

DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum

Sinergie farmacologiche

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

La gravidanza è una condizione fisiologica complessa caratterizzata, da un punto di vista endocrino-metabolico, da un gran numero di modificazioni finalizzate, da un lato, ad assicurare il necessario apporto di nutrienti al feto e, dall'altro, a preparare adeguatamente l'organismo materno al parto e alla lattazione.

Per quel che concerne il metabolismo glucidico, l'**insulino-resistenza** che si instaura con il progredire della gravidanza rappresenta una condizione fisiologica finalizzata a promuovere la crescita fetale. La **minore utilizzazione del glucosio insulino-mediata** da parte dell'organismo materno determina un **maggiore utilizzo di substrati lipidici a fini energetici**, fenomeno che garantisce un maggiore apporto di carboidrati al feto.

Le alterazioni del metabolismo lipidico in gravidanza si manifestano già nelle prime otto settimane e sembrano essere riconducibili a due specifici meccanismi, rappresentati dall'aumentata sintesi epatica di lipoproteine VLDL ricche in trigliceridi (dovuta a un effetto diretto degli estrogeni a livello epatico) e dalla ridotta clearance delle stesse VLDL dal circolo ematico, mediata da una ridotta attività della lipoprotein-lipasi e della lipasi epatica correlata all'insulino-resistenza tipica della gravidanza.

Per quel che riguarda invece le alterazioni a carico del **metabolismo proteico**, la principale modificazione è rappresentata da una **riduzione degli aminoacidi circolanti**, presente sia a digiuno che in fase post-prandiale. **L'ipoaminoacidemia a digiuno appare secondaria all'aumentata gluconeogenesi epatica**, mentre **l'ipoaminoacidemia post-prandiale è riconducibile a un'accelerata utilizzazione materna e fetale e ad alterazioni del volume di distribuzione**.

Alimentazione in gravidanza

L'obiettivo di mantenimento di uno stato di salute ideale in gravidanza richiede l'adozione di una dieta bilanciata che deve prevedere un attento bilancio di assunzione dei **macronutrienti** (carboidrati, 55-60%; lipidi, 25-30%; proteine, 12-15%) e dei **micronutrienti** (minerali, vitamine). Con riferimento ai lipidi, occorre porre particolare attenzione allo specifico apporto di **acidi grassi saturi** (7%), **monoinsaturi** (16%) e **polinsaturi** (7%).

Tra i nutrienti fondamentali troviamo il **DHA** e la **L-Carnitina**.

DHA (Acido Docosaesaenoico, acido grasso polinsaturo Omega-3)

Gli **acidi grassi polinsaturi** (PUFA) sono importanti componenti strutturali dei **fosfolipidi delle membrane cellulari** e, ad opera degli enzimi cicloossigenasi e lipoossigenasi, danno origine agli eicosanoidi (prostaglandine, leucotrieni, trombossani). Tra i PUFA, si trovano gli Omega-3 ed Omega-6. Gli **Omega-6** sono vasocostrittori, protrombotici e proinfiammatori, gli **Omega-3** hanno azioni opposte, essendo **vasodilatatori, antitrombotici, anti-infiammatori**.

Il metabolismo degli Omega-6 e Omega-3 compete per gli stessi enzimi, quindi la **maggiore assunzione con la dieta di Omega-3 (DHA) determina lo shift verso la sintesi degli eicosanoidi antitrombotici/vasodilatatori** (Box 1).

Box 1. Effetti fisiologici del DHA

- diminuita produzione dei metaboliti delle prostaglandine E_2 (aumentano il tono e la permeabilità vascolare)
- diminuzione del trombossano A_2 (vasocostrittore e aggregante piastrinico)
- riduzione della formazione di leucotriene B_4 (induttore dell'infiammazione e della chemiotassi)
- aumento della prostaciclina PGI_3 (vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica)

Il cervello è particolarmente ricco di DHA:

- nelle **membrane cellulari cerebrali**, il **DHA** conferisce un elevato grado di **flessibilità che favorisce la trasmissione e la trasduzione del segnale**;
- in **forma libera**, il DHA svolge invece un ruolo nella **regolazione dell'espressione genica, dei canali ionici e nella neurogenesi**.

Una dieta carente di DHA riduce la grandezza del corpo cellulare medio dei neuroni dell'ippocampo, dell'ipotalamo e della corteccia parietale e diminuisce la complessità delle arborizzazioni dendritiche dei neuroni corticali (Kuperstein et al 2005).

L'alimentazione, correttamente integrata con DHA, contribuisce al benessere dalla donna in gravidanza e puerperio, e al corretto sviluppo del feto e del neonato. Tuttavia, nonostante le raccomandazioni delle Autorità Sanitarie, il rapporto Omega-6/Omega-3 tende ad essere sbilanciato a favore degli Omega-6. Nella dieta americana, tale rapporto è di circa 30:1, ma anche la dieta mediterranea si attesta intorno a 15:1. Nelle gestanti, in particolare, la **Società Italiana di Nutrizione Umana** raccomanda un **rapporto Omega-6/Omega-3 di 5:1**.

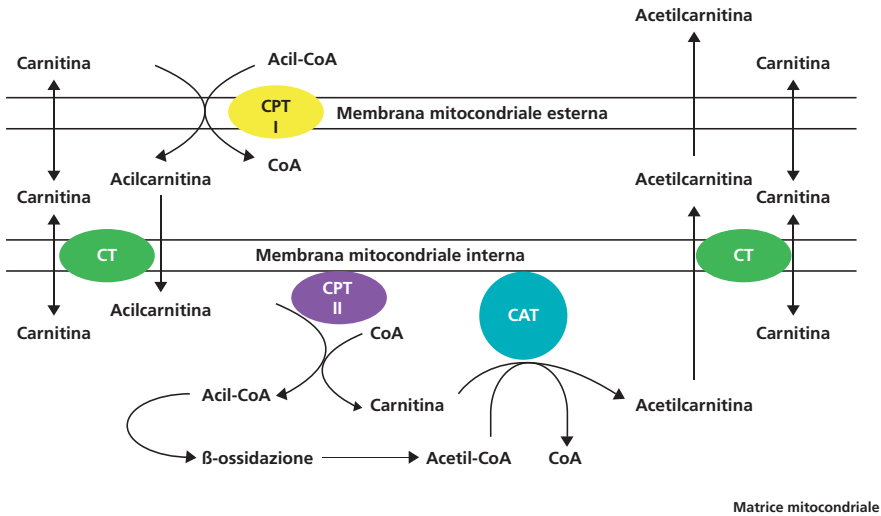
I dati epidemiologici evidenziano che, a causa della scorretta alimentazione, l'**85% delle donne in età fertile risulta carente di DHA**: da questo deriva la raccomandazione alla supplementazione di DHA già in fase pre-gravidica.

Durante la gestazione poi, solo il 2% delle gestanti ha una dieta che soddisfa il corretto fabbisogno di DHA. Questo dato è ancora più allarmante se si considera che il **deficit di DHA** può essere responsabile della **perdita fino al 3% della massa cerebrale nella gestante** (Montgomery et al 2003).

L-CARNITINA

La **Carnitina** è una **molecola idrosolubile** presente in tutte le cellule del nostro organismo: agisce come **vettore degli acidi grassi**. E' questo il suo ruolo principe. Dal punto di vista biochimico, la Carnitina fa parte di un sistema complesso che, oltre a questa molecola, comprende i suoi esteri, i suoi trasportatori specifici ed enzimi carnitino-dipendenti (Figura 1).

Figura 1. Sistema della Carnitina nel mitocondrio



Alla luce di questi aspetti biochimici, è evidente come la **funzione principale della Carnitina** sia rappresentata, come anticipato, dal **trasporto degli acidi grassi dal citoplasma all'interno della matrice mitocondriale** dove gli acidi grassi a lunga catena vengono sottoposti a β -ossidazione per produrre ATP.

L'azione concertata tra Carnitina, esteri della Carnitina ed enzimi fa sì che il sistema della Carnitina rivesta un ruolo essenziale **nell'ossidazione degli acidi grassi**, del **glucosio** e di **vari aminoacidi**. Inoltre la Carnitina, proprio in virtù della sua **azione shuttle** dei gruppi acile attraverso la membrana mitocondriale, esplica nel **mitocondrio un'azione detossificante** in quan-

to il loro accumulo inibisce una serie di reazioni metaboliche essenziali per l'organismo.

Numerose evidenze dimostrano, inoltre, l'efficacia della **L-Carnitina** sia come **antiossidante** (Calò et al 2006) sia come **antinfiammatorio** (Mate et al 2010).

La **gravidanza** è una condizione accompagnata da **deficit progressivo di Carnitina** (fino a -50%) dal 1° al 3° trimestre (Genger et al 1988), fenomeno multifattoriale causato da:

- passaggio di Carnitina dalla gestante al feto;
- rimozione di metaboliti tossici (la Carnitina è utilizzata dalla cellula per la rimozione di metaboliti tossici);
- riduzione della biosintesi di Carnitina per carenza di ferro (importante cofattore enzimatico) e per ridotta degradazione proteica (la Carnitina si biosintetizza a partire da lisina e metionina).

DHA ed L-Carnitina: sinergie in gravidanza

Considerato il profilo metabolico e farmacologico di queste due molecole, è possibile ipotizzare un meccanismo sinergico che contribuisca nella gestante a:

1. **ridurre il rischio di preeclampsia;**
2. **ridurre il rischio di diabete gestazionale ed eccessivo incremento ponderale.**

1) DHA ed L-Carnitina: possibili effetti sulla riduzione del rischio di preeclampsia

Il DHA sembra essere coinvolto nei meccanismi della preeclampsia, una grave sindrome che colpisce circa il 5-10% delle gravidanze, caratterizzata da un'elevata mortalità e morbilità materno-fetale. Nella preeclampsia la disfunzione endoteliale, l'accumulo di metaboliti tossici, l'aumento dello stress ossidativo e dello stato infiammatorio sono condizioni che hanno come comune denominatore un'alterazione del metabolismo lipidico. Nella gestante, l'accumulo di metaboliti tossici ha come conseguenza un'**aumentata perossidazione lipidica ed un aumentato stress ossidativo ed infiammazione responsabili della disfunzione endoteliale a livello della placenta** (Illsinger et al 2010).

Il DHA riveste un ruolo fondamentale nella **fisiopatologia della preeclampsia** per le sue proprietà antinfiammatorie, antitrombotiche e di protezione delle membrane. Nella preeclampsia, lo sbilanciamento nella produzione dei fattori circolanti pro- e antiangiogenetici sFlt-1/PlGF rappresenta un evento cruciale nella **patogenesi della disfunzione vascolare**. È stato dimostrato che esiste una correlazione inversa tra livelli di sFlt-1 e concentrazioni circolanti di DHA nel sangue materno di donne

preeclamptiche. Alla luce di queste considerazioni, è evidente come una molecola in grado di proteggere l'endotelio dai meccanismi di tipo disfunzionale attraverso una riduzione delle concentrazioni di sFlt-1 abbia una grande importanza in termini di prevenzione della preeclampsia. La **supplementazione di DHA riduce la risposta infiammatoria** mediante l'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico, promuovendo al contempo la sintesi di **mediatori antiinfiammatori** (Kulkarni et al 2011).

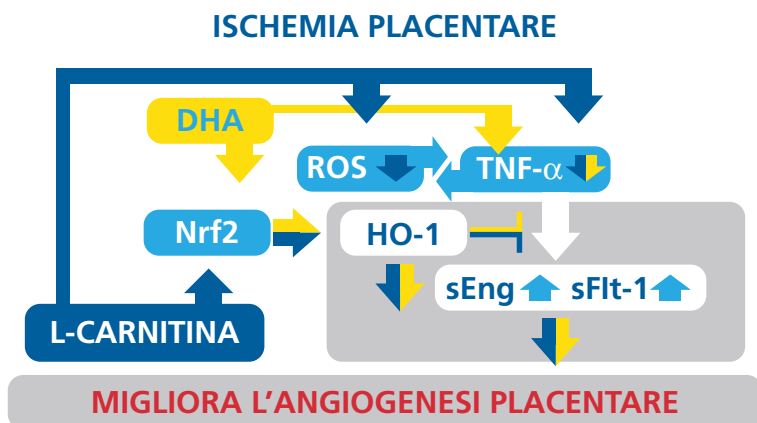
Anche la **L-Carnitina, per le sue proprietà metaboliche, antiossidanti ed antinfiammatorie**, è da considerarsi di rilevante importanza per la gestante perché può contribuire a ridurre il rischio di preeclampsia. Infatti la L-Carnitina può interferire, pur se in modo indiretto, con i processi eziopatogenetici che sono alla base della preeclampsia come lo stress ossidativo. La Carnitina induce l'espressione dell'enzima emeossigenasi-1 (HO-1) (Calò et al 2008). Questo è un enzima microsomiale che catalizza la reazione di trasformazione ossidativa dell'eme in biliverdina, precursore della bilirubina. La **bilirubina è l'antiossidante più abbondante nei tessuti dei mammiferi** ed è responsabile della maggior parte delle **attività antiossidanti del siero**. Il **catabolismo dell'eme all'interno delle cellule** è essenziale, poiché quantità eccessive di eme in forma libera possono dare origine a specie reattive dell'ossigeno e ai conseguenti **danni da radicali liberi**. Questo effetto consolida le proprietà antiossidanti della Carnitina.

La Carnitina aumenta inoltre l'espressione e l'attività di HO-1 attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 (Calabrese et al 2005). Il fattore di trascrizione Nrf2 è il regolatore della trascrizione ARE (Antioxidant Responsive Element)-dipendente. In condizioni basali Nrf2 è presente nel citoplasma della cellula, legato a Keap1. Quando è presente in questo complesso è inattivo. La Carnitina rompe il legame che li tiene uniti permettendo così ad Nrf2 di entrare nel nucleo e di legarsi alla sequenza ARE. Viene così indotta la sintesi degli enzimi antiossidanti e detossificanti tra cui HO-1.

Numerosi dati sperimentali suggeriscono come l'**attività emeossigenasica** sia in grado di **proteggere l'endotelio placentare da eccessivi stimoli infiammatori** e dallo **stress ossidativo** e contribuisca a migliorare, attraverso un'azione diretta sui mediatori dell'angiogenesi come sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) ed endogлина, la disfunzione endoteliale associata alla preeclampsia.

Queste evidenze farmacologiche sono alla base della sinergia del DHA e della L-Carnitina sulla **protezione dell'endotelio placentare** (Figura 2).

Figura 2. Sinergia L-Carnitina e DHA sulla protezione dell'endotelio placentare



2) DHA ed L-Carnitina: possibili effetti sulla riduzione del rischio di diabete gestazionale ed eccessivo incremento ponderale

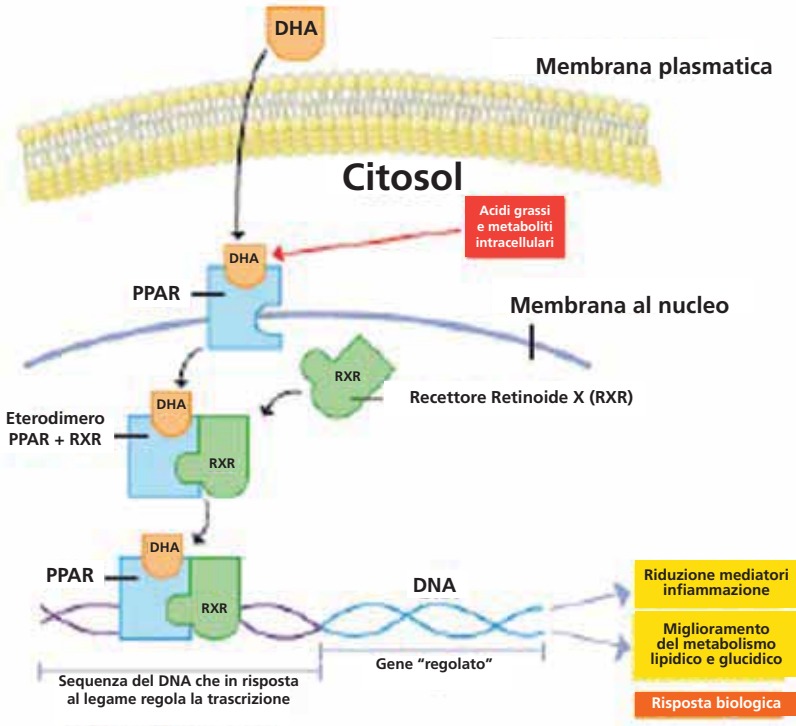
L'insulino-resistenza, che compare soprattutto nella seconda metà della gravidanza, fa della gravidanza una condizione diabetogena. Il **Diabete Gestazionale (GDM)**, che interessa il **3-10% delle gestanti**, è una complicanza importante della gravidanza.

Sono state prodotte diverse evidenze che mostrano come la sua insorgenza sia correlata con la **deficienza di Carnitina** che si osserva progressivamente durante il decorso della gravidanza. La deplezione di Carnitina è associata a **ridotta tolleranza al glucosio**, **elevati livelli di acidi grassi plasmatici**, elevata **chetogenesi**. Queste alterazioni metaboliche, particolarmente marcate nel diabete gestazionale e conseguenti al deficit di Carnitina, sono tipiche dell'**insulino-resistenza**. Un adeguato apporto di Carnitina in gravidanza, controllando l'incremento degli acidi grassi liberi serici, può contribuire a controllare l'insorgenza dell'insulino-resistenza e di conseguenza del diabete gestazionale (Lohninger et al 2009).

Il tessuto adiposo e le adipochine hanno un ruolo importante nello sviluppo dell'incremento ponderale associato a disordini metabolici come il diabete di tipo 2. L'incremento ponderale e le sue complicanze metaboliche possono, infatti, essere "neutralizzate" mediante modulazione del metabolismo.

Il **DHA** esercita numerosi effetti benefici, quali il **miglioramento del metabolismo dei lipidi** e la **prevenzione dell'incremento ponderale e del diabete**. Elementi centrali, nella mediazione degli effetti del DHA sul metabolismo lipidico, sono i recettori denominati "recettori nucleari di attivazione della proliferazione dei perossisomi" (PPAR), che hanno funzioni regola-

torie sia nel metabolismo di lipidi e glucidi, sia in processi come la differenziazione e la crescita cellulare. Su attivazione del DHA, i PPAR regolano l'espressione di geni bersaglio coinvolti in una varietà di importanti vie fisiologiche, fra le quali il metabolismo lipidico e la sensibilità all'insulina. In definitiva il **DHA** ed i **PPAR** appartengono ad un **sistema di controllo della massa grassa e del livello glicemico** (Bagley et al 2013) (Figura 3).



DHA e L-Carnitina: effetti nel post partum

Dopo una singola gravidanza, i livelli di DHA nel plasma materno si riducono di circa il 50%, mentre gravidanze successive si associano a una riduzione ancora superiore, sia nel plasma che nel latte. D'altra parte, studi su ratti sottoposti a una dieta con basso contenuto di Omega-3 dimostrano come il **contenuto di DHA nei fosfolipidi cerebrali si riduca del 25% già dopo un singolo ciclo riproduttivo** (Levant et al 2006).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha individuato nel miglioramento della qualità della vita della madre e del bambino uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale. Lo stato di salute e di nutrizione della mamma e del bambino sono intimamente legati, poiché essi formano una sola unità sociale e biologica. **L'allattamento al seno** è un modo ineguagliabile per fornire un alimento ideale per la salute e la crescita del lattante, e l'OMS raccomanda di protrarlo in modo esclusivo per i primi sei mesi dopo il parto e, ove possibile, almeno fino ad 1 anno di età

del bambino, insieme all'introduzione di idonei alimenti complementari.

L'unicità del latte materno è anche e soprattutto dovuta al suo contenuto in **"nutrienti funzionali"**: gli acidi grassi. Il **latte materno** fornisce al lattante **acido linoleico, acido alfa-linolenico, acido arachidonico e acido docosaesaenoico**. Sfortunatamente i livelli di DHA nel latte materno delle donne sono piuttosto bassi. Pertanto l'aumento dei livelli di DHA dovrebbe essere un obiettivo prioritario per le gravide.

Al momento della nascita viene interrotto da parte della madre anche il "rifornimento" di Carnitina, così come quello di lisina e metionina necessari per la biosintesi di Carnitina. Inoltre, nel neonato, il sistema enzimatico necessario per la biosintesi della Carnitina è immaturo, come dimostrato dalla ridotta attività dell'enzima epatico -butirro-idrossilasi, necessario per l'ultimo step biosintetico. L'apporto di Carnitina dalla madre al feto assume particolare importanza anche in considerazione del fatto che, nell'immediato periodo postnatale, il neonato va incontro a un cambio progressivo metabolico da un utilizzo prevalentemente di glucosio ad acidi grassi.

L'allattamento al seno, da parte di mamme supplementate già dall'inizio della gravidanza con DHA ed L-Carnitina, può prevenire importanti deficit metabolici e di sviluppo neurocognitivo nel neonato.

Infine, un'adeguata supplementazione di DHA durante la gravidanza **riduce il rischio di depressione post-partum**. Questa condizione colpisce circa il 10-20% delle donne, e viene definita come un disturbo dell'umore caratterizzato dal perdurare di sintomi come affaticamento, alterazioni del sonno e dell'appetito, sensi di colpa ingiustificati, ricorrenti pensieri di morte o di suicidio. Questa sintomatologia, che può comparire 4 settimane dopo il parto e può perdurare fino alla 12a settimana, costituisce una delle principali cause di mortalità materna nel primo anno dal parto ed esercita un significativo impatto negativo sullo sviluppo e sulla salute del neonato.

Uno studio sperimentale (Levant et al 2008), condotto in gruppi di animali sottoposti a dieta povera di Omega-3, ha evidenziato una riduzione pari al 25% del contenuto di DHA cerebrale, diminuzione che è risultata tuttavia superiore negli animali multipari rispetto a quelli vergini. La riduzione del DHA era accompagnata da una parallela **diminuzione dell'espressione genica del Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**, uno dei più importanti fattori di crescita neuronale.

Questo dato presenta spiccate analogie con la riduzione dei livelli di BDNF tipicamente osservata nei pazienti affetti da **depressione maggiore** e che può condizionare la comparsa di alterazioni neuroanatomiche, quali **l'atrofia dell'ippocampo**. L'utilizzo di una dieta povera di DHA nel modello animale multiparo provoca nel post-partum anche una maggiore espressione ippocampale di recettori per la serotonina. Questo tipo di alterazio-

ne è stata riscontrata anche in pazienti depressi, dove all'aumento della densità di recettori serotoninergici a livello cerebrale corrisponde una parallela diminuzione della concentrazione di serotonina.

E' stato inoltre dimostrato come l'**incidenza di depressione post-partum** sia notevolmente **inferiore** nei Paesi caratterizzati da un **elevato consumo di pesce** (Hibbeln 2002).

La somministrazione di DHA (0.5; 1.4; 2.8 g/die) a donne con depressione post-partum ha significativamente ridotto i sintomi depressivi in tutti i gruppi di trattamento (Freeman et al 2006).

Conclusioni

Nel loro insieme, le evidenze della letteratura scientifica suggeriscono come **L-Carnitina e DHA** possiedano un ruolo sinergico e/o complementare nella prevenzione delle più comuni complicanze della gravidanza e per il mantenimento del benessere della gestante/madre e del feto/neonato.

Per quel che concerne in particolare la preeclampsia, le evidenze farmacologiche riportate portano a formulare un'ipotesi di sinergia tra le due molecole sulla **protezione dell'endotelio placentare** attraverso una diminuzione delle concentrazioni circolanti di sFlt-1, la **regolazione della sintesi di fattori angiogenetici**, la **riduzione dell'accumulo di metaboliti tossici e della risposta infiammatoria**.

Per quanto riguarda invece il rimodellamento metabolico in generale, e la possibilità di ridurre il rischio di insorgenza del diabete gravidico, sia il DHA che la L-Carnitina hanno una comprovata efficacia nel normalizzare l'ossidazione degli acidi grassi e quindi nel **ridurre il rischio di insorgenza dell'insulino-resistenza**, condizione strettamente correlata al diabete gravidico.

Infine, l'importante azione cerebrale del DHA porta a considerarlo un integratore chiave per la **riduzione del rischio di disturbi affettivi (depressione e ansia) in gravidanza e puerperio**.

Bibliografia

Bagley HN, Wang Y, Campbell MS, Yu X, Lane RH, and Lisa A. Moore J. 2013, Maternal docosahexaenoic acid increases adiponectin and normalizes IUGR-induced changes in rat adipose deposition, J Obesity, vol. 2013, n. 312153.

Calabrese V, Ravagna A, Colombrita C, Scapagnini G, Guagliano E, Calvani M, Butterfield DA, Giuffrida Stella AM., 2005, Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: involvement of the transcription factor Nrf2. J Neurosci Res, vol. 79, n. 4, pp. 509-21.

Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicinim A, Nicolai R, Calvani M, Pessina AC. 2006, Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: Relevance for the protection from oxida-

tive stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol*, vol. 107, n. 1, pp. 54-60.

Calò LA, Puato M, Schiavo S, Zanardo M, Tirrito C, Pagnin E, Balbi G, Davis PA, Palatini P, and Pautetto P. 2008, Absence of vascular remodelling in a high angiotensin-II state (Bartter's and Gitelman's syndromes): implications for angiotensin II signalling pathways, *Nephrol Dial Transplant*, vol. 23, pp. 2804-2809.

Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ. 2006, Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* vol. 113, n. 1, pp. 31-35.

Genger H, Enzelsberger H, Salzer H. 1988, Carnitine in therapy of placental insufficiency: initial experiences. *Z Geburtshilfe Perinatol*, vol. 192, pp. 155-157.

Hibbeln JR. 2002, Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affective Disorders*, vol. 69, pp. 15-29.

Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarczyk J, Mallunat L, Bode J, Hageboelling F, Hoy L, Luecke T, Hass R, Das AM. 2010, Preeclampsia and HELLP syndrome: impaired mitochondrial function in umbilical endothelial cells. *Reprod Sci*, vol. 17, n. 3, pp. 219-226.

Kulkarni AV, Mehendale SS, Yadav HR, Joshi SR. 2011, Reduced placental docosahexaenoic acid levels associated with increased levels of sFlt-1 in preeclampsia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 84, n. 1, pp. 51-55.

Kuperstein F, Yakubov E, Dinerman P, Gil S, Eylam R, Salem N, Yavi E. 2005, Over expression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid deficiency. *J Neurochem*, vol. 95, pp. 1550-1562.

Levant B, Ozias MK, Carlson SE. 2006, Diet (n-3) polyunsaturated fatty acid content and parity interact to alter maternal rat brain phospholipid fatty acid composition. *J Nutr*, vol. 136, n. 8, pp. 2236-2242.

Levant B, Ozias MK, Davis PF, Winter M, Russell KL, Carlson SE, Reed GA, McCarron KE. 2008, Decreased brain docosahexaenoic acid content produces neurobiological effects associated with depression: interactions with reproductive status in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 33, pp. 1279-1292.

Lohninger A, Radler U, Jinniate S, Lohninger S, Karlic H, Lechner S, Mascher D, Tammaa A, Salzer H. 2009, Relationship between carnitine, fatty acids and insulin resistance. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, vol. 49, n. 4, pp. 230-235.

Mate A, Carrasco MJL, Vazquez CM. 2010, The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage. *Drug Discovery Today*, vol. 15, n. 11-12, pp. 484-492.

Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT. 2003, Maternal docosahexanoic acid supplementation and fetal accretion, vol. 90, pp. 135-145.

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
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe ³⁺ -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