

La chetosi è ancora una malattia attuale?

Sulla chetosi negli anni si sono versati fiumi d'inchiostro: tra il fatto però che di una malattia si parli molto e averla portata a percentuali di prevalenza bassissime ce ne corre. Probabilmente tra qualche anno l'interesse per la chetosi, specialmente di quella ad andamento sub-clinico (SCK), diminuirà non tanto per la scoperta di nuove terapie quanto per un ulteriore miglioramento delle tecniche d'allevamento e di nutrizione nella fase di transizione, e soprattutto grazie alla genomica. Il vicolo cieco verso il quale abbiamo fatto incamminare le bovine da latte, soprattutto di razza Frisona, è quello di voler vedere contemporaneamente importanti picchi di lattazione, e piuttosto ravvicinati al parto, e una precoce ripresa della gravidanza. L'incredibile aumento della produzione pro capite di questa razza, dovuto prevalentemente alla selezione genetica, non è stato accompagnato da una significativa evoluzione delle tecniche d'allevamento oppure a nuovi schemi nutrizionali. A sbloccare questa situazione ci stanno pensando seriamente i genetisti, ma allo stato attuale della situazione durante la transizione, e in particolar modo nella fase del puerperio, i deficit nutrizionali sono tanti e molto complessi.

Alessandro Fantini
Dairy Production Medicine
Specialist
Fantini Professional Advice Srl
Anguillara Sabazia (Roma)

ia oppure diete inadeguate, perché troppo concentrate e poco appetibili, che possono aggravare la situazione di una fisiologica riduzione dell'ingestione. Le bovine da latte soprattutto di razza Frisona hanno una durata media del periodo di gravidanza di 280 giorni ma molte possono essere le variabili che lo possono condizionare la lunghezza di questo periodo, sia in positivo che in negativo. Negli allevamenti si spostano le bovine nel reparto di preparazione al parto a circa 260 giorni di gravidanza cercando di movimentare le bovine non singolarmente ma in piccoli gruppi per minimizzare lo stress derivante da un nuovo ambiente e dalla inevitabile competizione che s'instaura tra gli animali. Le razioni da preparazione al parto sono più concentrate di quelle predisposte per la fase centrale dell'asciutta, avendo un livello proteico e amidaceo solitamente più alto. Può succedere che alcune bovine abbiano una durata effettiva della preparazione al parto inferiore alle tre settimane. La combinazione razione più concentrata, specialmente di carboidrati non strutturali, e somministrata per poco tempo prima del parto può causare bruschi cali del pH che determinano una riduzione di un'ingestione già fisiologicamente compromessa. Non è di fatto infrequente osservare pericolosi cali d'ingestione che sono la reazione delle bovine agli stati di acidosi ruminale. Può anche succedere che s'inseriscano additivi come pool vitaminici e di oligoelementi, sali anionici e precursori del glucosio di cui non si è verificata l'effettiva appetibilità. La combinazione di una ridotta capacità di alimentarsi con l'aumento dei fabbisogni delle bovine aumenta molto il rischio di chetosi. In sintesi i principali fattori di rischio della chetosi sono i livelli elevati di NEFA e l'alto BCS durante la prima fase della transizione, l'elevato numero di parti e la durata dell'asciutta.

I FATTORI DI RISCHIO E QUELLI EZIOLOGICI

Durante la prima fase della transizione, ossia la preparazione al parto, aumenta esponenzialmente la domanda del feto e della mammella di nutrienti importanti la cui offerta è però negativamente condizionata dalla ridotta capacità d'ingestione degli animali. Nelle ultime tre settimane di gravidanza a causa dell'ingombro addominale del feto e degli invogli fetali e del profondo "riassetto" ormonale si possono verificare sia carenze energetiche che aminoacidiche che possono far entrare gli animali nello stato di deficit. Ci sono poi anomalie nella gestione come il sovraffollamento, il caldo, la mancanza di adeguate aree di riposo, di abbeverata e di mangiato-

PREVALENZA

Secondo quanto riportato da Suthar *et al.*, in un lavoro pubblicato nel 2013 sul

Tabella 1. Prevalenza della chetosi in alcuni paesi del mondo

Paese	Prevalenza %		Giorni di lattazione	Metodo e soglia del BHB (mmol/L)
	Chetosi subclinica SCK	Chetosi clinica		
Olanda	11.2		5 a 60	Randox kit -plasma ≥ 1.2
Germania	20	2		
Croazia	14.8	1.4		
Slovenia	24	2.6	2 a 15	Precision Xtra-sangue intero SCK ≥ 1.2
Spagna	22.5	2.5		
Ungheria	15.6	0.4		
Italia	36.6	11.1		
Polonia	19.4	0.7		
Portogallo	29.5	6.6		
Serbia	19.5	5.7		
Turchia	11.2	2.2		
Germania	42			
Francia	49		7 a 12	Keto-Test -milk ≥ 0.1
Olanda	48			
Italia	32			
Regno Unito	30			
Canada Est	22.6		5 a 35	FTIR-milk. Sospetto: 0.15-0.19. Positivo 0.20
Sudafrica	17	0	2 a 21	Precision Xceed-sangue intero ≥ 1.2 (SCK)
Argentina	18.8	4		
Australia	9.6	1.9		
Brasile	10.7	0		
Cile	14.8	2.2		
Cina	32.9	1.2		

Fonte: Mariana Alves Caipira Lei e João Simões. Invited Review: Ketosis diagnosis and monitoring in high-producing dairy cow. Dairy. 2021, 2, 303-325

Journal of Dairy Science (96: 2925-2938) la prevalenza media della chetosi sub-clinica, che è il tipo a più alta diffusione, in 10 paesi europei è dell'21,8% (11,2-36,6%) e durante i 5 e i 15 giorni dopo il parto. Il cut off utilizzato è stato BHB ≥ 1.2 mmol/L (tabella 1).

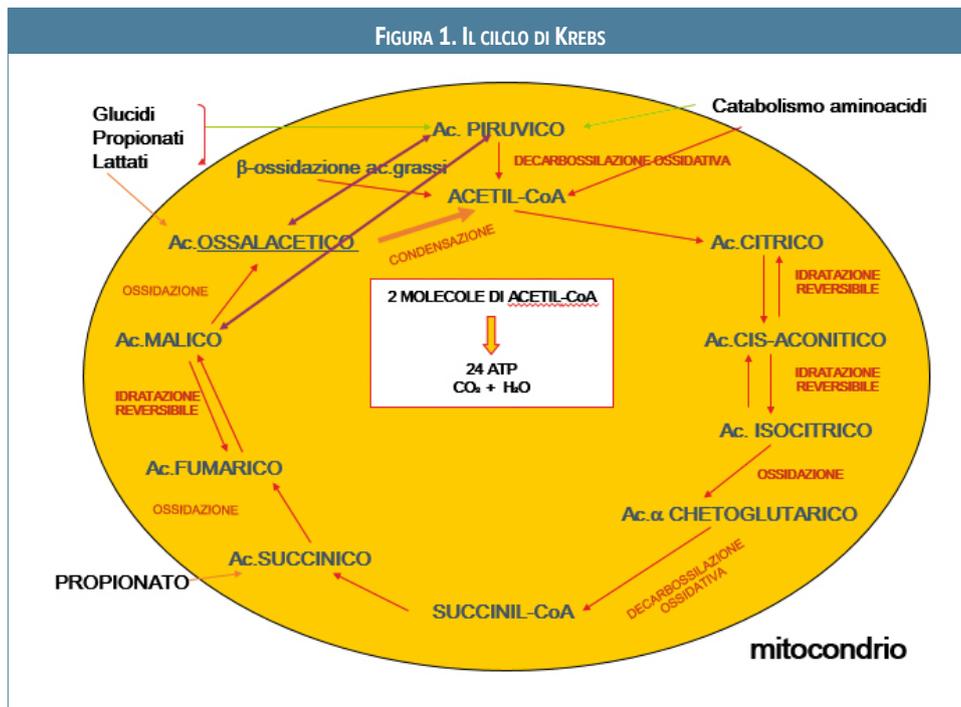
LA FISIOPATOLOGIA DELLA CHETOSI

Si è visto in precedenza che il picco di prevalenza della chetosi si ha nelle prime settimane di lattazione e particolarmente durante il puerperio, che è la seconda fase della transizione. Durante questo periodo persiste la bassa ingestione, o meglio l'incapacità di assumere tutti quei nutrienti necessari a soddisfare pienamente an-

che i fabbisogni della lattazione e questo comporta per la bovina il ricorso sia alle riserve lipidiche che a quelle amminoacidiche. È noto che anche nelle bovine la produzione di energia, ossia l'ATP, avviene attraverso il ciclo di Krebs. Le molecole reclutate sono prevalentemente il glucosio ma anche gli acidi grassi e alcuni aminoacidi (figura 1).

CICLO DI KREBS

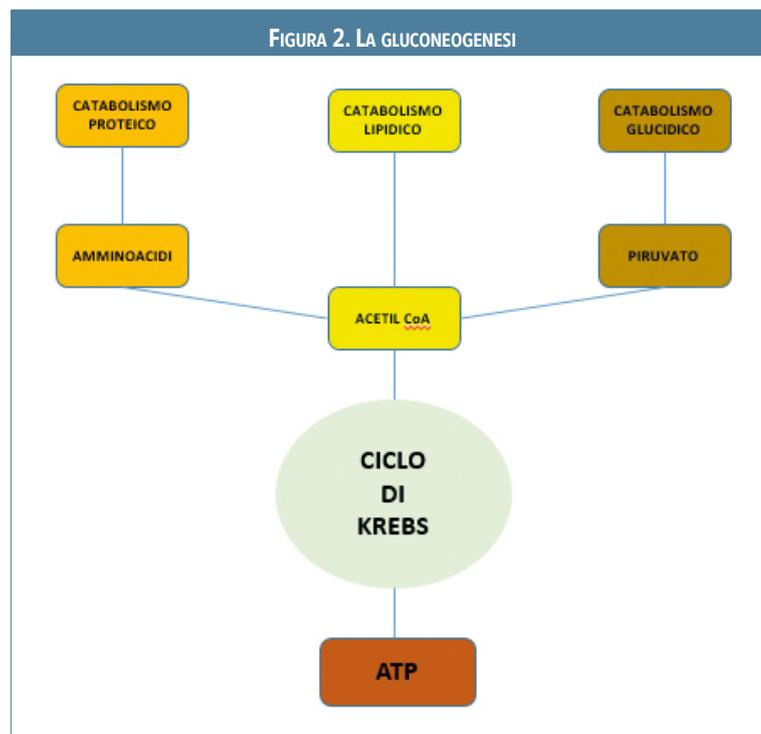
Il glucosio è il combustibile per elezione e nei ruminanti l'omeostasi del suo pool ematico si mantiene con modalità molto diverse rispetto ad altre specie. Nei monogastrici la maggioranza del glucosio disponibile deriva direttamente da quello



elevatissima e prioritaria in quanto l'uptake mammario di glucosio è indipendente dall'insulina in quanto essa è pressoché priva di recettori per questo ormone. Quando la glicemia si abbassa proprio in virtù dell'alta domanda della mammella con essa si riduce il livello dell'insulina e ciò stimola la lipomobilizzazione ossia il rilascio da parte delle cellule del tessuto adiposo di trigliceridi che circolano nel sangue circolante come acidi grassi non esterificati (NEFA) ossia liberati dal loro legame con il glicerolo. Queste spesso enormi quantità di NEFA che invadono giornalmente il sangue raggiungono molti tessuti ed in particolare quelli epatici e

assorbito a livello intestinale. Nei ruminanti invece buona parte di esso viene sintetizzato attraverso la gluconeogenesi ossia la produzione ex novo di glucosio a partire da molecole come il propionato, il valerato, l'acetato, il butirrato, i NEFA, il glicerolo ed alcuni aminoacidi come l'alanina (figura 2). Il propionato deriva dalle fermentazioni ruminanti essenzialmente degli amidi e da solo rappresenta oltre il 75% dei precursori del glucosio ed è il 90-95% di tutti gli acidi grassi volatili prodotti nel rumine. Un 10-30 % deriva dagli aminoacidi e fino al 15% dal lattato. Una quota marginale deriva dall'assorbimento intestinale di glucosio. Durante il periodo di transizione, la capacità d'ingestione delle bovine non è tale da potere mettere a disposizione quella quota di nutrienti sufficienti a garantire la copertura dei fabbisogni nutritivi per cui le bovine sono costrette a ricorrere alle riserve sia lipidiche che amminoacidiche. Queste ultime però, anche chiamate proteine labili, sono limitate e possono fornire aminoacidi glicogenetici sono per pochi giorni dopo il parto a patto che le bovine siano state messe in condizione di costruirne un'adeguata scorta durante l'asciutta. Si stima che una bovina da latte possa perdere 17 kg di proteine durante le prime due settimane di lattazione. La domanda di glucosio delle mammelle di bovine in piena lattazione e non ancora gravide è

mammari. Durante il periparto si verifica una regolazione omeostatica finalizzata a mantenere un livello elevato di glicemia utile alla produzione di latte. Per raggiungere questo obiettivo si sviluppa in tutti i tessuti dotati di recettori dell'insulina uno stato di insulino-resistenza. I NEFA sono in genere



acidi grassi saturi a catena che vengono utilizzati tal quale dalla mammella e incorporati nel latte. Quelli che invece vengono intercettati dal fegato vengono dapprima trasformati in acetil CoA per poter giungere nei mitocondri delle cellule epatiche ed entrare nel ciclo di Krebs. Se l'afflusso di acetil CoA ai mitocondri è superiore alle possibilità di ingresso può avvenire una riesterificazione degli acidi grassi con il glicerolo e il loro stoccaggio come trigliceridi nel citoplasma delle cellule epatiche. Le molecole di acetil CoA che entrano nel mitocondrio attraverso la β -ossidazione consentono la produzione di ATP. Per ragioni varie, l'utilizzazione dell'acetil CoA nel ciclo di Krebs può subire inibizioni e rallentamenti. In questi casi queste molecole si ricombinano tra loro, sempre nel mitocondrio, per formare dapprima l'aceto acetato, poi l'acetone e il β -idrossibutirrato (BHB). Queste molecole anche chiamate corpi chetonici si diffondono dal fegato in vari tessuti. In particolare, quello muscolare utilizza con successo i corpi chetonici per produrre una parte dell'energia di cui ha bisogno. Un aumento eccessivo della concentrazione di corpi chetonici nel sangue causa una serie di sintomi e impatta negativamente su alcune performance produttive delle bovine. Inoltre, ciò rappresenta un fattore di rischio di altre malattie metaboliche.

DIAGNOSI CLINICA

La chetosi esiste in due forme: quella clinica e quella sub-clinica. Il decorso dipende dalla concentrazione ematica dei corpi chetonici. L'acetone, il acetoacetato e il β idrossibutirrato (BHB) sono responsabili della patologia. A causa della sua stabilità e per i molti studi effettuati si è scelto il BHB come molecola di riferimento e la sua concentrazione nel latte e nelle urine per la diagnosi oggettiva di chetosi. La forma sub-clinica si ha quando la concentrazione di BHB nel sangue è $\geq 1,2$ mmol/L. Quella clinica con il BHB ≥ 3 mmol/L. Uno degli effetti più importanti di un aumento della concentrazione ematica di BHB è la sua capacità di ridurre la segnalazione delle cellule ipotalamiche

responsabili della stimolazione dell'appetito. La riduzione della capacità d'ingestione non è patognomonica della chetosi, ma la verifica della concentrazione di questo corpo chetonico nel sangue o nel latte ne dà la prova certa. Contestualmente alla chetosi si ha spesso un aumento della concentrazione dei trigliceridi nel fegato e questo esporrà le bovine al rischio di lipidosi epatica. Nel decorso clinico, gli animali preferiranno i foraggi all'unifeed oppure ai concentrati, presenteranno feci asciutte e nelle forme cliniche più gravi si può osservare la sintomatologia nervosa con postura anomala della testa, leccamento, cecità e aggressività. Sembra che a essere responsabile della sintomatologia nervosa sia l'alcool isopropilico prodotto nel rumine a partire dall'acetoacetato e nel cervello dal BHB. Caratteristico è anche l'odore fruttato dell'alito.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

La diagnosi di laboratorio è quella oggettiva e inequivocabile perché consiste nel dosare i corpi chetonici in alcuni fluidi come il sangue, il latte e le urine. Per la sua elevata stabilità nel sangue e nel latte il corpo chetonico più utilizzato è il β -idrossibutirrato (BHB o BHBA) che allo stato attuale rappresenta il metodo gold standard. Molti sono i metodi diagnostici utilizzabili a supporto dell'esame clinico, ma i requisiti che devono possedere per essere adottati nella diagnostica veterinaria sono quelli di essere affidabili, semplici, economici, rapidi e utilizzabili il più possibile in allevamento (on-farm). I metodi più diffusi e che meglio rispondono ai requisiti prima elencati sono la determinazione del BHB tramite strip colorabili. Probabilmente il più diffuso è il Keto-test® che inizia a dare la positività quando nel latte è presente una concentrazione di BHB ≥ 100 μ mol/L. Questo tipo di test ha una buona sensibilità e specificità. Volendo utilizzare il sangue, lo strumento più diffuso è il Precision Xtra®, un dispositivo elettronico portatile, dotato di strisce reattive, che misura sia il BHB che il glucosio. Questo tipo di strumento è dotato di una sensibilità e di una speci-

ficità del 100%. Nella clinica d'allevamento si utilizza anche la determinazione quantitativa dell'acetoacetato presente nelle urine. Le urine possono essere raccolte tramite un catetere oppure a seguito di una minzione spontanea o indotta tramite stimolazione manuale dell'uretra distale. Degna di menzione è la spettrometria infrarossa a trasformata di Fourier (FTIR). Questa tecnologia si è diffusa alla fine degli anni 90 ed è maggiormente utilizzata per la determinazione routinaria e a basso costo di alcune componenti del latte come il grasso, la proteina, il lattosio e l'urea. Tramite FTIR si riesce anche a determinare il livello di BHB e acetone nel latte delle singole bovine. Pur tuttavia esistono alcune criticità che impediscono una maggiore diffusione di questa metodologia analitica. La prima è quella che il latte va prelevato dalla singola bovina e inviato in laboratorio per la determinazione analitica e i tempi di risposta di queste strutture non potranno mai essere veloci come una determinazione on farm. La FTIR viene utilizzata per la rilevazione periodica (mensile) di alcuni parametri del latte individuale oggetto di selezione genetica (grasso, singoli acidi grassi e proteine). Come visto in precedenza, la chetosi subclinica ha la massima prevalenza durante il puerperio, quindi nella seconda fase della transizione. Nelle stalle che partecipano al Piano nazionale di selezione genetica le bovine possono essere campionate dal 5° giorno dopo il parto in poi, ma spesso sfuggono a questa regola perché il controllo viene effettuato al massimo con una frequenza mensile per cui molte bovine possono essere escluse ed essere reclutate fuori del periodo di rischio della chetosi sub-clinica. Non tutte le bovine, quindi, vengono campionate nel periodo di massima incidenza della SCK, per cui ciò può falsare completamente le analisi epidemiologiche. Altro grave errore da alcuni commesso è restituire il dato all'allevatore omettendo di indicare accanto alla bovina i giorni medi di lattazione e ciò ovviamente dà un dato di bassissima prevalenza. Un'alternativa è quella di elaborare i dati per fasce, ossia i casi di positività al

BHB per le bovine da 5 a 15 giorni di lattazione e tra 16 e 30 giorni dopo il parto. Quantificare il BHB dopo questi periodi non ha alcun significato né diagnostico né epidemiologico. Il rapporto grasso/proteine è un buon indicatore di rischio per la chetosi solo se rilevato nei primi 30 giorni di lattazione, meglio se nei primi 15. Il cut-off è $\geq 1,4-1,5$ se riferito ai primi 30 giorni di lattazione e ≥ 2 se relativo ai primi 15. Esiste una differenza di sensibilità e specificità tra i due cut-off della determinazione del rapporto grasso/proteine nei primi 30 giorni di lattazione. Il rapporto 1,42 ha una sensibilità del 92% e una specificità del 65%. Quello 1,5 una sensibilità del 75% e una specificità del 78%. Una bovina con un rapporto grasso/proteina $\geq 1,5$ presenterà un rischio aumentato di 3,5 volte di sviluppare una chetosi. La spiegazione fisiologica dell'importanza di monitorare questo rapporto è semplice e molto intuitiva. Se una bovina, in questo caso di razza Frisona, ha una percentuale di grasso del latte nei primi 30 giorni di lattazione $\geq 4,8\%$, con una produzione media simile a quella delle bovine che si trovano nel medesimo stadio di lattazione e con il medesimo numero di parti, significa che sta dimagrendo oltre il livello fisiologico, ossia il basso livello d'insulina e l'insulino-resistenza sta creando le condizioni affinché il tessuto adiposo liberi acidi grassi liberi (NEFA) e glicerolo. Come evidenziato in precedenza, questi NEFA vengono captati sia dal fegato per produrre energia e sia dalle cellule dell'epitelio mammario per produrre grasso nel latte. Abbiamo osservato che nelle prime settimane di lattazione la capacità d'ingestione e i limiti fisiologici alla concentrazione delle razioni causa un inevitabile bilancio energetico negativo. Oltre al rapporto grasso/proteina, alla concentrazione di grasso anche quella di proteine ha un suo significato. Le bovine di razza Frisona con una percentuale di proteina nel latte inferiore a 2,8% non hanno aminoacidi a sufficienza per sintetizzare tutta la caseina che potrebbero in virtù del loro potenziale genetico. In queste condizioni è altrettanto probabile

RIASSUNTO

La chetosi a decorso sub-clinico della bovina da latte ha probabilmente una prevalenza molto elevata specialmente in razze molto produttive come la Frisona. Il continuo e costante aumento della produzione procapite di latte, grasso e proteine non accompagnabile, per limiti fisiologici, da un proporzionale aumento della capacità d'ingestione non fa prevedere una riduzione significativa dell'incidenza di questa importante malattia metabolica.

Parole chiave: malattie metaboliche, chetosi, Frisona, bovina da latte.

SUMMARY

Is ketosis still a current disease?

Dairy cow subclinical ketosis is likely to have a very high prevalence especially in very productive breeds such as the Friesian. The continuous and constant increase in the per capita production of milk, fat and proteins which, due to physiological limits, cannot be accompanied by a proportional increase in ingestion capacity does not suggest a significant reduction in the incidence of this important metabolic disease.

Keywords: metabolic diseases, ketosis, Friesian, dairy cattle.

che ci sia una carenza secondaria oltre che di aminoacidi essenziali anche di quelli gluconeogenetici. Sempre tra i biomarker che non servono a diagnosticare oggettivamente la chetosi ma il rischio di contrarla si annovera l'urea, sempre nel latte individuale. Questa determinazione va sempre fatta in concomitanza alla concentrazione proteica o caseinica del latte. Ci si aspetta che all'inizio della lattazione si rilevino scarse quantità di proteina e urea nel latte derivante dal bilancio energetico e proteico negativo. Livelli elevati di urea, ossia ≥ 36 mg/dl, con livelli normali o ridotti di proteina del latte testimoniano una carenza energetica. In questi casi, una parte dell'ammoniaca, poi convertita in urea dal fegato proviene dalla deaminazione degli aminoacidi. In conclusione, l'osservazione

della concentrazione d'urea nelle singole bovine nelle prime settimane di lattazione oltre a fornire indicazioni sul metabolismo proteico le dà anche su quello energetico.

CONCLUSIONI

La chetosi a decorso sub-clinico della bovina da latte ha probabilmente una prevalenza molto elevata specialmente in razze molto produttive come la Frisona. Il continuo e costante aumento della produzione pro capite di latte, grasso e proteine non accompagnabile, per limiti fisiologici, da un proporzionale aumento della capacità d'ingestione non fa prevedere una riduzione significativa dell'incidenza di questa importante malattia metabolica.

Per saperne di più

1. Geishauser T., K. Leslie, D. Kelton, And T. Duffield. Evaluation of Five Cowside Tests for Use with Milk to Detect Subclinical Ketosis in Dairy

Cows. Journal of Dairy Science (1998) 81:438-443.

2. Alves Caipira Lei M., João Simões. Invited review: Keto-

sis Diagnosis and Monitoring in high-producing dairy cows. Dairy (2021) 2,303-325.

3. Satola A., Edyta Agnieszka.

Predicting subclinical ketosis in dairy cows using machine learning techniques. Animals (2021) 11, 2131.

Virkon™ S
IL SUPEREROE BIOCIDA

Sistema **BIOCIDA** a Formulazione Multiattiva
RAPIDA Azione Disinfettante di tipo Ossidativo
INNOCUO in Presenza di Animali
SICURO dall'Allevamento alla Tavola
EFFICACE a Basse Temperature (fino a -10°C)
 Attivo anche in presenza di **BIOFILM**

P.M.C. Reg. MINSAL
N. 15973

Scopri di più sulla pagina web Virkon™S scansionando il QR Code

unitec
HUB ONE HEALTH