

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Studio clinico sulla tollerabilità ed efficacia della supplementazione di ferro organico a tre tempi di rilascio nella profilassi dell'anemia sideropenica in gravidanza

Francesca Manganello*, Valeria Bernardi, Mariaceleste Nicoletti*****

* *Medico Specialista Ambulatoriale ULSS 3 Serenissima, Mirano*

** *Dirigente Medico ULSS 2 Ospedale di Castelfranco Veneto*

*** *Farmacista, Krea Innovazione srl, Milano*

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno III, Estratto del N. 3 - 2018
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 1.000 copie

Studio clinico sulla tollerabilità ed efficacia della supplementazione di ferro organico a tre tempi di rilascio nella profilassi dell'anemia sideropenica in gravidanza

Clinical trial on tolerability and effectiveness of organic iron' supplementation in three-step release for iron deficiency anaemia prophylaxis during pregnancy

Francesca Manganello*, **Valeria Bernardi****, **Mariaceleste Nicoletti*****

* *Medico Specialista Ambulatoriale ULSS 3 Serenissima, Mirano*

** *Dirigente Medico ULSS 2 Ospedale di Castelfranco Veneto*

*** *Farmacista, Krea Innovazione srl, Milano*

Abstract

Obiettivo: Valutare la tollerabilità e l'efficacia della somministrazione orale di ferro organico a tre tempi di rilascio, in compressa gastroprotetta (FERPLUS® TRE-TARD 30mg) nella profilassi dell'anemia sideropenica in donne in gravidanza.

Metodi: Sono state arruolate 40 donne in gravidanza da almeno 14 settimane con valori di emoglobina (Hb) \geq 10g/dl nel primo trimestre di gestazione. Le pazienti sono state trattate con 30mg/die di Ferro (1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg), oralmente, fino al parto. L'esame emocromocitometrico è stato valutato al basale, alla 24esima e alla 34/36esima settimana di gestazione (fine del trattamento); allo stesso tempo, è stata valutata la tollerabilità al trattamento.

Risultati: Su 40 pazienti incluse nello studio, nessuna donna ha lamentato vomito, piroisi, diarrea e/o stipsi alla 34/36esima settimana di gestazione (fine del trattamento); solo una donna ha manifestato nausea. Inoltre, i risultati ottenuti al completamento del trattamento rispetto al basale, non hanno mostrato differenze significative dei livelli di emoglobina.

Conclusioni: La supplementazione giornaliera con un complesso di 30 mg di Ferro (1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg), in un gruppo di donne in gravidanza, è associata a una scarsa incidenza di anemia, e a un ottimo profilo di tollerabilità.

Abstract

Objective: To assess tolerability and effectiveness of organic iron's oral three-step release administration in gastro-protective pills (FERPLUS® TRE-TARD 30mg) for pregnant women's prophylaxis of iron deficiency anaemia.

Methods: 40 pregnant women for at least 14 weeks have been recruited. Their haemoglobin value was \geq 10g/dl during first quarter of pregnancy. Patients have been treated with 30 mg/day of Iron (1 pill/day of FERPLUS® TRE-TARD 30mg). Iron has been orally administrated up to childbirth. Blood count has been assessed at baseline during the 24th and the 34th/36th weeks of pregnancy (end of treatment); tolerability to treatment has been assessed at the same time.

Results: None of 40 patients included in trial has reported vomit, pyrosis, diarrhea and/or constipation at the 34th/36th week of pregnancy (end of treatment). One woman only has reported nausea. Moreover, results obtained at treatment's completion have not shown substantial differences of hemoglobin levels compared to baseline.

Conclusions: Daily supplementation with an entirety of 30 mg of Iron (1 pill/day of FERPLUS® TRE-TARD 30mg), in a group of pregnant women, is connected to an insufficient anaemia morbidity and to a very good range of tolerability.

Introduzione

Il ferro è un minerale essenziale per l'organismo, perché interviene in diversi processi quali: sintesi di emoglobina, di mioglobina e di collagene; è inoltre indispensabile nei processi di respirazione cellulare e nel metabolismo degli acidi nucleici. L'anemia da carenza di ferro (anemia sideropenica) è uno dei problemi principali di salute pubblica. Studi epidemiologici hanno dimostrato che un'alta percentuale di donne nei paesi industrializzati e in via di sviluppo diventa anemica (Hb < 10,5 g/dl) durante la gravidanza (McLean E, 2009); infatti, la prevalenza globale di anemia tra le donne gravide è del 41,8% [2]. È importante che siano mantenuti adeguati livelli di Hb in gravidanza; livelli di Hb tra 9,5 e 10,5 g/dl durante il secondo trimestre esercitano effetti benefici sulla madre e sul bambino [3]. Un'anemia moderata (Hb tra 7 e 9 g/dl) o severa (meno di 7g/dl), in gravidanza, è associata a un aumentato rischio di mortalità della madre e del feto e ad un aumento del rischio di infezioni [4]. A tal proposito, organi internazionali suggeriscono la supplementazione routinaria di ferro durante la gestazione [5]; la dose suggerita di ferro per la prevenzione dell'anemia sideropenica in gravidanza è di 60-400 mg/die. La terapia con Sali di ferro, specie se ad alto dosaggio, per via orale, si dimostra efficace nella maggior parte dei casi; tuttavia, questo trattamento non è privo di effetti collaterali di tipo gastrointestinale quali: diarrea, stitichezza, nausea, bruciore di stomaco. Inoltre, non tutto il ferro assunto oralmente viene assorbito. La supplementazione di 30 mg/die di ferro dilazionato nel tempo in compressa gastroprotetta per massimizzarne l'assorbimento, può essere dunque efficace nella prevenzione dell'anemia sideropenica e può prevenire gli effetti collaterali associati all'integrazione del minerale.

Pazienti e metodi

Questo è uno studio clinico volto a valutare la tollerabilità e l'efficacia della supplementazione orale di Ferro da tre fonti organiche a tre tempi di rilascio e in compressa gastroprotetta (FERPLUS® TRE-TARD 30mg) nella prevenzione dell'anemia sideropenica in donne gravide. Lo studio prospettico, multicentrico, in aperto, è stato condotto su 40 pazienti. I criteri d'inclusione comprendevano quanto segue: [1] donne con età ≥ 18 e ≤ 40 anni; [2] donne gravide da almeno 14 settimane; [3] Hb ≥ 10g/dl nel primo trimestre; [4] pazienti in grado di assumere terapia orale. I criteri di esclusione comprendevano: [1] pazienti fumatrici; [2] diabete mellito, ipertensione cronica; [3] aborto; [4] emorragia durante la gravidanza; [5] carcinoma; malattie GI; malattie ematologi-

che; [6] pazienti con controindicazioni all'uso di ferro e/o ad altri componenti presenti in FERPLUS® TRE-TARD 30mg; [7] pazienti inclusi contemporaneamente in diversi studi clinici. È stato vietato, durante lo studio, l'uso concomitante di altri supplementi alimentari con Ferro e/o terapie in netto contrasto con la pratica clinica riguardante la situazione clinica e il trattamento osservato.

Le partecipanti sono state invitate a iniziare il trattamento con 1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg, da assumere oralmente, dall'arruolamento fino al parto. Si tratta di compresse gastroprotette a tre strati, a rilascio controllato in 4 ore, al fine di garantire una cessione lenta e costante del minerale nel duodeno e massimizzarne l'assorbimento. Il ferro contenuto nelle compresse deriva da tre fonti organiche: Bisglicinato (10mg), Fumarato micro incapsulato (10mg) e Pidolato (10mg), in forma di ferro ferroso (la più biodisponibile). In aggiunta ogni compressa contiene Vitamina B12, C, Betacarotene e 400mcg di Acido Folico, la cui supplementazione è essenziale in gravidanza per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale (esempio spina bifida, anencefalia e encefalocele) ed altre malformazioni, in particolare alcuni difetti congeniti cardiovascolari.

Scopo dello studio

Lo scopo primario del seguente studio è stato quello di valutare la tollerabilità di 1cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg durante i giorni di trattamento. L'obiettivo secondario è stato quello di indagare, prospetticamente, l'efficacia del trattamento nella profilassi dell'anemia sideropenica in donne in gravidanza da almeno 14 settimane.

Raccolta dei dati

Per le partecipanti sono state programmate tre visite per la raccolta dei dati e per l'esame emocromocitometrico; la prima visita (basale) di screening e d'inizio trattamento; la seconda visita alla 24esima settimana di gestazione; la terza visita (fine del trattamento) alla 34/36esima settimana di gestazione. Sono stati raccolti nelle cartelle cliniche delle partecipanti e attraverso interviste personali da parte di un professionista sanitario qualificato i seguenti dati: età, peso, altezza, settimana di gestazione, perdite ematiche, nausea, vomito, pirosi, diarrea, stipsi. Sono stati inoltre riportati i risultati dell'esame emocromocitometrico.

Risultati

All'arruolamento, il valore medio di Hb registrato era di 12,6 g/dl, in un range che variava tra 10,3 e 14,5 g/dl; il valore di Hb osservato era relazionato ad un probabile ri-

schio di sviluppare anemia durante la gravidanza in assenza d'integrazione del minerale. Le donne arruolate hanno iniziato il trattamento alla 14/15esima settimana di gestazione (T°). Alla 34/36esima settimana di gestazione (fine del trattamento T1) il valore medio di Hb registrato era di 12,4 g/dl (si veda Figura 1).

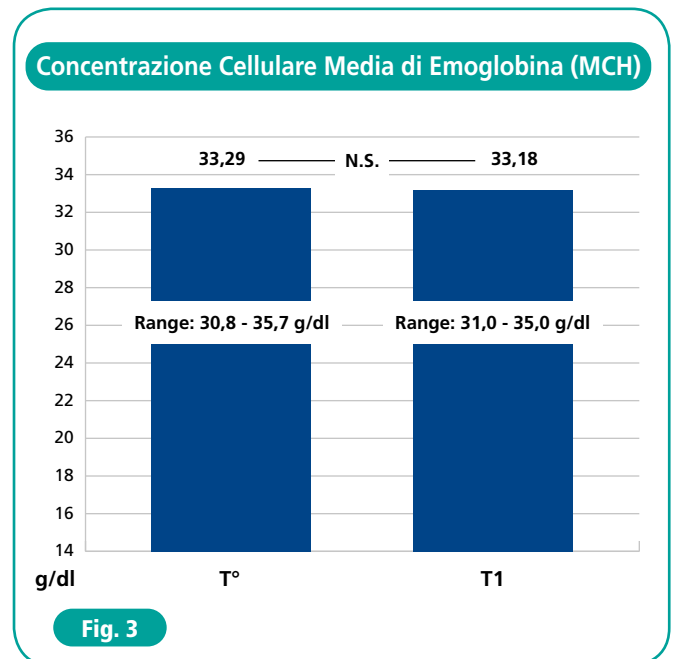
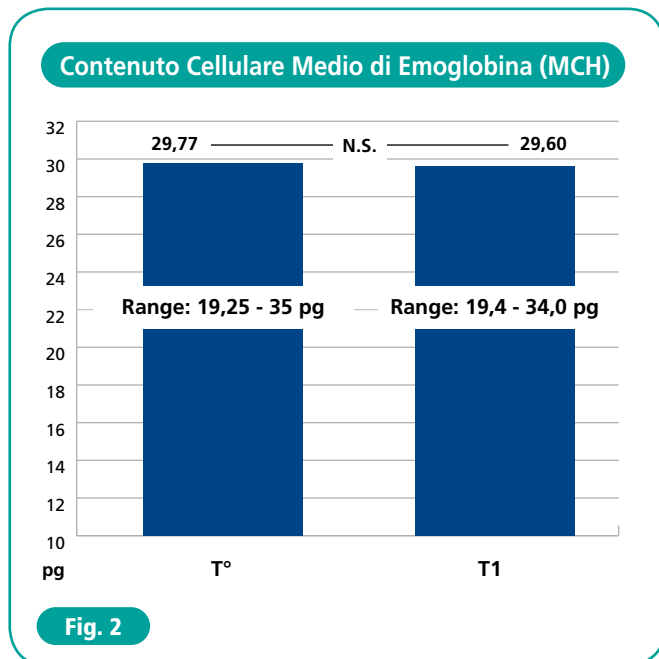
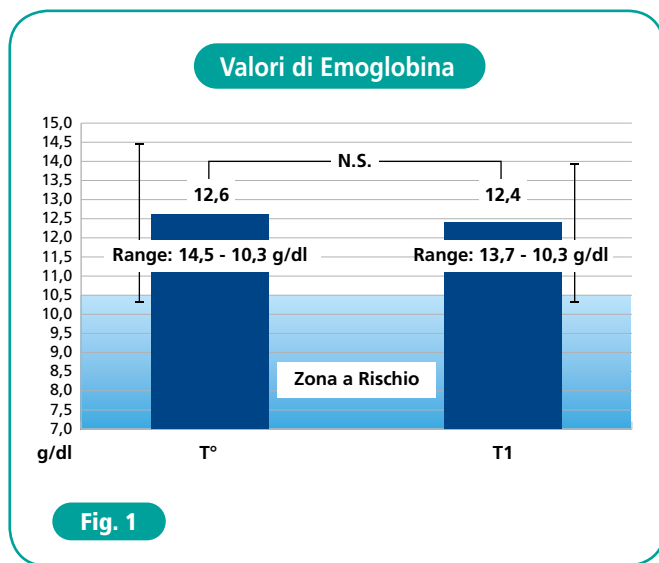
Il Contenuto Cellulare Medio di Hb (MCH) e la Concentrazione Cellulare Media di Hb (MCHC) sono stati anch'essi misurati al basale, alla visita 2 e a fine trattamento; l'integrazione con 1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg non ha portato cambiamenti

significativi in nessuno dei due indici corpuscolari. Entrambi gli indici sono rimasti entro i valori normali (MCH tra 26 e 32 picogrammi; MCHC tra 32% e 36%) a indicare l'assenza di una condizione anemica (si veda Figura 2 e Figura 3).

Durante il trattamento, nessuna donna ha abbandonato lo studio per eventi avversi e, inoltre, non sono state osservate complicanze per le donne o per il feto. Complessivamente 1 donna su 40 ha riportato nausea a fine trattamento mentre il 100% delle donne non ha manifestato vomito, piroisi, diarrea, stipsi; addirittura, rispetto al basale, c'è stata a fine trattamento una riduzione della condizione di nausea, diarrea e stipsi (si veda Tabella 1).

Discussione

La concentrazione di Hb è un indicatore efficiente nel monitoraggio dello stato del ferro per un'eventuale supplementazione del minerale [6]. In questo studio è stato valutato il cambiamento di tale indicatore in un gruppo di donne gravide selezionate e trattate con integrazione di ferro. Lo studio mostra che 30mg/die di ferro per via orale (1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg) sono sufficienti per la prevenzione dell'anemia sideropenica nel 100% delle pazienti arruolate. I livelli di Hb osservati al basale (12,6 g/dl) e a fine trattamento (12,4 g/dl) non hanno registrato, infatti, cambiamenti significativi. In maniera analoga, nessun cambiamento significativo è



	T°	T1	DELTA
Nausea	5	1	-4
Vomito	0	0	0
Pirosi	0	0	0
Diarrea	2	0	-2
Stipsi	1	0	-1

Tab. 1

stato registrato a fine trattamento, rispetto al basale, nei valori di MCH e di MCHC. Eventi avversi gastrointestinali come nausea, vomito, pirosi, diarrea e stipsi sono quelli più comunemente correlabili all'integrazione del ferro. Il

25% di donne che riceve supplementazione di ferro per via orale, inoltre, segnala eventi avversi di qualsiasi tipo [7]. In questo studio solo una donna su 40 ha riportato nausea a fine trattamento; non sono state registrate complicanze e/o reazioni indesiderate tali da richiedere l'interruzione del trattamento. In aggiunta, la supplementazione di 1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg ha garantito l'apporto di 400mcg/die di Acido Folico; ciò rende il prodotto l'integratore di riferimento per tutta la gravidanza.

Conclusione

La supplementazione orale di 30mg/die di ferro a rilascio controllato (1 cpr/die di FERPLUS® TRE-TARD 30mg) dalla 14esima settimana di gestazione è associata a una bassa incidenza di anemia in donne in gravidanza, a un'ottima tollerabilità e compliance con il prodotto utilizzato.

BIBLIOGRAFIA

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 April; 12(4): p. 444-54.
2. McLean E, Egli I, de Benoist B, Wojdyla D, Cogswell M. Worldwide prevalence of anemia in preschool aged children, pregnant women and non-pregnant women of reproductive age. In *Nutritional anemia.*: Kraemer, Klaus; Zimmermann, Michael B; 2007. p. 1-12.
3. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2011 May; 40(3): p. 185-200.
4. Report of the 2001 International Nutritional Anemia Consultative Group Symposium. *Why Iron Is Important and What to Do About It: A New Perspective.* Hanoi; 2001 March 03.
5. Broome CV. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. *MMWR Recommendations and Reports.* 1998 April 3; 47(3): p. 1-29.
6. WHO. *Assessing the Iron Status of populations.* Geneva, Switzerland:World Health Organization and Centers for Disease Control and Prevention. 2004;: p. 1-30.
7. Peña-Rosas J, Viteri F. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; 4.

STANCHEZZA AFFATICAMENTO SPOSSATEZZA PALLORE

Un'integrazione di Ferro può essere utile in tutti questi casi.



30 compresse

SENZA
GLUTINE

SENZA
LATTOSIO

ADATTO A
VEGANI

FERRO

AD ALTA BIODISPONIBILITÀ
SENZA DISTURBI GASTRICI



3 fonti di ferro organico

**3 tempi di rilascio per un
assorbimento ottimale**

**Compresse gastroresistenti
ad alta tollerabilità gastrica**

con Acido Folico, Beta Carotene, vitamine B12 e C
per favorire l'assorbimento del ferro

PRINCIPIUM®

BIOS  LINE