

Lattoferrina nella prevenzione della ipoferrinemia e anemia da carenza di ferro in gravidanza

# Una valida alternativa alla classica terapia marziale

di Giuseppe Ettore  
e Gabriella Abbadessa

Dipartimento Materno-Infantile -  
U.O.C. Ginecologia e Ostetricia,  
ARNAS Garibaldi Catania (Direttore  
Prof. G. Ettore)

La carenza di ferro rappresenta una problematica estremamente rilevante, basti pensare che è uno dei dieci maggiori fattori di rischio per malattie e morte nel mondo e che tutt'oggi due miliardi di persone ne sono affette. In particolare, la carenza di ferro diventa un serio problema in gravidanza, in quanto contribuisce ad incrementare i rischi sia per la madre (parto prematuro e mortalità), che per il neonato (basso peso alla nascita, ritardo mentale e rischio di sviluppare carenza di ferro dopo i primi 4 mesi di vita) (Valenti et al., 2008). Com'è noto, l'anemia in gravidanza, definita da livelli di emoglobina <10 g/dl, è molto frequente, sia come conseguenza della fisiologica emodiluzione, sia per le aumentate richieste metaboliche dello stato gravidico. Di conseguenza, qualunque paziente che all'inizio della gravidanza presentasse livelli di emoglobina <11-11,5 g/dl dovrebbe essere trattata come anemica, in previsione di una fisiologica aumentata richiesta (Costantino et al., 2009).

La terapia classica per il trattamento della carenza di ferro e dell'anemia da carenza di ferro in gravidanza a base di solfato ferroso suscita ancora oggi molteplici dubbi, a causa sia della efficacia non sempre comprovata sia dei numerosi e ben noti effetti collaterali, soprattutto a livello gastrointestinale, quali crampi, nausea, vomito, costipazione e diarrea (Valenti et al., 2008). Ideale sarebbe dunque riuscire a mantenere valori di emoglobina tali per i quali si possano evitare trattamenti poco tollerati.

## LATTOFERRINA: L'EFFETTO "PREVENTIVO"

Recenti studi clinici hanno dimostrato come la somministrazione orale di lattoferrina - una glicoproteina naturale prodotta dalle ghiandole esocrine e dai neutrofili - conduca ad un veloce ripristino dei parametri ematici indicativi di stati di carenza

■ **Diverse esperienze hanno ormai dimostrato la validità terapeutica della lattoferrina nell'ambito dell'anemia sideropenica in gravidanza. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagarne, per la prima volta, l'effetto "preventivo". Con un duplice intento: evitare le note situazioni di rischio per la madre e il neonato offrendo una reale alternativa a terapie scarsamente tollerate, come quelle marziali, spesso interrotte proprio per la scarsa compliance da parte della paziente**

## IL FERRO NEL METABOLISMO UMANO

Il ferro è uno dei microelementi più importanti del metabolismo umano: per la sua capacità di acquisire e cedere elettroni, è infatti un componente essenziale di molti enzimi e molecole, tra cui l'emoglobina. Il metabolismo del ferro nell'uomo è un sistema altamente regolato. Il ferro assunto con la dieta viene assorbito a livello del lume intestinale, dove specifiche proteine transmembrana sono in grado di trasportarlo, in modo attivo, all'interno degli enterociti. Successivamente, il ferro viene rilasciato nel circolo ematico e, tramite la sua interazione con la transferrina, raggiunge tutti i distretti tissutali. Non vi sono specifici meccanismi di escrezione del ferro, e quindi l'acquisizione tramite la dieta, come pure la sua omeostasi sistemica, sono soggetti a fini meccanismi di regolazione. È noto ad esempio come l'ipossia o il rallentamento della eritropoiesi determini un aumento del suo assorbimento, mentre l'assunzione di dosi elevate di ferro conduca ad uno stato di refrattarietà della mucosa

di ferro e anemia sideropenica attraverso un meccanismo di regolazione dell'omeostasi sistemica del ferro (Brock, 2002; Valenti et al., 2008). In particolare è stato ipotizzato che la lattoferrina sia in grado di modulare i livelli di epcidina tramite il controllo dei valori ematici di IL-6 (figura 1) (Paesano et al., 2009). I dati evidenziati dagli studi confermano sia l'efficacia che la eccellente tollerabilità della lattoferrina, somministrata, per via orale alla posologia di 100 mg, 1 capsula due volte al giorno, in donne gravide affette da anemia sideropenica a differenti stadi di gestazione (Paesano et al., 2006; Paesano et al., 2008).

Appurata l'efficacia della lattoferrina nel trattamento della carenza di ferro e dell'anemia sideropenica in gravidanza, e nell'ottica di contribuire a verifica-

re l'effetto favorevole esercitato dalla lattoferrina sul metabolismo del ferro, il presente studio si è prefisso l'obiettivo di indagare l'effetto "preventivo" della lattoferrina nei confronti dell'anemia sideropenica in gravidanza, somministrando lattoferrina a donne gravide con valori basali di emoglobina nella norma ( $Hb \geq 12$  g/dl). Contestualmente si è voluto indagare la tollerabilità della lattoferrina nel trattamento prolungato, dall'inizio della gravidanza sino al parto.

## IL NOSTRO STUDIO

È stato disegnato uno studio osservazionale di prevenzione, in aperto, controllato verso la normale pratica clinica, condotto nel 2009 nell'ambulatorio di Gravidanza fisiologica della nostra struttura. Lo studio è stato condotto in accordo ai principi

intestinale e quindi a una riduzione della sua captazione (De Domenico et al., 2008; Frazer et al., 2003).

È importante notare che, ad oggi, è conosciuta un'unica proteina, ubiquitaria in tutti i tessuti interessati, in grado di regolare il passaggio del ferro dalle cellule al sangue: la ferroportina. È stato recentemente dimostrato che l'attività della ferroportina è modulata dalla epcidina, un piccolo peptide sintetizzato a livello epatico, che legandosi alla ferroportina è in grado di determinarne l'internalizzazione cellulare e quindi la sua inattivazione. A sua volta, la sintesi dell'epcidina, viene promossa da diversi stimoli, quali lo stato infiammatorio, in particolare alti livelli di IL-6, e il sovraccarico di ferro cellulare, o repressa da stati di ipossia o ipoferrinemia.

Risulta quindi evidente che una qualsiasi interferenza in questo complesso meccanismo di omeostasi sistemica possa determinare una riduzione della disponibilità del ferro a livello ematico e conseguentemente la manifestazione di stati carenziali.

delle Good Clinical Practice, come indicato dalle linee guida della Comunità Europea (ICH Topic, 1997).

Lo studio ha previsto l'arruolamento di donne gravide, entro la 12<sup>a</sup> settimana, con valori di emoglobina  $\geq 12$  g/dl. Sono state escluse le gravidanze patologiche e/o a rischio, le gemellari e le donne che assumevano già terapia marziale, compresi integratori contenenti ferro.

Tutte le pazienti entrate nello studio sono state controllate per tutta la durata della gravidanza fino al parto, con l'esclusione delle gravide che, nel corso dell'osservazione, presentavano valori di  $Hb < 11$  g/dl.

Le donne arruolate sono state suddivise in due gruppi: il primo gruppo ha assunto lattoferrina (100 mg x 2 volte/die, 1 capsula al mattino ed 1 alla sera, lon-

tano dai pasti - LATTOGLOBINA®); il secondo gruppo comprendeva donne che non assumevano prodotti contenenti ferro (gruppo controllo).

Nel corso dello studio non era permessa l'assunzione di altri integratori o preparati farmaceutici contenenti ferro o lattoferrina, la cui assunzione avrebbe determinato l'esclusione della paziente dalla osservazione.

Prima di iniziare lo studio il medico ha informato in modo adeguato ciascuna paziente sulla natura e scopo dello studio, sulle caratteristiche del prodotto eventualmente utilizzato, sulla sua facoltà di interrompere in ogni momento lo studio senza dover giustificare il motivo della sua scelta. Ogni paziente, prima dell'inclusione, ha dato in forma scritta il suo libero consenso a partecipare allo studio.

La sequenza delle procedure attuate nello studio prevedeva la raccolta delle informazioni in occasioni distinte, che riflettevano le normali visite di routine previste durante la gravidanza: una visita basale di arruolamento ( $V_1$ ), una visita intermedia di controllo ( $V_2$ ) pianificata dopo circa 8 settimane (come da prassi clinica della struttura), ed una visita di fine studio ( $V_3$ ), pianificata dopo circa 16 settimane o in caso di interruzione anticipata dello studio.

In occasione delle visite, la paziente si è sottoposta al prelievo ematico di routine per la valutazione della ferremia (sideremia, ferritina) e dei parametri indicanti un eventuale stato anemico (emoglobina e globuli rossi). In caso di valori di  $Hb < 11$  g/dl, la paziente veniva esclusa dallo studio.

**End-point e parametri di valutazione.** È stato posto come end-point primario la percentuale delle pazienti i cui valori di  $Hb$  scendevano sotto gli 11 g/dl durante il periodo di osservazione. End-point secondari erano lo stato della ferremia e dei parametri correlati al metabolismo del ferro (sideremia, ferritina), oltre al numero dei globuli rossi, l'outcome della gravidanza e la tollerabilità alla lattoferrina.

L'outcome della gravidanza è stato valutato mediante la registrazione della settimana di gestazione, del peso del nascituro e dell'indice di Apgar, mentre la tollerabilità attraverso il monitoraggio degli eventi avversi.

**Analisi statistica.** La dimensione del campione è stata calcolata considerando di osservare nel gruppo trattato con Lattoferrina, una percentuale del 10% di

**TABELLA 1. Caratteristiche demografiche delle donne incluse nell'osservazione: media±DS (min-max)**

	Casistica totale	Gruppo Lattoferrina	Gruppo Controllo	P
Dai (anni)	20.3±5.7 (13-37)	20.1±5.4 (13-37)	20.3±6.0 (13-31)	NS
Di gestazione (settimane)	32.0±3.0 (27-40)	32.0±3.0 (27-40)	32.0±3.0 (27-40)	NS
Parità (n°)	0.81±0.72 (0-3)	0.81±0.69 (0-3)	0.81±0.72 (0-3)	NS

Test di Student per dati indipendenti

**TABELLA 2. Valori ematochimici al basale: media±DS (min-max)**

	Casistica totale	Gruppo Lattoferrina	Gruppo Controllo	P
Emoglobina (g/dl)	12.7±0.68 (11.3-15.1)	12.3±0.28 (11.3-13.3)	13.0±0.75 (12.1-15.0)	<0.01
Globuli rossi (10 <sup>12</sup> /ml)	4.50±0.260 (3.67-4.72)	4.36±0.25 (3.67-4.84)	4.67±0.260 (3.67-5.22)	<0.01
PSF (pg/100)	32.1±28.3 (4-140)	35.4±19.4 (4-128)	18.8±23.4 (4-107)	<0.01
Ferritina (pg/ml)	45.3±24.7 (22.1-107.3)	58.1±26.7 (22.1-107.3)	24.5±18.0 (3.73-117.3)	<0.01

Test di Student per dati indipendenti

**TABELLA 3. Caratteristiche al parto (valori media±DS)**

	N (M) donne al parto	Settimana di gestazione (range)	Indice Apgar	Peso del neonato
Lattoferrina	31 (100)	35.3 (34-41)	9.73±0.43	3.78±0.185
Controllo	31 (100)	35.3 (34-41)	9.73±0.43	3.73±0.191

pazienti con Hb<11 g/dl, contro una percentuale del 40% nel gruppo controllo. Scelto  $\alpha=0.05$  ad una coda e  $\beta=0.20$  (una potenza dunque dell'80%), risulta necessario arruolare 31 pazienti per gruppo per poter evidenziare, come statisticamente significativa, la differenza tra le due percentuali ipotizzate (test esatto di Fisher).

Nel piano di analisi statistica, oltre al test esatto di Fisher per la valutazione della frequenza di pazienti con Hb<11 g/dl, era prevista una valutazione delle settimane entro le quali l'emoglobina scende sotto il livello di 11 g/dl, per mezzo del test di Mantel-Cox, (analisi della sopravvivenza).

Inoltre, per la valutazione della variazione dei valori di emoglobina durante il periodo di osservazione, è stata pianificata una analisi della covarianza (ANCOVA). In questa analisi le misure ripetute, variabili dipendenti, saranno rappresentate dai valori di Hb rilevati alla Visita 2 e alla Visita 3, mentre le covariate saranno rappresentate dal numero di settimane di gestazione alle quali è avvenuto l'arruolamento ( $V_1$ ), dai valori di Hb rilevati alla Visita1, dal numero di settimane trascorse tra la Visita 2 e la Visita 1 e tra la Visita 3 e la Visita1.

Le altre variabili di tipo parametrico saranno analizzate mediante test t di Student per dati indipendenti o per mezzo dell'analisi della varianza (ANOVA). Le variabili non distribuite in maniera normale saranno analizzate mediante test non parametrici, e le variabili di tipo discreto o nominale per mezzo del test

del  $\chi^2$ , apportando la correzione di Yates nel caso di tabelle 2x2.

**I RISULTATI**

Complessivamente sono state arruolate 62 pazienti (età media 28, range 18 – 37), in gravidanza tra la 7<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana gestazionale (due pazienti, una per gruppo, sono state arruolate alla 13<sup>a</sup> ed alla 16<sup>a</sup> settimana gestazionale, ma sono comunque rimaste nell'osservazione perché giudicata come violazione minore del protocollo). Le donne sono state suddivise nei due gruppi di osservazione, 31 delle quali trattate con lattoferrina e 31 come gruppo di controllo. Un riassunto delle caratteristiche demografiche è riportato in **tabella 1**. La **tabella 2** riporta i valori medi dei parametri ematochimici – emoglobina, globuli rossi, sideremia, ferritina – rilevati in condizioni basali, espressi per l'intera casistica e per gruppo di trattamento.

Come si può notare, il quadro ematochimico al basale risulta disomogeneo tra i due gruppi, con valori medi inferiori nel gruppo lattoferrina ed una differenza significativa rilevata per ciascun parametro. Tale dato è comunque in linea con la struttura osservazionale dello studio e quindi con la pratica clinica, in quanto il trattamento preventivo con lattoferrina nelle donne che presentavano valori inferiori di emoglobina è stato volontariamente indirizzato all'utilizzo di lattoferrina.

La proporzione di soggetti che a fine osservazione hanno raggiunto l'end-point primario (Hb<11 g/dl) è stata del 74,2% (n=23 donne su 31) nel gruppo

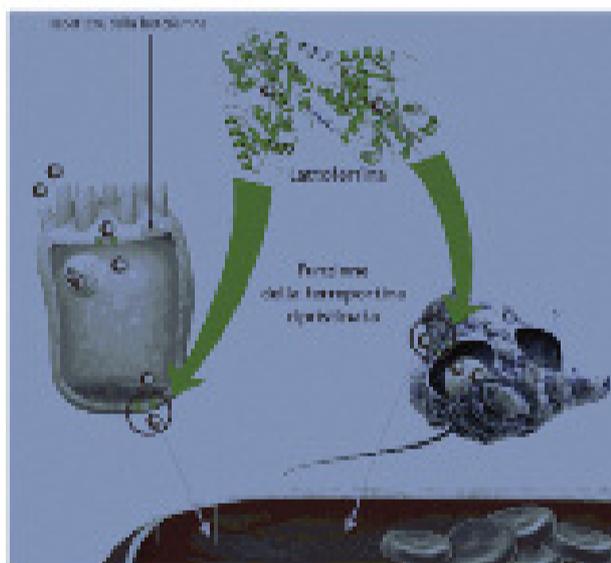
**FIGURA 1. Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione di lattoferrina.**



L'assorbimento del ferro dai tessuti è mediato dalla transferrina, la cui funzionalità è garantita da bassi livelli di apodina.

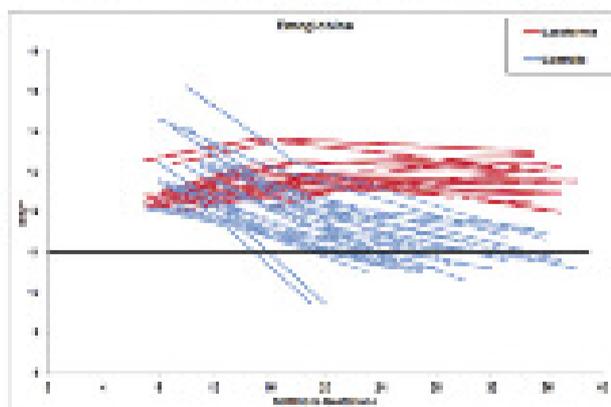


In condizioni pat/parafisiologiche (↑ IL-6, infiammazione) i livelli di apodina aumentano, con conseguente blocco della transferrina.



Agenza sui livelli di apodina (↑ IL-6), la lattoferrina ripristina l'attività della transferrina con conseguente normalizzazione dei valori serici di ferro.

**FIGURA 3. Valori di emoglobina delle singole pazienti lungo le settimane di gestazione, rispetto all'end-point (Hb<11 g/dl).**



controllo e dello 0% nel gruppo lattoferrina, ovvero nessuna donna trattata preventivamente con lattoferrina ha riportato, nel corso dell'osservazione, valori di

emoglobina inferiori al valore soglia. L'andamento dei valori di emoglobina di ogni paziente rilevato nel corso delle settimane di gestazione nei due gruppi è

**Per saperne di più**

- De Domenico et al. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 9(1): 72-81, 2008
- Frazer et al. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. Gut 52(3):340-6, 2003
- Valenti P et al. La lattoferrina per os, un'importante alternativa priva di effetti indesiderati, nella prevenzione e trattamento dell'ipoferrinemia ed anemia da carenza di ferro in gravidanza. Riv It Ost Gin 17:783-790, 2008
- Costantino D e Guaraldi C. Anemia sideropenica in gravidanza: lattoferrina vs ferro in varie formulazioni e idrolizzato di cartilagine di pesce marino. Il Ginecologo, 4(1), marzo 2009.
- Brock JH. The physiology of lactoferrin. Biochem Cell Biol 80(1):1-6, 2002
- Paesano R et al. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. Biochem Cell Biol 84:377-380, 2006
- Paesano R et al. Ipoferremia e anemia da carenza di ferro in gravidanza: evidenze cliniche della maggiore efficacia della lattoferrina, somministrata per os, rispetto al solfato ferroso. Il Ginecologo, 3(1), marzo 2008
- Paesano R et al. The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia. Biochemie, 91:44-51, 2009

mostrato in **figura 2**.

In particolare, al primo controllo ematochimico dopo il basale (visita 2) – 8 settimane circa dopo l'arruolamento, range gestazionale 15-20<sup>a</sup> settimana – 2 donne (6.45%) appartenenti al gruppo controllo sono uscite dall'osservazione per raggiungimento dell'end-point primario, con un valore medio di emoglobina pari a 9.7 g/dl.

Successivamente, al secondo controllo ematochimico dopo il basale (visita 3) – 16 settimane circa dopo l'arruolamento, range gestazionale 23-38<sup>a</sup> settimana – altre 21 donne sulle 29 rimaste nell'osservazione (72.4%), appartenenti al gruppo controllo, hanno raggiunto il valore soglia dell'emoglobina e sono uscite dallo studio, con un valore medio di emoglobina di 10.7 g/dl. L'analisi di sopravvivenza condotta sulla popolazione che raggiunge l'end-point lungo le settimane di gestazione indica come, a fine gravidanza, vi sia una probabilità pari all'89% che la gestante non trattata riporti un valore di emoglobina inferiore a 11 g/dl, diversamente dalle donne trattate preventivamente con lattoferrina, per le quali la medesima probabilità risulta pari a zero (**figura 3**).

L'andamento dei parametri ematochimici nei due gruppi nel corso dello studio è rappresentato nelle figure 4 (a, b, c, d, rispettivamente per emoglobina, globuli rossi, ferro serico totale, ferritina). Data la variabilità all'interno dell'intera popolazione e tra gruppi, in particolare i valori basali e la settimana gestazionale in cui sono stati eseguiti i prelie-