui i sintomi vasomotori o/e i disturbi del sonno, i disturbi del trofismo urogenitale (irritazione, secchezza vaginale, disturbi della minzione); altri disturbi psicologici ed emotivi (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 ambito, si sono affermati come trattamenti nutraceutici 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 vitamina 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, come pure probiotici e estratto di magnolia e altri fitoderivati [127].

Un sintomo fastidioso che spesso si associa alle vampate in un gran numero di donne è rappresentato da uno stato d'ansia che può indurre un profondo stato di prostrazione psicologica; questa condizione è anche correlata 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-ansigene dell'estratto di magnolia [128-130], che ha virtù tranquillanti e rasserenanti senza però provocare sonnolenza nelle ore diurne, e che soprattutto risulta privo di quegli effetti indesiderati che caratterizzano gli ansiolitici. I principali principi attivi sono il magnolio e l'honokiololo che hanno capacità modulanti sui recettori GABA-A del sistema limbico cerebrale.

Poiché durante la post-menopausa l'aumento di peso rappresenta una condizione clinica frequente, 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 avversi 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.

Per quanto riguarda il tessuto osseo, se già in perimenopausa si rende necessaria l'integrazione di vitamina 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.

Durante la menopausa, 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. Le modificazioni anatomo-funzionali vaginali si traducono in un ambiente particolarmente ricettivo 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. 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 vitamina D come promotore della differenziazione e proliferazione dei cheratinociti a livello dell'epidermide. Una buona efficacia è anche presente nei preparati a base di fitoestrogeni di soia in asso-

ciazione a vari tipi di vitamine [131]. 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. In conclusione, in questa breve sintesi abbiamo considerato alcuni degli approcci nutraceutici che possono essere utilizzati in modo specifico nelle varie età della donna. Anche in questo ambito, come in altre aree della nutraceutica, si avverte tuttavia la necessità di maggiori evidenze scientifiche, solidamente basate su studi clinici di qualità.

Box Principali nutraceutici utilizzati per la salute femminile e loro indicazioni d'uso.	
Composto	Indicazioni d'uso
Vitamina B1	Adolescenza, dismenorrea, sindrome premestruale
Vitamina B2	Adolescenza, dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Vitamina B6	Adolescenza, dismenorrea, sindrome premestruale, uso di contraccettivi orali
Vitamina B12	Adolescenza, dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Acido folico	Prima e durante la gravidanza
Vitamina C	Dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Vitamina A	Gravidanza (con cautela), allattamento
Vitamina D	Integrazione nelle varie età, secondo necessità, sindrome premestruale
Vitamina E	Dismenorrea, uso di contraccettivi orali, allattamento
Antiossidanti	Protezione contro i radicali liberi dell'ossigeno
Calcio	Integrazione nelle varie età, secondo necessità
Ferro	Stati carenziali assoluti (ad es., adolescenza) e relativi (gravidanza, anzianità)
Magnesio	Gravidanza, post-menopausa
Zinco	Gravidanza, post-menopausa
Cannella	Dismenorrea
Centella asiatica	Cellulite, patologie del sistema venoso
Finocchio	Dismenorrea
Myo- e d-chiro inositolo	Policistosi ovarica
Loto	Cellulite
Caffeina	Cellulite
Escina	Cellulite
Fitoestrogeni	Post-menopausa
Magnolia	Post-menopausa
Probiotici	Post-menopausa

Bibliografia

- [1] 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.
- [2] American Academy of Pediatrics. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics*. 2012; 130: 1424.

- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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: 82-7.
- [6] Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA.* 1993; 270: 841-4.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnes Res.* 1988; 1: 85-7.
- [10] Carpenter TO. Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. *Magnes Res.* 1988; 1: 131-9.
- [11] Anast CS, Gardner DW. Magnesium metabolism. In: Disorders of mineral metabolism, Vol. III. Academic Press: San Diego. 1981; 423.
- [12] Office of News and Public Information. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press: Washington, DC, 1997.
- [13] 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.
- [14] Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporosis Int.* 1996; 6: 453-61.
- [15] 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: 183-9.
- [16] Jonathan S, Berek MD. *Novak's Gynecology*, 15th ed. Williams and Wilkins: Philadelphia. 2012; 481-3.
- [17] Berek G. *Novak's Gynecology*, 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2003; 393-5.
- [18] Berek Y. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Wilkins Company: Philadelphia. 2007; 516-9.
- [19] Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2005; 473.
- [20] Thomas E, Andreoli-Charles CY, Carpenter Robert C, Criggs-Joseph Loscalzo. *Cecil Essentials Medicine*, 6th ed. Saunders: Philadelphia. 2004; 651-2.
- [21] Barnard N, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and pre-menstrual symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 245-50.
- [22] 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: 54.
- [23] 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: e27032.
- [24] Mir HH. *Application of plants in prevention and treatment of disease - vol. 2*, 2nd ed. Tehran Islamic culture press. 1996; 234-8.
- [25] Zargari A. *Herbal remedies - vol. 2*, 5th ed. Tehran University press; Tehran, Iran. 1991; 553-6.
- [26] Valenth ZH. *Herbal remedies, Treatment by plants*. Tehran Rah Kamalco. 2002; 247.
- [27] 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; 13.
- [28] Khorshidi N. Clinical effects of essential oil on primary dysmenorrhea. *Iran J Pharmacist Skill.* 2003; 2: 89-93.
- [29] Alexandrovich I. The effect of Fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile. *Altern Ther Health Med.* 2003; 9: 58.
- [30] Ostad SN, Soodi M, Sariffzadeh M, Khashidi 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.
- [31] Fleming T. *PDR for Herbal medicines*, 2nd ed. Montrale Medical Economics Company. 2000; 302-4.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Iaghmaei 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.
- [36] Nasehi M, Fahimeh Sehtatie, 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: 355-35.
- [37] 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: 158-61.
- [38] Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2005; 531-46.
- [39] Berek JS. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2011.
- [40] 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: 1375-81.
- [41] McCormick DB. Thiamin. In: Shils ME, Young VR (eds). *Modern nutrition in health and disease*, 6th ed. Lea & Febiger: Philadelphia, PA. 1988; 355-61.
- [42] Abdollahifard S, Rahmanian Koshkaki A, Moazamiyanfar R. The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Glob J Health Sci.* 2014; 6: 144-53.
- [43] Salamat S, Ismail KM, Brien OS. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2008; 18: 29-32.
- [44] Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev.* 2009; 67: 481-92.
- [45] 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.
- [46] Bertone-Johnson et al. *BMC Women's Health* 2014, Page 9 of 10 <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/14/56>
- [47] Lasco A, Catalano A, Benvenega 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.

- [48] Paffoni A, Somigliana E, Vigano 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.
- [49] Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 2013; 24: 447-53.
- [50] 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.
- [51] March WA, Moore VM, Willson KJ et al. () The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample as-sessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010; 25: 544-51.
- [52] Grintborg 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.
- [53] Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 575-82.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 579-82.
- [61] Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006; 29: 300-5.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecol.* 2013; 65: 89-97.
- [65] 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.
- [66] 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: 930-5.
- [67] Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28: 175-90.
- [68] Mirashed 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: 161-8.
- [69] Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14: 251-62.
- [70] Kruglikov I. The pathophysiology of cellulite: can the puzzle eventually be solved? *J Cosmet Dermatol Sci Appl.* 2012; 2: 1-7.
- [71] Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28: 157-67.
- [72] Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 361-70.
- [73] Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg.* 2011; 30: 167-70.
- [74] 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: 273-8.
- [75] Draelos ZD. The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol.* 2005; 4: 221-2.
- [76] Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. *J Cosmet Dermatol.* 2007; 6: 140-2.
- [77] 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: 102-7.
- [78] 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: 334-7.
- [79] 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: 1-8.
- [80] 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: 199-210.
- [81] Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001; 44: 183-93.
- [82] 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.
- [83] Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, De Sanctis MT, Santavenere C, D'Auro MG, Buccì 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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: 17-26.
- [88] Brody T. Riboflavin. In: *Nutritional biochemistry.* Academic Press: San Diego. 1999.
- [89] Briggs M. Letter: Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet.* 1974; 1: 1234-5.

- [90] 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.
- [91] Thorp VJ. Effect of oral contraceptive agents on vitamin and mineral requirements. *J Am Diet Assoc*. 1980; 76: 581-84.
- [92] McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM (eds). *Present knowledge in nutrition - Vol. I*. International Life Sciences Institute: Washington, D.C. 2006; 269-77.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] Wertalik LF, Metz EN, Lobuglio AF, Balcerzak SP. Decreased serum B 12 levels with oral contraceptive use. *JAMA*. 1972; 221: 1371-4.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 135: 129-34.
- [100] Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J*. 1982; 126: 244- 7.
- [101] Veninga KS. Effects of oral contraceptives on vitamins B6, B12, C, and folacin. *J Nurse Midwifery*. 1984; 29: 386-90.
- [102] Matsui MS, Rozovski SJ. Drug-nutrient interaction. *Clin Ther* 1982; 4: 423-40.
- [103] Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med*. 1980; 25: 150-6.
- [104] WHO. *Advances in Methodson Fertility Regulation*. World Health Organization. 1975.
- [105] Briggs M. Letter: vitamin E status and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28: 436.
- [106] Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010; 16: 80-95.
- [107] 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.
- [108] Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health*. 2014; 11 S3.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] NationalCollaboratingCentreforWomen'sandChildren's Health. *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*, 2nd edn. RCOG Press: London. 2008.
- [114] 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.
- [115] 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).
- [116] 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).
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] Zankerl A, 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.
- [120] Schweigert FJ, BatheK, ChenF, 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.
- [121] 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. Nemeč M, Butler G, Hidioglou 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.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] Ettlinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999; 6: 282-9.
- [125] Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 592: 52-86.
- [126] 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: 323-34.
- [127] Alexeev M, Gosenbaugh 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: 2507-14.
- [128] 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; 7: 11.
- [129] 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: 1363-9.
- [130] Genazzani AR, Gambacciani M. *Premenopausa e Menopausa. Fisiopatologia, clinica e terapia*. CIC Edizioni internazionali: Roma. 2000.