

1° CONGRESSO REGIONALE LOMBARDIA

in collaborazione con

Emilia Romagna e le altre Regioni della Macro Area NORD

della

FEDERAZIONE ITALIANA di OSTETRICIA e GINECOLOGIA



DAL TERRITORIO ALL'OSPEDALE

27-28 MARZO 2009

PRESIDENTI

Mauro Busacca Massimo Luerti
Francesco Leone Luciano Licitra

SEDE

Bipielle City



LATTOGLOBINA:

Il nuovo approccio nell'anemia sideropenica in gravidanza

Gian Benedetto MELIS

Clinica Ginecologica Ostetrica
e di Fisiopatologia della
Riproduzione Umana



Università di Cagliari

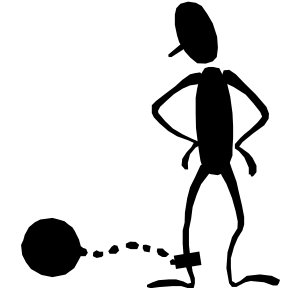


Azienda Ospedaliero-
Universitaria di Cagliari 

gineca.gbmelis@tiscali.it

gbmelis@unica.it

Ferro



ELEMENTO ESSENZIALE NEL METABOLISMO PER LA
FACILITA' DI ACQUISIRE E CEDERE ELETTRONI

COMPONENTE ESSENZIALE

→ DELL'EMOGLOBINA,

→ DELLA MIOGLOBINA,

→ DI CITOCROMI E DI

VARI ENZIMI NON HAEM

Deficit di ferro e salute

- Deficit di emoglobina e di mioglobina e della produzione di citocromo C e ATP



- Riduzione di
 - capacità fisica ed intellettuale
Beard JL, Dawson HD, 1997
 - attività immunitaria cellulo-mediata
Herschko C, Proc Nutr Soc 1993;52:165-174.
Oppenheimer SJ. J Nutr 2001;131:616S-635S
 - termoregolazione *Beard JL, Dawson HD, 1997*

GRAVIDANZA E AUMENTATA RICHIESTA DI FERRO

aumento della massa
dei globuli rossi

aumentata richiesta del
feto in via di sviluppo

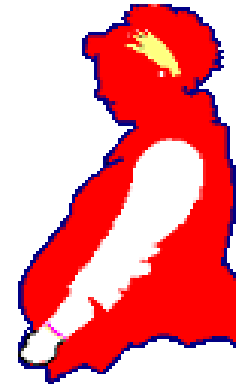


passaggio del ferro
attraverso la placenta

Anemia da carenza di ferro

Iron Deficiency Anaemia (IDA)

- Presente soprattutto nelle donne in gravidanza in cui la prevalenza raggiunge
 - 35-75% ei Paesi in via di sviluppo
 - 18% nei Paesi industrializzati



WHO, SECOND EDITION 1992



FABBISOGNO DI FERRO IN GRAVIDANZA

- **AUMENTA DA 1-2 A 27 mg / DIE**
 - FAO/WHO (1988/revision 2004), Rome FAO p.33-50, 2004
 - Richiesta di ferro in donna di peso 50 Kg
 - I trimestre, 2 mg/die
 - II trimestre, 4-5 mg/die
 - III trimestre, > 6mg/die
 - FAO raccomanda la supplementazione di solfato ferroso (100 mg) durante la seconda metà della gravidanza

REGOLAZIONE DEL TRASFERIMENTO DI FERRO DALLA MADRE AL FETO

- **REGOLATO DALLA PLACENTA**

- Le concentrazioni di ferritina decrescono tra 12 e 25 settimane di gravidanza per l'aumentata utilizzazione di ferro in relazione all'espansione della massa eritrocitaria
- La maggior parte del ferro viene trasferita al feto dalla 30a settimana di gravidanza

Allen LH, Am J Clin Nutr. 2000;71(suppl.):1280-1284.

REGOLAZIONE DEL TRASFERIMENTO DI FERRO DALLA MADRE AL FETO

- **QUANDO IL FERRO MATERNO E' DEFICITARIO**
 - I recettori placentari della transferrina aumentano
 - Il ferro materno, legato alla transferrina circolante, viene captato e trasportato all'interno della cellula placentare per endocitosi

Gambling L, Biochem J. 2001;356:883-889.

TERAPIA CON FERRO ED EFFETTI COLLATERALI

Oltre 60-100 mg/die di ferro elementare

IRRITABILITA' GASTRICA

- **crampi** ■ Irritazione della mucosa e alterata
- **nausea** motilità intestinale per presenza di
- **vomito** ferro a livello del tratto gastroenterico

DISTURBI INTESTINALI

- **dolori** ■ Variazioni della flora batterica
- **diarrea** intestinale indotte dalla presenza
- **stipsi** del ferro

*Schümann K et al, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2007;21:147-168.
Rapporto V Programma quadro UE (www.rowett.ac.uk/femmes)*

BENEFICI DELLA TERAPIA CON FERRO



**NON SIGNIFICATIVO AUMENTO DI
EMOGLOBINA E GLOBULI ROSSI**

**VALORI INVARIATI DI FERRO SERICO
TOTALE E DELLA FERRITINEMIA**

Valenti e Paesano, 2007

Interleuchine e gravidanza

- Per favorire l'invasione trofoblastica, sin dalle prime fasi di gravidanza esiste un'attivazione del sistema immunitario con aumento delle interleuchine (*Scaife PJ et al, Biology of Reproduction 2006*) che continuano ad essere secrete dalla placenta e dai macrofagi feto-placentari sino al termine di gravidanza (*Conrad KP and Bfnyo DF, Am J Reprod Immunol 2002*)

ECCESSO DI FERRO ED OUTCOME NEGATIVO DELLA GRAVIDANZA



De Valk B, Marx JJM. Arch Intern Med 1999;159:1542-1548
Fernandez-Real et al. Clinical Chemistry 2005;51:1201-1205

Possiamo ottimizzare l'omeostasi
del ferro in gravidanza?

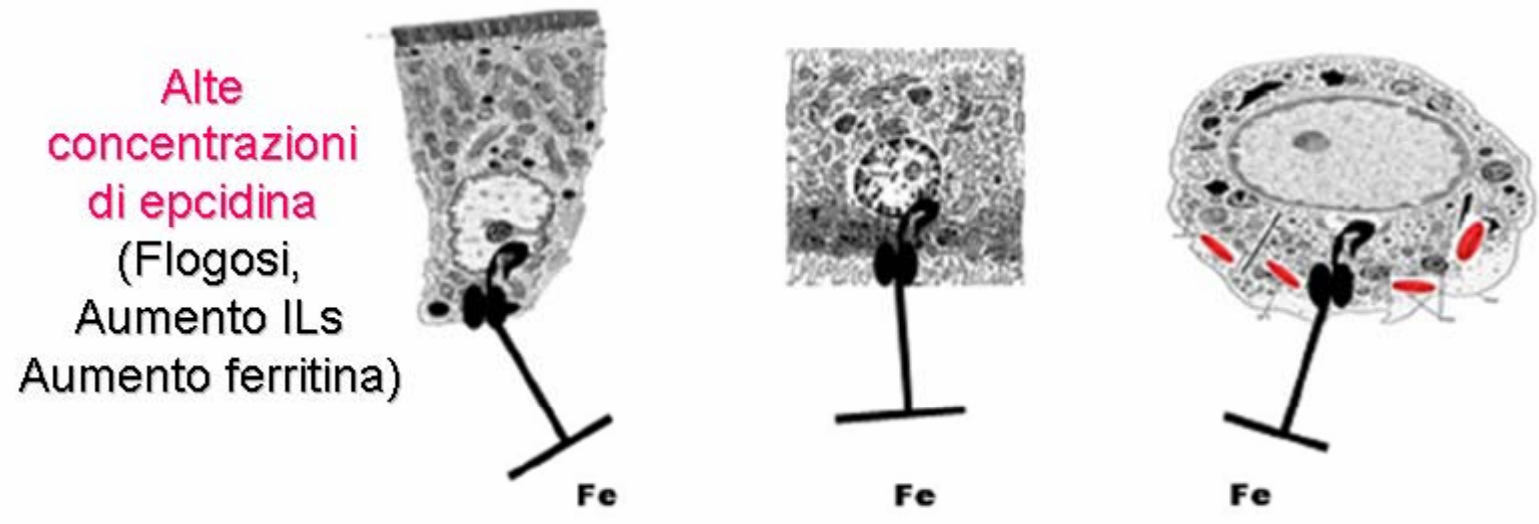
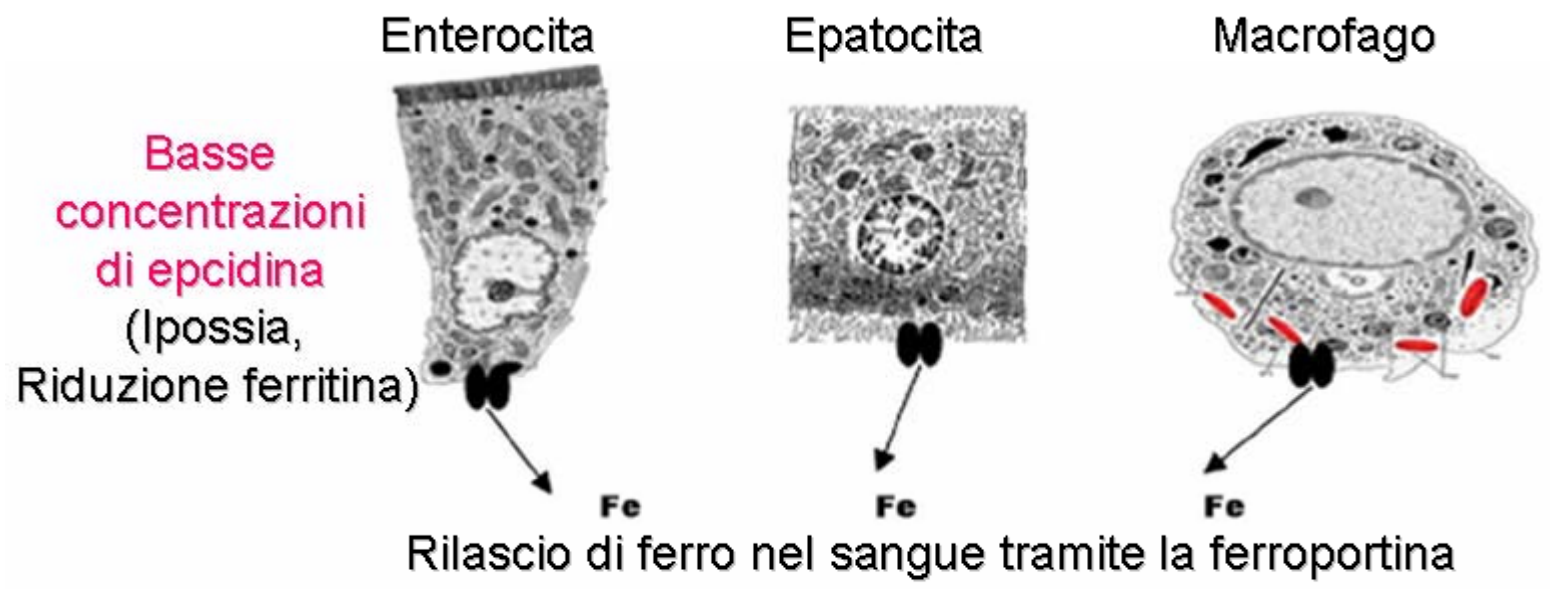


1. Riduzione degli effetti collaterali
gastro-intestinali

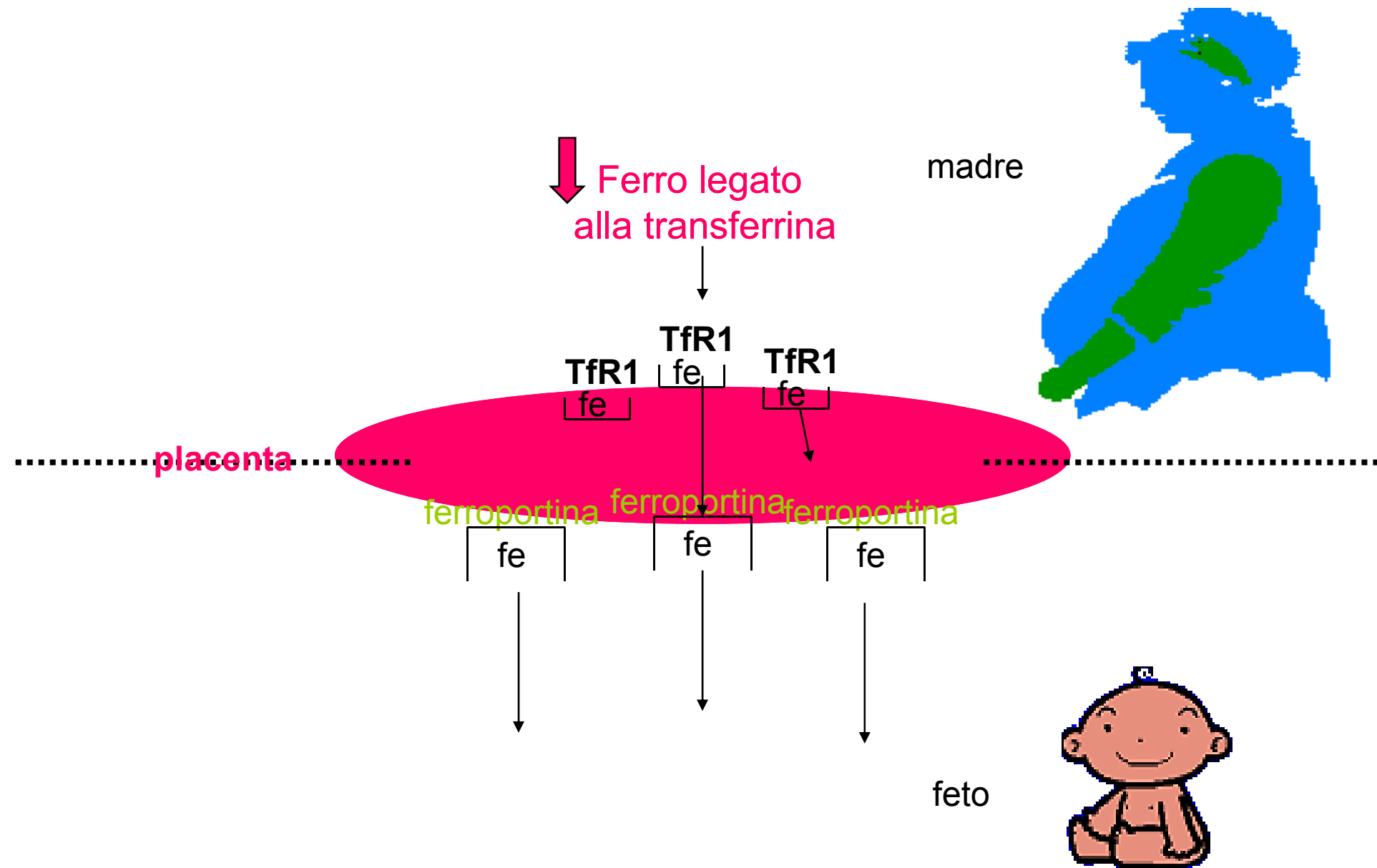
2. Valutazione di altri fattori
che regolano il passaggio del ferro
dall'enterocita al sangue

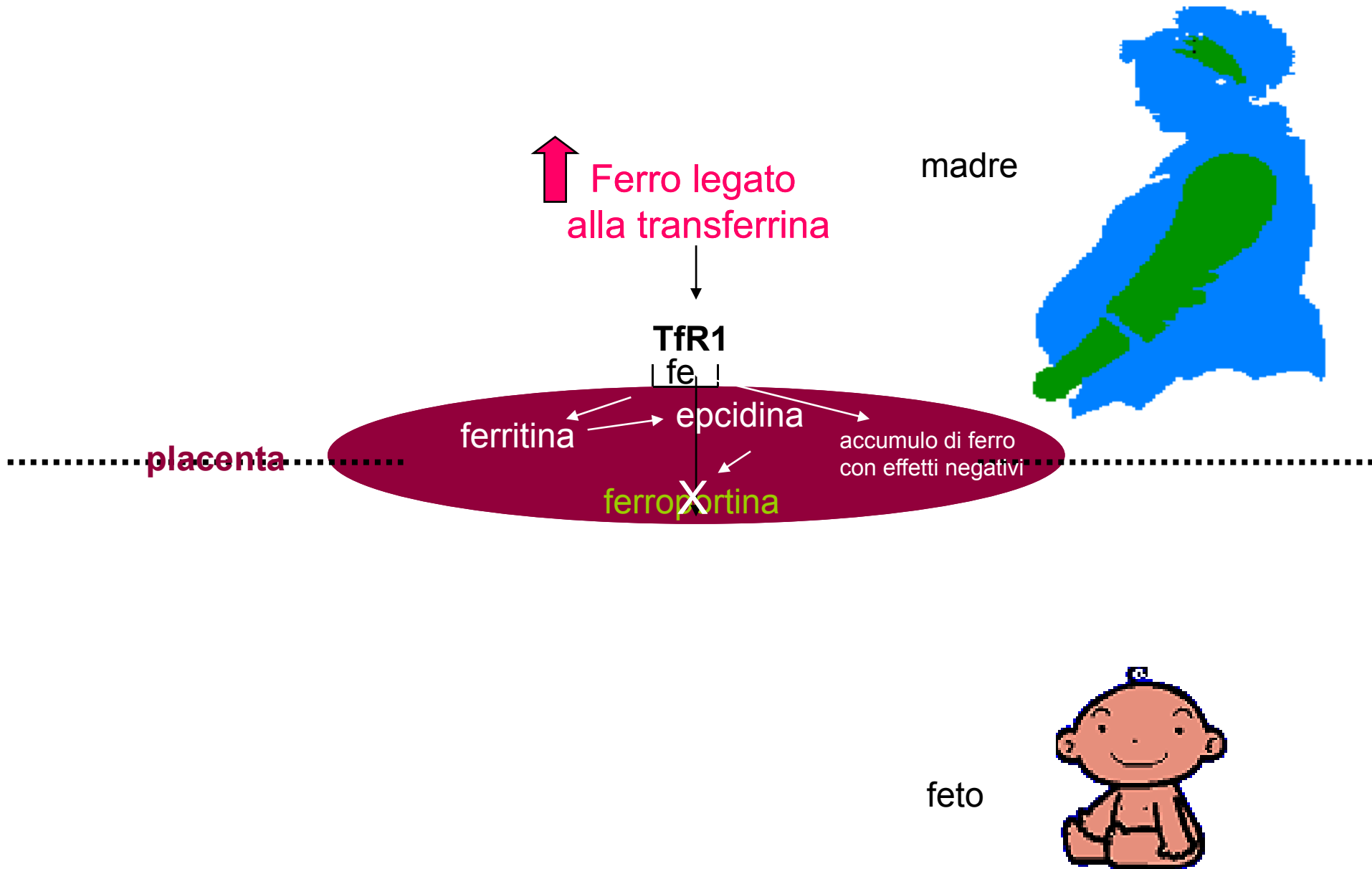
EPCIDINA

- secreta dagli epatociti
- appartiene alla famiglia delle defensine
- degrada la ferroportina
- regola l'ingresso del ferro nel plasma



Il rilascio di ferro nel sangue è impedito per il blocco della ferroportina





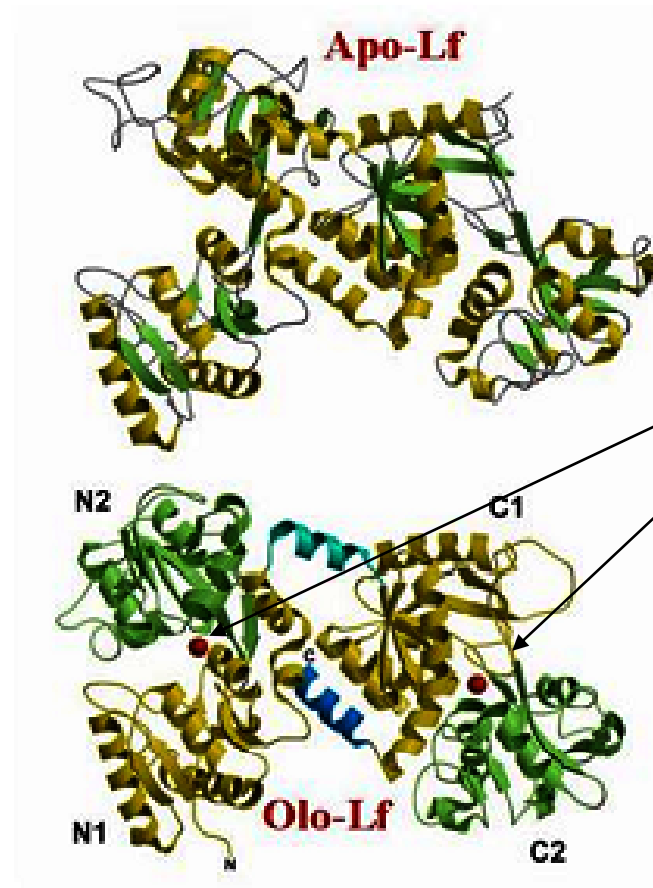
Strategia terapeutica per favorire l'utilizzazione del ferro senza effetti di accumulo

- Ridurre la sintesi di citochine
infiammatorie
- Contrastare l'azione dell'epcidina e
favorire l'azione della ferroportina

LATTOFERRINA

- Glicoproteina naturale (famiglia delle transferrine)
- Sintetizzata dalle ghiandole esocrine e dai neutrofili nei siti di infiammazione
- Presente in tutte le secrezioni umane
 - alte quantità nel colostro ed latte
 - minor quantità in altri fluidi biologici (lacrime, saliva, urine, liquido seminale, secrezioni vaginali, plasma, bile)

STRUTTURA TRIDIMENSIONALE DELLA LATTOFERRINA (Lf)



Forma immatura
(Apo-Lf)

chela due ioni ferrici
per molecola

Forma satura in ferro
(Olo-Lf)

Baker and Baker, 2005

**Berlutti F et al,
Biochem Cell Biol 2006;84:351-357.**

- La lattoferrina riduce di 3-4 volte la sintesi di IL-6, e TNF α e di 1.8 volte la sintesi di IL-8 in culture di cellule epiteliali intestinali infettate da escherichia coli.
- Questo effetto è presente sia con la lattoferrina immatura che con la lattoferrina satura di ferro

Chela il ferro

Riduce le citochine

LATTOFERRINA

- ➡ Riduce la disponibilità di ferro per i microorganismi
- ➡ Evita la formazione di radicali tossici dell'ossigeno
- ➡ Mantiene la concentrazione di ferro a livelli fisiologici

EVIDENZE CLINICHE CON LATTOFERRINA IN GRAVIDANZA (2)

“ORAL ADMINISTRATION OF LACTOFERRIN INCREASES HEMOGLOBIN AND TOTAL SERUM IRON IN PREGNANT WOMEN”

Paesano R et al, Biochem Cell Biol 2006

Disegno sperimentale: Studio controllato, in aperto, randomizzato tra trattamenti

Casistica: 259 donne gravide affette da carenza di ferro o da anemia da carenza di ferro

Trattamenti:

- 520 mg di solfato ferroso (ferrograd) o.d.
- 100 mg di lattoferrina due volte al giorno
- controllo

Durata del trattamento: 30 GIORNI

520 mg di solfato ferroso → 156 mg di ferro elementare

200 mg di lattoferrina → 8.8 mg di ferro elementare

Risultati

(VALORI MEDI)	Settimana di gravidanza	Emoglobina (g/dl)		Ferro serico tot. (µg/dl)	
		T ₀	T ₃₀	T ₀	T ₃₀
SOLFATO FERROSO (n = 98)	12 – 17	10.3	11.2	38	52.5
	18 – 23	10.8	11.9	40	63
	24 – 31	11.2	11.9	52	59
LATTOFERRINA (n=107)	12 – 17	11	12.8	48.5	110
	18 – 23	11.2	12.5	44.5	93
	24 – 31	11.1	12.8	46.5	97.5
CONTROLLO (n=54)	12 – 17	11.2	11.2	40	35
	18 – 23	11.2	10.6	40	26.5
	24 – 31	11	10.2	36.5	23

Paesano R et al, Biochem Cell Biol 2006

VARIAZIONI MEDIE (valori medi)

	Emoglobina	Ferro serico tot.
Solfato ferroso	+0.9	+8
Lattoferrina	+1.5	+54.2*
Controllo	- 0.4	- 10.2

*p<0.01

TOLLERABILITÀ:

Solfato ferroso: mal di stomaco, crampi e costipazione (95%); diarrea (2%)

Lattoferrina: NESSUN EFFETTO COLLATERALE

Paesano R et al, Biochem Cell Biol 2006



Review

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

Rosalba Paesano ^a, Miriam Pietropaoli ^b, Sandra Gessani ^c, Piera Valenti ^{d,*}

^a Department of Obstetrician and Gynecology, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

^b Microbo srl Biotechnology Company, Rome, Italy

^c Istituto Superiore di Sanita', Department of Cell Biology and Neurosciences, Rome, Italy

^d Department of Public Health Sciences, Sapienza, University of Rome, Rome, Italy

Disegno sperimentale:

Studio controllato, in aperto, randomizzato tra trattamenti

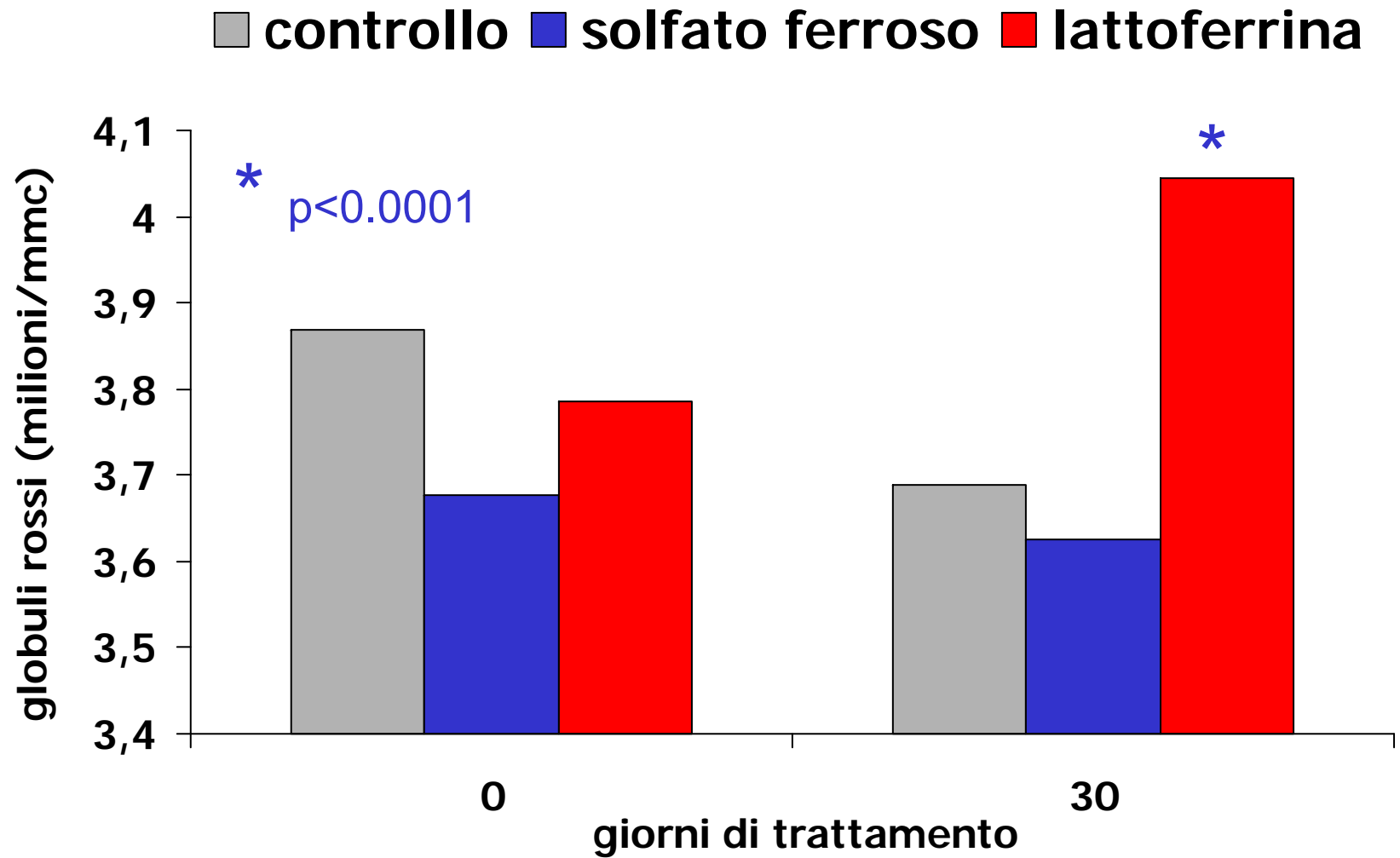
Casistica: 143 donne gravide affette da carenza di ferro o da anemia da carenza di ferro

Trattamenti:

- 100 mg di lattoferrina 2 volte/die (n=60)
- 520 mg di solfato ferroso 1 volta/die (n=50)
- controllo (n=33) (rifiutato la terapia)

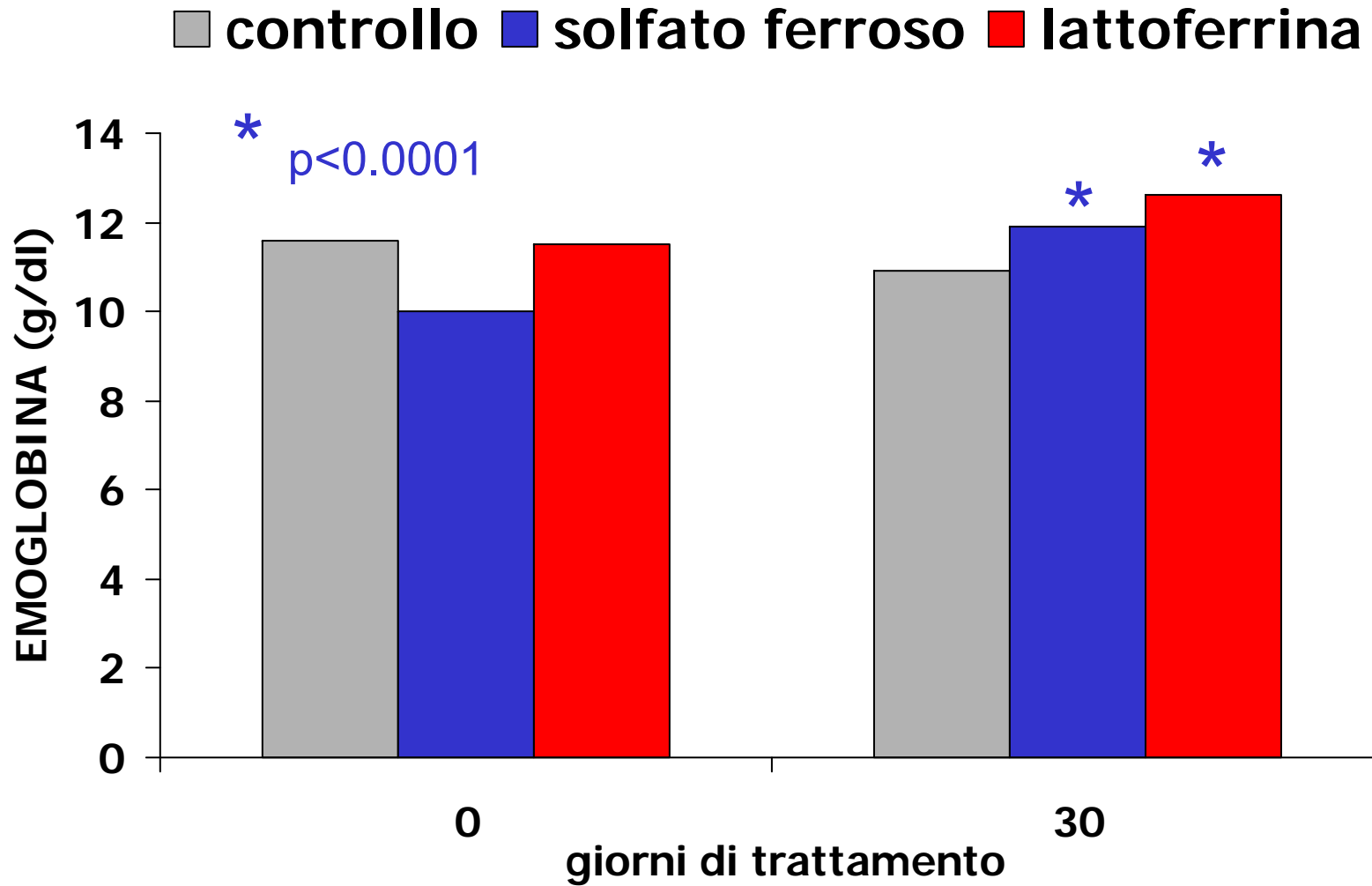
Durata del trattamento: 30 GIORNI

GLOBULI ROSSI



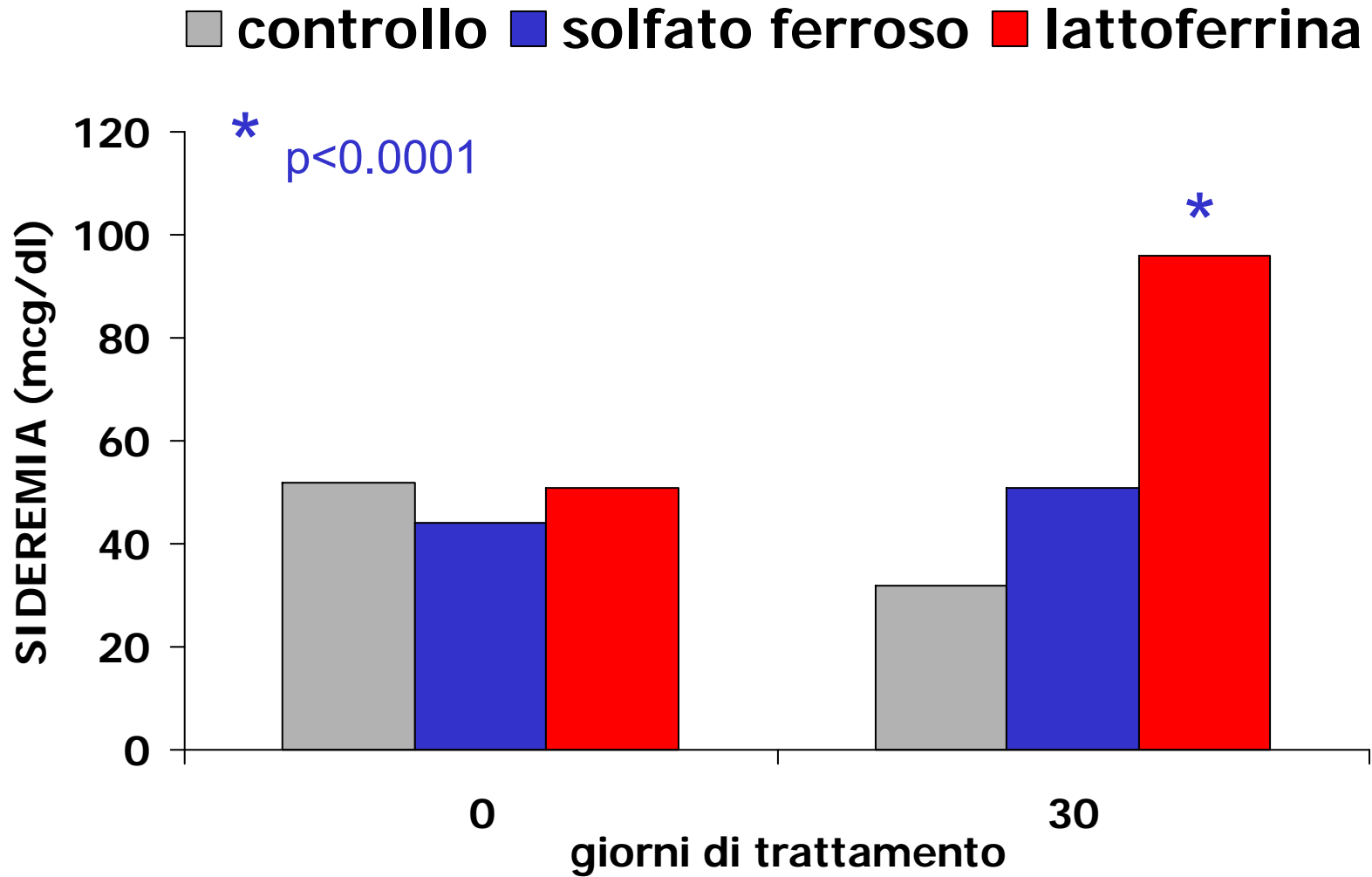
Da Paesano R et al, Biochimie 2009

EMOGLOBINA



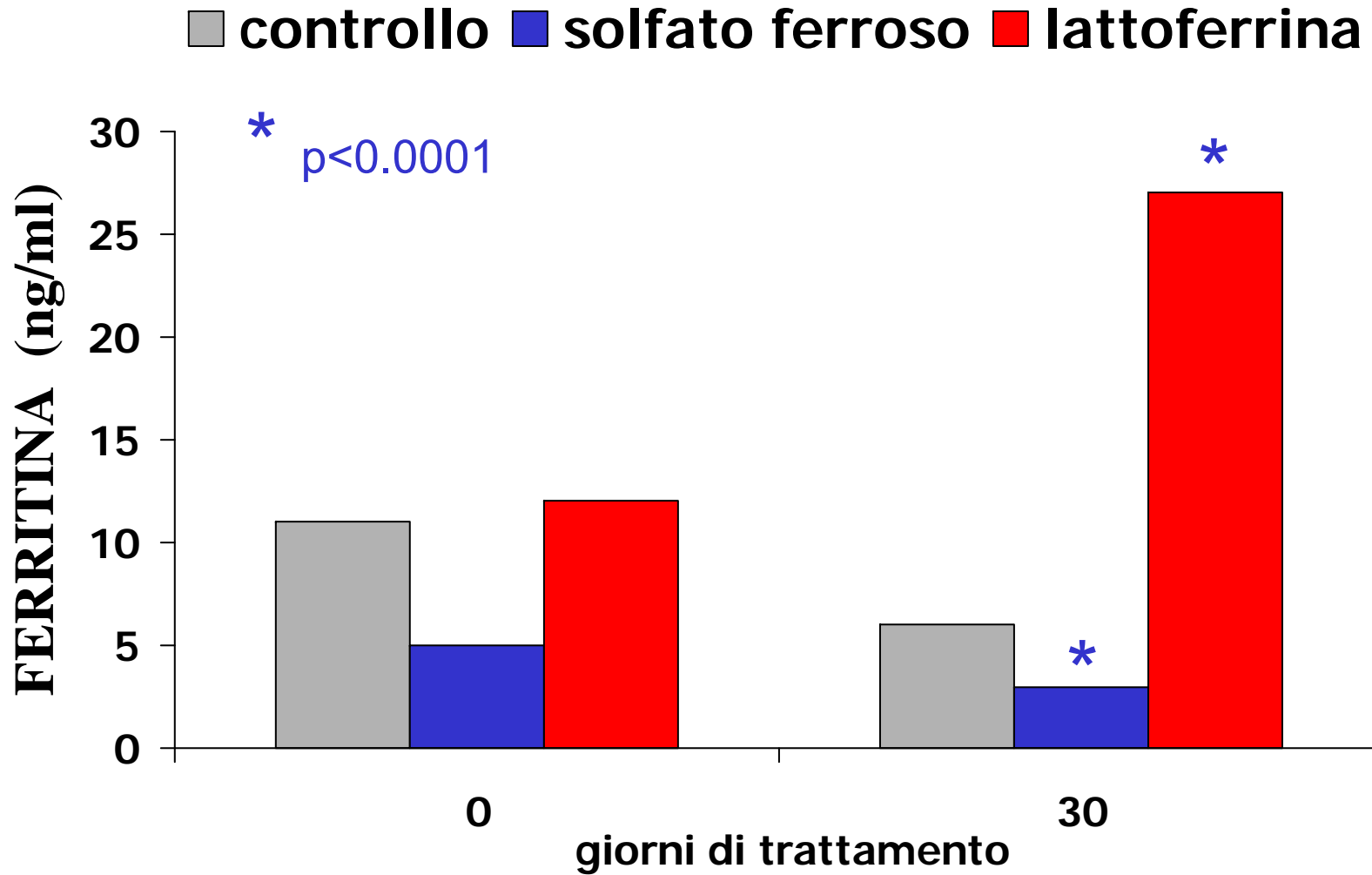
Da Paesano R et al, Biochimie 2009

SIDEREMIA



Da Paesano R et al, Biochimie 2009

FERRITINA



Da Paesano R et al, Biochimie 2009

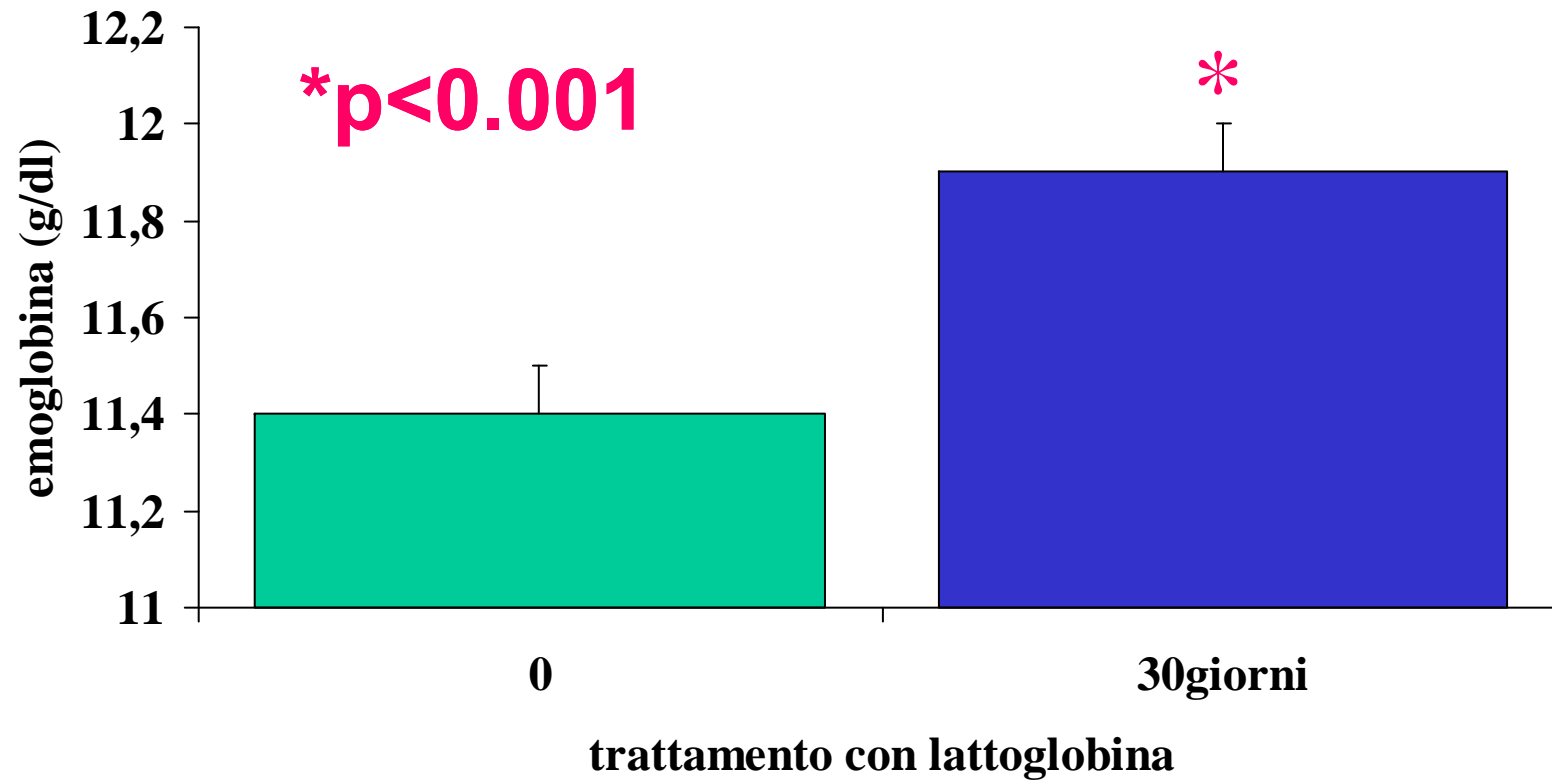
EVIDENZE CLINICHE CON LATTOFERRINA IN GRAVIDANZA (4)

Coordinatori Paoletti, Guida, Perino
STUDIO MULTICENTRICO FIOG

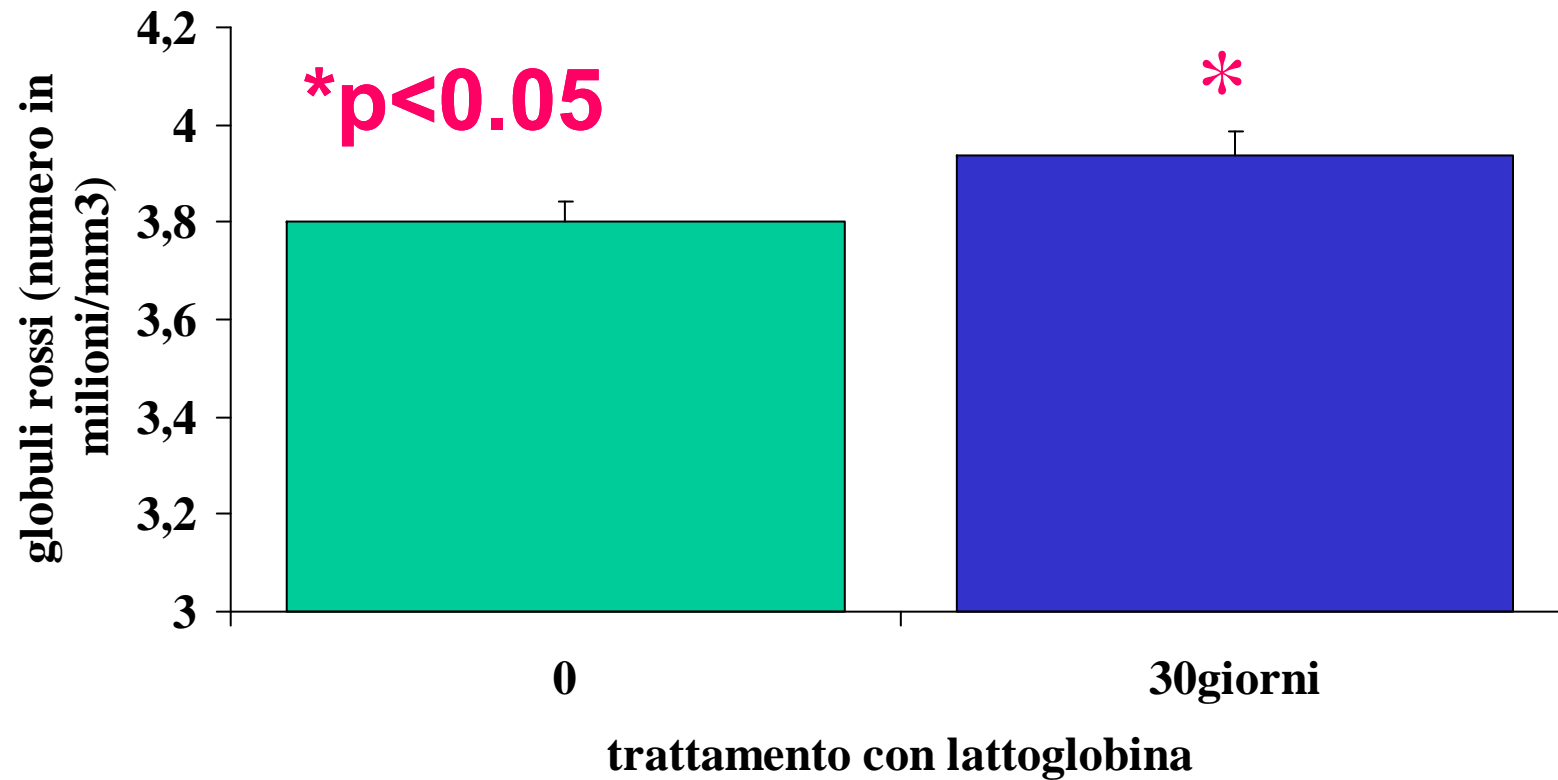
CANAPA

- Disegno sperimentale:** Studio prospettico, Multicentrico in aperto.
- Obiettivo:** Valutazione della efficacia e tollerabilità della lattoferrina nella prevenzione e nel trattamento della ipoferremia ed anemia da carenza di ferro in gravidanza.
- Criteri di inclusione:** Donne in gravidanza, ambulatoriali, maggiorenni.
- Criteri di esclusione:** Gravidanza patologica, a rischio e/o gemellare. Concomitante trattamento con terapia marziale e/o con integratori alimentari contenenti ferro.
- Casistica:** 300 donne gravide.
- Trattamenti:** Lattoglobina®
(100 mg, 2 volte/die - lontano dai pasti)
- Durata trattamento:** Dall'arruolamento nello studio fino al parto.

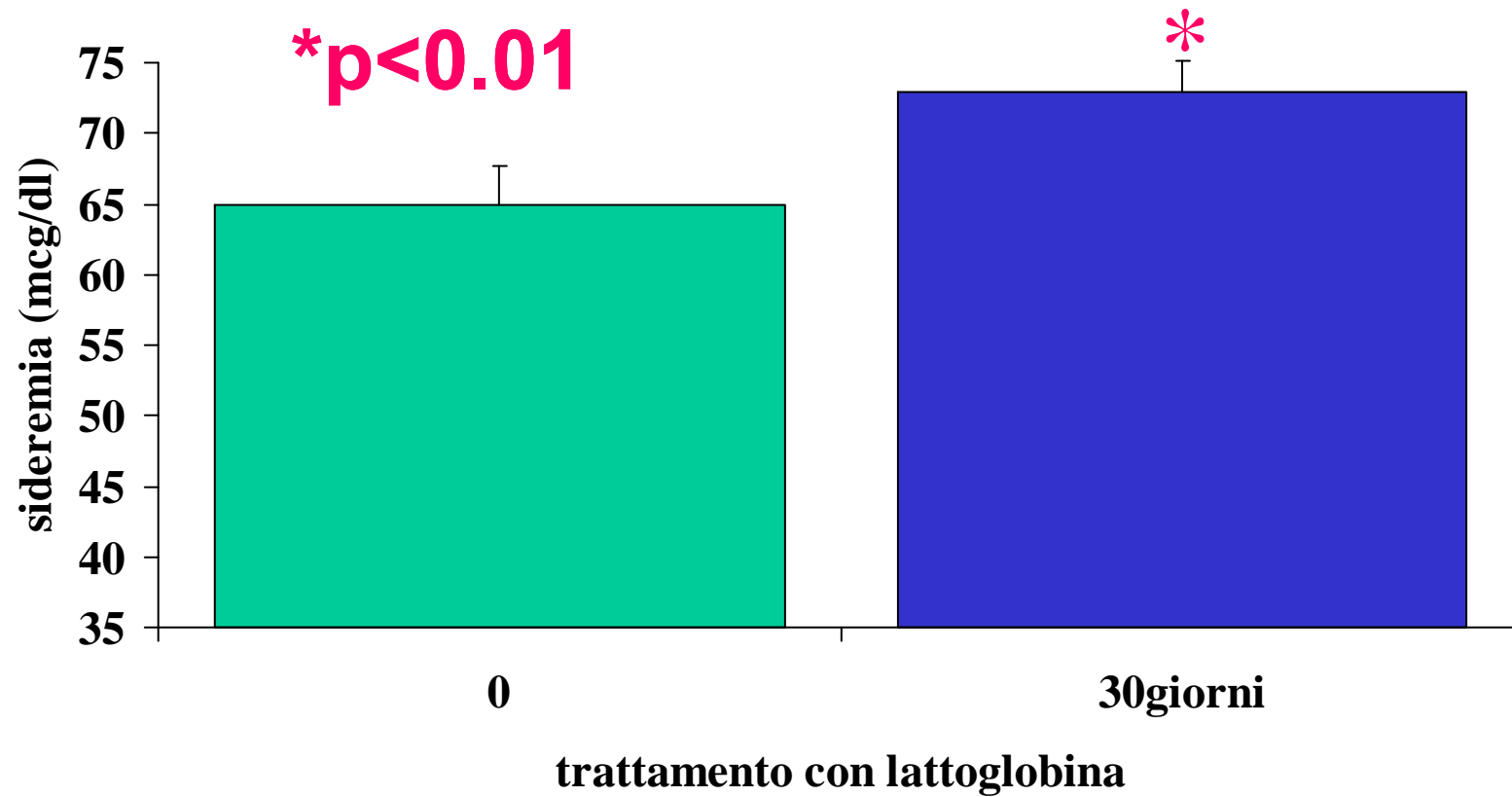
AUMENTO SIGNIFICATIVO DI EMOGLOBINA (Hb) NEI 90 CASI CONSIDERATI (CANAPA)



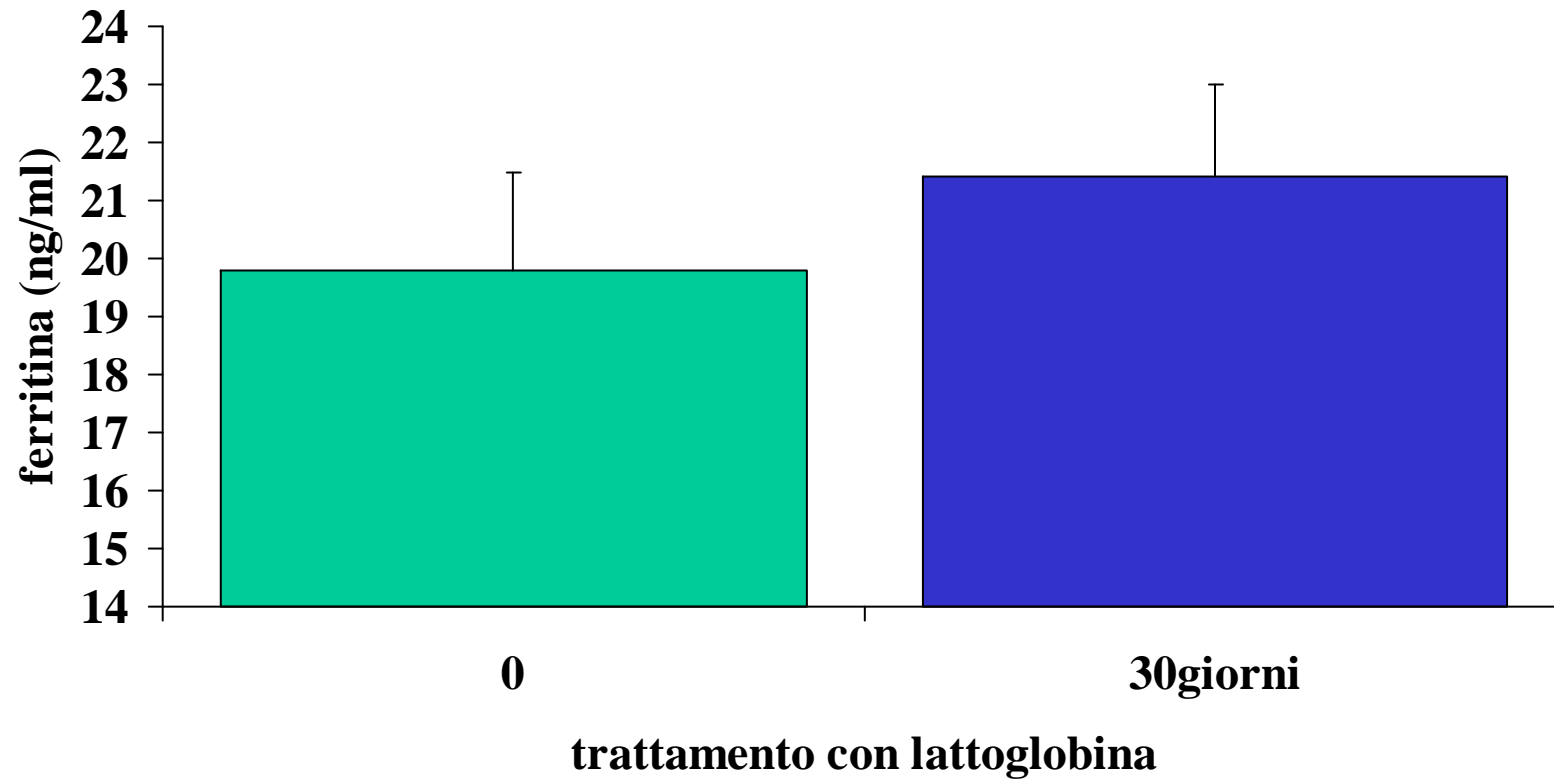
AUMENTO SIGNIFICATIVO DEI GLOBULI ROSSI NEI 90 CASI CONSIDERATI (CANAPA)



AUMENTO SIGNIFICATIVO DELLA SIDEREMIA NEI 90 CASI CONSIDERATI (CANAPA)



VALORI FERRITINA NEI 90 CASI CONSIDERATI (CANAPA)



OTTIMA TOLLERABILITÀ

Lattoferrina, grazie alla sua attività fisiologica sul metabolismo del ferro, non determina i classici effetti collaterali tipici delle terapie marziali.

**LATTOFERRINA (Lattoglobina®), GRAZIE AL SUO
PARTICOLARE MECCANISMO DI AZIONE VOLTO ALLA
REGOLAZIONE DELLA OMEOSTASI SISTEMICA DEL FERRO,
DIMOSTRA DI ESSERE UN OTTIMO PRESIDIO PER LA
PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DEGLI STATI DI
CARENZA DI FERRO E DELLA ANEMIA SIDEROPENICA**