



# Le interferenze della nutrizione sul sistema immunitario (e anche sulla fertilità)

**G**li alimenti che la bovina da latte ingerisce servono ad apportare i nutrienti necessari a sostenere innumerevoli funzioni metaboliche che vanno dal mantenimento, alla crescita, alla produzione e alla fertilità. Abbiamo indicato solo queste perché i fabbisogni di nutrienti, diretti e indiretti, di queste attività metaboliche sono chiari e ben determinati. Il metabolismo della bovina da latte, come del resto di ogni essere vivente, è una concatenazione estremamente complessa di eventi biochimici strettamente connessi tra loro e modulati da sistemi enzimatici e dalla produzione ormonale, sia essa endocrina, autocrina e paracrina.

La **selezione genetica** che l'uomo ha riservato alla bovina da latte da circa 10.000 anni si esprime di fatto in un continuo "riassetto" del metabolismo, con la finalità di aumentare la produzione di latte, di grasso e proteine. Non sono molti gli anni in cui i genetisti hanno inserito negli indici di selezione, i così detti caratteri funzionali, come la fertilità, la resistenza alle mastiti e quant'altro. Per meglio comprendere l'effetto della selezione genetica si può considerare la similitudine con un'orchestra il cui direttore decide quale brano musicale rappresentare (performance) coordinando o meglio dando maggiore o minore enfasi a determinati strumenti musicali, ma sempre mantenendo un'armonia complessiva.

Ogni qualvolta si mette in selezione un nuovo carattere oppure se ne amplifica l'importanza viene rioperato un "**riassetto ormonale e metabolico**", spesso profondo, di cui il genetista quasi mai conosce gli eventuali **effetti collaterali**. Con l'avvento

della genomica questo processo è ancora più efficace, ma il rischio di gravi effetti collaterali sempre più elevato. L'elevato grado di consanguineità della Frisona, se pur positivo per i così detti caratteri produttivi, rischia di aumentare la frequenza nella popolazione di **gravi difetti enzimatici ed endocrini**. Ben sappiamo che l'esasperata pressione selettiva per produrre sempre più grasso e proteina ha popolato i nostri allevamenti di bovine in lattazione ad alta attitudine a dimagrire quando non ancora gravide e ingrassare successivamente. Le nostre bovine hanno un assetto insulinico molto simile a quanto si riscontra nel paziente umano affetto da diabete tipo-1 e tipo-2. Nel descrivere la sintomatologia esibita da questi due tipi di diabete si riconoscono alcuni aspetti salienti di bovine di razza Frisona che producono nelle prime settimane di lattazione ben oltre 40 kg di latte, magari al 4,00% di grasso e 3,50% di proteine.

Molti o forse solo alcuni anni or sono, o forse ancora adesso, "l'alimentarista" preparava le diete per le bovine in lattazione in funzione della produzione che si voleva avere. La conversazione era pressappoco così: "facciamo una razione per fare un po' più di latte? Magari 30 litri?". S'intendeva il manipolare la concentrazione energetica e proteica della razione come manipolare il volume di una radio: più energia e proteina, più latte e viceversa. Era il tempo di 1 kg di mangime ogni 3 kg di latte.

La selezione genetica in questi anni ha inconsapevolmente premiato quelle bovine la cui mammella fosse sempre più indipendente dalle regolazioni ormonali, come ad esempio l'in-

sulina che, come si sa, modula l'ingresso di alcuni nutrienti come il glucosio nelle cellule di buona parte dei tessuti. La **mammella di una bovina** delle razze tipicamente da latte ha l'assoluta **priorità nell'attingere nutrienti dal sangue** che l'irrorra, con portata sanguigna sempre più amplificata dall'ormone somatotropo (GH). Di fatto le bovine contemporanee hanno un livello di GH, fin dalla nascita, molto più elevato che in passato. Nutrienti importanti come gli amminoacidi, siano essi essenziali che non essenziali, gli acidi grassi, i minerali, le vitamine e soprattutto il glucosio, utilizzato per sintetizzare il lattosio e quindi il latte, vengono reclutati prioritariamente dalla mammella. Quello che la mammella non utilizza è disponibile per altre funzioni metaboliche secondarie, come ad esempio il riprodursi. Una bovina che produce 35 kg di latte al 4,9% di lattosio e al 3,40% di proteina utilizza giornalmente 2,9 kg di glucosio di cui il 70% (2,7 kg) derivante dalla gluconeogenesi. Per produrre 58 g di glucosio occorrono 100 g di amminoacidi. La medesima bovina, oltre ai 2,9 kg di glucosio, produce giornalmente 910 g di caseina. Nelle stalle che producono mediamente i 30 kg di latte, che grosso modo sono la produzione media della Frisona italiana, c'è non meno del 20% di bovine che fa oltre 40 kg di latte nei primi mesi di lattazione e non pochi animali oltre i 50 kg, per cui l'impegno giornaliero di glucosio, amminoacidi e acidi grassi è sicuramente superiore.

In questi mesi invernali, in stalle sane dove non è presente la "sindrome della bassa produzione di grasso", l'alimentazione è equilibrata e il livello genetico è solo

medio è facile riscontare, al livello produttivo di cui stiamo parlando, latte con oltre il 4,00% di grasso e oltre il 3,50% di proteina. Le bovine sono arrivate, per rispettare questo impegno genetico, a mobilitare anche 17 kg di proteine muscolari pur di avere queste concentrazioni proteiche nel latte. Questo capolavoro genetico sta sempre più mostrando **effetti molto negativi sulla fertilità e sul sistema immunitario**.

Basta vedere i dati medi della fertilità e della longevità della Frisona per comprendere che la strada sin qui percorsa è da abbandonare rapidamente. A queste "atlete metaboliche" stiamo chiedendo performance produttive sempre più esasperate nello stesso momento in cui devono nuovamente essere gravide e avere un sistema immunitario altamente efficiente. Sappiamo che accanto a funzioni metaboliche prioritarie, ossia non sospensibili, accanto all'attività neurale, il metabolismo basale, la temperatura corporea e il movimento è entrata la produzione di latte (solo nelle bovine in lattazione non gravide). Sappiamo che la riproduzione è una funzione metabolica non prioritaria, ossia che si può sospendere e rimandare, ma non sappiamo esattamente dove collocare la funzione immunitaria.

Si evidenzia pertanto che il **ruolo del nutrizionista** sta sempre più trasformandosi dall'offrire nutrienti che stimolano una maggiore produzione di latte di sempre maggiore qualità a quello di modulare i nutrienti per renderli disponibili per la riproduzione e altre funzioni legate alla salute e alla così detta longevità funzionale. Il nuovo paradigma è pertanto "se la bovina non ha

amminoacidi, glucosio e acidi grassi sufficienti per completare la sintesi delle caseine, del grasso e del lattosio, non ne avrà a disposizione per altre funzioni metaboliche importanti come la riproduzione e l'immunità". Paradigma antitetico a quello di somministrare nutrienti per stimolare una maggiore o minore produzione di latte, grasso e proteina.

Il metodo da seguire è quello della "restituzione di nutrienti", perché sono i nuovi assetti genetici a produrre il latte e i suoi costituenti, e non le diete alimentari. Pertanto la nutrizione, soprattutto quella clinica, può aiutare le bovine ad avere un sistema immunitario più efficiente "aggirando" la "prepotenza della mammella" delle bovine in lattazione e intervenendo specificatamente in alcune fasi delicate del ciclo produttivo della bovina come l'asciugamento, la preparazione al parto e il puerperio. La **nutrizione clinica** è quella branca della nutrizione che utilizza i nutrienti, aumentandone o diminuendone gli apporti qualora sia necessario "aiutare" alcune funzioni metaboliche in difficoltà. I nutrienti maggiormente coinvolti sono il glucosio o i suoi precursori, alcuni aminoacidi, gli acidi grassi polinsaturi omega-3, il calcio, alcune vitamine e oligoelementi.

Alcune componenti del **sistema immunitario** sono particolarmente sensibili a specifici nutrienti. Ricordiamo brevemente come è strutturato. Esiste quello **innato**, principalmente composto dalle componenti umorale (citochine, lisozima, proteine della fase acuta, complemento e interferone) e dalla componente cellulare-mediata (neutrofili, macrofagi e monociti). C'è poi quello **acquisito**, anch'esso composto di una componente umorale (immunoglobuline e cellule beta) e cellulare (cellule T).

Durante il periparto, metaboliti come i NEFA e il BHBA inibiscono la proliferazione delle cellule mononucleari e l'attività dei polimorfonucleati (neutrofili), esacerbando la para-fisiologica immunodepressione del periparto che sfocia, se non control-

lata, nella forma patologica, rappresentando un importante fattore di rischio per la ritenzione di placenta, la metrite puerperale e le mastiti.

Si è notato che i neutrofili diminuiscono fisiologicamente già due settimane prima del parto, per tornare normali solo dopo 20 giorni dopo il parto, ossia al termine del puerperio. La domanda energetica dei leucociti, tessuto ad alto tasso di crescita ed elevata apoptosi, è molto alta e allo stesso livello degli enterociti. Il bilancio energetico negativo e la carenza di donatori di gruppi metilici, come s-adenosinmetionina, provocano una sottoregolazione dei geni dei polimorfonucleati deputati alla presentazione antigenica, la "respiratory burst" e le risposte pro-infiammatorie. Nello specifico è stato osservato che l'aggiunta di **metionina** ruminale protetta a dosaggi piuttosto elevati (30 g) ottimizza la proliferazione dei linfociti T, la capacità fagocitaria dei neutrofili, il "respiratory burst", la risposta alle endotossine (LPS) e lo stato ossidativo, agendo come precursore della taurina e del GSH.

Durante la risposta immunitaria aumentano i **fabbisogni amminoacidici**, soprattutto per la produzione epatica delle proteine della fase acuta. In ogni caso durante questa fase si avrà un aumento del catabolismo proteico dei tessuti, un maggiore uptake epatico di aminoacidi e una maggiore sintesi proteica epatica. Nello specifico è stato osservato che l'arginina (amminoacido essenziale) ha un ruolo nello sviluppo dei linfociti B e di regolazione dei segnali di abilità dei linfociti T. I leucociti utilizzano come fonte energetica oltre al glucosio, anche stoccato al loro interno come glicogene, la **glutammina**, classificata come amminoacido non essenziale e che rappresenta con l'acido glutammico il 20% degli aminoacidi della caseina e la maggiore riserva amminoacidica muscolare (proteine labili), quelle fortemente metabolizzate nelle fasi finali della gravidanza e l'inizio della lattazione. È bene considerare che nell'uomo la glutam-

mina è considerata essenziale e viene fortemente ridotta del diabete di cui in precedenza abbiamo parlato. Durante il challenge con le endotossine si osserva una riduzione ematica di glutammina e treonina.

Il **propionato** è abbondantemente prodotto dal ruminale e rappresenta per la bovina il più importante precursore del glucosio (70%). Questa molecola è in grado di agire direttamente sui meccanismi microbicidi dei leucociti, come il sistema ossidativo (ROS) e il sistema non-ossidativo (peptidi ed enzimi proteolitici). Molti di questi processi dipendono dalla mobilizzazione dei granuli e delle vescicole citoplasmatiche. Il propionato stimola il rilascio dei granuli e influenza il rilascio del calcio dai neutrofili, la produzione di superossido e la chemiotassi.

Tra i macrominerali il più importante è il **calcio**. La bovina ha normalmente 2-4 g di calcio nel sangue, di cui metà in forma ionizzata  $iCa^{2+}$ . Solo nel primo giorno di lattazione perde anche di 10 volte il pool ematico di calcio. Una riduzione del  $iCa^{2+}$  riduce la capacità fagocitaria dei neutrofili e la risposta delle cellule mononucleate agli antigeni. L'ipocalcemia sub-clinica ( $iCa^{2+} < 1$  mM) riduce l'ingestione e aumenta la lipomobilizzazione, con un incremento ematico dei NEFA e del BHBA.

Nelle cellule in condizioni normali esiste un equilibrio tra ossidanti e antiossidanti. Quando aumenta l'attività biochimica delle cellule e la scorta di **sostanze antiossidanti** non è proporzionale, si realizza lo stress ossidativo. Questo può avvenire in tutti i sistemi cellulari, ma in particolare nei tessuti ad alta replicazione, come le cellule del sistema immunitario o quelle preposte alla produzione di ormoni steroidei. In particolare, i macrofagi e i neutrofili, che utilizzano molecole ossigeno reattive (ROS) per distruggere con il respiratory burst il patogeno appena fagocitato, se non dispongono di adeguate quantità di molecole antiossidanti si possono distruggere e liberare nei tessuti circolanti cospicue quantità di

ROS, che elimineranno le cellule dei vicini tessuti. Questa è la situazione tipica di alcune cronicizzazioni di mastiti, dove il patogeno è ormai assente, ma gli effetti della reazione a catena provocata dai ROS determinano le alterazioni del latte tipiche della mastite. Altri esempi di esiti clinici dello stress ossidativo sono la ritenzione di placenta (dovuta anche a problemi di chemiotassi), l'edema mammario patologico e la metrite puerperale. I nutrienti che hanno una marcata attività antiossidante e con i quali si arricchisce la dieta delle bovine da latte sono la **vitamina A**, la **vitamina E**, il **selenio**, il **rame**, lo **zinc** e il **manganese**. Queste agiscono direttamente donando elettroni, come le due vitamine, o indirettamente essendo costituenti fondamentali dei sistemi enzimatici antiossidanti, come gli oligoelementi.

Infine, non bisogna dimenticare gli **acidi grassi polinsaturi omega-3 e omega-6** che, pur essendo rispettivamente antinfiammatori e infiammatori, hanno una sicura e comprovata attività sia sul sistema immunitario che sulla riproduzione.

Conclusione. La selezione genetica e genomica hanno "demolito" il paradigma che legava direttamente nutrizione e produzione. La nutrizione della bovina da latte sta sempre più evolvendo verso quella clinica. Il latte individuale, proprio in virtù della sua priorità metabolica quando la bovina non è nuovamente gravida, fornisce preziose indicazioni (**biomarker**) ai nutrizionisti e ai veterinari per verificare il livello di stress metabolico ai cui la bovina è sottoposta. L'immunità, forse, e la riproduzione, certamente, sono funzioni metaboliche non prioritarie. Leggere nel latte individuale delle bovine non ancora gravide la concentrazione proteica e lipidica, il profilo degli acidi grassi, i corpi chetonici e l'urea, unitamente al monitoraggio della produzione e delle patologie, può fornire al nutrizionista preziose informazioni sulle più corrette concentrazioni di nutrienti da somministrare giornalmente alle bovine da latte. •