

Integratori: prima, durante e dopo la gravidanza - 1: Ferro e magnesio

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Indice

Introduzione	pag.	1
Ferro: il grande assente	pag.	1
Tabella 1. Anemia sideropenica: cause principali	pag.	2
Il ferro in gravidanza: quanto ne serve?	pag.	2
Il ferro in puerperio: dalla perdita al recupero	pag.	3
Ottimizzatori dell'assorbimento e dell'uso del ferro	pag.	3
Il magnesio: caratteristiche principali	pag.	4
Carenza di magnesio: quali sono le conseguenze?	pag.	4
Tabella 2. Cause della carenza di magnesio	pag.	5
Magnesio: il punto sulla supplementazione (anche in gravidanza)	pag.	5
Bibliografia	pag.	5

Introduzione

La gravidanza è un viaggio, che si prolunga nella vita e nella salute del figlio. E come ogni viaggio importante, lungo e che abbia obiettivi essenziali, richiede un'adeguata preparazione. **La gravidanza è il viaggio della vita**: per la donna e per il nascituro. Eppure il 50 per cento dei concepimenti avviene ancora per caso o nell'ambito di un generico: «Se capita, siamo contenti». Contenti sì, ma impreparati.

Il ginecologo, e il medico di famiglia, hanno il compito di **educare la donna e la coppia** a pensare alla gravidanza **prima**, così da diagnosticare e curare tutte le condizioni che possano rendere meno ottimale il percorso, e preparando al contempo il grembo biologico con gli opportuni integratori, quando indicati.

Questa scheda illustra le caratteristiche e l'azione di alcuni **principi attivi essenziali** che possono aiutare la donna a ottimizzare la sua salute e quella del nascituro, prima, durante e dopo la gravidanza.

Ferro: il grande assente

Almeno un milione e settecentomila donne in Italia presentano un'anemia sideropenica, ossia da carenza di ferro, di varia gravità. Eppure il ferro svolge molte importanti funzioni:

- consente il trasporto dell'ossigeno a tutti i tessuti, grazie all'**emoglobina** che lo contiene nel gruppo eme;
- fa parte della **mioglobina**, costituente chiave dei muscoli;

- agisce su **enzimi e coenzimi**, quali citocromi, catalasi, perossidasi e metallo-flavoproteine;
- contribuisce alla sintesi della **dopamina** e della **serotonina**.

La **dopamina** è il neurotrasmettitore principe del desiderio, della motivazione a vivere e ad agire, dell'energia vitale, dell'estroversione, dell'apertura verso le novità (novelty-seeking trait) e del movimento (Takeuchi et al 2013); ma anche del pensiero logico-lineare, utile per l'attenzione, la concentrazione e la memoria, in collaborazione con l'acetilcolina, e della creatività, che correla con estroversione e attività fisica (Deyoung 2013). La **serotonina** modula il tono dell'umore, perché agisce sulla triptofano-idrossilasi.

Il ferro, inoltre:

- agisce sul **follicolo pilifero**: quando è carente i capelli sono fragili, si spezzano e cadono facilmente, problema che si esaspera in puerperio anche per la parallela caduta degli estrogeni ("effluvium");

- agisce sui **fibroblasti**, e modula il trofismo di cute e mucose, in particolare della bocca. In donne con anemia sideropenica possono comparire glossite e stomatite angolare.

Quando il ferro è basso, raddoppia la **depressione**, che tende a comparire anche dopo pochi giorni di dieta (Wojciak 2013). Il **desiderio sessuale** si riduce e può scomparire. Per tutte queste ragioni, l'anemia sideropenica è responsabile di **un deterioramento della qualità di vita** (Murray-Kolb 2011).

Le principali cause da carenza di ferro sono riassunte nella **tabella 1**. Più fattori etiologici possono essere presenti nella stessa donna: una diagnosi accurata dei fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento che concorrono all'anemia è quindi essenziale.

Tabella 1. Anemia sideropenica: cause principali

- Insufficiente introduzione di ferro con la dieta (per povertà, diete autogestite, dieta vegana);
 - Ridotto assorbimento intestinale del ferro (da celiachia, gluten sensitivity, intolleranza al lattosio, infezioni da Helicobacter pylori e sindrome dell'intestino irritabile)
 - Mestruazioni abbondanti e/o prolungate e/o frequenti
 - Perdite di sangue a livello del tubo digerente per 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 (crescita, gravidanza, puerperio, allattamento, sport a livello agonistico)
-
-

Il ferro in gravidanza: quanto ne serve?

L'onda lunga della carenza di ferro segna in modo drammatico sia la gravidanza e il puerperio, sia la salute del bambino.

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: l'assunzione andrebbe consigliata già nella fase di preparazione alla gravidanza o, almeno, alla prima visita ginecologica dopo il concepimento, senza attendere che la donna sia già anemica.

L'anemia sideropenica aumenta il rischio di **parto prematuro**, di **neonati sottopeso**, di **aumentata mortalità materna e infantile**, di **aumentate difficoltà di apprendimento nel bambino**, che possono protrarsi fino alla tarda adolescenza (Grantham-McGregor & Ani 2001).

Il ferro in puerperio: dalla perdita al recupero

Le principali cause dell'**anemia post-partum** sono la presenza di anemia 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 superiori ai 500 ml sono presenti nel 5-6% delle donne. La prevalenza di anemia (Hb<11 g/dL) 48 ore dopo il parto è del 50%; una settimana dopo il parto, è del 14% nelle donne supplementate con ferro durante la gravidanza e del 24% nelle donne non supplementate.

L'anemia sideropenica concorre alla **riduzione delle abilità fisiche e cognitive**, all'**instabilità emotiva** e alla **depressione**, tutti disturbi che possono compromettere la qualità di vita. Diventa ancora più rilevante in caso di franca depressione post parto, che devasta la vita della donna, il rapporto madre-bambino, e la sessualità della coppia. La supplementazione con ferro in puerperio, almeno per i primi tre mesi dopo il parto, sembra ridurre questa sintomatologia (Beard et al 2005).

Ottimizzatori dell'assorbimento e dell'uso del ferro

In positivo, bisognerebbe prepararsi alla gravidanza con opportuni esami e integratori, già prima di concepire. Nello specifico, ottimizzano l'assorbimento del ferro:

- il **tipo di ferro**: il ferro ferrico (Fe³⁺), rispetto al ferroso (Fe²⁺), sembra avere maggiore compliance per la riduzione degli effetti collaterali di tipo gastrointestinale, come giudicato dalla European Food Safety Authority (EFSA) nel 2010;
- **formulazioni** che liberino il ferro a livello intestinale, evitando la vulnerabile stazione gastrica;
- **lattoferrina** (LF), che lo trasporta dentro le cellule (Paesano et al 2006) e ne regola la disponibilità sistemica;
- **vitamina B12**: appartenente al gruppo delle vitamine idrosolubili, è fondamentale per la sintesi dell'emoglobina. Le donne in gravidanza strettamente vegetariane sono ad alto rischio di sviluppare un deficit di questa importante vitamina. Le raccomandazioni della FAO e della WHO (World Health Organization) sono di aumentare in gravidanza l'assunzione di vitamina B12 del 40%, per soddisfare 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. Inoltre, 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 et al 2008);
- **vitamina C**, che aumenta l'assorbimento del ferro. Le concentrazioni plasmatiche di vitamina C si riducono nel corso della gravidanza, probabilmente a causa dell'emodiluizione e per il

trasferimento dalla madre al feto. Le raccomandazioni della WHO in gravidanza sono pertanto di aumentare l'assunzione di Vitamina C del 67% per soddisfare la domanda del feto e l'incrementato metabolismo materno. 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;

- **vitamina B9 (acido folico)**, essenziale per la sintesi cellulare e in particolare dei globuli rossi. L'anamnesi alimentare, l'attenzione ai segni e ai sintomi di anemia, e l'esecuzione di emocromo, sideremia, ferritina e transferrina già prima della gravidanza, devono indurre il medico alla **diagnosi precoce** di anemia sideropenica. Il **trattamento** mira a ottimizzare l'assorbimento minimizzando gli effetti collaterali, nonché a prolungare la terapia fino ad almeno tre mesi dopo il parto, od oltre, quando indicato.

Una **terapia di mantenimento** a basse dosi (una-due volte la settimana) può infine essere indicata nelle donne che presentino una carenza cronica per dieta inadeguata, malassorbimento o eccessive perdite non completamente risolte dal punto di vista clinico.

Il magnesio: caratteristiche principali

- Il Mg⁺⁺ è il più abbondante catione nel corpo umano
- E' il secondo catione più abbondante a livello cellulare dopo il potassio
- Il 99% è distribuito dentro le cellule: 65% nello scheletro, 34% nello spazio intracellulare
- Solo l'1% è nel compartimento extracellulare
- E' cofattore in oltre 300 reazioni enzimatiche (in generale in tutti i processi che richiedono e producono energia, tra cui glicolisi, sintesi DNA, trasporto di ioni, contrazione muscolare, fosforilazione ossidativa, eccitabilità neuronale)
- Il magnesio modula il tono e la contrattilità delle fibre muscolari lisce della parete vasale interagendo con gli ioni calcio; è un co-modulatore della pressione arteriosa
- E' il maggior determinante del metabolismo del glucosio e dell'insulina
- L'insulina è l'ormone chiave nel metabolismo del magnesio stesso: infatti ne facilita il trasporto dal compartimento extracellulare a quello intracellulare

Carenza di magnesio: quali sono le conseguenze?

La carenza di magnesio può concorrere a:

- **manifestazioni neuropsichiche**: ansia, angoscia, irritabilità, caduta del tono dell'umore, emotività, insonnia, esasperazione della sindrome premestruale, anche attraverso la modulazione dell'attività della serotonina;
- **somatizzazioni neurovegetative**: tachicardia, dispnea, nodo alla gola, extrasistoli, vasocostrizione/ipertensione, pallore, vampate, sintomi gastrointestinali, aerofagia, meteorismo;
- **manifestazioni neuromuscolari**: crampi, parestesie, mialgie, marcata affaticabilità fisica, astenia muscolare;
- **sindrome metabolica**: il 13,5-47,7 per cento dei diabetici di tipo 2 ha un deficit di magnesio in confronto al 2,5-15 per cento dei controlli sani. La diminuzione del magnesio, che è un calcio-antagonista fisiologico, si accompagna a un aumento del calcio intracellulare e questo sembra

rendere le cellule, specie adipociti e muscolo scheletrico, meno sensibili all'insulina.
Le cause principali della carenza di magnesio sono riassunte nella **tabella 2**.

Tabella 2. Cause della carenza di magnesio

- Diete sbilanciate o eccessive
 - aumento fibre (e quindi di fitati) riduce l'assorbimento di Mg, Cu e Zn
 - il ridotto consumo proteico (perdita renale)
 - Vomito auto-indotto, nella bulimia
-
-

Magnesio: il punto sulla supplementazione (anche in gravidanza)

Il 20% della popolazione consuma meno della dose giornaliera di Mg++ raccomandata (6/mg/kg die).

Dieta (cibi con alto contenuto di magnesio, quali vegetali a foglia verde, frutta fresca, frutta secca con guscio) e **integrazione** (ottimali 1500 mg/die, per esempio di magnesio pidolato) possono ridurre il rischio di sviluppare sindrome metabolica e diabete gestazionale. Singoli lavori e una recentissima review condotta su 26 studi specificamente realizzati su questo parametro vascolare (Gordon et al 2014) suggeriscono come la supplementazione in gravidanza possa ridurre il rischio di ipertensione e di pre-eclampsia, per lo meno nelle donne e nelle popolazioni a bassa introduzione di magnesio.

Tuttavia l'ultima Cochrane che analizza rischi materni ed esiti neonatali (Makrides et al 2014) conclude come **non esista a tutt'oggi un'evidenza solida che indichi l'opportunità di una supplementazione generalizzata**. Essa resta consigliata nella singola donna quando sintomi e segni ne segnalino una possibile carenza. E quando, "ex adjuvantibus", la donna riferisca con la supplementazione un netto miglioramento della sintomatologia.

Va anche considerato che la carenza di magnesio, in sinergia con l'ipocalcemia da ridotta assunzione o perdita di calcio, può contribuire a osteopenia e ridotto picco di massa ossea nelle giovani, **nonché all'aumento del riassorbimento osseo durante la gravidanza e il puerperio**. Può inoltre interferire con la qualità dell'osso del neonato e del bambino. La variabile dei movimenti fetali viene considerata critica per il carico osseo di calcio, specialmente nelle gravidanze multiple, in cui la probabilità di fratture ossee post-natali nei bambini è significativamente maggiore (Miller et al 2014).

La decisione di iniziare o meno la supplementazione va quindi presa **considerando tutte le variabili in gioco**, fra cui la presenza di un adeguato apporto di calcio (1500 mg/die, in gravidanza e puerperio), specie nelle donne intolleranti al lattosio che hanno eliminato completamente, o quasi, il latte e i suoi derivati dalla dieta.

Bibliografia

Beard JL, Hendricks MK, Prez EM.

Maternal iron deficiency anemia affects post partum emotions and cognition

J Nutr vol. 135, 2005, pp. 267-272

Brämshwag S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, Tobolski O, Wintergerst E, Berthold HK, Pietrzik K.
Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women
Int J Vitam Nutr Res. 2009 Mar; 79 (2): 61-70

Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC.
Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life
Curr Osteoporos Rep. 2014 Jun; 12 (2): 194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM.
Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention
JAMA. 1995 Dec 6; 274 (21)

De Grazia S, Carlomagno G, Unfer V, Cavalli P.
Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects
Expert Opin Drug Deliv. 2012 Sep;9(9):1033-9. doi: 10.1517/17425247.2012.701616. Epub 2012 Jul 5

Deyoung CG.
The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality
Front Hum Neurosci. 2013 Nov 14;7:762

Ferreri C, Chatgililoglu C.
Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare
Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna 2011

Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ.
Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression
Acta Psychiatr Scand. 2006 Jan;113(1):31-5

Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G.
Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta analysis
J Obstet Gynaecol Can 2006; 28: 680-9

Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D, Vidler M, de Silva D, von Dadelszen P.
Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens
J Obstet Gynaecol Can. 2014 Feb; 36 (2): 154-63

Grantham-McGregor S, Ani C.

A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children
Journal of Nutrition, 2001, vol. 131, n. 2, pp. 649S–666S

Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV.
Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy
Rev Obstet Gynecol. 2008 Fall;1(4):162-9

Heimark D, McAllister J, Larner J.
Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls
Endocr J. 2014;61(2):111-7. Epub 2013 Nov 2

Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P; Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group
Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary
BJOG. 2014 Jul;121(8):951-7. doi: 10.1111/1471-0528.12613. Epub 2014 Mar 13

Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX
Effects of Multimicronutrient Supplementation during Pregnancy on Postnatal Growth of Children under 5 Years of Age: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
PLoS One 2014 Feb 20; 9 (2) e88496

Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA.
Magnesium supplementation in pregnancy
Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 3; 4

Mate A, Miguel-Carrasco JL, Vázquez CM.
The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage
Drug Discov Today. 2010 Jun;15(11-12):484-92. doi: 10.1016/j.drudis.2010.03.014. Epub 2010 Apr 2

Miller M, Ward T, Stolfi A, Ayoub D.
Over-representation of multiple birth pregnancies in young infants with four metabolic bone disorders: further evidence that fetal bone loading is a critical determinant of fetal and young infant bone strength
Osteoporos Int. 2014 Jul;25(7):1861-73. doi: 10.1007/s00198-014-2690-9. Epub 2014 Apr 3

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

Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P.

Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women
Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84(3):377-80

Paoletti AM, Orrù MM, Marotto MF, Pilloni M, Zedda P, Fais MF, Piras B, Piano C, Pala S, Lello S, Coghe F, Sorge R, Melis GB

Observational study on the efficacy of the supplementation with a preparation with several minerals and vitamins in improving mood and behaviour of healthy puerperal women
Gynecol Endocrinol 2013; 29:779-83

Pelucchi C, Mereghetti M, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C.

Dietary folate, alcohol consumption, and risk of ovarian cancer in an Italian case control study
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug; 14 (8): 2056-8

PDR Integratori Nutrizionali

Prima Edizione Italiana, CEC e Planta Medica, 2003

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R.

Association of hair iron levels with creativity and psychological variables related to creativity
Front Hum Neurosci. 2013 Dec 18;7:875. doi: 10.3389/fnhum.2013.00875. eCollection 2013

Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP.

Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients with PCOS

Reprod Sci. 2014 Feb 4;21(7):854-858. [Epub ahead of print]

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS.

Quantifying the effect of folic acid

Lancet 2001, 358.2069-73

Weinert LS, Silveiro SP.

Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review

Matern Child Health J. 2014 Apr 19. [Epub ahead of print]

Wenstrom KD.

Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites

Am J Med Genet 2000; 90: 6-11

Wojciak RW.

Effect of short-term food restriction on iron metabolism, relative well-being and depression

symptoms in healthy women

Eat Weight Disord. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

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.

Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study

Diabetologia. 2008 Jan;51(1):29-38. Epub 2007 Sep 13