



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

LAUREA IN DIETISTICA

Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

L'IMPORTANZA DEI MICRONUTRIENTI IN MENOPAUSA

Relatrice

Prof.ssa Valerie Tikhonoff

Laureanda

Alice Ronchi

A.A 2022-2023

Ringraziamenti

Desidero esprimere la mia profonda gratitudine alla Prof.ssa Valerie Tikhonoff, la mia relatrice, per la sua guida e disponibilità nell'aiutarmi in questa esperienza accademica.

Un ringraziamento speciale va anche alla Dott.ssa Romina Valentini, coordinatrice delle attività didattiche di questo corso e le Dottoresse Alice Toniolo e Giorgia Gugelmo, le nostre tutor di tirocinio che ci hanno aiutato e formato in questi 3 anni.

Sono inoltre grata ai miei compagni di corso per il tempo passato insieme e il supporto morale durante i momenti più difficoltosi di questo percorso.

Un ringraziamento particolare va alla mia famiglia: i miei genitori Stefania e Andrea e i miei nonni Franca ed Elio per il supporto e l'amore incondizionato.

INDICE

ABSTRACT.....	1
Capitolo 1: Introduzione.....	3
1.1 Climaterio.....	3
1.2 Micronutrienti.....	4
Capitolo 2: Cambiamenti ormonali e metabolici durante la menopausa.....	13
2.1 Cambiamenti vascolari.....	15
2.2 Cambiamenti nel profilo lipidico.....	18
2.3 Cambiamenti nella composizione corporea.....	19
2.4 Stress ossidativo e invecchiamento.....	19
2.5 Sintomi vasomotori.....	20
2.6 Osteoporosi.....	21
2.7 Sintomi vaginali.....	23
2.8 Insonnia.....	23
2.9 Disturbi dell'umore.....	23
Capitolo 3: Micronutrienti nella salute cardiovascolare in menopausa.....	25
3.1 Dieta mediterranea e salute cardiovascolare.....	25
3.2 Gli antiossidanti chiave in menopausa.....	28
3.2.1 Vitamina C.....	29
3.2.2 Vitamina E.....	30
3.2.3 Polifenoli.....	32
3.2.4 Carotenoidi.....	33
3.3 Omega 3.....	33
3.4 Magnesio.....	36
3.5 Potassio.....	36
3.6 Vitamina K2.....	37
3.7 Selenio.....	38
3.8 Vitamina D.....	38

Capitolo 4: Impatto dei micronutrienti sulla salute ossea in menopausa.....	41
4.1 Calcio, vitamina D e salute ossea.....	41
4.2 Magnesio e salute ossea.....	42
4.3 Zinco e salute ossea.....	43
4.4 Vitamine e salute ossea.....	44
4.4.1 Vitamina E.....	44
4.4.2 Vitamina K.....	44
4.4.3 Vitamine gruppo B.....	45
4.4.4 Vitamina A.....	45
Capitolo 5: Effetto dei micronutrienti sui sintomi vasomotori genito-urinari della menopausa.....	47
5.1 Vitamina E.....	47
5.2 Vitamina D.....	48
5.3 Omega 3.....	48
5.4 Fitoestrogeni.....	49
CONCLUSIONI.....	51
BIBLIOGRAFIA.....	52

ABSTRACT

La menopausa è una fase fisiologica della vita delle donne caratterizzata dalla cessazione della funzione ovarica e dalla diminuzione dei livelli ormonali, in particolare degli estrogeni. L'alimentazione gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute e del benessere durante la menopausa, e i micronutrienti svolgono un ruolo essenziale nel supporto delle funzioni fisiologiche e nella prevenzione di alcune condizioni associate alla menopausa come i cambiamenti cardiovascolari, l'osteoporosi e sintomi vasomotori. L'obiettivo principale di questa tesi è analizzare il ruolo specifico dei micronutrienti quali vitamine, minerali e antiossidanti durante la menopausa e valutare come l'assunzione di questi nutrienti possa influenzare lo stato di salute generale e il benessere delle donne in menopausa. E' stata condotta una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile e sono state prese in considerazione sia evidenze provenienti da studi epidemiologici che da studi sperimentali. La ricerca è stata condotta nel database di PubMed tra dicembre e la prima settimana di febbraio, utilizzando come strategia di ricerca parole chiave (menopause - cardiovascular health - micronutrients- osteoporosis- vitamins ecc) in combinazione con termini MESH e operatori booleani AND e OR. Dopo l'analisi degli studi presi in esame, si è evidenziato l'importanza dei micronutrienti in menopausa e come una corretta assunzione di questi elementi possa avere un impatto sul benessere generale delle donne in questa fase della vita, in particolare sulla salute cardiovascolare, ossea e sulla sintomatologia menopausale (come nel caso di sintomi vasomotori e sindrome genito-urinaria). Ciononostante, per confermare pienamente tali benefici, sono necessarie ulteriori ricerche.

Capitolo 1: Introduzione

1.1 Climaterio

Il climaterio è una fase della vita delle donne nella quale si verificano importanti cambiamenti ormonali e fisici. Indica il periodo in cui la donna transita dalla fase riproduttiva agli anni postmenopausali, attraverso la perimenopausa e la menopausa.(1)

La perimenopausa è il periodo che precede la menopausa e può iniziare diversi anni prima dell'ultima mestruazione. Durante questa fase, i livelli di estrogeni e progesterone iniziano a fluttuare, causando una serie di sintomi come vampate di calore, sbalzi d'umore, irritabilità e insonnia. È importante sottolineare che ogni donna può sperimentare la perimenopausa in modo diverso, con variazioni nella durata e nell'intensità dei sintomi.

Quando la donna non presenta mestruazioni per almeno 12 mesi consecutivi entra in menopausa. In questa fase, si verifica una significativa diminuzione della produzione di estrogeni e progesterone. I sintomi della menopausa possono includere vampate di calore, sudorazione notturna, secchezza vaginale, perdita di densità ossea e cambiamenti nell'umore.(2) Durante la menopausa, le donne possono considerare opzioni di trattamento come la terapia ormonale sostitutiva (HRT) o trattamenti alternativi per alleviare i sintomi e proteggere la salute generale. L'età media della menopausa è compresa tra 45 e 51 anni e la durata media della vita delle donne continua ad aumentare oltre gli 80 anni: è quindi probabile che le donne trascorrono almeno un terzo della loro vita nella fase post-menopausa. (3)

La postmenopausa è la fase che segue la menopausa e dura per il resto della vita di una donna. Durante questa fase, i sintomi della menopausa possono persistere, ma la frequenza e l'intensità dei sintomi tendono a diminuire nel tempo. La postmenopausa comporta anche un aumento del rischio di alcune condizioni

mediche, come l'osteoporosi e le malattie cardiovascolari a causa della diminuzione degli estrogeni.

In figura 1 sono descritte le caratteristiche delle varie fasi della vita della donna elencate in precedenza. (4)

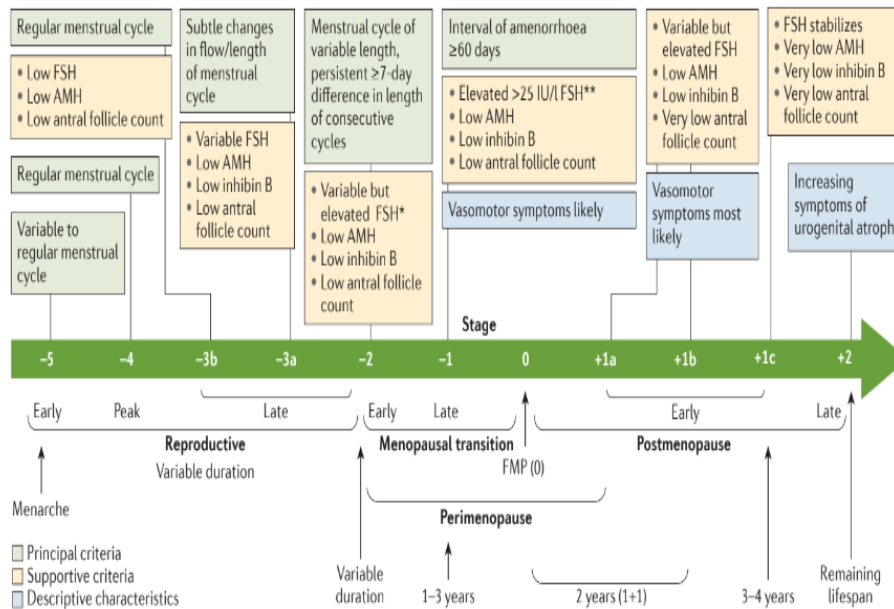


Figura 1. Le fasi dell'invecchiamento riproduttivo nella donna. Fonte: Davis SR, et al. *Menopause. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15004. doi:10.1038/nrdp.2015.4*

1.2 Micronutrienti

La relazione tra micronutrienti e salute in menopausa non è spesso affrontata. Questi elementi possono avere un impatto significativo su benessere complessivo di una donna durante questa fase di transizione. Prima di esplorare come i micronutrienti vadano a incidere sulla salute della donna in menopausa è importante capire cosa sono e quali funzioni hanno.

Il micronutriente è, secondo la definizione dell'EFSA, una sostanza nutritiva che serve all'organismo in piccole quantità per

una crescita e uno sviluppo normali e per mantenersi in buona salute. Possono essere suddivisi in vitamine e oligoelementi.

Gli oligoelementi sono minerali essenziali: sono coinvolti in numerosi processi biologici, compresa la funzione enzimatica, il metabolismo e la regolazione ormonale.

Più precisamente, i minerali svolgono principalmente due funzioni: (4)

- **BIOREGOLATRICE:** indispensabili per la regolazione delle reazioni metaboliche, dell'equilibrio idro-elettrolitico, della conduzione nervosa, del ritmo cardiaco, della contrazione muscolare e nel controllo dei normali valori del pH dell'organismo;
- **PLASTICA:** alcuni sali minerali come calcio e fosforo entrano nella costituzione di ossa e denti e intervengono nella formazione del sangue.

Si presenta un elenco dei principali oligoelementi essenziali per la salute umana, con una breve descrizione delle loro funzioni e fonti alimentari.

1. **Ferro:** essenziale per la formazione dell'emoglobina, che trasporta ossigeno nel sangue. Il ferro supporta anche il metabolismo energetico e il sistema immunitario. Le fonti includono carne rossa, pollame, pesce, legumi e verdura a foglia verde scuro. (5)
2. **Zinco:** importante per la funzione immunitaria, la riparazione del DNA, la divisione cellulare e la crescita. Lo troviamo ampiamente diffuso negli alimenti, in particolare in carne, pesce, molluschi, legumi, noci e semi.
3. **Iodio:** fondamentale per la produzione degli ormoni tiroidei, che regolano il metabolismo. Una carenza di iodio può portare a disfunzioni della tiroide. Le fonti includono il sale iodato, i prodotti ittici e le alghe.

4. Selenio: il selenio ha proprietà antiossidanti, che proteggono le cellule dal danno ossidativo. E' importante per la salute della tiroide, il sistema immunitario e la prevenzione di malattie cardiache. Tra le principali fonti abbiamo pesce e crostacei, noci del Brasile, carne, uova e cereali integrali.
5. Rame: il rame aiuta a mantenere i tessuti connettivi sani, è essenziale per il metabolismo del ferro e supporta la produzione di energia e la funzione del sistema nervoso. Lo troviamo in frutti di mare, frutta secca, pesce, frutta e verdura fresca, cereali integrali.
6. Manganese: Il manganese è coinvolto nel metabolismo dei carboidrati, degli aminoacidi e del colesterolo. È importante anche per la formazione delle ossa e la protezione contro i danni dei radicali liberi. Tra le fonti abbiamo cereali integrali, legumi, noci, tè verde, e verdure a foglia verde.
7. Cromo: il cromo aiuta a mantenere i livelli di glucosio nel sangue favorendo l'azione dell'insulina, il che è essenziale per il metabolismo del glucosio e dei lipidi. Tra le fonti: Carne, cereali integrali, frutta, verdura, noci, e lievito di birra.
8. Molibdeno: Il molibdeno è un cofattore per diversi enzimi importanti che partecipano al metabolismo dei solfati e alla detossificazione di alcune sostanze nocive. Lo troviamo in fonti come legumi, cereali integrali, frutta a guscio, e latte.
9. Fluoro: Il fluoro è noto per la sua capacità di rafforzare lo smalto dei denti e aiutare a prevenire la carie. Fonti: acqua potabile fluoridizzata, tè, pesce di mare, e dentifrici fluorurati.

La figura sotto (Figura 2) riassume le caratteristiche dei principali minerali che contribuiscono al mantenimento della salute del corpo umano.(6)

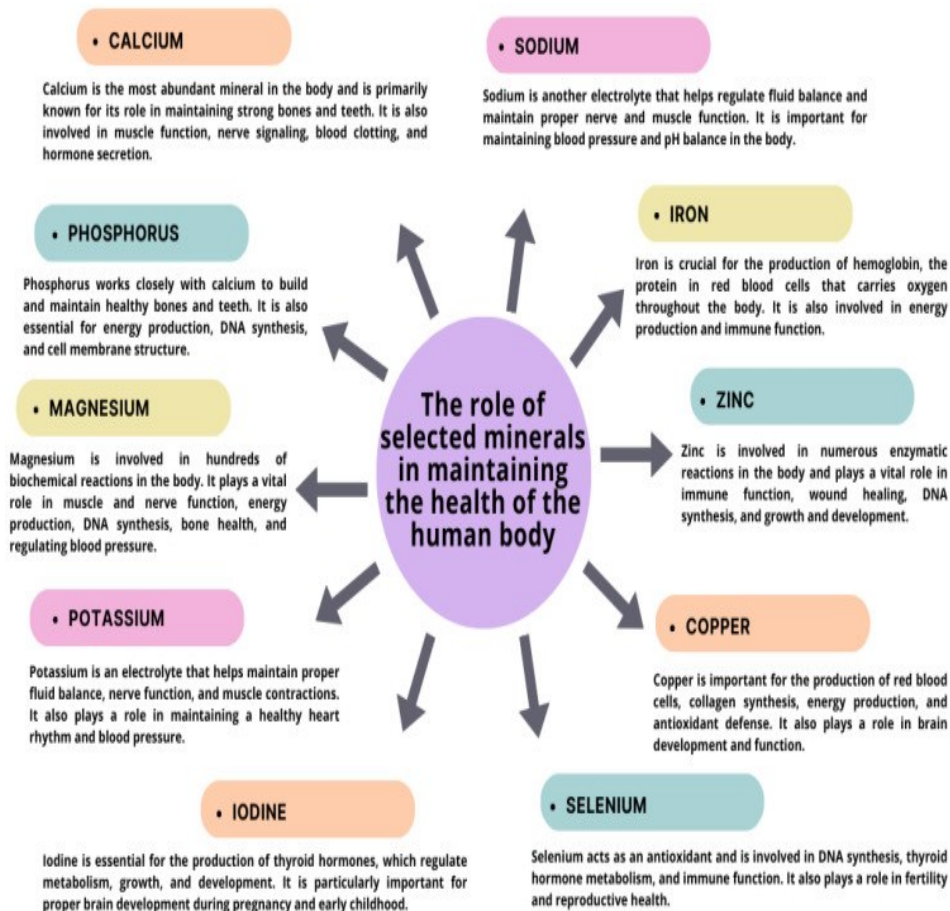


Figura 2. Il ruolo di specifici minerali nel mantenimento della salute del corpo umano. Fonte: Brecht P, Dring JC, Yanez F, Styczeń A, Mertowska P, Mertowski S, et al. *How Do Minerals, Vitamins, and Intestinal Microbiota Affect the Development and Progression of Heart Disease in Adult and Pediatric Patients?* *Nutrients*. 2023 Jul 24;15(14):3264.

Le vitamine sono un gruppo eterogeneo di sostanze organiche essenziali, che il nostro organismo non riesce a produrre in quantità adeguate, ad eccezione di alcune forme in piccolissime quantità. Classificate come micronutrienti per il loro bisogno limitato, giocano un ruolo cruciale in dosi minime, facilitando numerosi processi biologici senza fornire energia. Le assumiamo attraverso l'alimentazione, direttamente o sotto forma di precursori che vengono poi convertiti in vitamine dal corpo. Queste sostanze vengono assorbite nell'intestino tenue,

parzialmente immagazzinate nel fegato, utilizzate per il metabolismo, o distribuite alle cellule del corpo attraverso il sangue.

Le vitamine si dividono in due grandi categorie a seconda che siano lipo o idrosolubili:

- Liposolubili: includono la vitamina A, D, E, K. Queste vitamine si possono accumulare nel corpo e assumerne troppe tramite integratori può essere dannoso.

- Idrosolubili: comprendono la vitamina C e tutte le vitamine del gruppo B. Queste vitamine non si accumulano nel corpo e vanno assunte regolarmente poiché il corpo non le conserva.

Se non assumiamo abbastanza vitamine, possiamo andare in contro a carenze, che possono essere causate da un'alimentazione non adeguata o da malattie che impediscono all'organismo di assorbirle e usarle correttamente. Le vitamine possono essere termolabili (come le vitamine B1, C, D e l'acido folico), fotosensibili (come le vitamine A e C) o sensibili all'aria (fenomeno dell'ossidazione) (come la vitamina C).

Di seguito un elenco delle *vitamine liposolubili* e le loro funzioni e fonti alimentari.

- Vitamina B1 (Tiamina): Essenziale per scomporre carboidrati, aminoacidi e grassi. Importante per la produzione del neurotrasmettitore acetilcolina e per la salute dell'apparato digerente, del sistema nervoso e del cuore.

Fonti: Cereali integrali, legumi, frutta secca a guscio, carni suine

- Vitamina B2 (Riboflavina): Aiuta i muscoli a produrre energia, rigenera le cellule e mantiene le mucose sane. Fondamentale per le difese antiossidanti del corpo. Resiste al calore ma non alla luce.

Fonti: Il contenuto più elevato si osserva nei formaggi e nelle frattaglie, soprattutto nel fegato; discrete concentrazioni si riscontrano nelle uova e nelle verdure a foglie verde

- **Vitamina B3 (Niacina o Vitamina PP):** Include l'acido nicotinico e la nicotinamide; essenziale per produrre energia, metabolizzare i grassi, produrre alcuni ormoni e convertire il triptofano in serotonina.

Fonti: Frattaglie, pesce e carne ne contengono quantità significative; è presente negli strati esterni della cariosside e nel germe. Tra la frutta a guscio i valori maggiori sono contenuti nelle arachidi.

- **Vitamina B5 (Acido Pantotenico):** Cruciale per il metabolismo di carboidrati, aminoacidi e grassi. Protegge pelle e mucose da infezioni.

Fonti: È presente sia negli alimenti di origine animale che vegetale; si trova principalmente in fegato, uova, carne, latte e derivati, legumi.

- **Vitamina B6:** Coinvolta nel metabolismo dei carboidrati, grassi essenziali e aminoacidi. Importante per il sistema nervoso. Sensibile all'ossigeno e al calore.

Fonti: Contenuta principalmente nella carne bovina, nel prosciutto crudo, nei pesci grassi come il tonno e il salmone, nella carne di maiale, di pollo e nelle frattaglie; tra i prodotti vegetali è presente nei cereali integrali. Discreti contenuti ci sono nella frutta a guscio, nei legumi e negli ortaggi.

- **Biotina (Vitamina B7 o H):** Supporta il metabolismo di carboidrati, aminoacidi e grassi. Aiuta la salute del sistema nervoso, del midollo osseo, della pelle e dei capelli.

Fonti: Fegato, lievito di birra, tuorlo d'uovo, frutta secca, spinaci, legumi, pesci e crostacei, cereali integrali

- **Acido Folico (Vitamina B9):** Fondamentale per la crescita cellulare, soprattutto dei globuli rossi e per lo sviluppo del sistema nervoso centrale nell'embrione. Coinvolto nella produzione di serotonina, nella sintesi del DNA e nel metabolismo degli aminoacidi. Sensibile al calore.

Fonti: Fegato, rene, lievito di birra, asparagi, broccoli, carciofi, indivia, scarola, foglie di rape, spinaci, lattuga, piselli e fave freschi, arance, kiwi e fragole.

- **Vitamina B12 (Cobalamina):** Essenziale per il metabolismo di aminoacidi grassi, produzione di globuli rossi, crescita e riproduzione cellulare, sintesi di neurotrasmettitori e salute del sistema nervoso. L'assimilazione dipende dal fattore intrinseco gastrico. La carenza può causare anemia perniziosa. Sensibile al calore.

Fonti: I contenuti maggiori si trovano in alimenti di origine animale, in particolare nel fegato. Discreti contenuti si trovano in pesce, molluschi, crostacei, tuorlo d'uovo, meno in carne e latte. Gli alimenti vegetali possono contenerne piccole quantità, provenienti da contaminazione microbica o da fortificazione. Elevate quantità si riscontrano in alcune alghe nelle quali la biodisponibilità varia a seconda della specie e può essere estremamente bassa.

- **Vitamina C:** Potente antiossidante, aumenta l'assorbimento di ferro e cromo, rafforza il sistema immunitario, aiuta nella guarigione delle ferite e protegge i capillari. Sensibile a calore, luce e aria.

Fonti: Tra gli alimenti più ricchi ci sono la verdura e la frutta, in particolare peperoni, kiwi, agrumi, fragole, pomodori, peperoncino e ortaggi a foglia verde (in particolare cicoria, rucola e broccoletti).

Le vitamine *liposolubili* sono presenti nella componente grassa degli alimenti e possono essere immagazzinate nell'organismo.

- Vitamina A (Retinolo): Cruciale per la vista, crescita, sviluppo dei tessuti, sistema immunitario e salute della pelle e delle mucose. Combatte le infezioni e il freddo, grazie alla sua azione antiossidante. Deriva dai carotenoidi che vengono trasformati in vitamina A nel corpo e ha bisogno di lipidi per essere assorbita. Si accumula nel fegato e è sensibile alla luce e agli ossidanti, ma abbastanza resistente al calore.

Fonti: fegato sia di animali terrestri che marini. Caroteni: vegetali (in particolare frutta e verdura di colore giallo-arancio, ma anche peperoni rossi e pomodori). Il latte e derivati contengono sia vitamina A che β -carotene; è presente anche nelle uova, nel salmone, nel tonno, nell'anguilla di fiume

- Vitamina E (Tocoferolo): Svolge un ruolo antiossidante significativo, essenziale per lo sviluppo e l'integrità dei globuli rossi. È sensibile all'esposizione all'aria, alla luce e ha una bassa resistenza al calore. La raffinazione e altri trattamenti degli oli possono ridurre notevolmente il contenuto. Fonti: principalmente nei semi e negli oli da essi derivati, nel germe di cereali, nella frutta secca a guscio e negli ortaggi a foglia verde. Sono presenti discrete quantità nell'olio extra vergine di oliva.

- Vitamina D: Importante per la salute delle ossa e dei denti, regola i livelli di calcio e fosforo nel sangue, cruciali per il funzionamento del sistema nervoso, dei muscoli e del cuore. Si forma nella pelle sotto l'effetto della luce solare e si trova in piccole quantità negli alimenti. Resiste alla luce ma non molto al calore.

Fonti: olio di fegato di merluzzo, solitamente consumato come supplemento, nei pesci, soprattutto quelli grassi, nel latte, nei formaggi, e nelle uova.

- **Vitamina K:** Essenziale per la produzione dei fattori di coagulazione del sangue nel fegato e ha un ruolo nel metabolismo osseo. Esiste in forme naturali (K1 e K2) e sintetiche (K3). È anche prodotta dalla flora intestinale. Resiste alla cottura ma si degrada se esposta all'aria.

Fonti: abbondante nei vegetali, si trova in particolare in verdure a foglie verdi (broccoli, lattuga, spinaci), nei cavoli e cavolfiori e nella soia; ma anche nella frutta come kiwi, frutti rossi e fichi; quantità minori si trovano nella carne e nelle uova.

Capitolo 2: Cambiamenti Ormonali e Metabolici durante la Menopausa

Durante la menopausa si verificano significativi cambiamenti nel profilo ormonale delle donne. La principale caratteristica di questa transizione è la diminuzione della produzione di estrogeni e progesterone da parte degli ovari. Gli estrogeni, in particolare l'estradiolo, svolgono un ruolo cruciale nella regolazione di numerosi processi fisiologici nel corpo femminile, compreso il metabolismo. La diminuzione degli estrogeni può avere un impatto significativo sul metabolismo e sul fabbisogno di nutrienti.

In questo capitolo verranno esaminati i cambiamenti che si verificano durante la menopausa.

La menopausa è associata a cambiamenti coerenti con l'invecchiamento cardiovascolare. I fattori metabolici e clinici secondari alla menopausa, come la dislipidemia, la resistenza all'insulina, il rimodellamento corporeo e l'ipertensione arteriosa sistemica, contribuiscono ad accelerare il rischio di invecchiamento e malattie cardiovascolari. L'aumento del rischio cardiovascolare in menopausa deriva dagli effetti dei cambiamenti fisiologici sul sistema cardiovascolare che colpiscono i letti periferici, cardiaci e cerebrovascolari. (7) (8)

Esistono delle differenze tra uomini e donne riguardo all'incidenza delle malattie cardiovascolari (CVD); infatti le donne tipicamente hanno un rischio inferiore di CVD prima della menopausa rispetto agli uomini della stessa età. Le donne in premenopausa presentano una bassa prevalenza di malattia arteriosa coronarica (CAD), probabilmente grazie agli effetti protettivi degli estrogeni nelle donne.(9) (Figura 3)

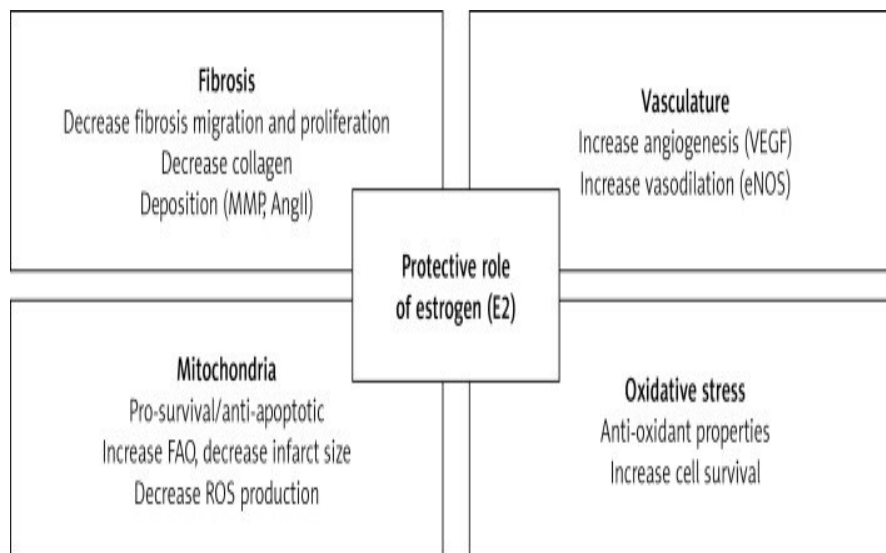


Figura 3. Il ruolo protettivo dell'estrogeno. Fonte: Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. *Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship?* Arch Med Sci AMS. 2023;19(2):458–66.

Tuttavia, dopo la menopausa, si osserva un notevole aumento della CAD, solitamente circa 10 anni dopo la menopausa.(10)

È improbabile che la menopausa da sola causi questo cambiamento, ma è più probabile che l'aumento di fattori di rischio avversi come dislipidemia, resistenza all'insulina, rimodellamento corporeo e ipertensione arteriosa dopo la menopausa contribuiscano ad accelerare il rischio di CAD e malattie cardiovascolari. Si ritiene che l'aumento del rischio di malattie cardiovascolari inizi durante il periodo di transizione della menopausa.

La figura sottostante (Figura 4) riassume i cambiamenti noti nella composizione corporea e nel rischio cardio metabolico che si verificano durante la transizione alla menopausa e nel postmenopausa.(11)

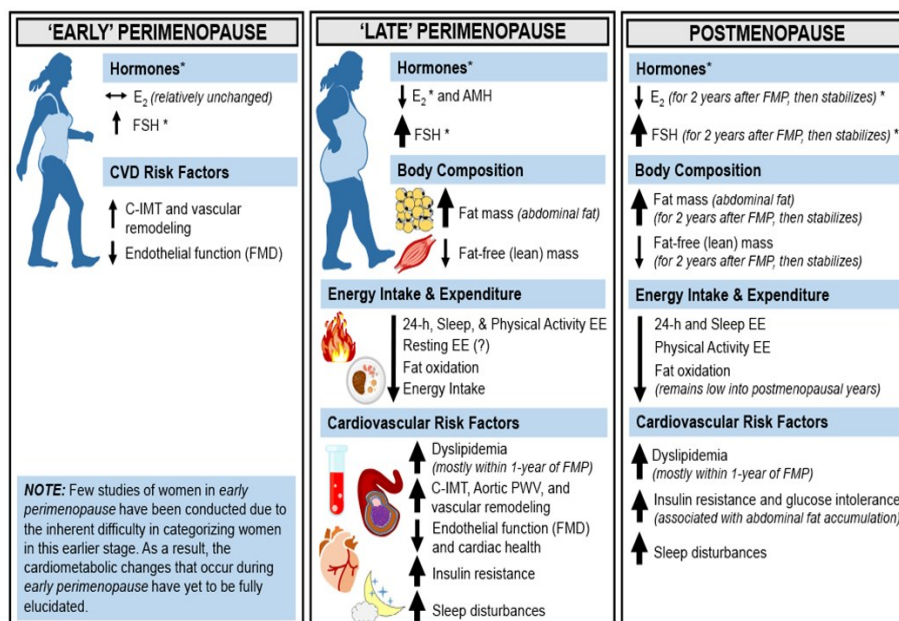


Figura 4. Composizione corporea e salute cardiometabolica nella transizione alla menopausa. Fonte: Marlatt KL et al. *Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition, Obesity (Silver Spring) (2022)*

2.1 Cambiamenti vascolari

L'invecchiamento vascolare è il processo progressivo di irrigidimento delle arterie e di diminuzione della capacità di dilatazione dei vasi sanguigni. Durante l'inizio della menopausa, si verifica un invecchiamento vascolare accelerato, che è differente dalla perdita graduale della funzione vascolare osservata durante l'invecchiamento cronologico. I marcatori dell'invecchiamento vascolare, come l'irrigidimento delle grandi arterie elastiche e la disfunzione endoteliale, precedono lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (CVD) e predicono in modo indipendente futuri eventi CV. (12)

Gli estrogeni svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento della normale funzione dell'endotelio (costituente della parete dei vasi). Questi ormoni contribuiscono all'aumento della produzione di ossido nitrico (NO) da parte delle cellule endoteliali, che si

diffonde poi alle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni, causandone il rilassamento. Questo processo è noto come vasodilatazione endotelio-dipendente (EDV). Una vasodilatazione endoteliale alterata è una caratteristica diagnostica della compromissione della funzione endoteliale.

Gli estrogeni aiutano a preservare la funzione endoteliale e il declino degli ormoni ovarici durante l'invecchiamento riproduttivo e la menopausa influisce negativamente sull'EDV in modo rapido. Gli estrogeni riducono la produzione di endotelina-1, una sostanza che provoca la vasocostrizione dei vasi arteriosi. Di conseguenza, durante la transizione verso la menopausa si verifica una diminuzione dell'EDV e un aumento della sintesi di endotelina-1, promuovendo la vasocostrizione arteriolare.

Studi hanno anche dimostrato che gli estrogeni hanno proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie. La mancanza di estrogeni aumenta lo stress ossidativo o l'infiammazione sistemica, portando a una diminuzione della funzione endoteliale.(7)

Possiamo quindi affermare che gli estrogeni hanno molteplici effetti positivi come l'aumento della produzione di NO, proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie, e la loro carenza durante la menopausa causa una disfunzione dell'endotelio vascolare.

La figura sotto (Figura 5) illustra la relazione tra funzione gonadica e invecchiamento vascolare nelle fasi della transizione menopausale. Il declino della funzione endoteliale accelera nelle donne in perimenopausa avanzata, in coincidenza con il calo delle concentrazioni medie di estradiolo (E2) e delle elevate concentrazioni di ormone follicolo-stimolante (FSH). (13)

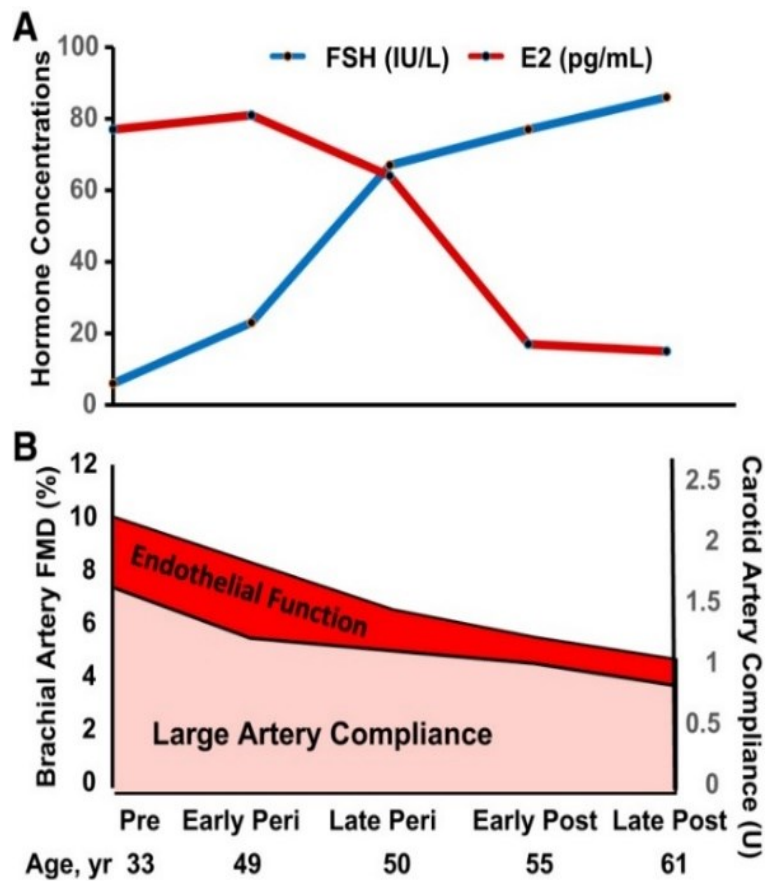


Figura 5. Funzione gonadica e invecchiamento vascolare nelle fasi della transizione menopausale. Fonte: Moreau KL. *Intersection between gonadal function and vascular aging in women. J Appl Physiol* (1985). 2018;125(6):1881-1887. doi:10.1152/jappphysiol.00117.2018

2.2 Cambiamenti nel profilo lipidico

Gli estrogeni, in particolare l'estradiolo (E2), hanno un impatto protettivo sul sistema cardiovascolare: sono infatti prodotti prevalentemente dalle ovaie utilizzando il colesterolo LDL come materia prima. I livelli circolanti di E2 scendono bruscamente e nelle donne in postmenopausa, il che significa che le donne trascorrono metà della loro vita in carenza di estrogeni.(14)

Studi hanno evidenziato che l'E2 è cruciale per la β -ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri. Di conseguenza, la riduzione di E2 seguita alla menopausa può compromettere l'efficienza nella regolazione dell'espressione genica necessaria per un corretto metabolismo energetico e il metabolismo degli acidi grassi o il catabolismo lipidico. (15)

Questo si riflette nelle variazioni dei livelli lipidici nelle donne in perimenopausa, con un incremento del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi.

Lo studio "Study of Women's Health Across the Nation" (SWAN) è un'indagine prospettica sulla transizione verso la menopausa in donne di diversi gruppi etnici, tra cui donne caucasiche e appartenenti a minoranze come afroamericane, ispaniche, giapponesi e cinesi, che non assumevano terapia ormonale. Questo studio ha fornito prove che la fase di transizione verso la menopausa è associata a cambiamenti sfavorevoli nei profili lipidici.

Lo studio ha dimostrato che, indipendentemente dall'età in cui si verifica, il colesterolo totale (TC), il colesterolo LDL e l'apolipoproteina B aumentano tutti attorno all'ultimo ciclo mestruale durante la transizione verso la menopausa. Questi cambiamenti sono correlati alla disfunzione endoteliale e contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi.

Inoltre, è stato osservato che l'aumento dei livelli di colesterolo LDL durante la fase di transizione verso la menopausa è associato alla formazione di placche carotidee dopo la menopausa.(7)

2.3 Cambiamenti nella composizione corporea

Gli estrogeni svolgono un ruolo significativo nell'accumulo e nella distribuzione del grasso corporeo. Durante la transizione verso la menopausa, si osservano cambiamenti nella composizione corporea, con un aumento relativo della massa grassa rispetto alla massa magra. Molte donne che attraversano la fase di transizione verso la menopausa e la menopausa stessa riferiscono un accumulo di grasso nella zona addominale (noto come distribuzione androide) e riscontrano difficoltà nel perdere peso, nonostante adottino uno stile di vita sano. Questi cambiamenti possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche nelle donne in periodo post-menopausale. (16) (17)

2.4 Stress ossidativo e invecchiamento

Lo stress ossidativo e l'invecchiamento sono strettamente correlati. L'eccessiva produzione di radicali liberi, come le specie reattive dell'ossigeno (ROS), insieme alla diminuzione dei livelli di antiossidanti, può contribuire allo sviluppo dell'aterosclerosi. Questo declino nell'equilibrio tra radicali liberi e antiossidanti, unito alla graduale diminuzione degli estrogeni nel sistema riproduttivo femminile, è fortemente associato a molte delle conseguenze della menopausa, tra cui malattie cardiache, disturbi vasomotori e problemi non cardiaci come l'osteoporosi. L'aumento dello stress ossidativo può innescare una risposta infiammatoria attraverso l'aumento di citochine infiammatorie e pro-ossidanti come il glutatione, il 4-idrossinenale e la

malonaldeide, contribuendo così a ulteriori patologie associate all'aumento dell'infiammazione.(7)

2.5 Sintomi vasomotori

Vampate di calore e sudorazione notturna, noti collettivamente come sintomi vasomotori (VMS), sono i classici sintomi della menopausa riscontrati da oltre il 70% delle donne. Per un terzo delle donne, i VMS sono frequenti o gravi. Nuovi studi indicano che le VMS frequenti o moderatamente gravi durano in media 7-10 anni e, per molte donne, molto più a lungo.(10)

La fisiologia dei VMS non è completamente compresa, ma sembra rappresentare un complesso di interazione tra sistemi fisiologici centrali e periferici. Le variazioni ormonali, come la diminuzione dell'estradiolo e l'incremento dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), sono fattori rilevanti nella comparsa dei VMS. Tuttavia, poiché non tutte le donne con cambiamenti ormonali simili sperimentano i VMS, è evidente che altri sistemi fisiologici giocano un ruolo significativo. Secondo alcuni modelli termoregolatori i VMS rappresentano un tentativo del corpo di dissipare il calore in una situazione di termoregolazione alterata. Altri studi hanno evidenziato alterazioni nel sistema nervoso autonomo durante i VMS, con un aumento del controllo simpatico o una diminuzione del controllo parasimpatico sulla frequenza cardiaca durante l'insorgenza dei VMS.

2.6 Osteoporosi

L'osteoporosi postmenopausale è una condizione clinica frequente che colpisce quasi 1 donna su 3. La carenza di estrogeni porta a una rapida perdita ossea che raggiunge il massimo entro i primi 2-3 anni dopo la transizione alla menopausa. (18) Altri importanti fattori di rischio per l'osteoporosi postmenopausale comprendono l'età avanzata, la genetica, il fumo, la magrezza e molte malattie e farmaci che compromettono la salute delle ossa.(19)

Gli estrogeni agiscono sugli osteoclasti, gli osteoblasti e gli osteociti impedendo il riassorbimento osseo e diminuendo numero e funzione degli osteoclasti attraverso diversi meccanismi. (Figura 6) (20)

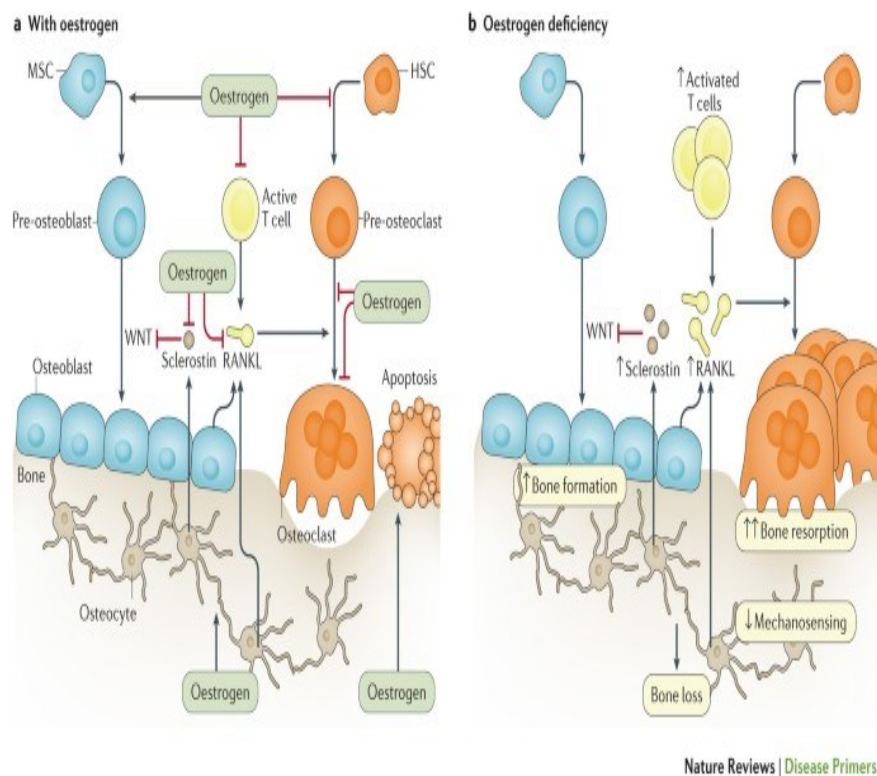


Figura 6. Ruolo degli estrogeni nel rimodellamento osseo. Fonte: Eastell R, et al. Postmenopausal osteoporosis. Nat Rev Dis Primers 2, 16069 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>

La carenza di estrogeni porta a una minore attività degli osteoblasti ed è evidenziata da una produzione ridotta della matrice ossea. Questo fenomeno è stato dimostrato dallo spessore medio della parete ossea nelle analisi istologiche.(21)

Durante la menopausa la diminuzione della massa ossea corticale causata del riassorbimento operato dagli osteoclasti stimola una compensazione nella formazione ossea sulla superficie esterna periostale. Questo porta a un ingrandimento del diametro esterno di ossa lunghe quali il radio e il collo del femore. La larghezza del collo femorale cresce mediamente dello 0,4% all'anno durante la menopausa, il che però non basta a bilanciare il calo della densità minerale ossea. Questo aumento compensativo del diametro esterno delle ossa corticale lunghe durante la menopausa rende le ossa più suscettibili al danneggiamento a causa dell'instabilità.(21)

La terapia ormonale sostitutiva svolge un ruolo fondamentale nel mitigare i sintomi menopausali e può essere considerata un'opzione vantaggiosa per il mantenimento della salute ossea per molte donne in menopausa se iniziata durante o subito dopo la menopausa, prima dei 60 anni, quando non sono indicati altri trattamenti specifici per l'osso. La valutazione dei rischi deve essere personalizzata, considerando il rischio individuale di cancro al seno, eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e tromboembolici, nonché il rischio di fratture. Questa valutazione deve essere condotta considerando i sintomi menopausali e attraverso una discussione approfondita con la paziente per comprendere appieno il bilancio tra rischi e benefici.(22)

2.7 Sintomi vaginali

Le fluttuazioni e la diminuzione degli estrogeni durante e dopo la transizione menopausale influiscono notevolmente sui tessuti urogenitali, rendendoli più delicati e suscettibili a sintomi dolorosi. Studi condotti su larga scala hanno dimostrato che tra il 27% e il 60% delle donne sperimenta secchezza vaginale o dolore durante i rapporti sessuali associati alla menopausa.(23)

2.8 Insonnia

Con l'avanzare dell'età, la qualità del sonno tende a peggiorare, e la menopausa complica ulteriormente questa situazione. Le donne in fase di transizione menopausale riportano un aumento dei disturbi del sonno, che si verificano circa il doppio delle volte rispetto agli uomini.(23) Le anomalie del sonno in menopausa sono probabilmente associate a cambiamenti generali collegati alla perdita degli effetti estrogenici sulla regolazione neuronale del metabolismo energetico, ma si attendono ulteriori studi per avere più chiarezza al riguardo. (24)

2.9 Disturbi dell'umore

La perimenopausa è una fase in cui le donne sono particolarmente vulnerabili allo sviluppo di sintomi depressivi e presentano una gravità dei sintomi più elevata rispetto alla premenopausa. (25)

Anche le donne che non hanno mai sofferto di depressione presentano un rischio da 2 a 4 volte maggiore di attraversare un episodio depressivo in questo periodo. Ci sono vari fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare depressione, tra cui scarsa qualità del sonno, stress, disoccupazione, un indice di massa corporea alto, il fumo e appartenere a certe etnie (per esempio, gli afroamericani hanno un rischio doppio).

Inoltre, è stato evidenziato che cambiamenti nei livelli di estradiolo, un aumento dei livelli di FSH, la menopausa indotta chirurgicamente, le vampate di calore e una storia di sindrome premestruale possono influire sul rischio di depressione.(23)

Capitolo 3: Micronutrienti nella salute cardiovascolare in menopausa

Come evidenziato nel precedente capitolo, la menopausa è un periodo in cui la salute cardiovascolare della donna può peggiorare a causa di cambiamenti ormonali e metabolici. Lo scopo di questo capitolo è capire quali micronutrienti possono aiutare la salute in questo aspetto.

3.1 Dieta mediterranea e salute cardiovascolare

L'alimentazione è un fattore cruciale per la salute. Le raccomandazioni delle società scientifiche consigliano l'aderenza a una dieta mediterranea per ridurre il rischio di malattie croniche gravi e migliorare il benessere complessivo. Essa implica:

- privilegiare le proteine di origine vegetale, noci, pesce o fonti alternative di omega-3;
- prediligere grassi insaturi di origine vegetale;
- consumare carboidrati principalmente da cereali integrali;
- integrare la dieta con almeno cinque porzioni giornaliere di frutta e verdura;
- moderare l'assunzione di latticini.

La dieta mediterranea è caratterizzata da una vasta varietà di alimenti vegetali, come verdure, frutta, legumi, noci e cereali integrali, e dall'uso dell'olio extravergine di oliva come principale fonte di grassi. Questa dieta fornisce basse quantità di grassi saturi a favore di grassi insaturi e molti composti bioattivi con attività antinfiammatorie e antiossidanti (acidi grassi omega 3, polifenoli, vitamine, minerali e sostanze fitochimiche).(26) (27). (Figura 7) (28)

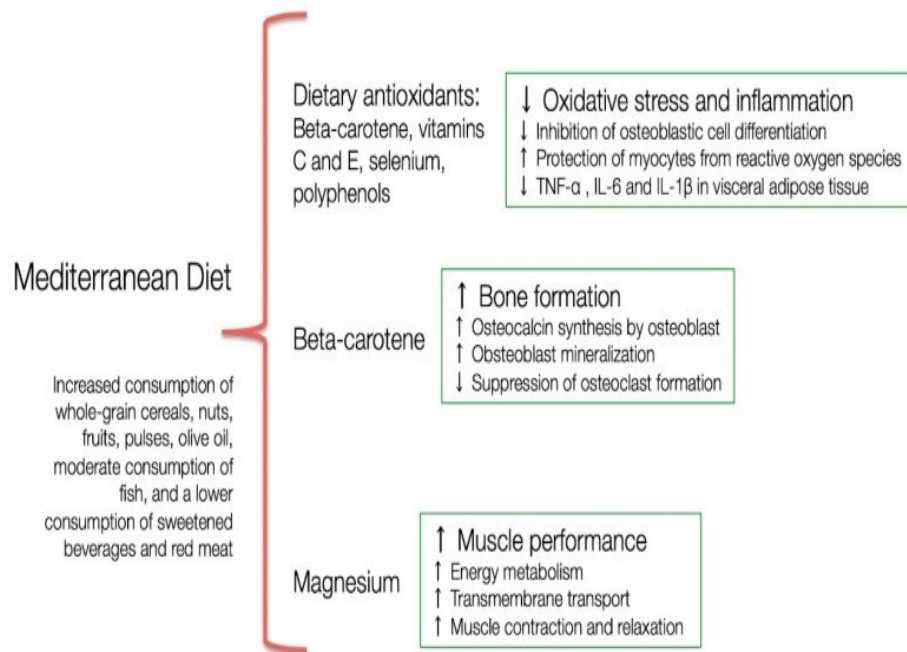


Figura 7. Potenziali benefici della dieta mediterranea sulla composizione corporea nelle donne in postmenopausa. Fonte: *Silva T.R. et al. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. Nutrients 2021, 13, 2149.*

Questo regime alimentare è stato anche associato a una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, inclusa la patologia coronarica, e alla riduzione della mortalità per cause cardiovascolari in varie coorti femminili.

Diversi meccanismi sottendono il collegamento tra l'aderenza alla dieta mediterranea tradizionale e la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (CVD). Questi includono la diminuzione dell'infiammazione cronica di basso grado, un incremento dei livelli plasmatici di adiponectina (una proteina con proprietà antinfiammatorie e antiaterogene), il miglioramento delle funzioni dell'endotelio vascolare, la riduzione dello stress ossidativo, e livelli più bassi di lipoproteine a bassa densità (LDL). La dieta mediterranea favorisce inoltre un miglioramento della funzionalità delle lipoproteine ad alta densità (HDL), aumentando la loro capacità di trasportare il colesterolo fuori dalle cellule nonché le loro proprietà antiossidanti e

antinfiammatorie. Si osservano anche effetti vasoprotettivi, tra cui un aumento della sintesi di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali.(29)

La figura Figura 8 illustra il collegamento tra il consumo di un alimento e il conseguente rischio di aterosclerosi nel tempo. Il rosso indica un rischio elevato, il colore giallo uno moderato e il verde uno basso.(30)

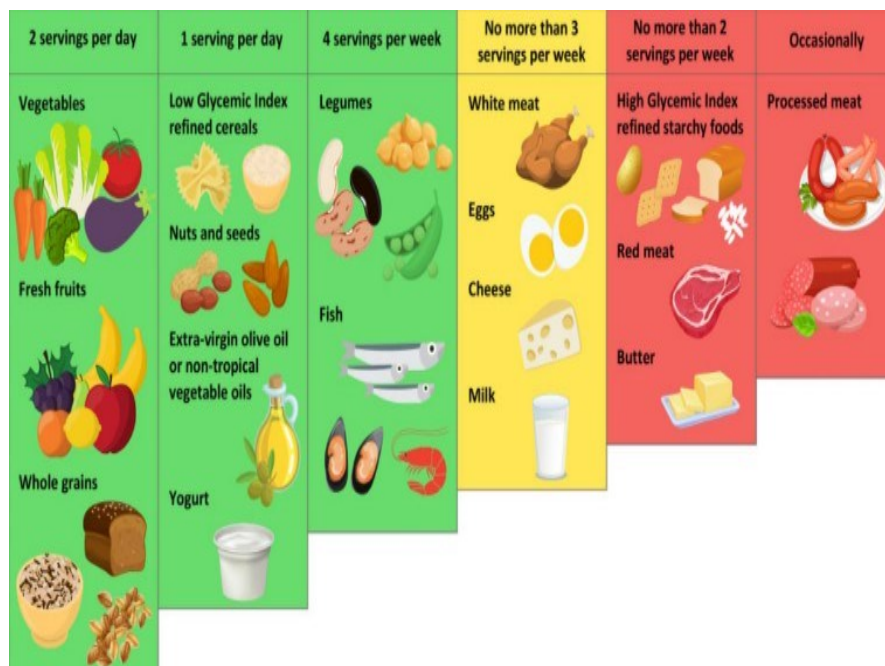


Figura 8. Rischio di aterosclerosi per alimento. Fonte: *Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2022 Mar 25;118(5):1188–204.*

3.2 Gli antiossidanti chiave in menopausa

Lo stress ossidativo gioca un ruolo chiave nel processo di invecchiamento ed è causato dall'eccessiva produzione di radicali liberi (come le specie reattive dell'ossigeno, ROS). Normalmente, gli antiossidanti riescono a neutralizzare i ROS, contribuendo così a mitigare l'impatto dello stress ossidativo. Tuttavia, con il progredire dell'età, si verifica una riduzione dei livelli di antiossidanti, rendendo il corpo più vulnerabile a diverse malattie correlate all'età. Questa diminuzione, insieme alla graduale perdita di estrogeni nel sistema riproduttivo femminile, è fortemente collegata a varie condizioni associate alla menopausa, tra cui malattie cardiache, disturbi vasomotori e osteoporosi.

L'assunzione di cibi ricchi di antiossidanti può rivelarsi un supporto significativo alla terapia farmacologica per le donne in postmenopausa. In particolare, coloro che non riescono a tollerare gli effetti collaterali della terapia ormonale sostitutiva (MHT) o che presentano un rischio elevato di sviluppare un cancro al seno dipendente dagli estrogeni possono beneficiare degli antiossidanti presenti negli alimenti per gestire i sintomi della menopausa. L'integrazione con antiossidanti può non solo migliorare la qualità della vita delle donne in questa fase, esposte a livelli elevati di stress ossidativo, ma può anche compensare altri fattori di rischio legati allo stile di vita, come il fumo, lo stress, l'abuso di alcol e una dieta non equilibrata. Tra gli antiossidanti più efficaci per le donne in perimenopausa e postmenopausa si annoverano: la vitamina C, la vitamina E e i fitoestrogeni.(31)

Le vitamine C (acido ascorbico) ed E (α -tocoferolo), ricche di proprietà antiossidanti, sono fondamentali nel contrastare i disturbi legati alla diminuzione degli estrogeni dovuta all'età. Eliminando i radicali liberi e riducendo lo stress ossidativo, queste vitamine contribuiscono a mantenere un equilibrio redox ottimale nel corpo.

Ricerche hanno evidenziato che le donne in postmenopausa che non includono queste vitamine nella loro dieta presentano livelli più alti di malonaldeide, un marcatore dello stress ossidativo, e livelli inferiori di enzimi antiossidanti come la catalasi e la superossido dismutasi. Inoltre, l'assunzione di vitamina C ed E è collegata a una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, grazie alla loro capacità di inibire la sintesi e l'ossidazione del colesterolo LDL.(32)

3.2.1 Vitamina C

La vitamina C o acido ascorbico è una vitamina idrosolubile derivata dal metabolismo del glucosio. Questa vitamina agisce come un agente riduttore, protegge il corpo dai danni causati dai radicali liberi (Figura 9)(33) ed è necessaria per la sintesi delle fibre di collagene che avviene attraverso l'idrossilazione di prolina e lisina.(34)

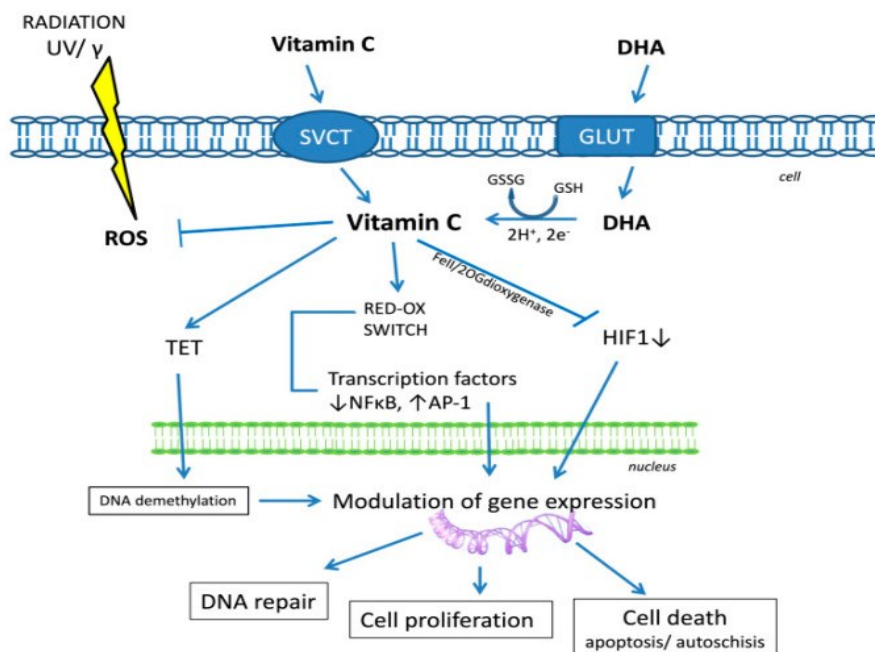


Figura 9. Funzione biologica della vitamina C. Fonte: *Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. Nutrients. 2020 May 21;12(5):1501.*

Una meta-analisi dei dati di 9 studi di coorte ha mostrato che l'integrazione di vitamina C a dosi superiori a 700 mg/die è associata ad una riduzione del 25% del rischio di malattia coronarica. (35) Inoltre, uno studio di sei anni condotto da Salonen et al. ha dimostrato che la supplementazione di vitamina C è associata a una significativa regressione delle lesioni aterosclerotiche nei partecipanti con una bassa concentrazione plasmatica di vitamina C al basale.(36)

Tuttavia, questi risultati promettenti non sono stati confermati da studi randomizzati, e solo un numero limitato di ricerche ha esplorato l'effetto dell'integrazione di vitamina C sul sistema cardiovascolare come unico intervento.

Nel complesso, questi risultati supportano l'idea che la vitamina C possa essere un utile intervento nutrizionale per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari. (37)

3.2.2 *Vitamina E*

La vitamina E gioca un ruolo cruciale nell'impedire la perossidazione lipidica, un processo che può causare danni alle membrane cellulari, alle proteine e al DNA. Il termine "vitamina E" non si riferisce solo alle 8 isoforme naturali conosciute per le loro attività biologiche, ma comprende anche una varietà di composti correlati come i tocoferoli, gli acidi tocoferolici, il tocoferolo fosfato e gli esteri di tocoferolo, collettivamente noti come tococromanoli.

Oltre alla loro ben nota capacità antiossidante, alcune forme dei tococromanoli hanno un ruolo cruciale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari grazie ai loro effetti significativi sulla regolazione dei segnali cellulari e sull'espressione dei geni. La vitamina E, in particolare, offre protezione ai globuli rossi

prevenendo l'emolisi che può essere causata dai radicali liberi e gioca un ruolo vitale nella respirazione delle cellule stabilizzando il coenzima Q. Questa vitamina è essenziale per una varietà di processi biologici, inclusa la conservazione della creatina nei muscoli scheletrici, l'assorbimento efficace di aminoacidi e lipidi dalle cellule intestinali, e la prevenzione dell'ossidazione della vitamina A e dei caroteni. Inoltre, la vitamina E tutela il fegato dai danni indotti dai radicali liberi e contribuisce a prevenire l'aterosclerosi. Lo fa impedendo l'ossidazione delle LDL (lipoproteine a bassa densità), supportando così la salute del cuore. Questo rende la vitamina E un elemento fondamentale per il benessere cardiovascolare e generale.(38) (39) (40)

Disponiamo dunque di prove concrete che indicano come i metaboliti della vitamina E abbiano un ruolo cruciale nell'influenzare processi biologici chiave, legati strettamente alle malattie cardiovascolari (CVD). Gli studi hanno dimostrato che vari fattori, tra cui la selezione dei partecipanti, le condizioni di salute preesistenti, i tempi di intervento e le variazioni genetiche individuali, possono influenzare quanto efficacemente la vitamina E possa combattere le CVD. Di conseguenza, è importante che le dosi di vitamina E, assunte attraverso la dieta o supplementi, siano adeguatamente personalizzate. Tenendo conto di questi fattori si potrà massimizzare il potenziale terapeutico della vitamina E all'interno di strategie di trattamento personalizzate. (41)

In generale, si può dire che un'assunzione più elevata di alimenti e/o livelli più alti nel sangue di vitamina C, carotenoidi e α -tocoferolo (presenti principalmente in presenti in frutta fresca/secca e verdura) siano collegati a una minore probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari, neoplasie e mortalità precoce. Queste relazioni probabilmente non derivano dagli antiossidanti singolarmente, ma dalla sinergia di vari componenti benefici presenti nella frutta e nella verdura.(42) (43)

Tuttavia, è importante notare che dosi eccessive di queste vitamine possono avere effetti nocivi. Ad esempio, dosi elevate di vitamina C (oltre 2.000 mg al giorno) possono causare disturbi gastrointestinali, come diarrea e crampi, oltre a nausea, vomito e calcoli renali. Analogamente, un consumo eccessivo di vitamina E (oltre 1.000 mg al giorno) può aumentare il rischio di sanguinamento a causa del suo effetto anticoagulante e potrebbe anche incrementare il rischio di difetti alla nascita. Pertanto, è cruciale utilizzare dosaggi adeguati di vitamina C ed E per mitigare gli effetti avversi della menopausa, evitando contemporaneamente potenziali rischi per la salute.(32)

3.2.3 Polifenoli

Gli studi osservazionali suggeriscono che i polifenoli possono offrire una protezione contro le malattie cardiovascolari. Anche se mancano studi clinici diretti che esaminino l'effetto dei polifenoli sull'incidenza o sulla mortalità causata da queste malattie, sono stati proposti diversi meccanismi attraverso cui potrebbero agire beneficamente, e questi meccanismi sono stati esplorati in ricerche cliniche. I polifenoli sono tra gli antiossidanti più potenti grazie alla loro struttura, capaci di difendere il corpo dalle lesioni ossidative che colpiscono importanti molecole come lipidi, lipoproteine e DNA. Inoltre, il consumo di polifenoli, sia a breve che a lungo termine, è stato associato al miglioramento della funzione endoteliale, con benefici sia in individui sani che in pazienti con malattie coronariche. Relativamente agli effetti sulla lipemia, sono state rilevate significative riduzioni dei livelli di LDL, apo B, lipoproteina (a), nonché incrementi di HDL e apo A1 a seguito del consumo di alimenti ricchi di polifenoli o dei loro estratti, come nel caso di tè, cacao e proteine della soia. (44)

(45)

Gli isoflavoni di soia, potenti fitoestrogeni, sono una fonte primaria di isoflavoni nella dieta umana. Recenti ricerche hanno mostrato una relazione inversa tra il consumo di soia e i rischi legati alla salute cardiovascolare, come ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia. Inoltre, uno studio osservazionale ha evidenziato che vi è una connessione inversa tra l'ingestione di isoflavoni di soia e l'incremento della rigidità delle arterie. Quest'ultimo è un fattore che può indicare il rischio di futuri problemi cardiovascolari, l'insorgenza di demenza e un aumento della mortalità per tutte le cause, al di là dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare.(46)

3.2.4 Carotenoidi

Oltre a essere precursori della vitamina A (retinolo), che fornisce al nostro corpo capacità antiossidanti, i carotenoidi sono protettivi in relazione a molte patologie grazie alla loro capacità di neutralizzare i radicali liberi.

L'integrazione alimentare con carotenoidi porta ad un aumento dei carotenoidi plasmatici, una diminuzione della dislipidemia aterogenica e un miglioramento dei biomarcatori dello stress ossidativo e dell'infiammazione, che indica una riduzione del rischio cardiometabolico nelle donne in menopausa. (47)

3.3 Omega-3

Gli acidi grassi Omega 3, principalmente rappresentati dall'acido eicosapentaenoico (EPA) di origine marina e dall'acido docosaesaenoico (DHA), si trovano soprattutto in oli di pesce e frutti di mare. (Figura 10) (48)

Tra i pesci maggiormente ricchi di Omega 3 figurano specie grasse come il tonno bianco, il tonno, le sardine, il salmone, lo

sgombro e le aringhe. L'acido alfa-linolenico, l'Omega 3 di origine vegetale, può essere convertito in EPA e DHA. (49)

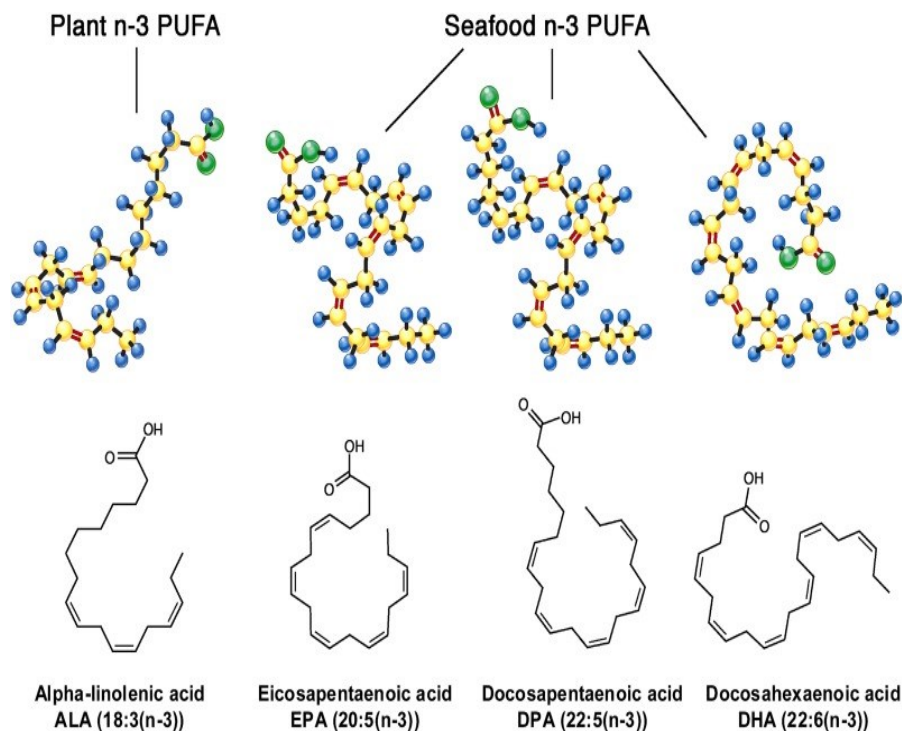


Figura 10. I principali PUFA (n-3) includono ALA, EPA, DPA e acido docosaesaenoico (DHA). Fonte: *Mozaffarian D et al. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? J Nutr. 2012 Mar;142(3):614S-625S*

Le ricerche scientifiche evidenziano sempre più i benefici degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) nella prevenzione e gestione delle malattie cardiovascolari. Tali benefici, derivanti da EPA e DHA, sono sostenuti dall'identificazione di numerosi meccanismi per cui questi acidi grassi esercitano un'influenza positiva sui vari fattori di rischio cardiovascolare, quali i lipidi nel sangue, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e la sua variabilità, l'aggregazione piastrinica, la funzione endoteliale e l'infiammazione.(50)

In particolare, gli Omega-3 sono noti per le loro proprietà cardioprotettive, dovute alla loro capacità di ridurre l'aggregazione piastrinica e l'infiammazione. Ricerche recenti che indagano l'effetto degli Omega-3 sull'emostasi si focalizzano in gran parte sulle piastrine e sulle cellule endoteliali. Queste ultime

svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, secondo la teoria cellulare dell'emostasi. Si ritiene che l'influenza degli Omega-3 nell'inibire l'attività procoagulante di questi tipi cellulari sia uno dei meccanismi chiave attraverso cui offrono cardioprotezione.(51)

In Figura 11 sono riassunti i potenziali vantaggi per la salute cardiovascolare nell'assunzione di acidi grassi Omega-3.

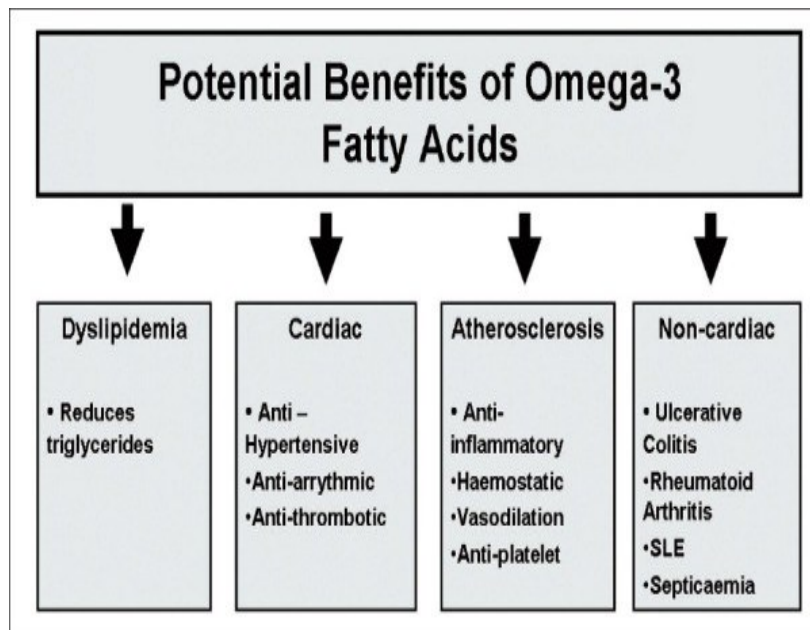


Figura 11. Benefici cardiaci e non cardiaci degli acidi grassi omega-3. Fonte: Peter S, Chopra S, Jacob JJ. *A fish a day, keeps the cardiologist away! - A review of the effect of omega-3 fatty acids in the cardiovascular system. Indian J Endocrinol Metab.* 2013 May;17(3):422-9. doi: 10.4103/2230-8210.111630.

L'integrazione con acidi grassi ω -3 fornisce quindi, attraverso l'attenuazione della reattività piastrinica e la minimizzazione del rischio di trombosi, una protezione cardiovascolare a lungo termine per le donne in postmenopausa.(52)

3.4 Magnesio

Il magnesio ($Mg(2+)$) è uno ione che svolge un ruolo importante nel mantenimento della salute dell'organismo. Essendo il secondo catione intracellulare più abbondante dopo il potassio, è coinvolto in centinaia di reazioni enzimatiche, in particolare nel metabolismo energetico e nella sintesi proteica. (53)

Recenti meta-analisi hanno mostrato che le carenze di magnesio possono portare a un marcato aumento del rischio di malattie cardiovascolari e di patologie delle coronarie. Inoltre, si è scoperto che tanto i livelli di magnesio presenti nel siero quanto quelli assunti attraverso la dieta sono associati al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e coronariche. Questo suggerisce che un apporto maggiore di questo minerale potrebbe portare benefici alla salute delle persone affette da queste condizioni.

È fondamentale sottolineare che il magnesio può migliorare il tono vascolare e la funzionalità dell'endotelio, riducendo al contempo l'aggregazione piastrinica e il rischio di ictus. Questi effetti, risultanti da un'adeguata assunzione di magnesio nella dieta, possono contribuire a una diminuzione fino al 22% del rischio di malattie coronariche. (54)

3.5 Potassio

Il potassio è uno dei minerali maggiormente presenti nelle cellule del corpo umano. Presenta funzioni metabolico-energetiche, mantiene l'equilibrio osmotico all'interno delle cellule e insieme al sodio controlla il corretto funzionamento dei muscoli e il ritmo del cuore.

Si è osservato che un basso apporto di potassio alimentare è associato a condizioni cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa e ictus ischemico. Tuttavia, i meccanismi esatti che

sottostanno a queste correlazioni non sono ancora del tutto compresi.(55)

L'aggiunta di potassio alla dieta può mitigare gli effetti negativi di un elevato consumo di sale, contribuendo alla diminuzione della pressione arteriosa, alla riduzione dell'incidenza degli ictus e al calo del rischio di patologie cardiovascolari. Pertanto, limitare moderatamente il sale nella dieta e incrementare l'assunzione di potassio rappresenta un approccio efficace e globale per la prevenzione e la gestione dell'ipertensione, oltre a ridurre il tasso di morbilità e mortalità legato a malattie del cuore. (56)

3.6 Vitamina K2

La vitamina K è una vitamina liposolubile e si presenta in due varianti principali: il fillochinone (vitamina K1) e il menachinone (vitamina K2), con il fillochinone riconosciuto come la forma predominante nelle diete occidentali. Le principali fonti alimentari di fillochinone sono verdure a foglia verde e alcuni oli vegetali.(57)

La vitamina K2 gioca un ruolo cruciale nel mantenimento della salute cardiovascolare, influenzando l'omeostasi del calcio nel corpo. I suoi benefici per il sistema cardiovascolare derivano dall'attivazione di una proteina specifica che contrasta la calcificazione, nota come proteina Gla della matrice. Quando questa proteina è in forma inattiva si osserva la presenza di vari indicatori di problemi cardiovascolari, inclusi l'aumento della rigidità delle arterie, la calcificazione dei vasi sanguigni e delle valvole, la resistenza all'insulina e segnali di insufficienza cardiaca; tutti fattori che possono portare a un incremento della mortalità legata a malattie del cuore. L'uso di integratori di vitamina K2 è stato significativamente collegato a risultati

positivi per la salute cardiovascolare, grazie alla sua capacità di mitigare la calcificazione sistemica e la rigidità arteriosa.(58)

3.7 Selenio

Il selenio è un micronutriente essenziale per la salute umana, con un ruolo importante nello sviluppo e nella funzione del sistema cardiovascolare. Si assume attraverso la dieta, con alimenti come cereali, pesce, carne e, in modo particolare, i frutti di mare, che sono una fonte ricca di selenio. La concentrazione di selenio negli alimenti dipende molto dal contenuto nel suolo di coltivazione.(59)

Una volta ingerito, il selenio è metabolizzato dal fegato e diventa parte delle selenoproteine, note per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Queste proteine sono cruciali per l'attivazione delle cellule immunitarie, sostenendo così il sistema immunitario. (60)

In particolare, la selenoproteina P, responsabile del trasporto del selenio nei tessuti, gioca un ruolo essenziale nel gestire le specie reattive dell'ossigeno a livello cellulare. Queste molecole sono vitali per la regolazione della crescita cellulare, il corretto piegamento delle proteine e la funzionalità dei mitocondri. Tuttavia, un loro eccesso può provocare danno cellulare e reazioni infiammatorie. Studi sperimentali indicano che le selenoproteine possono avere un ruolo nel contrastare le malattie cardiovascolari, mitigando gli effetti dannosi delle specie reattive dell'ossigeno.(60)

3.8 Vitamina D

La maggior parte della vitamina D viene prodotta nella pelle umana tramite una reazione chimica attivata dall'esposizione alla luce solare. Si può anche assumere in piccole quantità attraverso

l'alimentazione, in particolare da alimenti come i pesci grassi, l'olio di fegato di pesce e i funghi. (61)

Oltre a beneficiare il sistema muscolo-scheletrico, la vitamina D è cruciale anche per la salute cardiovascolare. Agisce modulando le risposte immunitarie e infiammatorie, migliorando la funzionalità dei vasi sanguigni, regolando la produzione di renina e il mantenimento della matrice extracellulare, e controllando la proliferazione e la migrazione delle cellule.(62)

La carenza di vitamina D è associata a problemi cardiaci, soprattutto in persone con fattori di rischio come alta pressione, diabete di tipo 2 e obesità, che tendono ad aumentare durante la menopausa. Inoltre, è stata rilevata una prevalenza maggiore di questa carenza nei pazienti diabetici di tipo 1 rispetto agli individui sani. Di fronte a questi dati, si sta esplorando il possibile impatto positivo dell'integrazione di vitamina D sulla salute, dato il suo potenziale ruolo nello sviluppo di malattie croniche, inclusi disturbi cardiovascolari e intolleranza al glucosio. Tuttavia, nonostante le prove in aumento, l'efficacia degli integratori di vitamina D in persone a rischio o affette da malattie cardiovascolari rimane oggetto di dibattito. (63,64) (65)

Capitolo 4: Impatto dei micronutrienti sulla salute scheletrica in menopausa

Come già accennato nel Capitolo 2, in menopausa osserviamo un aumento della fragilità ossea e quindi dell'osteoporosi causata dalla diminuzione dei livelli di estrogeni. La fragilità ossea causata dall'osteoporosi spesso provoca fratture e le fratture osteoporotiche sono una causa significativa di morbilità e mortalità nelle donne in menopausa. Quindi, il controllo dell'osteoporosi è fondamentale per prevenire tali lesioni.(66)

L'osteoporosi è una patologia influenzata da molteplici fattori, tra cui la genetica, le funzioni endocrine, l'attività fisica e l'alimentazione. Sono di particolare considerazione micronutrienti come calcio, vitamina D, zinco, magnesio e vari altri.(67)

4.1 Calcio, vitamina D e salute ossea

La vitamina D facilita l'assorbimento del calcio nell'intestino e contribuisce a mantenere livelli adeguati di calcio nel sangue, essenziali per la corretta mineralizzazione delle ossa. Questa vitamina è fondamentale sia per la crescita delle ossa sia per il loro rinnovamento attraverso l'attività di osteoblasti e osteoclasti. E' stato dimostrato da meta-analisi che un adeguato apporto di calcio in presenza di un adeguato apporto di vitamina D previene la perdita ossea e riduce il rischio di fratture nelle donne in peri e postmenopausa. Di conseguenza, il calcio e la vitamina D agiscono in modo complementare per influenzare la salute ossea.(68) (69)

L'integrazione di calcio non arresta completamente la perdita ossea postmenopausale ma ne rallenta il tasso di declino dal 30 al 50%.(70)

Studi clinici hanno analizzato l'impatto della supplementazione di calcio sulla densità ossea di donne in postmenopausa, esaminando almeno un sito scheletrico. L'obiettivo era capire come il calcio potesse influenzare l'efficacia degli estrogeni e della calcitonina nel modificare la densità ossea. Dai risultati emerge che un alto apporto di calcio potenzia i benefici degli estrogeni su tutta la struttura ossea e sembra anche incrementare l'efficacia della calcitonina nella colonna vertebrale. (71)

Si consiglia di incoraggiare l'assunzione di prodotti lattiero-caseari ricchi di lattosio, quali latte e derivati, per favorire l'assorbimento del calcio. Questo può contribuire a incrementare la densità minerale delle ossa e a diminuire il rischio di fratture nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi.(72)

Per la maggior parte delle donne sono necessari almeno 1.200 mg/giorno di calcio; livelli superiori a 2.500 mg/giorno non sono raccomandati. Per garantire un adeguato assorbimento del calcio, si raccomanda un apporto giornaliero di 400-600 UI di vitamina D, sia attraverso l'esposizione al sole che attraverso la dieta o l'integrazione.(73)

4.2 Magnesio e salute ossea

Il magnesio (Mg) è un minerale indispensabile che presenta caratteristiche chimiche paragonabili a quelle del calcio (Ca), ed è riconosciuto come un elemento cruciale per il benessere delle ossa.

La mancanza di magnesio gioca un ruolo nell'osteoporosi, sia influenzando direttamente la formazione dei cristalli e le cellule ossee, sia indirettamente, attraverso effetti sulla secrezione e l'azione dell'ormone paratiroideo e promuovendo un'inflammatione lieve. Pertanto, assicurare un equilibrio adeguato del magnesio è un'azione efficace per mantenere la salute delle ossa.(74)

Meta-analisi hanno evidenziato che le donne in postmenopausa con osteoporosi hanno livelli sierici di magnesio significativamente inferiori.(75) (76) Inoltre, è stato osservato che l'integrazione di magnesio contribuisce a diminuire la perdita ossea nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi. (77)

4.3 Zinco e salute ossea

Lo zinco è un elemento traccia fondamentale per l'attività di vari enzimi critici negli osteoblasti, che sono indispensabili per la produzione di collagene e altri componenti. (78)

Una ricerca in Iran ha rivelato che i livelli medi di zinco nel sangue dei pazienti con fratture ossee erano nettamente inferiori rispetto ai valori normali, e che il supplemento di zinco ha portato a un incremento significativo dei livelli di zinco, migliorando la formazione del tessuto osseo nuovo. Relea e altri hanno osservato che nelle donne con osteoporosi l'escrezione di zinco attraverso l'urina è più elevata rispetto a quelle senza osteoporosi. (79) (80)

Gli studi indicano che un consumo di zinco inferiore a 3 mg al giorno può aumentare il rischio di fratture e contribuire allo sviluppo di osteopenia e osteoporosi. L'assunzione supplementare di zinco, nella quantità di 40-50 mg al giorno, potrebbe apportare benefici significativi per la salute ossea, migliorando la densità minerale ossea e accelerando il processo di guarigione delle fratture. Questi effetti positivi sono particolarmente evidenti quando l'apporto di zinco dalla dieta è insufficiente.(81)

4.4 Vitamine e salute ossea

4.4.1 Vitamina E

Ci sono sempre più elementi che suggeriscono l'infiammazione come uno dei possibili fattori scatenanti dell'osteoporosi. La vitamina E, noto antiossidante, può contrastare l'azione dei radicali liberi e quindi ridurre la produzione di citochine infiammatorie, che sono implicate nello sviluppo dell'osteoporosi. Inoltre, è stato osservato che la vitamina E può inibire l'attività della COX-2, un enzima che gioca un ruolo nelle reazioni infiammatorie. Tra i due tipi di vitamina E analizzati, il tocotrienolo ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al tocoferolo nell'inibire le citochine responsabili del riassorbimento osseo. (82) (83)

Uno studio su 232 donne spagnole in postmenopausa ha collegato l'alto consumo di vitamina E a una maggiore densità ossea, suggerendo benefici significativi per la salute delle ossa in questa popolazione.(84)

4.4.2 Vitamina K

Oltre ad avere un ruolo cruciale nella coagulazione del sangue, la vitamina K è fondamentale per la mineralizzazione delle ossa e della cartilagine. Studi osservazionali indicano che un'assunzione bassa di vitamina K può essere legata a un rischio maggiore di fratture e artrosi negli anziani. Tuttavia, gli studi randomizzati sull'integrazione di vitamina K in popolazioni caucasiche non hanno finora evidenziato miglioramenti significativi nella densità minerale ossea nei principali siti ossei. Pertanto, al momento non esistono prove sufficienti per consigliare l'uso di integratori di vitamina K nella prevenzione della perdita di tessuto osseo, delle fratture o dell'osteoartrite nelle donne in postmenopausa. (85)

Altri studi indicano che l'assunzione giornaliera di 5 mg di vitamina K1 potrebbe diminuire il rischio di fratture e tumori nelle donne in postmenopausa affette da osteopenia. (86)

Tuttavia, prima di poter raccomandare l'uso di supplementi di vitamina K1 ad alte dosi a scopo preventivo su larga scala, è necessario realizzare ulteriori studi randomizzati controllati per confermare questi effetti.

4.4.3 Vitamine gruppo B

Le vitamine del complesso B, come la tiamina, il folato (vitamina B9) e la cobalamina (vitamina B12), possono influenzare la salute delle ossa attraverso il loro effetto sul metabolismo dell'omocisteina. Livelli alti di omocisteina possono danneggiare i legami crociati del collagene nelle ossa, portando a una ridotta densità minerale ossea e a un maggiore rischio di fratture.(87)

Le carenze di vitamina B, insieme al conseguente elevato livello di omocisteina, sono quindi associate alla perdita ossea, alla diminuzione della resistenza ossea e all'aumento del rischio di frattura.(88)

4.4.4 Vitamina A

Da uno studio si è notato che il consumo di β -carotene tramite l'alimentazione è collegato a una maggiore densità ossea nella colonna lombare e nel collo femorale nelle donne in postmenopausa in Corea.(89) Inoltre, il consumo di β -carotene di origine vegetale è stato associato a una diminuzione delle fratture dell'anca negli anziani in Cina. (90)

La provitamina A potrebbe favorire la salute delle ossa stimolando l'attività degli osteoblasti e la formazione ossea, oltre a ridurre l'attività degli osteoclasti e il riassorbimento osseo. (91)

Capitolo 5: Effetto dei micronutrienti sui sintomi vasomotori e genito-urinari della menopausa

Alcuni studi suggeriscono che determinati micronutrienti possano avere un effetto positivo sui sintomi vasomotori (vampate di calore e sudorazioni notturne) e genito-urinari che si verificano nelle fasi della menopausa. In questo capitolo tratteremo alcuni micronutrienti che sembrano essere associati al miglioramento di questi sintomi.

5.1 Vitamina E

Alcune ricerche si sono soffermate sul ruolo della vitamina E nell'attenuare i flushing (le così dette "vampate di calore").

Una recente analisi ha evidenziato una riduzione significativa dell'intensità dei flushing assumendo vitamina E associata a acidi grassi omega-3. Tuttavia il numero ridotto di studi randomizzati considerati e le dimensioni piuttosto contenute della numerosità campionaria in questi studi sono fattori limitanti da considerare.⁽⁹²⁾

Secchezza vaginale, dispareunia, prurito, bruciore vaginale, disuria sono sintomi tipici della sindrome genito-urinaria, che è una condizione cronica e progressiva legata alle modificazioni endocrine della menopausa.

Prove provenienti da studi piccoli e limitati suggeriscono che la vitamina E può essere efficace nell'alleviare i sintomi della sindrome genito-urinaria della menopausa; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per determinare l'efficacia, il dosaggio ideale e la sicurezza a lungo termine.⁽⁹³⁾

5.2 Vitamina D

Durante il periodo postmenopausale si osserva una carenza di vitamina D.

Un recente studio ha reclutato 210 donne in postmenopausa per valutare l'associazione tra carenza di vitamina D e flushing ed è emerso che le diminuzioni dei livelli di vitamina D erano significativamente associate alla comparsa di flushing nelle donne in postmenopausa, indipendentemente dall'età e dalla durata della menopausa.(94)

Un altro studio ha cercato di spiegare come la vitamina D possa influenzare la salute delle donne in postmenopausa, concentrandosi su specifici aspetti come sintomi vaginali, infezioni urogenitali, funzionalità sessuale e problemi legati al pavimento pelvico. Sebbene non tutte le conclusioni dello studio siano definitive, emerge che l'uso di vitamina D, sia applicata localmente che assunta per via orale, potrebbe migliorare i sintomi vaginali, la funzione sessuale e diminuire il rischio di infezioni urinarie. Per confermare questi benefici, sono necessari ulteriori studi che determinino le dosi appropriate, la durata ideale del trattamento e gli effetti nel lungo termine.(95)

5.3 Omega 3

L'impatto degli acidi grassi polinsaturi omega-3 (PUFA n-3) sui sintomi menopausali nelle donne in postmenopausa è risultato variegato. Alcuni studi hanno riscontrato benefici significativi sui disturbi dell'umore e sui sintomi vasomotori, mentre altri non hanno trovato conferme di tali effetti. Le evidenze a sostegno di un miglioramento della qualità del sonno grazie agli omega-3 sono ancora scarse. Ciononostante, l'integrazione di PUFA n-3 sembra mantenere un profilo di sicurezza incoraggiante. (96)

5.4 Fitoestrogeni

I fitoestrogeni sono sostanze di origine vegetale che possiedono proprietà simili agli estrogeni umani. Sono principalmente suddivisi in due categorie: gli isoflavoni, abbondanti nei semi di soia, e i lignani, presenti in semi di lino, cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Questi composti hanno una struttura chimica vicina a quella dell'estradiolo (Figura 12) (97), l'estrogeno umano, e possono agire come estrogeni o come antagonisti degli estrogeni a seconda della concentrazione di estrogeni presenti nel corpo. Questo significa che possono attenuare gli effetti degli estrogeni quando questi sono in eccesso o imitarne l'azione quando sono in deficit.

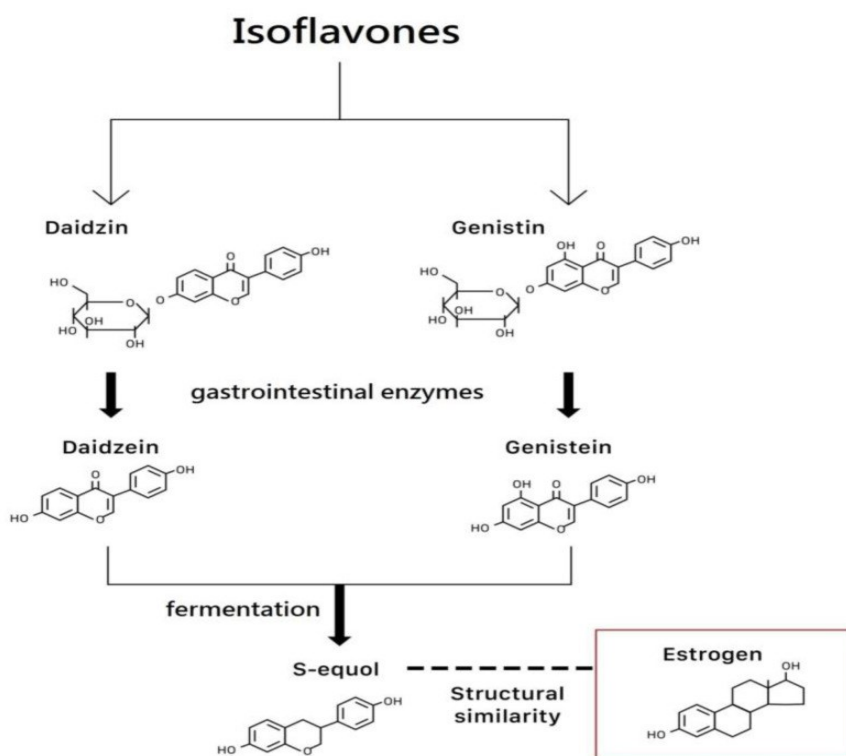


Figura 12. La struttura chimica degli isoflavoni e i suoi derivati (strutturalmente simili agli estrogeni). Fonte: *Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. Int J Mol Sci. 2021 Mar 22;22(6):3212.*

I fitoestrogeni sono spesso utilizzati per mitigare i sintomi della menopausa, anche se gli studi hanno fornito spesso risultati contrastanti sulla loro efficacia. Una meta-analisi di 15 studi randomizzati ha evidenziato che l'uso di fitoestrogeni riduce significativamente la frequenza delle vampate di calore nelle donne in menopausa e in più non ha mostrato particolari effetti collaterali. (98)

Diversi studi hanno evidenziato che l'integrazione con isoflavoni di soia risulta vantaggiosa per le donne sia nella fase di perimenopausa che di postmenopausa, con un beneficio particolarmente marcato per quelle in perimenopausa. Questi composti mostrano un'efficacia notevole nel mitigare i sintomi sia somatici che psicologici. Tuttavia, non è stato riscontrato alcun vantaggio nell'uso degli isoflavoni di soia per quanto riguarda la diminuzione della pressione arteriosa sistolica nelle donne in menopausa.

Gli isoflavoni di soia contribuiscono anche a:

- Ridurre la perdita di densità minerale ossea (BMD) nella colonna vertebrale lombare.
- Migliorare il controllo della glicemia in ambiente in vitro.
- Abbassare i livelli ematici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi.

In generale, gli isoflavoni di soia sono considerati sicuri e portano vantaggi alla salute complessiva. (99)

CONCLUSIONI

In conclusione, lo studio sull'importanza dei micronutrienti nella salute durante la menopausa ha evidenziato come una corretta assunzione di questi elementi possa avere un impatto sul benessere generale delle donne in questa fase della vita. In particolare, si è esaminato come determinati micronutrienti possano influenzare positivamente la salute cardiovascolare, ossea e la sintomatologia menopausale (come nel caso di sintomi vasomotori e sindrome genito-urinaria). Ciononostante, per confermare pienamente tali benefici, sono necessarie ulteriori ricerche.

È emerso che l'adozione di una dieta equilibrata, ricca di frutta, verdura, cereali integrali e fonti di proteine di alta qualità, è essenziale per garantire l'apporto necessario di micronutrienti. Tuttavia, in alcuni casi, possono essere consigliati integratori specifici per far fronte a carenze dietetiche o a esigenze nutrizionali particolari durante la menopausa.

La consapevolezza e l'educazione riguardo al ruolo dei micronutrienti possono portare le donne a fare scelte che favoriscano una menopausa più serena e una migliore qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Speroff L. The Perimenopausal Transition. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;900(1):375–92.
2. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry.* 2015 Jul;57(Suppl 2):S222–32.
3. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2020 Oct 23;17:317.
4. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primer.* 2015 Apr 23;1:15004.
5. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022 Jun 1;41(6):1357–424.
6. Brecht P, Dring JC, Yanez F, Styczeń A, Mertowska P, Mertowski S, et al. How Do Minerals, Vitamins, and Intestinal Microbiota Affect the Development and Progression of Heart Disease in Adult and Pediatric Patients? *Nutrients.* 2023 Jul 24;15(14):3264.
7. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(4):e230421187681.
8. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2007 Feb;10 Suppl 1:19–24.
9. Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci AMS.* 2023;19(2):458–66.

10. E L, M A, Ct T, M VN, W S, Jr C, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2022 Jan 12 [cited 2023 Dec 29];323(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36367692/>
11. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, Moreau KL, Melanson EL, Santoro N, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obes Silver Spring Md*. 2022 Jan;30(1):14–27.
12. Hildreth KL, Ozemek C, Kohrt WM, Blatchford PJ, Moreau KL. Vascular dysfunction across the stages of the menopause transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause N Y N*. 2018 Sep;25(9):1011–9.
13. Moreau KL. Intersection between gonadal function and vascular aging in women. *J Appl Physiol*. 2018 Dec 1;125(6):1881–7.
14. Ko SH, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2021 Dec 20;13(12):4556.
15. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020 Jan 13;12(1):202.
16. Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis*. 1998;9(12):799–803.
17. Tchernof A, Poehlman ET. Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res*. 1998 May;6(3):246–54.

18. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101551.
19. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 2021 Sep 1;28(9):973–97.
20. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 Sep 29;2(1):1–16.
21. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SAM, Crandall CJ. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):695–708.
22. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2020 Dec;31(12):2271–86.
23. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):497–515.
24. Bourey RE. Primary menopausal insomnia: definition, review, and practical approach. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2011;17(1):122–31.
25. de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Dec;206:174–80.
26. Vetrani C, Barrea L, Rispoli R, Verde L, De Alteriis G, Docimo A, et al. Mediterranean Diet: What Are the Consequences for Menopause? *Front Endocrinol.* 2022 Apr 25;13:886824.

27. Pugliese G, Barrea L, Laudisio D, Aprano S, Castellucci B, Framondi L, et al. Mediterranean diet as tool to manage obesity in menopause: A narrative review. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2020;79–80:110991.
28. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jun 23;13(7):2149.
29. Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós RM, Doménech M, Estruch R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients.* 2018 Oct 17;10(10):1523.
30. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2022 Mar 25;118(5):1188–204.
31. Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006;42(3):289–306.
32. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J-Life Health.* 2013;4(3):140–6.
33. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients.* 2020 May 21;12(5):1501.
34. Valdés F. [Vitamin C]. *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Nov;97(9):557–68.
35. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, et al. Vitamine antiossidanti e rischio di malattia coronarica: un'analisi aggregata di 9 coorti 1 2 3. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec 1;80(6):1508–20.

36. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen TH, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study. *Circulation*. 2003;107(7):947–53.
37. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):9–20.
38. Rychter AM, Hryhorowicz S, Słomski R, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Antioxidant effects of vitamin E and risk of cardiovascular disease in women with obesity - A narrative review. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2022 Jul;41(7):1557–65.
39. Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther*. 2010;17(3):e56-65.
40. Yusoff K. Vitamin E in cardiovascular disease: has the die been cast? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11 Suppl 7:S443-447.
41. Sozen E, Demirel T, Ozer NK. Vitamin E: Regulatory role in the cardiovascular system. *IUBMB Life*. 2019 Apr;71(4):507–15.
42. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018 Nov;108(5):1069–91.
43. Yuan S, Zheng JS, Mason AM, Burgess S, Larsson SC. Genetically predicted circulating vitamin C in relation to cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Jan 11;28(16):1829–37.

44. Michalska M, Gluba A, Mikhailidis DP, Nowak P, Bielecka-Dabrowa A, Rysz J, et al. The role of polyphenols in cardiovascular disease. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2010 May;16(5):RA110-119.
45. Behl T, Bungau S, Kumar K, Zengin G, Khan F, Kumar A, et al. Pleiotropic Effects of Polyphenols in Cardiovascular System. *Biomed Pharmacother.* 2020 Oct 1;130:110714.
46. Man B, Cui C, Zhang X, Sugiyama D, Barinas-Mitchell E, Sekikawa A. The Effect of Soy Isoflavones on Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Nutr.* 2021 Mar;60(2):603–14.
47. Tomás Luiz A, Martín Pozuelo G, González Navarro I, Elvira Torales L, Ponce H, González Barrio R, et al. [Influence of dietary carotenoids on biomarkers of cardiometabolic risk in peri- and post-menopausal women]. *Nutr Hosp.* 2021 Oct 13;38(5):993–1001.
48. Mozaffarian D, Wu JHY. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr.* 2012 Mar;142(3):614S-625S.
49. Peter S, Chopra S, Jacob JJ. A fish a day, keeps the cardiologist away! – A review of the effect of omega-3 fatty acids in the cardiovascular system. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(3):422–9.
50. Djuricic I, Calder PC. Pros and Cons of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63(1):383–406.
51. Golanski J, Szymanska P, Rozalski M. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Metabolites on Haemostasis—Current Perspectives in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 27;22(5):2394.

52. Losurdo P, Grillo A, Panizon E, Gortan Cappellari G, Fabris B, Bardelli M, et al. Supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents increase in arterial stiffness after experimental menopause. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 Jan;19(1):114–20.
53. Jh de B, Jg H, Rj B. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 Jan [cited 2024 Mar 4];95(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25540137/>
54. Joris PJ, Plat J, Bakker SJL, Mensink RP. Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults. *Sci Rep.* 2017 Mar 7;7:106.
55. Sun Y, Byon CH, Yang Y, Bradley WE, Dell'Italia LJ, Sanders PW, et al. Dietary potassium regulates vascular calcification and arterial stiffness. *JCI Insight.* 2(19):e94920.
56. Aaron KJ, Sanders PW. Role of Dietary Salt and Potassium Intake in Cardiovascular Health and Disease: A Review of the Evidence. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 2013 Sep;88(9):10.1016/j.mayocp.2013.06.005.
57. Lyytinen AT, Linneberg A. Vitamin K – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 4];67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10619414/>
58. Hariri E, Kassis N, Iskandar JP, Schurgers LJ, Saad A, Abdelfattah O, et al. Vitamin K2-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. *Open Heart.* 2021 Nov;8(2):e001715.

59. Rose AH, Hoffmann PR. Part--Selenoproteins and Cardiovascular Stress. *Thromb Haemost.* 2015 Mar;113(3):494–504.
60. Zhang F, Li X, Wei Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules.* 2023 May 8;13(5):799.
61. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021 May;40(5):2946–57.
62. Pál É, Ungvári Z, Benyó Z, Várbiro S. Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Nutrients.* 2023 Jan 9;15(2):334.
63. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020 Sep [cited 2024 Mar 5];21(18). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555466/>
64. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021 Oct 14;13(10):3603.
65. JD, A Č, E R, J B, A L. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ [Internet].* 2018 Nov [cited 2024 Mar 5];27(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058783/>
66. Miyamoto T. Mechanism Underlying Post-menopausal Osteoporosis: HIF1 α is Required for Osteoclast Activation by Estrogen Deficiency. *Keio J Med.* 2015;64(3):44–7.

67. Aaseth J, Boivin G, Andersen O. Osteoporosis and trace elements--an overview. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2012 Jun;26(2–3):149–52.
68. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27:367–76.
69. Avenell A, Mak JC, O’Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227.
70. Reid IR. Therapy of osteoporosis: calcium, vitamin D, and exercise. *Am J Med Sci*. 1996 Dec;312(6):278–86.
71. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jan;67(1):18–24.
72. Włodarek D, Głąbska D, Kołota A, Adamczyk P, Czekałło A, Grzeszczak W, et al. Calcium intake and osteoporosis: the influence of calcium intake from dairy products on hip bone mineral density and fracture incidence – a population-based study in women over 55 years of age. *Public Health Nutr*. 2014 Feb;17(2):383–9.
73. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 2001;8(2):84–95.
74. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JAM. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients*. 2013 Jul 31;5(8):3022–33.

75. López-González B, Molina-López J, Florea DI, Quintero-Osso B, Pérez de la Cruz A, Planells del Pozo EM. Association between magnesium-deficient status and anthropometric and clinical-nutritional parameters in postmenopausal women. *Nutr Hosp*. 2014 Mar 1;29(3):658–64.
76. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. An update on magnesium and bone health. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med*. 2021 Aug;34(4):715–36.
77. Skalny AV, Aschner M, Silina EV, Stupin VA, Zaitsev ON, Sotnikova TI, et al. The Role of Trace Elements and Minerals in Osteoporosis: A Review of Epidemiological and Laboratory Findings. *Biomolecules*. 2023 Jun 17;13(6):1006.
78. Mahdavi-Roshan M, Ebrahimi M, Ebrahimi A. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. 2015;12(1):18–21.
79. Herzberg M, Foldes J, Steinberg R, Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1990 Mar;5(3):251–7.
80. Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Ageing*. 1995 Jul;24(4):303–7.
81. Rondanelli M, Peroni G, Gasparri C, Infantino V, Naso M, Riva A, et al. An overview on the correlation between blood zinc, zinc intake, zinc supplementation and bone mineral density in humans. *Acta Ortop Mex*. 2021;35(2):142–52.

82. Nazrun AS, Norazlina M, Norliza M, Nirwana SI. The Anti-Inflammatory Role of Vitamin E in Prevention of Osteoporosis. *Adv Pharmacol Sci.* 2012;2012:142702.
83. Muhammad N, Luke DA, Shuid AN, Mohamed N, Soelaiman IN. Two different isomers of vitamin e prevent bone loss in postmenopausal osteoporosis rat model. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2012;2012:161527.
84. Mata-Granados JM, Cuenca-Acebedo R, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Lower vitamin E serum levels are associated with osteoporosis in early postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Bone Miner Metab.* 2013 Jul;31(4):455–60.
85. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Aug;58(8):1647–57.
86. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2008 Oct 14;5(10):e196.
87. Ahn TK, Kim JO, An HJ, Park HS, Choi UY, Sohn S, et al. 3'-UTR Polymorphisms of Vitamin B-Related Genes Are Associated with Osteoporosis and Osteoporotic Vertebral Compression Fractures (OVCFs) in Postmenopausal Women. *Genes.* 2020 Jun 2;11(6):612.
88. Ahmadi H, Arabi A. Vitamins and bone health: beyond calcium and vitamin D. *Nutr Rev.* 2011 Oct;69(10):584–98.
89. Kim DE, Cho SH, Park HM, Chang YK. Relationship between bone mineral density and dietary intake of β -carotene, vitamin C, zinc and vegetables in postmenopausal Korean women: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2016 Oct;44(5):1103–14.

90. Sun L li, Li B lin, Xie H li, Fan F, Yu W zhong, Wu B hua, et al. Associations between the dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of hip fracture in elderly Chinese: a case-control study. *Br J Nutr.* 2014 Nov 28;112(10):1706–14.
91. Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, Wong SK. Vitamin A and Bone Health: A Review on Current Evidence. *Mol Basel Switz.* 2021 Mar 21;26(6):1757.
92. Feduniw S, Korczyńska L, Górski K, Zgliczyńska M, Bączkowska M, Byrczak M, et al. The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women—A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Dec 29;15(1):160.
93. Porterfield L, Wur N, Delgado ZS, Syed F, Song A, Weller SC. Vaginal Vitamin E for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med.* 2022 Apr;28(1):9–16.
94. Arslanca T, Korkmaz H, Arslanca SB, Pehlivanoglu B, Celikel Ö. The Relationship between Vitamin D and Vasomotor Symptoms During the Postmenopausal Period. *Clin Lab.* 2020 Jul 1;66(7).
95. Hassanein MM, Huri HZ, Abduelkarem AR, Baig K. Therapeutic Effects of Vitamin D on Vaginal, Sexual, and Urological Functions in Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2023 Aug 30;15(17):3804.
96. Iqbal AZ, Wu SK, Zailani H, Chiu WC, Liu WC, Su KP, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake on Vasomotor Symptoms, Sleep Quality and Depression in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023 Sep 30;15(19):4231.
97. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 22;22(6):3212.

98. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2015 Apr;18(2):260–9.
99. Khapre S, Deshmukh U, Jain S. The Impact of Soy Isoflavone Supplementation on the Menopausal Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J -Life Health.* 2022;13(2):175–84.