

La lattoferrina come terapia dell'anemia in gravidanza

F. VICARIOTTO

Importanza del ferro

Il ferro è un elemento essenziale per gli esseri viventi. Il contenuto di ferro corporeo è di circa 3 g nelle donne e 4 g nell'uomo.

Gli esseri umani introducono il ferro con gli alimenti in due diverse forme: ferro emico, presente nella carne e nel pesce ed assorbibile sino al 35%, specialmente se assunto contemporaneamente a vitamina C (riduce il Fe^{3+} a Fe^{2+} aumentandone l'assorbimento); ferro non emico, presente soprattutto nei vegetali, il cui assorbimento risulta inferiore, oscillando tra il 2 e il 10%.

La carenza di ferro è un grave deficit nutrizionale che affligge milioni di persone ed è stata identificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come uno dei dieci maggiori fattori di rischio per malattie e morte nel mondo.

Il deficit di ferro è diffuso in soggetti di ogni età, sesso e classe socio-economica, non conosce confini geografici e rappresenta un problema di salute pubblica in molte nazioni.

Anemia in gravidanza

L'anemia durante la gravidanza è definita come un livello di Hb < 10 g/dl. Tuttavia, qualunque donna con un livello di Hb < 11-11,5 g/dl all'inizio della gravidanza deve essere trattata come potenzialmente anemica, perché l'emodiluizione che si verifica durante la gravidanza riduce il livello dell'Hb a valori caratteristici del-

lo stato anemico. Durante la gravidanza, la richiesta di ferro aumenta ad oltre 6 mg/die.

L'anemia si verifica fin nell'80% di alcune popolazioni di gravide e la carenza marziale è responsabile del 95% dei casi di anemia in corso di gravidanza.

L'anemia sideropenica in gravidanza è quindi caratterizzata da una diminuzione dei valori dell'emoglobina, del numero dei globuli rossi, della sideremia, della ferritina e da un aumento della transferrina.

È noto che, in gravidanza, una alimentazione per quanto corretta ed equilibrata difficilmente copre l'aumentato fabbisogno di ferro, per cui spesso è raccomandabile una terapia marziale di supporto.

In particolare l'OMS raccomanda la supplementazione con 30/60 mg die di ferro elementare per le donne in gravidanza con riserve di ferro adeguate e con 120/240 mg die di ferro elementare per le donne con deficit delle riserve.

Questa misura profilattica previene la deplezione dei depositi di ferro e l'anemia che può risultare da un sanguinamento anomalo durante la gravidanza od il parto.

In particolare, la carenza di ferro diventa un serio problema in gravidanza, in quanto significativamente contribuisce ad incrementare i rischi per la madre (parto prematuro, anemia in puerperio con difficoltà dell'allattamento) e per il neonato (basso peso alla nascita e ritardo mentale).

Terapia in gravidanza

Diete con cibi arricchiti di ferro

Anche se l'OMS (WHO and FAO Guidelines 2006) ha riconosciuto l'uso di cibi con alto contenuto di ferro, non sono stati ad oggi riportati risultati significativi sull'efficacia di questi cibi in donne in gravidanza affette da anemia da carenza di ferro.

Supplementazione orale di ferro

L'approccio terapeutico classico all'anemia in gravi-

danza prevede la somministrazione di preparati a base di ferro per via orale, mentre l'opportunità di una terapia supplementare sistemica di ferro è tuttora dibattuta.

In Italia, la terapia classica per il trattamento della carenza di ferro e delle anemie da carenza di ferro in gravidanza è costituita dalla somministrazione orale di una tavoletta di 520 mg/die di solfato ferroso, contenente 154 mg di ferro elementare.

Tale terapia presenta i limiti dello scarso assorbimento del ferro somministrato che conduce ai numerosi e noti effetti collaterali e alla conseguente scarsa compliance.

Tra gli effetti collaterali della terapia marziale figurano sgradevoli sintomi gastrointestinali (come nausea e stipsi) che sono dose dipendenti. Inoltre, la terapia marziale può provocare complicanze, quali eccessivo deposito di ferro nei tessuti in quei pazienti con disordini del metabolismo del ferro (per esempio, emocromatosi idiopatica).

In alcuni casi, soprattutto in passato, si usava anche eseguire una terapia dell'anemia in gravidanza con la somministrazione di ferro e.v. ma gli importanti effetti collaterali riscontrati (tachicardia, vertigini, cefalea, artralgie, mialgie, fino ad ipotensione acuta e reazione anafilattica) ne hanno successivamente limitato il ricorso.

La placenta funge da regolatore del passaggio del ferro dalla madre al feto. La maggior parte del ferro viene trasferito al feto dopo la 30^a settimana di gravidanza, che corrisponde al periodo di massima richiesta di ferro da parte della madre.

Durante la vita intrauterina, il feto accumula circa 250 mg totali di ferro, acquisendoli dalla madre. Un neonato, quindi, alla nascita possiede circa 80 mg/Kg di ferro che diminuisce nel primo anno di vita a circa 60 mg/Kg.

Rispetto ad un così ampio ed importante problema sulla salute della donna e del nascituro, vi sono, ancora oggi, molteplici dubbi circa l'utilità della supplementazione di ferro in gravidanza, in quanto, spesso, i discreti risultati ottenuti non sono supportati da un adeguato rapporto rischio/beneficio.

Il problema della carenza di ferro e dell'anemia da carenza di ferro in gravidanza è un problema ancora oggi così importante che l'OMS si è prefisso l'ambizioso obiettivo di ridurre a circa il 5%, entro il 2010, la frequenza di questa patologia.

L'alternativa: la lattoferrina

L'idea di somministrare per os la lattoferrina nella prevenzione e terapia della anemia da carenza di ferro è apparsa molto promettente, soprattutto alla luce del-

le nuove conoscenze sul ruolo che questa proteina potrebbe svolgere nel complesso meccanismo dell'omeostasi sistemica del ferro.

La lattoferrina è una glicoproteina naturale che appartiene alla famiglia delle transferrine ed è quindi in grado di chelare due ioni ferrici per molecola. Sintetizzata dalle ghiandole esocrine, è presente in tutte le secrezioni, quali lacrime, saliva, liquido seminale, secrezioni vaginali, latte materno e colostro, dove raggiunge la massima concentrazione (12 mg/ml).

Inoltre, questa proteina è attivamente secreta dai neutrofili nei siti di infiammazione ed infezione. Infatti, in situazioni patologiche che conducono a danno cellulare, mancato trasporto del ferro dai tessuti al circolo, ecc., la concentrazione di ferro disponibile nelle secrezioni o nei tessuti aumenta significativamente e la lattoferrina, grazie alla sua alta affinità per il ferro libero (circa 200 volte superiore a quello della transferrina) impedisce la formazione delle specie reattive dell'ossigeno e diminuisce la suscettibilità dell'ospite alle infezioni. In vivo, la lattoferrina è in grado di chelare attivamente il ferro libero, in modo che la sua concentrazione nei tessuti e nelle mucose non sia superiore a 10^{-18} M, concentrazione molto inferiore a quella richiesta per la formazione di radicali liberi e per la replicazione microbica.

Recenti trial clinici hanno dimostrato come la lattoferrina, attraverso un meccanismo di regolazione dell'omeostasi sistemica del ferro, conduca ad un veloce ripristino dei parametri ematici indicativi di stati di carenza di ferro ed anemia sideropenica.

In particolare, uno studio ha recentemente valutato l'associazione lattoferrina ed acido folico nel trattamento della anemia sideropenica (*D. Costantino, C. Guaraldi; Rivista Italiana di Medicina Perinatale; 2005, Settembre, vol. 7, numero 3, pagg. 15-20*)

L'obiettivo era quello di verificare l'effetto dell'assunzione di lattoferrina associata ad acido folico, sul quadro ematologico delle gravide sia con anemia che con valori normali di emoglobina e globuli rossi.

Sono state reclutate 75 donne con gravidanza non complicata fra la 18^a e la 21^a settimana di gestazione, di età compresa fra 27 e 37 anni e parità 0-2.

Le donne sono state suddivise in tre gruppi:

- **Gruppo A:** 35 gravide con valori ematici nella norma trattate con 4 mg die di acido folico e 200 mg die (100 mg x 2 die lontano dai pasti) di lattoferrina (fornita dalla Morinaga Milk Industry Co, LTD-Japan).

- **Gruppo B:** 25 gravide con valori ematici indicativi di anemia sideropenica. Il trattamento avveniva con la stessa posologia del Gruppo A.

- **Gruppo C:** 15 gravide con valori ematici indicativi di anemia sideropenica trattate con 4 mg die di acido folico e 300 mg die (100 mg x 3 die lontano dai pasti) di lattoferrina.

Il controllo dei parametri ematologici è stato effettuato prima della terapia e dopo 60 giorni dall'inizio della stessa.

Risultati

Come è possibile notare dalle Tabelle 1, 2 e 3 in tutti i Gruppi vi è stato un evidente miglioramento dei parametri ematologici considerati, raggiungendo la significatività statistica nelle donne che in condizioni basali soffrivano di anemia sideropenica (Gruppo B e C, $p < 0.001$).

Conclusioni

L'assunzione di lattoferrina in associazione con acido folico, migliora i parametri ematologici (aumento di globuli rossi, emoglobina, ferritina e diminuzione della transferrina) nelle gestanti normali e, con un effetto più evidente e significativo, nelle donne che in condizioni basali presentavano valori ematici riferibili a condizioni di carenza di ferro ed anemia sideropenica.

TABELLA 1 - GRUPPO A: VALORI MEDI EMATICI PRIMA (T0) E DOPO 60 GIORNI DI TRATTAMENTO (T60).

Parametri	T0	T60	%
Globuli Rossi	3,99	4,08	+ 2,24%
Emoglobina	12,10	12,60	+ 4,20%
Ferritina	22,30	26,10	+ 17,20%
Transferrina	298,8	285,6	- 4,62%

TABELLA 2 - GRUPPO B: VALORI MEDI EMATICI PRIMA (T0) E DOPO 60 GIORNI DI TRATTAMENTO (T60).

Parametri	T0	T60	%
Globuli Rossi	3,26	4,10	+ 25,76%
Emoglobina	9,22	12,79	+ 38,70%
Ferritina	8,41	16,60	+ 97,38%
Transferrina	421,28	343,64	- 22,59%

TABELLA 3 - GRUPPO C: VALORI MEDI EMATICI PRIMA (T0) E DOPO 60 GIORNI DI TRATTAMENTO (T60).

Parametri	Valori medi T0	Valori medi T60	%
Globuli Rossi	3,35	4,20	+ 25,3%
Emoglobina	8,7	13,6	+ 56,32%
Ferritina	7,06	15,86	+ 124,6%
Transferrina	468,46	355,86	- 31,64%

Studi successivi, alcuni dei quali in via di pubblicazione, hanno dimostrato che questa potente azione di normalizzazione dei parametri ematici è da attribuire alla sola lattoferrina, senza necessità quindi di una sua assunzione in associazione ad acido folico o solfato ferroso.

Recentemente, è stato pubblicato uno studio che analizza il trattamento con lattoferrina in confronto con la classica terapia marziale a base di solfato ferroso (Paesano R., Torcia F., Berlutti F., Pacifici E., Ebano V., Moscarini M. and Valenti P; *Biochem Cell Biol* 84: 377-380, 2006).

L'obiettivo era quello di verificare l'effetto dell'assunzione di lattoferrina in confronto con solfato ferroso, sul quadro ematologico di donne gravide affette da carenza di ferro ed anemia sideropenica.

Sono state reclutate ed hanno terminato l'osservazione 259 donne con gravidanza non complicata affette da carenza di ferro ed anemia sideropenica fra la 12^a e la 31^a settimana di gestazione, di età compresa fra 24 e 39 anni.

Le donne sono state suddivise in tre gruppi:

- **Gruppo A:** 107 donne trattate con 200 mg die (100 mg x 2 die lontano dai pasti) di lattoferrina (fornita dalla Morinaga Milk Industry Co, LTD-Japan).

- **Gruppo B:** 98 donne trattate con 520 mg (1 tavoletta die) di solfato ferroso

- **Gruppo C:** 54 donne che rifiutavano qualsiasi terapia di supplementazione di ferro. Questi soggetti sono stati quindi considerati come gruppo di controllo.

Per tutti i Gruppi, il controllo dei parametri ematologici (emoglobina e ferro serico totale) è stato effettuato prima e dopo 30 giorni di trattamento/osservazione.

Come era prevedibile, nelle donne che non assumevano alcuna terapia (Gruppo C), si è assistito ad un sensibile deterioramento dei parametri ematici, con una significativa riduzione sia della concentrazione di emoglobina (-0.4 g/dL) che di ferro serico totale (-10.2 mcg/dL). Nelle donne trattate con solfato ferroso, i valori ematici hanno mostrato un discreto miglioramento sia della emoglobina (+0.9 g/dL) che del ferro serico totale (+8 mcg/dL). Infine, nelle donne che assumevano la sola lattoferrina, si è assistito ad un netto e significativo miglioramento dei parametri considerati (emoglobina +1.5 g/dL, ferro serico totale +54.2 mcg/dL), significativamente superiore sia al gruppo di controllo che al gruppo trattato con solfato ferroso (Tab. 4).

Dal punto di vista della tollerabilità, il trattamento con solfato ferroso ha determinato la comparsa di effetti collaterali, quali dolore di stomaco, crampi e costipazione nel 95% delle pazienti trattate e diarrea nel 2%.

Per contro, il trattamento con lattoferrina non è stato gravato da alcuna reazione avversa.

Conclusioni

Questo studio conferma l'efficacia e la tollerabilità di lattoferrina, indipendentemente dalla settimana di gestazione, somministrata alla posologia di 100 mg x 2 volte die lontano dai pasti.

Lattoferrina, l'alternativa alla terapia marziale

La lattoferrina, grazie al suo particolare meccanismo di azione volto alla regolazione della omeostasi sistemica del ferro, ha dimostrato di essere un ottimo presidio per il trattamento degli stati di carenza di ferro e della anemia sideropenica. L'efficacia superiore alla classica terapia marziale a base di solfato ferroso, unita alla eccellente tollerabilità, mostrano un particolare vantaggio con indicazione nel trattamento degli stati di carenza sostenuti da aumentata richiesta di ferro, quali la gravidanza.

Data la variabilità delle caratteristiche qualitative e della diversa purezza dei preparati a base di lattoferrina attualmente in commercio, è doveroso specificare

TABELLA 4 - VALORI MEDI EMATICI PRIMA (T0) E DOPO 30 GIORNI DI TRATTAMENTO (T30) IN GRAVIDE TRATTATE CON LATTOFERRINA (GRUPPO A), SOLFATO FERROSO (GRUPPO B) O GRUPPO DI CONTROLLO (GRUPPO C).

	Settimana di gestazione	Ferro serico tot. (µg/dl)		Emoglobina (g/dl)	
		T0	T30	T0	T30
CONTROLLO (n=54)	12 - 17	40	35	11.2	11.2
	18 - 23	40	26.5	11.2	10.6
	24 - 31	36.5	23	11	10.2
SOLFATO FERROSO (n = 98)	12 - 17	38	52.5	10.3	11.2
	18 - 23	40	63	10.8	11.9
	24 - 31	52	59	11.2	11.9
LATTOFERRINA (n=107)	12 - 17	48.5	110	11	12.8
	18 - 23	44.5	93	11.2	12.5
	24 - 31	46.5	97.5	11.1	12.8

che i risultati clinici esposti sono stati ottenuti somministrando lattoferrina fornita da Morinaga Milk Industry Co, LTD-Japan.

Bibliografia

- World Health Report-Reducing Risks, Promoting Healthy Life- Geneve 2002.
- SCHOOL TO. *Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant*. Am J Clin Nutr. 2005;81:1218-1222.
- ALLEN LH. *Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome*. Am J Clin Nutr. 2000;71(Suppl):1280-1284.
- LYNCH SR. *The impact of iron fortification on nutritional anaemia*. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(2):333-46.
- UMBREIT J. *Iron deficiency: a concise review*. Am J Hematol. 2005; 78(3):225-1.
- ZIMMERMANN MB, HURRELL FR. *Nutritional iron deficiency*. Lancet 2007;370(11):511-20.
- BAKER EN, BAKER HM. *Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin*. Cell Mol Life Sci. 2005; 62(22):2531-9.
- SUPERTI F, BERLUTTI F, PAESANO R, et al. *Structure and activity of lactoferrin - A multi-functional protective agent for human health*. Chapter 8 in: "Iron Metabolism and Disease" 2008, ISBN: 978-81-308-0066, Editor: Hendrik Fuchs, 2008.
- BULLEN JJ, ROGERS HJ, SPALDING PB, et al. *Iron and infection: the heart of the matter*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2005;43:325-0.
- COSTANTINO D, GUARALDI C. *Lattoferrina e anemia in gravidanza*. Rivista Italiana Di Medicina Perinatale 2005, Settembre, vol. 7, n.3, 15 - 20.
- PAESANO R, TORCIA F, BERLUTTI F, PACIFICI E, EBANO V, MOSCARINI M, VALENTI P. *Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women*. Biochem. Cell Biol. 2006;84:377-380.