



La nutrizione clinica e la sintesi di progesterone

Abbiamo più volte affrontato su questa rubrica l'argomento del progesterone (P4), in quanto ormone fondamentale per la fertilità delle vacche da latte. Sappiamo che questo ormone steroideo, prodotto principalmente dal corpo luteo e dalla placenta, ha un ruolo fondamentale nell'accompagnare l'ovocita fecondato nella sua evoluzione a feto e poi fino alla nascita.

Molte ricerche confermano che la morte embrionale è tra le cause più importanti della "sindrome della sub-fertilità della bovina da latte". Si ritiene che il tasso di concepimento sia molto elevato, ma nella fase di pre-impianto ci possono essere livelli elevati di mortalità che possono superare il 40%, specialmente tra l'8° e il 16° giorno dal concepimento. Esiste una correlazione quadratica e lineare tra concentrazione ematica di P4 al 4°-5°-6°-7° giorno dopo il concepimento e sopravvivenza embrionale. Questa concomitanza, nel momento in cui la blastociste si allunga e raggiunge le corna uterine, ne condiziona il tasso di crescita e quindi la taglia, per una riduzione della quantità e della qualità delle secrezioni uterine. La nutrizione dell'embrione ne condiziona lo sviluppo e quindi la capacità di produrre IFN- τ al 16° giorno di vita. Questa proteina inibisce lo sviluppo dei meccanismi luteolitici, partendo dalla prevenzione dello sviluppo di recettori ossitocinici a livello delle cellule epiteliali dell'endometrio. Questi recettori, se attivati, sono in grado di indurre la luteolisi attraverso la produzione di PGF $_2\alpha$.

La produzione di progesterone importante per la sopravvivenza embrionale è quella iniziale da parte del corpo luteo. Un'alta concentrazione di P4 ematico (> 4 ng/ml) al picco della fase luteinica prima dell'inseminazione è correlata al tasso di concepimento.

Il tasso di concepimento aumenta del 12% per ogni ng/ml nei 12 gg del ciclo estrale. Le bovine con una concentrazione nel sangue di progesterone > 5 ng/ml, dai 4 ai 7 giorni prima dell'inseminazione, hanno un tasso di concepimento maggiore.

La formazione del corpo luteo inizia con una serie di cambiamenti morfologici e biochimici delle cellule della teca e della granulosa del follicolo pre-ovulatorio. A presiedere questa trasformazione è l'ormone LH, che ha la capacità di incrementare la steroidogenesi e poi lo "switch" dalla sintesi dell'estradiolo a quella del progesterone. Un altro importante ormone ipofisario come il GH agisce soprattutto

sulle grandi cellule luteiniche. Sembra che il GH sia responsabile per l'80% nella produzione del progesterone; aspetto molto importante, essendo la somatotropina l'ormone più "premiato" dalla selezione genetica. Esistono poi dei fattori autocrini e paracrini che stimolano la crescita e la produzione di P4 da parte del corpo luteo, come l'IGF-1 e l'IGF-2. Inoltre, intervengono molecole che stimolano il flusso ematico e l'angiogenesi del corpo luteo, come il fattore di crescita endoteliale VEGF-A e il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-2). Sono quindi considerati ormoni luteotropi l'LH, il GH, le prostaglandine prodotte localmente come la PGE e la PGI, e l'IGF-1.

Il progesterone esercita il suo effetto sugli ovociti, sull'endometrio e sull'embrione.

Le bovine a elevato potenziale genetico sono caratterizzate dall'aver un'alta capacità d'ingestione, e quindi di "rifornirsi" di nutrienti per la produzione del latte, e un'alta capacità di trasportarli con il sangue alla mammella. Questa condizione è ovviamente associata a un alto flusso di sangue al fegato, organo all'interno del quale viene sintetizzato quel glucosio (gluconeogenesi) necessario alla sintesi del lattosio e quindi alla produzione del latte. Questa "ipertrofia" circolatoria ha alcuni effetti collaterali, come l'aumento del catabolismo degli ormoni steroi-



Le bovine a elevato potenziale genetico sono caratterizzate dall'aver un'alta capacità d'ingestione e un'elevata attitudine a trasportare i nutrienti con il sangue alla mammella.

dei. Per il progesterone in particolare ciò avviene nelle cellule epatiche a carico dei citocromi P450 2C e P450 3°. Quest'attività catabolica potrebbe essere "modulata" dall'insulina. È stato osservato che bovine alimentate con glicole (500 ml) hanno il 30% in più d'insulina e meno citocromi. Un elevato afflusso di propionato dalla vena porta aumenta la concentrazione d'insulina e diminuisce la clearance di progesterone nel fegato.

Era stato appunto osservato che le diete con più amidi sono in grado di modulare la concentrazione ematica di steroidi e la produzione di fattori di crescita luteotropi. Pertanto, tutte le diete cliniche che stimolano la produzione d'insulina hanno la potenzialità di ridurre la clearance del progesterone nel fegato. È necessario tuttavia ricordare che le bovine di alto potenziale genetico hanno una capacità (relativa) di produrre insulina più ridotta.

Il precursore per la sintesi degli ormoni steroidei e quindi il progesterone è il colesterolo. Questa molecola della classe degli steroli riveste un ruolo importante nella fisiologia. È un componente essenziale delle membrane cellulari inserendosi tra i due strati di fosfolipidi, aumentandone la stabilità meccanica e diminuendo la permeabilità alle piccole molecole idrosolubili. Insieme alle proteine, regola lo scambio di sostanze messaggere tramite la membrana cellulare. Il colesterolo è anche coinvolto nella crescita e nella divisione cellulare, e quello prodotto dal fegato viene impiegato per la produzione della bile che, una volta secreta nel duodeno, serve a emulsionare i lipidi per renderli assorbibili nell'intestino tenue. È inoltre la sostanza base per la sintesi di tutti gli ormoni steroidei. Tutte le cellule sono capaci di sintetizzare il colesterolo a partire dall'acetil-CoA, ma la maggior parte deriva dai perossisomi delle cellule epatiche. Anche l'intestino è in grado di sintetizzare questa molecola, cosa che nei ruminanti sembra avere un ruolo tutt'altro che trascurabile. La biosintesi di questo sterolo è regolata dalla concentrazione intracellulare di



È stato osservato che le diete con più amidi sono in grado di modulare la concentrazione ematica di steroidi e la produzione di fattori di crescita luteotropi.

colesterolo e dagli ormoni insulina e glucagone. Un'alta concentrazione di colesterolo intracellulare e degli ormoni insulina e glucagone inibisce l'enzima HMG-CoA riduttasi.

Una volta sintetizzato, il colesterolo, che è insolubile, viene trasportato nel sangue all'interno di complessi denominati lipoproteine. All'interno di questi troviamo apolipoproteine, trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo non esterificato ed esteri del colesterolo. A seconda della composizione, questi complessi assumono il nome di VLDL, HDL, LDL. Le VLDL sono principalmente prodotte dal fegato prevalentemente per esportare i trigliceridi, che in esso si sono accumulati. Questi complessi una volta giunti sulla superficie delle cellule endoteliali, principalmente del tessuto adiposo e muscolare, rilasciano buona parte dei trigliceridi ai tessuti. Delle VLDL rimangono le IDL che, idrolizzate nel fegato in LDL, sono complessi molto ricchi di colesterolo totale (40%) e conosciute in umana come "colesterolo cattivo". Le LDL sono particolarmente elevate nell'uomo affetto da insulino-resistenza o diabete di tipo-2. Le HDL hanno invece il compito principale di riportare il colesterolo nel fegato ed è per questo motivo che in medi-

cina umana vengono anche soprannominate "colesterolo buono". Una parte di questi complessi detti chilomicroni viene assemblata nell'epitelio intestinale nella fase post-prandiale.

Per la sintesi del progesterone a livello delle cellule della granulosa sono importanti sia le HDL, che le LDL. Queste ultime sono dalle 7 alle 10 volte più efficaci nella sintesi del P4. Le cellule del follicolo pre-ovulatorio sono meno vascolarizzate, per cui le LDL non possono penetrare la membrana del basamento del follicolo. Nel corpo luteo emorragico la maggiore vascolarizzazione permette all'LDL di apportare maggiori quantità di colesterolo per la sintesi del progesterone, le HDL possono invece penetrare nel fluido follicolare. Una cosa importante da ricordare è che la concentrazione ematica di colesterolo non riflette la concentrazione dello stesso nelle cellule steroidogeniche. Ad aumentare l'uptake di steroli delle lipoproteine e la steroidogenesi delle cellule della teca e della granulosa intervengono l'estradiolo, la prolattina, l'insulina, l'IGF-1, l'hCG, l'LH e l'FSH. La concentrazione ematica di colesterolo totale è nelle manze > 90 mg/dl, mentre nelle bovine > 130 mg/dl. Questi valori sono correlati

positivamente con il numero d'embrioni raccolti con la super-ovulazione.

Le strategie per aumentare l'uptake di steroli delle lipoproteine sono di fondamentale importanza per aumentare la sintesi di progesterone da parte delle cellule ovariche steroidogeniche. È stato osservato ad esempio che un'aggiunta di grasso nella dieta aumenta la concentrazione di HDL nel sangue. Uno dei punti chiave del sistema è poter regolare la sintesi del progesterone attraverso la regolazione del trasporto del colesterolo dai complessi lipoproteici (HDL e LDL) attraverso la membrana mitocondriale fino al citocromo P450. Questo complesso enzimatico può limitare la produzione di P4. Il colesterolo può essere accumulato nelle cellule luteali come estere, per poi essere successivamente utilizzato. Esiste una proteina di regolazione acuta della steroidogenesi (STAR) che facilita questa operazione. Nel corpo luteo le cellule steroidogeniche hanno recettori per l'LH. È stato visto che anche la PGI₂ aumenta la sintesi di P4. A volte si ha una riduzione del P4 ematico perché si riduce il flusso ematico al corpo luteo e quindi la sua capacità steroidogenica. Nell'uomo alcuni fitosteroli assunti da diete ricche di olio di soia e olio di mais possono ridurre la produzione di LDL.

Conclusioni: I meccanismi biochimici conosciuti coinvolti nella sintesi del progesterone sono pochi, ma molto interconnessi tra di loro. La nutrizione clinica focalizzata alla stimolazione degli ormoni coinvolti nella sintesi del colesterolo e nel dissuadere la produzione di prostaglandine della serie F può avere un ruolo importante. Un passo decisivo ci sarà quando la genetica molecolare potrà individuare i geni da dove molti di questi enzimi vengono sintetizzati e individuare, se esiste, un polimorfismo nella popolazione bovina, in modo da mettere in selezione bovine che, a parità di performance produttive, sono in grado di avere una più efficiente produzione di ormoni steroidei e una minore clearance epatica degli stessi. •