

Modalità operative

Chi sono i destinatari del corso FAD?

Il corso, accreditato presso la Conferenza Nazionale per la Formazione Continua, è rivolto alla categoria dei medici veterinari.

È importante essere abbonati a *SUMMA Animali da reddito* per accedere al corso FAD?

No, ma per gli abbonati a *SUMMA Animali da compagnia* sono previste condizioni riservate e particolarmente vantaggiose.

Come si svolge il corso?

Il corso è composto da 9 dossier (materiale formativo) pubblicati in successione su *SUMMA Animali da reddito* a partire da gennaio/febbraio 2016 (SUMMA n. 1) e fino a dicembre 2016 (SUMMA n. 10). Soltanto il numero monotematico in uscita a maggio 2016 (SUMMA n. 4) NON conterrà alcun dossier riferito al corso FAD.

Come si ottengono i crediti ECM?

Per ottenere i crediti ECM è necessario seguire questi semplici passaggi:

Letture dei Dossier

I dossier pubblicati in successione sui numeri di *SUMMA Animali da reddito* durante l'anno 2016 rappresentano il materiale formativo e di studio. Si presentano come articoli scientifici, contraddistinti sulla pagina da uno specifico richiamo al corso FAD. Sono consultabili anche in formato digitale, accedendo alla versione on line del periodico su www.pointvet.it.

Registrazione/Login su www.pviformazione.it

L'utente deve attivare un account all'indirizzo <http://fad.pviformazione.it/accedi>. L'operazione è gratuita e senza obbligo di acquisto. Naturalmente chi avesse già un account su questa piattaforma NON deve crearne uno nuovo, ma può utilizzare quello esistente.

Acquisto del questionario

Gli abbonati a *SUMMA Animali da reddito* possono acquistare

dall'account personale il SOLO questionario di valutazione dell'apprendimento al prezzo riservato di **€ 48,00 (IVA inclusa)**.

Attestato ECM

Superato il questionario di valutazione dell'apprendimento e compilato il questionario di valutazione della qualità percepita, è possibile dal proprio account effettuare il download dell'attestato con i crediti ECM. I crediti saranno attribuiti all'anno 2016.

Come è composto il questionario?

Il questionario verte sui temi trattati dai singoli dossier pubblicati su *SUMMA Animali da reddito* ed è disponibile soltanto on line. Si compone di 9 test in successione, attivati in contemporanea con l'uscita del dossier a cui si riferiscono. L'ultimo test pubblicato sarà pertanto quello riferito al dossier di *SUMMA Animali da reddito* n. 10, dicembre 2016.

Ogni test presenta una serie di domande a risposta quadrupla e scelta singola. Per superare il singolo test è necessario rispondere correttamente almeno all'80% delle domande.

Per informazioni dettagliate sul funzionamento dei test, si rimanda alle modalità operative FAD sul sito www.pviformazione.it.

Il questionario di valutazione dell'apprendimento si considera concluso una volta superati tutti e 9 i singoli test. Per accedere al download dell'attestato ECM sarà sufficiente a questo punto compilare il form di valutazione della qualità percepita.

Quando termina il corso?

La validità del corso abbinato a *SUMMA Animali da reddito* termina in data 31 dicembre 2016. Dopo la scadenza NON sarà più possibile ottenere i relativi crediti ECM.

PATOLOGIE DELLA VACCA DA LATTE

Chetosi metabolica

Alessandro Fantini

Dairy Production Medicine Specialist, Anguillara Sabazia (RM)

RIASSUNTO

La chetosi, a decorso sia clinico sia subclinico, è la malattia metabolica a più alta prevalenza nella vacca da latte, poiché intimamente legata al bilancio energetico e proteico negativo di fine gravidanza e inizio lattazione. Tale condizione può definirsi parafisiologica, in quanto inevitabile, ma modulabile attraverso la gestione e la nutrizione. La chetosi, soprattutto nella sua forma subclinica, è difficilmente diagnosticabile e, quindi, richiede l'adozione di routine della diagnostica strumentale sia da latte sia dal sangue per la quantificazione del BHBA. Una diagnosi precoce della chetosi subclinica permette di adottare terapie semplici e a basso costo. Il monitoraggio costante dell'entità dell'ampiezza del bilancio energetico e proteico negativo attraverso la valutazione del BCS o dei molti biomarkers oggi disponibili consente anche di mettere in atto tutte le azioni preventive necessarie.

Parole chiave: chetosi, chetosi subclinica, bilancio energetico, bilancio proteico, diagnosi, BCS, biomarkers.

SUMMARY

Metabolic ketosis

Ketosis, both clinical and subclinical, is a metabolic disease with the highest prevalence in dairy cows, as it is intimately linked to negative energy and protein balance at the end of pregnancy and early lactation. This condition can be defined as parafysiological, because it is inevitable, but modulated through management and nutrition. Ketosis, especially in its subclinical form, is difficult to diagnose and, therefore, it requires an instrumental routine diagnosis, both from milk and blood, in order to quantify BHBA. Early detection of subclinical ketosis means adopting simple, low-cost therapies. The constant monitoring of the magnitude of energy and protein negative balance through the evaluation of the BCS or of the several biomarkers available, also allows to put in place the necessary preventive actions.

Keywords: ketosis, subclinical ketosis, energy balance, protein balance, diagnosis, BCS, biomarkers.

Produrre latte è un'attività metabolica piuttosto intensa. Basti pensare che i fabbisogni energetici di una bovina al picco produttivo raggiungono e mantengono, per diverso tempo, quattro volte i fabbisogni di mantenimento, livello difficilmente raggiungibile da atleti che esercitano discipline sportive estreme, come la maratona. L'enorme necessità di glucosio per produrre il latte è supportata in gran parte dalla gluconeogenesi epatica e meno dall'assorbimento intestinale di glucosio, come avviene nei monogastrici. Alterazioni del delicato meccanismo biochimico della produzione di energia comportano un'eccessiva produzione epatica di corpi chetonici, responsabili della sintomatologia della chetosi.

Come la bovina da latte produce energia

Per non ingenerare confusioni, è bene precisare cosa si intende per energia. Quando si realizza una dieta per bovine da latte in lattazione, soprattutto nella prima fase, si cerca di combinare gli alimenti disponibili per raggiungere la massima concentrazione energetica della razione, compatibilmente con la necessità di garantire un adeguato apporto di proteine, di minerali e di quella fibra che garantisce, per la sua ruminabilità, un pH ruminale stabilimento al di sopra del 5,8. Quest'ultima condizione è propedeutica per evitare i rischi dell'acidosi ruminale e, quindi, per salvaguardare la capacità di ingestione della bovina e la sua salute. Per energia della razione si intende quella "netta", ossia l'energia disponibile, innanzitutto, per la crescita della biomassa ruminale e, in secondo luogo, derivante dalla quota di alimenti energetici, come gli amidi e i grassi assorbiti a livello intestinale. Molti sono stati i sistemi di stima della concentrazione energetica degli alimenti e, quindi, delle diete. Si è passati dalle unità foraggiere latte al TDN (*Total Digestible Nutrients*), per arrivare ad oggi, con l'adozione universale dell'ENL (Energia Netta Latte). La serie di equazioni che portano ad esprimere questo valore tengono conto essenzialmente, in negativo, della concentrazione di fibra indigeribile, come l'ADF (*Acid Detergent Fibre*), e

in positivo, della quota di grassi e carboidrati non strutturali, come gli amidi, e le proteine. Quella che invece è l'energia biochimica, ossia la quantità di ATP prodotta dalle cellule a partire da molecole energetiche, alle conoscenze attuali, è impossibile da stimare. Pertanto, tra l'energia di una dieta e l'energia biochimica prodotta dalle cellule esiste sicuramente una correlazione positiva, ma che con l'evoluzione genetica della capacità produttiva delle bovine è sempre meno predittiva.

È nell'esperienza empirica dei nutrizionisti osservare che diete apparentemente a media concentrazione energetica danno risultati fenotipici, come lo *status* delle riserve corporee di grasso e la produzione di latte, migliori rispetto a diete ad altissima concentrazione di energia netta latte.

Con il livello genetico ormai raggiunto dalla maggior parte delle bovine presenti in allevamento, seguire "alla lettera" la concentrazione energetica della razione può essere fuorviante nel momento in cui si cerca di fornire alla bovina la massima quantità di precursori per la sintesi di ATP. La comprensione esatta dei meccanismi biochimici che presiedono la produzione di energia chimica fornisce gli strumenti pratici per incrementare al massimo la sua produzione, attraverso una più accurata manipolazione della dieta. Nella bovina da latte, l'aumento *tout court* degli amidi e dei grassi della razione per aumentarne la concentrazione energetica ha spesso effetti collaterali nettamente superiori ai benefici che si intendevano apportare.

Le molecole che vengono coinvolte nella sintesi dell'ATP e, quindi, nella produzione di energia, sono molte. La più importante è sicuramente il glucosio; una sua molecola produce ben 38 molecole di ATP. Non meno importanti sono gli acidi grassi e alcuni aminoacidi. La β -ossidazione degli acidi grassi e la glicolisi del glucosio forniscono al ciclo di Krebs l'acetil-CoA, ossia il substrato primario per la produzione di energia. L'acetil-CoA tornerà a breve, nella parte dedicata alla sintesi epatica dei corpi chetonici.

La bovina in piena lattazione e non solo non ha un "buon rapporto" con il glucosio, in quanto cronicamente carente, a causa dell'*uptake* mam-

mario per la sintesi del lattosio. Si è visto come il glucosio sia il substrato principale per la sintesi dell'energia chimica. Nei ruminanti esso deriva principalmente da due fonti.

La prima e più importante è la gluconeogenesi epatica, a partire da precursori essenzialmente di derivazione ruminale. L'acido propionico prodotto nel rumine dalla fermentazione degli amidi può contribuire fino al 75% alla gluconeogenesi e, comunque, in quota variabile in funzione della distanza dal parto. Gli aminoacidi glucogenetici possono contribuire in misura variabile dal 10 al 30%, anch'essi in funzione della distanza dal parto. L'utilizzo maggiore è progressivo, fino al picco di lattazione.

Gli aminoacidi glucogenetici appartengono sia al gruppo di quelli essenziali, come la metionina, il triptofano, la treonina e la valina, sia a quelli non essenziali, come la glicina, l'acido glutammico, la prolina, la serina, l'acido aspartico, l'idrossiprolina, la cistina, l'alanina e l'istidina. In ogni caso, il più importante è l'alanina. Da 100 g di aminoacidi glucogenetici, l'organismo può ricavare 58 g di glucosio. Due sono le fonti di approvvigionamento di queste molecole. La prima e più importante è la proteina metabolizzabile, ossia il mix tra proteina microbica ruminale e proteina non degradata dal rumine, che giunge all'intestino e può ad esso fornire aminoacidi.

Altra fonte è quella delle proteine labili, ossia quegli aminoacidi utilizzabili e presenti essenzialmente nel tessuto muscolare. Secondo Komaragiri ed Erdman, la bovina metabolizza dal tessuto muscolare, da 2 settimane prima del parto a 5 settimane dopo, ben 21 kg di proteine muscolari. Le proteine labili rappresentano circa il 20% dell'azoto di una bovina e definisce la quantità totale di azoto che può essere rimosso e accumulato in base alle necessità. Questa importante riserva di aminoacidi glucogenetici si ricostruisce, in genere, durante l'asciutta, se la razione fornisce questa possibilità. Gli aminoacidi più importanti sono l'alanina e la glutamina. Esiste la possibilità di quantificare la perdita di tessuto muscolare e, quindi, di aminoacidi attraverso la misurazione ecografica del muscolo *longissimus dorsi* o il dosaggio ematico della 3-metil istidina.

Di pari importanza per la sintesi del glucosio è il lattato, che può contribuire a questa funzione per una quota media del 15%. Esso può essere anche di derivazione ruminale, ma è essenzialmente muscolare (ciclo di Cori).

Infine, anche il glicerolo liberato durante la lipolisi dagli acidi grassi può contribuire per una quota inferiore al 10% alla sintesi epatica di glucosio. Nei monogastrici, la quota di glucosio assorbita direttamente dall'intestino in seguito

all'attività delle amilasi pancreatiche rappresenta la via più importante di approvvigionamento di glucosio. Nella bovina da latte, si mette a disposizione attraverso la dieta una quota di amido resistente alle degradazioni ruminanti per questa funzione, anche se la capacità intestinale è piuttosto limitata.

Altro substrato importante utilizzato nel ciclo di Krebs sono gli aminoacidi, che possono intervenire a vari livelli.

Più finalizzato a comprendere l'eziologia della chetosi è capire bene il ruolo che hanno gli acidi grassi nella produzione di energia chimica nella bovina. Nelle bovina dopo il parto, ma può succedere anche prima, la domanda di energia cresce oltre la capacità della stessa di produrla. Il ricorso agli aminoacidi e al glucosio ha limiti fisiologici insuperabili. Il primo è legato alla capacità di ingestione, che limita la possibilità alla bovina di procurarsi dal cibo tutti i nutrienti necessari, e la seconda è che la mammella compete con il ciclo di Krebs per l'utilizzazione del glucosio, avendo una priorità metabolica assoluta, visto che le cellule dell'epitelio alveolare mammario sono prive di recettori dell'insulina.

È noto che la sintesi di lattosio dipende per il 70% dal glucosio ematico. In queste condizioni, l'abbassamento della glicemia stimola la secrezione di glucagone, corticosteroidi e catecolamine, che inducono il rilascio di lipidi dal tessuto adiposo. L'insulina, che è l'ormone più legato alla glicemia, è in grado non di stimolare la lipolisi conseguentemente al calo della glicemia, ma di limitarla quando si ripristina di nuovo il suo livello ematico fisiologico. Durante la lipolisi, non vengono rilasciati dal tessuto adiposo i trigliceridi, ma i loro singoli componenti, come il glicerolo e gli acidi grassi non esterificati (*Non-Esterified Fatty acid*, NEFA). Anche per queste due molecole esiste la competizione con la mammella, poiché una loro quota rilevante viene da essa captata per la sintesi del grasso del latte, unitamente ai butirrati di derivazione ruminale e agli acidi grassi presenti nella dieta e assorbiti dall'intestino. In ogni caso, i NEFA provenienti dal tessuto adiposo e, in quota minoritaria, quelli assorbiti dall'intestino arrivano al fegato per essere utilizzati per la sintesi dell'energia chimica.

Nel periparto, si assiste a una fisiologica riduzione della secrezione di insulina rispetto alla glicemia, tanto da poter assimilare questo *status* a un forma para-fisiologica di diabete tipo 1. Contestualmente, i tessuti grandi consumatori di glucosio diventano resistenti all'insulina (diabete tipo 2), proprio per aumentare la disponibilità di glucosio per la sintesi di lattosio e, quindi, di latte.

Il fegato della bovina da latte è in grado di rimuovere il 15-20% dei NEFA circolanti. Una volta penetrati nel citoplasma della cellula epatica, i NEFA possono seguire due vie metaboliche, anche contemporaneamente, e ciò dipende dall'equilibrio che si instaura tra due importanti enzimi: la carnitina palmitoil-transferasi 1 (*Carnitine Palmitoyltransferase 1*, CPT-1) e la glicerolo-3-fosfato aciltransferasi (*mitochondrial Glycerol-3-Phosphate Acyltransferase*, mGPAT). Per entrambi questi enzimi è stata dimostrata una maggiore attività durante il periparto.

Di importante ricaduta pratica è l'osservazione sperimentale che la sovranutrizione in asciutta riduce l'attività di questi due enzimi. In ogni caso, i NEFA, una volta captati dalla cellula epatica, possono essere esterificati nuovamente con il glicerolo in trigliceridi (*Triacylglycerol*, TAG) ad opera dell'mGPAT e accumularsi nella cellula epatica. Se la capacità di esportazione del fegato di questi TAG come VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) è inferiore alla loro sintesi *ex novo*, i TAG si accumuleranno patologicamente nel fegato, causando una lipidosi epatica (*fatty liver*).

Un'altra parte degli acidi grassi viene trasformata in NEFA acil-CoA e, per azione dell'enzima CPT-1, possono entrare nel mitocondrio e seguire la via della β -ossidazione, in modo da poter essere utilizzati nel circolo di Krebs per la produzione di ATP e, quindi, di energia chimica. Il processo di β -ossidazione degli acidi grassi prevede la trasformazione del NEFA acil-CoA in acetil-CoA, che rappresenta la molecola dalla quale inizia il ciclo di Krebs.

L'acetil-CoA proviene non solo dalla β -ossidazione degli acidi grassi ma anche dalla glicolisi, attraverso la formazione del piruvato, e dal catabolismo degli aminoacidi. L'acetil-CoA, condensandosi con l'ossalacetato, genera il citrato e il ciclo di Krebs può considerarsi avviato.

L'ossalacetato, a sua volta, deriva sia dall'L-malato sia da alcuni aminoacidi, quali acido aspartico e asparagina.

Tuttavia, quando la quantità di molecole di acetil-CoA è eccessiva o quando vi è una minore disponibilità di ossalacetato, due molecole di acetil-CoA si combinano tra di loro, con la conseguente sintesi del primo corpo chetonico, l'acetoacetato (AcAc). L'AcAc viene spontaneamente convertito in acetone e CO₂ oppure metabolizzato come β -idrossibutirrato (*b-Hydroxybutyrate* - BHB - o *b-Hydroxybutyric Acid* - BHBA). L'acetone è in buona parte espulso con l'urina ed è responsabile dell'odore fruttato dell'alito delle bovine in chetosi. Il BHBA e l'AcAc vengono utilizzati dal cuore e dal tessuto muscolare come fonte energetica.

Pertanto, l'accumulo patologico nel sangue di corpi chetonici può essere causato o da un'eccessiva presenza nel fegato di acetil-CoA, derivante da una grande afflusso di NEFA al fegato per il dimagrimento, o dalla carenza di intermedi del ciclo di Krebs, sottratti per la gluconeogenesi o per carenze dirette di ossalacetato.

Nella bovina da latte, una parte del BHBA ematico può originare dall'acido butirrico, derivante dalle fermentazioni ruminali. Di fondamentale importanza è ricordare che, durante il diabete (sia tipo 1 sia tipo 2) e per le ragioni prima esposte, aumenta la produzione epatica di corpi chetonici. Ed è già stato sottolineato che la bovina molto selezionata per la produzione di latte e grasso presenta un "assetto metabolico" riconducibile alle due forme di diabete nel periparto e nelle prime settimane di lattazione.

Definizione di chetosi

Da quanto esposto, la chetosi metabolica è un quadro clinico o subclinico derivante da un accumulo eccessivo di corpi chetonici nel sangue oltre i limiti fisiologici e, quindi, è conseguenza di un bilancio energetico e proteico negativo. Nel definire la chetosi si fa maggiormente riferimento al BHBA, poiché è il corpo chetonico più stabile, sintetizzato a partire dall'AcAc e non volatile come l'acetone.

La forma subclinica si instaura quando si verifica un aumento della circolazione del BHBA superiore a 1,2 mmol/l o 1.200 μ mol/l o 12,4 mg/dl, senza che la bovina evidenzia una sintomatologia apparente [16]. Per convertire le mmol/l in mg/dl bisogna moltiplicare il valore per 10,3. La forma clinica, invece, esibisce una sintomatologia specifica e si osserva quando la concentrazione ematica di BHBA è $\geq 3,0$ mmol/l [14].

Incidenza e prevalenza

La chetosi può decorrere in forma sia clinica sia subclinica e può potenzialmente colpire le bovine ogni qual volta si verifichi un bilancio energetico negativo; ciò può avvenire nel corso di tutte le patologie che comportano una riduzione dell'ingestione.

La forma subclinica (*Subclinical Ketosis*, SCK), rispetto a quella clinica (*Clinical Ketosis*, CK), ha sicuramente una prevalenza e un'incidenza più elevata, laddove per incidenza si intende la misurazione di quante volte un soggetto presenta una determinata patologia in un determinato periodo.

Nel caso della SCK, per misurare l'incidenza si effettuano misurazioni settimanali del livello di BHBA. Se si considera che la soglia di 1,2-2,9

mmol/l è quella che identifica una SCK e che la risoluzione avviene in circa 5 giorni, l'incidenza può essere piuttosto elevata. In uno studio presentato da Oetzel nel 2012, si osserva un picco di incidenza di oltre il 20% al 5° giorno dopo il parto, che scende poi progressivamente sotto il 5% al 10° giorno [15]. Secondo Duffield, l'incidenza della SCK è del 40-60% [5].

Per prevalenza si intende l'individuazione di bovine con un livello di BHBA compreso tra 1,2-2,9 mmol/l in un determinato periodo, senza la necessità di misurare di nuovo il valore. McArt, nel 2012, riporta un picco di prevalenza del 28,9% al 5° dopo il parto (figura 1) [12].

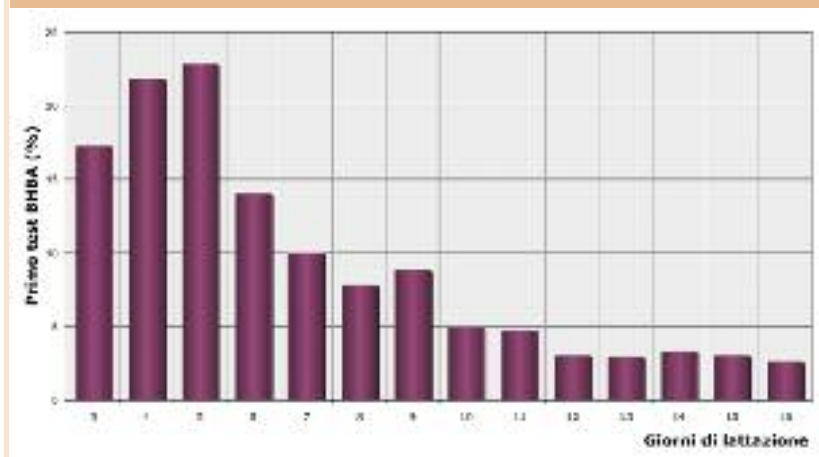
Ereditabilità della chetosi

L'ereditabilità della chetosi è pari a 0,14-0,29 e, quindi, moderatamente elevata. In uno studio canadese, è stato osservato che le bovine con una minore concentrazione di BHBA a inizio lattazione hanno una maggiore longevità funzionale. Per contro, il potenziale genetico è positivamente correlato al BHBA. A primo controllo funzionale, esiste una correlazione tra BHBA e:

- rapporto grasso/proteine del latte = 0,49;
- BCS = 0,35;
- chetosi clinica = 0,48;
- dislocazione = quasi 0.

Queste informazioni danno la possibilità di valutare l'inserimento del BHBA in selezione, sia per ridurre l'incidenza della chetosi negli allevamenti sia per intervenire geneticamente sul bilancio energetico negativo di inizio lattazione (tabelle 1 e 2) [10].

Figura 1. Istogramma di prevalenza della SCK in 1.717 bovine di razza Frisona. Primo test positivo per il BHBA ripetuto dal 3° al 16° giorno di lattazione. L'incidenza della SCK è risultata pari a 2,2-2,4 x la prevalenza. Modificato da [12].



Chetosi clinica e subclinica: impatto sulle *performances* produttive, riproduttive e sanitarie

La chetosi clinica è una patologia evidente e facilmente diagnosticabile. Per questa ragione crea relativamente pochi problemi in allevamento. Diverso è il discorso per la SCK che, decorrendo appunto in forma subclinica, viene diagnosticata solo se si dosano nel sangue, nel latte e nelle urine i corpi chetonici e, in particolare, il BHBA. Il numero di allevamenti che ricercano e dosano il BHBA durante il puerperio è in crescita, anche se allo stato attuale non sappiamo esattamente quanti allevamenti e su quanti animali viene attuata questa pratica diagnostica. Si presuppone pertanto che molte bovine con SCK rimangano non diagnosticate; e questo ha un potenziale impatto negativo sulle *performances* produttive, riproduttive e sanitarie delle bovine da latte. La SCK prontamente diagnosticata e altrettanto rapidamente curata crea pochi problemi alle bovine e, quindi, all'allevamento.

1. Produzione di latte

Molti autori hanno pubblicato ricerche sulle perdite produttive di latte in bovine a cui viene diagnosticata la SCK. Secondo Dohoo e Martin le bovine con SCK perdono da 1 a 1,4 kg di latte per tutta la lattazione [3]. Per Duffield, una concentrazione ematica di BHBA $\geq 1,4$ mmol/l durante la prima settimana di lattazione comporta una perdita di 1,8 kg (-5,5%) di latte al primo controllo DHIA [4]. Secondo Ospina bovine pluripare con BHBA ematico ≥ 1 mmol/l perdono 389 kg (-7%) di latte nei 305 giorni di lattazione [17]. Secondo Chapinal, le bovine con BHBA ematico $\geq 1,4$ mmol/l durante la prima settimana dopo il parto perdono 2,4 kg (-6,9%) di latte al primo controllo DHIA (*Dairy Herd Improvement Association*) [2]. In un recente studio [13], le bovine con SCK producono 1,2 kg in meno (-3,4%) nei primi 30 giorni rispetto alle bovine sane. La gravità della perdita di latte è associata con il livello di BHBA alla prima diagnosi di SCK. Per ogni 0,1 mmol/l oltre 1,2 mmol/l si perdono 500 g di latte nei primi 30 giorni di lattazione. Buona parte del latte perso per SCK dipende dal momento di insorgenza della patologia. Bovine positive al test a 3-7 giorni di lattazione producono 2 kg di latte in meno nei primi 30 giorni dopo il parto rispetto a quelle riconosciute positive a 8-16 giorni (tabella 3) [13].

2. Qualità del latte

La chetosi, anche nella forma subclinica, al-

tera significativamente la qualità del latte. In genere, si riscontra un aumento della percentuale di grasso dovuto a una maggiore disponibilità per la mammella di BHBA e acidi grassi per la sintesi del grasso del latte. Questo fenomeno è più marcato nei primi 30 giorni di lattazione e, quindi, rilevabile al primo controllo funzionale. Di converso, a causa della minore disponibilità di glucosio alla mammella, si osserva una riduzione della percentuale di proteina del latte. Tale alterazione del latte si può persistentemente riscontrare durante i primi 3 controlli funzionali e, quindi, nei primi 90 giorni circa di lattazione.

3. Fertilità

L'associazione SCK e subfertilità non è così evidente, in quanto entrambe le patologie sono conseguenze del bilancio energetico e proteico negativo. In ogni caso, esiste una correlazione positiva tra bilancio energetico negativo e intervallo tra parto e prima ovulazione [1].

Bovine con una ritardata ripresa dell'attività ovarica dopo il parto hanno un tasso di concepimento più basso alla prima inseminazione. Si è comunque osservata una riduzione del tasso di concepimento al primo intervento fecondativo con SCK diagnosticata nella seconda settimana dopo il parto. La probabilità di gravidanza si riduce del 20% nelle bovine diagnosticate in SCK nella prima e nella seconda settimana dopo il parto [21]. Bovine con SCK nella prima e seconda settimana dopo il parto hanno il 50% in meno di probabilità di rimanere gravide alla prima inseminazione [21].

4. Salute

La SCK aumenta nelle bovine il rischio di contrarre altre patologie. Il rischio di avere una dislocazione dell'abomaso aumenta da 3 fino a 8 volte nelle bovine con chetosi, già a partire da 1,2 mmol/l di BHBA [4]. Relativamente alla ritenzione di placenta il rischio aumenta di 2 volte [11]. Per il rischio di metrite, Duffield [4] riporta che un livello di 1,2 mmol/l nella prima settimana dopo il parto aumenta il rischio di questa patologia di 3,4 volte, probabilmente per un'interferenza con il funzionamento del sistema immunitario, soprattutto cellulomediato.

Per la stessa ragione, esiste una profonda correlazione tra chetosi e mastite. È noto che i meccanismi difensivi della mammella operano a tre livelli. Il primo è il tentativo di eliminazione del patogeno, essenzialmente da parte dei macrofagi. Il secondo è il ri-

Tabella 1. Dati statistici ed ereditabilità del BHBA nel latte

	Giorni di lattazione	Registrazione n°	Media	Deviazione standard	h ²
BHBA1	5-20	20.845	0,016	0,071	0,14 (0,02)
BHBA2	21-40	26.871	0,087	0,066	0,14 (0,01)
BHBA3	41-60	27.404	0,072	0,048	0,17 (0,02)
BHBA4	61-80	27.233	0,065	0,040	0,22 (0,02)
BHBA5	81-100	26.881	0,064	0,037	0,29 (0,02)

h²: ereditabilità.

1 La serie di dati 1 è formata dalle osservazioni di una singola giornata (129.164) per il BHBA in 61.331 vacche alla prima lattazione. I dati sono stati ottenuti da Valacta (Sainte-Anne-de-Bellevue, QC, Canada). Modificato da [10].

Tabella 2. Ereditabilità e correlazioni genetiche del BHBA

	BHBA	Grasso/proteine latte	BCS	Chetosi	Dislocazione abomasale
BHBA	0,12 (0,02)	0,49 (0,12)	-0,35 (0,14)	0,48(0,35)	0,07 (0,21)
Grasso/proteine latte	0,52	0,12 (0,02)	-0,32 (0,14)	0,56 (0,32)	0,25 (0,20)
BCS	-0,13	-0,11	0,23 (0,04)	-0,29	-0,39
Chetosi	0,15	0,14	-0,05	0,02 (0,02)	0,86 (0,52)
Dislocazione abomasale	0,03	0,07	-0,04	0,19	0,04

Modificato da [10].

Tabella 3. Performances produttive e riproduttive in bovine con SCK

Perdita di latte a 305 giorni	251 ± 73 kg
Intervallo parto-primi servizio	+8 giorni
Intervallo parto-concepimento	+16-22 giorni

Modificato da [18].

lascio di sostanze infiammatorie chemioattraenti e il terzo è la migrazione, dal sangue nella mammella, dei polimorfo nucleati, anche detti neutrofili.

In caso di chetosi, vengono ridotte alcune funzioni importanti del sistema immunitario cellulomediato, come la capacità fagocitaria e battericida dei macrofagi e dei neutrofili, la produzione di citochine proinfiammatorie e la chemiotassi. È stata anche osservata una riduzione dei leucociti ematici [20].

Tabella 4. Il BHBA come fattore di rischio

BHBA		Evento	Rischio	Autore
mmol/l	mg/dl			
1.200	12	Dislocazione abomaso	8 volte	LeBlanc
1.400	14	Dislocazione abomaso	3 volte	Gieshauser
1.200	12	Dislocazione abomaso/chetosi	3 volte	Duffield
1.000	10	Dislocazione abomaso/chetosi/metrite	2 volte	Ospina
1.000	10	Tasso concepimento al primo intervento	↓27%	Walsh
1.400	14	Tasso concepimento al primo intervento nel sangue alla seconda settimana dal parto	↓40%	Whitaker
1.000	10	Rischio gravidanza	↓13%	Ospina
1.400	14	Eliminazione	2 volte	Duffield
1.400	14	Perdita di latte	1,9 kg	Duffield
1.000	10	Perdita di latte	1,3 kg	Ospina

Tabella 5. Rischio associato a determinate patologie in caso di SCK (BHBA > 1,4 mmol/l)

Patologia	Rischio	IC 95%
Dislocazione abomaso	3,3	2,60-4,25
Chetosi clinica	5,4	3,27-8,83
Riforma precoce (60 gg)	1,9	1,60-2,30
Morte	1,75	1,54-2,01
Metrite puerperale	1,52	1,20-1,93
Ritenzione placentare	1,61	1,24-2,09
Mastite clinica	2,01	1,64-2,44
Zoppia	2,0	1,6-2,5
Endometrite subclinica	1,4	1,1-2,0
Raddoppio SCC	1,4	1,3-1,6

IC: intervallo di confidenza. Modificato da [18].

5. Longevità produttiva

In alcuni studi, viene riportato che le bovine con SCK hanno un rischio 3 volte maggiore di uscire dall'allevamento nei primi 30 giorni di lattazione rispetto alle bovine non in chetosi. Per ogni 0,1 mmol/l di aumento di BHBA rispetto a 1,2 mmol/l il rischio di rimonta aumenta di 1,4 volte. Quindi, ad esempio, se il valore di BHBA è pari a 2,4 mmol/l, il rischio di eliminazione nei primi 30 giorni di lattazione aumenta di 56,7 volte (tabelle 4 e 5).

Gli indicatori del rischio "chetosi"

La diagnostica buiatria è impegnata nella continua ricerca di *biomarkers* o indicatori, anche aspecifici, che rafforzino la capacità di individuare il più precocemente possibile condizioni

metaboliche che rappresentano fattori eziologici o di rischio delle malattie della produzione.

Il bilancio energetico e proteico negativo di fine gravidanza e inizio lattazione è il più importante fattore di rischio, non solo per la chetosi ma anche per l'immunodepressione del parto e per la sindrome della subfertilità. Molte sono le valutazioni soggettive da eseguire sull'animale, come la valutazione del *Body Condition Score* (BCS); tuttavia, esistono anche importanti *biomarkers*, non ancora tutti utilizzabili nella diagnostica di routine, quantificabili sia nel latte sia nel sangue.

Il BCS viene principalmente valutato con una scala proposta da Edmonson nel 1989 [6], per verificare se si sono verificate variazioni positive o negative delle riserve adipose durante l'asciutta e 40-50 giorni dopo il parto. Si considera ideale un BCS all'asciutta e al momento del parto di 3,5 per le pluripare e 3,75 per le manze di primo parto. Ideale sarebbe che una bovina nelle prime 8 settimane di lattazione non perdesse più di 0,5 punti di BCS. I limiti di questo sistema di valutazione del bilancio energetico sono la soggettività e il tempo eccessivo necessario per la sua valutazione.

Più immediati e interessanti sono invece alcuni *biomarkers*. Diretta e precisa è la valutazione della lipomobilizzazione attraverso il dosaggio ematico degli acidi grassi non esterificati (NEFA) nel sangue delle bovine, sia prima del parto sia dopo. Si ritiene non rischioso un valore < 0,27 mEq/l o mmol/l durante la preparazione al parto e < 0,6 mmol/l dopo il parto. Per un'applicazione pratica si consiglia di testare almeno 7 bovine (altrimenti tutte) tra il 2° e il 7° giorno prima del parto e altrettante tra il 7° e il 14°, sempre prima del parto. Se oltre il 25% dei soggetti ha valori superiori a 0,27 mmol/l a 7-14 giorni prima del parto e il 25% ha valori superiori a 0,3 mmol/l, esiste un fattore di rischio collettivo in allevamento.

Dopo il parto, è consigliabile testare almeno 7 bovine tra il 2° e il 14° giorno di lattazione. Se si riscontra più del 25% di bovine con NEFA ematici superiori a 0,7 mmol/l esiste un fattore di rischio collettivo.

La misurazione dei NEFA ematici è la diagnostica più precisa per verificare il bilancio energetico delle bovine, ma è una tecnica di laboratorio difficilmente inseribile nella routine di allevamento.

Di grande interesse è ciò che si può fare utilizzando il latte individuale. Molto utile è la valutazione della percentuale di grasso e proteine e il loro rapporto nel latte individuale raccolto nel corso del primo controllo funzionale, cosa che avviene sicuramente entro i 30 giorni di

lattazione, per la valutazione del bilancio energetico e proteico negativo. Un rapporto grasso/proteine > 1,5 al primo controllo funzionale aumenta il rischio di malattie metaboliche [7]. La correlazione tra rapporto grasso/proteine e bilancio energetico è pari a -0,36-0,74. Da come si evidenzia in tabella 6, la sensibilità e specificità dei biomarkers del latte è molto variabile, ma utile nella valutazione del bilancio energetico e proteico negativo [8].

È possibile utilizzare anche l'informazione della concentrazione di lattosio nel latte individuale con un *cut off* di 4,5, sebbene questo parametro sia fortemente condizionato anche dal livello di infiammazione della mammella. La concentrazione di lattosio nel latte di massa non fornisce alcuna indicazione sullo *status* energetico dell'allevamento, ma solo della funzionalità delle mammelle.

Di grande interesse sono anche i singoli acidi grassi del latte individuale, analizzabili di routine grazie alla tecnica FTIR (*Fourier Transform Infrared*). Il concetto generale di questi promettenti biomarkers deriva dal fatto che una quota degli acidi grassi del latte viene sintetizzato *ex novo* nella mammella a partire dagli acidi grassi a corta catena provenienti dalle fermentazioni ruminali e che quelli a lunga catena derivano direttamente dai NEFA del tessuto adiposo o dall'assorbimento intestinale. In particolare, è interessante valutare il rapporto tra il C18:1 cis-9 e il C15:0 con il BHBA. Secondo Jorjong, esisterebbe una correlazione di 0,47 [9]. Negli allevamenti italiani di bovine da latte che partecipano alla selezione genetica, queste infor-

Tabella 6. Sensibilità e specificità dei test per diagnosticare un bilancio energetico negativo

	Cut off	N°	NEBAL	
			Sensibilità/specificità %	
			Inferiore al 10%	Superiore al 25%
Grasso %	> 4,8	771	39/87	28/89
Proteina %	< 2,9	771	17/85	18/86
Lattosio %	< 4,5	771	27/87	22/88
Rapporto grasso/proteine	> 1,4	771	66/68	61/73
	> 1,5	771	51/87	41/91
	> 1,6	771	29/96	19/98
Ketolac µmol/l	> 100	726	29/91	24/93
	> 200	726	14/98	10/99
Nitroprusside	Doubtful + pos.	733	31/94	24/97
	Clearly pos.	733	18/98	12/99
BCS	≥ 3,5	759	23/77	23/77
BHBA mmol/l	> 1,0	376	28/93	19/96
	> 1,2	376	25/97	14/98

Risultati ottenuti da 72 bovine, nel periodo 2-12 settimane post partum, misurate settimanalmente per 9-11 volte [8].

mazioni sono disponibili nel "sintetico collettivo", un documento elaborato dall'Associazione Italiana Allevatori (AIA) al termine di ogni controllo funzionale. In questo elaborato, sono quantificate le bovine Frisone che, nei primi due controlli funzionali, hanno una percentuale di grasso del latte > 4,8%, di proteina < 2,9, un

Tabella 7. Sintetico collettivo per la razza Frisone

		Ultimo controllo 04.07.2012	Controllo precedente 08.06.2012	Med. anno precedente da 04.07.2011 a 04.07.2012	Media prov. mese da 04.06.2012 a 04.07.2012	Media Italia mese da 04.06.2012 a 04.07.2012	Valore soglia top 10%	Target
Sanità (capi al 1°/2° controllo)	% capi grasso > 4,80%	13,3	20,0	27,8	13,9	10,2		< 10%
	% capi grasso < 2,50%	0	6,7	1,2	4,4	5,0		< 10%
	% capi proteine < 2,90%	33,3	33,3	23,1	35,7	37,1		< 10%
	% capi grasso/proteina > 1,40	33,3	40,0	45,6	28,3	20,8		< 10%
	% capi grasso/proteina > 1,10	40,0	20,0	30,2	30,0	36,8		< 10%
	% capi lattosio < 4,50%	20,0	6,7	12,4	6,9	8,5		< 10%
	% capi urea > 36,00 mg/dl	0	0	0	0	4,1		< 10%
	% capi urea < 20,00 mg/dl	0	0	0	0	43,1		< 10%
	% capi cellule > 200.000 (su tutti i capi)	32,5	32,0	53,0	31,7	34,2	19,8	< 10%

Dati AIA.

Formazione a distanza

Tabella 8. Azione preventiva/terapeutica di alcuni principi attivi sulla chetosi e la lipidosi epatica

Prevenzione/trattamento	Effetti ¹
Prevenzione della chetosi o della lipidosi epatica	
Propionato d'ammonio	+
Calcio propionato	+
Colina	0
Glucagone	++
Glicorticoidi	++
Glicerolo	+ / 0
GH	0
Insulina ²	+ / 0
Lisina-metionina ³	+ / 0
Monensin	++
Niacina	+ / 0
Glicole propilenico (bolo)	++
Borato di sodio	+
Trattamento per forme non gravi di chetosi e lipidosi epatica	
Glucagone	+ / 0
Glicocorticoidi	+
Glucosio	+ / 0
Glucosio + fruttosio	+ / 0
Glucosio + glicorticoidi	++
Glicerolo	++
Propionato di magnesio	+ / 0
Acido nicotinico (bolo)	+ / 0
Clorato di potassio	+
Glicole propilenico	++
Propionato di sodio	+
Xilitolo	+
Trattamento per le forme gravi di chetosi e lipidosi epatica	
Glucagone (infusione continua)	++
Glucosio (infusione continua)	++
Glucosio + glicorticoidi	+++
Glucosio + insulina	++
Glicole propilenico + glicocorticoidi	+ / 0

¹ Il numero dei + indica il livello di efficacia della prevenzione o del trattamento della lipidosi epatica o della chetosi. Lo zero indica l'assenza di effetti.

² I risultati sono dose dipendente.

³ Solo studi con risultati positivi.

rapporto grasso/proteina > 1,4 e lattosio < 4,5% (tabella 7). Per le altre razze da latte vengono utilizzati *cut off* differenti.

Terapia

Quando si parla di chetosi è difficile tracciare un confine netto tra terapia e prevenzione, poiché i principi attivi utilizzabili sono solitamente gli stessi (tabella 8).

La molecola di prima scelta e dotata della maggiore efficacia è il glicole propilenico, suggerito già dal 1954 come specifico per la terapia e la prevenzione della chetosi. Si tratta di un liquido inodore e incolore, dal sapore dolciastro, ma poco o per nulla appetibile. Il motivo della sua efficacia è dovuta alla sua capacità di fornire al fegato una quota molto elevata di propionato per la gluconeogenesi e a ingresso diretto nel ciclo di Krebs. Il glicole propilenico viene assorbito in buona parte direttamente dalle pareti ruminali o convertito prima nel rumine a propionato. Questa molecola induce un innalzamento dell'insulina dopo 15 minuti dalla somministrazione e rimane a livelli elevati per 2 ore. La terapia consigliata prevede la somministrazione di 300 g per 5 giorni. Tale dose può essere innalzata a 500 g nei casi più gravi. Sempre nell'ambito del difficile confine tra terapia e prevenzione rientra il monensin, oggi utilizzabile in Europa come farmaco prescrivibile per la prevenzione della chetosi. Il meccanismo di azione di questa molecola, scoperta nel 1960, è quello di modulare la biomassa ruminale dando un vantaggio ai batteri produttori di propionato, senza arrecare danni a buona parte dei Gram negativi del rumine e, quindi, impedendo la temibile produzione ruminale di endotossine.

Controverso è l'effetto dei glucocorticoidi, anche se il loro meccanismo di azione consiste nell'aumentare la glicemia e incrementare il catabolismo dei grassi e delle proteine. Un'ipotesi di azione è quella secondo la quale queste molecole contribuirebbero alla riduzione dell'uso del glucosio da parte di tessuti periferici, come quello mammario. Infatti, dopo la somministrazione di glucocorticoidi, si nota una riduzione della produzione di latte.

Molto interessanti sono i pool di aminoacidi gluconeogenetici iniettabili, che forniscono alla bovina un supporto importante per il ciclo di Krebs [19].

Bibliografia

1-Buttler W.R., Smith R.D. Interrelationship between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 1989; vol. 72: pp. 767-783.

2-Chapinal N., Carson M.E., LeBlanc S.J., Leslie K.E., Godden S., Capel M., Santos J.E., Ovhita-kerrton M.W., Duffield T.F. The association of serum metabolites in the transition period with milk production and early-lactation reproductive performance. *J. Dairy Sci.*, 2012; vol. 95: pp. 1301-1309.

3-Dohoo I.R., Martin S.W. Subclinical ketosis: prevalence and associations with production

- and disease. *Can. J. Comp. Med.*, 1984; vol. 48: pp. 1-5.
- 4-Duffield T.F., Lissemore K.D., McBride B.W., Leslie K.E. Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production. *J. Dairy Sci.*, 2009; vol. 92: pp. 571-580.
- 5-Duffield T.F., Sandals D., Leslie K.E., Lissemore K., McBride B.W., Lumsden J.H., Dick P., Bagg R. Efficacy of monensin for the prevention of subclinical ketosis in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1998; vol. 81: pp. 2866-2873.
- 6-Edmonson A.J., Lean I.L., Weaver L.D., Farver T., Webster G. A body condition scoring chart for holstein dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 1989; vol. 72: pp. 68-78.
- 7-Heuer C., Schukken Y.H., Dobbelaar P. Postpartum body condition score and results from the first test day milk as predictors of disease, fertility, yield, and culling in commercial dairy herds. *J. Dairy Sci.*, 1999; vol. 82: pp. 295-304.
- 8-Heuer C., Van Straalen W.M., Schukken Y.H., Dirkwager A., Noordhuizen J.P.T.M. Prediction of energy balance in a high yielding dairy herd in early lactation: model development and precision. *Livestock Prod. Sci.*, 2000; vol. 65: pp. 91-105.
- 9-Jorjong S., van Knegsel A.T.M., Verwaeren J., Brukmaier R.M., De Baets B., Kemp B. Milk fatty acid as possible biomarkers to diagnose hyperketonemia in early lactation. *J. Dairy Sci.*, 2015; vol. 98: pp. 5211-5221.
- 10-Koeck A., Jamrozik J., Schenkel F.S., Moore R.K., Lefebvre D.M., Kelton D.F., Miglior F. Genetic analysis of milk beta-hydroxybutyrate and its association with fat-to-protein ratio, body condition score, clinical ketosis and displaced abomasus in early first lactation of Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.*, 2014; vol. 97: pp. 7286-7292.
- 11-LeBlanc S.J., Herdt T.H., Seymour W.M., Duffield T.F., Leslie K.E. Peripartum serum vitamin E, retinol and beta-carotene in dairy cattle and their association with disease. *J. Dairy Sci.*, 2004; vol. 87: pp. 609-619.
- 12-McArt J.A., Nydam D.V., Oetzel G.R. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2012; vol. 95: pp. 5056-5066.
- 13-McArt J.A., Nydam D.V., Ospina P.A., Oetzel G.R. Epidemiology of subclinical ketosis in early lactation dairy cattle. *J. Dairy Sci.*, 2012; vol. 95: pp. 5056-5066.
- 14-Oetzel G.R. Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2004; vol. 20: pp. 651-674.
- 15-Oetzel G.R. Understanding the impact of subclinical ketosis. *Cornell nutrition conference proceeding*, 2012; pp. 12-21.
- 16-Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the Northeastern United States: critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J. Dairy Sci.*, 2010; vol. 93: pp. 546-554.
- 17-Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. Association between the proportion of sampled transition cows with increased non-esterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate and disease incidence, pregnancy rate and milk production at the herd level. *J. Dairy Sci.*, 2010; vol. 93: pp. 3595-3601.
- 18-Rabboison D., Mounié M., Maigné E. Disease reproductive performance and changes in milk production associated with subclinical ketosis in dairy cows: a meta-analysis and review. *J. Dairy Sci.*, 2014; vol. 97: pp. 7547-7563.
- 19-Seifi H.A., LeBlanc S.J., Vernooy E. Effect of isoflupredone acetate with or without insulin on energy metabolism, reproduction, milk production and health in dairy cows in early lactation. *J. Dairy Sci.*, 2007; vol. 90: pp. 4181-4191.
- 20-Suriyasathaporn W., Heuer C., Noordhuizen-Stassen E.N., Schukken Y. Hyperketonemia and impairment of udder defense: a review. *Vet. Res.*, 2000; vol. 31: pp. 397-412.
- 21-Walsh R.B., Walton J.S., Kelton D.F., LeBlanc S.J., Leslie K.E., Duffield T.F. The effect of subclinical ketosis in early lactation on reproductive performance of postpartum dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2007; vol. 90: pp. 2788-2796.