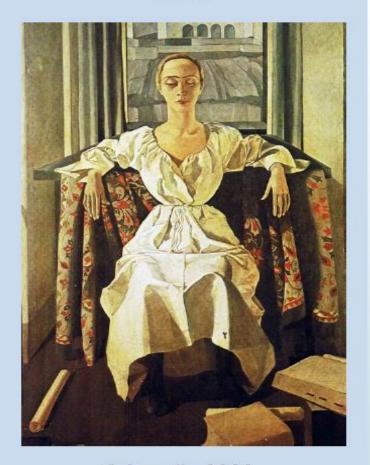
Centro Salute Donna Azienda USL Ferrara

OSTETRICIA e GINECOLOGIA 2022

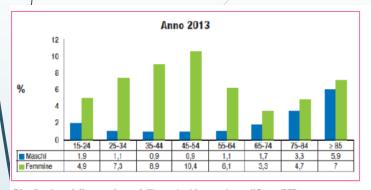


8,9 aprile 2022 Hotel Astra V.le Cavour, Ferrara

NUOVO APPROCCIO DELL'IPOFERREMIA IN GRAVIDANZA

DOTT. DEMETRIO COSTANTINO RESPONSABILE M.O. SALUTE DONNA AZIENDALE AZIENDA USL FERRARA

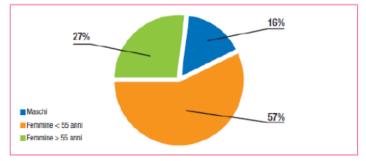
ANEMIA SIDEROPENICA: PATOLOGIA DI GENERE?



Assembled States Sense S

Distribuzione della prevalenza dell'anemia sideropenica codificata (ICD IX 280) per sesso e per decade di età relativa all'anno 2013.

Le donne costituiscono oltre l'80% della popolazione anemica osservata: possiamo parlare di patologia di genere.



Composizione della popolazione con anemia sideropenica (48.152 pazienti) relativa all'anno 2013.

- ► Le donne in età fertile sono il gruppo a maggior rischio di anemia sia per la presenza di mestruazioni sia per lo stato di gravidanza.
- ► Le perdite di ferro sono doppie rispetto alla restante popolazione e le richieste possono essere dell'ordine di 3 mg/die
- l' introito giornaliero spesso inadeguato per mantenere un bilancio marziale positivo
- ► La perdita media con il flusso mestruale è stimata a 30 ml per ciclo, ma nel 10% dei casi è >80ml (menorragia)
- A causa delle mestruazioni la donna perde circa 30-40mg di ferro in più al mese.

IL FERRO

Il fabbisogno di ferro nella donna:

• 10 aa-sino al menarca: 12mg/die.

Dal menarca alla menopausa: 18mg/die.

Dalla menopausa in poi: 10mg/die.

Durante la gravidanza: 30mg/die

La gravidanza, comporta una perdita di ferro di circa 550mg, di cui circa 300mg al feto, 50mg alla placenta e 200mg persi con la perdita ematica al parto.

Un'alimentazione corretta ed equilibrata non copre tale fabbisogno.

L'O.M.S. raccomanda la supplementazione con 30/60mg* die per le donne in gravidanza con riserve di ferro adeguate e con 120/240mg* die per le donne con deficit delle riserve.

* (Ferro elementare)

ANEMIA IN GRAVIDANZA NEL MONDO

- > Presente in circa l' 80% delle gravidanze, nel 90% è sideropenica
- Contribuisce o rappresenta da sola il 20-40% delle circa 500.000 morti anno per gravidanza, parto e puerperio.
- ➢ 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

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 prefissato l'obiettivo di ridurre, a circa il 5%, nel 2010, la frequenza di questa patologia nelle donne in gravidanza

MODIFICAZIONI DEL VOLUME PLASMATICO IN GRAVIDANZA

In gravidanza:

- La gittata cardiaca aumenta dal 30 al 50% a partire dalla 6° settimana
- ➤ Il volume totale di sangue aumenta proporzionalmente alla gittata cardiaca, ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore rispetto alla massa dei globuli rosssi
 - √Volume plasmatico aumenta del 48% pari a 1250 ml
 - ✓ Massa eritrocitaria aumenta del 18% pari a 250 ml
 - ✓ Ematocrito dal 40% si riduce al 33%
 - ✓L' emoglobina si riduce per diluizione (da 13.3 a circa 12.1 g/dl)





Riduzione della viscosità ematica che migliora la perfusione placentare favorendo gli scambi materno fetali di gas e sostanze nutritive

Pescetto, De Cecco, Pecorari Ragni. Ginecologia e Ostetricia 2001; Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6

ANEMIA SIDEROPENICA IN GRAVIDANZA: CARATTERISTICHE

- Diminuzione della quantità di emoglobina <11 g/dL nel l trimestre e <10,5 nel II trimestre</p>
- **■** Diminuzione della massa eritrocitaria totale
- ► Riduzione del numero dei globuli rossi
- Riduzione della sideremia
- Riduzione della ferritina
- **►**/Aumento della transferrina





	World Health Organization		Anaemia (Haemoglobin concentration,			
N	Population age	Non-Anaemia	Mild*	Moderate	Severe	
	Pregnant women	≥110	100-109	70-99	<70	

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

ANEMIA IN GRAVIDANZA

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



REVIEW ARTICLE

Prepartum anaemia: prevention and treatment

Nils Milman

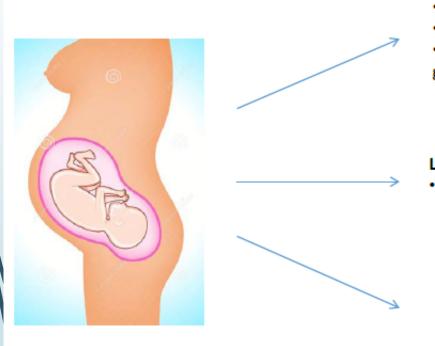
- In eta' fertile l'anemia sideropenica riduce le capacita' cognitive e le performance fisiche
- Nel postparto e' associata con instabilita' emotiva, depressione, stress e bassa performance ai test cognitivi
- In gravidanza e' associata a varie problematiccche fetali quali basso peso alla nascita, nascita prematura.
- **■** L'anemia sideropenica prepartum predispone alla anemia sideropenica postpartum

EFFETTI DELL'ANEMIA MATERNA SUL FETO

Doretto, Cappelletti. RIMel/IJLaM 2010;6; Munoz et al. Transfusion Medicine 18 giugno 2017

Maureen M. Achebe and Anat Gafter-Gvili. How I Treat Bloood, 23 /02/2017.Vol. 129, n 8

Frusca, Migliavacca. "Carenza ed eccesso di Ferro: nuovi approcci terapeutici. L'esperienza in Ostetricia." Parma 18/11/2016



Livelli di Hb <9g/dL aumentano di rischio di:

- Aborto spontaneo
- •Peso e grandezza ridotta alla nascita
- Parto prematuro se l'anemia è presente ad inizio gestazione

Livelli di Hb <6g/dL sono associati :

Insufficienza placentare cronica

Valori di HCT <29% sono associati

- Malformazioni fetali
- Ritardo nella crescita
- Morte del feto
- Rottura della Membrana Fetale

NEL BAMBINO

- ▶ Ritardo nella crescita
- ≽Ritardo nell'apprendimento e nella memoria
- ▶ Problemi di *auditory recognition*

UNA TERAPIA CORRETTA E TEMPESTIVA RIDUCE O ANNULLA GLI EFFETTI SUL FETO

• Il ferro è l'elemento chimico di numero atomico 26.



- E' uno degli elementi più comuni sulla terra.
- Il ferro è introdotto nell'organismo con la dieta, farmaci o trasfusioni.
- Non esiste una via di escrezione, ma si ha la possibilità di eliminarlo mediante sanguinamento e perdita di cellule epiteliali di cute e intestino.

Il ferro che introduciamo con gli alimenti è di due categorie

FERRO EMICO, facilmente biodisponibile, presente nella carne e nel pesce ed assorbibile sino al 35% specialmente se assunto contemporaneamente a vitamina C. (Riduce il fe³+ a fe²+ aumentandone l'assorbimento)

FERRO NON EMICO presente nei vegetali. L'assorbimento oscilla tra il 2% e il 10%!

L'assorbimento del Ferro è favorito da: Ac. ascorbico (Vit. C)

L'assorbimento del Ferro è ostacolato da: Fitati Tannini

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.

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 e.v. La via E.V. garantisce la sicurezza delle entrate e corregge il deficit molto piu' rapidamente.

Ma il ferro E.V. può 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



Gravidanza fisiologica

Ferro

AGGIORNAMENTO 2011

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.

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, Carbossimaltosio 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.

Eccesso di ferro puo' causare:

- Sintomi gastrointestinali (dose dipendenti)
- Aumento della viscosità del sangue che provoca una disfunzione utero-placentare
- Aumentato rischio di parto pretermine
- ► Aumentato rischio di feti piccoli per l' età gestazionale
- Aumentato rischio di preeclampsia
- Eccessivi depositi di ferro aumentano la formazione di radicali liberi e danno endoteliale da omocisteina
- ► Stress ossidativo interferisce con estrazione, sintesi e secrezione insulinica :aumentato rischio di diabete gestazionale

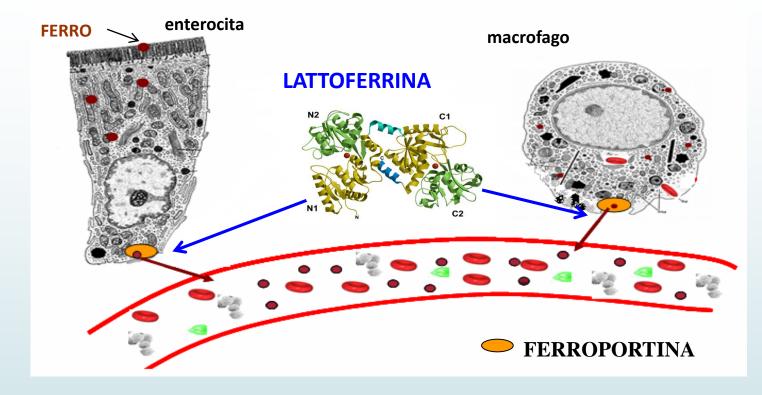
[Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. Theresa O Scholl]

Lattoferrina

Scoperta nel 1939:

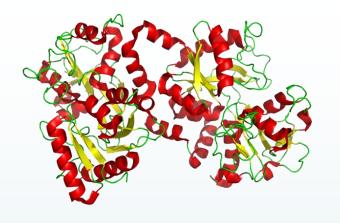
- 1. E' sintetizzata dai neutrofili e dalle ghiandole esocrine.
- 2. È un fattore dell'immunità naturale presente nelle mucose e nei granuli dei neutrofili insieme ad altri fattori quali il lisozima e la lattoperossidasi
- 3. Ha proprietà immunoregolatoria e batteriostatica propria.
- 4. È un probiotico 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 secrezione di formare radicali liberi dell'ossigeno.

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.

Lattoferrina



Vari studi condotti anche in vivo su neonati alimentati con latte artificiale supplementato con lattoferrina, hanno dimostrato che questa è in grado di facilitare, assunta per os, l'assorbimento intestinale di ferro evitando gli effetti collaterali del sovraccarico del minerale. Trasporta infatti il ferro intatto all'intestino e legandosi agli enterociti lo porta all'interno della cellula rendendolo disponibile per le necessità dell'organismo, come per l'eritropoiesi. Da qui l'ipotesi che la somministrazione di lattoferrina possa migliorare l'assorbimento del ferro sia assunto con l'alimentazione, che con una supplementazione.

LIEVITO PROBIOTICO: SACCHAROMYCES BOULARDII

- ☐ II S.B. a differenza di altri lieviti si sviluppa a oltre 30°-
- Originario dell'Indocina, isolato da Henri Boulard
- Attività antitossinica.
- ☐ Stimolazione della immunità locale.
- Effetto barriera potente: antagonismo competitivo verso i batteri (E. Coli) e i funghi(Candida)
- E' insensibile ai succhi gastrici e biliari.
- □ Raggiunge elevate concentrazioni lungo tutto l'intestino e protegge la mucosa intestinale impedendo la colonizzazione e la crescita di germi presenti normalmente nella flora intestinale potenzialmente patogeni.

OBIETTIVO: Scopo dello studio è verificare, in un campione costituito da 25 gravide, l'effetto dell'assunzione di *Lattoferrina* e *Saccharomyces Boulardii* (**Subferrina Plus** ®) associata al solo acido folico, sul quadro ematologico delle gravide con valori normali di emoglobina, globuli rossi, ferritina e transferrina rispetto ad un campione trattato solo con acido folico

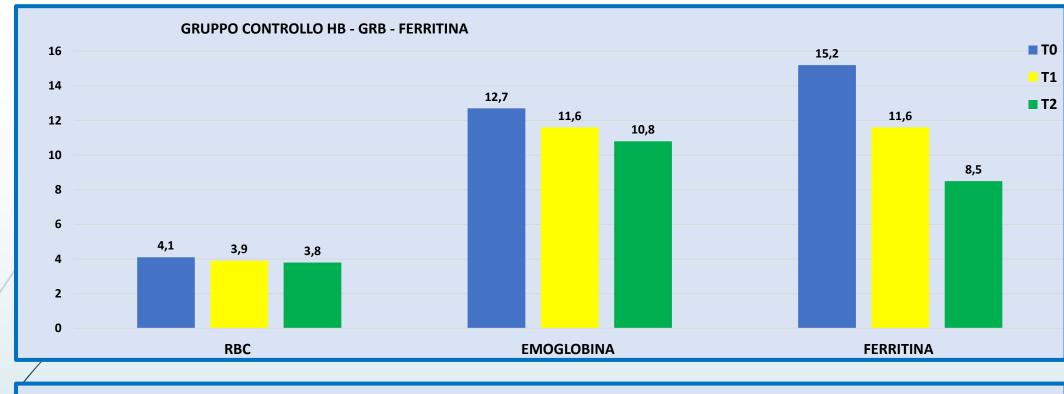
MATERIALI E METODI: Sono state reclutate 60 gravide fra la 10 e la 13 settimana, di età compresa fra 27 e 37 anni, parità 0/2, si è cercato di uniformare il più possibile peso ed altezza, nessuna delle gravide reclutate presentavano Sono state escluse dallo studio le gravide: microcitemiche, gemellari, con abitudini alimentari particolari (vegetariane), con anamnesi positiva per alterazioni della coagulazione e per malattie del sangue (es. anemia falciforme).

Le donne sono poi state suddivise in due gruppi:

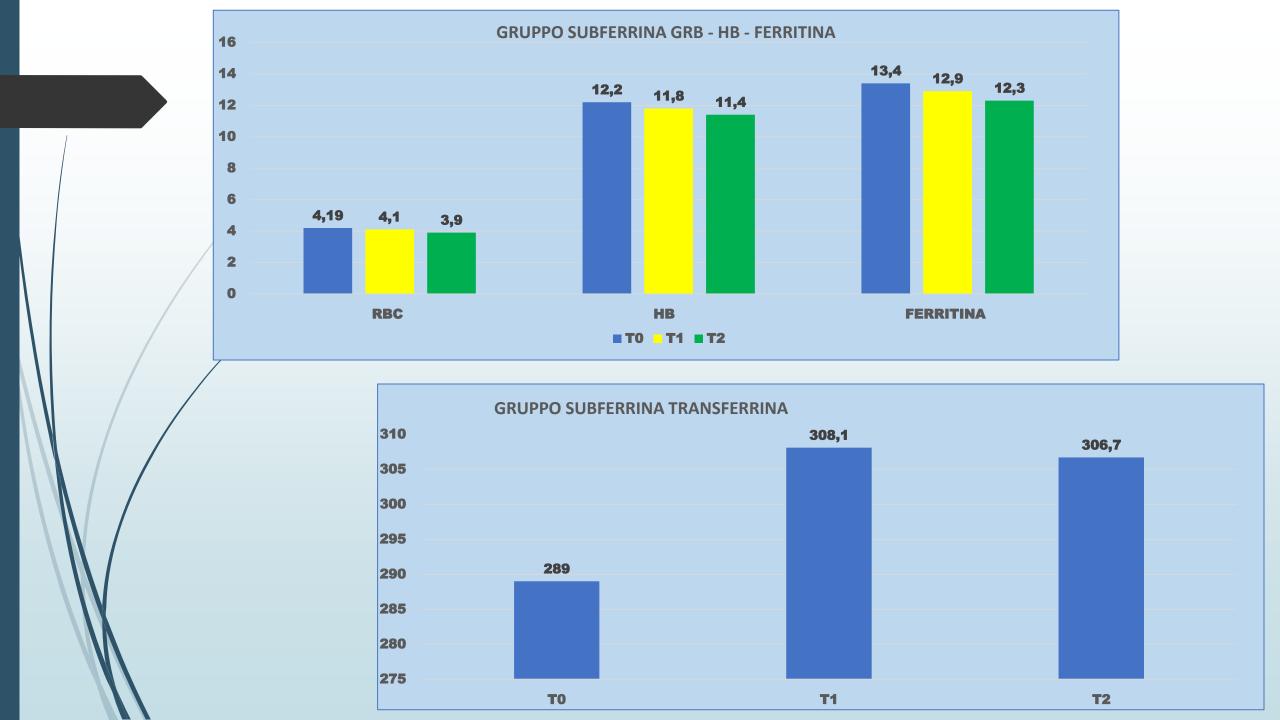
Gruppo A: 30 gravide.

Gruppo B: 30 gravide.

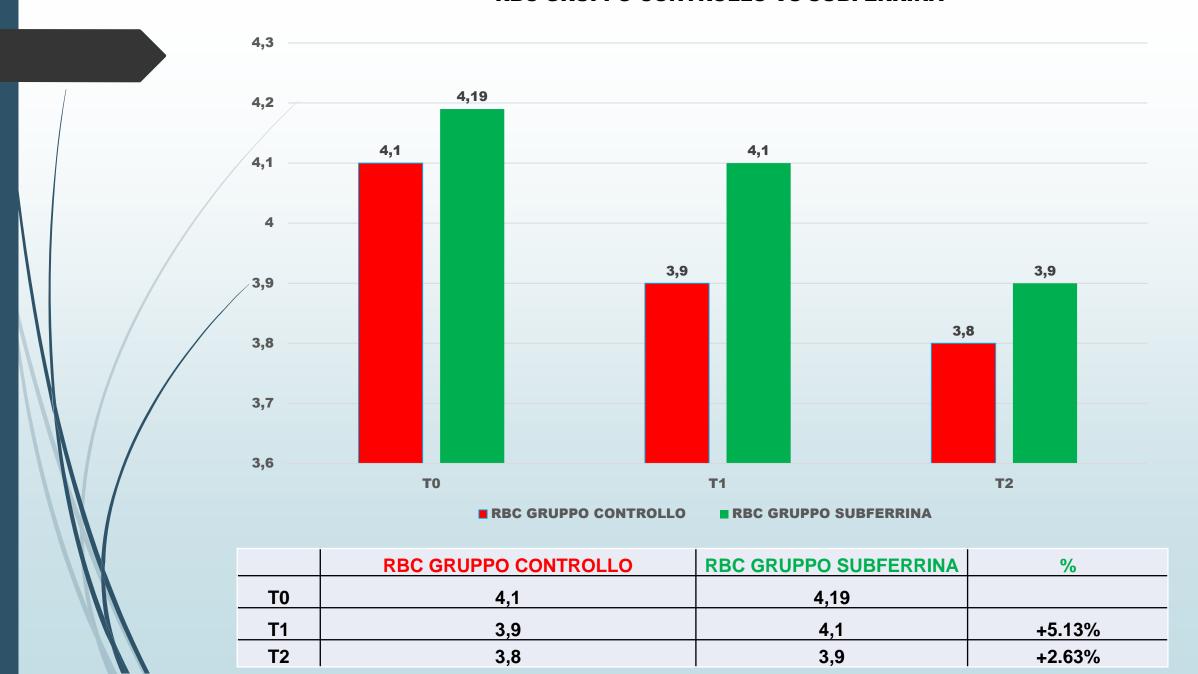
Le 30 gravide del gruppo A hanno assunto acido folico 4 mg al dì e Subferrina Plus 2 cps al dì, le 30 gravide del gruppo B hanno assunto solamente ac. Folico 4mg. Il controllo dei parametri ematologici è stato effettuato prima della terapia TO dopo 30 gg T1 e dopo 60 T2 giorni dall'inizio della stessa.



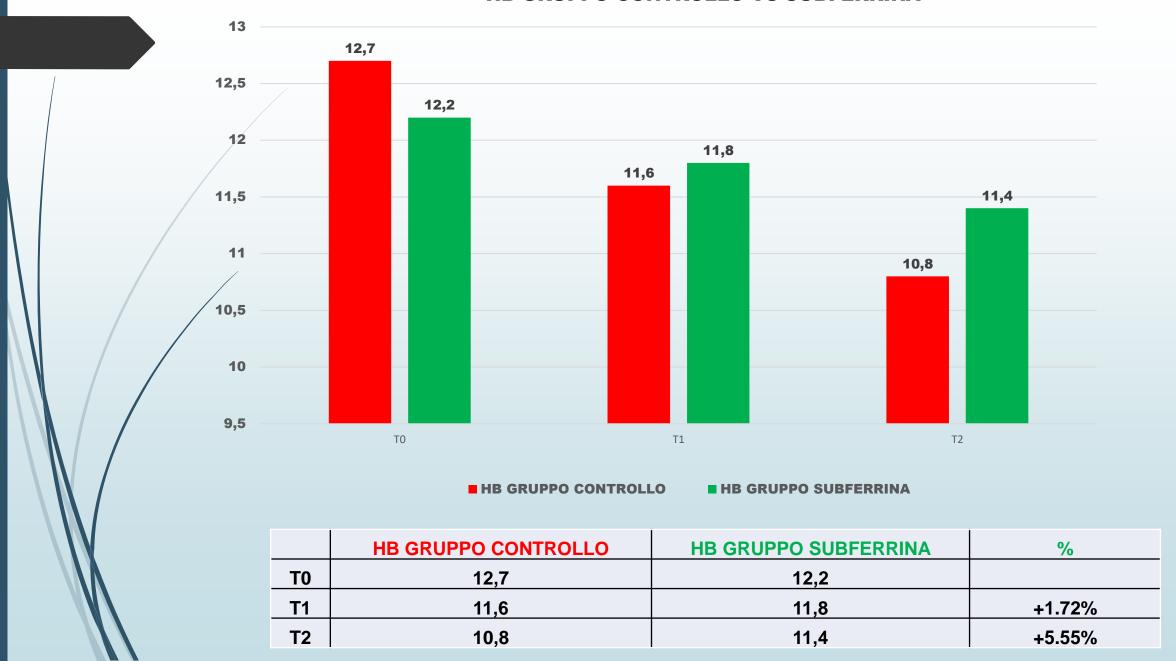




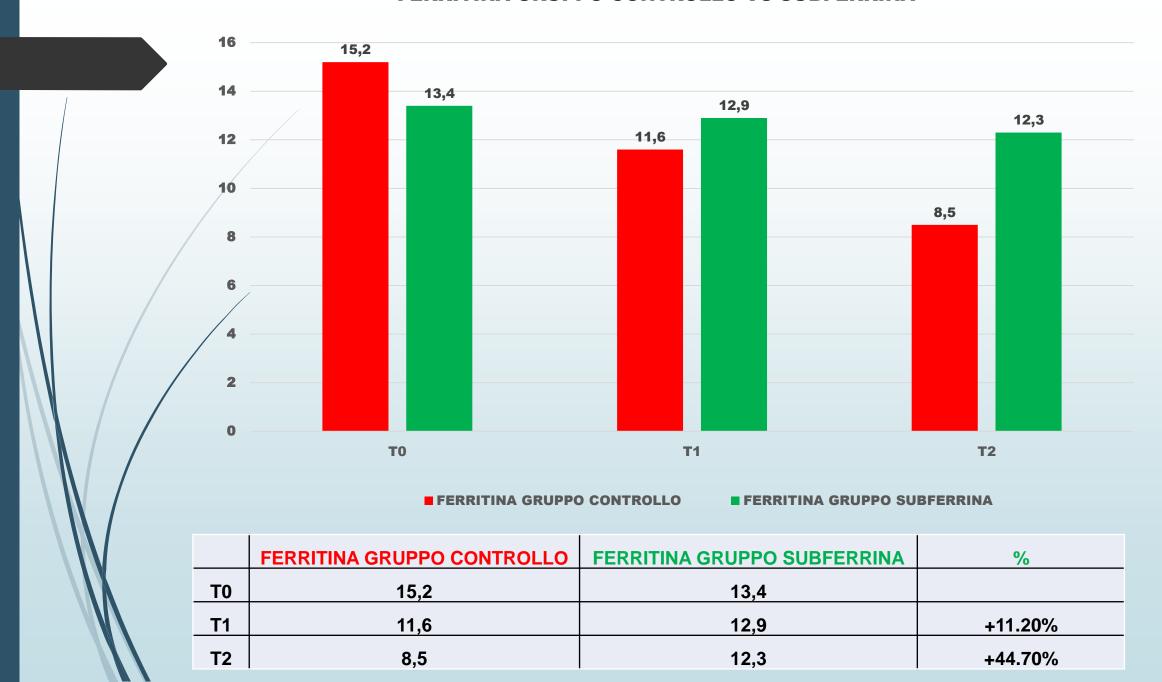
RBC GRUPPO CONTROLLO VS SUBFERRINA



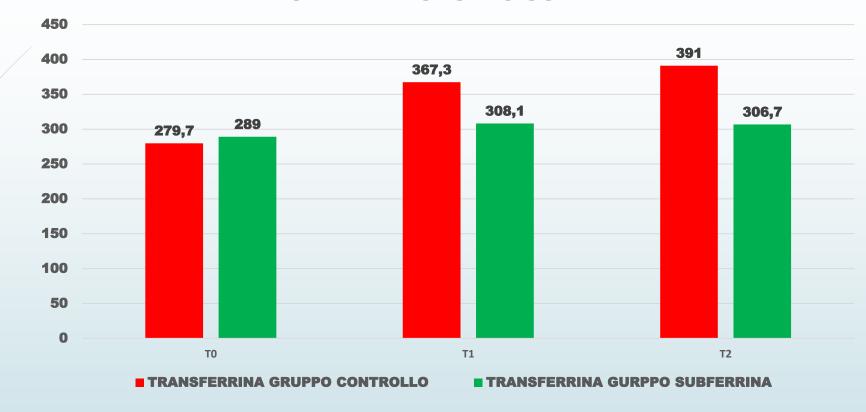
HB GRUPPO CONTROLLO VS SUBFERRINA



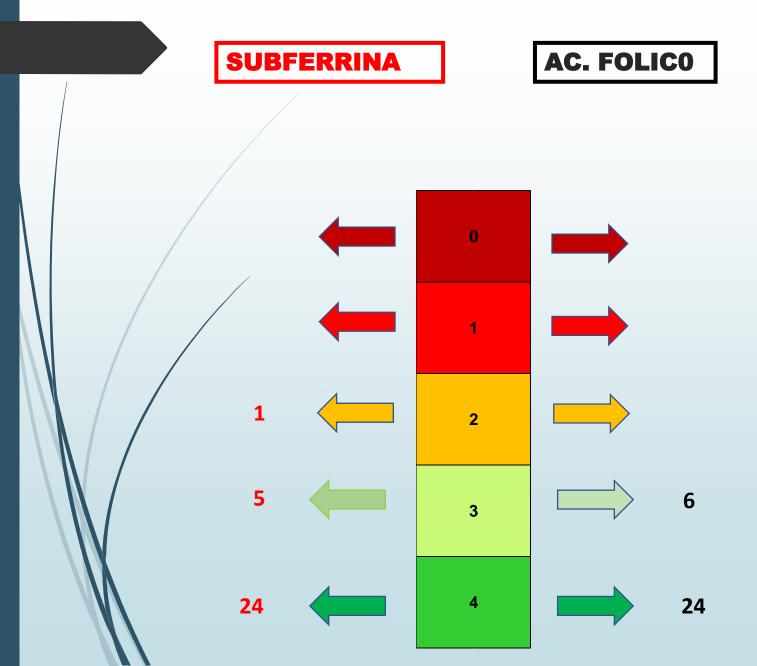
FERRITINA GRUPPO CONTROLLO VS SUBFERRINA



TRANSFERRINA GRUPPO CONTROLLO VS TRANSFERRINA GRUPPO SUBFERRINA



	TRANSFERRINA GRUPPO CONTROLLO	TRANSFERRINA GURPPO SUBFERRINA	%
ТО	279,7	289	
T1	367,3	308,1	-16.12%
T2	391	306,7	-21.56%



Tollerabilità / palatabilità 0 = sospensione

Tollerabilità / palatabilità 1 = scarsa

Tollerabilità / palatabilità 2 = discreta

Tollerabilità / palatabilità 3 = buona

Tollerabilità / palatabilità 4 = ottima

VALORE P E SIGNIFICATIVITA' STATISTICA

GRUPPO CONTROLLO ACIDO FOLICO 4 MG

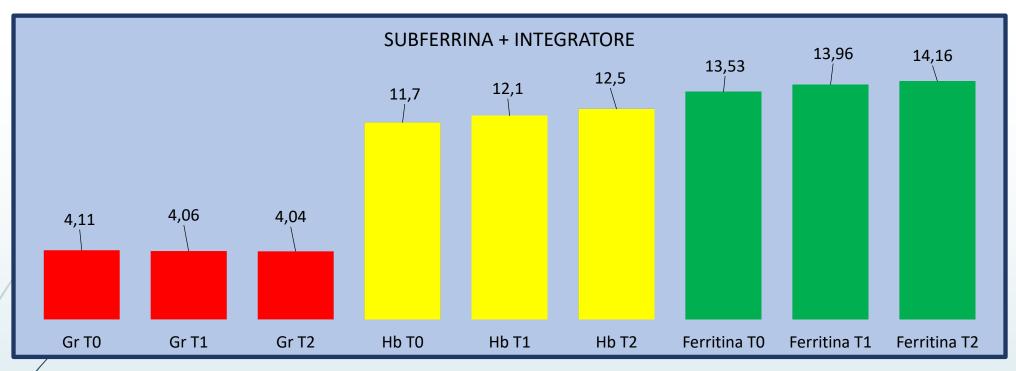
GRUPPO SUBFERRINA PLUS 2 CPR DIE ED ACIDO FOLICO 4 MG

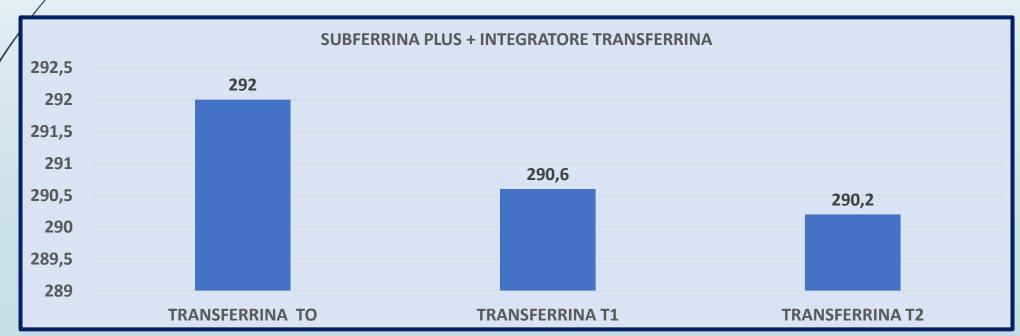
		GRUPPO CONTROLLO T2	GRUPPO SUBFERRINA PLUS T2	%	P
	RBC	3,8	3,9	<mark>+2.63%</mark>	0.0002
/_	EMOGLOBINA	10,8	11,4	<mark>+5.55%</mark>	0.0001
	FERRITINA	8,5	12,3	<mark>+44.70%</mark>	0.0001
	TRANSFERRINA	391	306	<mark>-21.56%</mark>	0.0001

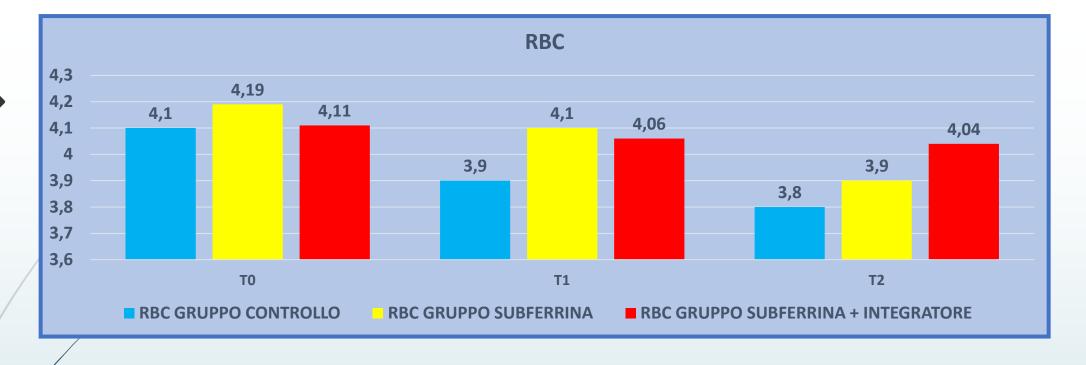
E' stato aggiunto un terzo gruppo:

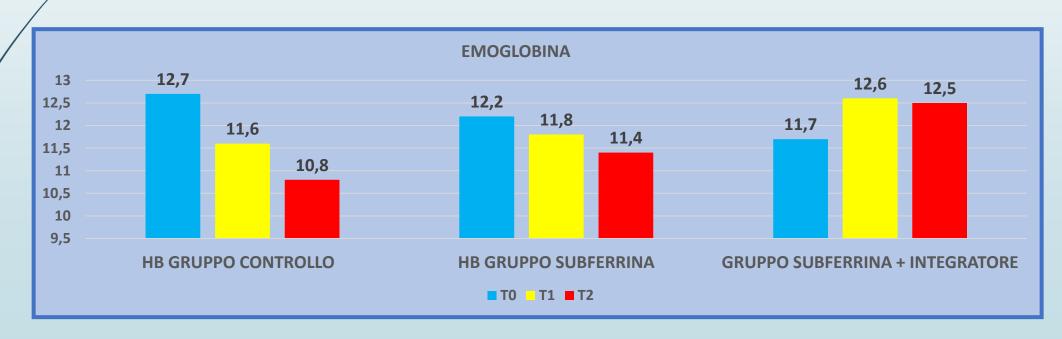
Gruppo C: 30 gravide, che non presentavano anemia sideropenica e con le stesse caratteristiche dei gruppi precedenti.

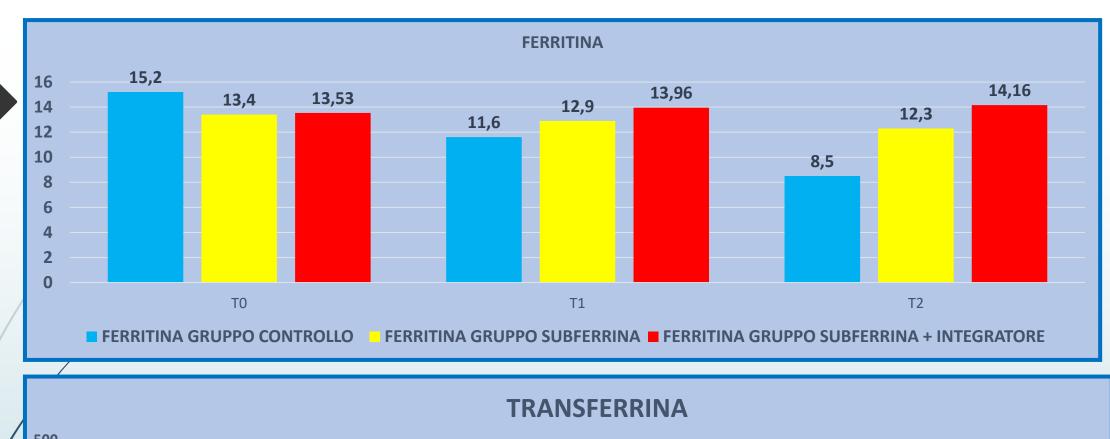
Hanno assunto acido folico 4 mg al dì, Subferrina Plus 2 cps al dì e un Integratore a base di ferro pirofosfato micro-incapsulato 30 mg + vitamina C 80 mg

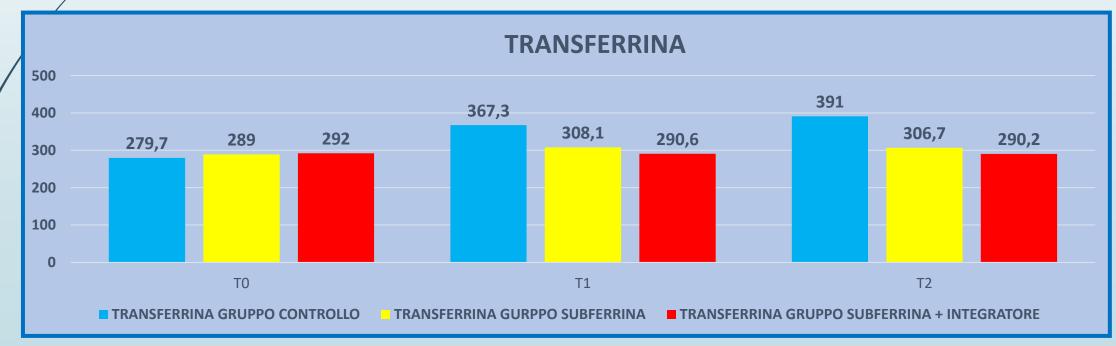


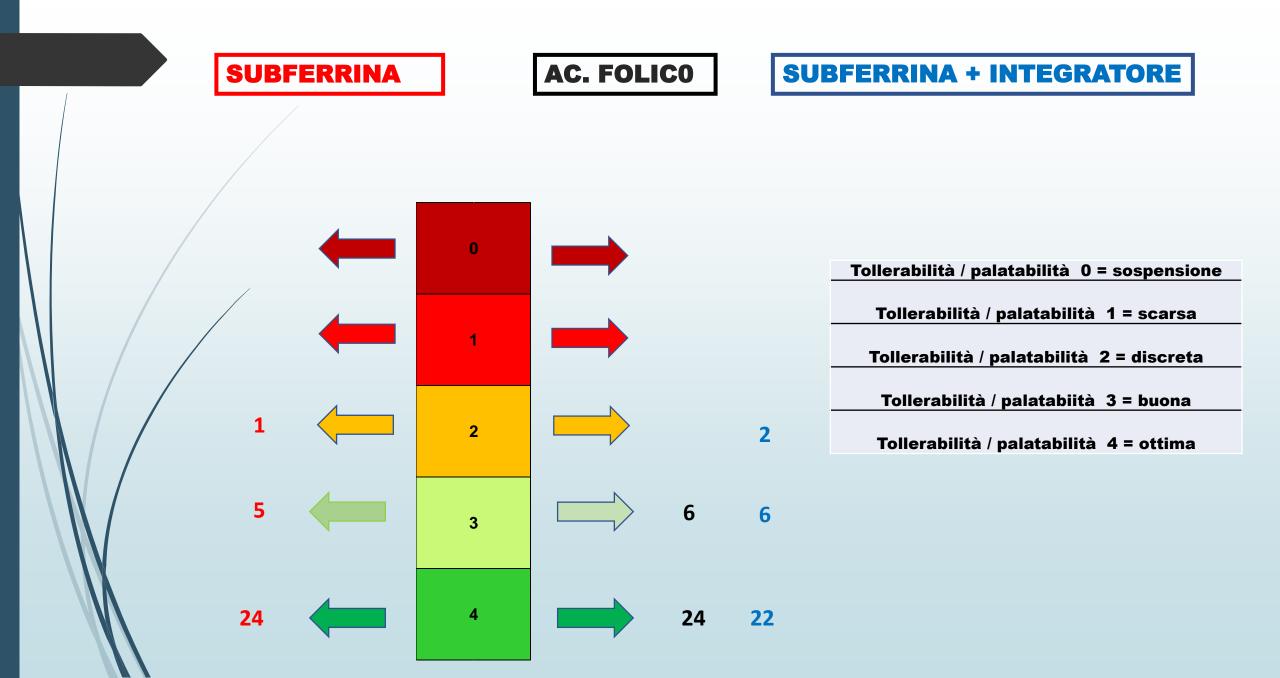












GRUPPO CONTROLLO AC. FOLICO

	ТО	T1	T2	T0 VS T1	T1 VS T2	T0 VS T2
RBC	4.1	3.9	3.8	- 4,87%	- 2.56%	<mark>- 7.31%</mark>
EMOGLOBINA	12.7	11.6	10.8	- 8.66%	- 6.89%	<mark>- 14.96%</mark>
FERRITINA	15.2	11.6	8.5	-23.68%	- 26.72%	<mark>- 44.07%</mark>
TRANSFERRINA	279,7	367.3	391	+ 31,31%	+ 6.45%	<mark>+ 39.79%</mark>

GRUPPO SUBFERRINA PLUS 2 CPR DIE

	TO	T1	T2	T0 VS T1	T1 VS T2	T0 VS T2
RBC	4.19	4.1	3.9	- 2.14%	- 4.87%	<mark>-6.92%</mark>
EMOGLOBINA	12.2	11.8	11.4	- 3.27%	- 3.38%	<mark>- 6.55%</mark>
FERRITINA	13.4	12.9	12.3	- 3.73%	- 4.65%	<mark>- 8.20%</mark>
TRANSFERRINA	289	308.1	306.7	+ 6.60%	- 0.45%	+ 6.12%

GRUPPO SUBFERRINA PLUS 2 CPR DIE + INTEGRATORE

	ТО	T1	T2	T0 VS T1	T1 VS T2	T0 VS T2
RBC	4.11	4.06	4.04	- 1,21 %	-0,49 %	<mark>- 1,70</mark>
EMOGLOBINA	11,7	12,6	12.5	+ 7,69 %	-0,79 %	<mark>+6,83 %</mark>
FERRITINA	13.53	13,96	14.16	+3,17 %	+1,43 %	+4,65 %
TRANSFERRINA	292	290,6	290,2	-0,47 %	-0,13 %	<mark>-0,61 %</mark>

VALORE P E SIGNIFICATIVITA' STATISTICA

GRUPPO SUBFERRINA PLUS 2 CPR DIE

GRUPPO SUBFERRINA + INTEGRATORE

STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

STATISTICAMENTE POCO SIGNIFICATIVO

STATISTICAMENTE NON SIGNIFICATIVO

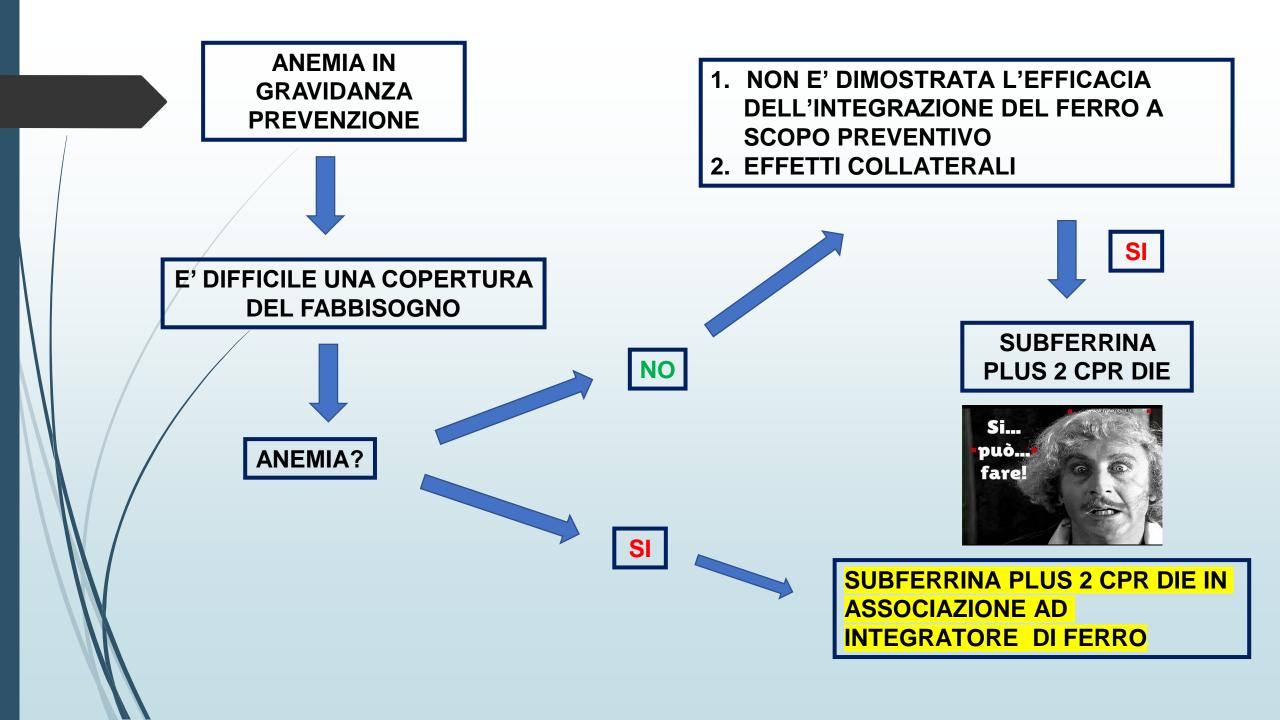
	GRUPPO SUBFERRINA PLUS T2	GRUPPO SUBFERRINA + INTEGRATORE	%	P
RBC	3,9	4,04	<mark>+3,58%</mark>	<mark>0,0130</mark>
EMOGLOBINA	12,6	12,5	<mark>-0,79%</mark>	0,0001
FERRITINA	12,3	14,16	<mark>+15,12%</mark>	<mark>0,0001</mark>
TRANSFERRINA	306,7	290	<mark>-5,44%</mark>	0,0507

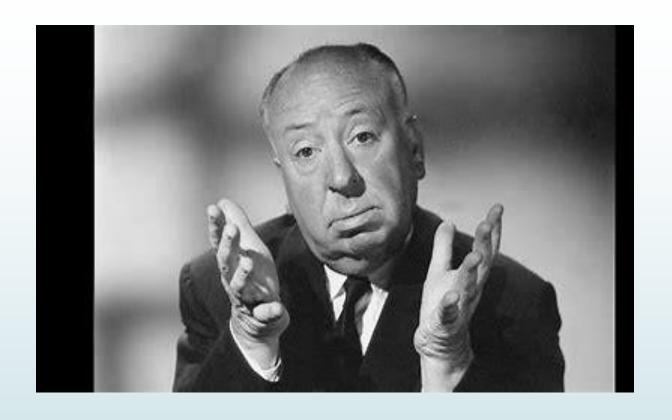
"Quando il tuo lavoro parla da solo, non interromperlo."

Henry John Kaiser

CONCLUSIONE

L'ASSORBIMENTO DEL FERRO SIA ASSUNTO CON
L'ALIMENTAZIONE, CHE CON UNA SUPPLEMENTAZIONE.





"Dobbiamo progredire lentamente per preservare i risultati finora ottenuti."

NEGUS HAILÈ SELASSIÈ I



