

SIPPS & FIMPAGGIORNA 2013

Novità in tema di metabolismo del ferro



Caserta 7 febbraio 2013

Bruno Nobili



Dipartimento della donna, del bambino e di Chirurgia generale e specialistica

Seconda Università Napoli

These rocks don't
lose their shape.
Diamonds are a girl's
best friends



...il **ferro** non ha la brillantezza
dell'oro o il luccichio
dell'argento, ma li supera
entrambi per importanza
biologica ...

da Nathan and Oski's: "**disorders iron
metabolism**" NC Andrews, CK Ullrich and MD Fleming



Il ferro è essenziale

emoglobina

mioglobina

citocromi

enzimi

Fe

transferrina

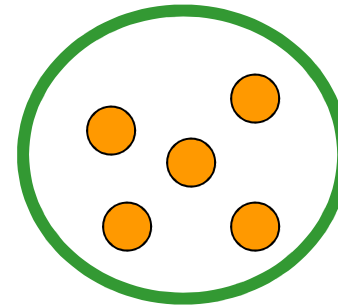
ferritina

Emoproteine

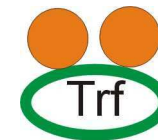
- Citocromi della catena respiratoria mitocondriale
- Emoglobina
- Mioglobina
- Citocromo p-450

Ferroproteine non-eme

- Ferritina: proteina di deposito del ferro nei tessuti



- Transferrina: proteina di trasporto in circolo del ferro



Il ferro è essenziale

emoglobina

mioglobina

citocromi

enzimi

Fe

transferrina

ferritina

ossidazione
morte cellulare
fibrosi

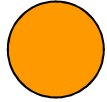
Fe libero

Il ferro è tossico

Tossicità del ferro

□ Il ferro, il maggior elemento di transizione in biologia, è potenzialmente **tossico** per la sua capacità di trasferire un elettrone e catalizzare la produzione di radicali liberi.

Forme chimiche del ferro:



Ferrico (3+) : insolubile a pH fisiologico



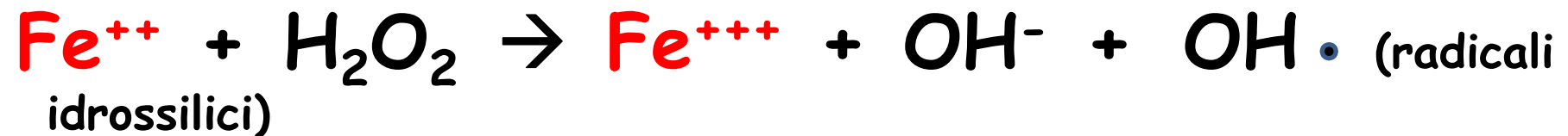
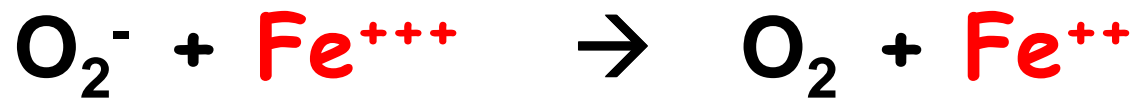
Ferroso (2+): pericoloso se libero, **forma radicali liberi**

Poiché il Fe libero è tossico, deve essere legato a proteine

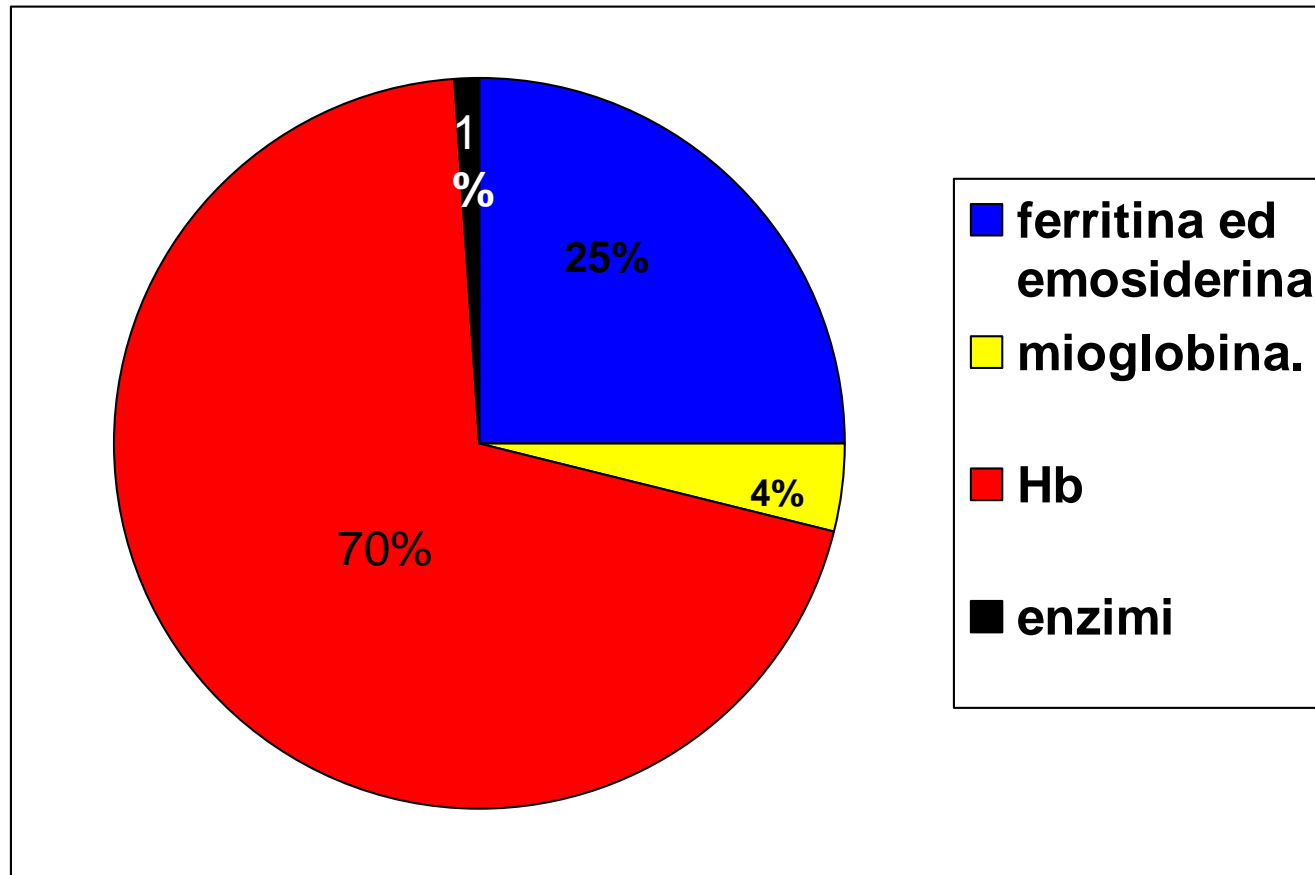
Tossicità del ferro

- O_2^- (superossido) e H_2O_2 (perossido di idrogeno) si generano nelle normali reazioni cellulari
- $O_2^- \uparrow$ e $H_2O_2 \uparrow \longrightarrow$ stress ossidativo \longrightarrow danno cellulare da ferro libero

Reazione di Fenton



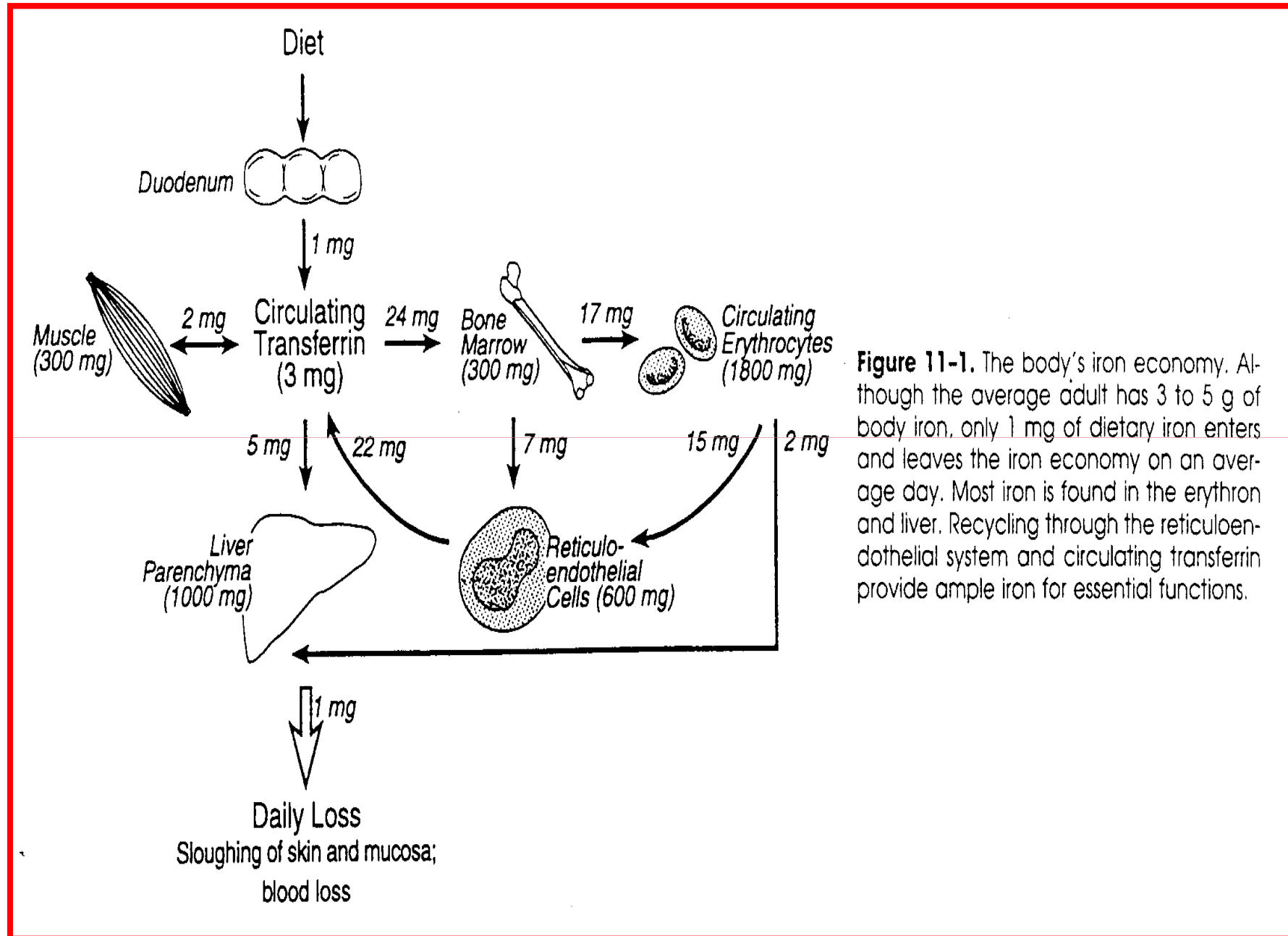
DISTRIBUZIONE DEL Fe NELL'ORGANISMO



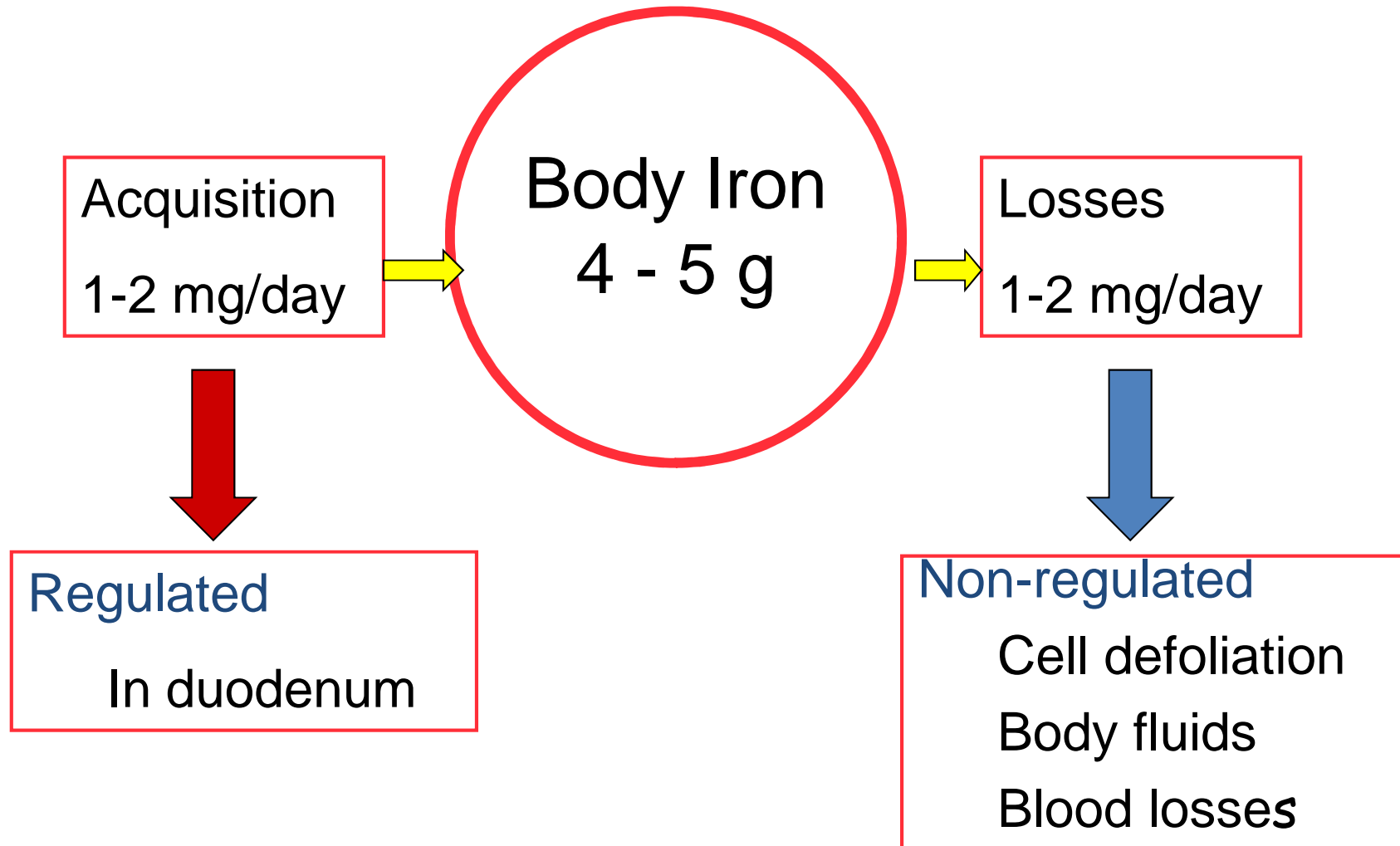
Distribuzione del Ferro

- Fe emoglobinico 2500 mg
- Fe di deposito 1000 mg
- Fe mioglobinico 130 mg
- Fe di trasporto 3 mg
- Pool labile 80 mg
- Fe di altri tessuti 8 mg

IRON ECONOMY

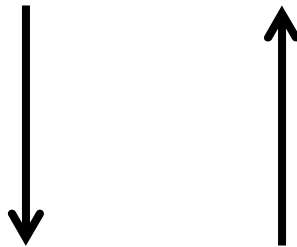


Iron balance

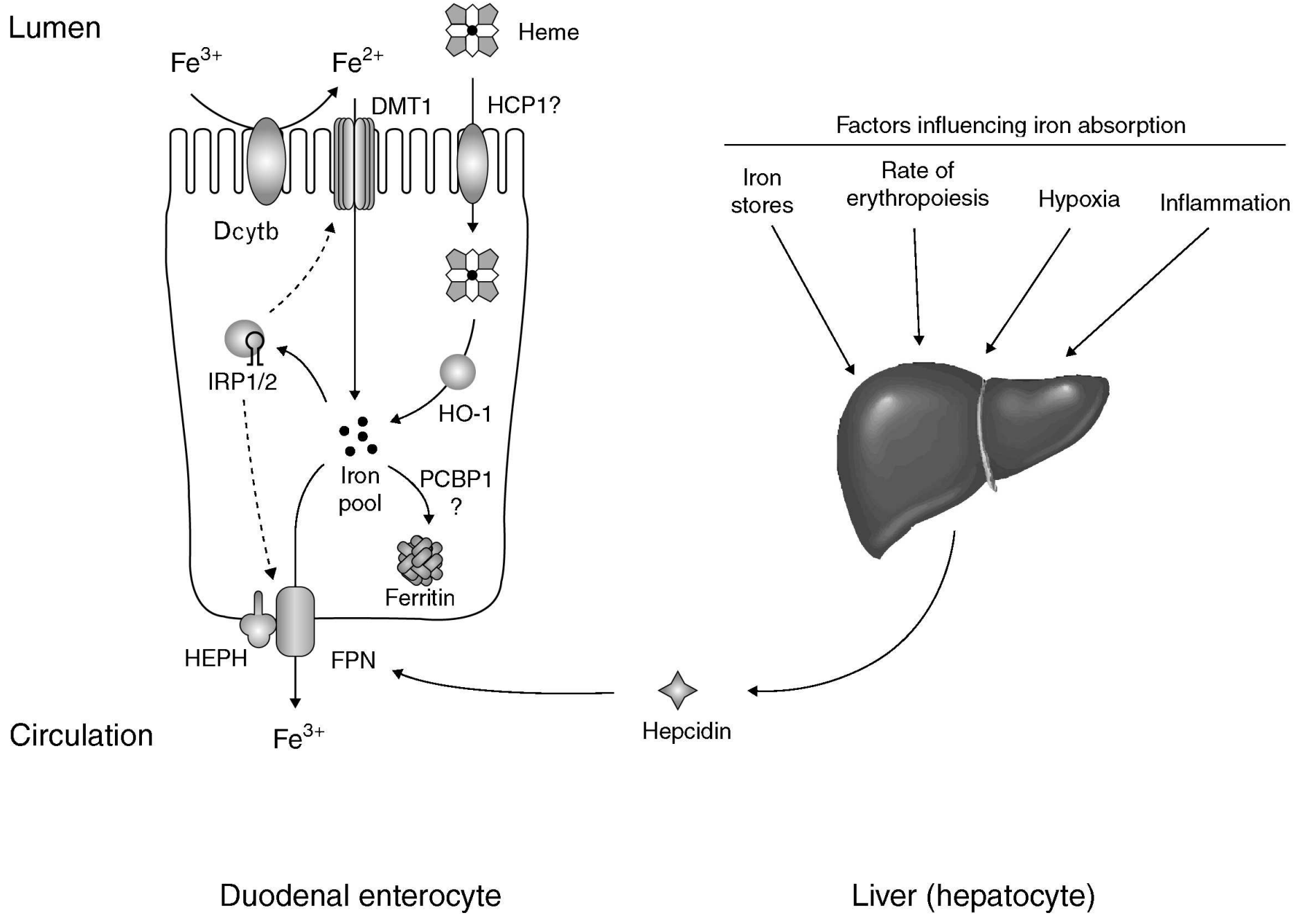


Compartimenti del ferro: ricambio

4/5 gr di ferro
(~10 anni)



1/2 mg/die



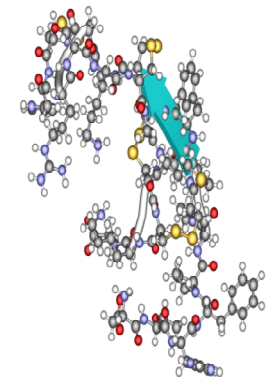
Circulation

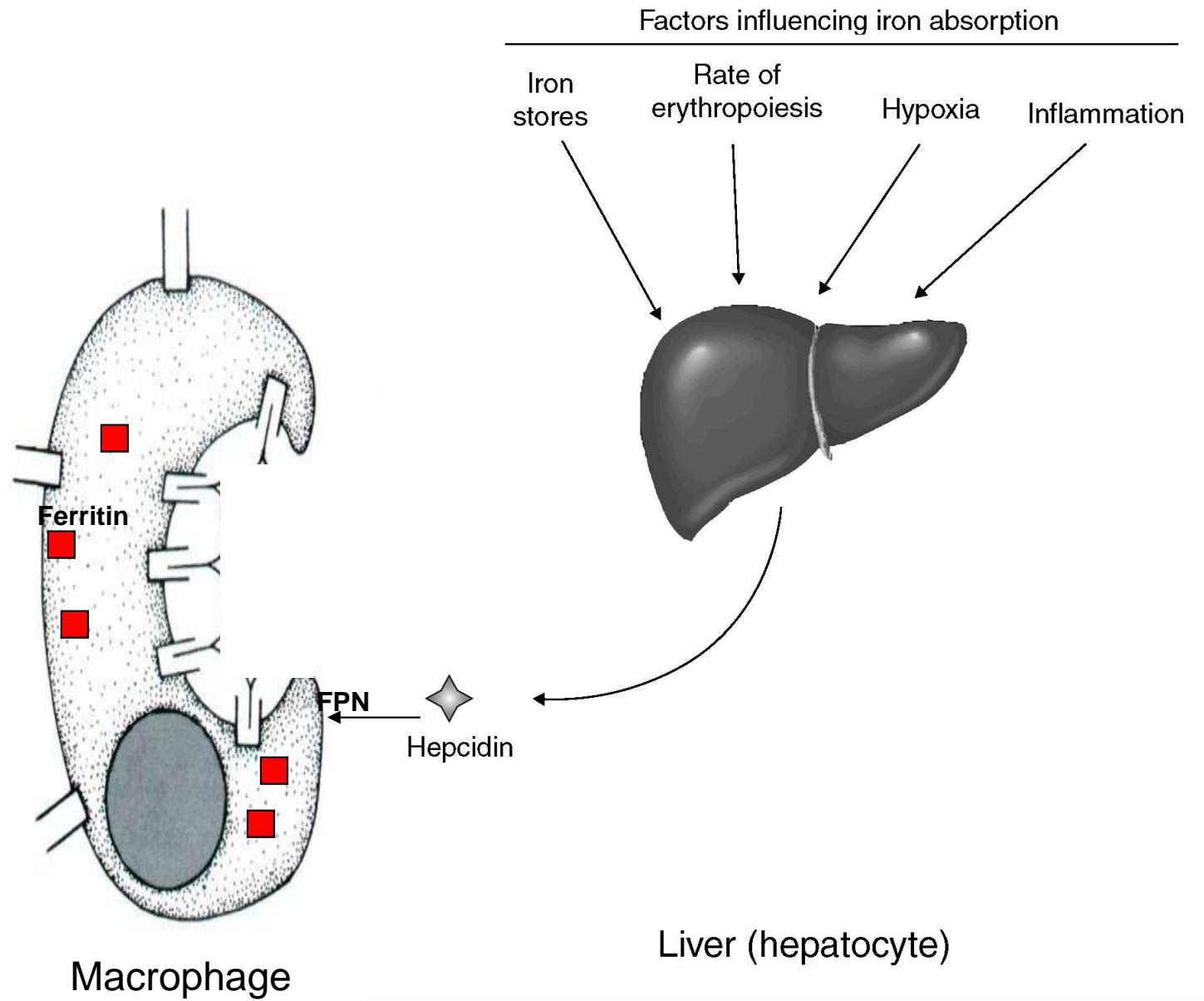
Duodenal enterocyte

Liver (hepatocyte)

Hepcidin: **Hep**atic bacteri**cid**al protei**n**

- Ormone peptidico prodotto dal fegato che regola l'omeostasi del ferro.
- Costituita da una proteina di 25 aminoacidi ottenuta mediante il clivaggio di un grosso precursore, la proepcidina.
- Proteina della fase acuta
- Aumenta in corso di infiammazione
- Proprietà anti-batteriche





L'epcidina è espressione anche della stretta connessione tra

Il metabolismo del ferro e la difesa dai patogeni

I batteri hanno bisogno di ferro per le loro ribonucleotidi reduttasi
(DNA synthesis)

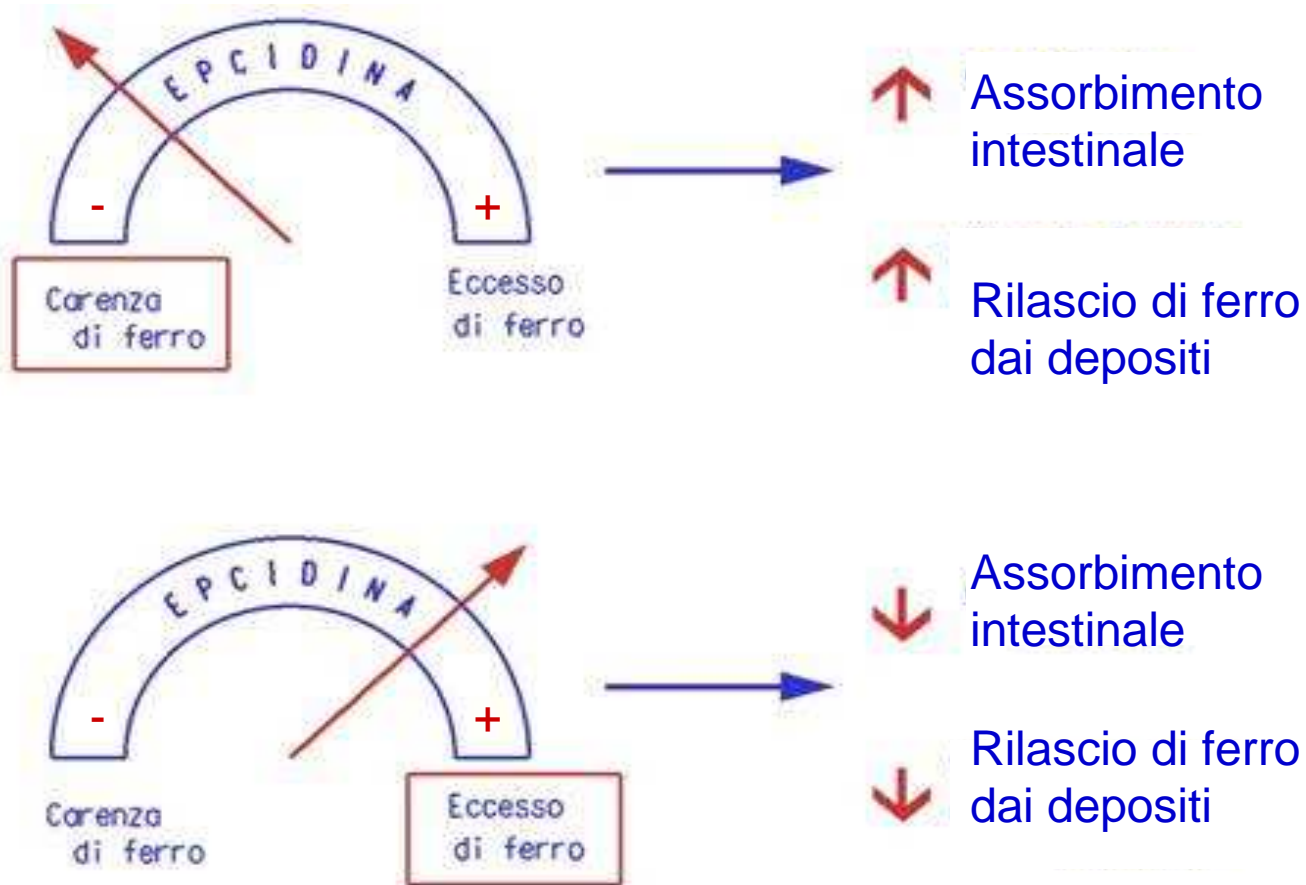
L'ospite ha bisogno di ferro per il funzionamento di
enzimi anti-batterici
(Nitric oxide synthase ed altri)

I batteri e l'ospite competono per il ferro libero

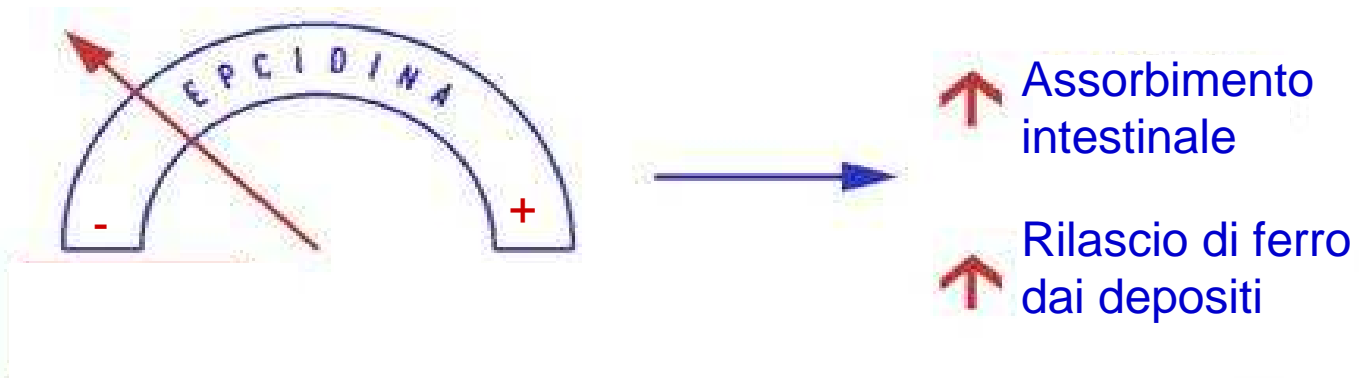


Epcidina: cerca di trattenere il ferro nelle cellule

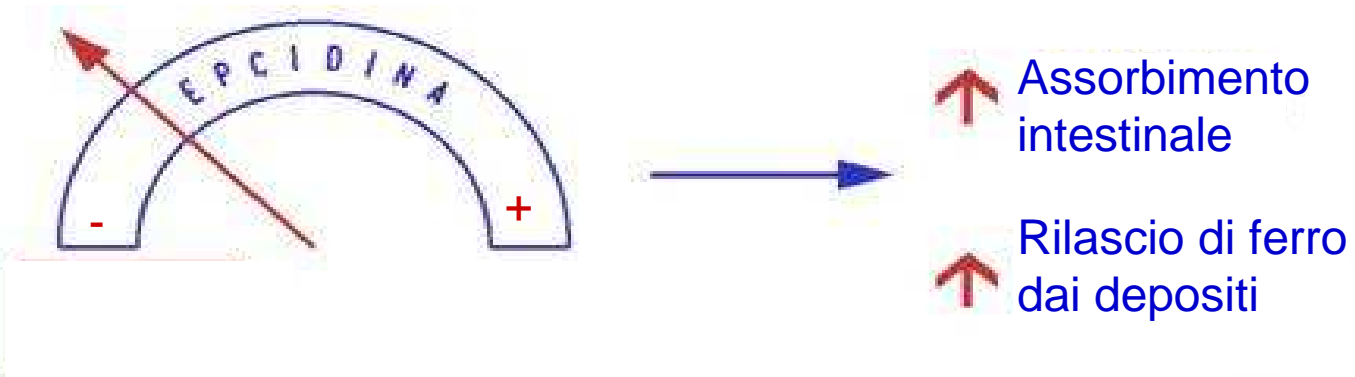
Stato marziale



Eritropoiesi



Ipossia

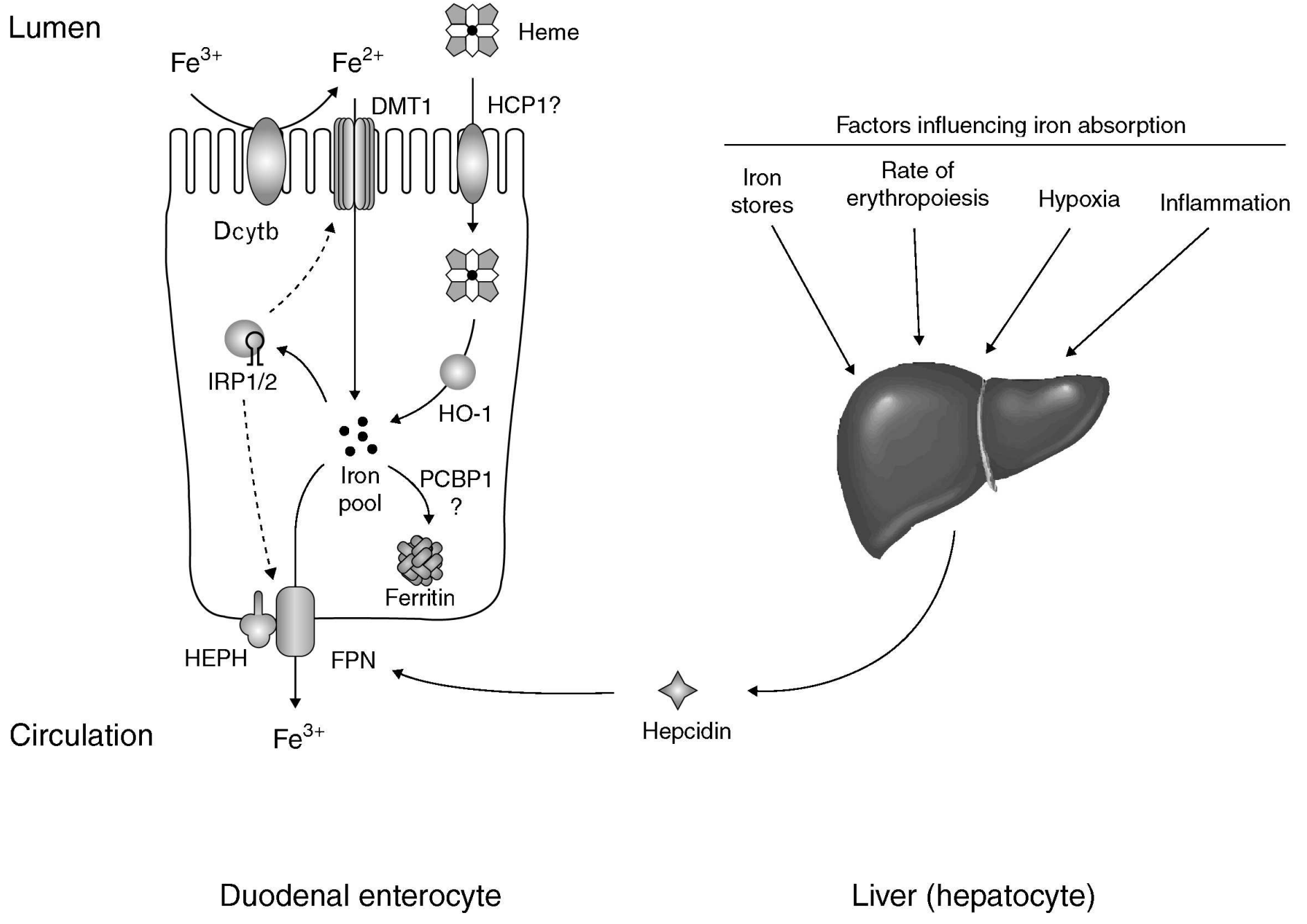


Infiammazione



↓
Assorbimento
intestinale

↓
Rilascio di ferro
dai depositi

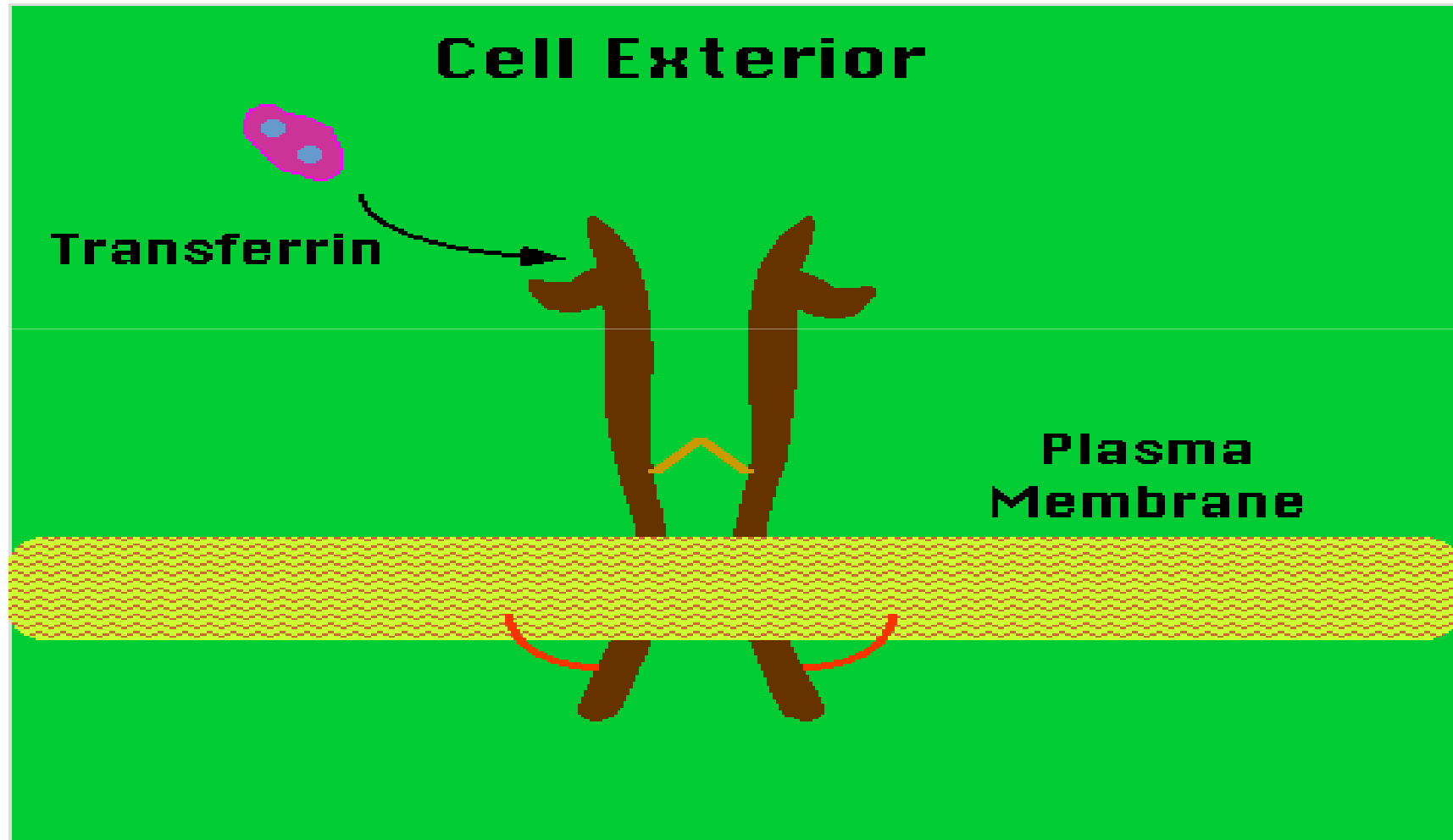


Circulation

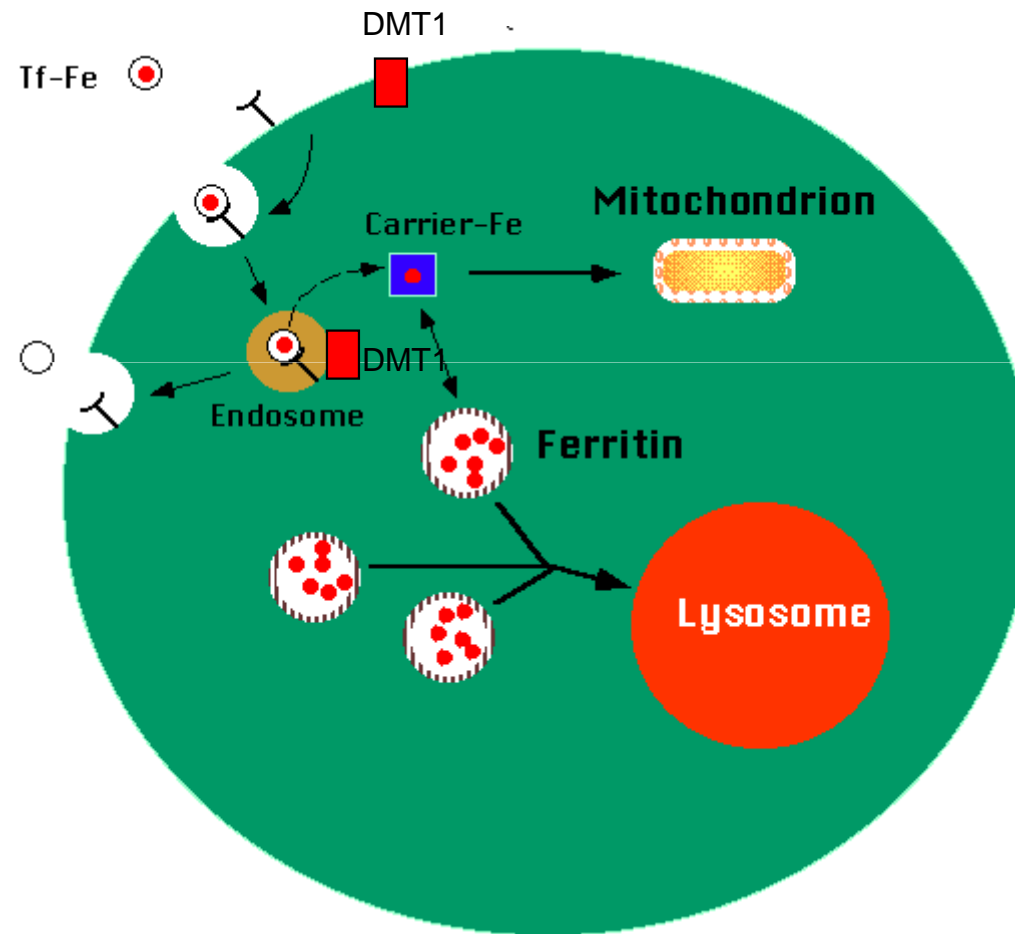
Duodenal enterocyte

Liver (hepatocyte)

Recettore della transferrina



Endocitosi della transferrina

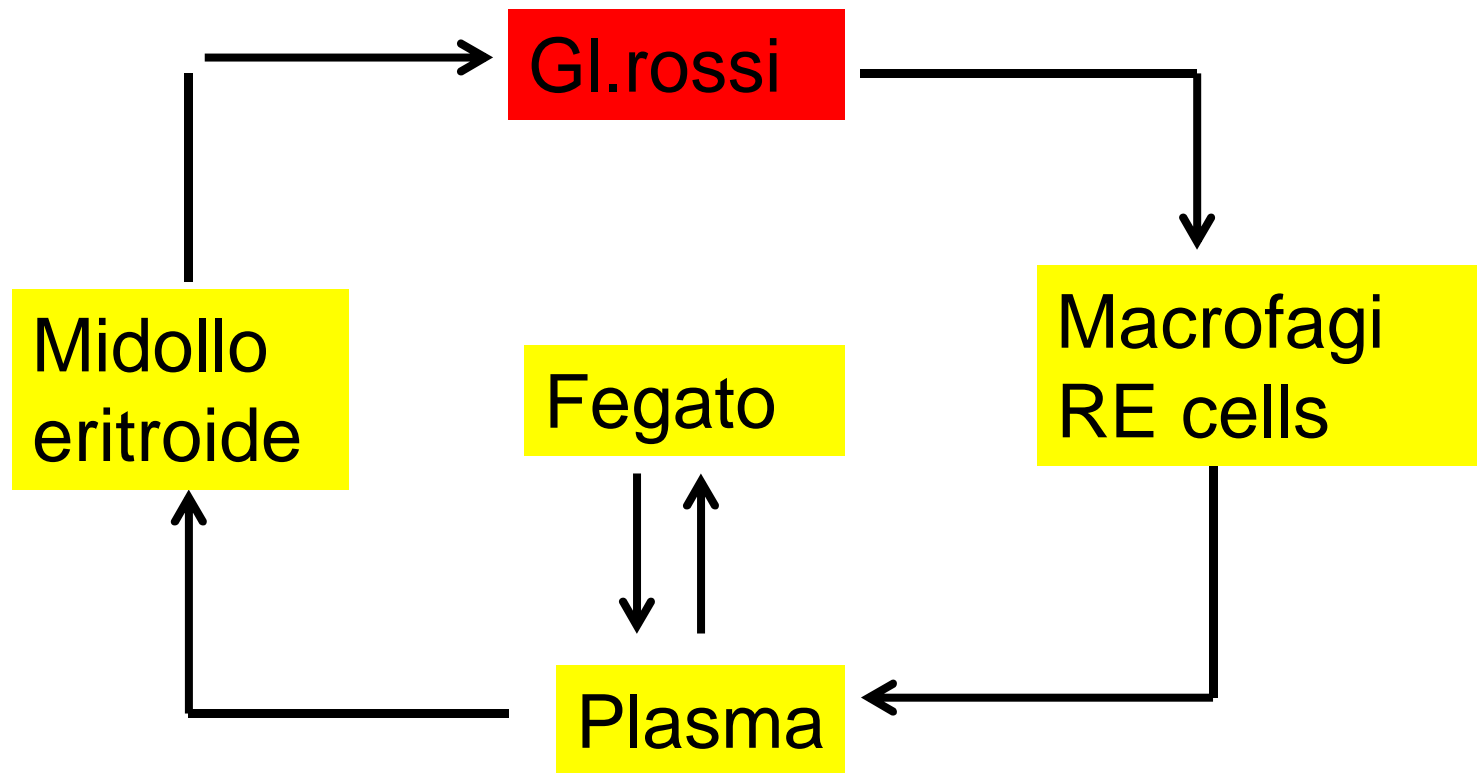




ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Ferritina
- Zincoprotoporfirina eritrocitaria
- Recettore solubile della transferrina
- CHr, Hypo(%), Hb, MCV, MCH, RDW, HDW

Parametri stato marziale: CHr e Hypo (%)



Parametri stato marziale

CHr e Hypo

CHr : v.n.26-30 pg

CHr ↓ (< 26 pg indicativo eritropoiesi ferrocarenziale recente)

HYPO : normali < 5%

HYPO ↑ > 5% indicativo eritropoiesi ferrocarenziale

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Ferritina
- Zincoprotoporfirina eritrocitaria
- Recettore solubile della transferrina

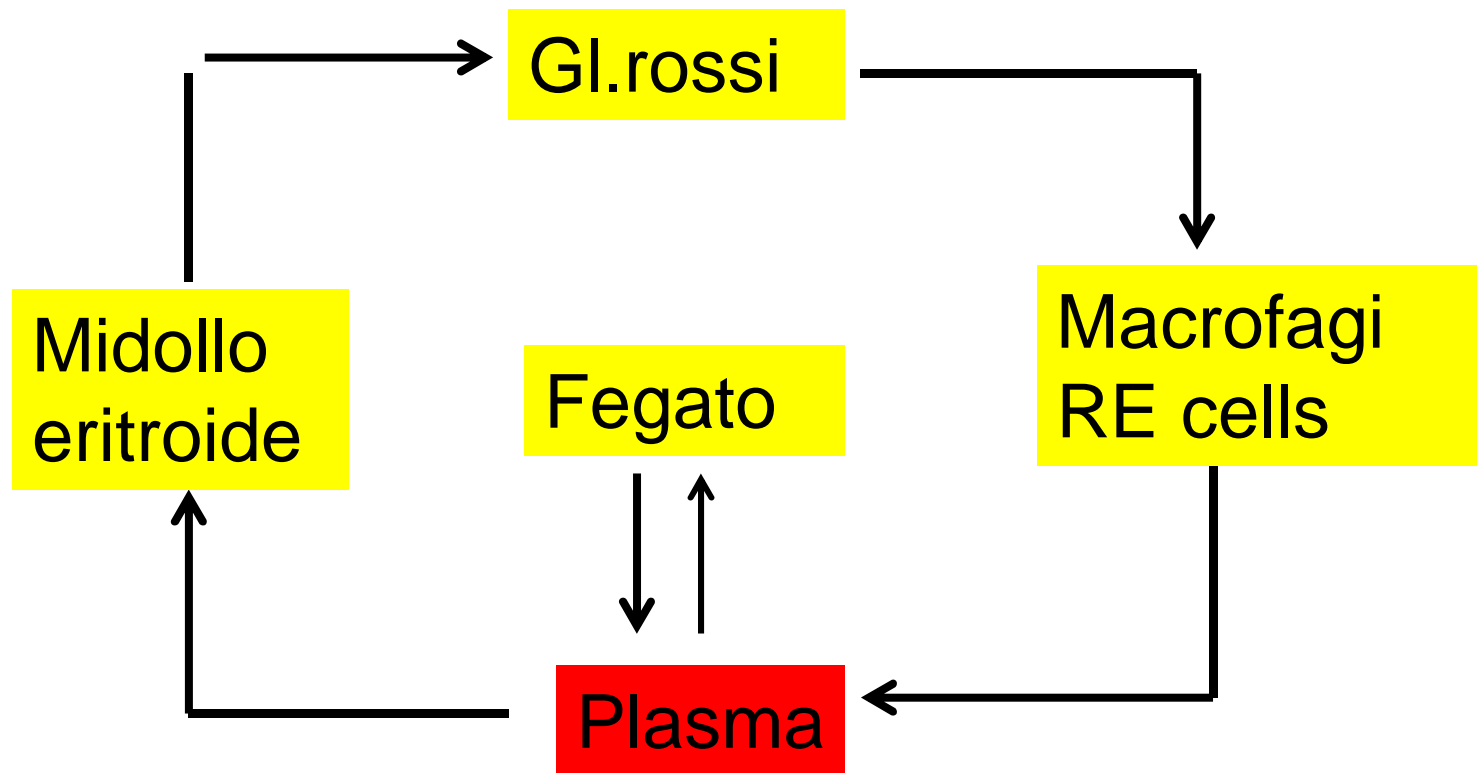
SIDEREMIA

Compartimento di transito e quindi poco indicativo delle riserve corporee

- ❖ Cause di variabilità: ritmo circadiano, ciclo mestruale, gravidanza (incremento progesterone, trattamento estro-progestinico, epatopatie, infiammazione acuta e cronica
- ❖ Limitato valore diagnostico
- ❖ Diminuisce significativamente solo quando i depositi sono quasi depleti
- ❖ Informazione clinica:
 - ↓ stati di grave carenza marziale
 - malattie infiammatorie croniche e neoplastiche
 - ↑ sovraccarico marziale

Parametri stato marziale

Ferro sierico

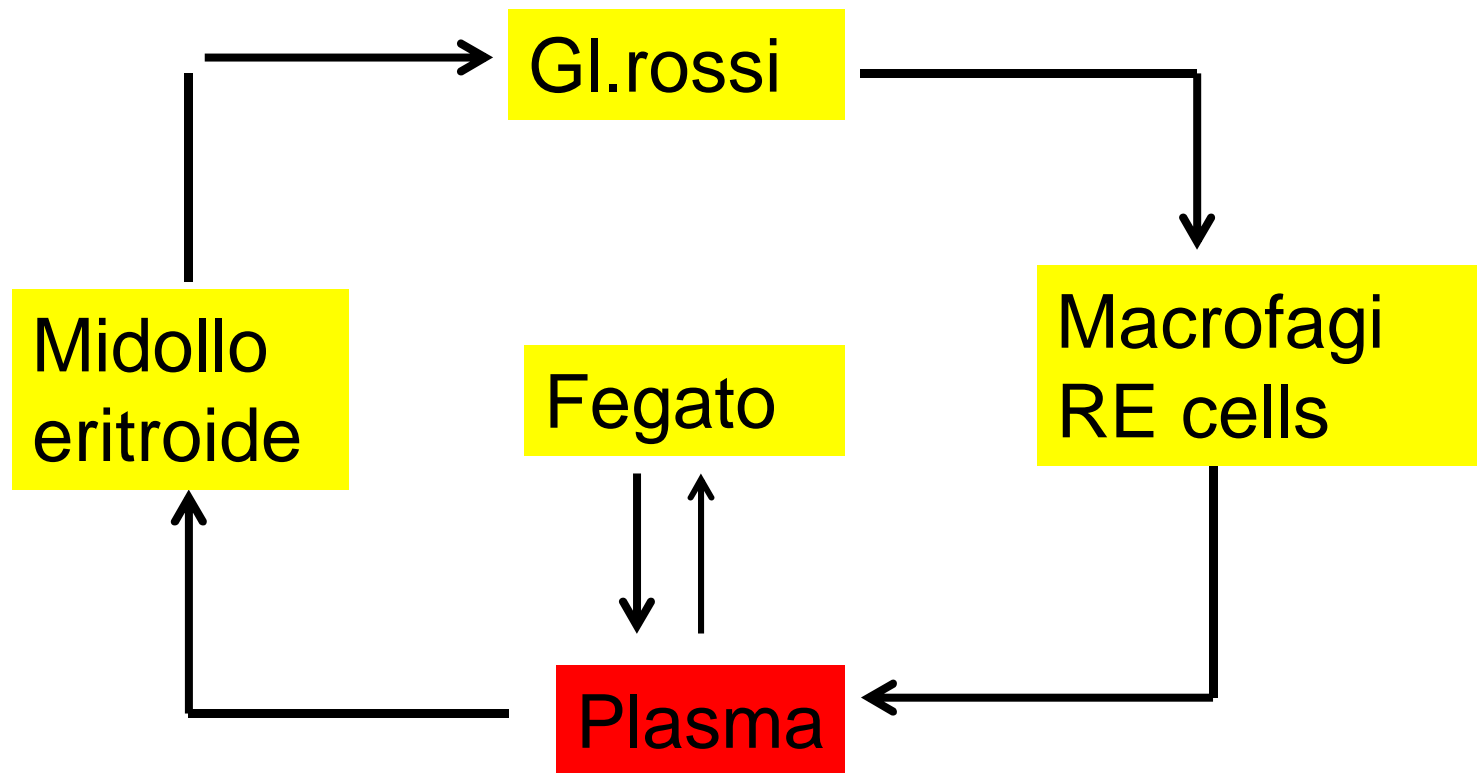


ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

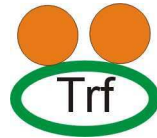
- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Ferritina
- Zincoprotoporfirina eritrocitaria
- Recettore solubile della transferrina

Parametri stato marziale

Ferro sierico: saturazione transferrina



Transferrina



- Trasporta il Fe nel sangue
- Può trasportare fino a 2 atomi di ferro
- La saturazione della transferrina è clinicamente utile per gli studi sul metabolismo del ferro
- Carezza marziale: < 15% I.S.

Transferrina

Informazione clinica:

- -aumento: anemia sideropenica, gravidanza, somministrazione estrogeni
- -diminuzione: sovraccarico di ferro, malnutrizione, stati infiammatori

- Utile per la diagnosi differenziale della anemia da disordine cronico ed anemia sideropenica

Sideremia



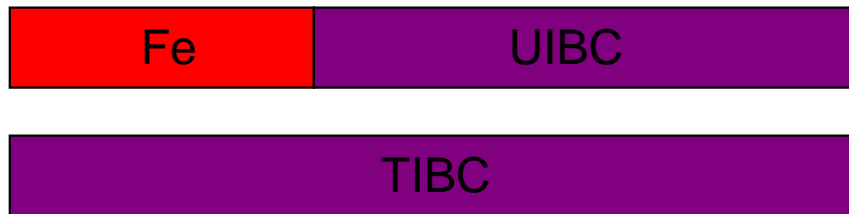
Capacita' ferro-legante



IST= Indice di saturazione della transferrina



Ferro circolante



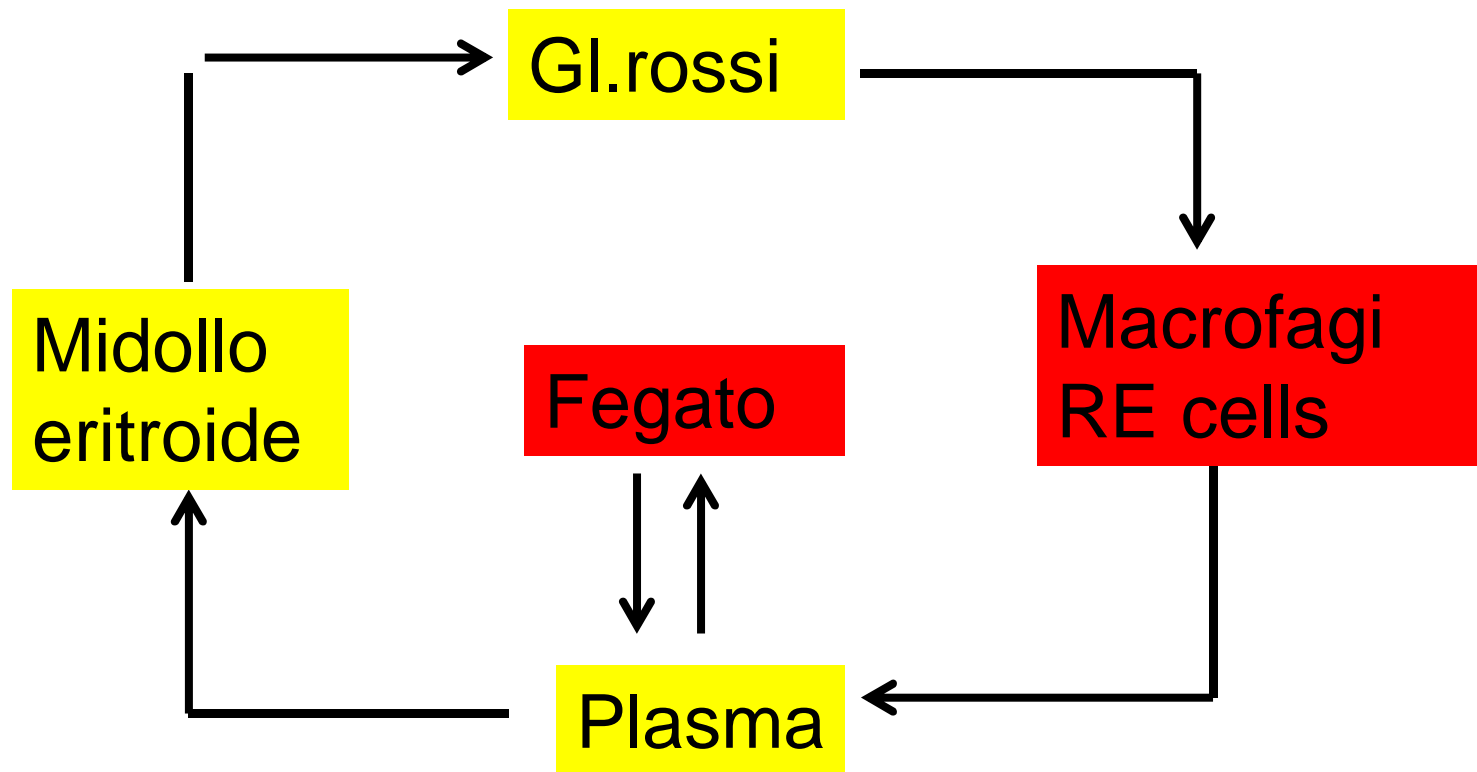
V.N. 25-35 %; carenza < 15 %

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

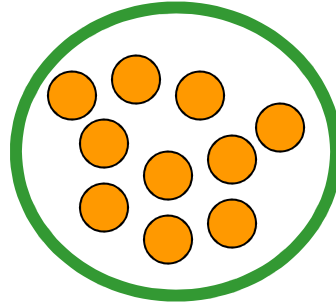
- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- **Ferritina**
- Zincoprotoporfirina eritrocitaria
- Recettore solubile della transferrina

Parametri stato marziale

Riserve marziali : ferritina sierica



Ferritina: proteina di deposito del ferro
Nell'uomo, contiene più di un grammo di ferro



Vilém Laufberger, 1937: Sur la cristallisation de la **ferritine**.
Bull Soc Chim Biol., 19, p.1575

Riflette il totale dei depositi di ferro nell'organismo

uomo: 20-275 $\mu\text{g/litre}$

donna: 5-200 $\mu\text{g/litre}$

Valori $<15 \mu\text{g/litro}$: insufficienti riserve di ferro

FERRITINEMIA

Esame fondamentale ed insostituibile nella diagnosi di sideropenia:

Valori bassi → solo carenza di ferro

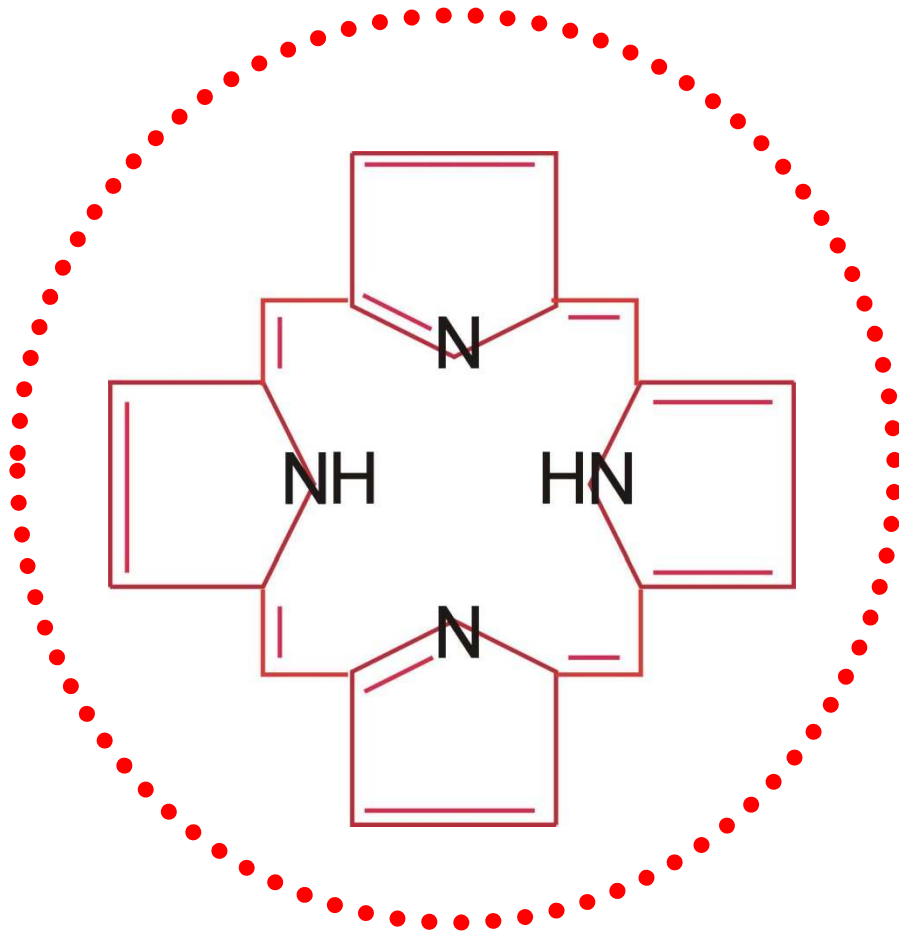
La ferritina sierica è in diretto rapporto con quella intracellulare, per cui è diretta espressione della entità dei depositi di ferro dell'organismo

Può aumentare per lisi cellulare, infiammazione cronica, neoplasie

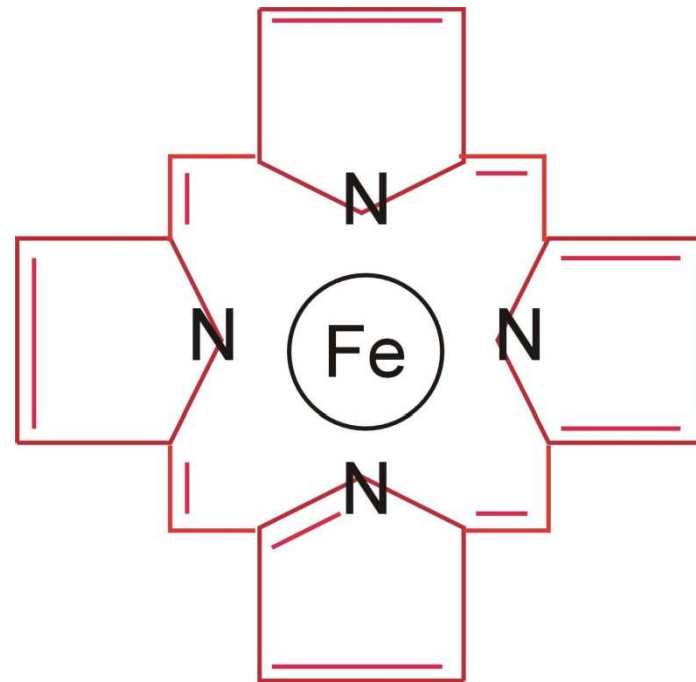
Valori di riferimento: 15 – 300 ng/ml

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Ferritina
- *Zincoprotoporfirina eritrocitaria*
- Recettore solubile della transferrina



Porphyrin



Heme

ZINCOPROTOPORFIRINA LIBERA ERITROCITARIA (ZPP)

Aumenta nei disordini dell'eritropoiesi, compresa l'anemia sideropenica

Necessita di piccole quantità di campione, per cui può essere utile in screening di massa

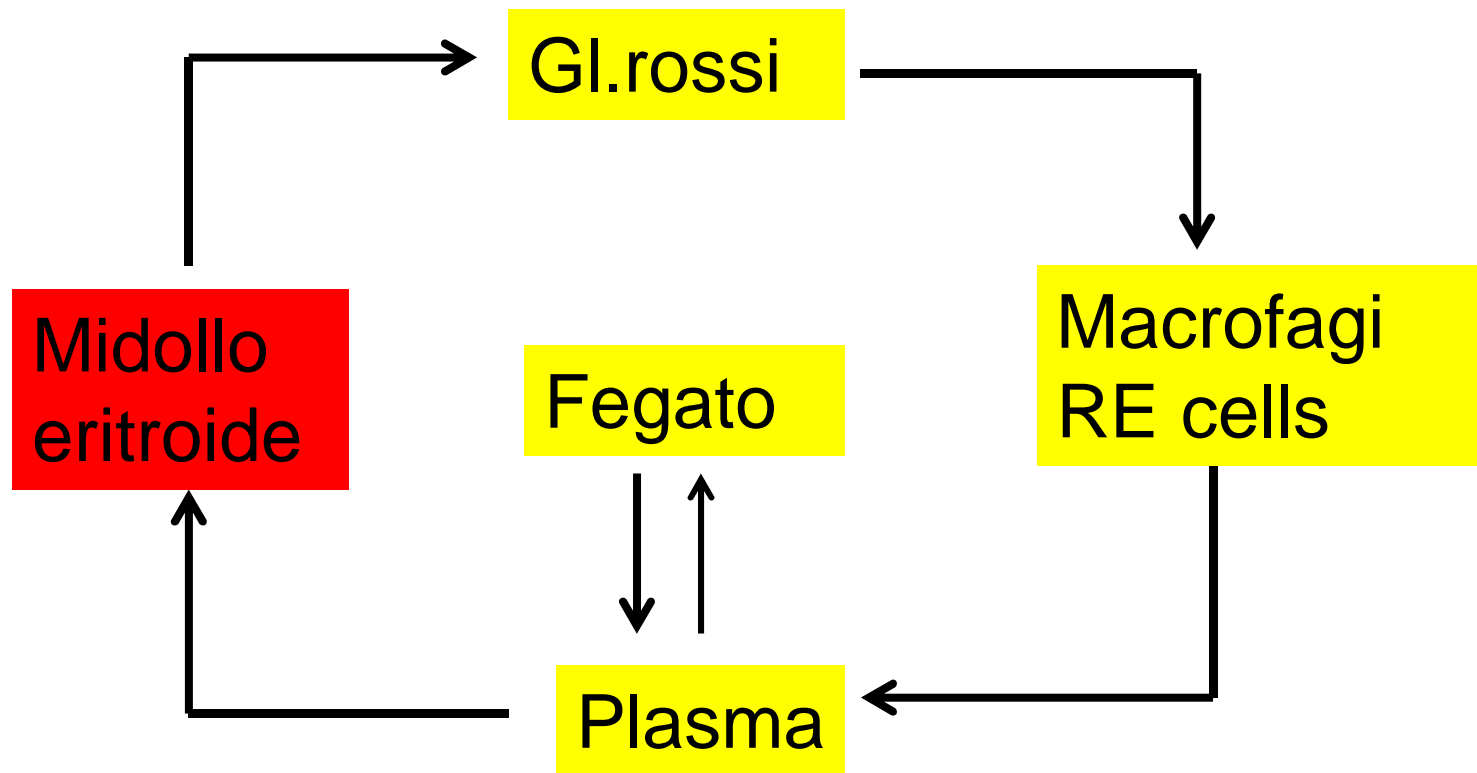
Non è utile per differenziare anemia sideropenica da anemia da infiammazione cronica

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

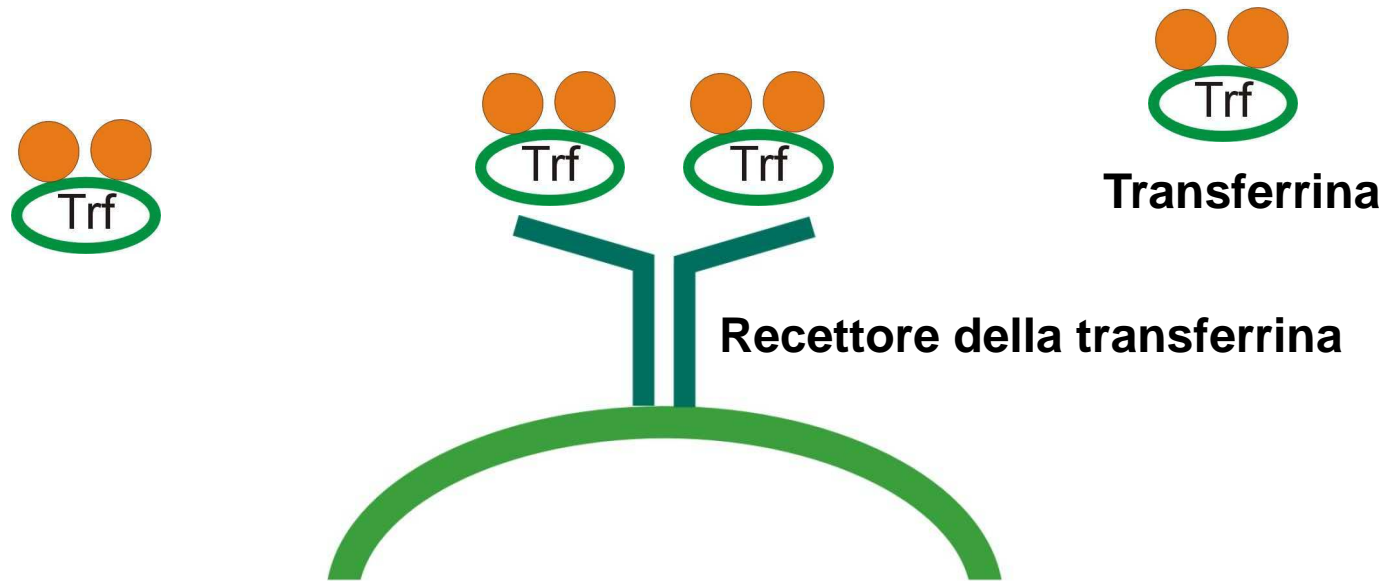
- Sideremia
- Transferrinemia, TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Ferritina
- Zincoprotoporfirina eritrocitaria
- ***Recettore solubile della transferrina***

Parametri stato marziale

Midollo eritroide: sTfR



Recettore della transferrina



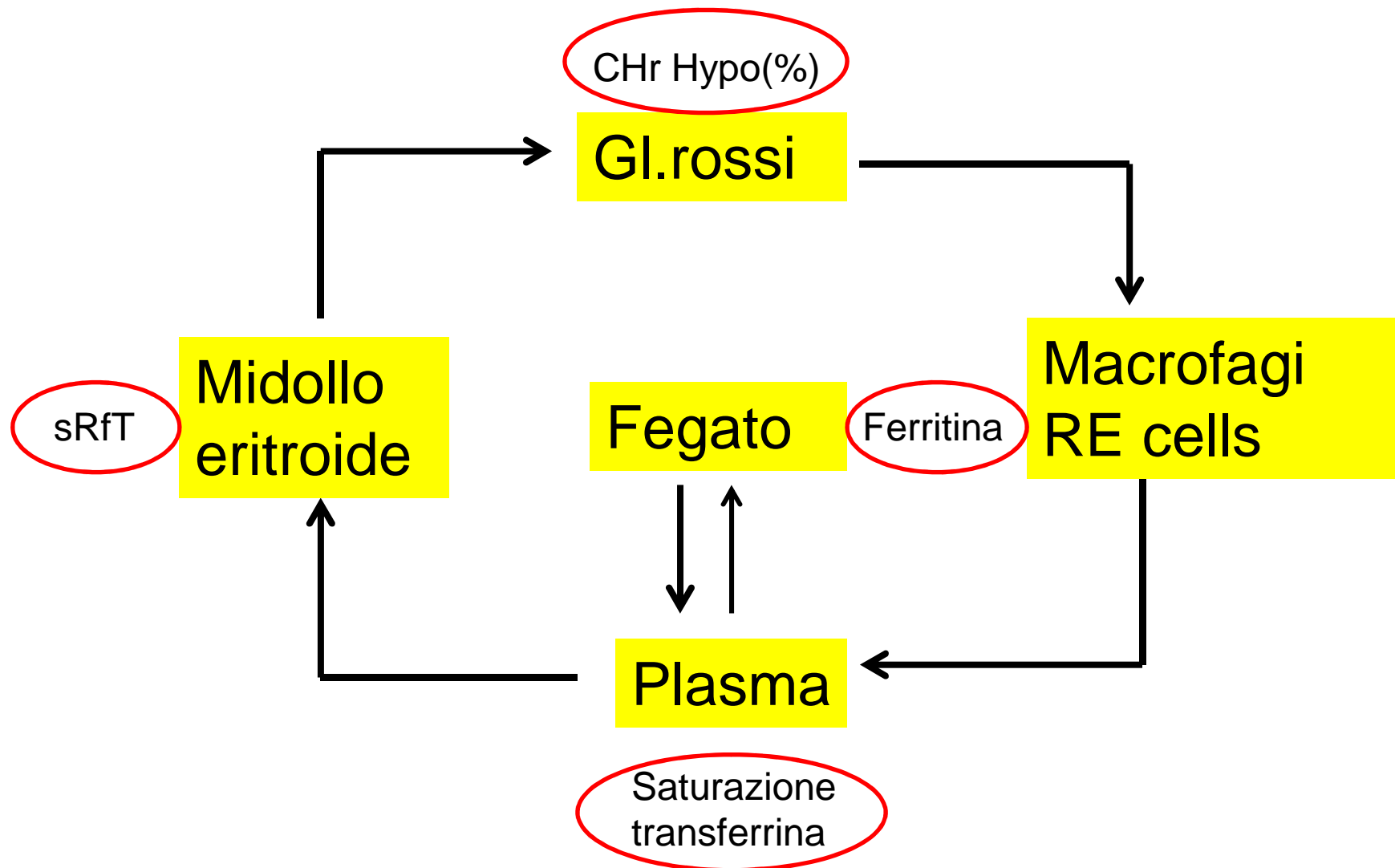
Le cellule che necessitano di ferro esprimono in superficie un numero elevato di **recettori**

RECETTORE SIERICO DELLA TRANSFERRINA

- ❑ Il recettore circolante è la parte citoplasmatica della molecola, priva cioè dei domini transmembrana e citoplasmatico; la sua concentrazione riflette quella dei recettori cellulari. Poiché questi maggiormente vengono espressi negli stati ferro-carenciali, la concentrazione di recettore solubile aumenta quando il ferro è basso.
- ❑ Correla la quantità di recettore totale presente; aumenta nella anemia sideropenica ma non nella anemia da infiammazione cronica

Metabolismo del ferro

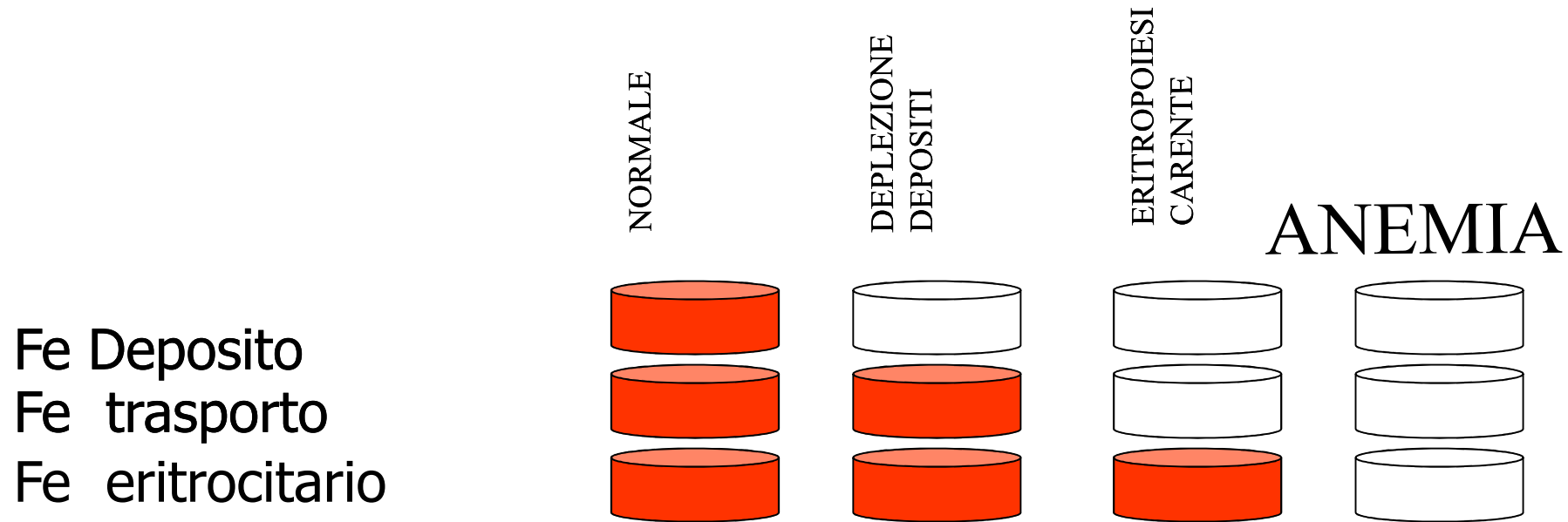
Compartimenti



Stato marziale e

Stato marziale	Anemia sideropenica	Anemia da disordine cronico	Avvelenament o da Pb	Sindromi talassemiche
<i>sideremia</i>	↓	↓	↑	N ↑
<i>transferrina</i>	↑	N ↓	↓	N ↓
<i>Transferrina sat.%</i>	↓	N ↓	↑	N ↓
<i>ferritina</i>	↓	↑	N ↑	N ↑
<i>Zn.protoporfirina</i>	↑	N ↑	↑ ↑ ↑	N
<i>Rec. solubile transferrina</i>	↑	N	N	N ↑

STADI DELLA CARENZA MARZIALE



Ferritina ($\mu\text{g/l}$)	N	↓	↓	↓
Sideremia ($\mu\text{g/dl}$)	N	N	↓	↓
Transferrina (mg/dl)	N	N	↑	↑
Saturazione Transferrina (%)	>20	>20	<15	<10
Eritrociti	N	N	N	Ipocro. Microc.

Anemia da disordine cronico

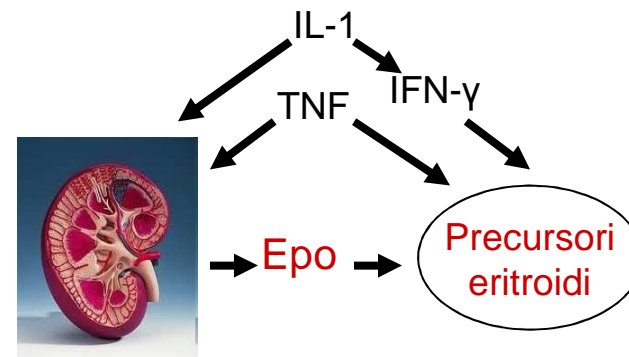
- ❑ Anemia associata ad uno stato di flogosi cronica con attivazione del sistema reticoloistocitario e linfocitario, sintesi di proteine della fase acuta, disregolazione del pool del ferro ed alterata risposta all'eritropoietina:
 - Omeostasi del ferro
 - Proliferazione dei progenitori eritroidi
 - Produzione di Epo
 - Emivita dei GR

Citochine infiammatorie

- ❖ 1) Citochine immunoregolatorie coinvolte nello sviluppo e nell'attivazione dei linfociti e monociti (IL-2, IL-4, IL-10, IFN α , TGF α)
- ❖ 2) Citochine prodotte dai monociti/macrofagi ad azione pro-infiammatoria (IL-1, TNF α , IL-6) ed infiammatoria (IL-8)
- ❖ 3) Citochine-fattori di crescita (IL-3, IL-5, IL-7, GM-CSF, G-CSF)

Fisiopatologia infiammazione cronica

- ❖ Eccessiva produzione citochine infiammatorie (IL-1, TNF α , IL-6): metabolismo del ferro (epcidina):
- ❖ Accumulo di ferro nelle cellule del reticolo endotelio (sideremia \downarrow , ferritina \uparrow , assorbimento intestinale \downarrow)
- ❖ Inibizione Epo ed eritropoiesi.



- ❖ G-CSF stimola mielopoiesi: leucocitosi neutrofila
- ❖ Iperproduzione IL-6 \longrightarrow fattore di crescita e differenziazione megacariocitaria: piastrinosi

Fisiopatologia dell' anemia nelle infiammazioni croniche

- ❖ 1) L'infiammazione aumenta i livelli di epcidina
- ❖ 2) L'epcidina riduce la mobilizzazione di ferro dai macrofagi e dagli enterociti
- ❖ 3) Il ferro è trattenuto nell'enterocita e nel sistema reticolo-endoteliale

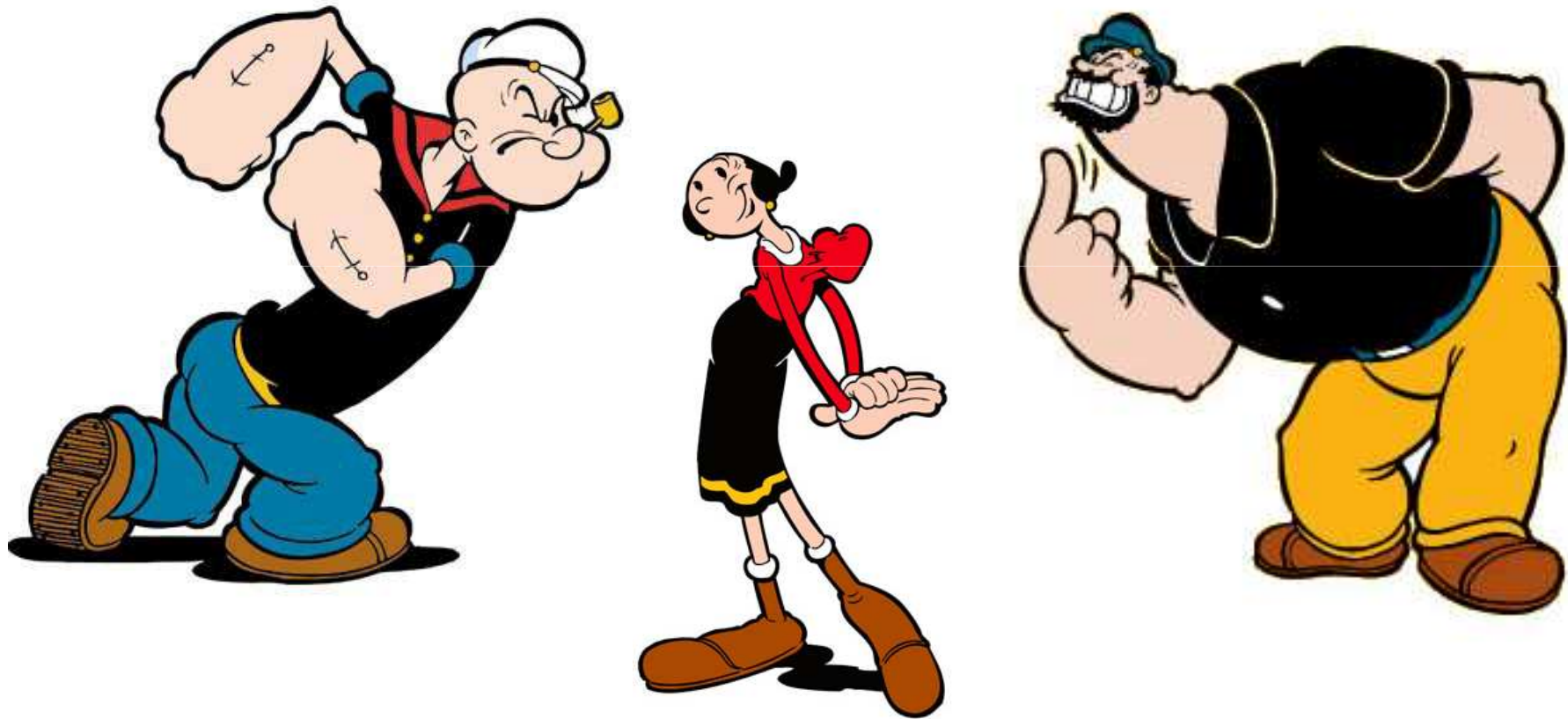
Diagnosi differenziale

	Anemia da disordine cronico	Anemia sideropenica
Ferro	↓	↓
Transferrina	↓ =	↑
I.S.	↓	↓
Ferritina	↑ =	↓
sTfR	=	↑
Citochine	↑	=

Stato marziale e

	AdDC	Anemia sideropenica	AdDC + An. Sider.
Sideremia	↓	↓	↓
Transferrinemia	↓ N	↑	↓
I.S. Transferrina	↓	↓	↓
Ferritina	↑ N	↓	↓
sTfR	N	↑	↑ N
sTfR/log Fer.	↓	↑	↑

Ferro e Obesità



...La nostra esperienza...

- Complicanze dell' obesità

ANOMALIE CARDIOVASCOLARI

- Ipertensione
- Aterosclerosi
- Ipertrofia ventricolare sinistra

ANOMALIE METABOLICHE

- Diabete mellito tipo II
- Dislipidemia

ANOMALIE RESPIRATORIE

- Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna
- Asma

ANOMALIE SCHELETRICHE

- Malattia di Blount
- Epifisiolisi dell'anca
- Piede piatto
- Ginocchio valgo

ANOMALIE GASTROENTERICHE

- Steatosi epatica
- Colelitiasi

Obesità

CARENZA DI FERRO

- Anemia



-Carenza Marziale negli obesi - Le cause

Hypoferraemia in obese adolescents

Wenzwl BJ, Stultus HB, Mayer J.

Lancet. 1962;2:327-8



Già agli inizi degli anni '60 alcuni studi epidemiologici avevano messo in luce **una più alta incidenza di carenza marziale nei bambini e negli adolescenti obesi**

Serum iron and iron-binding capacity in adolescents. Comparison of obese and non obese subjects

Seltzer CC, Mayer J.

Am J Clin Nutr. 1963;13:354-61

 **The American Journal of
CLINICAL NUTRITION**

-Carenza Marziale negli obesi - Le cause

**Seltzer CC, Mayer
J
(1963)**



Pasti sbilanciati ricchi di **carboidrati e grassi** ma **poveri di nutrienti essenziali** (Ferro)

**Zimmerman MB
(2008)**



Obesità potrebbe avere un ruolo nell'assorbimento del ferro attraverso un **meccanismo infiammatorio mediato**

-Carenza Marziale negli obesi - Le cause

**Zimmerman MB
(2008)**

L' Obesità potrebbe avere un ruolo nell'assorbimento del ferro attraverso **un meccanismo infiammatorio mediato**



EPCIDINA

Responsabile di iposideremia dovuta **all'inibizione dell'assorbimento intestinale di ferro** e all'aumentato sequestro dello stesso da parte dei **macrofagi**

Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children

I Aeberli^{1,2}, RF Hurrell¹ and MB Zimmermann^{1,3}

International Journal of Obesity (2009) 33, 1111–1117

Elevated Systemic Hepcidin and Iron Depletion in Obese Premenopausal Females

Lisa M. Tussing-Humphreys^{1,6}, Elizabeta Nemeth², Giamila Fantuzzi¹, Sally Freels³, Grace Guzman⁴, Ai-xuan L. Holterman⁵ and Carol Braunschweig¹

Obesity (2009) doi:[10.1038/oby.2009.319](https://doi.org/10.1038/oby.2009.319)

Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency

Emanuele Miraglia del Giudice, Nicola Santoro, Alessandra Amato, Carmine Brienza, Paolo Calabrò, Erwin T. Wiegeler, Grazia Cirillo, Nunzia Tartaglione, Anna Grandone, Dorine W. Swinkels, and Laura Perrone

J Clin Endocrinol Metab, December 2009, 94(12):0000–0000

Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency

Emanuele Miraglia del Giudice, Nicola Santoro, Alessandra Amato, Carmine Brienza, Paolo Calabrò, Erwin T. Wiegeler, Grazia Cirillo, Nunzia Tartaglione, Anna Grandone, Dorine W. Swinkels, and Laura Perrone

TABLE 1. General characteristics, iron status indicators, and hepcidin, leptin, and IL-6 serum levels of 60 obese children and 50 controls

	Obese	Controls	P
No. of patients (girls)	60 (29)	50 (25)	
Age (yr)	11.3 ± 2.5	10.7 ± 2.7	0.2
Weight (kg)	69.2 ± 17.1	36.5 ± 15.7	<0.0001
Height (cm)	148.6 ± 13.6	140.1 ± 25.2	0.03
Prepubertal (%)	50	68	0.3
BMI	30.9 ± 4	17 ± 7.5	<0.0001
BMI Z-score	2.7 ± 0.5	0.5 ± 0.7	<0.0001
Hemoglobin (g/dl)	12.9 ± 0.8	13.2 ± 1.0	0.08
Iron (μg/dl)	68.3 ± 28.8	79 ± 18.6	0.02
Transferrin saturation (%)	18.6 ± 8.1	22.3 ± 6.6	0.01
Ferritin (ng/ml)	37.8 ± 16	31.4 ± 19	0.06
→ Hepcidin (nmol/liter)	2.8 ± 1.6	1.9 ± 1.6	0.004
→ IL-6 (pg/ml)	1.7 ± 1.3	1.2 ± 0.7	0.01
→ Leptin (ng/ml)	34.5 ± 13.8	12.1 ± 12.6	<0.0001

Data are expressed as means ± sd. Student's *t* test has been used to evaluate differences between means.

Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency

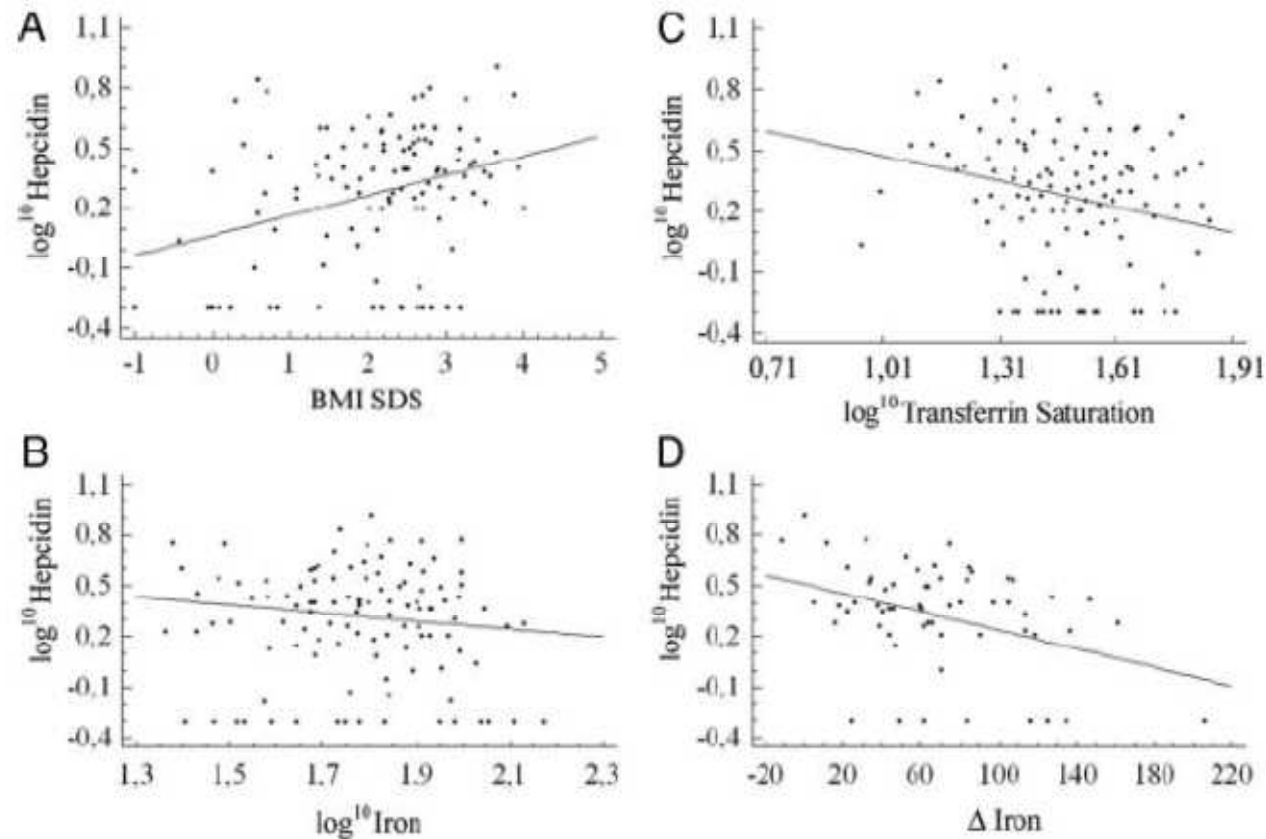


FIG. 1. Correlations in a group of 60 obese children and 50 controls between log-transformed serum hepcidin and BMI-SDS ($r^2 = 0.33$; $P = 0.0015$) (A), log-transformed serum iron ($r^2 = 0.16$; $P = 0.04$) (B), log-transformed percentage of transferrin saturation ($r^2 = 0.22$; $P = 0.005$) (C), and, only in the obese children, Δ iron ($r^2 = 0.37$; $P = 0.003$) (D).

Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency

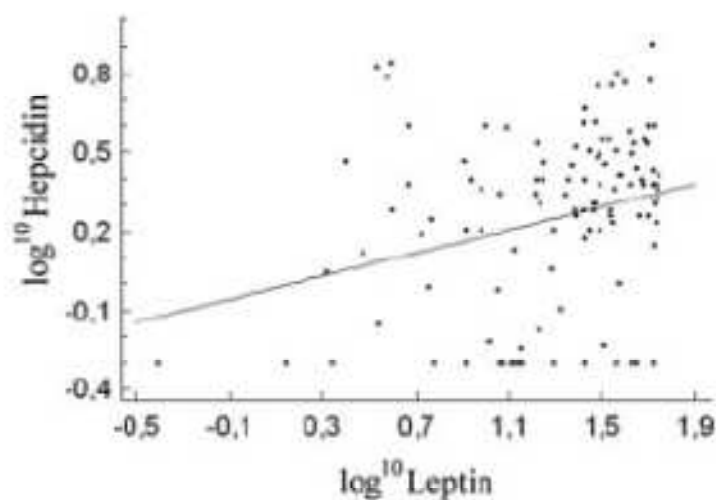


FIG. 2. Correlations in a group of 60 obese children and 50 controls between serum hepcidin and leptin, both log-transformed ($r^2 = 0.27$; $P = 0.006$). The correlation remained significant ($P = 0.02$) when adjusted for BMI-SDS, sex, pubertal stage, and IL-6 values.

Grazie per l'attenzione

