



DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

La citochina TNF- α : una sorvegliata speciale

Ci sono delle consuetudini zootecniche fortemente consolidate sulle quali la scienza pone la sua attenzione per capirne il significato ed immaginarne così un'evoluzione. Come, anche molto spesso, avviene l'esatto contrario. È ormai condiviso dagli allevatori, dagli zootecnici e dai veterinari che una bovina grassa, quindi con grandi quantità di riserve adipose, è più facilmente predisposta a numerose patologie, spesso talmente invalidanti da provocarne una precoce riforma. Questo paradigma del "grasso uguale a problemi di salute" è granitico nelle considerazioni sulla salute umana. Nell'allevamento della vacca da latte l'inevitabile dimagrimento dopo il parto rappresenta un importante fattore di rischio per patologie come la lipidosi epatica e la sindrome della sub-fertilità. L'aver bovina grasse a inizio lattazione deriva maggiormente da ritardi nel ripristino della gravidanza dopo il parto non accompagnati dalla gestione per gruppi dell'alimentazione. Anche se il concetto è consolidato è necessario approfondire le motivazioni fisio-patologiche che legano l'eccessiva massa adiposa con le patologie prima descritte. Nella medicina umana esiste una malattia complessa definita "sindrome metabolica" o "sindrome x" che rappresenta una costellazione di anomalie del metabolismo come l'obesità, l'ipertensione, l'intolleranza al glucosio e la dislipidemia. Ognuna di queste condizioni aumenta, in umana, il rischio di contrarre il diabete mellito e malattie cardiovascolari. Per decenni si è pensato che il solo stile di vita, come la sedentarietà, la dieta e il consumo di alcol, accompagnati con una familiarità, potessero da sole spiegare la diffusione della sindrome metabolica. I numerosi studi effettuati sull'argomento hanno evidenziato come l'infiammazione può essere un evento fisio-patologico molto legato a questa condizione. Gruppi di ricerca sempre più numerosi hanno chiaramente evidenziato un

forte legame tra obesità, infiammazione e insulino-resistenza (IR). Nella bovina da latte le alterazioni del metabolismo del glucosio nella fase di transizione e nelle prime settimane di lattazione sono fortemente correlate alla ripresa dell'attività ovarica dopo il parto e quindi alla fertilità, alla lipidosi epatica e al pieno espletamento della curva di lattazione.

Che il solo bilancio energetico negativo non sia il solo responsabile degli eventi prima elencati, è ormai chiaro. I numerosi fallimenti derivanti dal solo incremento della concentrazione energetica della razione attraverso i grassi e gli amidi nel tentare di migliorare la longevità produttiva delle bovine e la loro fertilità, sono credo evidenti ed inconfutabili. **L'infiammazione gioca sul metabolismo energetico un ruolo fondamentale** e quindi sulla funzionalità epatica e la fertilità. Sappiamo che nella fase di transizione le bovine, attraverso l'insulino-resistenza, possono aumentare la disponibilità di glucosio alla mammella per la produzione del latte. Sappiamo inoltre che le bovine di alto potenziale genetico hanno una minore produzione d'insulina in rapporto alla stimolazione operata dalla glicemia. Ad esasperare questo assetto ormonale e metabolico, sicuramente favorevole alla produzione di latte, grasso e proteine ma meno alla salute ed alla fertilità delle bovine, interviene l'infiammazione, specialmente se cronica. Nella vacca da latte processi infiammatori che tendono a cronicizzare possono risiedere principalmente nella mammella, nell'utero, nel tratto digerente e nel dito. Il legame tra mastiti, metriti/endometriti e dermatiti e fertilità è stato ben dimostrato.

Le **citochine** sono una famiglia di proteine coinvolte nel processo infiammatorio per guidare tutta quella cascata di eventi utili all'organismo per ripristinare l'omeostasi. In particolare si sta concentrando l'attenzione su una di queste molecole denominata "fattore di necrosi tumo-

rale" solitamente abbreviata in TNF- α . Questa citochina ha questo nome perché coinvolta da un lato nella necrosi dei tumori e dall'altro nel favorire la crescita di altri. In realtà il TNF- α è coinvolto principalmente nel **modulare il metabolismo intermedio durante un processo infiammatorio sia acuto che cronico**. Si dice che il TNF- α sia una citochina "pleiotropica" per il ruolo complesso che ha sull'infiammazione e sul metabolismo. Questa citochina è prodotta dai macrofagi, dai monociti, dalle cellule T, dalle cellule della muscolatura liscia, dagli adipociti e dai fibroblasti. Principalmente viene prodotta da macrofagi e monociti sia circolanti e sia presenti nei tessuti come le cellule del Kupffer del fegato o i macrofagi del tessuto adiposo o del sangue circolante, per la stimolazione diretta dei lipopolisaccaridi (LPS) ossia parti della membrana batterica dei gram-negativi. Quando nel sangue aumenta la concentrazione di LPS il sistema immunitario cellulo-mediato registra questa anomalia aumentando la secrezione di citochine che esercitano da un lato un'azione chemio-tattica verso gli elementi più specializzati del sistema immunitario come i neutrofili e dall'altro creando quelle condizioni metaboliche favorevoli alle cellule del sistema immunitario, come l'aumento della disponibilità di nutrienti come il glucosio e gli acidi grassi necessari alla produzione di energia.

Un'altra parte del loro meccanismo d'azione è quella di **creare condizioni sfavorevoli ai batteri** come la febbre e la produzione di proteine della fase acuta da parte delle cellule epatiche. Per creare un assetto metabolico favorevole al sistema immunitario il TNF- α deve coordinare una serie di azioni sul metabolismo del glucosio e degli acidi grassi. Questa citochina ha recettori (TNF-R1 e TNF-R2) su tutti i tessuti dell'organismo a eccezione degli eritrociti. Una volta attivati i recettori viene promossa l'insulino-resistenza e la libera-

zione degli acidi grassi nel sangue unitamente ad una riduzione della gluconeogenesi e un accumulo di trigliceridi nelle cellule del fegato. Durante la fase acuta in una infezione il TNF- α ha un ruolo importante e decisivo. I problemi nascono quando il processo infiammatorio cronizza e quindi la produzione di citochine diventa costante perché la stimolazione dei macrofagi e dei monociti è stabilmente presente. Questo è il caso delle mastiti cliniche o sub-cliniche croniche, il complesso metrite/endometrite clinica o sub-clinica cronica e, più subdolo ma più frequente, la produzione continuativa e la messa in circolo di LPS provenienti dal rumine e dall'intestino. La produzione di LPS dal rumine e dall'intestino si ha conseguentemente all'acidosi ruminale ed intestinale e le fermentazioni anomale del grosso intestino. Nell'infiammazione cronica il TNF- α promuove l'IR e, di scarso interesse nella buiatria, malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi nell'uomo. Abbiamo visto come nella transizione e nelle prime settimane di lattazione il quadro ormonale e metabolico fisiologico è molto simile agli effetti indotti dal TNF- α . Il primo assetto favorisce la produzione di latte ed il secondo la massima disponibilità di nutrienti al sistema immunitario cellulo-mediato. Entrambi con il medesimo meccanismo d'azione ossia un'azione sul metabolismo del glucosio attraverso l'insulino-resistenza indotta sui tessuti più ricchi di recettori come quello muscolare striato. Un **processo infiammatorio cronico**, specialmente indotto dai LPS, **va in competizione diretta con la produzione di latte**. La competizione tra sistema immunitario e mammella viene, nella fase iniziale, inevitabilmente vinto dalla bovina perché la mammella ha priorità sulle altre funzioni fisiologiche avendo una dotazione di recettori per l'insulina sensibilmente inferiori alle cellule del sistema immunitario. La profonda differenza tra le conseguenze e la diagnostica delle alterazioni del metabolismo del glucosio dovute all'insulino-resistenza e all'insulino-carenza, tra l'uomo e la bovina, è proprio in virtù della produzione del latte. Nell'uomo a bassa o moderata attività fisica le due forme di diabete portano ad un incremento della glicemia con i danni da esso derivante.

Nella bovina la maggiore disponibilità di glucosio viene costantemente intercettata dalla mammella per la produzione di lattosio e quindi di latte. L'azione di "risparmio di risorse" per il sistema immunitario operata dal TNF- α si esercita anche verso eventi fisiologici non prioritari come la fertilità. Questa citochina agisce sul follicolo stimolando l'apoptosi ed inibendo l'effetto delle gonadotropine. Stesso dicasi per l'azione inibente diretta su ipotalamo e ipofisi sulla produzione di GnRH e LH. Quanto detto fin ora non spiega però completamente il quadro fisiopatologico un tempo definito "la sindrome della vacca grassa". Il tessuto adiposo non è solo un'inerte deposito di acidi grassi ma ha una sua complessa interazione con il resto dell'organismo, producendo, ad esempio, ormoni importanti come la leptina. Nell'uomo e nei topi sono stati individuati sulle cellule del tessuto adiposo i recettori per il TNF- α oltre che alla possibilità di produrre questa citochina. È stata osservata una correlazione positiva e reversibile tra indice di massa corporea e TNF- α . Ciò significa che maggiori sono le riserve lipidiche maggiore sarà la produzione di TNF- α . Da questo si conclude come il link tra obesità e insulino-resistenza è proprio dovuto alla produzione da parte del tessuto adiposo di TNF- α , in quantità proporzionale ad esso. Nella bovina in transizione ad aggravare il quadro metabolico dell'IR c'è lo stress ossidativo che in questa fase del ciclo produttivo è di più elevata incidenza. È quindi evidente che nella gestione del bilancio energetico negativo della bovina in transizione e nelle prime settimane di lattazione, oltre ad interventi nutrizionali e manageriali specifici, **sia necessario controllare i processi infiammatori ed in particolare la produzione di endotossine**. Non avendo oggi la possibilità d'impiegare farmaci in grado di ridurre la produzione delle citochine o di contrastarne l'effetto direttamente è necessario attivare azioni, nutrienti e farmaci più adatti all'obiettivo. Il primo è sicuramente quello di evitare la produzione da parte dei prestomaci e dell'intestino di endotossine adottando diete in grado di non generare acidosi sia ruminale che intestinale e quindi in grado di produrre la massima

quantità di acido propionico possibile senza il rischio di generare pericolose cadute del pH sia ruminale che intestinale. Si raggiunge questo obiettivo ottimizzando l'ingestione di sostanza secca, garantendo un'adeguata produzione di saliva e di tamponi come fosfati, carbonati ed ammoniaci. Tale obiettivo si coglie anche garantendo la massima efficienza nella capacità di assorbimento degli acidi grassi volatili da parte dell'epitelio ruminale. Altro importante contributo positivo al metabolismo del glucosio deriva da una corretta gestione della metrite puerperale e delle mastiti specialmente da batteri gram-negativi. Se l'azione di profilassi non è sufficiente è necessario ricorrere alla nutraceutica ed alla farmacologia. Alla prima appartiene l'uso di antiossidanti per gestire la protezione delle membrane cellulari dalla lipo-perossidazione dagli attacchi delle molecole ossigeno reattive (ROS) e il potenziamento dei sistemi enzimatici in grado di neutralizzarli. Sempre appartenenti alla nutraceutica ci sono le molecole come la colina e più in generale i donatori di gruppi metilici che aiutano il fegato nel metabolismo degli acidi grassi, messo in difficoltà da una produzione eccessiva di TNF- α . Un gruppo di molecole oggi ancora non utilizzabili per la medicina della vacca da latte sono i "metabolic modifiers" che stimolano i recettori PPAR- γ presenti in molti sistemi cellulari e soprattutto sulle cellule epatiche in grado di stimolare sia il metabolismo del glucosio e sia quello degli acidi grassi. Tali molecole come il tiazolidinedione viene utilizzato nel trattamento dell'IR. Molto importante è anche il ricorso farmacologico agli agenti antinfiammatori (NSAID) a supporto delle terapie antibiotiche adottate per curare il complesso metriti/endometriti e mastiti specialmente se d'inizio lattazione. Come conclusione si può affermare che nella gestione della bovina da latte l'evitare l'ingrassamento nella seconda metà della lattazione ed in asciutta, la prevenzione della produzione di endotossine e la lotta generica all'infiammazione sono sicuramente gli interventi veterinari e di gestione della nutrizione più importanti per garantire un'adeguata fertilità e longevità degli animali allevati. ■