

## PERCORSO FORMATIVO:

# La sindrome della sub-fertilità della vacca da latte

## PRIMA PARTE

# Metabolismo e fertilità della vacca da latte

AUTORI: Alessandro Fantini

Facoltà di Medicina Veterinaria - Università di Perugia

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Fausto Cremonesi

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie - Università degli Studi di Milano

Il declino della fertilità della Frisone, allevata in ogni parte del mondo, è ormai sotto gli occhi di tutti e abbondantemente documentato dai dati pubblicati negli ultimi anni. Che ci sia una correlazione, fenotipica, tra la “sindrome della sub-fertilità della vacca da latte” (SSFVL) e l’incremento produttivo di questa razza è altrettanto evidente, anche se l’osservazione delle performance produttive delle stalle al top della produzione o delle singole bovine, spesso dimostrano il contrario. Molti sono i quesiti che, in questi anni, sia la comunità scientifica che dei tecnici, si sono posti. È sufficiente inserire negli indici genetici, attraverso i quali si selezionano le razze da latte, alcuni caratteri funzionali che direttamente o indirettamente possano ridurre l’interparto e quindi accorciare l’intervallo parto-concepimento? In animali selezionati a produrre più latte possibile con percentuali e chilogrammi di proteina e grasso sempre più elevati, quale aspetto del metabolismo è stato alterato per rendere sempre potenzialmente meno fertili le frisone? Prendendo atto della necessità economica della vacca da latte di produrre sempre più latte e caseina, le tecniche di allevamento, nutrizione e gestione sanitaria sono ancora adatte o rappresentano esse il vero fattore limitante? A tutte queste domande probabilmente non esiste una risposta univoca.

### LA GENETICA

In molti paesi, e già da tempo, troviamo negli in-

dici genetici anche i cosiddetti caratteri funzionali come la fertilità. Li troviamo nel TPI statunitense, nell’LPI canadese e comunque in tutti i paesi del Vecchio Continente dove sono maggiormente presenti le Frisone da latte. Il peso della fertilità in alcuni indici è rilevante, anche se i caratteri riproduttivi hanno in genere una bassa, se non bassissima, ereditabilità. In Italia, attualmente, il PFT non prevede la sezione di caratteri riferibili all’attività riproduttiva, anche se nel nuovo indice questo verrà a breve previsto. Ad aggravare la situazione è stato il fatto che prima dell’adozione del PFT in Italia l’indice di selezione precedente, ILQM, prevedeva solo la selezione per caratteri produttivi e morfologici. Questa particolarità ha, per certi versi, distratto la revisione delle tecniche d’allevamento, nutrizione e gestione sanitaria attribuendo i fallimenti riproduttivi a una genetica non favorevole e alla eccessiva voglia di produrre degli allevatori italiani. Produrre molto latte, alla concentrazione di proteina e grasso più alta possibile, è una condizione ineludibile per animali da reddito. Incrementi nelle dinamiche dei costi e del tenore di vita della popolazione, rendono non praticabili ripensamenti riproduttivi verso il basso. Vista la situazione, è quindi necessario comprendere come la selezione operata sulla vacca da latte abbia modificato gli assetti ormonali e metabolici e dove essi agiscono e interferiscono su un ottimale andamento riproduttivo. La domesticazione dei ruminati da latte è av-

venuta diverse migliaia di anni fa e contestualmente a questo è iniziato il processo di selezione artificiale. È facile pensare che già allora venissero premiati gli animali che producevano più latte, allevandone le figlie, oppure ricavando da animali particolarmente pregiati i maschi da riproduzione. Questo tipo di selezione, definito “massale” è ancora in uso, sui piccoli ruminanti e comunque su molte specie minori. Gli animali, in natura, in genere si riproducono, ossia diventano fertili, nei periodi dell’anno che potranno garantire quella sufficiente quantità di cibo in grado di assicurare alla madre un’adeguata produzione di latte, in grado di accompagnare il prodotto del concepimento fino allo svezzamento. Questa programmazione delle nascite prevede pertanto quel tipico andamento dei cicli estrali definito mono-estrale o poli-estrale stagionale, ossia il sincronizzare l’attività riproduttiva con le maggiori disponibilità di cibo per la madre e quindi per il nascituro. Essendosi tutti gli animali, uomo compreso, selezionati in condizioni di quasi permanente carenza di cibo o meglio di quasi mai illimitata disponibilità di esso per 365 giorni all’anno, i mammiferi hanno sviluppato, per selezione naturale, dei meccanismi di gestione delle limitate risorse alimentari molto sofisticati. La selezione naturale non ha mai dovuto risolvere il problema di una disponibilità illimitata di cibo per periodi molto lunghi. L’uomo primitivo che allevava ruminanti da latte aveva la necessità, per il proprio sostentamento, di disporre di latte possibilmente tutti i giorni e in quantità costante, anche se le tecniche di conservazione del latte si sono evolute di pari passo con la domesticazione degli animali. Per avere una produzione di latte costante nell’anno era necessario premiare, selezionandoli, quegli animali che avevano cicli estrali meno concentrati ma più diluiti e che quindi che potessero partorire in ogni periodo dell’anno e produrre pertanto latte più costantemente. Già allora, ma ben descritte da Darwin nel suo “L’origine della specie”, si era osservato che i ruminanti da latte costantemente alimentati con cibo di alto valore nutritivo risultavano più fertili e meno condizionati dalla stagione. In particolare nella vacca da latte, momento di difficile datazione, si è arrivati ad avere animali non più poli-estrali stagionali ma bensì annuali ossia con un susseguirsi regolare, ogni 21 giorni, di cicli estrali potenzialmente fertili. Pertanto, in un momento dato, è nata la vacca da latte moderna ossia un animale fertile tutto l’anno e che quindi può partorire regolarmente e in virtù della selezione artificiale, sempre più produttivo. Le allora modeste produzioni di latte erano sufficientemente soddisfatte da alimentazioni semplici basate essenzialmente sui foraggi, verdi o essiccati che fossero. L’implacabile e inevitabile selezione artificiale ossia la programmazione degli accoppiamen-

ti, rendeva gli animali sempre più produttivi aumentando costantemente, i fabbisogni nutritivi. Il passaggio dalla selezione artificiale “massale” a tecniche più sofisticate come l’*animal model*, ha esasperato i fabbisogni nutritivi degli animali rendendo sempre meno sufficienti i nutrienti nella prima fase di lattazione per produrre latte di qualità e avviare una corretta attività riproduttiva. Già agli albori della zootecnia era noto che il ruminante da latte produce di più quando è “fresco”, cioè tanto più è vicino al parto, avendo il picco di lattazione tra il secondo e terzo mese di lattazione. Un allevamento di bovine da latte sarà tanto più produttivo tanto più mungerà animali “freschi”. Per realizzare questa condizione ideale in allevamento gli animali devono rimanere gravidi più presto possibile per tenere la curva di lattazione più alta possibile. La curva di lattazione ha un andamento tipico nella vacca da latte, ma anche negli altri ruminanti da latte, ed è stata ben descritta da Wood nel 1967.

La motivazione ricavabile dalla biologia evolutiva, della forma e dell’andamento di questa curva è legata alla necessità di fornire a un nascituro, sostanzialmente monogastrico, nutrimento e idratazione attraverso il latte almeno per i primi mesi di vita. Per incoraggiare il vitello a interessarsi ad alimenti diversi dal latte materno e permettere alla madre di disporre di risorse nutritive per avviare una nuova gravidanza, la natura ha previsto una progressiva riduzione di latte dal picco produttivo in avanti per poi scendere più o meno rapidamente, una volta instaurata la nuova gravidanza. Questo per dirottare le sempre scarse risorse nutritive disponibili per la lattazione alla gravidanza. Questi principi di fisiologia animale possono, dalla selezione artificiale, essere modulati ma mai stravolti, a meno che si possa ricorrere alle tecniche della bio-ingegneria. Questo concetto, se pur banale, deve essere ben compreso se si vuole affrontare in maniera sostanziale la sub-fertilità della vacca da latte. Da questa introduzione sono scaturite due chiavi di lettura importanti. La prima è che nella prima fase di lattazione, in virtù della selezione genetica, la produzione di latte è superiore alla quantità di nutrienti che la bovina è in grado di ingerire. Espressione palese di questa condizione fisiologica è l’inevitabile dimagrimento dei primi due mesi di lattazione. Altra considerazione è che per precise esigenze di redditività, e solo di essa, la bovina dovrebbe rimanere gravida quando massima è la sua produzione di latte o appena dopo, condizione fisiologica spesso di difficile realizzazione. Più alto è il potenziale genetico degli animali, maggiore sarà la difficoltà di far riprodurre bovine per avere un interparto entro l’anno. A confondere le idee, a far cadere paradigmi a volte molto superficiali e dare grandi speranze ai genetisti, ai veterinari e agli zootecnici, sono i dati riproduttivi dei singoli sogget-

ti e di alcuni allevamenti di vacche da latte la cui produttività e potenziale genetico non sono affatto correlate negativamente con le performance riproduttive.

## I NUOVI ASSETTI ORMONALI E METABOLICI

La domanda fondamentale da porsi, la cui risposta può dare le chiavi di lettura per ispirare la modifica dei paradigmi zootecnici, veterinarie e manageriali, evidentemente non più adatti a gestire le moderne bovine d'allevamento, è: cosa ha modificato la selezione genetica nelle bovine per renderle così produttive? Nel 1980 D. E. Dale e W. B. Currie del Dipartimento di "Animal science" della Cornell University enfatizzarono fortemente il concetto di come venga controllato il metabolismo durante la lattazione e la gravidanza ribadendo come esistano due tipi di regolazione: una omeostatica e una omeoressica. Per regolazione omeostatica si intende il mantenimento dell'equilibrio in condizione ambientali interne costanti. Per regolazione omeoressica si intende, invece, la variazione orchestrata dalle priorità degli stati fisiologici dei vari tessuti. La ripartizione dei nutrienti durante la gravidanza e la lattazione è un tipico esempio di regolazione omeoressica del metabolismo. A guidare questa ripartizione dei nutrienti e soprattutto a dare le priorità alle varie funzioni metaboliche intervengono gli ormoni. In animali di alto potenziale genetico la selezione rende alcuni caratteri produttivi come la produzione di latte, grasso e proteina sempre più prioritarie rispetto ad altre se pur importanti funzioni metaboliche. La selezione genetica amplifica, per così dire, l'attitudine materna della bovina dotandola di una capacità potenziale di produrre latte molto elevata e rendendo questa funzione metabolica sempre più prioritaria rispetto alle altre. La selezione genetica, pertanto, per produrre più latte agisce modificando, a vantaggio dell'allevatore, l'assetto ormonale degli animali. Durante il primo terzo di lattazione la produzione di latte delle bovine supera, spesso di gran lunga, la possibilità di ingerire quella corretta quantità di nutrienti che impedisca loro di andare in deficit energetico e proteico. Limiti fisiologici nella capacità d'ingestione o nell'eccessiva concentrazione d'energia e proteine non consentono di evitare questo status metabolico. Perché succede questo? Appunto perché la selezione genetica amplifica una caratteristica già a suo tempo fissata dalla selezione naturale, di per sé molto più lenta, ma più efficace. Esistono nell'organismo dei mammiferi funzioni vitali essenziali, ossia che si riducono sono quando i meccanismi omeostatici sono "saltati", riducibili, ossia modulabili in funzione della disponibilità di nutrienti e anche di altri fattori ambientali,

e sospendibili, ossia attivabili solo quando si ha una piena disponibilità di nutrienti sia sul breve che sul lungo periodo. Vediamone le principali. Si ritiene, oggi, che siano essenziali per la vacca da latte: il metabolismo basale, l'attività neurale, la circolazione sanguigna e la produzione di latte della bovina non gravida. Riducibili sono invece: termoregolazione, locomozione e crescita. Sono poi considerate non essenziali e quindi eseguite in piena disponibilità di nutrienti e più in generale di condizioni ambientali favorevoli, la riproduzione e lo stoccaggio energetico di grasso, glicogene e proteine labili. L'essenzialità delle varie funzioni metaboliche e l'ordine con il quale i nutrienti vengono ripartiti è di fatto l'essenza stessa della selezione genetica artificiale. Nel noto modello nutrizionale CNCPS utilizzato per studiare e applicare la nutrizione della vacca da latte ormai su buona parte della terra, nella sezione di calcolo dei fabbisogni nutritivi essi vengono ripartiti in mantenimento, gravidanza, lattazione, crescita e riserve corporee. Il criterio di ripartizione dei nutrienti varia in funzione dello stato fisiologico principale in cui si trova l'animale: gravidanza o lattazione. In un futuro, speriamo non troppo lontano, il CNCPS potrebbe stabilire il livello delle priorità in funzione del livello genetico degli animali. Nella fase di lattazione, e specificatamente nel primo terzo, dove la gravidanza non si è ancora instaurata, la produzione di latte degli animali di alto potenziale genetico sani è in genere molto elevata e prescinde dall'apporto nutritivo, in quanto conseguita a scapito delle riserve energetiche e proteiche accumulate durante il ciclo produttivo precedente. Un adeguato apporto nutritivo ha la sola finalità di mitigare gli effetti negativi del deficit energetico e proteico, e funge da fattore preventivo di alcune patologie metaboliche come la lipidosi epatica e la chetosi. Durante la gravidanza che per buona parte del tempo si sovrappone a una lattazione in corso di riduzione, funzioni come il ripristino delle riserve corporee ritornano a essere prioritarie perché legate alla possibilità di produrre più latte possibile e per la maggior parte del tempo nella lattazione successiva. Questa regolazione omeoressica, continuamente modulata dalla selezione genetica, ha come base un pool di ormoni che ne rappresentano i veri attori. Molti sono gli ormoni coinvolti. Nel 1988 R. R. Bonczek e altri ricercatori dell'università del Missouri hanno eseguito un interessante esperimento che aveva la finalità di determinare come ormoni e metaboliti variano nel sangue in virtù della selezione genetica. Le bovine sono state suddivise in due gruppi e uno di essi è stato fecondato con tori del 1964 (LMG) e l'altro con tori più recenti (HMG). La produzione delle figlie di questi due gruppi è risultata pari, rispettivamente (305 giorni), a 7401 e 9878 kg. Nel gruppo degli ani-

mali LMG il livello di insulina e somatotropina medio registrato dal 42° al 161° giorno dopo il parto è stato, rispettivamente di 22,5 µIU/ml e 3,7 ng/ml con un rapporto di 6,1. Nel gruppo HMG, invece, si è registrato un livello di insulina di 18,8 µIU/ml e di somatotropina di 4,5 ng/ml con un rapporto pari a 4,2. Lavori successivi a quelli di Bonczek, tuttavia piuttosto esigui, hanno via via confermato cosa significa a livello ormonale una bovina HMG. In un lavoro successivo si è evidenziato che l'assetto ormonale caratteristico delle bovine a più alto potenziale genetico sia tale, in lattazione che in asciutta, con una netta differenza tra concentrazione di somatotropina e insulina. La differenza nella concentrazione ematica di prolattina e tiroxina non sembrerebbero così significative. Differenze significative sono invece state riscontrate nei NEFA e nel BHBA. Le bovine ad alto potenziale genetico, probabilmente in virtù di una concentrazione ematica di insulina tendenzialmente più bassa, hanno una maggiore necessità a ricorrere alle riserve lipidiche, NEFA, sottoponendo il fegato a un'intensa attività di esterificazione e beta-ossidazione che però tende ad arrestarsi e produrre più corpi chetonici, BHBA, delle bovine a basso potenziale genetico. In un successivo lavoro di J. Gong e B. Webb si è riscontrato il medesimo andamento dell'insulina, della

somatotropina, e dei BHBA. In un lavoro di W. L. Weber del 2007 dal titolo "Effetti della selezione genetica sulla produzione di somatotropina (ST), IGF-1 e lattogeno placentare" si sono approfonditi questi aspetti. L'autore dell'esperimento ha suddiviso gli animali per potenziale genetico, per numero di parti e per fase fisiologica, lattazione o gestazione. Gli animali in lattazione, sia le primipare che le pluripare, hanno presentato e confermato i dati di altri autori per le bovine HMG, cioè un incremento del livello ematico di somatotropina di circa il 40%, una riduzione di circa il 10% di IGF-1 e un significativo incremento del livello plasmatico dei NEFA.

Analoga situazione è stata riscontrata per l'ST nelle bovine in gestazione. Le variazioni di lattogeno placentare (PL) non sono state ritenute significative. Esaminando l'andamento della ST e dell'IGF-1 si è notato che nei soggetti HMG la ST aumenta e rimane elevata dal parto in avanti. Nelle bovine ad alto potenziale genetico l'IGF-1 è tendenzialmente più bassa nei primi 3 mesi dopo il parto. Non direttamente legati alla ripartizione dei metaboliti, ma comunque coinvolti nelle modificazioni ormonali direttamente o indirettamente indotte dalla selezione genetica, sono il lavoro di Veerkamp del 2003 e quello di Wilthank del 2006. Veerkamp verificò il livello di progesterone ematico su

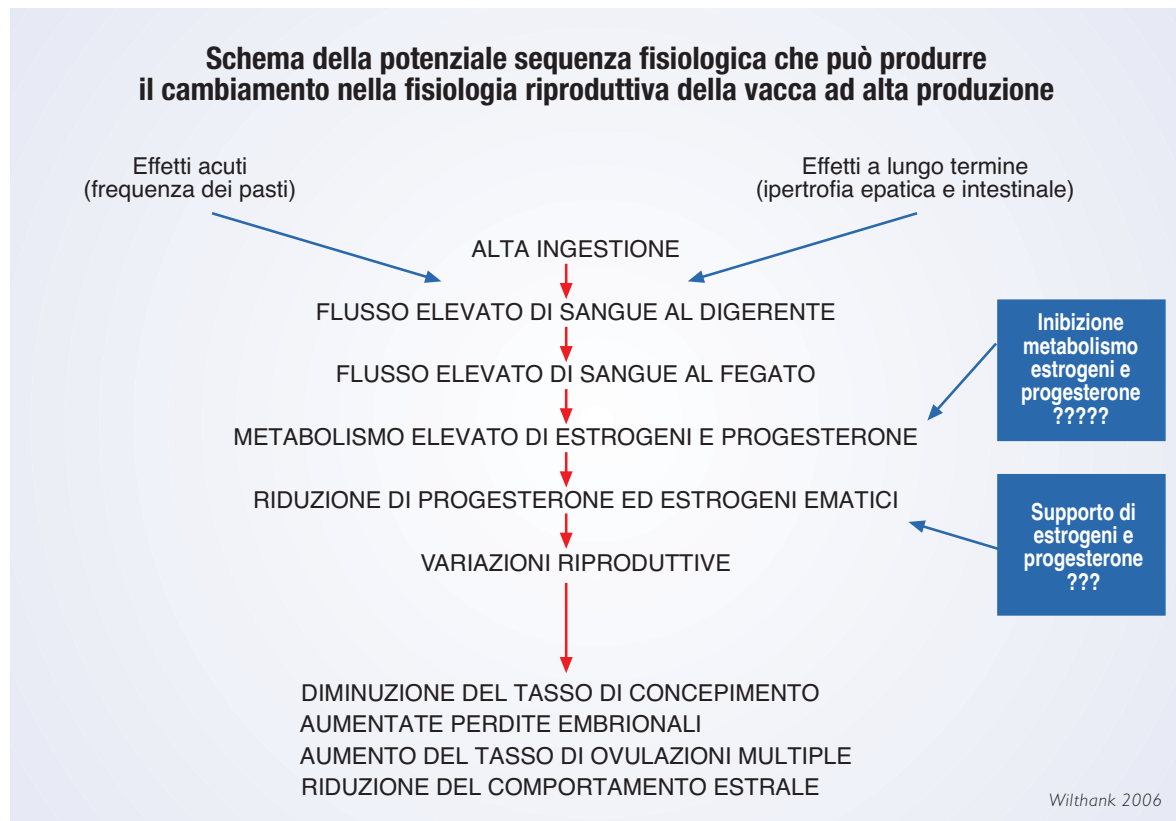


Figura 1.

latte prelevato due volte a settimana tra il 35° giorno di lattazione e la fecondazione di 673 primipare ad alto e basso potenziale genetico. Le osservazioni di Veerkamp conducono al fatto che il livello di progesterone delle primipare di alto e basso potenziale genetico erano, prima del 1994, significativamente più alte delle bovine analoghe dopo il 1994. Wilthank (figura 1) individua una serie di meccanismi fisiologici a spiegazione della sub-fertilità della vacca da latte, diversi ma comunque complementari ai dati sin qui mostrati. Le bovine HMG in virtù della loro elevata capacità d'ingestione presentano un accresciuto flusso di sangue su tutto l'apparato digerente e soprattutto a livello epatico. Questo determina un più elevato metabolismo degli estrogeni e del progesterone, riducendone la disponibilità ematica con una conseguente riduzione del tasso di concepimento e del comportamento estrale e un aumento delle ovulazioni multiple e delle perdite embrionali.

## L'AZIONE DEGLI ORMONI

I pochi ma significativi esperimenti inequivocabilmente riconducono gli effetti della selezione genetica a un aumento della concentrazione ematica di ormone somatotropo, a una riduzione dell'insulina e dell'IGF-system, e a una sostanziale stabilità degli altri ormoni, con la sola eccezione del progesterone. M. Lucy in una comunicazione del 2006 (tabella 1) apparsa su "Cattle Practice" fa alcune considerazioni provocatorie constatando alcune analogie tra l'assetto ormonale e metabolico della vacca nel *post partum*, e il diabete umano tipo-1 (da carenza d'insulina) e tipo-2 da insulinoresistenza individuate da Bereket *et al.* nel 1999, e da Radcliff *et al.* nel 2003. L'insulina plasmatica risulta bassa nel diabete tipo-1 e nella vacca nel *post partum*. La sensibilità all'insulina risulta bassa sia nelle due forme di diabete che nella bovina nel *post partum*. Il glucosio ematico risulta basso nella bovina dopo il parto e alto nelle due forme di diabete. Il GH ematico è elevato nel diabete tipo uno e nella vacca *post partum* mentre l'IGF-1 e i recettori epatici del GH (GHR) risultano bassi sia nel diabete da carenza d'insulina che nella vacca dopo il parto. La selezione genetica per la produttività premia, e quindi agevola nella riproduzione, le bovine che da un lato riescono a ingerire più nutrienti possibile e nei quali la mammella, organo insensibile all'azione dell'insulina, capta la maggiore quantità possibile di glucosio, per trasformarlo in lattosio e quindi in latte. Esasperando il concetto, per ragioni di miglior comprensione, la vacca ad alto potenziale genetico è quel soggetto la cui mammella è più "prepotente" di quella di bovine con minor potenziale genetico nella captazione dei nutrienti ematici. Durante il continuo processo di selezione artificiale, pre-

miando il GH o la somatotropina, si sono in qualche modo favoriti animali con un livello d'insulina più basso, creando quel quadro ormonale e metabolico tipico del paziente diabetico o predisposto a esso. GH elevato, insulina bassa, tendenza spiccata all'inizio della lattazione alla lipomobilizzazione e alla chetosi, sono caratteristiche metaboliche che hanno spinto Lucy a cercare analogie tra la vacca ad alta produzione e il diabete umano. A mascherare un quadro ormonale e metabolico sicuramente non favorevole al ripristino dell'attività ovarica del dopo parto, e più in generale per la fertilità, è stata la sempre maggiore indipendenza della mammella dalle disponibilità dei nutrienti sia per la produzione di latte che per quella di grasso e proteine e la scarsa propensione alla lettura dei dati riproduttivi da parte di alcuni zootecnici e veterinari. Per gestire al meglio questi assetti ormonali e metabolici, fintanto che i nuovi piani di selezione genetica ridiano a caratteri funzionali come la fertilità maggiori priorità, è necessario comprendere a fondo alcuni meccanismi che soggiacciono al controllo degli ormoni fin qui citati. Il "team" ormonale che direttamente e indirettamente è coinvolto nella fertilità della vacca da latte è estremamente complesso e non definitivamente chiarito. I momenti fondamentali sono rappresentati dalla ripresa dell'attività ovarica dopo il parto, nella crescita delle coorti follicolari e nell'emersione del follicolo dominante, nella deiscenza del follicolo di Graaf, nella possibilità di sopravvivenza dell'embrione prima dell'adesione alla mucosa uterina e nelle fasi successive dello sviluppo embrionale. Esiste una forte connessione tra il metabolismo dell'animale e l'attività riproduttiva. La bovina da latte deve riprodursi, ossia instaurare una nuova gravidanza, quando il bilancio energetico e proteico è ancora negativo per cui la bovina nel prendere "la decisione di riprodursi" ha la necessità di effettuare una ricognizione a breve, medio e lungo termine del suo stato metabolico per vedere se ci siano le condizioni per con-

TABELLA 1. COMPARAZIONE METABOLICA ED ENDOCRINA DEL DIABETE UMANO CON L'INIZIO DELLA LATTAZIONE NELLA VACCA DA LATTE

	Diabete tipo 1	Diabete tipo 2	Vacca post partum
Insulina ematica	Basso	Alto	Basso
Sensibilità all'insulina	Basso	Basso	Basso
Glucosio ematico	Alto	Alto	Basso
GH ematico	Alto	Basso	Alto
IGF-1 ematico	Basso	Normale	Basso
GHR epatici	Basso	Alto	Basso

Lucy M. 2006

sentire il ripristino di una gravidanza, di portarla a termine e, una volta nato il vitello, di poter assicurare quella produzione di latte necessaria al sostentamento prima dello svezzamento. Per poter effettuare questa complessa “ricognizione metabolica” viene coinvolto l’insieme del complesso ormonale. Tra gli ormoni maggiormente coinvolti troviamo l’insulina (figura 2). L’insulina è classificata come ormone metabolico e più specificamente anabolico, ossia coinvolto nella gestione dello stoccaggio e della sintesi di alcune molecole organiche. L’insulina è un ormone proteico sintetizzato dalle cellule beta delle isole di Langerhans del pancreas. Il suo ruolo fondamentale è quello di legarsi al recettore esterno della membrana cellulare favorendo la penetrazione di glucosio nei tessuti dove questi recettori sono presenti. Una volta che il glucosio è penetrato nelle cellule viene fosforilato a glucosio-6-fosfato dalla glucocinasi e quindi in esse stoccato per essere utilizzato per la produzione di energia (ATP). Il suo diretto antagonista è il glucagone definito ormone catabolico, prodotto dalle cellule alfa delle isole di Langerhans. L’insulina e il glucagone sono coinvolti direttamente nel sistema che garantisce l’omeostasi del glucosio, ossia la sua concentrazione costante nel sangue. Secondo le indicazioni contenute in “Clinical biochemistry of domestic animals” di J. J. Kaneko *et al.*, tale valore normale è

compreso tra 2,50 e 4,16 mmol/L oppure tra 45 e 75 mg/dl. È necessario sottolineare che l’incostante pressione selettiva sulla vacca da latte, con l’obiettivo di incrementare la produzione di latte e la concentrazione sia di grasso che proteine, tende a incidere su questi valori ritenuti normali in una fase intermedia della lattazione. Quando la concentrazione di glucosio ematico tende a innalzarsi, l’insulina favorisce l’uptake di glucosio nei tessuti dove siano presenti recettori per questo ormone. Di converso, quando per un forte utilizzo dei tessuti o per scarso approvvigionamento alimentare la glicemia tende ad abbassarsi, interviene il glucagone essenzialmente a livello delle cellule epatiche attivando la degradazione del glucosio in esse stoccato come glicogeno (glicolisi). In realtà la secrezione dell’insulina è stimolata anche dal mannosio e dagli amminoacidi, e particolarmente dalla leucina, per la quale esiste un recettore specifico nelle cellule beta. Esiste poi un’azione di stimolo nella secrezione esercitata dai corpi chetonici, dagli acidi grassi e da parte di alcuni ormoni gastro-intestinali come la gastrina, la pancreatina e la pancreozimina. È bene ricordare che l’emivita dell’insulina in circolo è di soli 5-10 minuti. L’insulina agisce anche sulle cellule nervose, ma è bene ricordare che il sistema di trasporto in esse presente è limitato. Altro aspetto che è bene ricordare come premessa nella comprensione

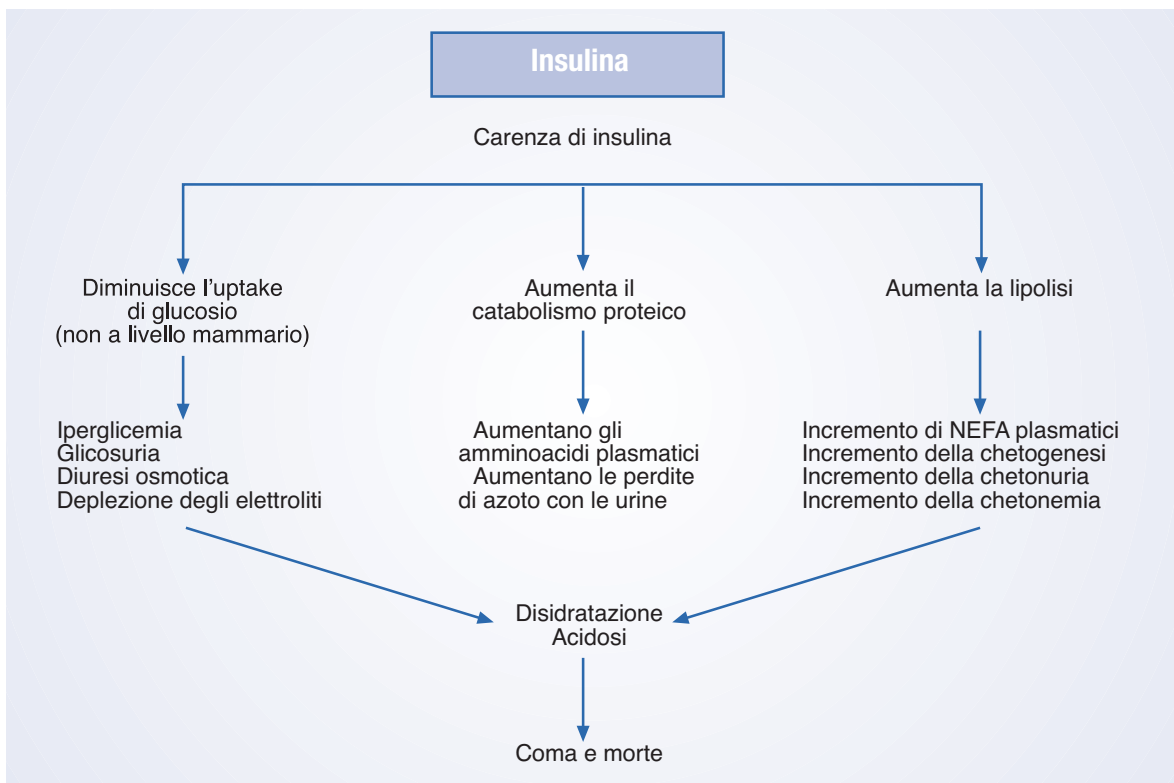


Figura 2.

delle problematiche riproduttive della vacca da latte è che le cellule dell'epitelio alveolare mammario, in cui avviene la sintesi dei costituenti del latte e quella del latte stesso, sono indipendenti dall'insulina nel meccanismo di captazione del glucosio ematico per la sintesi del lattosio e quindi del latte. È necessario anche approfondire l'effetto dell'insulina sui vari tessuti. A livello del tessuto adiposo un ormone anabolico come l'insulina stimola la sintesi degli acidi grassi, del glicerolo fosfato, l'uptake degli aminoacidi e del potassio, e infine inibisce la sensibilità ormonale della lipasi. Nel fegato stimola la sintesi del glicogeno, ossia lo stoccaggio del glucosio, l'ossidazione dello stesso e la sintesi dei lipidi e delle proteine. La stimolazione dell'insulina a livello degli epatociti determina una riduzione della produzione di corpi chetonici (chetogenesi). A livello muscolare, oltre a stimolare la sintesi proteica, di acidi grassi e del glicerolo fosfato, e ovviamente l'ingresso di glucosio nelle cellule muscolari, riduce il catabolismo degli aminoacidi chetogenetici. L'insulina favorisce l'uptake muscolare dei corpi chetonici e dello ione potassio. In senso generale e sull'intero organismo l'insulina stimola la crescita cellulare e il quoziente respiratorio. È chiaro dunque che l'insulina, essendo secreta quando la glicemia e alcuni aminoacidi nel sangue sono elevati, ha la possibilità di misurare il bilancio energetico dell'intero animale e di esso informare i vari sensori metabolici in esso presenti. L'azione dell'insulina può essere divisa in rapida, intermedia e ritardata. L'azione rapida, ossia che si realizza in pochi secondi, è quella di aumentare il trasporto di glucosio, aminoacidi e ioni potassio nelle cellule insulino-sensibili. L'azione intermedia si espleta nell'ordine di minuti ed è relativa alla stimolazione della sintesi proteica, all'inibizione alla degradazione delle proteine e all'attivazione della glicogenosintetasi. L'azione ritardata, che si espleta nell'arco di alcune ore, è relativa all'incremento della sintesi di mRNA per la lipogenesi e di altri enzimi. Sia il glucosio, come altri nutrienti, sia direttamente l'insulina, agiscono a livello di sistema nervoso centrale per "informarlo" sullo status energetico dell'intero organismo. Nella sezione caudale dell'encefalo esistono a livello dei neuroni NPY-CA dei recettori per l'insulina. Questi neuroni sono in connessione con quelli ipotalamici che secernono il GnRH e quindi in grado di modulare la secrezione di LH e FSH e anche il comportamento estrale. Anche a livello ovarico, e più specificatamente a livello di follicolo dominante, esistono recettori per l'insulina. L'insulina è in grado di stimolare la produzione di progesterone. Come spesso accade per comprendere il ruolo di un ormone si studiano le anomalie del metabolismo e le patologie conseguenti in caso di carenza. La ridotta secrezione di insulina si identifica con

il diabete, per cui a fronte di uno stimolo alla sua secrezione derivante da un innalzamento della glicemia non si verifica un'adeguata risposta da parte delle cellule beta delle isole di Langerhans pancreatiche. Tale risposta inadeguata causerà la sintomatologia descritta nel diabete mellito o tipo 1. Nel caso della bovina, a causa della carenza di insulina ed essendo il tessuto mammario da essa indipendente, la produzione di latte non calerà, ma anzi ne verrà avvantaggiata e questo può aver fatto sottovalutare il problema. È noto che una somministrazione farmacologica di insulina provoca nella vacca da latte una brusca caduta della produzione. Aumentando il glucosio in circolo ne aumenterà la disponibilità per la sintesi di lattosio e quindi di latte. Noteremo accanto alla iperglicemia, glicosuria, diuresi osmotica e conseguentemente perdita di elettroliti. Mancando glucosio ai tessuti verrà incentivato il catabolismo degli aminoacidi da destinare alla gluconeogenesi. Ci sarà un conseguente aumento di aminoacidi plasmatici con incrementata perdita di azoto con le urine. Nella necessità di avere a disposizione energia la carenza d'insulina induce la lipomobilizzazione con il conseguente incremento di NEFA plasmatici e la inevitabile conseguente chetonuria, chetogenesi e chetonemia. Il protrarsi e l'aggravarsi di questa condizione può portare ad acidosi metabolica, disidratazione e, alla fine, alla morte. Abbiamo visto come la selezione genetica per la produzione di latte abbia favorito un assetto ormonale che premia una maggiore secrezione di GH a scapito di quella d'insulina, offrendo un quadro metabolico degli animali ad alto potenziale genetico che ricorda quello del paziente diabetico. Esiste anche la possibilità che a causa del persistere di valori elevati di glicemia possa maturare un quadro biochimico riconducibile al diabete tipo 2, ossia da insulino-resistenza, caratterizzato da una corretta secrezione pancreatica di insulina ma da una refrattarietà dei recettori, troppo sollecitati nel tempo e nelle quantità. Dai dati attualmente disponibili sembrerebbe quindi che la superiorità genetica di una bovina da latte si traduca nel disporre di una maggiore concentrazione ematica di ormone somatotropo (GH) (figura 3) in tutte le fasi del ciclo produttivo, dalla nascita al primo parto e, soprattutto, presupponga la presenza di un maggior numero di recettori sugli organi bersaglio. Il GH aumenta l'efficienza alimentare ossia la capacità di trasformare gli alimenti ingeriti in latte. Stimola l'anabolismo proteico, incrementa la ritenzione dell'azoto e sopprime la capacità dell'insulina di stimolare l'uptake del glucosio. Troviamo i recettori del GH su molti organi e tessuti come quello adiposo, muscolare, nell'utero e sull'ovidutto, e in particolare a livello epatico, ovarico e anche ipotalamico e ipofisario. I recettori epatici di GH sono molto importanti perché cor-

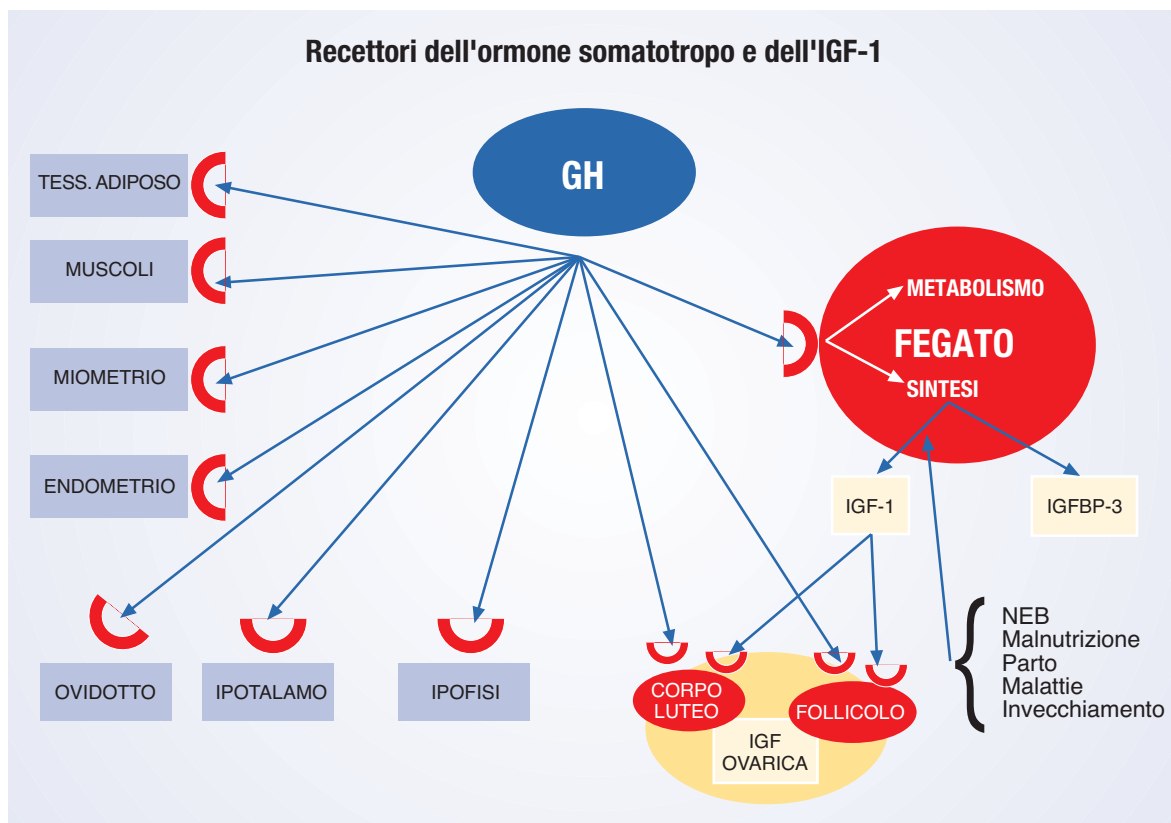


Figura 3.

relati con la produzione della IGF-1 con la quale esiste comunque un feedback negativo. Nel preparto aumenta la concentrazione di GH, mentre aumenta quella di IGF-1. Nel parto e nel *post partum* avviene il contrario. Situazioni come il bilancio energetico negativo, malattie, invecchiamento, ecc., inibiscono la sintesi epatica di IGF-1. Questo ormone stimola la risposta del follicolo all'LH. Esiste una correlazione tra IGF-1 follicolare e quella plasmatica. Questo ormone stimola, inoltre, la proliferazione e la capacità steroidogena della teca e della granulosa. Un altro effetto noto e strettamente correlato alla produzione di latte è la correlazione positiva esistente tra GH e afflusso di sangue alla mammella. Un animale geneticamente selezionato per produrre latte avrà un maggior afflusso di sangue e quindi di nutrienti alla mammella. L'uso della somatotropina sintetica bST, autorizzata negli U.S.A. nella vacca da latte, con lo scopo di aumentare la produttività degli animali, agendo sulla persistenza della curva di lattazione, ha permesso di approfondire il meccanismo d'azione di questo ormone. In uno studio fatto da Barman nel 1987 vengono confrontate alcune situazioni metaboliche di vacche geneticamente superiori con quelle derivanti dall'uso del bST riscontrando interessanti analogie. Sia la bovina ad alto potenziale genetico (HMG) che quella tratta

ta con bST (bST-T) hanno un incremento di ingestione che purtroppo aumenta solo dopo alcune settimane dal picco di lattazione, quindi come nelle vacche di basso potenziale genetico. Sia nelle bovine HMG che in quelle bST-T si osserva un ricorso più massiccio alle riserve corporee di grassi per garantire un'adeguata copertura energetica all'incremento produttivo del *post partum* o del periodo successivo alla somministrazione della bST. In ambedue le classi di bovine si osserva un aumento della quantità di tessuto secretorio mammario. Non è nota l'attività diretta dell'ormone sulle cellule dell'alveolo mammario. Sia negli animali HMG che in quelli bST-T è necessario un incremento delle capacità manageriali per garantire adeguate performance riproduttive. Da questo semplice confronto viene ulteriormente confermato come la superiorità genetica si traduce in un diverso assetto ormonale che tende a premiare il GH a scapito dell'insulina. La secrezione di GH può comunque essere influenzata da fattori metabolici e ormonali. Lo stress paradossalmente stimola la produzione di GH. L'ipoglicemia, il digiuno, una bassa concentrazione di NEFA, l'arginina e la leucina e il diabete stimolano la produzione di GH, così come alcuni ormoni quali il GNRH, gli estrogeni, il glucagone e bassi livelli di IGF-1. L'ipotiroidismo e un alto livello di glucocorticoidi ini-



biscono il GH, come anche l'obesità. Abbiamo visto come l'asse-ipotalamo ipofisario abbia la necessità di "conoscere" la disponibilità di nutrienti, sia direttamente che indirettamente, attraverso l'assetto ormonale. Abbiamo accennato all'inizio che la "decisione di riprodursi" deve essere presa disponendo di informazioni sulla situazione dei nutrienti a breve termine, ma anche sul medio-lungo periodo. Per questo e per altre motivazioni esiste un ormone secreto dal tessuto adiposo denominato leptina (figura 4). La sintesi di questo ormone è direttamente proporzionale alla quantità di riserve lipidiche presenti e più specificatamente alle dimensioni degli adipociti che costituiscono il tessuto adiposo. Più gli adipociti sono grandi, maggiore sarà la concentrazione ematica di leptina. La sintesi della leptina viene inibita da una minore disponibilità di nutrienti per il tessuto adiposo, dalla ipo-insulinemia, dalla presenza dei glucocorticoidi e da un'aumentata concentrazione di GH e catecolamine. La leptina dovrebbe, e il condizionale è d'obbligo, ridurre l'appetito, il catabolismo proteico e aumentare i depositi energetici. Nell'ambito della fisiologia comparata un soggetto umano obeso dovrebbe veder ridurre sen-

sibilmente il proprio appetito e quindi non ingrassare più del dovuto. Esistono dei meccanismi complessi e alcuni non ben noti e non ben regolati da una evoluzione naturale che forse non aveva mai dovuto affrontare una situazione di illimitata disponibilità di cibo nel tempo e nella quantità. Anche in questo caso il "baco" evolutivo potrebbe chiamarsi leptino-resistenza, ossia quella condizione patologica derivante da una continua e incessante stimolazione dei recettori leptinici dei tessuti al punto di renderli resistenti allo stimolo stesso. Stessa condizione che abbiamo prima descritto per l'insulino-resistenza. Una bovina da latte ha continua disponibilità di cibo di alta concentrazione energetica e proteica, cosa che in natura si può verificare in alcune stagioni dell'anno e comunque per periodi molto limitati. La leptina, a causa dei numerosi recettori presenti sui tessuti su gli organi coinvolti nell'attività riproduttiva può avere un ruolo nella fertilità. Troviamo recettori a livello ovarico, ipofisario, e soprattutto a livello ipotalamico nella sezione caudale dell'encefalo dove troviamo i recettori dell'insulina e dove la leptina esercita la stessa funzione. Il GH inibisce l'azione di stimolo dei glucocorticoidi e del-

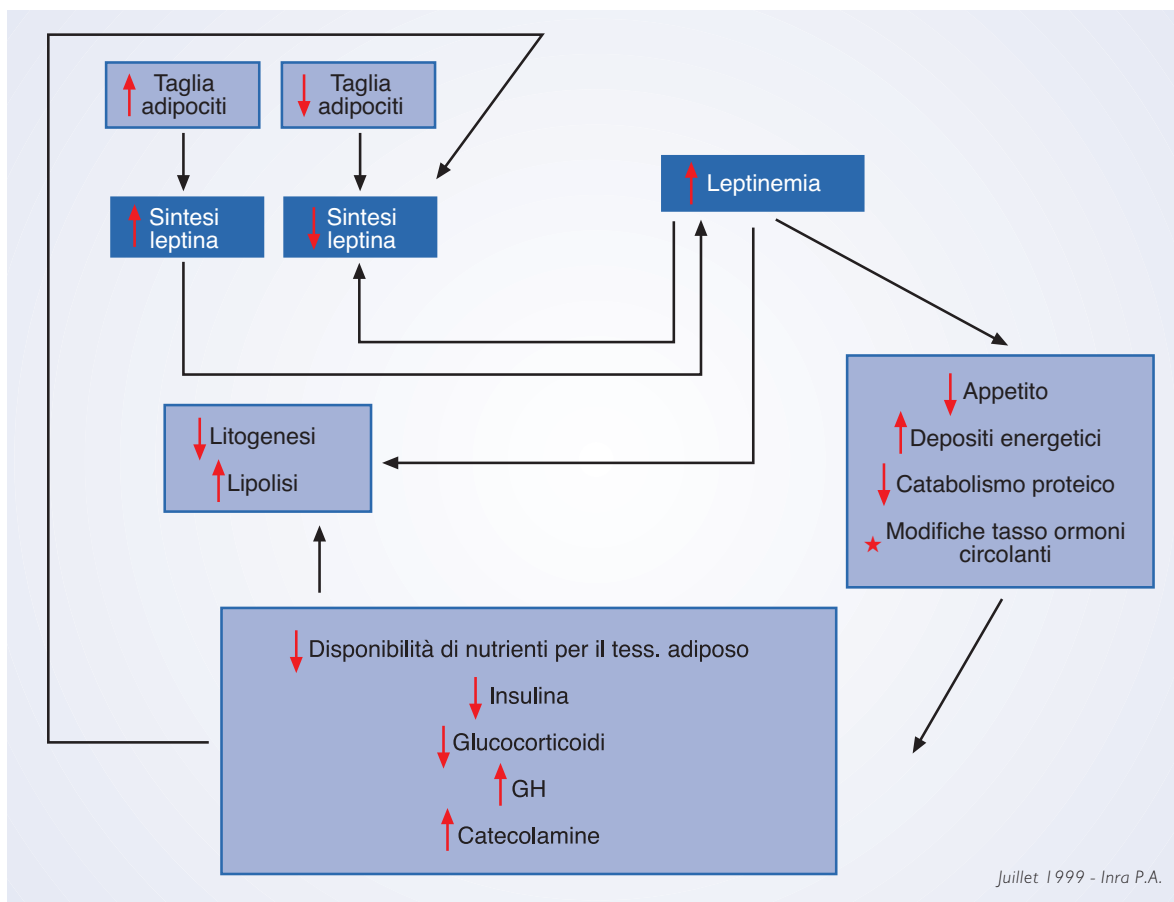


Figura 4.

l'insulina nella secrezione di leptina mentre l'IGF-1 avrebbe un feedback positivo con questo ormone. L'insulina stimola direttamente la produzione di leptina. Il complesso insulina-leptina è in grado, pertanto, di fornire al sistema nervoso centrale un quadro sulla situazione nutrizionale di breve e medio periodo, che, unitamente alle informazioni derivanti dal fotoperiodo possono dare il "consenso" o meno alla bovina di riprodursi. La selezione genetica artificiale, cioè guidata dall'uomo, ha dato un vantaggio riproduttivo a quegli animali la cui produzione di latte, grasso e proteine fosse superiore alla media della popolazione. Per far questo, ossia per garantire un maggior apporto di nutrienti alla mammella e dare ad essa sempre più priorità rispetto alle altre funzioni metaboliche, si è dovuto incessantemente modificare l'assetto ormonale e metabolico degli animali, molto spesso inconsapevolmente.

## CONCLUSIONI

La selezione, in sostanza, agisce premiando le caratteristiche o meglio l'attitudine materna delle bovine. L'attività riproduttiva, ossia l'instaurarsi di una nuova gravidanza, non ha priorità metaboliche o meglio ne ha di più in quei paesi dove negli indici genetici sono stati aggiunti caratteri funzionali come la fertilità. Ad aggravare la situazione è la necessità assoluta che la nuova gravidanza si instauri quando

la bovina è ancora in deficit energetico e proteico ossia nel primo terzo della lattazione, per avere nell'allevamento quel regolare alternarsi di parti e asciugamenti, funzionale a tenere entro 160 i giorni medi lattazione dell'allevamento. Per ottenere questo straordinario incremento della produttività della frisona si è dovuto consapevolmente o inconsapevolmente riassetare l'equilibrio ormonale e conseguentemente metabolico. Sembrerebbe ormai chiaro che l'animale di alto potenziale genetico abbia una maggiore concentrazione di GH e dei suoi recettori rispetto ad animali di minor potenziale. Conseguentemente a questo, e forse mascherato dalla sua scarsa influenza sulla mammella, si è ridotta la concentrazione ematica di insulina creando negli animali un quadro metabolico, molto evidente all'inizio lattazione, riconducibile al diabete tipo-1. Animali cioè che dimagriscono molto velocemente nelle prime fasi di lattazione per poi ingrassare altrettanto rapidamente alla fine di essa specialmente se non gravidi. Si tratta di vacche con un livello tendenzialmente più elevato di NEFA e BHBA nel sangue di quelle di basso livello genetico. Probabilmente ad aggravare questo quadro derivante da un'azione su un assetto ormonale modificato, potrebbe essere l'instaurarsi o la più facile predisposizione all'insulino e leptino-resistenza, patologie derivanti dalla mancanza di un'adeguata protezione evolutiva, in quanto di difficile realizzazione quando la selezione era solo naturale.