

# ANALISI CRITICA DELLA SOMMINISTRAZIONE FARMACOLOGICA DEL FERRO NEGLI ATLETI

Gian Martino Benzi - Adriana Ceci

Articolo tratto da:

SdS - RIVISTA DI CULTURA SPORTIVA - SCUOLA DELLO SPORT - CONI (Anno XVII - n° 43 - 1998)

## 1 - Cinetica distributiva del ferro nell'uomo

**1.1.** Il ferro attivo ha una particolare distribuzione cellulare che ne permette la distinzione in varie categorie:

- come **"ferro funzionale"**:

- nei globuli rossi sotto forma di emoglobina, ossia di una proteina in cui il ferro bivalente è stabilmente inserito e capace di legare reversibilmente l'ossigeno molecolare e, quindi, di trasportarlo nei siti organici di utilizzo;
- nei muscoli scheletrici e nel cuore sotto forma di mioglobina, ossia di una proteina simile all'emoglobina, ma che ha un'affinità per l'ossigeno 6 volte maggiore di quella dell'emoglobina;
- negli enzimi emici (ad es., catalasi, perossidasi, citocromi) e nelle flavo-proteine (ad es., xantina ossidasi, succinato deidrogenasi, NADH-citocromo ossidasi) che sono dei catalizzatori in quanto, senza subire modifiche permanenti, consentono in piccolissime quantità la trasformazione chimica di grandi quantità di substrati;

- come **"ferro di trasporto"**:

- nel plasma sanguigno sotto forma di transferrina, ossia di una globulina trasportatrice del ferro nel sangue poiché lega il ferro introdotto farmacologicamente per via venosa od assorbito nutrizionalmente o farmacologicamente dalla mucosa intestinale (ossidato a ferro trivalente) per distribuirlo come "ferro di deposito" o come "ferro funzionale" (ridotto a ferro bivalente);

- come **"ferro di deposito"**:

- nel sistema reticolo-endoteliale o sistema reticolo-istiocitario (presente per lo più nel fegato, nella milza e nel midollo osseo) ove il ferro è immagazzinato sotto forma sia di ferritina (proteina idrosolubile presente nelle cellule in forma diffusa oppure concentrata nei sideromi), sia di emosiderina (proteina cellulare giallo-brunastra, insolubile in acqua).

**1.2.** Rispetto alla semplice sideremia (poco significativa determinazione quantitativa del ferro nel sangue) si deve rilevare la fondamentale importanza diagnostica della determinazione sia del "ferro attivo" che della "capacità di fissazione del ferro, indice della capacità totale della transferrina di legare il ferro o **TIBC = Total Iron Binding Capacity** (valore normale: 48-66  $\mu\text{mol}$  ferro/litro, oppure 270/370  $\mu\text{mol}$  ferro/dl) che aumenta nella carenza di ferro, mentre diminuisce nelle infezioni, nei tumori, nella carenza di transferrina, ecc.

E' pure importante il valore della capacità latente di fissazione, **LIBC = Latent Iron Binding Capacity**, ossa della capacità libera, non satura, della transferrina di legare il ferro; tale capacità latente aumenta nelle carenze di ferro, ma diminuisce nei casi di sovraccarico scompensato di ferro, nell'emosiderosi, nelle anomalie di sintesi dell'emoglobina, ecc. La quantità totale di ferro presente nei calciatori si può stimare in circa 4-5 g/soggetto.

## 2 - Assorbimento ed eliminazione del ferro

**2.1.** Il ferro viene rifornito con l'alimentazione essendo contenuto in misura variabile nelle frattaglie (fegato, milza, reni), nelle carni, nelle uova, nei cefalopodi (polpi, calamari), nel lievito di birra, nelle verdure (spinaci, cardi), nei legumi (fave, lenticchie), nel cioccolato, nella frutta secca (mandorle, pinoli, fichi), ecc.

A seconda dell'acidità gastrica, il ferro viene variamente assorbito anche grazie ad un sistema di trasporto unidirezionale sito nella mucosa del duodeno e del digiuno (intestino → sangue della vena porta).

Nei soggetti normali il 5-10% e nei soggetti ferro-carenti il 20-30% del ferro ingerito viene assimilato come ferro trivalente ( $Fe^{3+}$ ) ed in forma di complessi, anche se il ferro in forma bivalente ( $Fe^{2+}$ ) risulta meglio assorbibile, per cui la contemporanea ingestione di riducenti (ad es., vitamina C) favorisce l'assorbimento del ferro stesso.

**2.2.** Una volta passato nel circolo sanguigno, il ferro si lega alla transferrina (valore normale nel siero: 2-4 g/litro, pari a circa lo 0.1% del ferro) e trasferito come "ferro funzionale" sia negli enzimi e nella mioglobina (circa 10-16% del ferro totale) che nell'emoglobina (circa il 58-68% del ferro totale) e, se non risulta immediatamente necessario, viene accumulato come "ferro di deposito" nel sistema reticolo-endoteliale, legato in particolare a ferritina ed emosiderina (circa il 18-22% del ferro totale).

**2.3.** Molto importante è il trasporto del ferro nei globuli rossi in fase di maturazione mediante passaggio del ferro stesso a mezzo della transferrina ai recettori specifici sulla membrana eritrocitaria. Una volta legato a tali recettori, il ferro non è facilmente staccabile dalla membrana dei globuli rossi e passa negli eritrociti ove, mediante l'intervento della ferritina, partecipa alla sintesi dell'emoglobina.

La ferritina si trova anche nel siero (30-120 ng/ml nei maschi; 30-260 ng/ml nelle femmine) con tendenza alla diminuzione nell'anemia ferropriva ed all'aumento nell'emocromatosi, nelle affezioni epatiche, nei tumori, ecc. Poiché la ferritina è in parziale equilibrio con quella tessutale, si può effettuare la determinazione diagnostica del rapporto "ferritina/recettore solubile della transferrina" che tende ad aumentare nel caso di una stimolazione endogena od esogena della formazione dei globuli rossi.

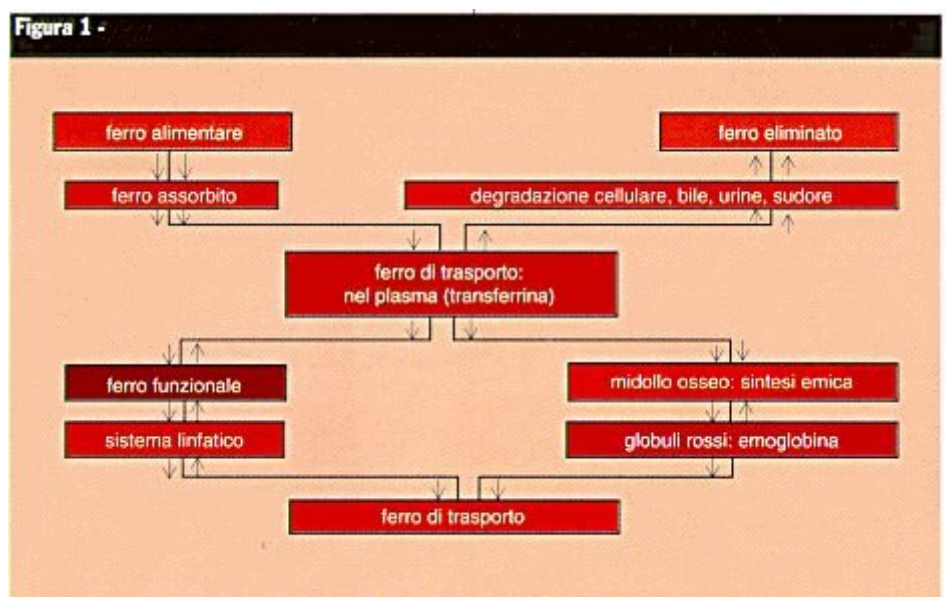
**2.4.** Il ferro che viene liberato dalla distruzione giornaliera dei globuli rossi viene quasi integralmente recuperato e reincorporato nell'emoglobina.

La maggior parte dell'eliminazione del ferro avviene sia attraverso la desquamazione di cellule contenenti il ferro (cute, mucose intestinali e genito-urinarie), sia mediante il sudore, l'urina, le feci e la bile.

**2.5.** La perdita media di ferro in soggetti maschi adulti si aggira su 0.5-1 mg/die (pari a circa 9-18  $\mu\text{mol}$  ferro/die) che nei calciatori sottoposti a significativi allenamenti e prestazioni può salire sino a 1.5-2 mg/die (pari a circa 27-36  $\mu\text{mol}$  ferro/die) data una certa maggior perdita del ferro per la profusa sudorazione, per lo sfaldamento cellulare della cute e per la reiterata pressione sul microcircolo plantare dovuta all'intenso contatto ed impatto del piede sul terreno di gioco.

Considerato che in condizioni normali l'assorbimento del ferro è di circa il 5-10% di quello fornito con l'alimentazione, si può valutare che il fabbisogno alimentare di ferro di un calciatore sia di circa 5-15 mg/die che può essere di norma fornito dalla tipica alimentazione mediterranea. Inoltre va rilevato che, qualora nel calciatore si instauri la tendenza ad aumentare le perdite di ferro, la percentuale di assorbimento del ferro tende ad incrementare per cui, in presenza di una corretta alimentazione, si instaura un meccanismo autoregolativo di compensazione.

**2.6.** Il metabolismo del ferro è sinteticamente espresso nello schema della figura 1.



### 3 - Basi diagnostiche della carenza di ferro e dell'anemia ferropriva

**3.1.** Va enfatizzato che, in generale, la carenza di ferro o l'anemia sono più un sintomo che una malattia, per cui diventa essenziale il riconoscimento delle cause da correggere con interventi specifici e non con acritiche somministrazioni di preparati a base di ferro.

D'altra parte, la normale produzione di globuli rossi richiede la presenza di un'adeguata e costante disponibilità non solo di ferro, ma anche di varie

vitamine (tra le quali, la cianocobalamina e gli acidi folici) e di alcuni oligoelementi (quali il rame, lo zinco, il cobalto).

**3.2.** Ai fini diagnostici sono molto importanti le variazioni longitudinali dei parametri clinicoematologici che si verificano nello stesso soggetto, sia in tempi medio-lunghi (alcuni mesi) che in tempi brevi (alcune settimane). In un atleta si può, cioè, verificare un evento patologico e/o farmacologico che porta ad una notevole variazione dei suoi valori ematologici i quali, tuttavia, possono restare entro quelli che sono considerati i piuttosto ampi "limiti della norma" che caratterizzano la popolazione in genere.

Questo si applica bene, ad esempio, alle variazioni del valore dei globuli rossi, dei reticolociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito (che rappresenta la percentuale complessiva del volume dei globuli rossi nel sangue e che viene espresso come valore percentuale). Nella popolazione che non attua sistematicamente una attività motoria il valore dell'ematocrito, ad esempio, oscilla all'incirca fra il 37 ed il 49 % nei maschi ed il 36 ed il 46 % nelle femmine, anche se su questi valori non vi è un completo accordo in campo medico. Nei soggetti che praticano sistematicamente un efficace allenamento motorio, specie se comprende anche esercitazioni di resistenza, tali valori sono mediamente più bassi (circa 36-44 %, nei maschi).

In un calciatore, ad esempio, si può instaurare una situazione patologica e/o farmacologica che porti ad una notevole variazione dei suoi valori di ematocrito: questi possono restare entro i citati ampi limiti della norma.

Tuttavia, una variazione di oltre 3 oppure 4 punti percentuali rispetto ai valori consuetudinari del soggetto richiede sia una accurata riconferma laboratoristica del dato che un accurato controllo clinico perché rappresenta un campanello di allarme circa l'instaurarsi dell'evento patologico o farmacologico di cui sopra. Quindi, quello che conta ai fini diagnostici è la variazione nel tempo dei valori clinico-laboratoristici relativi al singolo calciatore in esame.

L'allenamento, specialmente se include esercitazioni di resistenza, tende a diminuire significativamente i valori dell'ematocrito.

Va infine sottolineata l'importanza della determinazione integrata anche del numero dei reticolociti e della concentrazione di emoglobina. Infatti, quando ci si riferisce alle variazioni patologiche della crisi rossa i valori vengono espressi sia in concentrazione di emoglobina (sottolineando così la carenza del veicolo di ossigeno) che con il valore di ematocrito (sottolineando così l'aumento della viscosità e del rischio trombotico, trombo-embolico, ecc.).

Anche nel caso del doping del sangue, attuato nel tentativo di migliorare le prestazioni, si devono considerare sia il trasporto di ossigeno (il cui incremento può essere vantaggioso) che la viscosità ematica (il cui aumento è pericoloso). Tuttavia l'incremento del potere aerobico massimale per grammo di incremento di emoglobina rimane invariato sino a concentrazione di emoglobina di circa 20 g/dl, mentre l'aumento dell'ematocrito (con elevazione accentuata e pericolosa della viscosità) incide sul trasporto di ossigeno per valori di ematocrito maggiori del 50 %. Dato che il rischio reale per l'atleta è rappresentato dall'aumento abnorme della viscosità, in questo caso l'attenzione diagnostica si riferisce all'ematocrito piuttosto che all'emoglobina.

**3.3.** La variazione nel tempo di un singolo parametro ematologico non può essere considerata sufficiente per formulare la diagnosi di carenza di ferro e/o di anemia ferropriva.

Ad esempio, i bassi valori di ferritina (indice di una diminuzione delle riserve tissutali di ferro) associati alla normalità di altri parametri ematologici possono rappresentare il primo segnale dell'instaurarsi di una carenza di ferro. In tal caso, i valori della concentrazione di emoglobina, la concentrazione emoglobinica media ed il contenuto emoglobinico medio presenteranno una progressiva riduzione. Se la carenza di ferro persiste, il quadro ematologico sarà poi caratterizzato sia dalla presenza di eritrociti piccoli (microcitosi), poveri di emoglobina (ipocromia), con forme anomale (poichilocitosi) e dimensioni variabili (anisocitosi), sia da incremento della transferrina e da diminuzione della ferritina.

I bassi valori di ferritina non giustificano invece la diagnosi di carenza di ferro o di anemia sideropenica se l'ematocrito si mantiene normale o tende ad aumentare e, nel contempo, la concentrazione dell'emoglobina, il numero dei globuli rossi, la concentrazione emoglobinica media ed il contenuto emoglobinico medio sono normali o tendono ad aumentare mentre, nel contempo, sono assenti i fenomeni di microcitosi, anisocitosi, poichilocitosi, ecc.

In tal caso, la persistenza di bassi valori di ferritina deve essere prontamente e molto accuratamente indagata poiché può essere dovuta a **(1)** cause primitive, quali alcune forme patologiche di policitemia (ad es., da alterazioni polmonari, da ipossia renale, da tumori renali produttivi); oppure a **(2)** cause secondarie, quali le forme indotte dalla aumentata produzione endogena di eritropoietina (ad es., da tumori renali), oppure le forme indotte dalla somministrazione, in tempi brevi, di farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ad es., eritropoietina, somatotropina, steroidi anabolizzanti, ecc.). Al contrario, in caso di protratta somministrazione di ferro e di tali sostanze per tempi lunghi, si può notare la normalità oppure l'aumento dei valori di ferritina.

Data la loro importanza diagnostica ai fini della conservazione dello stato di salute degli atleti e della loro storia anamnestica, le relative indagini clinico-laboratoristiche sono d'obbligo, analogamente alla loro inclusione nella cartella clinica degli stessi. In tal modo, indipendentemente dalla società in cui temporaneamente l'atleta militerà, sarà sempre possibile una critica ricostruzione dell'evoluzione dello stato clinico-ematologico del calciatore e dei trattamenti prescritti.

## **4 - Basi fisiopatologiche del trattamento con ferro**

**4.1.** La carenza di ferro porta, inizialmente, ad una diminuzione dei depositi organici e origina una serie di disturbi, mal definiti e soggettivi, quali astenia, anoressia, vertigini, palpitazioni ecc., in assenza di alterazioni ematologiche, a prescindere da una certa diminuzione della ferritinemia.

Se perdura il deficit di ferro, le alterazioni ematologiche si concretizzano nel quadro della anemia sideropenica (detta anche anemia ferropriva, oppure anemia da carenza di ferro) caratterizzata sia dalla presenza di eritrociti piccoli (microcitosi), poveri di emoglobina (ipocromia), con forme anomale

(poichilocitosi) e dimensioni variabili (anisocitosi), sia da incremento della transferrina e da diminuzione della ferritina. In tale forma patologica, la somministrazione farmacologica di ferro rappresenta il trattamento terapeutico di elezione.

**4.2.** Nel caso di alterata utilizzazione del ferro assorbito a livello intestinale si può concretizzare la anemia sideroacrestica, caratterizzata dalla comparsa nel midollo osseo di sideroblasti anulari, ossia di eritroblasti contenenti granuli di ferritina libera oppure ispessiti ed inclusi in vacuoli (siderosomi) a forma di anello intorno al nucleo.

Questo tipo di anemia è per lo più sostenuta da una carenza di vitamina B<sub>6</sub> e, in tal caso, non risponde alla somministrazione farmacologica di ferro che rappresenta un trattamento improprio.

**4.3.** Molti atleti sono sottoposti a trattamenti ripetuti e sistemici non tanto con corticosteroidi (ad es., desametasone, betametasone, cortisone, corticosterone) quanto, più frequentemente, con farmaci anti-infiammatori non-steroidi o FANS (ad es., diclofenac, ketoprofene, tolmetin, indometacina) i quali riducono il processo infiammatorio osteo-mio-articolare inibendo la sintesi delle prostaglandine le quali, tuttavia, hanno fisiologicamente un notevole effetto gastroprotettivo.

I trattamenti ripetuti con i corticosteroidi (ad es., con il Bentelan) e, soprattutto, con i FANS (ad es., con il Voltaren) comportano un forte rischio di insorgenza di lesioni gastroenteriche, la cui facile subcronicizzazione o cronicizzazione può indurre reiterati fatti microemorragici concretizzantesi con quadri anemici.

In tal caso risulta indispensabile un accurato esame del tubo digerente (osservazioni radiologiche, ricerca del sangue occulto nelle feci, valutazioni funzionali, ecc.), mentre è assolutamente errato un trattamento "alla cieca" con ferro, poiché potrebbe non essere in linea con il quadro diagnostico e produrre gli effetti collaterali legati alla somministrazione di preparazioni orali di ferro, dati i loro ben noti effetti lesivi gastroenterici che si sovrappongono a quelli analoghi indotti dai citati antiinfiammatori (trattamento dannoso).

**4.4.** Anche se meno frequentemente che negli atleti che praticano attività di fondo, nei calciatori che sono sottoposti anche ad efficaci esercitazioni di endurance si può instaurare la pseudoanemia da diluizione. Questa condizione è dovuta alla diluizione di un normale od aumentato numero di globuli rossi in un maggior volume di massa liquida plasmatica e rappresenta l'espressione di un buon adattamento (sostenuto dal sistema renina-angiotensina) ad un efficace allenamento.

Durante la prestazione, l'aumento della massa liquida plasmatica è molto utile all'atleta in quanto incrementa il rendimento meccanico della pompa cardiaca (con maggiore espulsione di sangue dal cuore), assicura una bassa viscosità ematica (con più facile scorrimento del sangue nei capillari) e condiziona una buona regolazione termica (con rapida messa a disposizione di un congruo volume di acqua da utilizzare per disperdere calore mediante evaporazione sulla cute).

Pertanto, la pseudoanemia da diluizione non richiede assolutamente alcuna somministrazione farmacologica di ferro che, in questo caso, sarebbe un trattamento improprio.

**4.5.** L'uso dei preparati di ferro può essere attuato nei casi di dopaggio con eritropoietina, con somatotropina o con steroidi anabolizzanti (co-trattamento dopante).

E' noto che l'isolamento ed il clonaggio del gene per l'eritropoietina umana hanno permesso di ottenere il medicamento mediante processi di ingegneria genetica e, quindi, di realizzare il trattamento specifico di ammalati anemici con insufficienza renale e sottoposti ad emodialisi, nei quali induce un significativo incremento nel numero dei globuli rossi, unitamente ad altre positive modificazioni psicofisiche.

La somministrazione di eritropoietina a scopo di doping rappresenta il proseguimento della pratica dopante dell'emotrasfusione e si basa sull'ipotesi che, incrementando il numero di globuli rossi e la quantità di emoglobina, si aumenterebbe il rifornimento dell'ossigeno ai muscoli e, quindi, la resistenza alla prestazione.

L'azione diretta dell'eritropoietina si esercita sulla produzione di globuli rossi (quindi sulla massa eritrocitaria) più che sulla sintesi dell'emoglobina, tanto che si può, eventualmente, rilevare una produzione di reticolociti ed eritrociti ipocromici.

In condizioni di forte stimolazione da somministrazione di eritropoietina, diventa necessario fare sintetizzare l'emoglobina negli atleti ad un ritmo molto più elevato che di norma e ciò necessita di un adeguato rifornimento di ferro per mantenere l'efficienza eritropoietica. Analoga situazione si può determinare con uso dopante di somatotropina o di steroidi anabolizzanti (ad es., clostebol, fluossimesterone, metandienone, nandrolone, ossandrolone, stanazololo, testosterone) i quali tendono a migliorare la funzionalità eritropoietica anche se in tempi più lunghi rispetto a quelli che caratterizzano la risposta all'eritropoietina.

Pertanto, la somministrazione di preparati di ferro, specialmente in atleti che non presentano una conclamata carenza di ferro oppure il quadro dell'anemia sideropenica, porta a formulare l'ipotesi di un possibile co-trattamento dopante, ad esempio, da anabolizzanti, somatotropina, eritropoietina, ecc.

**4.6.** Una forma particolare di anemia ipocromica (bassa concentrazione globulare di emoglobina) e microcitica (globuli rossi piccoli) è la **talassemia** la quale si caratterizza per un disturbo nella formazione dell'emoglobina, dovuto alla disomogeneamente ridotta capacità di sintesi delle catene polipeptidiche strutturalmente normali ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ).

La **talassemia major** o **anemia di Cooley** è caratterizzata dall'inibizione della sintesi delle catene  $\beta$  con sovrapproduzione di emoglobina fetale (HbF = catene  $\alpha_2\gamma_2$ ), mentre la **talassemia minor** è caratterizzata da un minore interessamento delle catene  $\beta$ , con sovrapproduzione di emoglobina HbA<sub>2</sub> (catene  $\alpha_2\delta_2$ ).

L'anemia talassemica è caratterizzata da microcitosi ed ipocromia come quella ferropriva, ma, oltre alle numerosissime altre differenze ematologiche, ne

differisce in quanto risulta insensibile alla somministrazione di preparati di ferro poiché è un disturbo congenito legato alla struttura dell'emoglobina ( $\beta$  - talassemia allo stato omozigote od eterozigote).

Inoltre, nel soggetto talassemico la vita media dei globuli rossi risulta molto diminuita per cui la più frequente emocateresi condiziona la possibilità di un aumento nel sangue sia del ferro che della bilirubina. Pertanto, la talassemia non richiede alcuna somministrazione farmacologica di ferro che, in questo caso, sarebbe un trattamento improprio.

Poiché è molto improbabile che un soggetto talassemico possa esercitare un'attività sportiva professionale, quanto sopra vale, in linea generale, per i portatori sani di ( $\beta$  - talassemia i quali, pur non esprimendo clinicamente il quadro patologico, ne hanno alcune stimate genetiche.

**4.7.** Nel complesso, l'uso farmacologica del ferro nei calciatori può essere considerato:

- **trattamento terapeutico** =
  - anemia sideropenica;
- **trattamento improprio** =
  - anemia sideroacrestica;
  - pseudoanemia da diluizione;
  - talassemia;
  - bassa concentrazione del ferro nei depositi associata a normalità di altri parametri ematici;
- **trattamento dannoso** =
  - anemia da agenti lesivi il tubo gastro-enterico: FANS, corticosteroidi;
- **co-trattamento dopante** =
  - nel doping da stimolanti l'eritropoiesi (steroidi anabolizzanti, somatotropina, eritropoietina).

Va sottolineato che sia i trattamenti impropri che i co-trattamenti dopanti devono in ogni caso essere considerati "potenzialmente dannosi" per quanto è indicato nel paragrafo 6 (Effetti collaterali e tossici del trattamento con ferro).

## 5 - Somministrazione farmacologica del ferro

**5.1.** Il ferro rappresenta la terapia di elezione dell'anemia sideropenica in cui vengono di preferenza usati i sali ferrosi anziché quelli ferrici in quanto i primi sono più facilmente assorbiti. Nella terapia della anemia sideropenica risulta indispensabile stabilire il dosaggio ottimale per ogni singolo soggetto dato che, in condizioni di stimolazione della sintesi dei globuli rossi, l'emoglobina può essere formata, ad esempio, al ritmo di 3 g/die/litro di sangue.

Poiché la concentrazione di ferro nell'emoglobina è dello 0.34 %, considerando che il calciatore anemico abbia un volume ematico di circa 5.5 litri, sono necessari 56 mg/die di ferro per mantenere l'efficienza eritropoietica. Quindi, nei caso di un trattamento farmacologico orale con solfato ferroso, se il soggetto anemico assorbe il 25 % del solfato ferroso stesso, bisogna somministrarne 225 mg/die per mantenere il ritmo della sintesi emoglobinica. Si deve comunque tenere conto che, nel tempo, la sintesi dell'emoglobina non

si stabilizza ai citati livelli e che l'assorbimento difficilmente si mantiene al di sopra del 20 % della dose di ferro somministrata.

**5.2.** Dopo circa una settimana di trattamento marziale dell'anemia sideropenica, la risposta ematologica si evidenzia con un aumento del numero dei reticolociti che raggiunge il massimo in seconda settimana, per poi tornare alla norma entro la terza settimana. Dopo la prima settimana comincia ad aumentare il ritmo della sintesi dell'emoglobina, con un ripristino dei valori normali entro 4-8 settimane.

L'insuccesso della terapia marziale può dipendere da: **(1)** erronea diagnosi di anemia ferropriva; **(2)** microemorragie cronicizzate di consistenza superiore al ritmo della sintesi emoglobinica; **(3)** ridotta percentuale di assorbimento intestinale del ferro somministrato; **(4)** coesistenza di infezioni, infiammazioni, uremia, neoplasie, ecc., inibenti l'utilizzazione del ferro assorbito; **(5)** mancata osservanza dello schema terapeutico.

**5.3.** Per quanto riguarda la percentuale di assorbimento dei preparati di ferro per uso orale, si può formulare la seguente classifica: solfato ferroso = glicinsolfato ferroso > glutamato ferroso = gluconato ferroso > tartrato ferroso = citrato ferroso = pirofosfato ferroso > colinisocitrato ferrico = solfato ferrico = citrato ferrico > versenato ferrico.

**Il preparato più usato per via orale risulta essere il solfato ferroso.**

**5.4.** Esiste anche la possibilità di trattare i soggetti affetti da anemia sideropenica con preparati di ferro per uso parenterale, quali ferrodestrano, ossido di ferro saccarato, destriferone e complesso ferro-sorbitolo-acido citrico. Il trattamento parenterale (per lo più per via endovenosa) deve essere riservato oculatamente solo ai casi di malassorbimento intestinale o di gravi alterazioni del tubo gastroenterico.

## **6 - Effetti collaterali e tossici indotti dal trattamento con ferro**

**6.1.** Con frequenza variabile, già durante la somministrazione di dosi terapeutiche di ferro, si può verificare l'insorgenza di più o meno accentuati disturbi gastrointestinali (nausea, vomita, diarrea, dolori addominali, ecc.). Questi effetti collaterali sono dovuti soprattutto all'azione lesiva del ferro sullo stato morfo-funzionale del tubo gastroenterico.

**6.2.** Più raramente, anche se in forma molto più grave, può insorgere la tossicosi acuta da dosi inappropriate e/o in eccesso di ferro che causano emoconcentrazione, leucocitosi, acidosi metabolica, insufficienza epatica, ecc., ed alterazioni a carico del tubo digerente (ulcerazioni, erosioni emorragiche), del fegato (necrosi epatocellulare) e del rene (congestione vascolare, degenerazione tubulare).

Clinicamente nella tossicosi acuta da ferro si osserva una fase iniziale caratterizzata da nausea, vomita, diarrea e dolori addominali, cui fanno seguita agitazione psicomotoria, pallore, sonnolenza, segni di collasso cardiovascolare e diarrea nerastra o francamente emorragica. Se non compaiono complicanze

più gravi, subentra un miglioramento del quadro clinico che non è da considerarsi definitivo dal momento che possono ripresentarsi i segni del collasso cardiovascolare, accompagnati anche da fatti convulsivi. Infine, a distanza di settimane o mesi dalla remissione del quadro tossicologico, possono insorgere manifestazioni da ostruzione intestinale dovuta alla stenosi cicatriziale prodotta dalle lesioni dello stomaco e/o dell'intestino.

**6.3.** Il sovraccarico di ferro da trattamento farmacologico protratto nel tempo può determinare un eccesso di deposito dello stesso (emosiderosi) soprattutto in alcuni organi ed apparati (ad es., tubo gastroenterico, fegato, milza, pancreas) a causa della incapacità del sistema reticolo-endoteliale di far fronte all'incrementato apporto esogeno di ferro. Se non si evita il prolungato uso delle preparazioni di ferro (orali e/o sistemiche) si possano instaurare i tipici quadri di insufficienza funzionale degli organi interessati. Tipici, ad esempio, i segni di insufficienza epatica evidenziati anche in laboratorio da alterazioni di GOT, GPT, GDH, LDH, LAP, gammaGT, fosfatasi alcalina. Per il tubo gastroenterico, inoltre, la lesività delle protratte somministrazioni orali di ferro può determinare dei gravi danneggiamenti morfo-funzionali a sviluppo tardivo rispetto al trattamento od alla sua sospensione.

## **7 - Conclusioni**

**7.1.** L'uso delle preparazioni di ferro, specie se attuata in maniera continuativa, non è scevro da effetti collaterali e tossici che possono essere potenziati dalla contemporanea somministrazione di altri medicinali (FANS, corticosteroidi). Pertanto la terapia marziale va riservata ai pochi casi di accertata presenza di una carenza di ferro oppure di anemia sideropenica. Per i soggetti che assumono la dieta mediterranea le generiche ed inconsistenti asserzioni di "ferro basso", "mancanza di ferro", ecc., devono essere sostituite da una accurata indagine diagnostica che ne accerti le eventuali cause reali. Ciò anche perché l'assunzione suppletiva di ferro da parte di atleti che non presentano una carenza di ferro od una anemia sideropenica non solo deve essere considerata impropria e potenzialmente o francamente dannosa, ma potrebbe anche sollevare il sospetto di un co-trattamento attuato in contemporanea con la somministrazione di farmaci dopanti che siano in grado di stimolare l'eritropoiesi (anabolizzanti, somatotropina, eritropoietina, ecc.) e che, quindi, richiedano un incremento rapido delle disponibilità di ferro.

**7.2.** Sia per ragioni deontologiche, sia per la tutela dello stato di salute attuale e futura dell'atleta, sia per fugare ogni dubbio di doping, la diagnosi clinico-ematologica, il tipo di preparazione di ferro usata, le dosi impiegate ed il ritmo di assunzione devono essere accuratamente e continuativamente incluse nella cartella clinica dell'atleta stesso.

Alcuni atleti migrano frequentemente da una società all'altra, specialmente se il loro livello professionale è molto elevato e quotato. In queste migrazioni, per la tutela del loro stato di salute e della loro professionalità si deve esigere che, pur nel pieno rispetto della privacy, siano disponibili a chi ne ha la responsabilità primaria tutti i dati fisiologici, fisiopatologici o patologici che

caratterizzano il singolo atleta, con particolare riferimento ai trattamenti farmacologici (tipo di preparazione farmaceutica, dosaggio giornaliero, durata del trattamento, effetti collaterali, ecc.).