



## DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

# Infiammazione e disordini metabolici

**U**no degli argomenti bestseller della nutrizione clinica della vacca da latte è la gestione del bilancio energetico del periparto, inserito in un contesto ormonale e metabolico riconducibile all'insulino-carenza e alla insulino-resistenza. Sappiamo come **la selezione genetica abbia "premiato" bovine che producono meno insulina e quelle i cui tessuti siano meno sensibili alla sua influenza**, tutto questo per rendere disponibile per la mammella la maggiore quantità di nutrienti possibile. Questo assetto ormonale e metabolico trova la sua massima espressione **nella fase di transizione dall'asciutta alla lattazione e nelle prime settimane di essa**. Ad di là delle tecniche nutrizionali e manageriali adottabili per aiutare la bovina a mitigare i danni sanitari e riproduttivi derivanti dall'ampiezza e la durata del bilancio energetico e proteico negativo altre strade parallele si stanno presentando all'orizzonte.

Una di queste è la comprensione **del possibile link esistente tra infiammazione e malattie metaboliche**. Nella medicina umana e su modelli sperimentali basati su topi e ratti di laboratorio si è osservato come tra obesità, insulino-resistenza e processi infiammatori ci sia un legame dimostrabile sperimentalmente e plausibile alla luce della biologia evolutiva. G.H. Hotamisligil nel 2006 sulla rivista Nature cerca la motivazione evolutiva a questo aspetto fisio-patologico, partendo da alcune considerazioni. La selezione genetica naturale, ossia non condizionata dall'uomo, si è svolta in un contesto di disponibilità energetica e proteica intermittente ossia nell'impossibilità di accedere alle fonti nutritive ad libitum, per 24 ore al giorno e per 365 giorni, come avviene invece, oggi, nelle negli alleva-

menti industriale e in una ampia fascia della popolazione occidentale. Parallelamente a questo sono stati favoriti quegli individui in grado di tesaurizzare le risorse nutritive quando l'ambiente diventava avverso e quelli con il più efficace sistema immunitario ossia che resistessero alle numerose malattie ed epidemie che hanno messo a dura prova le popolazioni umane ed animali del passato. Questi due capisaldi evolutivi trovano in alcune osservazioni anatomiche le conferme necessarie.

Negli insetti, ed in particolare nella *Drosophila*, **le cellule del tessuto adiposo, epatico, emopoietico ed immunitario sono contigue e funzionalmente connesse**. Solo 600 milioni d'anni dopo le ritroveremo organizzate in organi come il fegato, il tessuto adiposo e quello emopoietico. In comune con il passato troviamo cellule immunitarie come quelle del Kuffer all'interno di questi organi e strettamente connesse con gli adipociti e gli epatociti. Le cellule del Kuffer non sono altro che macrofagi specializzati presenti stabilmente in questi organi. A convalidare questa ipotesi c'è la facile connessione tra queste cellule e questi organi con il tessuto muscolare e le isole pancreatiche, dove si produce insulina, tramite il diffuso sistema dei vasi sanguigni. Questa conformazione anatomica dimostra che **un legame tra infiammazione e metabolismo non solo è possibile ma è profondamente "fissato" da milioni di anni d'evoluzione**. Rimane da capire il perché di questa architettura anatomica. Quando un organismo superiore come i mammiferi subisce un trauma o un attacco di un agente infettante come un microrganismo o un parassita, mette in atto **una serie di eventi fisiologici che complessivamente vengono definiti infiammazione**. Tali eventi si con-

cretizzano nel tumor, calor, dolor e rubor ossia nel gonfiore, nel calore, nel dolore e nell'arrossamento oltre ad una perdita piena delle funzioni del tessuto colpito da una infiammazione. Queste modificazioni fisiologiche hanno lo scopo di aumentare l'afflusso di sangue nel luogo dove si è verificata l'infezione o il trauma per far meglio arrivare gli elementi del sistema immunitario e i nutrienti necessari al loro sostentamento oltre che le molecole destinate alla ricostruzione dei tessuti danneggiati.

La iniziale vasodilatazione o iperemia è dovuta al rilascio di mediatori rapidi come l'**istamina** e le **prostaglandine** e successivamente dai mediatori lenti come le **citochine** o dall'azione diretta delle **endotossine**. Le prostaglandine sono dei regolatori locali, ossia agiscono essenzialmente nel luogo dove vengono prodotte. Vengono sintetizzate a partire dall'acido arachidonico, componente normalmente presente nelle membrane cellulari. Sono classificate come ormoni, per il ruolo che hanno, anche se chimicamente sono costituite da acidi grassi e sono prodotte da quasi tutte le membrane cellulari. Hanno un'emivita molto breve ed agiscono prevalentemente localmente. La loro produzione avviene per l'azione dell'enzima ciclossigenasi (COX). Più precisamente la ciclossigenasi 1 presiede la formazione di prostaglandine (PGH<sub>2</sub>) che intervengono a livello gastrico, renale, endoteliale e delle piastrine che continuativamente garantiscono alcune funzioni fisiologiche come la protezione delle mucose gastrointestinali, l'emostasi e gli insulti renali derivanti dall'ipertensione. La ciclossigenasi 2 (COX-2) catalizza la formazione di prostaglandine in maniera intermittente e che svolgono funzioni diverse negli organismi. La PGH viene poi enzimaticamente trasformata nelle altre

prostaglandine della serie I,D,E, e nella più nota serie F alla quale appartiene la PGF2. Le citochine, invece, sono molecole proteiche prodotte da vari tipi cellulari in seguito ad uno stimolo infiammatorio. Possono avere effetti autocrini, ossia agire sulle stesse cellule che le hanno secrete, paracrini, ossia anche sulle cellule circostanti, ma anche endocrini ossia su tessuti anche molto distanti da quello di produzione. Le citochine prodotte dalle cellule del sistema immunitario, essenzialmente i macrofagi, sono quelle a catalizzare la maggiore attenzione. A questa famiglia appartengono le interleuchine e il TNF. **La fase acuta dell'infiammazione è pertanto considerata un evento assolutamente benefico. Il problema è quando un processo infiammatorio cronicizza a causa di una persistenza dell'agente causale oppure per ripetuti episodi acuti** o per condizioni che determinano un continuo danneggiamento dei tessuti come avviene nel corso dello stress ossidativo. Nella bovina da latte le occasioni non mancano. **Infiammazioni croniche** della mammella come le mastiti cliniche o sub-cliniche, le dermatiti del dito, le metriti puerperali e le endometriti cliniche o sub-cliniche e le ruminiti croniche derivanti da acidosi sub-cliniche, rappresentano condizioni che possono colpire anche contemporaneamente gli animali in allevamento. Questi stati infiammatori comportano un innalzamento nel sangue circolante di citochine pro-infiammatorie e spesso proteine della fase acuta. Le infezioni sostenute essenzialmente da batteri gram-negativi, a livello di apparato urogenitale e della mammella, provocano, a causa della morte di questi organismi, la liberazione e l'eventuale messa in circolo di endotossine, meglio conosciute con l'acronimo LPS (lipopolisaccaridi). In bovine con un pH ruminale vicino alla soglia dell'acidosi o comunque in tutte le instabilità ruminali, la morte sistematica di batteri gram-negativi provoca una presenza costante di LPS nel fluido ruminale e nell'intestino. La presenza cronica di endotossine in circolo, anche in modeste quantità, o degli altri mediatori dell'infiammazione possono indurre una liberazione costante di citochine e pro-

staglandine. Nell'allevamento della vacca da latte la presenza d'infiammazioni croniche è molto frequente e spesso non si riesce a tenerle perfettamente sotto controllo anche per non sempre piena consapevolezza dei danni, anche molto gravi, sulle performance produttive e riproduttive delle bovine.

Già noto da tempo in umana è il **rapporto esistente tra infiammazione e insulino-resistenza**. Abbiamo appunto visto come durante l'infiammazione alcuni mediatori come le citochine e le prostaglandine possono esercitare effetti negativi sul metabolismo per la missione che hanno di rendere disponibili più risorse nutritive possibili per il sistema immunitario oltre al coadiuvare le altre risposte ad un insulto esterno. Le interleuchine, e in particolare il TNF-alfa, agiscono indirettamente sui neuroni ipotalamici, perché a causa delle loro dimensioni non riescono a superare la barriera encefalica, attivando la produzione, da parte delle cellule endoteliali dei vasi che irrorano questa parte del cervello, di prostaglandine. Queste ultime essendo a più basso peso molecolare attraversano la barriera emato-encefalica giungendo ai neuroni termoregolatori.

**L'aumento della temperatura corporea che ne deriva, funzionale alla lotta contro le infezioni, riduce la capacità d'ingestione della bovina che, nelle prime fasi del ciclo produttivo, dove si ha la necessità di avere il picco produttivo e il ripristino di una nuova gravidanza, è un evento molto negativo.** Degli effetti negativi del TNF-alfa ne abbiamo già diffusamente parlato in un precedente articolo. È sufficiente ricordare **il ruolo negativo, sempre a livello dell'asse ipotalamo-ipoifisario che questa citochina ha sulla produzione degli ormoni sessuali**. Questa molecola infiammatoria induce o esaspera, sia a livello muscolare che epatico, l'insulino-resistenza, oltre che ad agire, sempre a livello ipotalamico attivando il centro della sazietà. Il TNF-alfa accentua il catabolismo proteico e lipidico oltre che stimolare la produzione di prostaglandine della serie PGE-2.

Nel cercare soluzioni per la fertilità e la longevità delle bovine, la medicina veterinaria si è posta la domanda su quale ruolo potrebbero avere gli antinfiammatori ed in particolare gli NSAID, forse meglio conosciuti come **FANS, nel controllo dell'infiammazione, specialmente nelle fasi più delicate del ciclo produttivo ossia la fase di transizione e d'inizio lattazione**. A questa classe di farmaci, ossia gli **antinfiammatori non steroidei**, appartengono quelli che agiscono sulle citochine e quelli che inibiscono la produzione delle prostaglandine. Tralasciando il primo raggruppamento, perché molecole disponibili solo per la medicina umana ed utilizzate per la gestione di malattie gravi come l'artrite reumatoide, gli anti-prostaglandinici come **gli NSAID possono avere un ruolo di primo piano nella gestione dei processi infiammatori**. Le molecole disponibili sono molte, come il flunixin-meglumine, il carprofen, il ketoprofene, il meloxicam e l'acido tolfenamico. Purtroppo il buon vecchio acido acetilsalicilico non è disponibile per la bovina in lattazione per cui il suo utilizzo risulta oggi non consentito. **Gli NSAID agiscono in genere inibendo la ciclossigenasi (COX), 1 e 2, enzimi che presiedono la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine**. Dell'altra classe di molecole ad azione "antinfiammatoria" come gli **acidi grassi polinsaturi omega-3** ne abbiamo già parlato un precedente articolo. In un'attenta valutazione costi-benefici e nel rispetto assoluto dei potenziali residui di NSAID nel latte e nelle carni sarebbe opportuno valutare il ruolo di queste molecole nel close-up e nel puerperio della bovina da latte e il loro costante supporto terapeutico nella lotta alle infiammazioni, specialmente se conseguenti o concomitanti alla produzione di endotossine. **Certamente l'uso di molecole farmacologiche non può assolutamente prescindere dall'adozione di quelle corrette pratiche manageriali e nutrizionali** che sono spesso la causa prima di croniche produzioni di molecole infiammatorie. Esempio fra tutti è l'acidosi ruminale sub-clinica. ■