

CORRISPONDENZA

Aumentati depositi corporei di ferro, steatosi epatica non alcolica e malattia coronarica: c'è una correlazione?

Nella loro eccellente rassegna, Tarquini et al¹, hanno analizzato le relazioni patofisiologiche tra steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) e malattia coronarica, evidenziando come la NAFLD possa considerarsi un mediatore precoce del processo aterosclerotico. Tuttavia, un importante meccanismo patogenetico che può accomunare le due condizioni, e non considerato nella rassegna, è rappresentato dall'aumentato deposito di ferro nell'organismo.

Nella NAFLD si riscontrano frequentemente aumentati livelli di ferritina sierica e di ferro nei depositi corporei. In particolare, è stato dimostrato che la concentrazione ematica di ferritina, espressione di aumentato ferro immagazzinato nel corpo, rappresenta un predittore indipendente di danno vascolare nella NAFLD². Verosimilmente, questo meccanismo coinvolge la *up-regulation* dell'epcidina che conduce ad aumento dei depositi di ferro e sequestro dello stesso nei macrofagi in pazienti privi di mutazioni genetiche dell'emocromatosi².

L'epcidina è un peptide di origine epatica con azione battericida che, essenzialmente, agisce bloccando l'assorbimento del ferro nell'intestino ed impedendone il rilascio dai macrofagi. Insieme alla ferroportina, che rappresenta il più importante esportatore di ferro verso l'esterno delle cellule, l'epcidina può essere considerata la molecola chiave nel processo di ricircolo del ferro. A livello delle membrane cellulari, l'epcidina si lega alla ferroportina causandone l'internalizzazione e la successiva degradazione, riducendo così la fuoriuscita di ferro dalle cellule. I livelli di epcidina sono *up-regolati* dall'assunzione di ferro e dai processi infiammatori, mentre sono *down-regolati* in corso di anemia sideropenica; concentrazioni molto basse di epcidina sono però anche osservate, per difetto congenito, nella maggior parte dei casi di emocromatosi ereditaria. A causa dei bassi livelli circolanti di epcidina, sia l'anemia sideropenica che l'emocromatosi ereditaria sono caratterizzate dalla presenza di macrofagi con scarse quantità di ferro al loro interno. I macrofagi siti all'interno delle lesioni aterosclerotiche sono tipicamente carichi di ferro: quest'ultimo non rappresenta una componente benigna della lesione, ma sembra una

componente fondamentale di progressione e di instabilizzazione della lesione aterosclerotica³, nonché nei processi di danno epatico nella NAFLD². Infatti, è stato dimostrato che la rimozione del ferro immagazzinato nel corpo si accompagna ad una diminuzione della quantità di ferro depositato nella placca aterosclerotica: in studi animali, la deplezione dei livelli di ferro nella lesione aterosclerotica, ottenuta con salassi, trattamento ferro-chelante sistemico o diminuzione di assunzione di ferro con la dieta, ha mostrato di ridurre la dimensione della lesione e di aumentare la stabilità di placca³.

Recentemente si è visto che la deplezione di ferro indotta tramite salasso ha favorito la normalizzazione dell'insulino-resistenza e degli enzimi epatici in pazienti con NAFLD e privi di alterazioni genetiche correlate all'emocromatosi⁴. Sebbene finora nell'uomo in prevenzione primaria nella malattia coronarica non siano stati effettuati studi di deplezione di ferro, è del tutto plausibile che la protezione nei confronti della cardiopatia ischemica in soggetti con gravi alterazioni dell'emostasi possa essere correlata con la diminuzione dei depositi di ferro indotta dai sanguinamenti ricorrenti⁵.

La deplezione di ferro può proteggere il fegato ed il sistema vascolare attraverso diverse vie, cooperanti fra loro. Un meccanismo generale con potenziali conseguenze multiple è legato direttamente alla presenza del ferro immagazzinato che porta ad una pronta disponibilità di un potente catalizzatore dello stress ossidativo *in vivo*³. La quantità di ferro libero disponibile nei siti di lesione ossidativa o infiammatoria sembra correlata al livello di ferro nei depositi anche se probabilmente non in maniera lineare. D'altro canto, un numero crescente di studi sembra confermare che la rimozione del ferro immagazzinato in modelli di insulto ossidativo o infiammatorio sia benefica. *In vivo*, la disponibilità più bassa di ferro redox-attivo si riscontra quando si raggiunge la completa assenza di ferro nei depositi, ossia con la deplezione di tutto il ferro in eccesso rispetto alle necessità emopoietiche. Questo avviene verosimilmente raggiungendo valori di ferritinemia tra 17 e 25 ng/ml.

L'aumento dei depositi di ferro nell'organismo può essere quindi considerato un fattore patogenetico comune per lo sviluppo di malattia coronarica e NAFLD. Pertanto, sarebbe molto stimolante realizzare nuovi studi per definire in quale modo possa essere ridotta la mortalità e la morbilità dell'induzio-

ne di uno stato persistente di deplezione di ferro.

Luca Mascitelli, Francesca Pezzetta

*Servizio Sanitario
Comando Brigata alpina "Julia", Udine
Servizio di Cardiologia
Ospedale di Tolmezzo (UD)*

Bibliografia

1. Tarquini R, Lazzeri C, Boddi M, Marra F, Abbate R, Gensini GF.

La steatosi epatica non alcolica: una nuova insidia per il cardiologo. G Ital Cardiol 2010; 11: 660-9.

2. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; (in press).
3. Sullivan JL, Mascitelli L. Current status of the iron hypothesis of cardiovascular diseases. Recent Prog Med 2007; 98: 373-7.
4. Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, et al. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling – a propensity score-adjusted observational study. QJM 2010 (in press).
5. Mascitelli L, Pezzetta F. Cardiovascular protections in severely impaired hemostasis. Circulation 2004; 110: e39.