



## DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

# Quando il fegato rallenta

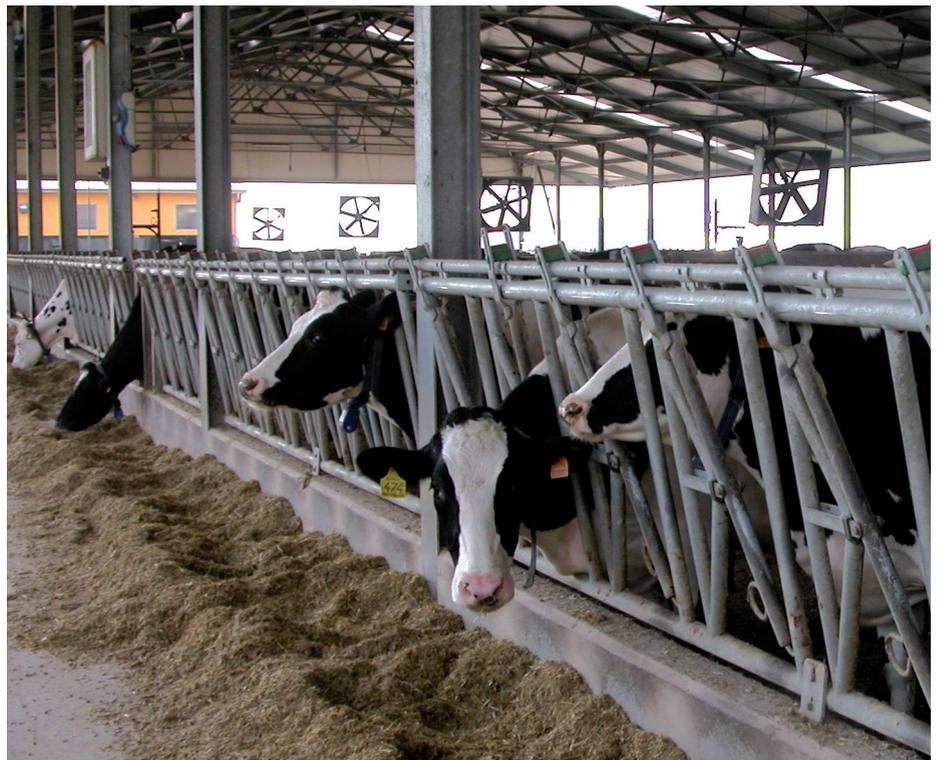
L'organo più sollecitato della vacca da latte è indubbiamente il fegato e la lipidosi epatica (Fatty liver) è considerata la malattia metabolica a più alta incidenza. Per la peculiare fisiologia dei ruminanti, la presenza del rumine, la vita relativamente breve e un comportamento alimentare che, se non ingannato, evita l'ingestione di alimenti alterati o tossici, altre patologie epatiche sono veramente di difficile riscontro. La diagnosi generica d'intossicazione spesso è fuorviante per terapia e prognosi. Il bilancio energetico negativo della fase di transizione, quindi prima e dopo il parto, causa un rilascio di acidi grassi non esterificati (NEFA) dal tessuto adiposo utilizzabili dal fegato per produrre quell'energia necessaria già nella fase finale della gestazione, per sostenere la produzione di colostro e il picco di produzione, oltre i già elevati fabbisogni di mantenimento. Questa intensa lipomobilizzazione è indotta principalmente da un calo d'insulina, bassa negli animali di alto potenziale genetico (HMG) per la sottrazione di glucosio da parte della mammella per la produzione del latte. Patologie occasionali di varia natura nel corso della lattazione possono, a causa di un rallentamento dell'ingestione, causare più o meno transitori dimagrimenti che inevitabilmente inducono accumulo di trigliceridi (TAG) a livello epatico.

La lipidosi epatica s'instaura quando viene saturata la capacità delle cellule epatiche di ossidare completamente gli acidi grassi nel ciclo di Krebs, a causa di un'insufficiente disponibilità di ossalacetato o per impossibilità di far entrare tutti questi acidi grassi nel mitocondrio. Questi acidi grassi in eccesso nella cellula epatica, in presenza di glicerolo, vengono nuovamente esterificati in trigliceridi. Se, come vedremo, in seguito, il meccanismo di esportazione dei trigliceridi dal fegato, a causa di alcuni fattori limitanti, non è in grado di esportare questi trigliceridi in eccesso, s'instaureranno

vari gradi di lipidosi epatica. Pertanto le bovine potranno contrarre questa malattia metabolica per eccessiva mobilizzazione di acidi grassi (dimagrimento), per una carenza relativa dell'enzima acil-carnitina trasferasi, per carenza relativa di acido ossalacetico o per insufficiente esportazione di trigliceridi dal fegato. I trigliceridi possono essere esportati, dal fegato, con un meccanismo molto complesso, attraverso delle lipoproteine chiamate VLDL, costituite soprattutto da apolipoproteine. I TAG esportati dal fegato essenzialmente nelle VLDL possono essere utilizzati dalla ghiandola mammaria per la sintesi del grasso del latte. La lipidosi si stima abbia un'alta incidenza nella vacca da latte. Secondo Jorritsma addirittura del 50%, anche se è molto difficile una diagnosi di certezza, perché l'unico strumento disponibile di altissima affidabilità resta la biopsia epatica. Il fegato normale contiene sul totale meno dell'1% di TAG per arrivare

fino al 5% nelle forme lievi, al 10% nelle forme di media gravità e oltre il 10% nelle forme gravi.

La prevenzione ed il trattamento di una lipidosi epatica è di per sé molto costosa anche se le perdite in termini di produttività degli animali, di fertilità e longevità possono essere molto elevate. Nell'allevamento degli animali da reddito, a differenza di quanto avviene in quelli d'affezione e nella medicina umana, qualsiasi intervento terapeutico e/o profilattico deve essere inquadrato in un corretto rapporto costi/beneficio. Secondo Guard (1994) un caso di lipidosi epatica costa 145 dollari. Al di là di questa quantificazione è necessario comprendere come la lipidosi epatica impatti su alcune funzioni metaboliche importanti che sovrintendono la salute, la produzione e la fertilità della vacca da latte, per decidere se e di quale entità debbano essere trattamenti e pre-



▼ La prevenzione e la terapia della lipidosi è molto impegnativa e spesso di difficile realizzazione perché comporta investimenti nelle strutture, nelle tecniche d'alimentazione, negli alimenti e nei principi attivi.

venzione. Dalle alterazioni di alcune funzioni epatiche e dall'alterazione di alcuni metaboliti è facile risalire ai danni che una scarsa funzionalità del fegato può avere sull'organismo e dare un valore alla prevenzione ed alla terapia. Le infiltrazioni patologiche di TAG nella cellula epatica provocano delle alterazioni nella sua funzionalità in proporzione della quantità accumulata. C'è comunque da dire che quando a causa del NEBAL post-partum o durante patologie occasionali, che alterano la capacità d'ingestione, si liberano nel sangue grandi quantitativi di NEFA che invadono anche le cellule di altri organi e non solo del fegato. Possiamo trovare eccessive quantità di lipidi accumulati nelle ghiandole surrenali, nei reni, nel cuore, nei muscoli e nelle cellule pancreatiche come le isole di Langerhans, dove viene prodotta l'insulina. Nel fegato possiamo trovare cisti di grasso, aumento di volume degli epatociti, danni da compressione dei mitocondri e del nucleo. Nel plasma si riscontreranno un aumento di enzimi epatici e costituenti biliari. Come enzimi l'aumento più significativo c'è a carico della glutammato-deidrogenasi (GD) ma anche della  $\gamma$ GT, GOT-AST e in misura meno evidente degli altri. Per difficoltà meccaniche legate allo smaltimento della bile aumenterà la concentrazione ematica di bilirubina, acidi biliari e acido colico. Molto importante per il legame con lo stress ossidativo è la riduzione dell'alfa-tocoferolo circolante in un momento in cui le cellule epatiche e non solo, aumentano il rischio di stress ossidativo. Nella lipidosi epatica si riscontra una significativa riduzione nell'epatocita di precursori energetici come i citrati ed il glicogeno ed un incremento di NEFA, BHBA e acetoacetato. La riduzione delle apoproteine B, della protein-chinasi C e della carnitina palmitoil-tranferasi determina un'ulteriore riduzione della beta ossidazione e della chetogenesi. Nella vacca con lipidosi, anche di lieve entità, si ha una marcata riduzione della sintesi degli esteri del colesterolo, importanti precursori della sintesi degli ormoni steroidei come gli estrogeni ed il progesterone.

Un epatocita alterato dalla lipidosi eserciterà una ridotta gluconeogenesi, di clearance dell'insulina e delle endossine. Una riduzione della gluconeogenesi, ossia la possibilità di sintetizzare glucosio dagli AGV rumina-

li e dalle proteine, aggraverà ulteriormente la situazione in un momento in cui i fabbisogni di glucosio sono molto elevati.

Tra lipidosi epatica e NEBAL esiste una stretta reciprocità. Il NEBAL causa la lipidosi e la lipidosi aggrava il NEBAL, in un circolo vizioso. La riduzione anche marcata della sintesi dell'urea comporta un innalzamento pericoloso dell'ammoniaca. Tipico è il riscontro di concentrazioni "incoerenti" di urea nel sangue o nel latte e la razione alimentare e lo stadio fisiologico della bovina. Un'alterazione nel meccanismo di sintesi dell'urea comporta pericolosi innalzamenti di ammoniaca di derivazione ruminale o dal metabolismo degli aminoacidi. Per questa ragione la determinazione dell'azoto ureico e dell'urea ematica individuale è entrata nella diagnostica di funzionalità epatica della bovina. Infiltrazioni adipose del pancreas hanno ripercussioni negative sulla sintesi dell'insulina e del glucagone. Molto grave è la riduzione della sintesi epatica di IGF-1 ormone secreto dal fegato sotto la stimolazione del GH e dell'insulina. Tale ormone è un importante fattore di crescita follicolare essendo presenti recettori sulle cellule della granulosa. L'IGF-1 amplifica la risposta dei recettori follicolari all'LH e stimola la capacità di produrre gli estrogeni ed il progesterone da parte delle cellule della granulosa follicolare. Una bovina con lipidosi epatica vede aumentare l'interparto, la prima ovulazione, il tasso di gravidanza e soprattutto la ripresa dell'attività ovarica dopo il parto. Pertanto la riduzione delle performance riproduttive è legata a un'alterazione della sintesi e del metabolismo dei principali ormoni sessuali, a una ridotta disponibilità energetica per l'alterazione della gluconeogenesi e all'inefficiente meccanismo di detossificazione epatica dell'ammoniaca e delle altre tossine. Molto importante è l'effetto negativo che la lipidosi epatica ha con l'efficienza del sistema immunitario. È stato evidenziato ormai da numerose ricerche come questa patologia sia in grado di condizionare l'insorgenza, la durata e l'esito di molte malattie a sfondo infettivo come ad esempio la mastite e le metrite.

Molti aspetti delle risposte immunitarie ven-

gono soppressi durante la lipidosi epatica anche di lieve entità. Riducendosi la citotossicità, per una minore produzione di molecole ossigeno reattive, viene alterata la capacità e l'efficacia della fagocitosi da parte dei macrofagi e dei neutrofilii, elementi cellulari fondamentali dell'immunità innata (cellulo-mediata) della vacca da latte. Si è descritta anche una riduzione della produzione delle immunoglobuline e di interferon da parte dei leucociti e della loro presenza. Nella lipidosi epatica è alterata la capacità della cellula epatica di sintetizzare e degradare le proteine della fase acuta. È stato dimostrato sperimentalmente che sia i NEFA che il BHBA possono ridurre le risposte immunitarie e come l'IGF-1 possa, se adeguatamente prodotto, stimolare l'attività dei neutrofilii. Di converso è stato comunque dimostrato come un accumulo di proteine della fase acuta possa esacerbare o addirittura causare la lipidosi epatica per l'effetto che hanno sulle apolipoproteine.

In conclusione: la prevenzione e la terapia della lipidosi è molto impegnativa e spesso di difficile realizzazione perché comporta investimenti nelle strutture, nelle tecniche d'alimentazione, negli alimenti e nei principi attivi. L'affinamento della capacità diagnostica e la conoscenza dei danni diretti ed indiretti che la lipidosi epatica ha sull'allevamento della vacca da latte permette agli zootecnici, agli allevatori ed ai veterinari di programmare i giusti investimenti. È necessario inoltre conoscere bene i principi attivi e soprattutto i dosaggi necessari e per un'adeguata terapia e profilassi. Qualora si scelga di agire, ad integrazione della messa a punto di tecniche alimentari e di allevamento più idonee, con additivi o più genericamente con principi attivi è importante non dimenticare che a monte di una vacca da latte esiste un ruminante che spesso "distrugge" molti di questi principi attivi se non adeguatamente protetti e che la bovina ha un peso corporeo sicuramente superiore a molti monogastrici. I numerosi fallimenti terapeutici e profilattici che spesso si osservano, possono essere legati esclusivamente a errori di dosaggio o per l'uso di principi attivi non idonei o non adeguatamente protetti dalle fermentazioni ruminali. ■