

# Ferro (NaFe<sup>3+</sup>-EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche

*Per ottimizzare prevenzione e cura dell'anemia prima, durante e dopo la gravidanza*

*Alessandra Graziottin*

*Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano  
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus  
www.fondazionegraziottin.org*

## Introduzione

Il ferro è un elemento fondamentale per la vita; esso contribuisce infatti al trasporto dell'ossigeno nel sangue tramite l'**emoglobina** (Hb). E' presente nel muscolo come costituente della **mioglobina**, svolge un ruolo cardine nei processi di **replicazione e respirazione cellulare** e nella costruzione della struttura di **enzimi, organi e tessuti**.

L'**anemia sideropenica** è una forma di anemia che si manifesta quando la disponibilità di ferro nell'organismo è insufficiente per un'adeguata sintesi di emoglobina. E' solitamente causata da: 1. **inadeguato apporto** di ferro; 2. sua **insufficiente assimilazione**; 3. **perdita cronica di sangue**, o una combinazione di queste cause.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che la carenza di ferro sia presente in oltre due miliardi di persone nel mondo, circa il 30% della popolazione. La prevalenza è maggiore nella popolazione femminile. Nei Paesi industrializzati, il 12% delle donne è anemica al momento del concepimento, e il 14% è anemica durante la gravidanza. L'impatto sociale dell'anemia sideropenica nelle donne è notevole. Ridotta performance lavorativa, gravidanza a rischio, aumentato rischio di depressione post-partum, conseguenze sul feto e sul neonato sono solo alcuni degli aspetti associati al deficit di ferro. Tuttavia le manifestazioni cliniche possono essere subdole e di difficile identificazione, per cui l'anemia sideropenica è spesso sottostimata nonostante le campagne di sensibilizzazione da parte delle Autorità Sanitarie.

## IMPORTANZA DEL FERRO NELLA DONNA IN ETÀ FERTILE

### Etiologia dell'anemia sideropenica

Nei Paesi occidentali la principale causa del deficit di ferro è da attribuire a cause molteplici (TAB 1).

Meritano attenzione le **restrizioni dietetiche non bilanciate**, le **diete "autogestite"**, specie nelle giovani, con **carenze nutrizionali** importanti e sottostimate, e le **diete vegetariane**. Nei vegetariani stretti, sebbene frutta e verdura contengano discrete quantità di ferro, questo è presente in forma non-eme, quindi poco assorbito perché viene chelato da nitrati,

e fosfati. Ancora una volta questa carenza è stata associata ad alterazioni dell'umore e depressione.

Anche l'**obesità** può contribuire all'anemia sideropenica: è stato dimostrato che lo stato infiammatorio tipico dell'obesità fa aumentare l'attività dell'**epcidina** (un ormone sintetizzato nel fegato e che, secreto nel plasma, controlla sistematicamente sia l'assorbimento del ferro che la sua mobilizzazione dai depositi) e quindi il rilascio del ferro dagli enterociti e dai macrofagi (Tussing-Humphreys 2010).

L'anemia sideropenica può anche essere una conseguenza di malattie infiammatorie intestinali (Irritable Bowel Syndrome, IBS). Circa 1/3 dei pazienti affetti da IBD ha infatti Hb<12 g/dl a causa dei frequenti sanguinamenti intestinali e del ridotto assorbimento del ferro a livello del duodeno/digiuno. La fatica cronica spesso presente in questi soggetti è stata associata all'anemia (Gasche 2004).

Nella donna in età fertile l'anemia da carenza di ferro, spesso iporesponsiva alla terapia, è nel 38% dei casi dovuta all'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Monzon 2013). La British Society of Gastroenterology raccomanda l'eradicazione dell'*H. pylori* in pazienti con sideropenia e normale colonscopia ed esofagogastroduodenoscopia (Grado di raccomandazione, C) e le Maastricht Guidelines suggeriscono di eradicare l'*H. pylori* in tutti i pazienti sideropenici (Grado di raccomandazione, A).

#### **TAB 1. Anemia sideropenica: principali etiologie**

- insufficiente introduzione di ferro con la dieta (es: dieta vegetariana o comunque povera di ferro)
- ridotto assorbimento intestinale del ferro (es: celiachia, "gluten sensitivity", *H Pylori* e Irritable Bowel Syndrome, IBS)
- mestruazioni abbondanti e/o prolungate e/o frequenti
- perdite di sangue a livello del tubo digerente:
  - cronici sanguinamenti gengivali, anche durante l'abituale igiene quotidiana
  - ulcera gastrica e/o sanguinamento gastrico, per uso prolungato di FANS e/o acido acetilsalicilico
  - ernia iatale
  - diverticoli
  - emorroidi
  - tumori intestinali
- aumentato fabbisogno di ferro (es: crescita, gravidanza, puerperio, allattamento)

E' sufficiente una perdita cronica anche di soli 10-15 mL/d per provocare, specialmente nella donna in età fertile, anemia sideropenica.

## L'IMPORTANZA DELLE PICCOLE EMORRAGIE O PERDITE CRONICHE

- In 1 ml di sangue ci sono 0.15 g di Hb
- In 1 g di Hb ci sono 3.33 mg di ferro
- In 1 ml di sangue ci sono 0.50 mg di ferro
- Perdere 50 ml di sangue al giorno vuol dire perdere circa 2.5 mg di ferro, cioè più del doppio della perdita fisiologica

### Sintomatologia e clinica

Lo stato di sideropenia è spesso clinicamente silente nelle fasi iniziali. Nella maggioranza delle donne si verifica una progressione lenta e graduale della **sintomatologia: pallore, astenia, apatia, tachicardia, dispnea da sforzo, facile irritabilità, insonnia e labilità emotiva** sono frequentemente riportate.

La carenza di ferro coinvolge anche molti coenzimi, come i citocromi, le catalasi, le perossidasi e le metallo-flavoproteine, per cui possono comparire sintomi apparentemente non correlati all'anemia. In particolare, sono descritte **lesioni a carico della cute** (diventa secca, anelastica), degli annessi cutanei (capelli sottili, fragili, radi; le unghie diventano fragili, opache, con striature longitudinali) e delle **mucose**, che interessano particolarmente il cavo orale e, più raramente, la faringe. A livello labiale è frequente una **stomatite angolare**, ossia agli angoli della bocca; la mucosa orale è arrossata, la lingua tumefatta, liscia, disepitelizzata.

Sono importanti anche i sintomi psichici, quali la **depressione (che raddoppia nelle donne anemiche)** e i **deficit di attenzione, concentrazione e memoria**, che hanno una **base neurochimica** molto precisa. Il ferro è infatti essenziale per l'attività e la sintesi di enzimi del sistema nervoso come la **triptofano idrossilasi** e la **tirosina idrossilasi**, e per la sintesi di neurotrasmettitori come la **dopamina**, oltre che per l'ossigenazione del parenchima cerebrale. La sintesi della dopamina, che richiede ferro come cofattore, risulta ridotta in caso di sideropenia. In questi casi, l'anemia sideropenica è responsabile di un **deterioramento della qualità di vita** (Murray-Kolb 2011). Nelle donne in età fertile, nonostante l'elevata prevalenza di anemia sideropenica, non sempre vengono attentamente indagate le conseguenze neuropsicologiche. Recentemente è stato sperimentalmente dimostrato che il cervello adulto può risentire del deficit sistemico di ferro, con conseguenze funzionali importanti (Burhans 2005). Come anticipato, nella donna in età fertile è stata trovata una correlazione tra carenza di ferro/bassi livelli di ferritina e depressione e alterazione delle funzioni cognitive (memoria, attenzione, apprendimento, abilità spaziali), e comportamentali, che si esasperano in gravidanza e puerperio.

### Importanza del ferro in gravidanza

Un adeguato livello di ferro è presupposto essenziale per una gestazione fisiologica, un normale sviluppo del feto e una normale crescita del neonato.

La richiesta di ferro aumenta durante la gravidanza da 0.8 mg/d, nelle prime 10 settimane di gestazione, a 7.5 mg/d nelle ultime 10 settimane. Secondo il Ministero della Salute le donne in gravidanza dovrebbero essere incoraggiate a consumare alimenti ricchi di ferro, quali carne magra, pesce, pollame, frutta a guscio e cereali. Le linee guida consigliano un apporto di 15-30 mg/d di ferro durante la gestazione e **l'aumentata assunzione andrebbe consigliata alla prima visita ginecologica dopo il concepimento**. In pratica, tenuto conto che la carenza di ferro può avere serie conseguenze e che, viceversa, un'integrazione oculata è praticamente priva di rischi, si consiglia normalmente una **supplementazione** che favorisca il **deposito di ferro**, utile sia per il periodo gravidico che per il post-partum.

La carenza di ferro riduce le capacità cognitive e le prestazioni fisiche della donna in gravidanza, e se la sideropenia è presente già nei primi due trimestri di gravidanza, aumenta il **rischio di parto pretermine, nascita di neonati sottopeso, mortalità materna e infantile, ed è predittiva di anemia nei neonati**. Tuttavia, nonostante queste evidenze, nelle società occidentali circa il 25% nelle donne in gravidanza non assume ferro, e meno del 5% ne assume quantità corrette. Da questi dati emerge anche che, tanto più è precoce la sideropenia, tanto maggiore è il rischio di avere un parto pretermine. Per questo motivo la **supplementazione di ferro** dovrebbe iniziare nelle prime settimane di gravidanza e, secondo alcuni autori, già in **fase periconcezionale** (Scholl 2005).

Il trasferimento di ferro dalla madre al feto, essenziale per il suo corretto sviluppo, avviene tramite la placenta. Il feto infatti utilizza la maggior parte del ferro disponibile per la sintesi dell'Hb e per lo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, dove enzimi contenenti ferro svolgono ruoli metabolici essenziali. Una **carenza di ferro in gravidanza causa deficit cognitivi e comportamentali al neonato e al bambino durante la crescita** (Grantham-McGregor 2001).

Un altro aspetto legato all'anemia in gravidanza è il **basso peso alla nascita** riportato del neonato. **Il peso alla nascita e la circonferenza cranica e toracica risultano significativamente inferiori in neonati da madri moderatamente anemiche o severamente anemiche**, rispetto a quanto osservato in neonati di madri non anemiche. Simili risultati si sono osservati in neonati di madri con deplezione dei depositi di ferro (ferritina sierica < 10 mcg/l) (Singla 1997).

### **Importanza del ferro dopo la gravidanza**

Le principali cause dell'**anemia post-partum** sono la presenza di anemia già durante la gravidanza e l'eccessiva perdita di sangue durante il parto. Normalmente la perdita ematica durante il parto è di circa 300 ml, perdite >500 ml sono presenti nel 5-6% delle donne. Così la prevalenza di anemia (Hb<11 g/dL) 48 ore dopo il parto è del 50% e una settimana post-partum è del 14% nelle donne supplementate con ferro durante la gravidanza, e

del 24% nelle donne non supplementate.

L'anemia post-partum è associata a una **riduzione delle abilità fisiche e cognitive, instabilità emotiva e depressione che possono compromettere la qualità di vita della donna. La supplementazione con ferro in puerperio**, almeno per i primi tre mesi dopo il parto, sembra ridurre questa sintomatologia (Beard 2005).

La normalizzazione dello stato anemico post-partum, ottenuta dal trattamento con ferro durante la gravidanza, assume particolare importanza nel caso di **successive gravidanze** a breve intervallo l'una dall'altra: l'anemia post-partum metterebbe infatti la donna in condizioni sfavorevoli per lei e per il feto nella successiva gravidanza.

### **NaFe<sup>3+</sup>-EDTA, lattoferrina, vitamina C e vitamina B12: le ragioni di una sinergia**

La necessità di supplire la carenza di ferro spesso incontra una scarsa compliance da parte della donna a causa dei noti problemi gastrointestinali conseguenti alla terapia marziale. Per questo la ricerca scientifica è volta a individuare formulazioni in grado di evitare queste problematiche che possono rendere vano il trattamento. Ci si è quindi focalizzati sull'**importanza delle sinergie farmacologiche per ottimizzare prevenzione e cura dell'anemia prima, durante e dopo la gravidanza.**

Una nuova formulazione a base di NaFe<sup>3+</sup>-EDTA (Sodio Ferrico EDTA) (60 mg, pari a 7.8 mg di Fe<sup>3+</sup>), Lattoferrina (25 mg), Vitamina B12 (2 mcg) e Vitamina C (70 mg) sembra essere un'interessante opportunità.

### **NaFe<sup>3+</sup>-EDTA**

Il **NaFe<sup>3+</sup>-EDTA** è una nuova fonte di Fe<sup>3+</sup>, chelato con l'EDTA, che permette:

- un'assunzione priva di effetti collaterali, senza retrogusto metallico e problemi digestivi;
- un elevato assorbimento e un'elevata biodisponibilità di ferro ferrico (Fe<sup>3+</sup>).

Nel 2010, l'**European Food Safety Authority (EFSA)** ha espresso opinione positiva, autorizzando l'utilizzo di NaFe<sup>3+</sup>-EDTA nella supplementazione alimentare.

#### **Principali caratteristiche del NaFe<sup>3+</sup>-EDTA**

- totalmente solubile in acqua
- non ha sapore metallico
- non causa colorazione dei denti
- non causa disturbi gastrointestinali
- elevato assorbimento di Fe<sup>3+</sup> anche in presenza di componenti inibitori (fitati)
- elevata biodisponibilità: 2-4 volte superiore rispetto ai sali ferrosi

Una recente meta-analisi (Wang 2008) ha dimostrato che la supplementazione

tazione con  $\text{Fe}^{3+}$ -EDTA in bambini, donne, donne in gravidanza, alla dose di 4.9-20 mg/d, per un periodo di 3-24 mesi ha aumentato i livelli di Hb ( $p < 0.008$ ) e di Ferritina ( $p < 0.001$ ). Un'ulteriore sottoanalisi ha riscontrato che l'Hb è aumentata maggiormente in quei soggetti il cui valore basale di Hb era  $< 12.0$  g/dL, confermando che **l'assorbimento di ferro è maggiore in caso di deficit**. La meta-analisi ha confermato un **ottimo profilo di sicurezza**.

In donne anemiche in gravidanza, il  $\text{Fe}^{3+}$ -EDTA (33 mg di  $\text{Fe}^{3+}$ ), supplementato per 75 giorni, aumenta significativamente l'Hb (da 8.9 a 10.7 g/dl,  $p < 0.001$  vs basale), la Ferritina (da 6.4 a 16.2 ng/ml,  $p < 0.05$  vs basale) e i Globuli Rossi (da 3.7 a 4.2 Mil/ $\mu\text{l}$ ,  $p < 0.01$  vs basale). Inoltre, gli effetti osservati con il  $\text{Fe}^{3+}$ -EDTA sono paragonabili a quelli ottenuti con solfato ferroso (100 mg di  $\text{Fe}^{2+}$ ), senza tuttavia causare i noti effetti collaterali di quest'ultimo (Sarkate 2007).

La supplementazione del ferro deve essere attentamente monitorata perché un eventuale sovraccarico può aumentare lo stress ossidativo già presente in gravidanza, contribuendo a patologie serie come il diabete, la preeclampsia e l'ipertensione. In questo contesto, il  **$\text{NaFe}^{3+}$ -EDTA, con il suo basso dosaggio di ferro ad elevata biodisponibilità**, sembra essere vantaggioso rispetto ai sali ferrosi comunemente utilizzati.

## Lattoferrina

La **Lattoferrina** (LF) appartiene alla famiglia delle **transferrine** ma, a differenza della transferrina, è una **proteina bilobata**, in grado quindi di chelare con alta affinità due ioni  $\text{Fe}^{3+}$  (come quello presente in  $\text{Fe}^{3+}$ -EDTA) e di svolgere un ruolo fondamentale nel metabolismo del ferro trasportandolo nel sangue con una capacità due volte superiore a quella della transferrina.

In presenza di anemia, la LF ripristina la funzione della ferroportina, proteina transmembrana che trasporta ferro dall'interno all'esterno dell'enterocita, attraverso la modulazione della sintesi dell'epcidina, un ormone peptidico prodotto dal fegato che inibisce la ferroportina. In ultima analisi, la **LF regola la disponibilità sistemica di ferro**.

Somministrata per 30 giorni a donne anemiche in gravidanza, la LF ( $\text{Fe}^{3+}$  8,8 mg/die) aumenta l'Hb ( $p < 0.001$ ) mentre nelle donne che rifiutano la terapia si assiste a una diminuzione dei valori dell'Hb. Lo stesso studio dimostra anche che se la LF viene somministrata dal momento dell'insorgenza dell'anemia fino alla fine della gravidanza, al momento del parto, si osservano valori eccellenti sia per i **globuli rossi, l'emoglobina, il ferro serico totale e la ferritina serica**. Durante tutto il periodo di osservazione, non sono stati evidenziati effetti collaterali attribuibili alla LF (Paesano 2006).

La LF, **contrastando l'anemia sideropenica** in corso di gravidanza, sembra **ridurre anche il rischio di parto pretermine (PTB)**. L'infiammazione a livello dell'interfaccia materno-fetale, piuttosto che sistemica, sembra avere

un ruolo importante nell'eziologia di esiti avversi in gravidanza. Recentemente, grande attenzione è stata rivolta ai meccanismi che legano l'**omeostasi del ferro ai processi infiammatori**. La **supplementazione combinata orale+intravaginale** di LF ha ridotto, nel gruppo di donne con minaccia di PTB, la concentrazione di IL-6 nel siero e nel fluido cervicovaginale. Anche i livelli cervicovaginali di prostaglandina F<sub>2α</sub> e la contrattilità uterina sono risultati significativamente ridotti dal trattamento combinato. Inoltre, la LF intravaginale ha bloccato il progressivo accorciamento della lunghezza cervicale e l'aumento della fibronectina fetale, prolungando così la **durata della gravidanza** (Paesano 2012).

Anche in donne anemiche in età fertile la somministrazione orale di LF ha aumentato tutti i parametri **ematologici**, compreso l'ematocrito, già dopo 30 giorni di terapia ( $p < 0.0001$ ). La somministrazione prolungata (60 e 90 giorni) ha ulteriormente migliorato l'omeostasi del ferro ( $p < 0.0001$ ). In questo studio è stato dimostrato anche come la LF contrasti l'anemia agendo sullo stato infiammatorio. Infatti la LF, riducendo i livelli di IL-6, mitiga la down-regulation della ferroportina da parte dell'epcidina, la cui attività aumenta proprio in condizioni infiammatorie (Paesano 2010).

La Lattoferrina è anche un **antiossidante**: legando il ferro, impedisce che questo ione, rimanendo in forma libera nel plasma, produca i ben noti effetti pro-ossidanti.

## Vitamina B12

La **Vitamina B12**, appartenente al gruppo delle **vitamine idrosolubili**, è fondamentale per la sintesi dell'Hb; si concentra nella placenta, e viene trasferita al feto contro gradiente di concentrazione tanto che il neonato ha una concentrazione plasmatica di Vitamina B12 che è circa il doppio rispetto quella della madre. Numerosi studi hanno dimostrato che donne in gravidanza, strettamente vegetariane, sono ad alto rischio di sviluppare un deficit di Vitamina B12 non solo durante la gestazione, ma anche durante l'allattamento, e sono pertanto a rischio di anemia.

Le raccomandazioni di FAO/WHO sono di aumentare in gravidanza l'assunzione di Vitamina B12 del 40% per supplire la domanda del feto e l'incrementato metabolismo materno. In gravidanza, un **deficit di Vitamina B12** può portare a **morte intrauterina** e ad **alterazioni neurocomportamentali** nel neonato. E' interessante osservare che **bassi livelli di Vitamina B12 nella madre predicono** un elevato HOMA index nei bambini a 6 anni di età, cioè un **elevato rischio di sviluppare insulino-resistenza** (Yajnik 2008).

## Vitamina C

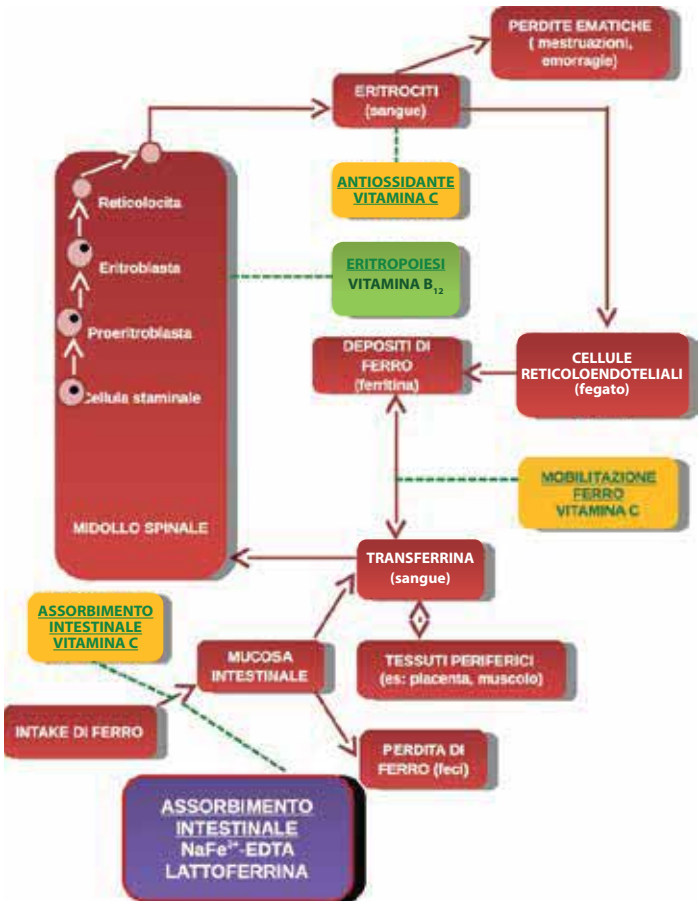
Le concentrazioni plasmatiche di vitamina C si riducono nel corso della gravidanza, probabilmente a causa dell'emodiluizione e per il trasferi-

mento dalla madre al feto. Le raccomandazioni del WHO in gravidanza sono pertanto di **aumentare l'assunzione di Vitamina C del 67%** per supplire la domanda del feto e il metabolismo materno incrementato. In gravidanza, una carenza di vitamina C è implicata nell'aumento del rischio di infezioni, nella rottura prematura delle membrane amniotiche, nel parto pretermine e nella preeclampsia.

La Vitamina C aumenta anche l'**assorbimento del ferro**. Infatti il  $Fe^{3+}$  forma con l'acido ascorbico un complesso chelato che è più solubile nell'ambiente alcalino dell'intestino e quindi è più facilmente assorbito. Inoltre la Vitamina C contrasta l'inibizione dell'assorbimento del ferro da parte di fitati e tannini.

Uno studio ha dimostrato che donne in età fertile trattate per 8 settimane con Vitamina C (50-100 mg/d) hanno visto aumentare l'Hb ( $p < 0.01$ ), contro una diminuzione osservata nelle donne non supplementate. Alla sospensione del trattamento, i valori di Hb sono tornati ai livelli precedenti la supplementazione (Ajayi 1990).

La figura successiva rappresenta l'azione sinergica tra  $NaFe^{3+}$ -EDTA, LF, Vitamina B12 e Vitamina C nell'anemia sideropenica.





## Conclusioni

L'anemia sideropenica è una patologia che può interessare la donna non solo in gravidanza, ma anche nel periodo precedente e successivo. L'associazione NaFe<sup>+3</sup>-EDTA, Lattoferrina, Vitamina B12 e Vitamina C sembra essere una buona opportunità di supplire alla carenza di ferro. Una formulazione farmaceutica innovativa permette un'ottima biodisponibilità del Fe<sup>3+</sup> che, a bassi dosaggi e grazie alla sinergia con gli altri ingredienti, ripristina l'omeostasi corporea di questo metallo senza gli effetti collaterali tipici della terapia marziale.

## Bibliografia

Ajayi, OA., Nnaji, UR., 1990, Effect of ascorbic acid supplementation on haematological response and ascorbic acid status of young female adults, *Ann Nutr Metab*, vol. 34, n. 1, pp. 32-6.

Beard, JL., Hendricks, MK., Prez, EM., 2005, Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition, *J Nutr* vol. 135, pp. 267-272.

Burhans, MS., Dailey, C., Beard, Z., Wiesinger, J., Murray-Kolb, L., Jones, BC., Beard, JL., 2005, Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters, *Nutr Neurosci*, vol. 8, pp. 31-8.

Gasche, C., Lomer, MCE., Cavill, I., Weiss, G., 2004, Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases, *Gut*, vol. 53, pp. 1190-1197.

Grantham-McGregor, S., Ani, C., 2001, A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children, *Journal of Nutrition*, vol. 131, n. 2, pp. 649S-666S.

Monzón, H., Forné M., Esteve M., Rosinach M., Loras C., Espinós JC., Viver JM., Salas A., Fernández-Bañares F., 2013, Helicobacter pylori infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin, *World J Gastroenterol*, vol. 19, n. 26, pp. 4166-71.

Murray-Kolb, LE., 2011, Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed? *J Nutr*, vol. 141, n. 4, pp. 747S-755S.

Paesano, R., Torcia, F., Berlutti, F., et al., 2006, Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women, *Biochem Cell Biol* vol. 84, pp. 377-80.

Paesano, R., Berlutti, F., Pietropaoli, M., Goolsbee, W., Pacifici, E., Valenti, P., 2010, Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women, *Int J Immunopathol Pharmacol*, vol. 23, n. 2, pp 577-87.

Paesano, R., Pietropaoli, M., Berlutti, F., et al, 2012, Bovine lactoferrin in preventing preterm delivery associated with sterile inflammation, *Biochem Cell Biol*, vol. 90, n. 3, pp. 468-475.

Sarkate, P., Patil, A., Parulekar, S., Reg, e NN., Samant, BD., Lokhande, J., Gupta, A., Kulkarni, K., 2007, A randomised double-blind study comparing sodium ferredetate with ferrous fumarate in anaemia in pregnancy, *J Indian Med Assoc*, vol. 105, n. 5, 280-284.

Scholl, TO., 2005, Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant, *Am J Clin Nutr*, vol. 81(5 suppl), pp. 1218S-1222S.

Singla, PN., Tyagi, M., Kumar, A., Dash, D., Shankar, R., 1997, Fetal growth in maternal anaemia, *J Trop Pediatr*, vol. 43, pp. 89-92.

Tussing-Humphreys, LM., Nemeth, E., Fantuzzi, G., Freels, S., Guzman, G., Holterman, AX., Braunschweig, C., 2010, Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premeno-

pausal females, *Obesity (Silver Spring)*, vol. 18, n. 7, pp. 1449-56.

Yajnik, CS., Deshpande, SS., Jackson, AA., Refsum, H., Rao, S., Fisher, DJ., Bhat, DS., Naik, SS., Coyaji, KJ., Joglekar, CV., Joshi, N., Lubree, HG., Deshpande, VU., Rege, SS., Fall, CH., 2008, Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study, *Diabetologia*, vol. 51, n. 1, pp. 29-38.

Wang, B., Siyan, Z., Yinyin, X., and Liming, L., 2008, Effect of sodium iron ethylenediaminetetra-acetate (NaFeEDTA) on haemoglobin and serum ferritin in iron-deficient populations: a systematic review and meta-analysis of randomised and quasi-randomised controlled trials, *Br J Nutr*, vol. 100, pp. 1169–1178.

*Alessandra Graziottin*

**APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA  
IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA  
E SESSUOLOGIA MEDICA**



**Fondazione Alessandra Graziottin  
per la cura del dolore nella donna Onlus**  
[www.fondazionegraziottin.org](http://www.fondazionegraziottin.org)  
Milano, Giugno 2014

# INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe <sup>3+</sup> -EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositolo e chiro-inositolo: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvari	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'eiaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101