



DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

La nutrizione materna e lo sviluppo del feto

La gestione della fertilità della bovina da latte richiede una profonda "iniezione" di nuove conoscenze e di ricerca sulla fisiologia riproduttiva di base in quanto le soluzioni oggi adottate, e ritenute comunemente utili, stanno dando risultati del tutto insoddisfacenti. Da approfondire è sicuramente il filone di ricerca che studia i complessi meccanismi di maturazione del follicolo, dalla fase primordiale all'ovulazione, e di tutti i fattori interferenti. Parallelamente a questo è necessario ampliare ulteriormente le conoscenze su quali siano effettivamente le informazioni chimiche di cui ha necessità la bovina per prendere la "decisione di riprodursi", ossia di come l'amigdala e l'ipotalamo verificano il metabolismo e il livello di benessere. È già tuttavia molto chiaro che per aumentare il tasso di concepimento delle fecondazioni, specialmente quelle antecedenti i 100 giorni di lattazione, è necessario che durante il lungo periodo necessario alla crescita del follicolo esso abbia avuto una continuità di sviluppo e pochi stress metabolici. I follicoli si "tengono continuamente informati" sul metabolismo della bovina attraverso i numerosi recettori che posseggono. Sono in grado di registrare direttamente la glicemia, la presenza di corpi chetonici o di NEFA e posseggono recettori per l'insulina e il GH. Le gonadropine ipofisarie e l'IGF, inoltre, esercitano una potente azione di crescita follicolare. Le discontinuità nei cicli di maturazione dei follicoli destinati a diventare dominanti e delle corti follicolari può portare ad anaestri, cisti follicolari ma anche a ovociti fecondati che possono morire nelle varie fasi di sviluppo, fino allo stadio fetale. Questa particolarità fisiologica è alla base dei molti insuccessi nella terapia delle cisti o della spesso insufficiente fertilità degli ovociti ottenuti dai cocktail ormonali. La ricerca ha dimostrato, soprattutto nell'uomo e nei ratti,

che stress nutrizionali dei follicoli, e quindi degli ovociti, possono ripercuotersi anche dopo la fase embrionale fino a quella fetale e in alcuni casi provocare modifiche epigenetiche sul DNA. Tali mutazioni epigenetiche sono relative alla metilazione del DNA e all'acetilazione degli istoni e tali da essere trasmesse addirittura alla prole. La chiave di lettura di biologia evolutiva di questi fatti è anche molto chiara e plausibile. La riproduzione, ossia generare la prole, è l'evento tipico di ogni essere vivente, ma questo comporta dei rischi oggettivi per una femmina che vede aumentare i suoi fabbisogni alimentari e i rischi per la sua incolumità. Di converso gli stress ambientali e la disponibilità discontinua delle risorse alimentari ha rappresentato, e tuttora rappresenta, un fattore importante per il controllo delle nascite.

Il controllo delle nascite, sia a tutela dell'individuo sia a tutela della specie, viene gestito da una serie molto sofisticata di eventi fisiologici. A rafforzare questo è la tensione della specie di generare individui che abbiano la maggiore capacità di adattamento possibile all'ambiente circostante. Le mutazioni epigenetiche, ossia le alterazioni della funzionalità di porzioni di DNA, sono la risposta "più rapida" all'ambiente circostante. In questo campo è interessante studiare la condizione di "ritardata crescita intrauterina" (IUGR). La crescita, intesa come aumento della taglia e del numero delle cellule e lo sviluppo, come cambiamento della struttura e della funzione delle cellule e dei tessuti, è un complesso di eventi biologici influenzati dalla genetica, dalla epigenetica, dalla maturità materna e da altri fattori. Queste variabili influenzano le dimensioni e la funzionalità della placenta e quindi il trasferimento di nutrienti e ossigeno dalla madre al feto e comunque l'intero metabolismo. L'ambiente uterino e la

disponibilità dei nutrienti trasferiti condiziona la taglia del feto alla nascita e comunque la "traiettoria" di crescita fetale. La nutrizione materna, di tutti i mammiferi dotati di placenta, influenza tutte le fasi di crescita, dal follicolo primordiale fino a quelle del vitello dopo il parto.

Tra i due maggiori fattori coinvolti nell'eziologia della IUGR troviamo l'insufficiente capacità uterina e l'inadeguata nutrizione materna. A confermare l'importanza dell'ambiente uterino nel condizionare la taglia del feto c'è l'osservazione che un embrione, proveniente da una madre geneticamente piccola, una volta trasferito in una dotata di un utero di grande capacità esso avrà un tasso di crescita maggiore. Questo effetto si può avere anche quando vengono fecondate manze troppo piccole perché o troppo giovani o perché mal sviluppate. Nella pratica d'allevamento è facile individuare le vitelle figlie delle primipare proprio per la loro taglia ridotta. Stesso effetto è comunemente riscontrato nelle gravidanze multiple. L'inadeguata nutrizione materna è l'area più studiata in quanto in grado di offrire un margine maggiore d'intervento. Le esigenze produttive degli allevamenti obbligano l'allevatore a rifecondare le bovine subito dopo la ripresa della piena funzionalità dell'utero, ossia dai 50 giorni dopo il parto in poi. Le bovine hanno generalmente il picco produttivo dai 40 ai 60 giorni dopo il parto e nel periodo che precede e segue la loro massima produzione possono trovarsi nel nadir del bilancio energetico e proteico negativo. Le bovine che "prendono la decisione di riprodursi" in questo periodo che può essere anche molto prolungato non saranno in grado di assicurare al feto una nutrizione adeguata. Durante le ultime settimane di gravidanza gradualmente si sviluppa uno stato d'insulino-resistenza che impedisce ai tessuti di ossidare completamente gli





acidi grassi liberati da tessuto corporeo sotto la stimolazione dell'insulina. Paradossalmente, e molto similmente a quanto avviene per la ghiandola mammaria, l'insulino-resistenza aumenterebbe teoricamente la disponibilità di glucosio e aminoacidi che la madre può trasferire al feto. Siccome però l'insulino-resistenza stimola la sintesi proteica muscolare e inibisce il catabolismo proteico muscolare, troveremo che l'insulino-resistenza aumenta il tasso netto di proteolisi generale corporea e di metilarginasi. Questa molecola inibisce la sintesi endoteliale di ossido nitrico (NO) che è il maggiore regolatore del flusso ematico uterino. Pertanto le forme gravi d'insulino-resistenza compromettono l'afflusso di nutrienti e ossigeno alla placenta durante le ultime fasi della gravidanza. Questo effetto è stato osservato in molte specie animali. Effetti negativi sulla taglia del feto si sono osservati anche nel caso di sovralimentazione nelle ultime settimane di gravidanza.

Ci sarebbe però a questo punto da domandarsi che vantaggio si può ottenere da avere vitelli che alla nascita hanno un peso superiore quando sicuramente potrebbe aumentare il rischio di parti difficili e quindi di distocie? I vitelli con IUGR presentano un tasso di mortalità perinatale più elevato con aumento dell'incidenza di malattie neurologiche, respiratorie, intestinali e circolatorie durante il periodo neonatale. Sono più suscettibili a ipotermia. Non si deve dimenticare che i disturbi nutritivi della bovina durante le ultime due settimane di gestazione si ripercuotono negativamente sulla qualità del colostro. Ad oggi non ci sono informazioni o analisi epidemiologiche per quantificare l'incidenza di mortalità neonatale a causa della IUGR. Studi sulle conseguenze a lungo termine della IUGR sui bovini sono molto scarsi. Negli ovini si avranno minori masse muscolari e maggiore tessuto connettivo. Si osserva una riduzione dell'efficienza alimentare e una maggiore incidenza anche in età adulta di disturbi del metabolismo dell'insulina, dello stress ossidativo e di disfunzioni mitocondriali. Sono inoltre documentati

effetti di probabile natura epigenetica di fertilità di vitelle con IUGR. Ma quali sono i fattori metabolici che maggiormente sono responsabili della IUGR? Il più importante è relativo alle alterazioni della crescita della placenta.

La crescita e la funzionalità di questo organo è massima se la vascolarizzazione (angiogenesi) e il flusso di sangue, e quindi dei nutrienti in esso contenuti, avviene regolarmente in tutte le fasi della gravidanza, anche negli ultimi mesi di gestazione.

La ricerca ha evidenziato l'importanza dell'ossido nitrico (NO) e delle poliammine nella crescita sia della placenta che del feto. L'NO, anche detto monossido d'azoto o ossido d'azoto, è un gas incolore. È un importante neurotrasmettitore con effetto vasodilatatore. Nei sistemi biologici viene prodotto a partire dall'arginina e ossigeno per l'azione dell'enzima monossido nitrico sintetasi (NOS). L'NO viene sintetizzato nell'endotelio. L'ossido nitrico agisce sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni provocando vasodilatazione con il conseguente aumento di flusso ematico nell'area dove esercita la sua azione. Le poliammine placentari regolano il DNA e la sintesi proteica e quindi la proliferazione cellulare e la sua differenziazione. Sia le poliammine che l'NO vengono sintetizzate dall'arginina. È stato più volte dimostrato che un'abbondanza di arginina nei fluidi fetali è associata con una maggiore presenza di NO e poliammine placentari. Diete carenti di proteine riducono la disponibilità di arginina e ornitina nel plasma materno e fetale e nel fluido amniotico. Nelle pecore una riduzione del 50% dei fabbisogni NRC dal 28° e il 78° giorno di gestazione riduce la concentrazione di arginina e poliammine placentari sia nel feto che nella madre. È necessario comunque ricordare che un adeguato tasso di crescita fetale riduce la possibilità di modificazioni epigenetiche del DNA. Tali alterazioni si ripercuoteranno fino alla fase adulta con la possibilità anche di essere trasmesse alla discendenza.

Le possibili aree d'intervento per ridurre l'incidenza della IUGR sono le terapie

ormonali, la dieta, gli antiossidanti e la possibilità di manipolare la sequenza arginina-NO-poli-ammine. Tra i trattamenti ormonali considerabili per garantire un'adeguata crescita fetale troviamo il progesterone.

Durante la sottonutrizione la concentrazione di questo ormone appare più bassa anche se non sembra sia in grado d'influenzare il peso dei feti alla nascita. Diverso invece è l'effetto del GH che è in grado di alterare la ripartizione dei nutrienti materni in favore della crescita placentale e del peso alla nascita. Il GH può aumentare la disponibilità d'arginina stimolando la sintesi nell'intestino materno e fetale di citrullina, aminoacido precursore dell'arginina, e inibire la degradazione epatica degli aminoacidi delle femmine gravide. Poche informazioni sono disponibili sul ruolo dell'HCG anche se sembra possa favorire la crescita fetale.

Nella vacca da latte durante la fase avanzata della gravidanza vengono prodotte molte molecole ossidanti (ROS) come l'anione superossido, il perossido d'idrogeno, i radicali idrossilici, etc. Lo stress ossidativo derivante causa una ridotta produzione di NO che, oltre ad avere i noti effetti sul feto, può contribuire al peggioramento di una insulino-resistenza già normalmente presente in questo periodo.

La sovralimentazione, frequente in tarda gravidanza, può causare un incremento nella produzione di ROS per cui l'attenzione nella concentrazione di vitamine e oligoelementi ad azione antiossidante può avere un ruolo favorevole nella prevenzione del IUGR. In generale la corretta nutrizione è in grado di fornire alla bovina sia gli aminoacidi che l'energia necessari ai processi metabolici.

Gli allevatori non hanno sempre visto "di buon occhio" il peso del vitello alla nascita ritenendo la difficoltà al parto prioritaria ad esso.

A condizionare le distocie ci sono tanti fattori su cui si può intervenire senza creare quelle condizioni che portano ad avere vitelli di basso peso portatori di quelle alterazioni epigenetiche sicuramente non favorevoli alla loro longevità produttiva. ■

