

*Nella nostra quotidianità possiamo trovarci nel dubbio di prescrivere il ferro alle nostre pazienti anche perché tale terapia non sempre è ben tollerata. Proviamo a chiarirci le idee*

## Il ferro nelle età della donna: serve davvero?

La sideropenia rappresenta la carenza alimentare più diffusa al mondo e le donne sono circa 10 volte più soggette a svilupparla. Nei primi anni di vita la richiesta di ferro aumenta per sostenere la crescita

delle masse muscolari e per espandere la volemia, e ciò sarà ancora più evidente nella pubertà. In età fertile la mestruazione, pur essendo un evento fisiologico, costringe l'organismo a

ricostruire ogni mese le sue scorte di ferro. La gravidanza, il parto e l'allattamento determinano un depauperamento delle già precarie scorte marziali dell'organismo femminile

### Il metabolismo del ferro

Il ferro, elemento 28 della tavola periodica di Mendeleev, è un oligoelemento, cioè un minerale indispensabile per il nostro organismo, il cui fabbisogno quotidiano è molto piccolo, misurandosi nell'ordine dei microgrammi.

Ha un ruolo cruciale in alcuni processi vitali quali: il trasporto di ossigeno nei tessuti, il trasferimento di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale, la catalizzazione in importanti sistemi enzimatici. Nel nostro organismo sono presenti 4-5 grammi di ferro così distribuiti: emoglobina 65%, mioglobina 10%, ferritina ed emosiderina 25%, enzimi tracce.

Lo introduciamo attraverso il cibo e di solito la quantità di ferro presente nella nostra dieta è appena sufficiente a compensarne le perdite fisiologiche quotidiane (perdita urinaria e fecale,

### Maurizio Silvestri

U.O.C. Ginecologia  
e Ostetricia  
Presidio ospedaliero  
San Matteo degli infermi  
Spoleto (Pg)



**Il ferro negli alimenti è presente in due forme con differente biodisponibilità: ferro eme e non eme. Il ferro eme, legato principalmente ad emoglobina e mioglobina, è presente soprattutto nella carne e nel pesce.**



sudorazione, flusso mestruale, sfaldamento cellulare, perdita di capelli, taglio delle unghie) che sono nell'ordine di 0.8 mg per l'uomo e 1.4 mg per la donna in età fertile.

**Negli alimenti è presente** in due forme con differente biodisponibilità: ferro eme e non eme. Il ferro eme, legato principalmente ad emoglobina e mioglobina, è presente soprattutto nella carne e nel pesce, e ha una biodisponibilità del 25% che non dipende dalla composizione della dieta. Il ferro non eme, o inorganico, è invece presente negli alimenti vegetali, e ha una biodisponibilità del 2-13% che dipende dalla composizione della dieta (calcio, fibre, fitati e polifenoli ne limitano l'assorbimento, mentre acido ascorbico, carne e pesce ne potenziano l'assorbimento). Nella nostra dieta il ferro deriva soprattutto da alimenti vegetali (verdura e ortaggi 40%, cereali e derivati 30%, carne e pesce 30%) quindi viene assunto nella forma non eme. L'assorbimento del minerale avviene a livello della mucosa del duodeno e della prima parte del digiuno, le cui cellule svolgono anche funzione regolatrice l'assorbimento del minerale (trasporto attivo). L'individuo sano assorbe solo il 10-20% del ferro contenuto nella dieta, mentre in condizioni di sideropenia l'assorbimento del minerale può raggiungere anche l'80% di quello contenuto negli alimenti ingeriti; tale fe-

## LE ETÀ PIÙ A RISCHIO DI SIDEROPENIA

### ■ ADOLESCENZA

Periodo della vita in cui l'organismo aumenta le richieste di ferro per l'intenso sviluppo fisico e l'espansione della volemia. Le prime mestruazioni, a volte menorragiche, associate frequentemente a diete inadeguate con diminuito apporto di ferro, riducono le riserve marziali portando all'anemia con conseguente impatto negativo sulla qualità della vita.

### ■ PERIODO FERTILE

Le donne con flussi mestruali normali soddisfano l'aumentata necessità di ferro con una dieta adeguata (a volte la dieta non è adeguata per motivi di "linea" oppure per abitudini vegetariane). Nelle donne con eccessi mestruali il fabbisogno giornaliero di ferro sarà maggiore e quindi non compensabile con il solo apporto alimentare. Anche l'utilizzo dello IUD può, nel tempo, causare sideropenia.

### ■ GRAVIDANZA

Il fabbisogno giornaliero di ferro aumenta da 1.4 mg/die a 4.8 mg/die per assicurare le necessità fetoplacentari e far fronte all'espansione della volemia materna. L'Oms stima che il 15% delle gestanti nei paesi occidentali presenta anemia ferro carenziale. Di solito le scorte di ferro nell'organismo femminile prima della gravidanza sono scarse (circa il 30% delle donne che iniziano la gravidanza ha carenza di ferro più o meno grave), pertanto è opportuno sia incoraggiare la

donna a consumare alimenti ricchi di ferro, che ad intervenire il prima possibile con trattamenti farmacologici al fine di evitare che tale carenza sfoci in anemia sideropenica. La richiesta di ferro in gravidanza aumenta fra il secondo e terzo trimestre, quando le scorte fisiologiche sono al minimo e l'equilibrio fra l'introduzione ed il consumo del ferro è nettamente spostato verso il consumo.

### ■ PUERPERIO E ALLATTAMENTO

Aumentano le richieste di ferro per compensare le perdite ematiche che si sono avute durante il parto. Non tutti poi concordano che ci sia un significativo aumento del fabbisogno del minerale nel periodo dell'allattamento, ma diversi autori ritengono che debba essere reintegrato nell'organismo materno il ferro che viene trasferito al feto attraverso il latte.

nomeno viene definito “intelligenza della mucosa nell’assorbimento del ferro” ed è regolato principalmente da una proteina sintetizzata dal fegato: l’epcidina.

Una volta assorbito dalla mucosa intestinale il ferro viene captato dalla transferrina, proteina plasmatica con il compito di legare il ferro e trasportarlo agli organi bersaglio, soprattutto al midollo osseo.

Il ferro in eccesso viene depositato nelle cellule sotto due forme: principalmente ferritina, ed in misura molto minore, emosiderina. Il 60% della ferritina si trova nel fegato, mentre il 40% nei muscoli e nei macrofagi (dove viene accumulato soprattutto il ferro derivante dal catabolismo degli eritrociti).

La ferritina è quindi il sistema biologico con il quale viene “stoccato” il ferro in eccesso all’interno della cellula per essere poi liberato nel circolo in base alle esigenze dell’organismo. In condizioni normali vi è un preciso equilibrio fra la quantità di ferritina dei depositi cellulari e la ferritina plasmatica. La ferritinemia è quindi un parametro utile nella quotidianità clinica per valutare l’entità delle riserve marziali dell’organismo. Gli aggregati di ferritina sono detti emosiderina, proteina presente soprattutto nel fegato dove sono maggiori i depositi del ferro. In condizioni di sovraccarico marziale l’emosiderina potrà trovarsi in tutti i tessuti.

#### Aspetti clinici della sideropenia

Il ferro assunto con la dieta compensa le normali perdite del minerale ma ci sono condizioni che possono portare alla ferro carenza per:

1. apporto inadeguato
2. assorbimento inadeguato
3. aumentato fabbisogno
4. perdita protratta di ferro.

Abbiamo visto che l’organismo ha la capacità di aumentare l’assorbimento del minerale presente negli alimenti per compensarne le richieste, ma se questo meccanismo è insufficiente si sviluppa prima una sideropenia, quindi un’anemia da carenza di ferro.

Nei paesi occidentali l’anemia-sideropenica è dovuta in genere a sanguinamento, ma si riscontra anche nei giovani che seguono diete inadeguate nelle diete vegetariane il ferro contenuto nella frutta e verdura è reso meno bio-disponibile dai nitrati, fosfati, fitati, ossalati e tannini). Nelle donne in età fertile la causa principale sono gli eccessi mestruali; nelle bambine, nelle adolescenti (soprattutto nel periodo puberale), in gravidanza e nell’allattamento l’organismo aumenta invece il bisogno di ferro che, se non soddisfatto, conduce all’anemia ferro carenziale.

**In caso di sideropenia** nelle pazienti in post me-



nopausa è invece necessario avviare delle indagini mirate soprattutto all’apparato gastrointestinale (gastroscoopia, colonscoopia, esplorazione rettale), ma anche urinario (micro e/o macro ematuria) per localizzare l’origine delle perdite ematiche. Molto insidiose sono le piccole emorragie persistenti, come quelle dovute ad emorroidi, che spesso ignorate dalla paziente possono condurre ad anemia sideropenica anche di grado elevato.

**La donna con carenza di ferro** può presentare una sintomatologia differente che dipende dalla gravità dell’anemia e dalla rapidità, anemia acuta o cronica, con la quale s’instaura. Oltre ai sintomi e segni classici quali il pallore, l’astenia, la tachicardia, la ridotta resistenza all’esercizio fisico, la difficoltà alla concentrazione e alla memorizzazione, molto importanti sono anche il diradamento e la fragilità dei capelli, la fragilità delle unghie e, negli stati persistenti, la loro curvatura a cucchiaino. Anche la chelite, cioè la fissurazione degli angoli della bocca, è un sintomo delle condizioni avanzate.

Il laboratorio ci permette di confermare la ferro carenza e l’anemia sideropenica. L’OMS definisce anemica una donna con valori di emoglobina inferiori a 12 g/dl (lieve con Hb > 10 g/dl, moderata con Hb compresa fra 8 g/dl e 10 g/dl, severa con Hb < 8 g/dl). L’aspetto delle cellule della serie rossa (soprattutto l’ipocromia e la microcitemia) nello striscio di sangue periferico orientano verso la sideropenia alla base dello stato anemico. Gli altri principali indici di laboratorio utili alla diagnosi sono: la sideremia, la ferritina sierica e la transferrinemia con la sua saturazione.

#### Il trattamento della carenza marziale

Una volta diagnosticata la carenza di ferro bi-

**La donna con carenza di ferro può presentare, oltre ai sintomi e segni classici, anche il diradamento e la fragilità dei capelli, la fragilità delle unghie e la chelite, cioè la fissurazione degli angoli della bocca**

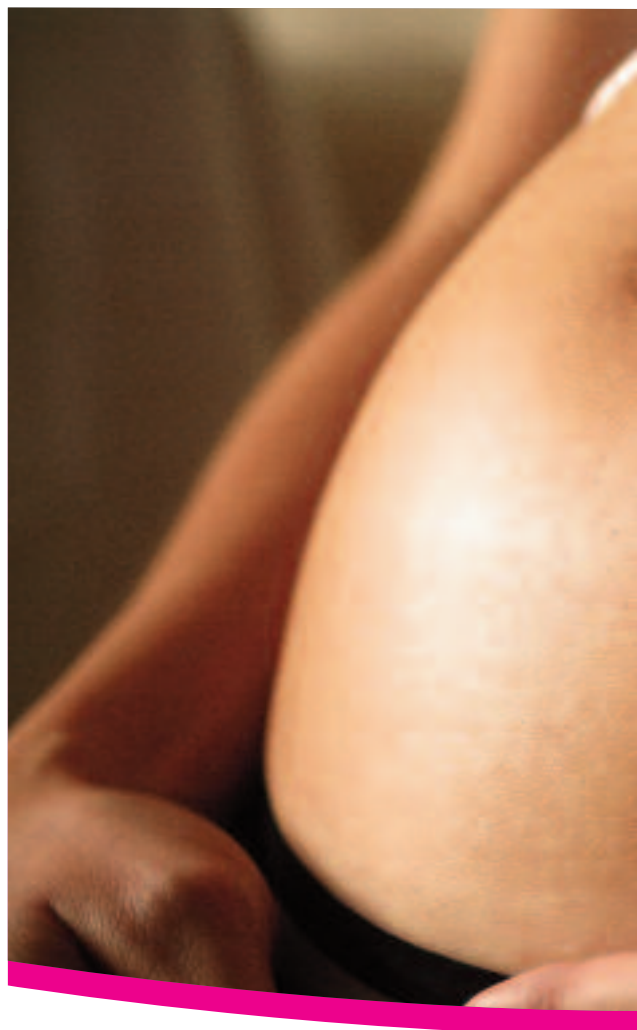
sognerà stabilirne la causa e, per quanto possibile, prontamente rimuoverla; al tempo stesso si renderà necessario ripristinare rapidamente le riserve di ferro dell'organismo.

Il primo provvedimento, per ricostituire le scorte marziali, è incrementare il ferro nella dieta aumentando il consumo di alimenti ricchi di questo minerale e nella sua forma più biodisponibile. Bisognerà aumentare il consumo di carne magra, pesce, pollame, frutta a guscio, cereali arricchiti ed associare alimenti che contengono vitamina C, che favorisce l'assorbimento del ferro alimentare. Importante è la correzione di errate abitudini alimentari come quella, in uso nelle giovani donne, che sostituiscono porzioni di frutta e verdura con integratori alimentari, oppure aumentano l'assunzione di fibre contenenti sostanze che riducono l'assorbimento del ferro.

#### **Trattamento orale**

Quando la dieta non è sufficiente, nelle pazienti stabili dal punto di vista emodinamico, la carenza marziale può essere supplita per via orale. Abbiamo a disposizione due categorie di prodotti per la supplementazione del ferro: integratori e farmaci. Questi ultimi possono contenere ferro elementare o in forma ferrica o in forma ferrosa. I farmaci in forma ferrosa sono più utilizzati poiché hanno un migliore assorbimento. Il ferro ferroso lo troviamo sotto forma di: solfato ferroso, fumarato ferroso e gluconato ferroso, che differiscono per la quantità di ferro elementare (quello disponibile per l'assorbimento da parte dell'organismo) contenuto rispettivamente nel 20%, 33% e 12%. Il trattamento per os è quello di prima linea in quanto economico, sicuro ed efficace per ristabilire le riserve. La dose giornaliera raccomandata varia da 60 mg/die a 120 mg/die di ferro ferroso (in relazione alla gravità dell'anemia) somministrata lontano dai pasti poiché i sali di ferro vengono assorbiti di meno se legati agli alimenti. Tali dosaggi di ferro possono essere raggiunti solo dai farmaci a base di ferro e non attraverso l'utilizzo di integratori che per definizione non devono contenere dosaggi terapeutici. Particolare gradimento riscuotono i preparati a lento rilascio che permettono la liberazione di ferro lentamente durante il transito intestinale del prodotto. Si migliora così sia l'assorbimento che la tollerabilità del farmaco. L'assorbimento infatti è inversamente proporzionale alla quota di ferro presente nel duodeno e nel digiuno mentre l'incidenza degli effetti collaterali gastrointestinali è direttamente proporzionale alla medesima quota. Le formulazioni a lento rilascio permettono quindi la liberazione di piccole quantità di fer-

**Il primo provvedimento, per ricostituire le scorte marziali, è incrementare il ferro nella dieta aumentando il consumo di alimenti ricchi di questo minerale ed associare alimenti che contengono vitamina C, che ne favorisce l'assorbimento**



ro che per un tempo maggiore vengono in contatto con la mucosa intestinale, migliorando così sia l'assorbimento che la tollerabilità del minerale.

Recentemente è stato introdotto sul mercato italiano un farmaco a base di solfato ferroso unito ad un innovativo complesso polimerico che permette di ottenere la stessa efficacia terapeutica con un dosaggio di ferro più basso aumentando così la compliance da parte del paziente che avrà una minore incidenza di effetti collaterali. L'aggiunta di vitamina C, di vitamina B12 oppure di folato al ferro non sembra invece dare giovamento in termini di migliore assorbimento del minerale o di minore incidenza degli effetti collaterali.

Di solito dopo 3-4 settimane di trattamento inizia ad aumentare l'emoglobina mentre il recupero della condizione anemica avviene di solito dopo due mesi anche in relazione alla gravità dell'anemia. La terapia marziale dovrà continuare fino a raggiungere una concentrazione di ferritina sierica superiore a 50 ng/ml



## PRINCIPALI INDICI DI LABORATORIO NELLA CARENZA DI FERRO

### SIDEREMIA

**Misura la concentrazione del ferro nel sangue.**  
(v.n. nella donna adulta 37-145 µg/dl)

#### Bassa sideremia

- Carente apporto alimentare di ferro (malnutrizione, diete vegetariane, diete non bilanciate)
- Cattivo assorbimento del ferro presente nella dieta a livello intestinale (morbo celiaco, diarrea cronica, abuso di lassativi, alcolismo, malassorbimento, gastrectomia, acloridria)
- Aumentato utilizzo del ferro (rapida crescita nell'adolescente)
- Aumentate perdite di ferro (mestruazioni, gravidanza, allattamento, emorragie gastrointestinali o genitourinarie)
- Patologie tumorali

#### Elevata sideremia

- Somministrazione eccessiva di ferro
- Emocromatosi ed emosiderosi
- Scarsa utilizzazione del ferro a livello midollare (anemie aplastiche, ipoplastiche e megaloblastiche)
- Epatopatie (distruzione di cellule degli organi di deposito del ferro)
- Iperemolisi

### TRANSFERRINA SIERICA

**Determina la capacità dell'organismo di trasportare il ferro ed è sintetizzata prevalentemente a livello epatico**

**Valori di riferimento nel sangue sono 190-280 mg/dl**

I livelli di transferrina aumentano con la deplezione delle scorte marziali, diminuiscono invece per flogosi, epatopatie, sindrome nefrosica, malnutrizione, malattie infiammatorie croniche, neoplasie, terapie marziali.

### SATURAZIONE TRANSFERRINICA

**È la percentuale di proteina legata al ferro**

In condizioni normali la transferrina plasmatica è saturata con il ferro trivalente per circa il 30%. Se tale percentuale è inferiore al 16% indica una eritropoiesi carente di ferro. Aumenta parallelamente all'apporto di ferro. La saturazione della transferrina ha fluttuazioni circadiane.

### FERRITINA SIERICA v.n. 10 - 291 ng/ml

**Indice indiretto di riserva del ferro a livello tissutale**

In condizioni normali vi è un preciso equilibrio fra la quantità di ferritina dei depositi cellulari e quella plasmatica. Misura indiretta di quanto ferro di riserva è a disposizione dell'organismo.

#### Principali condizioni che ne aumento i valori

Alcolismo • Anemie emolitiche croniche • Artrite reumatoide • Neoplasie • Emocromatosi • Epatopatie • Farmaci (eccessiva assunzione di ferro) • Infezioni • Lupus eritematoso sistemico (LES) • Trasfusioni

#### Principali condizioni che ne diminuiscono i valori

Carenza di vitamina C • Deficit di introduzione di ferro • Emorragie • Gravidanza

oppure empiricamente per 4-6 mesi.

La terapia può essere limitata da effetti collaterali gastrointestinali, come: pirosi, dolori addominali, nausea, costipazione, e feci di colore scuro, che si possono attenuare iniziando il trattamento con piccole dosi aumentando progressivamente fino a raggiungere il dosaggio desiderato ed eventualmente frammentare il dosaggio con più somministrazioni al giorno.

#### Trattamento parenterale

Quando le perdite ematiche sono abbondanti (oltre 5 mg di ferro/die) e/o persistenti e l'anemia è refrattaria al trattamento marziale orale per ridotto assorbimento intestinale, oppure il paziente è assolutamente intollerante al ferro per os, potrà essere effettuata la terapia marziale parenterale. Questa modalità di trattamento può determinare nello 0,2-3% reazioni anafilattiche anche ad esito letale. Per ridurre queste reazioni la somministrazione endovenosa deve essere preceduta da una do-

## USO PREVENTIVO DELLA TERAPIA MARZIALE

Si discute se la necessità dell'uso preventivo della terapia marziale, che per la maggior parte degli

autori, dovrebbe essere riservato a pazienti ad alto rischio fra cui le donne gravide, in allattamento, donne con perdite mestruali eccessive, adolescenti in rapida crescita, persone

anziane. Si è invece concordi a scoraggiare l'uso di "prodotti da banco" contenuti miscele di vitamine e minerali per prevenire la ferro carenza.

ro, gluconato di ferro, ferumoxytolo. Non ci sono molti studi comparativi utili a fornire le dosi terapeutiche e la frequenza delle infusioni, questo rappresenta un fattore limitante l'uso di questi prodotti.

## Conclusioni

Abbiamo visto quanto il ferro sia importante nella nostra vita, permettendo tra l'altro la respirazione cellulare. Continuamente questo minerale viene eliminato e reintrodotta nel nostro organismo mantenendo un delicato equilibrio che può rompersi soprattutto nella donna in età fertile. S'instaura così la sideropenia che dobbiamo sempre trattare ma con particolare cura quando è in programma una gravidanza. Nel sospetto clinico di sideropenia (attenzione anche allo sfibramento dei capelli) oppure in presenza di eccessi mestruali, è importante accertarsi dello stato dei depositi marziali. Se questi dovessero risultare carenti bisognerà reintegrarli con adeguata alimentazione associata a preparati di ferro per os. La terapia marziale orale dovrà dare meno effetti collaterali possibili per una migliore compliance della paziente.

se saggio pari ad quarto della dose totale. Il ferro per via endovenosa deve essere sempre infuso lentamente. In caso di reazione idiosincrasia la somministrazione va immediatamente sospesa e somministrata adrenalina e cortisonici. Con il trattamento parenterale la quantità di ferro fornita all'organismo può raggiungere valori circa doppi rispetto a quelli forniti per os, la correzione dell'anemia sarà più rapida. La quantità del ferro da infondere endovena si ricava dall'uso di tabelle che tengono conto del grado di anemia, del peso e del sesso del paziente. Sono disponibili diversi preparati di ferro: ferro destrano (di costo minore ma con maggiore rischio di dare più reazioni anafilattiche), saccarosio di fer-

## PER SAPERNE DI PIÙ

- Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:129-135
- Berger J, Dillon JC. Control of iron deficiency in developing countries. *Sante* 2002;12:22-30
- Bermejo F, Garcia-Lopez S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4638-4643
- Boley SJ, DiBiase A, Brandt LJ, Sammartano RJ. Lower intestinal bleeding in the elderly. *Am J Surg* 1979;137:57-64
- Byrnes V, Barrett S, Ryan E, Kelleher T, O'Keane C, Coughlan B, et al. Increased duodenal DMT-1 expression and unchanged HFE mRNA levels in HFE-associated hereditary hemochromatosis and iron deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29:251-260
- Clark SF. Iron deficiency anemia: Diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-128
- Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption – the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993;42:67-73
- De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hcpidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3800-3805
- Harrington M, Hotz C, Zeder C, Polvo GO, Villalpando S, Zimmermann MB et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:20-25
- Hillman R., Henderson PA. Control of marrow production by the level of iron supply. *J Clin Invest* 1969;48:454-460
- Lysionek AE, Zubillaga MB, Salgueiro MJ, Caro RA, Leonard NM, Ettlin E, et al. Stabilized ferrous gluconate as iron source for food fortification: Bioavailability and toxicity studies in rats. *Biol Trace Elem Res* 2003;94: 73-78
- Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76:74-78
- Till SH, Grundman MJ. Prevalence of concomitant disease in patients with iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997;314:206-208
- Zhang AS., Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:207-214