

COMACCHIO (FE) , 1 APRILE 2016

PALAZZO BELLINI

***DIABETE GESTAZIONALE,
IPOTIROIDISMO ED ANEMIA
IN GRAVIDANZA***



COMACCHIO 01 APRILE 2016

LE ANEMIE IN GRAVIDANZA: MEGLIO PREVENIRLE

DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
U.O.C. OSTETRICA E GINECOLOGIA
VALDAGNO (VI)

ANEMIA IN GRAVIDANZA

ANEMIA: Alta frequenza (fino al 80% delle gravidanze)

Sideropenica (90%)

Cause minori di anemia sono la carenza di vit.B12 e folati, le emoglobinopatie e l'anemia emolitica.

ANEMIA SIDEROPENICA: È la più frequente alterazione nutrizionale della donna durante la fase riproduttiva e specialmente durante la gravidanza.

- La gestante con anemia è in condizioni di **maggior rischio di morte**.
- L'anemia contribuisce o rappresenta da sola il **20-40%** delle circa 500.000 morti anno per gravidanza, parto e puerperio.

Vitieri FE. The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy. Adv Exp Med Biol 1994, 52:127-39

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

ANEMIA NEL MONDO

- NEI PAESI IN VIA DI SVILUPPO L'INCIDENZA DI ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM E' LA REGOLA: SI ARRIVA CIRCA AL 52% DI INCIDENZA
- NEI PAESI COSIDDETTI SVILUPPATI, L'INCIDENZA DI ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM VA DA CIRCA IL 25% DELLE DONNE CHE NON ASSUMONO FERRO, AL 5% CIRCA DELLE DONNE CHE ASSUMONO 40 MG DIE DI SUPPLEMENTO DI FERRO.

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

 OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

ANEMIA IN GRAVIDANZA

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4

 OpenAccess

REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

- IN ETA' FERTILE L'ANEMIA SIDEROPENICA RIDUCE LE CAPACITA' COGNITIVE E LE PERFORMANCE FISICHE
- NEL POSTPARTO E' ASSOCIATA CON INSTABILITA' EMOTIVA, DEPRESSIONE, STRESS E BASSA PERFORMANCE AI TEST COGNITIVI
- IN GRAVIDANZA E' ASSOCIATA A BASSO PESO ALLA NASCITA, NASCITA PREMATURA
- L'ANEMIA SIDEROPENICA PREPARTUM PREDISPONE ALLA ANEMIA SIDEROPENICA POSTPARTUM

ANEMIA

- **Con questo termine si definisce la diminuzione della quantità totale della emoglobina rispetto ai normali livelli fisiologici.**
- **Quantitativamente anemia è la riduzione del 20% rispetto ai valori di riferimento, ossia meno di 120g/l nella donna o 130g/l nell'uomo.**
- **Si preferisce riferirsi alla Hb piuttosto che al numero di GR in quanto esistono anemie microcitiche (deficit di Fe o talassemie) in cui i GR sono normali come numero.**

ANEMIA SIDEROPENICA

- L'anemia da carenza di ferro (sideropenica) si manifesta quando la quantità di ferro nell'organismo risulta insufficiente per una adeguata sintesi di emoglobina
- Il ferro è introdotto nell'organismo con la dieta, farmaci o trasfusioni...
- Non esiste una via di escrezione, (*ricircolo del ferro*) ma la possibilità di eliminarlo mediante sanguinamento e perdita di cellule epiteliali di cute e intestino.

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

- Diminuzione della quantità di emoglobina
<110g/l NEL I TRIMESTRE <105 g/L NEL II TRIMESTRE
- Diminuzione della massa eritrocitaria totale
- Riduzione della sideremia
- Riduzione del numero dei globuli rossi
- Riduzione della ferritina
- Aumento della transferrina

ALTRI MARCATORI DI ANEMIA SIDEROPENICA

- **TRANSFERRINEMIA**

- Misura la quantità di proteina (transferrina capace di legare il ferro (total iron binding capacity TIBC)
- MOLTO ALTA (in caso di anemia sideropenica)
- ALTA (>300) in caso di carenza marziale
- Bassa in caso di anemie secondarie Molto bassa (>200) in caso di emocromatosi e emosiderosi)
- POCO SENSIBILE: si riduce ad es negli stati infiammatori, epatopatie,

- **SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA**

- **SIDEREMIA/TRANSFERRINEMIA X100** (ES $120/300 \times 100 = 40\%$)
- Marcatore di deficit funzionale di ferro
- MOLTO BASSA (<10%) IN CASO DI ANEMIA SIDEROPENICA
- BASSA (>25%) IN CASO DI CARENZA MARZIALE)
- ALTA (>50%) IN CASO DI ANEMIE SECONDARIE
- MOLTO ALTA (>75% IN CASO DI EMOCROMATOSI ED EMOSIDEROSI

RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA

- Frammento circolante del recettore della transferrina TrR (sTrR)
- Riflette la disponibilità di ferro a livello tissutale
- Non è influenzato dall'infiammazione, epatopatie, GRAVIDANZA, età, sesso

FERRITINA

non-pregnant women, a ferritin concentration of 1 $\mu\text{g/L}$ corresponds to 7–8 mg of mobilisable iron [13]. In general, ferritin levels of $<30 \mu\text{g/L}$ indicate a low iron status, i.e. small or no iron reserves as verified by the absence of bone marrow haemosiderin [14, 15]. Ferritin levels of $<15 \mu\text{g/L}$ is consistent with iron depletion and ferritin levels of $<12 \mu\text{g/L}$ are associated with IDA [15, 16].

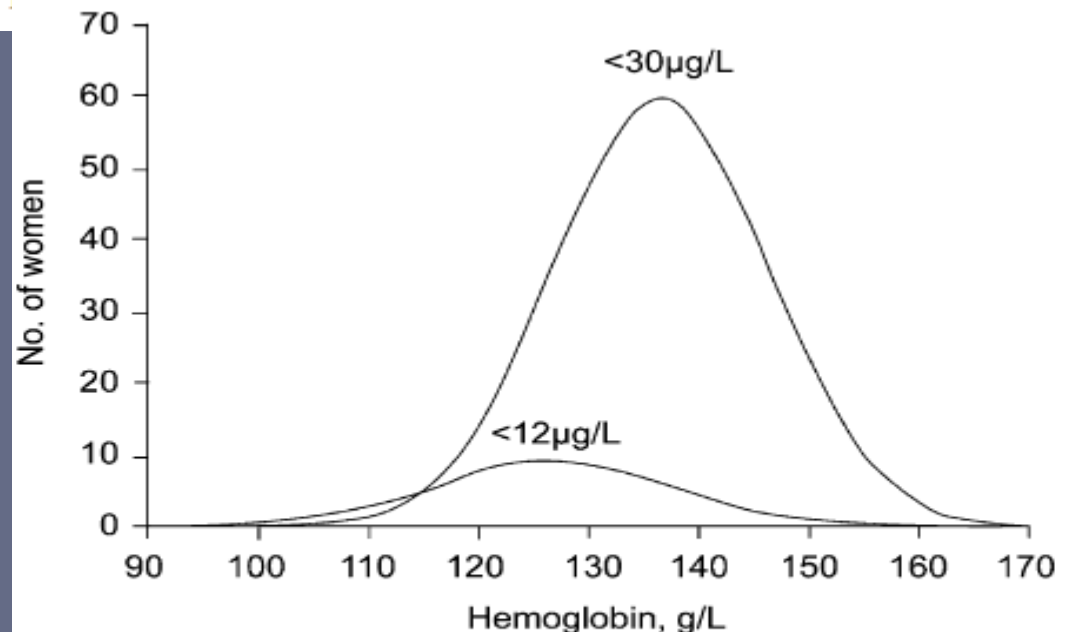


Fig. 1 Distribution of blood haemoglobin concentrations in non-pregnant women with replete iron stores (serum ferritin $>30 \mu\text{g/L}$) and absent iron stores (serum ferritin $<12 \mu\text{g/L}$) [23]

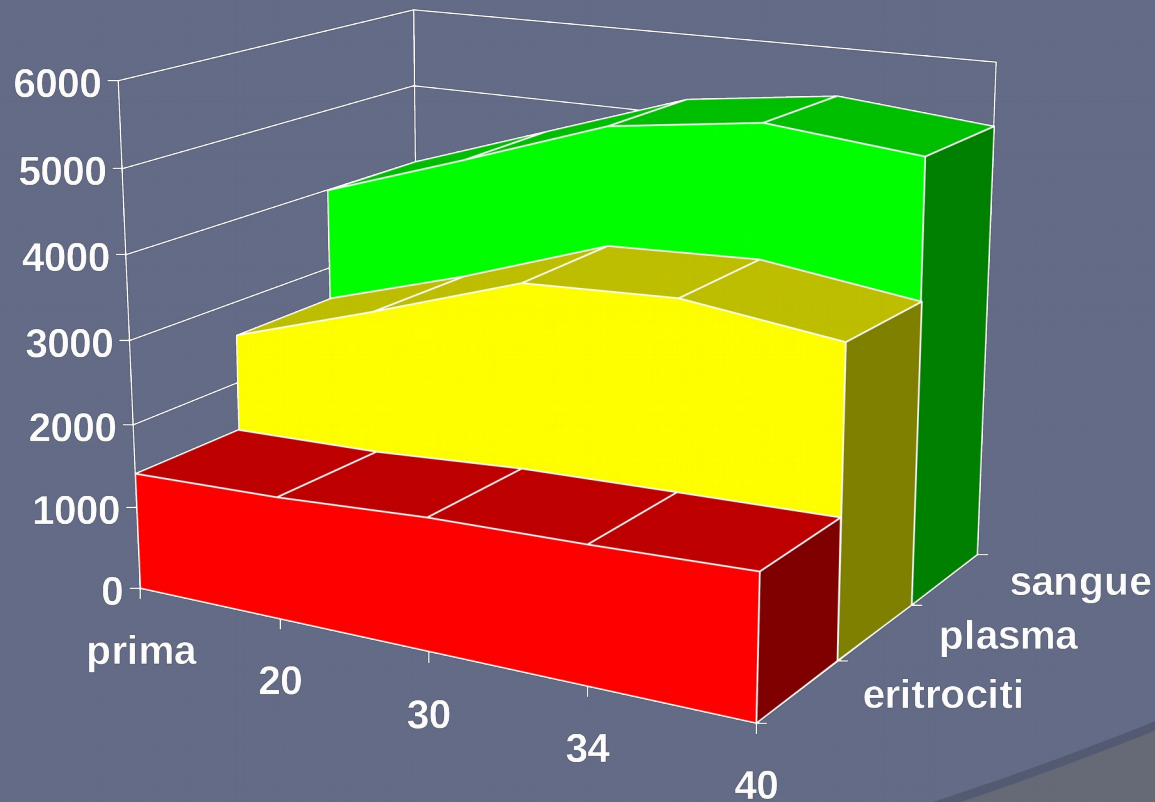
ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

Iron is required in the production of hemoglobin, an essential protein found in red blood cells that transports oxygen throughout the body from the respiratory organs and returns carbon dioxide. Over time, iron is stored in the body for use in hemoglobin production. Iron deficiency occurs when the level of stored iron becomes depleted. Iron deficiency anemia occurs when iron levels are sufficiently depleted to produce anemia, characterized by hypochromic and microcytic red blood cells.^{2,3}

Defining iron deficiency anemia in pregnant women is imprecise given pregnancy-associated changes in plasma volume and red cell mass, normal differences in hemoglobin concentrations, and ethnic variation. Physiological anemia of pregnancy is observed in healthy pregnant women and occurs as the result of greater expansion of plasma volume relative to the increase in hemoglobin mass and erythrocyte volume associated with pregnancy. This normal physiological change is responsible for a modest decrease in hemoglobin levels and is often referred to as dilutional anemia of pregnancy. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁴ and the World Health Organization⁵ define iron deficiency anemia in pregnancy as iron deficiency

(serum ferritin <12 µg/L) with a hemoglobin level of less than 11 g/dL (or <110 g/L) and a hematocrit level of less than 33 percent. However, since hemoglobin and hematocrit levels are typically lower in black adults, the Institute of Medicine (IOM) recommends lowering the hemoglobin cutoff level by 0.8 g/dL in this population.⁶

Modificazioni del volume e della composizione del sangue in gravidanza



Modificazione dell'ematocrito (% del sangue occupata dagli eritrociti) in gravidanza.

	Ematocrito (%)
Prima	39,8
20 settimane	35,8
30 settimane	34,0
34 settimane	33,5
40 settimane	35,8

L'emodiluizione con conseguente riduzione dell'ematocrito, interferisce in modo non significativo sui livelli dell'emoglobina.

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

Serum ferritin may be useful in diagnosing iron deficiency in pregnant women, who often have elevated serum transferrin in the absence of iron deficiency. In one study of pregnant women,⁷ serum ferritin was found to be a good indicator of reduced iron stores, with a sensitivity of 90 percent and specificity of 85 percent when used as a screening tool for iron deficiency. Ferritin is an acute phase reactant and can be elevated because of inflammatory states, including liver disease, infection, and malignancy. A patient with iron deficiency and inflammation may have a falsely normal ferritin concentration. Serum ferritin may be of limited usefulness when concentrations decrease during late pregnancy, despite the presence of bone marrow iron.⁵

Evidence Synthesis

Number 123

Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnant Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation

AHRQ Publication No. 13-05187-EF-2
March 2015

RICORDA....

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

Evaluation of prepartum anaemia

When a pregnant woman is presenting in the antenatal clinic with anaemia, it is essential to obtain a correct diagnosis in order to institute a specific treatment. The first important step for diagnosing anaemia include a thorough medical history and a medical examination. In the majority of women, i.e. ~98%, the anaemia is caused by iron deficiency, which can be confirmed by the examination of appropriate biomarkers of iron status (plasma ferritin, plasma transferrin saturation, serum sTfR). If these tests are indicative of IDA, it should be considered whether the degree of anaemia is consistent with the frequent IDA of pregnancy occurring in women who do not take iron supplements and/or have a low dietary iron intake with a low bioavailability. If IDA occurs in women who take iron supplements, “non-physiologic” causes, e.g. overt or occult bleeding or impaired gastrointestinal iron absorption due to gastric hypochlorhydria or achlorhydria or inflammatory bowel disease, should be considered.

If IDA can be excluded, further evaluation for anaemia should be performed dependent on the history and ethnicity, e.g. plasma folate and plasma cobalamin status, examination for haemolytic anaemia with appropriate tests, examination for haemoglobinopathy with haemoglobin electrophoresis, etc.

FABBISOGNO DI FERRO NELLA DONNA

- Dai 10 anni sino al menarca: 12 mg/die.
- Dal menarca alla menopausa: 18 mg/die.
- Dalla menopausa in poi: 10 mg/die.
- **Durante la gravidanza: 25-30 mg/die**

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

- SINTOMI

- Debolezza
- Affaticamento
- Cute e mucose pallide
- Tachicardia (*in seguito anche a leggeri sforzi*)
- Tachipnea
- Irritabilità
- Vertigini
- Cefalea

- MECCANISMI DI COMPENSO

- 1.aumento della gittata cardiaca
- 2. deviazione del flusso ematico da cute e intestino verso gli organi vitali.
- 3. spostamento a destra della curva di dissociazione dell'emoglobina.
- Pazienti giovani possono rimanere a lungo asintomatici in caso di stato anemico che si instauri lentamente

• **LA DIAGNOSI PRECOCE E LA TERAPIA** DELL'ANEMIA
SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA SONO UTILI IN QUANTO:

• IN NUMEROSI STUDI L'ANEMIA MODERATA O GRAVE
(EMOGLOBINA <9-10g/dl) E' STATA ASSOCIATA AD UN RISCHIO
AUMENTATO DI 2 O 3 VOLTE DI:

- BASSO PESO ALLA NASCITA,
- PESO ELEVATO DELLA PLACENTA,
- PARTO PRETERMINE
- MORTALITA' PERINATALE.

• UNA TERAPIA CORRETTA E TEMPESTIVA RIDUCE IN MODO
SIGNIFICATIVO

L' INCIDENZA DI NEONATI A BASSO PESO ALLA NASCITA (4%
VERSUS 17%) E DI NEONATI PRETERMINE A BASSO PESO (3%
VERSUS 10%).

Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy (Review)

Haider BA, Bhutta ZA



Authors' conclusions

Our findings support the effect of MMN supplements with iron and folic acid in improving birth outcomes. The findings, consistently observed in several systematic evaluations of evidence, provide a strong basis to guide the replacement of iron and folic acid with MMN supplements containing iron and folic acid for pregnant women in developing countries where MMN deficiencies are common among women of reproductive age. Efforts should be focused on the integration of this intervention in maternal nutrition and antenatal care programs in developing countries.

LA **GRAVIDANZA**, NONOSTANTE IL RISPARMIO LEGATO ALLA ASSENZA DI MESTRUAZIONI,(circa 200mg) COMPORTA UNA PERDITA DI FERRO DI CIRCA **550 mg**, DI CUI:

- circa **300 mg** al FETO
- **50 mg** alla PLACENTA
- **200 mg** al PARTO.

Ann Hematol (2008) 87:949–959
DOI 10.1007/s00277-008-0518-4



REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

Iron requirements in pregnancy

The requirements for absorbed iron increase from 0.8 mg/day in the first trimester to 7.5 mg/day in the third trimester. The average requirement in the entire gestation period is ~4.4 mg/day [9, 24].

The average **total iron requirements** in normal pregnancy have been estimated to be ~1,240 mg [9, 24]. Postpartum, the mother's erythrocyte mass declines to pre-pregnancy levels, and the haemoglobin iron is recycled to body iron reserves. The net iron loss, associated with pregnancy per se, is therefore lower, approximately 630 mg [9, 24].

IN **GRAVIDANZA**, UNA ALIMENTAZIONE, PER QUANTO EQUILIBRATA E CORRETTA **NON COPRE TALE FABBISOGNO**

L'O.M.S.

RACCOMANDA LA SUPPLEMENTAZIONE CON ***30-60 mg/die** PER LE DONNE IN GRAVIDANZA CON RISERVE DI FERRO ADEGUATE E CON ***120-240 mg/die** PER LE DONNE CON DEFICIT DELLE RISERVE
*** ferro elementare**

IL FERRO NEGLI ALIMENTI PER 100 g

FERRO EMICO

CARNE DI MAIALE	2 – 6 mg
DI MANZO	3 – 6 mg
DI VITELLO	2 – 4 mg
DI CONIGLIO	2 – 3 mg
PESCE	1 – 3 mg

FERRO NON EMICO

FEGATO	5 – 15 mg
LATTE	0,5 mg
FORMAGGIO	0,5 - 2 mg
UOVA	2,5 mg
PANE/PASTA	1 – 2 mg
RISO	< 0,5 mg
FARINA DI SOIA	10 - 12 mg
VERDURA (SPINACI)	5 mg
VINO	2 – 12 mg

L'assorbimento del Ferro è favorito da:

- Ac. ascorbico (Vit. C)

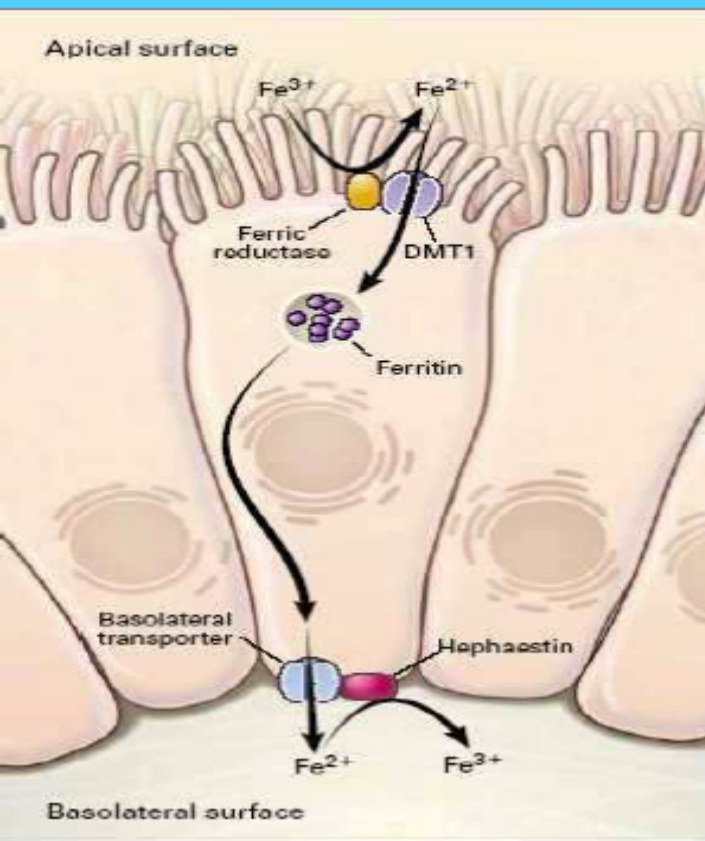
L'assorbimento del Ferro è ostacolato da:

- Fitati
- Tannini

FERRO EMICO: Facilmente biodisponibile assorbibile sino al 35% specialmente se assunto contemporaneamente a vitamina C (riduce il Fe^{3+} a Fe^{2+} aumentandone l'assorbimento)

FERRO NON EMICO: L'assorbimento oscilla tra il 2% e il 10%!

Assorbimento intestinale del ferro convenzionale



- L'assorbimento del ferro ionico avviene a livello duodenale ed è mediato da carriers specifici.
- Il ferro ionico entra nelle cellule intestinali per mezzo del DMT1 (Divalent Metal Transporter 1).
- Il Citocromo b, duodenale, riduce il ferro del lume intestinale a stato ferroso.
- Il ferro assorbito viene depositato nella ferritina e poi trasportato attraverso la membrana basolaterale nel plasma.
- Il passaggio al torrente ematico è mediato dalla **FERROPORTINA** nella membrana basolaterale, regolata dalla epcidina.

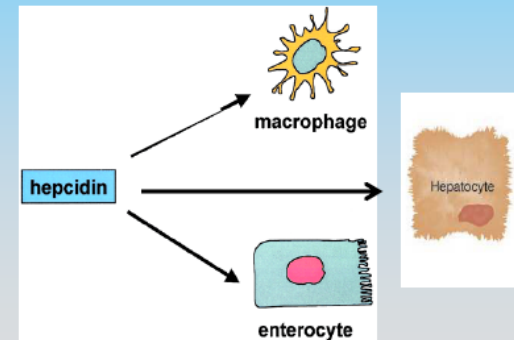
EPCIDINA

E' una proteina prodotta dal fegato in risposta a stimoli infiammatori e modula l'assorbimento intestinale del ferro, il "riciclo" dai macrofagi e il passaggio nel sangue dagli epatociti

L'epcidina svolge la sua azione legandosi ad un'altra proteina chiamata **FERROPORTINA** che regola l'uscita di ferro dalla cellula della mucosa intestinale e dalle cellule "di deposito" al sangue.

Quando l'epcidina è presente, si lega alla ferroportina, ne limita la funzione e blocca quindi l'uscita di ferro nel sangue.

Quando l'epcidina è assente accade l'inverso.



TERAPIA CON FERRO

CONTENUTO DI FERRO IN DIVERSI SALI DI FERRO

Sale di ferro	Quantità	Contenuto di ferro ferroso (Fe^{++})
Ferroso fumarato	200 mg	65 mg
Ferroso gluconato	300 mg	35 mg
Ferroso succinato	100 mg	35 mg
Ferroso solfato	300 mg	60 mg
Ferroso solfato anidro	200 mg	65 mg

I Sali di ferro dovrebbero essere somministrati per bocca. Lo ione Fe^{++} viene assorbito a livello duodenale; deve essere assunto lontano dai pasti, e la contemporanea assunzione di acido ascorbico ne migliora l'assorbimento.

N.B. FERROSO GLICINA SOLFATO, FERRO LIPOSOMALE, FERRO + MUCOPROTEASI ED EUDARTGIT

TERAPIA DELLA CARENZA MARZIALE E DELL'ANEMIA SIDEROPENICA

- **PER OS**. IL FERRO ASSORBITO RARAMENTE SUPERA IL 10% DEL FERRO SOMMINISTRATO. PER 100 MG AL DI', ASSORBENDO 10 MG, CI VUOLE UN MESE PER ASSORBIRE 300 MG.
- **PER VENA**. LA VIA E.V. GARANTISCE LA SICUREZZA DELLE ENTRATE E CORREGGE IL DEFICIT MOLTO PIU' RAPIDAMENTE. MA IL FERRO E.V. PUO' CAUSARE REAZIONI LOCALI E GENERALI.

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via orale:

- Dispepsia, pirosi gastrica
- Nausea, vomito
- Diarrea o stipsi

Effetti collaterali dell'assunzione di ferro per via e.v.:

- Tachicardia, vertigini, cefalea
- Artralgie, mialgie
- Ipotensione acuta, reazione anafilattica

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

25 ottobre 2013

Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa: FERINJECT, Carbossimaltoso ferrico 50mg/ml; VENOFER, Saccarato Ferrico 20mg/ml; FERRO SACCARATO FME Saccarato ferrico 20mg/ml; FERLIXIT- Sodio ferrigluconato (= complesso gluconato ferrico sodico) 62,5mg/5ml

- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2° o al 3° trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale.**

Problemi riguardanti la sicurezza

È stata avviata una rivalutazione a livello europeo a causa delle preoccupazioni riguardanti la sicurezza in relazione al rischio di gravi reazioni da ipersensibilità, anche nell'uso durante la gravidanza. Tutti i medicinali contenenti ferro per via IV possono causare reazioni gravi da ipersensibilità, **tali reazioni si possono verificare anche dopo che una precedente somministrazione è stata tollerata (compresa una dose di prova negativa). Sono stati osservati esiti fatali.**



Gravidanza fisiologica

A G G I O R N A M E N T O 2 0 1 1

Interpretazione delle prove

La somministrazione routinaria in gravidanza, quotidiana o intermittente, di ferro o di ferro e folato è associata a una riduzione della prevalenza di anemia materna a termine. Le prove disponibili non dimostrano, per le donne senza anemia, altri sostanziali benefici della somministrazione di ferro o di ferro e folato sulla salute materna, la salute del feto o l'esito della gravidanza. I dati disponibili indicano inoltre che la supplementazione quotidiana non offre vantaggi rispetto alla somministrazione settimanale e che le dosi e le formulazioni in grado di ridurre gli effetti collaterali dovrebbero essere incoraggiate.

Raccomandazione

- La supplementazione con ferro non deve essere offerta di routine a tutte le donne in gravidanza, dal momento che non porta benefici di salute per la madre e il feto e può avere effetti collaterali indesiderati.

I valori di emoglobina che definiscono l'anemia in gravidanza sono ancora controversi e variano in funzione dell'epoca gestazionale. Nel Regno Unito viene considerato normale per le donne in gravidanza un valore maggiore o uguale a 11 g/dL nel primo trimestre e a 10,5 g/dL tra 28 e 30 settimane. Esiste un rischio aumentato di esiti neonatali sfavorevoli associati a valori di emoglobina molto bassi (<8,5 g/dL)¹.

Descrizione delle prove

L'uso del solo valore dell'emoglobina è poco indicativo per stabilire la patogenesi dell'anemia (deficienza di ferro, talassemia, anemia falciforme). In caso di sospetta anemia o di mancata risposta a una supplementazione di ferro di almeno 30 giorni, il dosaggio della ferritina è il test più sensibile e specifico per valutare l'entità delle riserve di ferro e stabilirne la natura sideropenica (con un valore soglia di 30 mg/L, la sensibilità è del 90%)¹.

Raccomandazioni

- ▶ I professionisti devono offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente, al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane per disporre di un tempo adeguato per il trattamento, se necessario, e a 33-37 settimane.
 - ▶ Devono essere indagati i casi di livelli di emoglobina inferiori al normale per l'epoca di gravidanza (<11 g/100 mL nel primo trimestre e <10,5 g/100 mL da 28 settimane); in questi casi, se indicata, deve essere prescritta la terapia opportuna, fornendo alle donne informazioni sui possibili effetti collaterali.
- Queste raccomandazioni attribuiscono valore al riconoscimento e al trattamento dell'anemia in gravidanza rispetto alla supplementazione profilattica di ferro.

RICORDA CHE..

- Per correggere una carenza marziale servono 1000mg di ferro assorbiti
- Per correggere un'anemia sideropenica servono da 1500 a 3000mg di ferro assorbiti
- Con la terapia per os che dovrebbe essere di almeno 100 mg die di ferro elemento dopo un mese dovremmo avere l'aumento di Hb di 1 g/dL, e la terapia sarebbe da continuare fino a normalizzazione di Hb e ferritina

Recenti studi stanno dimostrando una stretta correlazione tra effetti vascolari negativi conseguenti ad un aumento dei livelli di omocisteina ed eccessivi depositi di ferro.

Gli aumenti del ferro immagazzinato nel corpo potrebbero essere responsabili sia dell'amplificazione della disfunzione endoteliale indotta dall'omocisteina sia di aumentati livelli plasmatici di omocisteina. La chelazione del ferro previene il deterioramento della funzione endoteliale omocisteina-indotto e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno.

L'eccesso di ferro porta alla formazione di radicali liberi con la seguente reazione: $\text{Fe}^{++} \longrightarrow \text{Fe}^{+++} + \text{e}^- + \text{O}_2 \longrightarrow \text{O}_2^{\circ-}$

Porta alla formazione di anione superossido che è capostipite di tutta una serie di radicali liberi

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA

QUALE TERAPIA?

▮ DIETA

▮ FERRO

▮ AC.FOLICO

▮ LATTOFERRINA

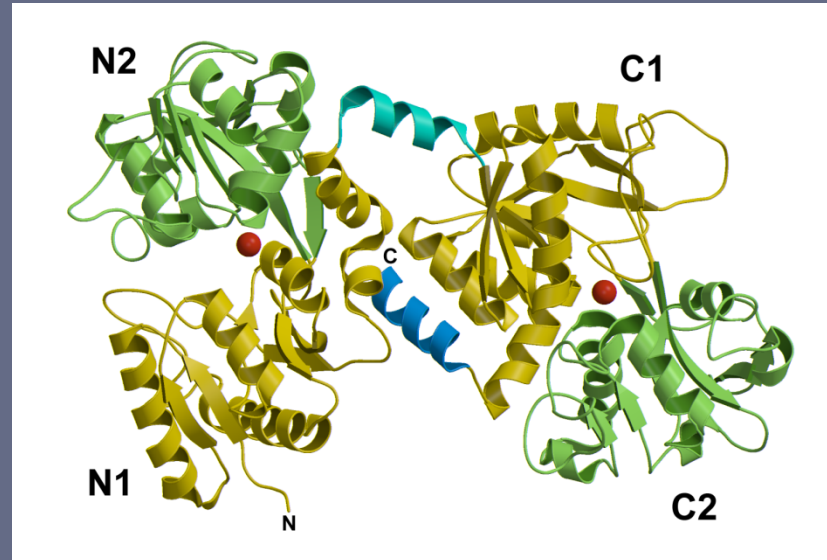


LA LATTOFERRINA

Scoperta nel 1938:

1. E' sintetizzata dai neutrofili e dalle ghiandole esocrine.
2. È un **fattore dell'immunità naturale** presente nelle mucose e nei granuli dei neutrofili insieme ad altri fattori quali il lisozima e la lattoperossidasi
3. Ha proprietà immunoregulatoria e batteriostatica propria.
4. È un probiotico sulla flora intestinale.
5. **Resiste**, assunta per os, alla degradazione proteolitica da parte degli enzimi del tratto gastrointestinale.
6. Glicoproteina legante il ferro, presente nei secreti dei mammiferi e nel sangue.
7. Lega il Ferro e lo trasporta intatto all'intestino, legandosi agli enterociti, sembra facilitarne l'entrata nella cellula, mettendo a disposizione il ferro per le necessità dell'organismo.
8. Grazie a questo fine meccanismo di regolazione dell'omeostasi sistemica del ferro, **la lattoferrina ripristina i valori fisiologici di ferro sierico totale, ferritina, emoglobina, transferrina e globuli rossi.**
9. Inoltre la lattoferrina, funzionando da chelante, e come vedremo dopo, regolando l'omeostasi del ferro, impedisce al ferro libero nei tessuti e nelle secrezioni di formare radicali liberi dell'ossigeno.

Struttura della lattoferrina



La lattoferrina è una glicoproteina bilobata (lobi N e C), costituita da circa 690 aminoacidi. Ciascun lobo lega in modo reversibile uno ione ferrico per molecola.

La funzione principale è quella di sequestrare il ferro e di renderlo biologicamente utilizzabile.

... vari studi hanno dimostrato che:

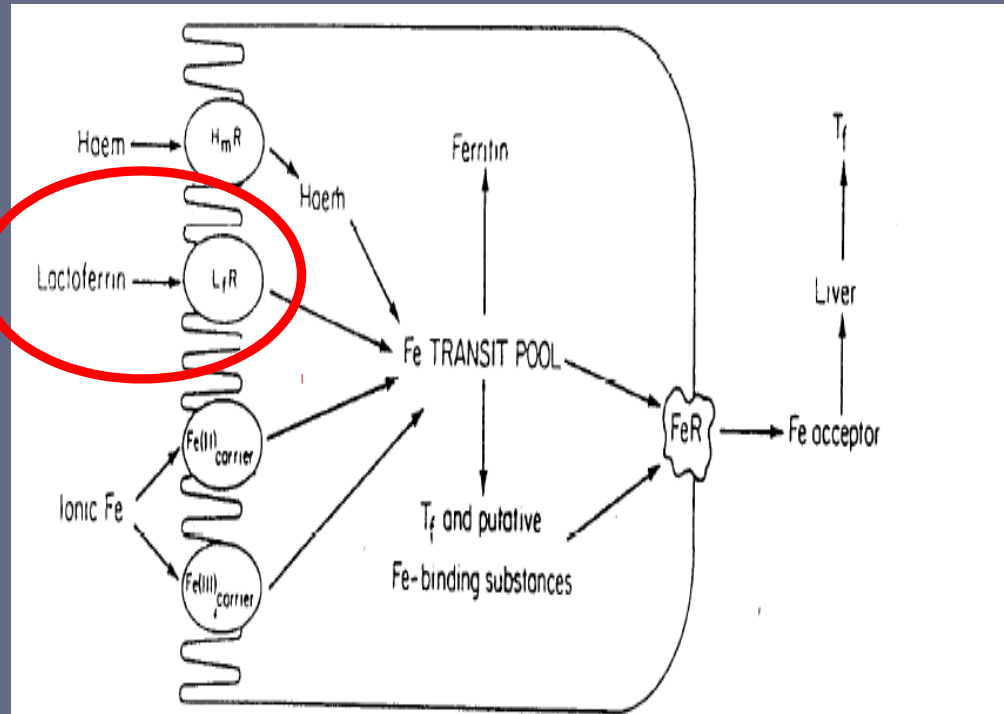
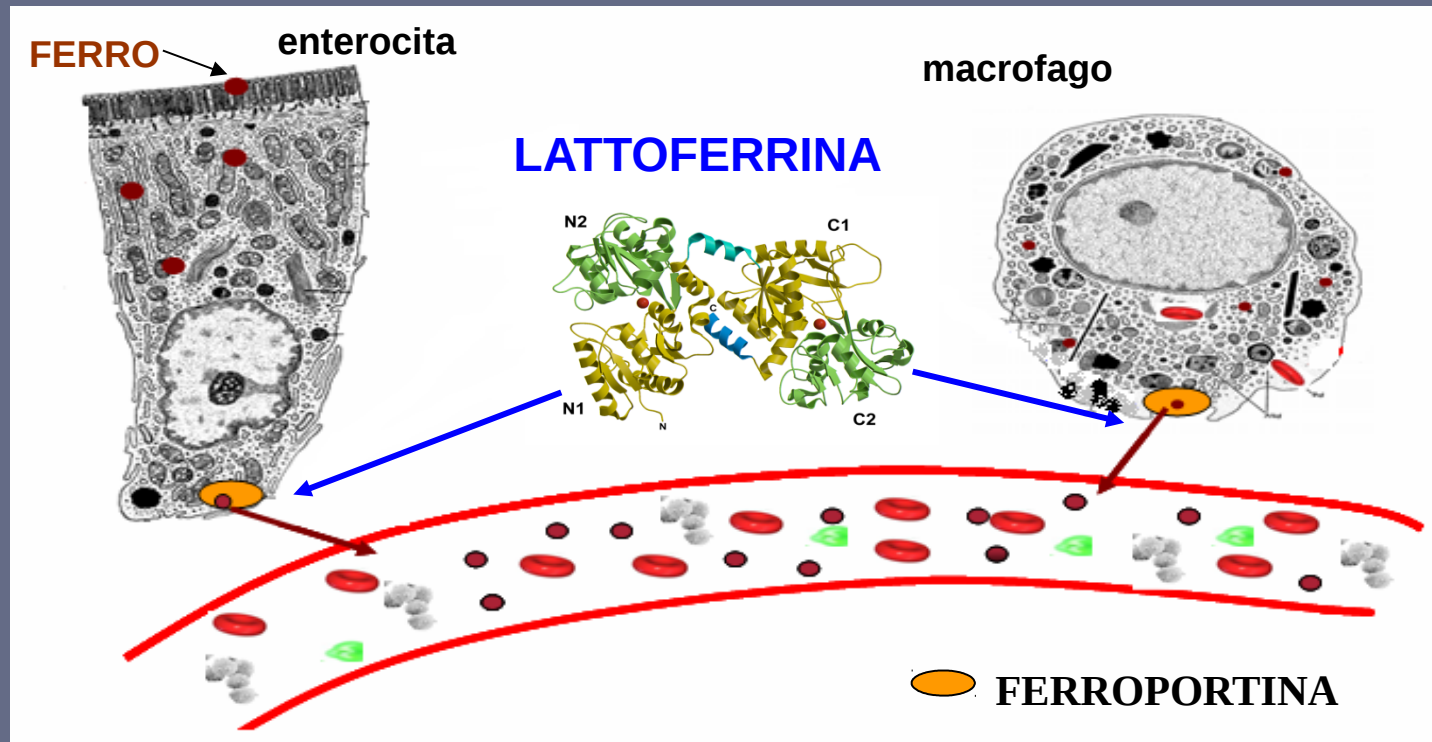


Fig. 1. Mechanisms for the absorption of iron. Evidence for some of the features in the scheme is given in the text. H_mR, haem receptor; L_fR, lactoferrin receptor; Fe(II)_{carrier}, microvillus membrane carrier for chelated Fe(II); Fe(III)_{carrier}, microvillus membrane carrier for chelated Fe(III); FeR, putative basolateral membrane carrier; Tf, transferrin.

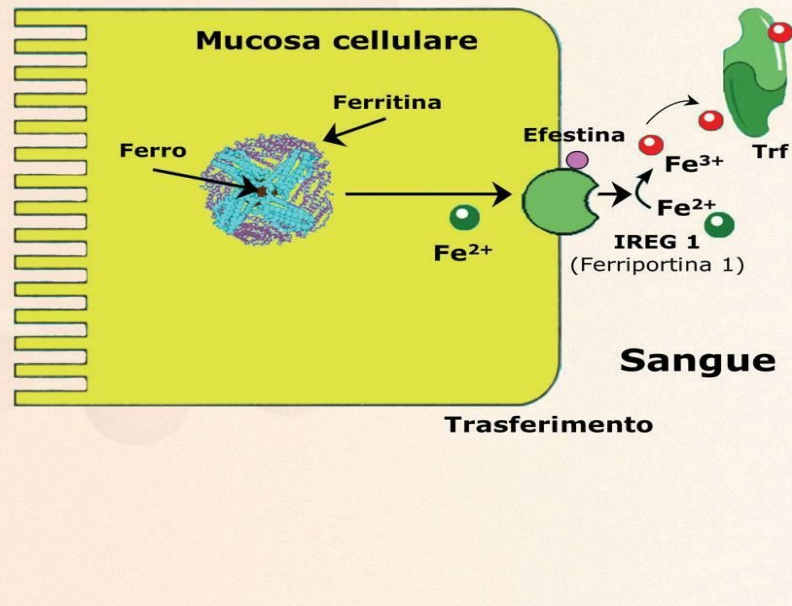
- esiste uno specifico recettore per la lattoferrina sull'orletto striato intestinale
- esiste una forma di lattoferrina che inibisce l'assorbimento di ferro quando l'organismo non ne ha necessità
- la lattoferrina agirebbe come regolatore dell'assorbimento di ferro

AZIONE DELLA LATTOFERRINA: RIPRISTINO DEI VALORI FISIologici DEL FERRO SERICO



La lattoferrina, assorbita negli enterociti, raggiunge il nucleo dove modula l'espressione genica di importanti fattori per la regolazione sistemica della **epcidina**, e della **ferroportina**. L'**epcidina** è un peptide di origine epatica che, essenzialmente, agisce bloccando l'assorbimento del ferro nell'intestino ed impedendone il rilascio dai macrofagi. La **ferroportina** rappresenta il più importante esportatore di ferro verso l'esterno delle cellule.

Meccanismo per l'assunzione di ferro



L'epcidina è in grado di legarsi alla ferroportina, determinando la sua internalizzazione e distruzione nella cellula, regola perciò negativamente il trasporto del ferro dalle cellule al plasma. La regolazione dell'assorbimento del ferro da parte della lattoferrina è determinato proprio dalla sua capacità di modulare queste due proteine

LA LETTERATURA...

- Recenti trials clinici hanno dimostrato come la lattoferrina, senza alcun effetto collaterale, svolga un ruolo determinante sia nell'omeostasi cellulare che sistemica del ferro, ripristinando, significativamente, la quantità fisiologica del ferro nel sangue, eliminandone, contestualmente, il dannoso sovraccarico nei tessuti.
- “Il trattamento con la lattoferrina ha una grande efficacia nell'aumentare i valori ematici, soprattutto riguardo al ferro serico totale e alla ferritina serica.”
- “In sintesi, la maggiore efficacia della lattoferrina nella cura dell'ipoferremia, rispetto alle classiche terapie marziali, non è dovuta alla quantità di ferro rilasciata durante l'assorbimento, ma ad un ben più complesso meccanismo che, coinvolgendo il passaggio del ferro dai tessuti al circolo, ripristina i valori fisiologici del ferro serico totale. Come già riportato, questo stato di ipoferremia dovrebbe corrispondere ad un accumulo di ferro nei tessuti dell'ospite tale da indurre uno stato infiammatorio.

Con la classica terapia marziale, i processi infiammatori, spesso associati ad ipoferremia ed anemia, sono difficilmente eradicabili, dato che tale terapia non svolge alcuna azione anti-infiammatoria. “

Bibliografia

- Lactoferrin: molecular structure and biological function. Lonnerdal B, Iyer S. 1995, ANN REV NUTR 15:93-110.
- Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein Vorland LH 1999, APMIS n. 107:971-981.
- The survival of ingested lactoferrin in the gastrointestinal tract of adult mice. Kuwata H, Yip T, Yamauchi K, Teraguchi S, Hayasawa H, Tomita M, Hutchens W. 1998, BIOCHEM J 321-323.
- Lactoferrin and Iron. Perraudin JP, 0 DOMO - FOOD INGREDIENTS.
- **Lactoferrina proteina multifunzionale. Costa F. 2000 INTEGRATORE NUTRIZIONALE 3(1):23-27.**
- Structure and biological actions of Lactoferrin. Nuijens JH, van Berkel PH, Schanbacher FL. 1996, JOURN of MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA (1)3:285-295.
- Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. Baker EN, Baker HM. CELL MOL LIFE SCI 2005, 62:2531-2539.
- Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. Ward PP et al. CELL MOL LIFE SCI. 2005, 62:2540- 2548.
- **Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P. BIOCHEM CELL BIOL. 2006, 84:377-380.**
- **Ipoferremia e anemia da carenza di ferro in gravidanza. Evidenze cliniche della maggior efficacia della lattoferrina, somministrata per os, rispetto al solfato ferroso. Paesano R, Pacifici E, Ermini B, Pietropaoli M, Valenti P. IL GINECOLOGO; 3(1) 2008.**

BIBLIOGRAFIA

- J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jun 5:1-4. [Epub ahead of print]
- **Lactoferrin versus ferrous sulphate for the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized clinical trial.**

[Rezk_M](#)¹, [Dawood_R](#), [Abo-Elnasr_M](#), [Al Halaby_A](#), [Marawan_H](#).

¹a Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine , Menoufia University , Menoufia , Egypt .

- **Abstract**

- **OBJECTIVE:**

- This study was conducted to evaluate the efficacy and safety of lactoferrin in comparison to ferrous sulphate for the treatment of iron deficiency anemia (IDA) during pregnancy.

- **MATERIALS AND METHODS:**

- This prospective, randomized, parallel-group, single-center study was conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology at Menoufia University Hospital, Egypt and included a total of 200 pregnant women in the second trimester with IDA who were enrolled and randomly assigned either to receive 150 mg of dried ferrous sulphate capsules or lactoferrin 250 mg capsules once daily for eight consecutive weeks. The primary efficacy parameter was the amount of increase in hemoglobin concentration by 4 and 8 weeks, the adverse effects related to iron therapy and the patient compliance to the treatment.

- **RESULTS:** Total increase in Hb after 2 months with lactoferrin was higher (2.26 ± 0.51 g/dL) compared to ferrous sulfate (1.11 ± 0.22 g/dL) ($p < 0.001$). Gastrointestinal adverse events occurred more frequently with ferrous sulphate than the lactoferrin group ($p < 0.001$). The number of women requesting change the drug was higher in the ferrous sulphate group ($p < 0.001$).

- **CONCLUSION:** Lactoferrin was more effective than ferrous sulfate over a two-month period in pregnant women with IDA, with fewer gastrointestinal adverse events and better treatment acceptability.

- [Biometals](#). 2010 Jun;23(3):411-7. doi: 10.1007/s10534-010-9335-z. Epub 2010 Apr 21.
- **Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women.**
- [Paesano R](#)¹, [Berlutti F](#), [Pietropaoli M](#), [Pantarella F](#), [Pacifci E](#), [Goolsbee W](#), [Valenti P](#).
.¹Department of Obstetrician and Gynaecology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

- **Abstract**

- Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are the most common iron disorders throughout the world. ID and IDA, particularly caused by increased iron requirements during pregnancy, represent a high risk for preterm delivery, fetal growth retardation, low birth weight, and inferior neonatal health. Oral administration of ferrous sulfate to cure ID and IDA in pregnancy often fails to increase hematological parameters, causes adverse effects and increases inflammation. Recently, we have demonstrated safety and efficacy of oral administration of 30% iron saturated bovine lactoferrin (bLf) in pregnant women suffering from ID and IDA. Oral administration of bLf significantly increases the number of red blood cells, hemoglobin, total serum iron and serum ferritin already after 30 days of the treatment. The increasing of hematological values by bLf is related to the decrease of serum IL-6 and the increase of serum hepcidin, detected as prohepcidin, whereas ferrous sulfate increases IL-6 and fails to increase hematological parameters and prohepcidin. bLf is a more effective and safer alternative than ferrous sulfate for treating ID and IDA in pregnant women.

- Int J Immunopathol Pharmacol. 2010 Apr-Jun;23(2):577-87.
- **Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women.**
- [Paesano R](#)¹, [Berlutti F](#), [Pietropaoli M](#), [Goolsbee W](#), [Pacifici E](#), [Valenti P](#)
- ¹Department of Obstetrician and Gynecology, Sapienza University of Rome, Italy.
- **Abstract**
- Iron homeostasis in pregnancy compensates for increased iron requirements and in women of child-bearing age for iron loss in menses. Oral administration of ferrous sulfate, prescribed to cure iron deficiency (ID) and ID anemia (IDA), often fails to increase hematological parameters and causes adverse effects. Recently, we demonstrated safety and efficacy of bovine lactoferrin (bLf) in pregnant women suffering from ID/IDA. Two clinical trials were conducted on pregnant and non-pregnant women of child-bearing age suffering from ID/IDA. In both trials, women received oral administration of bLf 100 mg/twice/day (Arm A), or ferrous sulfate 520 mg/day (Arm B). Hematological parameters, serum IL-6 and prohepcidin were assayed before and after therapy. Unlike ferrous sulfate, bLf increased hematological parameters (P less than 0.0001). In pregnant women, bLf decreased serum IL-6 (P less than 0.0001), and increased prohepcidin (P=0.0007). In non-pregnant women bLf did not change the low IL-6 levels while it increased prohepcidin (P less than 0.0001). Ferrous sulfate increased IL-6 (P less than 0.0001) and decreased prohepcidin (P=0.093). bLf established iron homeostasis by modulating serum IL-6 and prohepcidin synthesis, whereas ferrous sulfate increased IL-6 and failed to increase hematological parameters and prohepcidin. bLf is a more effective and safer alternative than ferrous sulfate for treating ID and IDA.

Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women.

Paesano R¹, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P.

Author information

¹Department of Obstetrician and Gynecology, University of Rome La Sapienza, Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma, Italy.

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) during pregnancy continues to be of world-wide concern. IDA is a risk factor for preterm delivery and subsequent low birth weight, and possibly for poor neonatal health. Iron supplementation in pregnancy is a widely recommended practice, yet intervention programs have met with many controversies. In our study, 300 women at different trimesters of pregnancy were enrolled in a trial of oral administration of ferrous sulfate (520 mg once a day) or 30% iron-saturated bovine lactoferrin (bLf) (100 mg twice a day). Pregnant women refusing treatment represented the control group. In this group hemoglobin and total serum iron values measured after 30 d without treatment decreased significantly, especially in women at 18-31 weeks of pregnancy. In contrast, after 30 d of oral administration of bLf, hemoglobin and total serum iron values increased and to a greater extent than those observed in women treated orally for 30 d with ferrous sulfate, independently of the trimester of pregnancy. Unlike ferrous sulfate, bLf did not result in any side effects. These findings lead us to hypothesize that lactoferrin could influence iron homeostasis directly or through other proteins involved in iron transport out of the intestinal cells into the blood.

The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia.

Paesano R¹, Pietropaoli M, Gessari S, Valenti P.¹Department of Obstetrician and Gynecology, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy.

Abstract Iron is a fundamental element for humans as it represents an essential component of many proteins and enzymes. However, this element can also be toxic when present in excess because of its ability to generate reactive oxygen species. This dual nature imposes a tight regulation of iron concentration in the body. In humans, systemic iron homeostasis is mainly regulated at the level of intestinal absorption and, until now, no regulated pathways for the excretion of iron have been found. The regulation and maintenance of systemic iron homeostasis is critical to human health. Excessive iron absorption leads to iron-overload in parenchyma, while low iron absorption leads to plasma iron deficiency, which manifests as hypoferremia (iron deficiency, ID) and ID anaemia (IDA). ID and IDA are still a major health problem in pregnant women. To cure ID and IDA, iron supplements are routinely prescribed. The preferred treatment of ID/IDA, consisting in oral administration of iron as ferrous sulphate, often fails to exert significant effects on hypoferremia and may also cause adverse effects. Lactoferrin (Lf), an iron-binding glycoprotein abundantly found in exocrine secretions of mammals, is emerging as an important regulator of systemic iron homeostasis. Recent data suggest that this natural compound, capable of interacting with the most important components of iron homeostasis, may represent a valuable alternative to iron supplements in the prevention and cure of pregnancy-associated ID and IDA. In this review, recent advances in the molecular circuits involved in the complex cellular and systemic iron homeostasis will be summarised. The role of Lf in curing ID and IDA in pregnancy and in the maintenance of iron homeostasis will also be discussed. Understanding these mechanisms will provide the rationale for the development of novel therapeutic alternatives to ferrous sulphate oral administration in the prevention and cure of ID and IDA.



Preventive Effect of Lactoferrin Intake on Anemia in Female Long Distance Runners

Natsue KOIKAWA,^{1,†} Isao NAGAOKA,² Masahiro YAMAGUCHI,¹ Hirokazu HAMANO,³
Koji YAMAUCHI,³ and Keisuke SAWAKI¹

This study investigated whether intake of lactoferrin (LF) would improve or prevent anemia in female long distance runners who were training during the summer season and had a high risk of iron-deficiency anemia. Sixteen female long distance runners were divided into a group taking LF and iron (the LF group) and a group that only took iron (the control group) for 8 weeks. In the control group, the ferritin, serum iron, and red blood cell count were significantly lower than before treatment. In the LF group, the hematology data showed no significant change during the 8 weeks. The red blood cell count was significantly higher in the LF group than in the control group. The blood lactate level following a 3,000-m pace run of the control group was also significantly higher than that of the LF group. These observations suggest the possibility that intake of LF increases the absorption and utilization of iron and would be useful in the prevention of iron deficiency anemia among female long distance runners.

- **Lattoferrina e anemia in gravidanza.**
Guaraldi C, Costantino D. RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE; 2005, Settembre, 7(3):15-20.
- **Terapia dell'anemia in gravidanza: associazione di ferro, ac. folico e lattoferrina.**
Costantino D, Guaraldi C. CONTRACCEZIONE FERTILITA' SESSUALITA'. 2005, 32(4):227-234.
- **Studio preliminare sull'utilizzo di una crema contenete lattoferrina nel trattamento della vulvovaginite acuta da candida.**
Costantino D., Guaraldi C. : Minerva Ginecologica. Vol.60- N.2 pag. 121 – 125, Marzo 2008
- **Lattoferrina: l'approccio innovativo nell'anemia sideropenica in gravidanza.**
Costantino D., Guaraldi C. In Fitoterapia ed integratori in ostetricia e ginecologia 2009 International up to date - 261; 2009, CIC Edizioni Internazionali; pagg. 54 – 60.
- **Anemia sideropenica in gravidanza: lattoferrina vs ferro in varie formulazioni e idrolizzato di cartilagine di pesce marino.**
Costantino D., Guaraldi C. Il Ginecologo Rivista di Ostetricia e Ginecologia Vol.4 suppl. al n° 1 Marzo 2009; pagg. 2 – 8.
- **Terapia dell'anemia in gravidanza: associazione di ferro , acido folico e lattoferrina.**
D.Costantino, C.Guaraldi
- **Lattoferrina e anemia in gravidanza.** C.Guaraldi, D.Costantino
- **Lattoglobina: nuovo approccio nella prevenzione dell'anemia sideropenica in gravidanza.**
Costantino D., Guaraldi C. in Atti del 2° Congresso Nazionale della FIOG, 17° Congresso AGUI, 15° Congresso AGICO, 11° Congresso AGE0; 2009 (CD-Rom)
Comunicazioni libere al 81° congresso Nazionale SIGO (46° Congresso AOGOI, 13° congresso AGUI), 20 – 24 Settembre 2005, Bologna; in ATTI della società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia – vol LXXXI:

CENTRO SALUTE DONNA DISTRETTO CENTRO-NORD FERRARA

LA NOSTRA ESPERIENZA:

5 STUDI.

TOTALE DONNE ESAMINATE CIRCA : 1000

SONO STATE ESCLUSE DAI NOSTRI STUDI TUTTE LE GRAVIDE:

- MICROCITEMICHE
- GEMELLARI
- CON ABITUDINI ALIMENTARI PARTICOLARI (VEGETARIANE, ECT.)
- CON ANAMNESI POS. PER ALTER. DELLA COAGULAZIONE.
- CON ANAMNESI POS. PER MALATTIE DEL SANGUE (ES. ANEMIA FALCIFORME).

CONTROLLO DEI PARAMETRI EMATOLOGICI

- T0 (18^a - 21^a SETTIMANA DI GRAVIDANZA).
- T1 (DOPO 60 GIORNI DI TERAPIA).

STUDI 1 e 2

- ❖ **2 studi** hanno coinvolto complessivamente 296 gravide, di cui 145 con anemia sideropenica, 151 normali.
- ❖ Tutte hanno effettuato terapia con acido folico 4 mg, un gruppo ha assunto anche ferro (fumarato o gluconato), un altro ferro e lattoferrina, un altro ha assunto solo lattoferrina.

STUDIO 3

- ❖ Un terzo lavoro conferma l'efficacia della sola lattoferrina nella correzione della anemia sideropenica in gravidanza.

I risultati (controllo dei parametri ematologici dopo 60 giorni di terapia) hanno dimostrato l'efficacia della supplementazione marziale in tutte le gravide, in particolare nelle anemiche.

La lattoferrina ha dimostrato di essere capace di migliorare i risultati della terapia marziale, ma anche di essere efficace da sola nel migliorare l'anemia sideropenica in gravidanza.

“ Anemia sideropenica in gravidanza: lattoferrina vs ferro in varie formulazioni e idrolizzato di cartilagine di pesce marino ”

Costantino e Guaraldi, Il Ginecologo, Vol.

4(1): 1-8, 2009

SCOPO DELLO STUDIO

Verificare il profilo di efficacia della classica terapia marziale in confronto a lattoferrina o integratori a base di idrolizzato di cartilagine di pesce marino, in donne gravide con anemia sideropenica.

MATERIALI E METODI

Secondo un disegno retrospettivo sono state individuate nei nostri schedari (aprile – ottobre 2008) tutte le donne gravide con le seguenti caratteristiche:

età gestazionale: 18[^] - 21[^] settimana

età: 27 – 37 anni

parità: 0 – 2

quadro di anemia sideropenica

Il controllo dei parametri ematologici era previsto al basale (T0), prima dell'inizio della terapia, e dopo 60 giorni di trattamento (T1).

- ... Il gruppo delle donne che ha assunto **solo acido folico**, (gruppo di controllo), non ha avuto miglioramento dei parametri.
- ... L'assunzione di **ferro** ha migliorato i parametri ematologici, correggendo spesso l'anemia ... come ci si aspettava, ma non si possono tuttavia trascurare gli effetti collaterali spesso presenti e la conseguente scarsa compliance alla terapia marziale.
- ... L'assunzione di sola **lattoferrina**, senza la supplementazione di ferro, ha migliorato i parametri ematologici (vediamo un aumento di globuli rossi, emoglobina, ferritina, ed una diminuzione della transferrina, statisticamente significativi), con correzione dello stato anemico nella maggior parte di casi. Sembra esserci anche un effetto maggiore aumentando la dose di lattoferrina a 300 mg al giorno.
- ... Per quanto riguarda il gruppo delle gravide che hanno assunto **idrolizzato di cartilagine di pesce marino**, i nostri risultati dimostrano un peggioramento dei parametri ematologici e quindi uno scarso o nullo effetto sulla correzione dell'anemia sideropenica in gravidanza di questo integratore.

CONCLUSIONI

- L'ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA VA SCREENATA, PREVENUTA E TRATTATA PERCHE' QUESTO TUTELA LA SALUTE MATERNA E FETALE
- FONDAMENTALE E' CURARE LA DIETA, DARE ADEGUATE INDICAZIONI E SOLLECITARE A SEGUIRLA
- TRATTARE GLI STATI DI CARENZA MARZIALE IN MODO ADEGUATO USANDO I PRESIDI FARMACOLOGICI NECESSARI E GLI INTEGRATORI CHE CI POSSONO AIUTARE QUALI ACIDO FOLICO VITAMINE B VITAMINA C E LATTOFERRINA



***GRAZIE PER
L'ATTENZIONE.....***