



## DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

# Le molteplici funzioni del tessuto adiposo

La selezione genetica, nel perseguire l'obiettivo di una sempre maggiore produzione di caseina, latte e grasso, modifica profondamente l'assetto ormonale e metabolico delle bovine, e in particolare della Frisone. Sappiamo che ad essere "premiato" dalla selezione è essenzialmente l'ormone somatotropo mentre ad essere penalizzata è l'insulina. Questo è l'assetto ormonale inevitabile per la genetica quantitativa, per avere il massimo afflusso di sangue e nutrienti, come il glucosio e gli acidi grassi, alla mammella. Il dilemma dei genetisti, dei fisiologi, dei nutrizionisti e dei veterinari è come far conciliare produzione e longevità funzionale, binomio vincente per ottenere la massima redditività derivante dall'allevamento delle vacche da latte. Con il rapido affacciarsi della genetica molecolare, dai più chiamata genomica, la conoscenza profonda della fisiologia delle bovine diventa strategica per la messa a punto delle migliori tattiche selettive e di allevamento.

È noto che le bovine di alto potenziale genetico (HMG), grazie al loro assetto ormonale e metabolico, hanno una grande abilità di ricorrere alle riserve corporee di nutrienti come gli acidi grassi, gli aminoacidi e gli zuccheri semplici. Questa "abilità" deriva anche dalla capacità di ricorrere a regolazioni "omeoressiche" particolari del metabolismo, specialmente nelle primissime settimane di lattazione. Il più grande problema tecnico da risolvere per le bovine HMG è quello di conciliare l'inevitabile bilancio energetico e proteico negativo delle prime settimane dopo il parto con una rapida ripresa dell'attività ovarica e quindi della fertilità. Un allungamento dell'intervallo parto-concepimento vanifica buona parte

dell'investimento in genetica e riduce la vita produttiva di una bovina.

I soggetti HMG nelle prime settimane di lattazione ricorrono disinvoltamente alle riserve di acidi grassi del tessuto adiposo mostrando dimagrimenti più o meno evidenti. L'accumularsi di nuove conoscenze ha svelato funzioni del tessuto adiposo molto più complesse della sola capacità di stoccaggio degli acidi grassi. Visto l'abbondante ricorso che le bovine fanno a questo tessuto è doveroso capire se da una migliore conoscenza della sua fisiologia possano derivare informazioni importanti per gestire al meglio le bovine da latte.

È doveroso premettere che molte delle informazioni disponibili non sono specifiche dei ruminanti ma provenienti da ricerche sull'uomo e sui topi ed i ratti da laboratorio. Di tessuto adiposo ce ne sono due tipi nei mammiferi: uno bianco e uno bruno. Le bovine HMG, ad inizio lattazione, esibiscono una maggiore lipolisi per una più intensa risposta agli stimoli -adrenergici e una maggiore attività ormonale della lipasi ormone-sensibile

(LIPE). Quest'ultimo ormone idrolizza i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi poi intercettati da organi come il fegato per la produzione di energia. Sono stati individuati ben cinque geni coinvolti nella lipolisi. Con la "trascrittomica", ossia la scienza che studia come avviene la trascrizione dei geni e quali sono i fattori che la modulano, si è visto come la dinamica lipolisi/lipogenesi varia nel corso del ciclo produttivo della bovina. Sicuramente è l'insulina l'ormone più importante per stimolare o inibire il ricorso alle riserve lipidiche quando la domanda d'energia non può essere soddisfatta dal glucosio prodotto nel fegato e dagli altri nutrienti coinvolti nel ciclo di Krebs. Che il tessuto adiposo avesse un ruolo ben più complesso dall'essere un semplice deposito di trigliceridi lo si era visto dai gravi problemi sanitari che l'obesità infligge alle vacche da latte. Le bovine HMG sono tanto abili nel dimagrire durante il picco di lattazione quanto d'ingrassare quando ci si allontana dal parto e soprattutto quando hanno una nuova gravidanza. Negli allevamenti dove la fertilità è insoddisfacente o l'alimentazione delle



bovine distanti dal parto è eccessiva, è facile trovare bovine obese ed è probabile notare un aumento delle malattie metaboliche, un ulteriore peggioramento della fertilità e una bassa longevità produttiva.

È noto che l'obesità, durante le ultime settimane di gestazione ed al parto, aumenta il rischio di chetosi metabolica e di tutte le patologie ad essa correlata. Tale evenienza non era però sufficiente a spiegare completamente gli effetti negativi dell'obesità nella bovina. Il tessuto adiposo, oltre ad essere il luogo dello stoccaggio dei grassi, ha un ruolo ormonale molto importante, sia endocrino che paracrino, che autocrino. Inoltre esprime alcune proteine a funzione immunitaria, citochine ed agenti infiammatori e anti-infiammatori. La maggiore conoscenza del legame esistente tra obesità umana e insulino-resistenza ha evidenziato proprio come le citochine, che si liberano durante gli intensi dimagrimenti, possono essere sia causa che fattore aggravante del diabete tipo-2. Nella bovina da latte si ritiene che l'insulino-resistenza del periparto sia una regolazione omeostatica funzionale a dare alla mammella la maggiore disponibilità possibile di nutrienti. Sappiamo che durante questa dismetabolia i recettori dell'insulina, ubicati in maniera variabile su moltissimi tessuti dell'organismo, sono meno sensibile all'azione di questo ormone nell'assorbire il glucosio. La mammella sembra essere dotata di un numero esiguo di questi recettori per cui la produzione di latte trae molto giovamento dalla iperglicemia e dalla iperlipidemia indotta dall'insulino-resistenza. Questo ovviamente non può dirsi per il sistema immunitario e ne tantomeno per l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaie.

Durante il dimagrimento vengono liberate dal tessuto adiposo citochine come il TNF- $\alpha$  e l'IL-6 che esercitano anche un imponente effetto di stimolo su l'insulino-resistenza funzionale a garantire la massima disponibilità di nutrienti al sistema immunitario cellulo-mediato. Si è osservato che una riduzione delle cellule adipose, ossia bovine con un mino-

re stato nutritivo al parto, comporta una minore possibilità di produrre citochine pro-infiammatorie e quindi una minore insulino-resistenza e minore produzione di proteine della fase acuta del fegato. Una bovina magra nel periparto, a parità di stimolazione da parte delle endotossine (LPS), produrrà meno citochine e meno proteine della fase acuta. Questo è molto importante perché in questa fase sia dall'utero che dal ruminante possono riversarsi in circolo molte endotossine derivanti dalla morte dei batteri gram-negativi presenti in questi due organi.

Durante una gravidanza si possono stoccare nel tessuto adiposo grandi quantità di progesterone ed essere rilasciato nel sangue durante gli episodi di dimagrimento come quello delle prime settimane di lattazione. Questa condizione sappiamo impedisce l'ovulazione e può portare allo sviluppo di cisti follicolari per alterazione nella secrezione di GnRH e conseguentemente di LH. Il tessuto adiposo può contenere, in proporzione al peso, durante il meta-estro, 10 volte più progesterone del sangue. Oltre a questi aspetti il tessuto adiposo può essere considerato un vero e proprio sistema endocrino ossia in grado di produrre ormoni che hanno recettori su organi e tessuti diversi. Gli adipociti, ossia le cellule del tessuto adiposo, sono coinvolti nell'angiogenesi, nell'adipogenesi, nella formazione e dissoluzione delle matrici extra-cellulari, nel metabolismo degli estrogeni, nelle risposte immunitarie e nell'emopoiesi.

Gli ormoni prodotti dal tessuto adiposo vengono in genere classificati come adipochine. In questo gruppo troviamo la leptina, l'adiponectina, la chemerina, la resistina, la visfatin, l'RBP4, etc. Ad onore del vero nel gruppo delle adipochine vengono incluse le citochine come il TNF- $\alpha$  e l'IL-6 per la loro azione endocrina e paracrina. Alcuni ricercatori concludono questa "diatriba" dicendo che le adipochine sono ormoni adiposi dotati di grande somiglianza con le citochine. Tra queste la più importante è senza dubbio la leptina. Essa ha un ruolo rilevante nel metabolismo energetico rappresentando

il segnale metabolico di "energia sufficiente". Controlla la crescita del tessuto adiposo attraverso il sistema nervoso centrale agendo sul centro ipotalamico della sazietà. La leptina ha comunque recettori nel fegato, nei muscoli, nel cuore, nei reni e nel pancreas. La leptina informa il centro ipotalamico che gestisce l'ingestione sulla massa adiposa. Se il meccanismo dovesse funzionare sempre e comunque non esisterebbe l'obesità per la teorica proporzionalità tra produzione di leptina ed ingestione d'energia. Come probabile "baco evolutivo", ossia di una selezione naturale che non aveva previsto una disponibilità di cibo illimitata nel tempo e nella quantità, esiste la leptino-resistenza. Questa patologia, scatenata dall'uomo dall'eccessivo consumo di grassi, è associata con disfunzioni degli adipociti presenti anche in tessuti non adiposi. Interessante è notare che esiste mRNA per la leptina anche sulle ovaie, sull'intestino e sul fegato. La leptina, inoltre, stimola la deplezione dei grassi dagli adipociti, ematopoiesi, l'angiogenesi e le risposte immunitarie. Molto interessante è anche l'adiponectina. La sua concentrazione ematica è inversamente proporzionale all'insulino-resistenza. Possiede molti recettori sulle cellule epatiche stimolando l'ossidazione degli acidi grassi incrementando la sensibilità dei recettori all'insulina. Diminuisce nell'obesità e nel diabete. L'adiponectina è un importante indicatore, e pertanto un potenziale biomarker, del metabolismo del glucosio.

Conclusioni. Lo studio del tessuto adiposo e delle sue molteplici funzioni può aiutare a chiarire ulteriormente il legame esistente tra obesità e malattie metaboliche. Inoltre l'esatta conoscenza degli effetti sul metabolismo e l'esatta ubicazione e quantità dei recettori degli ormoni ad attività endocrina, paracrina ed autocrina e delle citochine può aiutare molto la selezione genomica della bovina. Un ulteriore impegno della ricerca genomica potrebbe individuare soggetti con assetti ormonali ed enzimatici più favorevoli nel coniugare produttività e longevità soprattutto per quanto riguarda sia la fertilità che le malattie metaboliche. ■