

Oral contraceptives and changes in nutritional requirements

M. PALMERY, A. SARACENO¹, A. VAIARELLI², G. CARLOMAGNO¹

Department of Physiology and Pharmacology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

¹Lo.Li, Pharma srl, Rome, Italy

²Reproductive Medicine Unit, Policlinico Universitario di Messina, Messina, Italy

Il lavoro è un'analisi degli effetti indotti dagli OC sulla nutrizione e descrive tutte le alterazioni di vitamine e minerali e quindi le manifestazioni cliniche di queste carenze.

Effetti avversi da OCs

Negli anni le diverse pillole disponibili sul commercio hanno subito una serie di sviluppi atti a minimizzare gli effetti avversi e migliorare la compliance senza ridurne l'efficacia. Il primo di questi adattamenti è stato ridurre la concentrazione in ormoni fino ad arrivare alle formulazioni attuali a basso dosaggio. Gli OCs che combinano un progestinico con ≤ 35 mcg di etinilestradiolo (EE) sono ormai le formulazioni standard utilizzate, fatta eccezione per le donne in cura con farmaci antiepilettici. Formulazioni con EE 20 mcg riducono ulteriormente gli effetti estrogenici quali il gonfiore e la tensione mammaria senza comprometterne l'efficacia. Nonostante questi sviluppi, attualmente permangono ancora problemi legati all'uso della contraccezione ormonale. Scopo di questa review è focalizzare l'attenzione sulle alterazioni nutrizionali indotte dagli OC che sono state finora meno studiate e delle quali i medici dovrebbero essere messi a conoscenza.

Ritenzione idrica

Gli ormoni sessuali interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone in due modi. Il primo è dovuto al fatto che gli estrogeni stimolano fortemente la produzione di angiotensinogeno, portando ad un incremento dei livelli di angiotensina e aldosterone, e quindi alla ritenzione di sodio. Il secondo è causato dal progesterone, in quanto potente antagonista dell'aldosterone, che agisce sui recettori mineralcorticoidi prevenendo la ritenzione idrica. Nelle formulazioni combinate, i progestinici privi di attività antimineralcorticoidi e antiandrogenica sono incapaci di contrastare gli effetti della componente estrogenica. La conseguenza di ciò è che questi preparati possono incrementare la ritenzione idrica e promuovere i sintomi correlati quali edema e incremento di peso.

Tra le sostanze che possono aiutare a contrastare la ritenzione idrica e l'edema è obbligatorio citare la *Centella Asiatica*: una pianta sempre verde, nota anche come Gotu Kola, originaria del Sud Asia. La *Centella Asiatica* è in uso come erba medicinale già da diversi secoli, viene citata nella Pharmacopea Francese del 1884, così come nell'antica medicina cinese, Chinese Shennong Herbal da più di 2000 anni. Essa è ricca di vari componenti, che includono l'asiaticoside (un

glicoside triterpenico), bramoside e braminoside (entrambe saponine glicosidiche), madecassoside (un glicoside con forte proprietà anti-infiammatorie), acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio.

La *Centella Asiatica* è attiva sul microcircolo nella microangiopatia venosa e diabetica, ed è in grado di migliorare i segni e sintomi dell'ipertensione venosa e dell'edema. In conclusione, i numerosi benefici della Centella sul sistema venoso e tessuto connettivo la rendono una pianta molto interessante per il trattamento dei problemi venosi e la ritenzione idrica indotta dagli OC.

Acido Folico

Il folato è una vitamina B idrosolubile (anche nota come vitamina B6 e folacina) che si trova comunemente nei cibi. L'acido folico è la forma sintetica del folato che si usa nei supplementi dietetici o addizionata per l'arricchimento degli alimenti. Il folato stesso non è biologicamente attivo, ma la sua funzione biologica è svolta dal tetraidrofolato e altri coenzimi che giocano un ruolo cruciale come donatori e accettori di una miriade di unità monocarboniose richieste per importanti reazioni enzimatiche, incluse quelle che coinvolgono il metabolismo degli aminoacidi, la sintesi di purine e pirimidine e la metilazione del DNA.

Una carenza di acido folico con la dieta porta ad una deficienza di folati, che si riflette in una riduzione della sintesi del DNA e della divisione cellulare. Sebbene questo avviene in tutte le cellule in divisione, ovviamente le cellule che si dividono più rapidamente sono

quelle che risentono di più di questa mancanza, come ad esempio i globuli rossi, con sviluppo di anemia, le cellule del midollo osseo, con rischio di leucopenia e trombocitopenia. Particolarmente seria risulta essere la deficienza di folati durante le prime settimane di gestazione (embriogenesi). Per esempio, il tubo neurale ha grandi necessità di folato per la divisione cellulare, la sua crescita e chiusura per formare la colonna spinale e il cervello, ecco perché una deficienza può indurre difetti del tubo neurale (NTDs). I NTDs originano dal fallimento della chiusura del tubo neurale embrionale alla quarta settimana di gestazione, causando le malformazioni cerebrali e spinali, e portando in alcuni casi a condizioni incompatibili con la vita (es. anencefalia). I NTDs sono le più frequenti malformazioni che possono avvenire in gravidanza. Oggigiorno, è noto che la supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale possa prevenire la maggior parte dei NTDs. Oltre che nei NTDs, un'adeguata assunzione di acido folico durante la gravidanza è associata ad una significativa riduzione del rischio di difetti cardiaci congeniti e difetti orofacciali. Inoltre, una tipica conseguenza della deficienza di acido folico è l'aumento dell'omocisteina plasmatica, che a sua volta è coinvolta nello sviluppo di malattie cardiovascolari.

A partire dal 1960, un gran numero di studi ha portato ad ipotizzare che l'uso di OCs avesse un impatto negativo sullo stato dei folati. Per esempio, lo studio di Shojania pubblicato su Lancet nel 1968 riportava che le donne che utilizzavano OC avessero livelli sierici di folato più bassi rispetto alle non-users. Gli stessi Autori osservarono che in questo gruppo di donne i livelli si riducevano con l'aumentare dell'utilizzo della pillola contraccettiva e che i

livelli ritornavano a valori normali dopo circa 3 mesi di interruzione di terapia ormonale. Tra i possibili meccanismi è stato suggerito che questi componenti possano causare un malassorbimento di folato nella forma poligluttammica, incremento dell'escrezione di folati attraverso l'induzione di enzimi microsomiali che richiedono acido folico.

Molti studi hanno confermato le precedenti scoperte che riguardano l'influenza negativa degli OC sullo stato dei folati; ciononostante sarebbero necessari ulteriori studi per delucidare meglio alcuni risultati equivoci; tali discrepanze infatti sono dovute al fatto che questi studi presentano delle variabili non considerate quali abitudini alimentari e soprattutto eventuale abitudine al fumo, alcol o utilizzo di supplementi dietetici.

Per quel che riguarda il valore clinico di questi risultati, sebbene OCs abbiano dimostrato di peggiorare il metabolismo dei folati e indurre carenze, è poco probabile che causino anemia in donne che fanno una dieta appropriata e che assorbono l'acido folico in maniera soddisfacente. Poiché è stato evidenziato che i livelli di folati ritornano a valori normali dopo 3 mesi di sospensione della pillola, è consigliabile che queste donne apportino un'integrazione di acido folico soprattutto se stanno programmando una gravidanza.

Vitamina B2

La vitamina B2, nota anche come riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente nel regno animale e vegetale. È una delle vitamine essenziali, nota per essere coinvolta nei processi metabolici dell'organismo, ed è necessaria per la produzione di energia e la normale funzione e crescita cellulare. In particolare, nella forma di coenzima, flavina

mononucleotide (FMN) e flavina adenina di nucleotide (FAD), la vitamina B2 gioca ruoli metabolici chiave in una varietà di reazioni che coinvolgono carboidrati aminoacidi e lipidi, e nella conversione di acido folico e vitamina B6 nelle loro rispettive forme attive di coenzima. La vitamina B2 viene escreta continuamente nelle urine di individui sani, pertanto la deficienza è comune quando l'assunzione con la dieta è insufficiente. La carenza di Vitamina B2 è spesso accompagnata da deficienze di altre vitamine. La carenza o livelli sub-ottimali di Vitamina B2 (che si manifesta in pazienti con malattia infiammatoria intestinale, alcolismo cronico e sindrome Brown-Vialetto-Van Laere) porta ad una varietà di anomalie cliniche che includono degenerazione del sistema nervoso, disfunzioni endocrine, disordini della pelle e anemia.

Gli studi di correlazione tra l'uso di OC e lo stato di vitamina B2 iniziano nel 1970. In un lavoro pubblicato su Lancet nel 1974, Sanpitak e Chayutimonkul hanno usato l'attività della glutatione riduttasi eritrocitaria, un enzima flavino-dipendente, come indice dello stato di Vitamina B2 nelle donne thailandesi in terapia con OC. L'attività era significativamente più bassa e la risposta alla flavina adenina di nucleotide era invece significativamente più alta nelle donne sotto OC rispetto a quelle che non ne facevano uso. Altri studi hanno confermato questi primi risultati trovando che le donne in età riproduttiva presentano livelli inferiori di Vit B2 e che l'uso di OC aggrava questa deficienza. Uno studio successivo ha dimostrato inoltre che la supplementazione vitaminica è in grado di migliorare tale condizione nelle donne che usano OCs a basso dosaggio.

Tutti questi dati suggeriscono che l'integrazione di vitamina B2 in donne che assumono OC può essere importante quando la nutrizione è povera di vitamine e se si vive in aree dove la deficienza di glucosio-6-fosfato è comune.

Particolarmente interessante è stato verificare che la supplementazione con Vit B2 in donne che soffrono di emicrania si associa ad una riduzione significativa della frequenza, intensità e durata dell'episodio emicranico e anche ad una riduzione di assunzione di farmaco appropriato. Pertanto, poiché il mal di testa è uno degli effetti avversi comunemente riportato da chi assume OC, la supplementazione con Vit B2 in queste donne potrebbe dare effetti benefici anche quando non è presente un deficienza.

Vitamina B6

La vitamina B6 è una vitamina idrosolubile che è presente in molti alimenti, addizionata ad essi o disponibile nella forma di supplemento dietetico. Il termine è generico per indicare 6 componenti diversi: piridossina, un alcol; piridossale, un'aldeide; piridossamina, che contiene un amminogruppo; e i loro rispettivi esteri 5'-fosfati.

Il piridossal-5'-fosfato (PLP) e la piridossamina 5'fosfato (PMP) sono le forme di coenzima attive di Vitamina B6.

I coenzimi Vitamina B6 partecipano ad un'ampia gamma di funzioni fisiologiche dell'organismo, essendo coinvolti in più di 100 reazioni enzimatiche, la maggior parte delle quali riguardanti il metabolismo proteico.

Sia il PLP e il PMP sono coinvolte nel metabolismo di unità mono carboniose, carboidrati, e lipidi. La vitamina B6, gioca anche un ruolo chiave nella biosintesi di

neurotrasmettitori; per esempio, è necessaria per la conversione del triptofano a niacina e serotonina. Conseguentemente a deficienza di Vitamina B6 si evidenziano bassi livelli di serotonina e alterazioni della conversione del triptofano in niacina. La Vit B6 è importante per mantenere i livelli normali di omocisteina; inoltre, è coinvolta nella gluconeogenesi e glicogenolisi, funzione immunitaria e formazione dell'emoglobina.

È stato dimostrato che lo stato materno di Vit B6 influenza lo sviluppo neurologico sia nei ratti che negli uomini. Nei ratti, la carenza di vitamina B6 porta a progenie con un minor numero di neuroni nella neurocorteccia, ridotto numero di sinapsi nei motoneuroni del sistema piramidale e una riduzione del peso del cervello. Studi clinici hanno mostrato che la carenza di Vit B6 aumenta il rischio di complicanze gravidiche. Bassi livelli plasmatici di vitamina B6 sono associati con amplificato rischio di trombosi arteriose e venose e questa associazione è indipendente da altri fattori di rischio.

Uno dei primi studi ha valutato l'influenza degli OCs sui livelli sanguigni di Vit B6, condotto da Rose nel 1966, il quale trovò che le donne che usano contraccettivi combinanti estrogeno-progestinico hanno evidenti deficit di Vit. B6. Altri lavori hanno riportato un'associazione tra OCs e riduzione della concentrazione di PLP; sebbene alcuni autori non si sono trovati concordi a questi dati, un recente studio condotto su larga-scala negli USA ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche di PLP erano significativamente ridotte nel 75% delle donne che assumevano OCs. Anche Lussana et al. riportarono bassi livelli di Vitamina B6 in donne che assumevano OCs speculando che, poiché bassi

livelli di Vit B6 sono indipendentemente associati con l'ampliamento del rischio di tromboembolie (TE), questa deficienza potesse essere in parte causa dell'aumentato rischio in queste donne di TE. Studi più recenti su donne che utilizzano le nuove formulazioni a basso dosaggio concordano con i precedenti dati suggerendo che nelle donne che assumono contraccettivi orali è consigliabile l'integrazione di Vitamina B6 per mantenere uno stato ottimale della vitamina.

Vitamina B12

La vitamina B12 (nota anche come cobalamina) è un nutriente essenziale che gioca un significativo ruolo nel metabolismo cellulare, specialmente influenzando la sintesi del DNA, come anche la sintesi di acidi grassi e la produzione di energia.

I coenzimi attivi di metilcobalamina e 5-deossiadenosilcobalamina sono essenziali per la crescita e replicazione cellulare. Il 5-deossiadenosilcobalamina è un cofattore per l'enzima mutasi mitocondriale che catalizza l'isomerizzazione di L-metilmalonilCoA a succinil CoA, una reazione importante per il metabolismo di carboidrati e lipidi. D'altra parte, la metilcobalamina supporta la reazione di sintesi della metionina, essenziale per il normale metabolismo dei folati. I gruppi metilici offerti dal metiltetraidrofolto sono usati per formare metilcobalamina che agisce come donatore di metili per la conversione dell'omocisteina a metionina. Questa correlazione folati-cobalamina è cruciale per la normale sintesi di purine e pirimidine e quindi del DNA. Gli uomini dipendono dalle riserve endogene di Vit B12, presente solo negli alimenti di origine animale o in supplementi dietetici. Carenze di Vit B12 si

riconoscono clinicamente per il loro impatto sul sistema ematopoietico e nervoso.

La sensibilità del sistema ematopoietico è dovuta all'elevato turnover cellulare. Un'inadeguata supplementazione di Vit B12 comporta elevate anomalie della replicazione del DNA. Una volta che una cellula staminale è impegnata a entrare in una programmata serie di divisioni cellulari, il difetto nella replicazione cellulare indotto dalla carenza di Vit B12 porta ad una incapacità della cellula matura a completare la divisione nucleare mentre continua la maturazione citoplasmatica. Questo comporta la produzione di cellule morfologicamente anomale e morte cellulare, un fenomeno noto come ematopoiesi inefficace. Nei casi di deficit di Vit B12, la maturazione dei globuli rossi è fortemente anormale (eritropoiesi magaloblastica). Altri tessuti con elevato turnover cellulare (es. mucosa e epitelio cervicale) necessitano di livelli adeguati di Vitamina B12. Uno stato materno inadeguato di VitB12, come per l'acido folico, è causa indipendente di rischi per i NTDs.

Molti studi hanno evidenziato la comparsa di deficienza di Vit B12 nelle donne che assumono contraccettivi orali.

Sebbene esista una forte correlazione tra il metabolismo dei folati e la Vit B12, il meccanismo che causa la riduzione dei livelli di VitB12 è indipendente da quello che causa la deficienza di folati, così come la correzione dei livelli di folati non corregge anche i livelli di Vit B12. Il meccanismo che comporta la riduzione dei livelli di Vit B12 non è ancora bene chiaro. Shojiania et al, hanno trovato che la capacità legante totale della Vit B12 risulti ridotta nelle OCs users; i livelli di transcobalamina I, una glicoproteina che serve

a proteggere la Vit B12 dalla degradazione gastrica, risultano essere anch'essi più bassi rispetto alle non-users. Poiché gli stessi autori hanno trovato che l'assorbimento e l'escrezione urinaria di Vitamina B12 nelle donne sotto OC fosse normale e che la carenza plasmatica non è correlata con una carenza tissutale, e che il problema fosse dovuto alla capacità legante della cobalamina e alla riduzione di transcobalamina I.

Poiché l'anemia perniciosa può svilupparsi in donne in età riproduttiva, i ridotti livelli di Vit B12 che si manifestano nelle utilizzatrici di OC non devono essere trascurati.

Vitamina C

La Vitamina C è una vitamina idrosolubile che esiste nella forma ridotta (AA, acido ascorbico) e ossidata (DHAA, deidro-L-acidoascorbico). La vitamina agisce come cofattore di una serie di importanti reazioni metaboliche che includono la sintesi di collagene, carnitina e catecolamine così come l'amidazione peptidica e il metabolismo della tirosina; è anche coinvolta nel mantenimento di ioni metallici (quali ferro e rame) nelle loro forme ridotte e serve come antiossidante contro i radicali liberi. È stato suggerito anche un ruolo dell'AA come regolatore del CFTR (regolatore della conduttanza trans-membrana della fibrosi cistica) mediato dalla secrezione cloridrica. La carenza di Vitamina C porta ad una serie di alterazioni che includono, scorbuto, ridotta cicatrizzazione, instabilità vasomotoria e disordini del tessuto connettivo. Per quanto riguarda il DHAA, esso è strutturalmente differente dall'AA; molto più simile al glucosio. Il DHAA è convertito in AA nelle cellule dell'epitelio intestinale attraverso l'azione di una DHAA reduttasi. La

conversione di DHAA in AA aiuta a mantenerne bassi i livelli (non-tossico).

Per determinare gli effetti degli OCs sulla vitamina C, i ricercatori hanno determinato la quantità di ascorbato nei leucociti plasmatici, nelle piastrine, e nel sangue intero. Si è evidenziato che i livelli di Vit C fossero ridotti nei leucociti e nelle piastrine delle donne che utilizzano OCs, soprattutto OC a base estrogenica, che si ritiene possano incrementare il metabolismo della vitamina C. E' stato suggerito che la variazione dei livelli sanguigni fosse una conseguenza di un'alterazione dell'uptake tissutale che risulta poi in un cambio della distribuzione della Vitamina.

Altri autori hanno riportato che un'adeguata somministrazione di acido ascorbico con la dieta non comporti variazioni dello stato della vitamina in donne sotto OC nel corso di 6 mesi. Tuttavia la situazione potrebbe essere differente per le donne che fanno una dieta povera o hanno abitudini poco salutari o patologie di malassorbimento.

Un recente studio ha riportato un significativo incremento dei livelli di malondialdeide associati ad una riduzione dell'attività della glutazione perossidasi (GPx) e glutazione reduttasi (GR) in donne che assumono OC a basso dosaggio rispetto ai controlli. Interessante risulta il fatto che la supplementazione di Vitamina C ed E riducesse i livelli di malondialdeide plasmatici in donne che assumono OCs, suggerendo pertanto che la supplementazione con queste vitamine possa proteggere contro il potenziale rischio cardiovascolare indotto dai contraccettivi orali.

Vitamina E

Con il termine Vitamina E si indica un gruppo di potenti, liposolubili, antiossidanti ad interruzione di catena. Le molecole che presentano questa azione antiossidante includono 4 tocoferoli (α , β , γ , δ); tra questi il γ -tocoferolo, è il più abbondante in natura e ha la maggiore attività biologica. Buone fonti di vitamine sono costituite da olii vegetali e margarine. La Vit E si trova anche in frutti e verdure, grano, noccioline, semi e cereali fortificati.

Come antiossidante, la Vit E agisce come scavenger del radicale perossido, prevenendo la propagazione dei radicali liberi nei tessuti, reagendo con loro per formare il radicale tocoferile che quindi è ossidato da un donatore di idrogeni (es Vit C) e poi ritorna al suo stato ridotto. Essendo liposolubile, è incorporato nelle membrane cellulari proteggendole dal danno ossidativo. Oltre che l'azione antiossidante, la Vit E regola l'attività della fosfolipasi A2 citosolica e della COX. L'aumentata attività di questi due enzimi coinvolti nella cascata dell'acido arachidonico fornisce un meccanismo che spiega come la Vit E aumenta in modo dose-dipendente il rilascio di prostaciclina, un potente vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica. La Vit E gioca inoltre un ruolo chiave nella funzione riproduttiva: per esempio, previene la perdita di spermatozoi e il fallimento nella ritenzione dello zigote.

I primi studi preclinici hanno mostrato che la somministrazione di steroidi contraccettivi riduce significativamente i livelli di tocoferolo e aumenta il fabbisogno di Vit E nei ratti. Uno studio più recente condotto da Akinsanya et al. ha investigato gli effetti degli OC sullo stato della Vit E e dell'acido folico sulla produzione

di superossidismutasi (SOD) e, catalasi (CAT), malondialdeide (MDA) e attività di glutatione-S-transferasi (GST) in ratti Wistar femmine trattate con OCs (EE+levonogestrel). Essi trovarono che la Vit E e l'acido folico riducono significativamente l'aumento dei markers antiossidanti indotti dagli OCs. In linea con le scoperte di Briggs che ha trovato come gli OCs riducessero i livelli plasmatici di tocoferolo in donne caucasiche sane, proponendo che queste donne necessitassero di integrare Vit. E. in linea con questa ipotesi Renaud et Al. trovarono che le donne che usano OCs, mostrano un significativo aumento dell'attività aggregante piastrinica e della risposta all'aggregazione ADP-indotta alla concomitante riduzione dei livelli plasmatici di Vit E. Dopo la somministrazione di Vit E, l'attività piastrinica era marcatamente ridotta, con un significativo incremento dei livelli plasmatici di Vit E e di piastrine. Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che l'iperattività piastrinica delle utilizzatrici di OC a lungo termine potrebbe essere legata ai bassi livelli di Vit E, che possono essere prontamente ripristinati dall'integrazione. Pertanto possiamo speculare che alcuni effetti avversi degli OCs sono associati a cambiamenti dello stato di Vit E.

Zinco

Lo zinco è un minerale essenziale con importanti funzioni biologiche. Si ritrova in numerosi enzimi e ha un ruolo importante nel metabolismo di RNA e DNA, nella trasduzione del segnale e nell'espressione genica. Regola inoltre l'apoptosi. Nel cervello, lo zinco è immagazzinato in vescicole sinaptiche specifiche dai neuroni glutamatergici e gioca un ruolo chiave nella plasticità sinaptica e nei

processi d'apprendimento. Alte concentrazioni di zinco si ritrovano nel muscolo, ossa, polmoni, prostata e in parti dell'occhio. Il seme è particolarmente ricco di zinco, infatti è un componente fondamentale per la funzione riproduttiva.

Lo stato di zinco nelle donne che usano OCs è stato considerato già dal 1968, quando si evidenziò come i loro livelli plasmatici di zinco erano molto più bassi delle non-users. Molti studi sono stati fatti negli anni successivi confermando i dati precedenti. Si pensa che tale riduzione possa riflettere una riduzione dello stato tissutale di zinco dovuta ad alterazioni dell'assorbimento, escrezione o del turnover tissutale. Se questo avviene è necessario aumentare fortemente l'assunzione di zinco nelle donne che assumono OCs.

Selenio

Il selenio è un micronutriente che funziona come cofattore per la riduzione di enzimi antiossidanti, quali il glutatione perossidasi e certe forme di tioredossina reduttasi trovata in alcuni animali e piante.

Il selenio ha anche un ruolo nel funzionamento della tiroide e in ogni cellula che utilizza gli ormoni tiroidei, partecipando come cofattore per tre noti deiodinasi degli ormoni tiroidei che attivano e disattivano vari ormoni tiroidei e i loro metaboliti. È stato mostrato che la supplementazione con selenio può avere effetti benefici nella tiroidite di Hashimoto, una malattia autoimmune nella quale la tiroide subisce l'attacco da parte di cellule e anticorpi attivati dal sistema immunitario. Infatti è riportata una riduzione del 21% dei livelli di anticorpi perossidasi anti-tiroide in seguito a somministrazione di 0.2 mg di selenio. Poiché il selenio è un importante antiossidante, la sua

carezza può incrementare il rischio di cancro e malattie cardiovascolari.

Molti studi indicano che gli OCs interferiscono con l'assorbimento del selenio. Hesse et al. hanno condotto uno studio coinvolgendo 200 studentesse, metà delle quali stavano prendendo contraccettivi trifasici a basso dosaggio per un minimo di 3 mesi. La differenza nelle concentrazioni sieriche di selenio erano significative. Fallah et al. anche hanno riportato livelli di selenio plasmatico più bassi rispetto ai controlli, sebbene non risultassero significativi. Queste scoperte potrebbero essere importanti poiché il selenio ha mostrato di avere effetti benefici nella prevenzione del cancro, specialmente adenocarcinoma mammario.

Magnesio

Il magnesio è un elemento essenziale nel sistema biologico. Per esempio, l'ATP, la fonte principale di energia nelle cellule, deve trovarsi legata al magnesio per essere biologicamente attiva. Similmente, il magnesio gioca un ruolo nella stabilità di tutti i composti polifosfati delle cellule, inclusi quelli associati alla sintesi di DNA e RNA. Oltre 300 enzimi richiedono la presenza di ioni magnesio per la loro attività catalitica. Inadeguate quantità di magnesio causano frequentemente spasmi muscolari, e sono associate a malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione arteriosa, disturbi d'ansia, emicrania, osteoporosi e infarto cerebrale. Tali carenze possono essere attribuite sia a una scarsa dieta che all'uso di diuretici.

Molti studi hanno evidenziato che anche gli OCs inducono carenze di magnesio, così come il trattamento ormonale con calcio in postmenopausa per la prevenzione

dell'osteoporosi. Quando il magnesio si riduce si ha un'alterazione dell'equilibrio Ca/Mg che influisce sulla coagulabilità del sangue. Pertanto si ipotizza che la riduzione sierica di magnesio è una delle cause di aumentato rischio cardiovascolare per le donne che usano OCs. In questi casi risulta necessaria una supplementazione.

Conclusioni

I dati di letteratura, iniziati nel 1970 mostravano chiaramente che i contraccettivi orali inducono carenze nutrizionali che contribuiscono a numerosi effetti avversi. Pertanto la possibilità di prevenire la carenza minerale e vitaminica attraverso la supplementazione con integratori dietetici appropriati dovrebbe essere un approccio di prima linea per i medici. Il supplemento dietetico ideale deve contenere vitamine del gruppo B insieme ad acido folico, Vitamine C ed E, e minerali quali magnesio, zinco e selenio.

Sebbene questi microrganismi siano presenti nei comuni alimenti, è ampiamente riconosciuto che c'è una differenza di biodisponibilità tra i supplementi dietetici e le fonti alimentari, dovuta a differenti forme nelle quali minerali e vitamine vengono a trovarsi in natura, inoltre la cottura dei cibi, la conservazione e i possibili processi industriali contribuiscono fortemente a ridurre le concentrazioni.

Grazie ai benefici effetti sul sistema venoso e sulla ritenzione idrica, la *Centella Asiatica* può aiutare a prevenire alcuni degli effetti indesiderati indotti dagli OCs.