

Lo stress ossidativo: la più insidiosa delle malattie metaboliche

ruminantia.it/lo-stress-ossidativo-la-piu-insidiosa-delle-malattie-metaboliche

Alessandro Fantini



Si dice che la bovina da latte sia un “**atleta metabolico**” ma per meglio comprendere la natura di certi processi fisiologici e patologici è bene aggiungere “di discipline aerobiche”. Queste definizioni “metaforiche” servono a ricordarci che la produzione di energia necessaria ai processi metabolici di moltissimi organismi avviene tramite l’ossidazione di substrati come gli zuccheri e gli acidi grassi per arrivare alla produzione di ATP.

Esiste una profonda differenza tra l’**energia di un alimento** e l’**energia che si produce nel corso del ciclo di Krebs** e che si accumula, appunto, nell’**ATP**. Questa molecola è immaginabile come una pila carica di energia che una volta esaurita si trasforma in ADP per essere poi nuovamente ricaricata.

Negli organismi aerobi, durante la “respirazione cellulare”, il glucosio viene ossidato producendo 2880 kj di energia per mole, che sono poi accumulati in 38 molecole di ATP

L’**ossidazione del glucosio** ha un rendimento energetico 19 volte superiore rispetto a quello della stessa reazione in assenza di ossigeno (2 molecole di ATP). E’ per questa ragione che alcuni milioni di anni fa molti organismi lasciarono la vita acquatica per quella terrestre dove potevano accedere a quantità di ossigeno sicuramente superiori. L’ossigeno è fortemente ossidante e quindi in grado di “strappare” elettroni ad altri atomi meno ossidanti di lui.

La **bovina da latte**, ma anche **alcune razze di pecore** e le **bufale molto produttive**, utilizza un'enorme quantità di ossigeno per produrre quell'energia necessaria a processi metabolici molto dispendiosi, come la **produzione di latte**. Durante il metabolismo cellulare si sviluppano fisiologicamente i **radicali liberi**, definiti ROS (specie ossigeno reattive) o ROM (molecole ossigeno reattive).

In chimica, si definisce radicale libero un'**entità molecolare molto reattiva**, costituita da un atomo o da una molecola che presenta un elettrone spaiato che la rende capace di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine. Tra le ROS troviamo essenzialmente l'anione superossido ($\cdot O_2^-$), il radicale idrossilico ($\cdot OH$) e il perossido d'idrogeno (H_2O_2).

Le **ROS**, oltre ad essere fisiologicamente prodotte dal metabolismo cellulare, sono generate in grande quantità anche dai leucociti, come i neutrofili e i macrofagi, una volta che hanno fagocitato il batterio, o meglio l'antigene, da distruggere.

Questa specifica attività del sistema immunitario cellulo-mediato è chiamata "**respiratory burst**", termine che mal si traduce in "scoppio respiratorio". In una sequenza di reazioni catalizzate dal NADPH, dalla superossidodismutasi e della mieloperossidasi, all'interno di queste cellule si accumulano l'anione superossido, lo ione ipoclorito, il perossido d'idrogeno e il radicale idrossilico, con l'obiettivo proprio di distruggere il batterio fagocitato. Il respiratory burst avviene all'interno dei vacuoli lisosomiali, il cui contenuto viene successivamente espulso all'esterno.

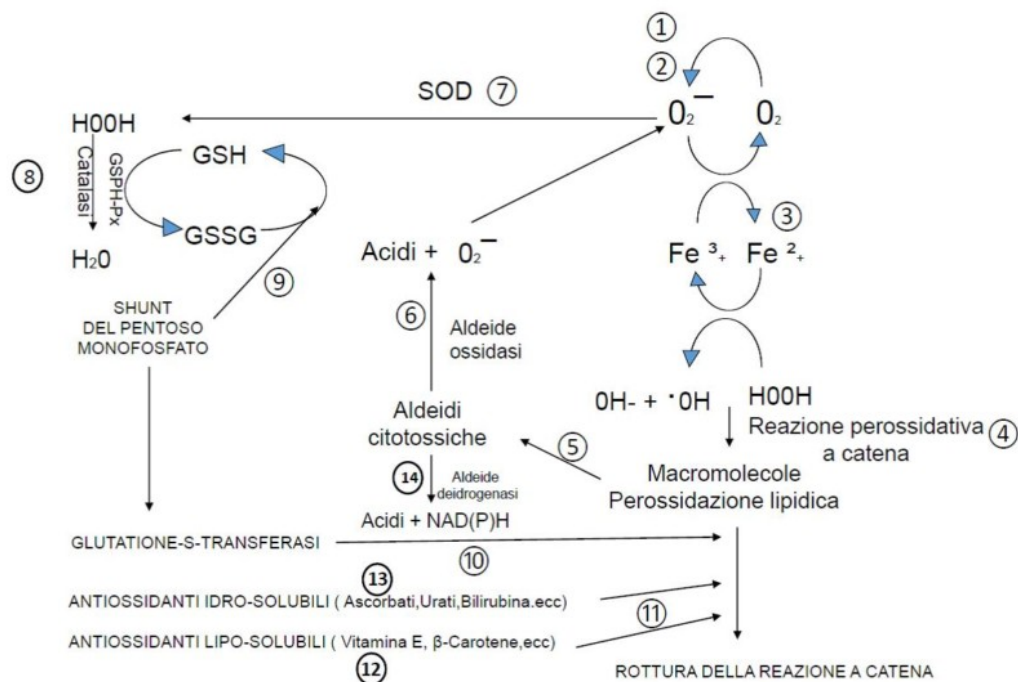
Le cellule, comprese quelle del sistema immunitario, hanno una dotazione di **antiossidanti**, ossia molecole dotate della capacità di proteggere i tessuti dalle reazioni di perossidazione che possono essere indotte dalle ROS. Le ROS possono innescare reazioni incontrollate a catena dei lipidi che sono presenti nelle membrane cellulari e quindi distruggere le cellule dei tessuti limitrofi.

Il **caso più esemplificativo** è proprio quello che avviene all'interno di un **alveolo mammario**. Una volta che un microrganismo patogeno riesce a penetrare nella mammella attraverso il capezzolo e ad arrivare negli alveoli del parenchima mammario, viene prontamente intercettato dai macrofagi, che tentano di distruggerlo utilizzando la fagocitosi, ossia cercando di "ingerirlo". Contestualmente a questo i macrofagi, che sono la prima linea difensiva del sistema immunitario cellulo-mediato, producono una serie di molecole chemoattraenti, come le citochine, che richiamano i neutrofili dal sangue all'alveolo mammario. I neutrofili, anche chiamati polimorfonucleati (PMN), sono ancora più efficienti nel fagocitare e poi distruggere, utilizzando il respiratory burst, il batterio fagocitato. Sia i macrofagi che i neutrofili espellono nel latte alveolare i residui della fagocitosi che contengono molte ROS, le quali possono attaccare le membrane cellulari

dell'alveolo mammario innescando una reazione a catena e inducendo quindi uno stato infiammatorio cronico in assenza di un patogeno. E' questo il caso di **bovine con un latte con conta leucocitaria persistentemente elevata in assenza di un patogeno** perché è già stato eliminato dai leucociti. Il persistere del processo infiammatorio comporta una leucocitosi cronica.

Esistono nell'organismo, e quindi nelle sue cellule, **molecole dotate di attività antiossidante**, ossia in grado di neutralizzare le ROS e quindi di proteggere i tessuti dalla perossidazione.

Le molecole antiossidanti agiscono direttamente donando elettroni, come alcune vitamine, o indirettamente come costituenti di sistemi enzimatici antiossidanti, come nel caso di alcuni oligoelementi. Il sistema antiossidante cellulare più importante è costituito dagli enzimi **superossidodismutasi (SOD)**, dipendenti dal manganese, dallo zinco e dal rame, e dall'**enzima glutazione perossidasi (GSH-Px)** che dipende dal selenio. Questi enzimi rappresentano la prima linea difensiva contro le ROS e la loro concentrazione dipende dagli **oligoelementi** sopra elencati. E' tuttavia importante ricordare che un'eccessiva presenza nel sangue di **ferro libero**, ossia non legato alla transferrina o presente nell'emoglobina, può esercitare una marcata attività ossidante interagendo ad esempio con l'anione superossido e il perossido d'idrogeno e trasformandoli in radicali idrossilici. Il gruppo delle **vitamine ad azione antiossidante** è costituito essenzialmente dai β -caroteni, la vitamina A e la vitamina E (antiossidanti liposolubili) e la vitamina C, gli urati e la bilirubina (antiossidanti idrosolubili).



Sistemi di protezione contro le specie ossigeno reattive (ROS).

Modificato da Miller ed altri 1993.

1. *Il superossido è generato durante il normale metabolismo.*
2. *Contribuenti esogeni allo stress ossidativo includono squilibri alimentari, malattie, ambientali, inquinanti e radiazione solare.*
3. *Il superossido riduce Fe³⁺, consentendogli di entrare nelle reazioni di tipo Fenton che producono radicali idrossilici.*
4. *Il radicale idrossile estremamente reattivo attacca le macromolecole e inizia le reazioni a catena perossidative.*
5. *Le aldeidi citotossiche sono prodotti finali della perossidazione lipidica.*
6. *Quando i tessuti sono distrutti, le aldeidi deidrogenasi vengono convertite in aldeide ossidasi, che generano il superossido.*
7. *La superossidodismutasi (Mn, Cu e Zn) convertono il superossido in perossidi. Questa conversione ritarda la riduzione di Fe³⁺ a Fe²⁺ che catalizza la formazione di ·OH.*
8. *La catalasi (Fe) e la glutatione perossidasi (Se) convertono i perossidi in composti che non partecipano alle reazioni di tipo Fenton. La riduzione dei perossidi è accompagnata da ossidazione del glutatione ridotto.*
9. *Il glutatione ridotto può essere rigenerato dal glutatione disolfuro (GSSG) dal NADPH che è generato dal pentoso monofosfato shunt.*
10. *La glutatione S-transferasi coniuga il glutatione con i radicali perossidici. Questo percorso può essere più attivo quando è carente il Selenio o la vitamina E. La conseguente distruzione del glutatione aumenta il consumo di equivalenti riducenti, quindi è in competizione con altri percorsi metabolici che dipendono dal NADPH.*
11. *Gli antiossidanti, rompendo le catene, interrompono le catene perossidative avviate dalle ROS che sono sfuggiti alla degradazione enzimatica.*
12. *La vitamina E funge da antiossidante rompi catena reagendo direttamente con i radicali liberi.*
13. *Vitamina C oltre a rigenerare la vitamina E, e possibilmente anche il glutatione, può agire autonomamente come antiossidante idrosolubile.*
14. *L'aldeide deidrogenasi converte le aldeidi in prodotti meno tossici.*

Quando la disponibilità di molecole antiossidanti, ossia l'offerta, è inferiore alla domanda, si parla di **stress ossidativo**. Questa condizione patologica è di per sé difficilmente diagnosticabile, mentre è facilmente classificabile tra i fattori di rischio ed eziologici di molti eventi negativi che possono occorrere alla bovina da latte durante il suo ciclo produttivo, specialmente nella fase di transizione e nelle prime settimane di lattazione.

Si può sospettare la **presenza in allevamento di stress ossidativo** quando:

- Le mastiti anche lievi lasciano danni a volte gravi.
- Aumenta in allevamento la prevalenza di edemi mammari patologici, ritenzioni di placenta, sindrome ipocalcémica e patologie riproduttive correlabili con una ridotta produzione di ormoni steroidei (estrogeni e progesterone).

Tra i fattori di **rischio della ritenzione di placenta**, oltre allo stress, si annovera la carenza di antiossidanti, ed in particolar modo della vitamina E e del selenio. In questa condizione, si ridurrà l'afflusso alle caruncole placentari di elementi del sistema immunitario cellulo-mediato e la loro efficacia nel supportare il distacco della placenta. Inoltre, le ROS prodotte in grande quantità possono ostacolare questo processo.

Per diagnosticare in maniera oggettiva una carenza di antiossidanti si può ricorrere alle **analisi ematochimiche e bioptiche**, anche se i valori normali per le bovine da latte sono contrastanti secondo i vari autori.

Concentrazione di oligoelementi ed enzimi nel fegato e nel sangue dei bovini	
α – tocoferolo	> 3 µg/ml
Zinco	0.8 – 1.4 µg/ml del siero >0.4 µg/ml del plasma >100 mg/kg del fegato sulla sostanza secca
Rame	>10-11 µmol/l di plasma > 20mg/kg del fegato sulla sostanza secca
Ferro µg/ml	1.1 – 2.5
Manganese	70-200 ng/ml nel sangue intero 6-7 ng/ml nel siero
Selenio	210-1200 ng/ml nel sangue intero 1.25-2.5 µg/g del fegato sulla sostanza secca 0.08 – 0.3 µg/ml siero
Selenio (sangue intero) ng/ml	120 - 300
GSP-x	> 50 iu/g di emoglobina (HB)

Generalmente, nelle **diete per ruminanti**, e quindi anche in quelle per le bovine da latte, si usa inserire **vitamine e oligoelementi** seguendo quanto suggerito nel "Nutrient Requirements of Dairy Cattle" del 2001, anche detto NRC 2001, utilizzando le concentrazioni riportate nella tabella successiva.

Fabbisogni di vitamine e oligoelementi nelle bovine da latte (NRC 2001) (espressi come concentrazione sulla sostanza secca della dieta)			
	Fine gravidanza	Puerperio (0-20 gg dopo il parto)	90 giorni medi di lattazione
Vitamina A UI/kg	9000	5000	3000
Vitamina D UI/kg	2300	1300	800
Vitamina E UI/kg	120	35	20
Cobalto mg/kg	0.11	0.11	0.11
Rame mg/kg	18	16	11
Iodio mg/kg	0.5	0.77	0.44
Ferro mg/kg	18	22	17
Manganese mg/kg	24	21	13
Selenio mg/kg	0.3	0.3	0.3
Zinco mg/kg	30	73	52

Per ragioni di ordine economico, di solito, si integrano le diete delle bovine con fonti inorganiche di oligoelementi che hanno tuttavia, rispetto a quelle organiche e ruminoprotette, una minore biodisponibilità e quindi una ridotta possibilità di essere assorbite completamente a livello intestinale. Per questa ragione, per le loro elevate interferenze con altri nutrienti nella biodisponibilità e per i maggiori fabbisogni che hanno le bovine da latte rispetto ad NRC 2001 si preferisce associare alle **fonti** inorganiche anche quelle **organiche e ruminoprotette per le principali vitamine**, come il gruppo ADE, e gli oligoelementi, ed in particolare il selenio.

Per dotare la bovina, ma anche gli altri ruminanti da latte, di un'adeguata scorta di antiossidanti, come la vitamina A e la E, e di oligoelementi come il selenio, il rame, lo zinco e il manganese, per prevenire lo stress ossidativo, si ricorre alle moderne tecnologie della **ruminoprotezione**.

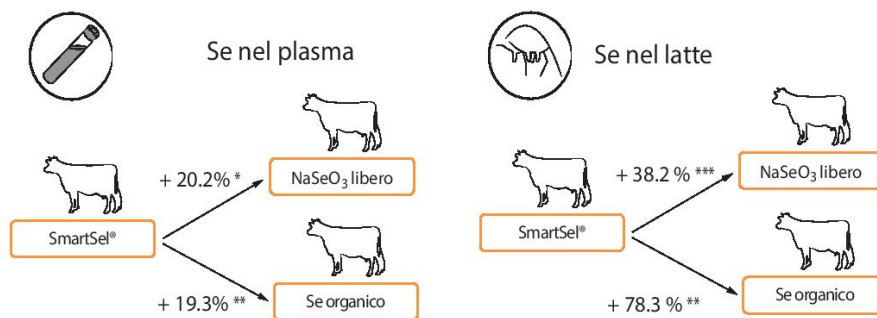
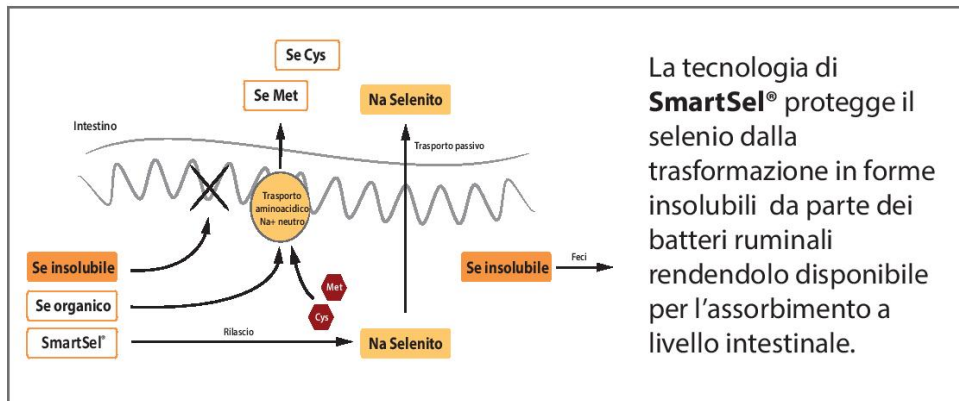
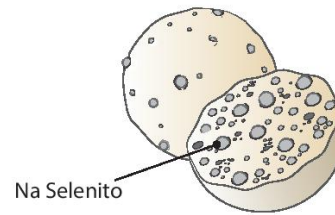
Conclusioni

- Lo **stress ossidativo** è uno stato patologico ad elevata prevalenza nelle bovine da latte, soprattutto nelle fase di transizione e durante il picco produttivo.
- In questa condizione **aumenta il rischio di malattie metaboliche** come l'edema mammario patologico, la sindrome ipocalcémica e la ritenzione di placenta.
- La **carezza di antiossidanti**, e specialmente quella di carotenoidi, vitamina A e selenio, può influenzare negativamente la produzione di estrogeni e progesterone.
- E' consigliabile associare alla normale **integrazione di vitamine e oligoelementi**, solitamente in forma inorganica, **fonti ruminoprotette** per aumentare la biodisponibilità degli antiossidanti.

Una fonte di selenio altamente biodisponibile



SmartSel® è una fonte di selenio rumino-protetta. La protezione è ideale per il tempo di transito del rumine; grazie al suo rilascio controllato il selenio svolge la sua funzione là dove è più utile.



* SmartSel® @ 0.5 mg/Kg vs. NaSeO₃ @ 0.3 mg/Kg; ** SmartSel® @ 0.5 mg/Kg vs. Se organico @ 0.3 mg/Kg; *** SmartSel® @ 0.3 mg/Kg vs. NaSeO₃ @ 0.3 mg/Kg; SmartSel® @ 0.5 mg/Kg vs. Se organico @ 0.5 mg/Kg = 5.7%; SmartSel® @ 0.3 mg/Kg vs. NaSeO₃ @ 0.3 mg/Kg = 6.6%
 Rif. Grilli et al., (2012) J. Anim. Sci. Vol. 90, Suppl. 3 / J. Dairy Sci. Vol 95, Suppl. 2; Grilli et al., (2013) Animal 7(12):1944-9.

Per saperne di più su SmartSel: www.vetagro.com/product/smartsel-2

Contatta Vetagro: info@vetagro.com