

Ferro e omeostasi

Il ferro è un elemento essenziale per la nostra salute. In questo approfondimento il nostro esperto, il dott. Abate, entra per noi nel merito dei processi che ne regolano il metabolismo presentandoci anche delle strategie fitoterapiche utili per intervenire nel caso di eventuali carenze.

Il ferro (Fe) è un nutriente essenziale per l'organismo nonché indispensabile per il suo corretto funzionamento. Nel complesso l'intera razione del minerale, circa 4-5 g di ferro totale, è opportunamente distribuita tra diverse proteine, sia plasmatiche che tissutali, e dislocate nell'intero organismo sotto forma di emoglobina (Hb) che ne contiene circa il 68%, ferritina per il 27%, mioglobina (Mb) pari al 4%, ferro-enzimi per circa lo 0,6% e transferrina che ne contiene almeno lo 0,1%. Ne consegue che il fabbisogno giornaliero di ferro si aggira intorno a 10-30 mg/

die, di cui il 10% viene assorbito grazie all'alimentazione e ad una dieta sana ed equilibrata e il restante 90% recuperato per via endogena. Nonostante ciò, tali quote tendono ad aumentare in particolari condizioni, sia fisiologiche come gravidanza, allattamento e mestruazioni che richiedono una maggiore razione di ferro per via delle naturali perdite o per un'ulteriore richiesta da parte del bambino ancora in grembo o in svezzamento, sia patologiche come in caso di infezioni, forte stress o perdite ematiche dovute a traumi.

autore

Pietro Abate
Responsabile Scientifico Alta Natura

La via endogena consiste nel processo di eritrocateresi, un meccanismo fisiologico con cui gli eritrociti invecchiati, con una vita media di circa 120 giorni, vengono distrutti e rimossi da macrofagi specializzati, sia quelli splenici posti nel parenchima della milza, che quelli a livello epatico o distribuiti nel midollo osseo. Dalla loro fagocitosi si recupera il Fe^{2+} , normalmente chelato al centro dell'anello porfirinico del gruppo eme, riutilizzato poi per la sintesi di bilirubina. La via esogena consiste invece nell'assorbimento intestinale di due differenti forme di ferro introdotte con la dieta. Il *ferro eme* proveniente dall'assunzione di carne, che consiste nella forma ridotta di ferro (Fe^{2+}) ancora legato al gruppo eme e il *ferro non eme* proveniente invece soprattutto dai vegetali, per poi essere accumulato sotto una forma ossidata (Fe^{3+}). Tuttavia anatomicamente, sulla superficie dei villi intestinali esistono 2 carriers specifici, l'*HCP1* capace di internalizzare nella cellula enterica il ferro eme (eme- Fe^{2+}); e il *DMT-1* specializzato nell'assorbimento della forma di ferro non eme, previa comunque riduzione da Fe^{3+} (ossidato) in Fe^{2+} (ridotto) ad opera dell'enzima *ferro reduttasi* posto a livello apicale dell'enterocita. Giunti nel citosol il ferro eme viene smantellato dall'enzima *eme ossigenasi*, sganciando il Fe^{2+} dalla gabbia porfirinica e sommandolo a quello non eme già internalizzato. Tutto il Fe^{2+} citosolico viene dunque in parte immagazzinato nei depositi intracellulari di *ferritina* e in parte espulso dalla cellula e assorbito in circolo. A tale scopo il Fe^{2+} supera la membrana basale dell'enterocita grazie al carrier *ferroportina* e per

evitare che venga nuovamente internalizzato viene riossidato in Fe^{3+} dall'enzima *ferro ossidasi* (o *efestina*). Infine il Fe^{3+} viene caricato sui trasportatori ematici *transferrina* e *lattoferrina*, che lo distribuiranno in tutte le cellule e tessuti che lo necessitano.

Ruoli fisiologici del ferro

Il ferro distribuito a livello ematico verrà usato per attivare l'*emoglobina* (*Hb*) al fine di prelevare O_2 dai polmoni e trasportarlo, attraverso il sangue, ai tessuti; la *mioglobina* (*Mb*) per trasportare l' O_2 , cedutogli da *Hb*, in tutto il tessuto muscolare; le *catalasi* per innescare reazioni redox utili ai processi di detossificazione necessari alla routinaria purificazione dell'or-

ganismo; i *citocromi CYP450* per il metabolismo di xenobiotici sia essi farmaci, alimenti o tossine; e non per ultimo il *citocromo C* per co-attivare, insieme al coenzima Q, la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale a scopo energetico.

Sideremia, sideropenia e sintomi correlati

Per sideremia si intende la quantità di ferro presente nel sangue, dunque di ferro circolante o come spesso viene definito "ferro di trasporto", indicando appunto la quota di minerale legato alla transferrina e pronto per essere distribuito ai tessuti che lo richiedono. La sideremia consente dunque di stabilire lo stato di riserva di ferro di cui dispone l'intero



organismo. Nell'uomo i normo valori di sideremia corrispondono a circa 53-167 mcg per decilitro di sangue, mentre nella donna sono leggermente inferiori (49-151 mcg/dl), a fronte dei 4-5 grammi totali di ferro contenuti soprattutto nell'emoglobina dei globuli rossi e nella mioglobina delle fibre muscolari. Tali valori sono mantenuti costanti grazie al delicato bilancio tra ferro assorbito, eliminato e la quota di ferro perso quotidianamente per un totale di circa 0,8 mg/die nell'uomo e 1,4 mg/die nella donna, valore che nel gentil sesso è maggiore per via dei cicli mestruali dell'età fertile.

Qualora i livelli sideremici si abbassano sotto la soglia dei normo valori si parla invece di sideropenia, ed in par-

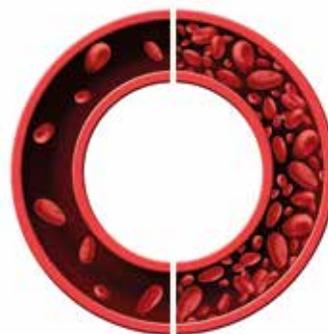
ticolare di anemia sideropenica scendendo al di sotto dei 9-10 mcg/dl. Le cause eziologiche alla base di tale carenza sono diverse quali un eventuale stato di gravidanza, disfunzioni celiache, eccessive perdite ematiche durante abbondanti cicli mestruali, alterazioni emorroidali, ulcere peptiche, ernia iatale, diverticoli e parassitosi intestinali.

I classici sintomi da sideropenia si traducono in tachicardia, pallore, aumentata sensibilità al freddo, stanchezza muscolare e dispnea da sforzo; accanto ad una sintomatologia non ematologica caratterizzata da alopecia e diradamento del cuoio capelluto, coilonichia con unghie sottili, fragili e incavate, disturbi della sfera comportamentale e Sindrome di Plummer-Vinson (PVS) caratterizzata da disfagia, glossite e anemia.

Di contro alti valori di sideremia possono dipendere da differenti fattori come un eccessivo assorbimento intestinale del minerale, eventuali trasfusioni di sangue ripetute, insufficiente utilizzazione di ferro a livello midollare o un'eccessiva eritrocateresi.

Strategie fitoterapiche

In caso di carenza sideropenica è essenziale una rivisitazione della dieta con integrazione del ferro mancante. A tale scopo è necessaria una corretta strategia di somministrazione, sfruttando opportune forme farmaceutiche e tipologie di veicolazioni utili al reale raggiungimento del torrente circolatorio da parte della quota di ferro somministrata. Un'efficace strategia potrebbe essere quella della somministrazione orale di una forma orosolubile di ferro, in modo da scavalcare l'eventuale cattivo as-



sorbimento intestinale dovuto alla mancanza o carenza dei carriers posti sui villi intestinali (*HCP1* e *DMT-1*) o in caso di danneggiamento degli stessi villi a causa di infiammazioni enteriche croniche come nell'evoluzione della celiachia. Sfruttando l'assorbimento sublinguale si scavalcherebbero invece i possibili imprevisti della via enterica.

Analizzando la forma più opportuna per la veicolazione, la letteratura propone due tipologie di sali, Ferro pirofosfato che permette di veicolare fino al 15% in ferro e Ferro bisglicinato al 3% in ferro. Nonostante tutto, per un'ottimale ed efficace integrazione sarebbe necessario fornire almeno 30 mg di ferro a somministrazione giornaliera, in modo da raggiungere il 214% del VNR (Valore Nutrizionale di Riferimento), che tra l'altro corrisponde alla dose massima giornaliera ammessa dal Ministero della Salute nell'ambito degli integratori alimentari.

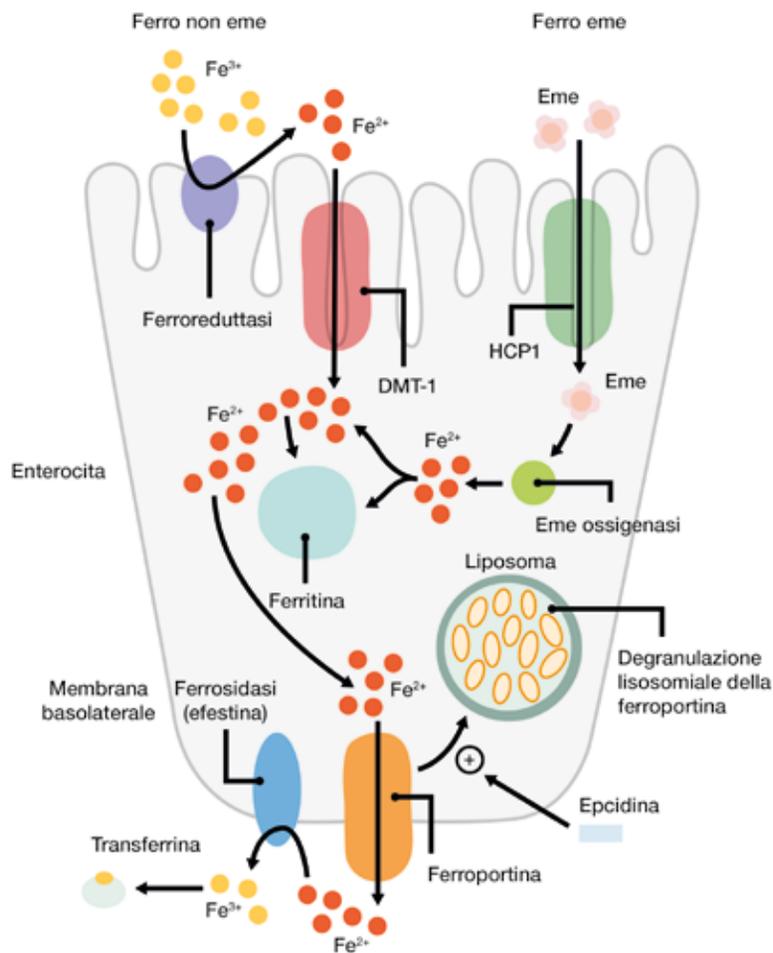
Indipendentemente dalla fonte salina, un'integrazione di ferro comporta spesso problemi di stitichezza che possono essere risolte usando opportuni estratti fitoterapici a base di fibre solubili che, svolgendo un'azione prebiotica, attivano e riequilibrano il

microbiota intestinale, contrastando dunque la costipazione riflessa.

Per synergizzare la quota di ferro somministrata sarebbe invece opportuno co-integrare un pool di specifiche vitamine ed in particolare:

- Vitamina A (retinolo) e vitamina C (acido ascorbico): ad azione antiossidante allo scopo di evitare, in prossimità dei villi intestinali, che il ferro non eme, ridotto dall'enzima reduttasi nella forma assorbibile Fe^{2+} riconosciuto dal carrier DMT-1, possa essere nuovamente riossidato in Fe^{3+} non più assorbibile.
- Vitamina B₉ (acido folico): si consiglia di assumerla soprattutto in gravidanza, proteggendo e prevenendo l'insorgenza di potenziali difetti alla nascita, a carico del tubo neurale del feto. Rappresenta dunque una fonte di folato importante sia nella replicazione del DNA, utile nel coadiuvare le divisioni cellulari a rapido turn over (cellule fetali e globuli rossi); sia come fonte energetica che come protettore d'organo. In caso di gravidanza le linee guida ministeriali consigliano un'assunzione giornaliera di 400 mcg di vitamina B₉ per almeno un mese prima e fino a tre mesi dopo il concepimento, se si vuol beneficiare del suo effetto.
- Vitamina B₂ (riboflavina): indispensabile per la sintesi di nuovi globuli rossi a cui è destinata parte del ferro integrato. Incrementa inoltre la sintesi di emoglobina Hb nei pazienti già trattati con supplemento di ferro.

Un ultimo aiuto proviene invece



dalle nanotecnologie oggi messe a disposizione dalla scienza che permettono la somministrazione degli attivi in forme farmaceutiche tali da migliorarne il profilo farmacocinetico e nel contempo aumentare la compliance di chi assume prodotti a base di ferro. Si tratta della *microincapsulazione fosfolipidica* una tecnica che consiste nell'utilizzo di microcapsule, dell'ordine dei micrometri, con un profilo farmacocinetico tale da avere un rapido rilascio del contenuto in ferro, seguito da un plateau, durante il quale la quota di attivo rilasciata si mantiene costante nel tempo. Le microcapsule sono delimitate da un

doppio strato fosfolipidico, ottenuto generalmente dalla lecitina di soia, in modo tale che, raggiunti i villi intestinali, il contenuto possa essere assorbito in seguito alla naturale fusione dello strato fosfolipidico della microcapsula con il doppio strato fosfolipidico dei microvilli stessi, indipendentemente dalla presenza o carenza dei carriers (*HCP1* e *DMT-1*). Oltre al vantaggio dell'aumentata biodisponibilità del contenuto veicolato, tale tecnologia consente di mascherare efficacemente il classico gusto ferroso e il caratteristico odore sgradevole del ferro, nonché aumentarne la sua stabilità nel tempo. ◆