

## PERI-PARTUM E CHETOGENESI

### I - QUADRO FISIOLOGICO E METABOLICO DEL PERI-PARTUM

Questo è dominato da un bilancio energetico negativo che mette a contributo, qualunque sia la qualità della strategia alimentare, i fattori di regolazione del metabolismo le cui variazioni, indotte o concomitanti, sono importanti da considerare.

#### *1. Discordanza tra apporti e fabbisogni*

Questa distorsione si estende sull'insieme del periodo peripartale con un massimo attorno al picco della lattazione. Numerosi fattori vi concorrono: si può ritenere che nell'insieme i fabbisogni crescono sempre più velocemente, cominciando da alcune settimane prima del parto (crescita del vitello) sino all'acme della lattazione; d'altro canto la copertura di questi bisogni è ostacolata da un volume ruminale che diminuisce con la crescita dell'utero, poi da uno scarso appetito rilevato lungo tutto il peri-partum e ciò, indipendentemente dai cambiamenti di regime, tra gli altri fattori aggravanti occasionali.

Questo è illustrato nella figura 17.

#### *2. Conseguenze*

La mobilitazione delle riserve lipidiche comincia qualche settimana prima del parto e s'intensifica in seguito; ne conseguono un tasso importante di NEFA nel sangue, un'aumentata escrezione nel latte (aumento del tasso butirroso) ma soprattutto una captazione importante da parte del fegato donde una steatosi epatica già evidente all'inizio della lattazione e che, in condizioni normali, diminuisce abbastanza rapidamente a capo del primo mese.

Questa steatosi comporta un principio d'insufficienza funzionale (aumento della bilirubina ematica, diminuzione delle albumine e della risposta al test alla BSPH, rallentamento del ciclo dell'urea) mentre i bisogni non sono ancora massimali.

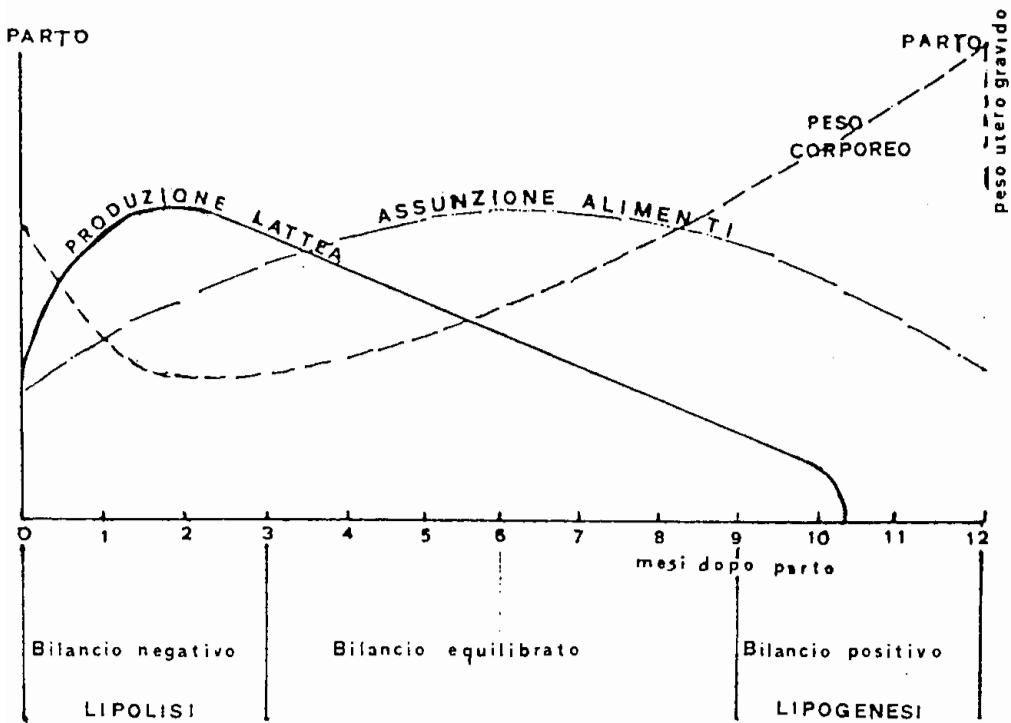


Fig. 17: Andamento della produzione lattifera, del peso corporeo e dell'appetito della vacca lattifera durante il ciclo di lattazione (Fromageot D. e coll., 1980).

L'avvicinarsi dell'acme della lattazione farà crescere il deficit energetico, ma ancor più richiederà un prelievo importante e brusco di glucosio su di un metabolismo già molto provato. Ne vedremo in seguito le conseguenze patogenetiche.

Riassumendo, il metabolismo è orientato verso un catabolismo lipidico e una neoglucogenesi intensi di cui vedremo ora i riflessi nelle variazioni ormonali.

### 3. Variazioni ormonali

Dai numerosi dosaggi effettuati e talvolta contraddittori risulta una tendenza fondamentale: la diminuzione importante del rapporto insulina/glucagone (I/G) ed anche una diminuzione in valore assoluto della insulinemia nell'insieme del peri-partum :

Ciò concorda con l'aumento, già ricordato, della lipomobilizzazione e della neoglucogenesi.

Abbiamo peraltro rilevato una evoluzione inversa, durante questo periodo, tra insulina e ormone della crescita (STH). Durante

la lattazione la bilancia tra insulina e STH potrebbe controllare la spartizione dei principi nutritivi tra latte e tessuti; così pure i tassi di STH sarebbero molto più alti e quelli dell'insulina molto più bassi nelle BLAP in bilancio energetico negativo, che nelle vacche lattifere di bassa produzione ; inoltre il rapporto I/STH aumenta con l'avanzare della lattazione .

Queste variazioni ormonali sembrano essere la conseguenza della risultante tra apporti e fabbisogni; tuttavia le importanti variazioni osservate nelle BLAP potrebbero a loro volta influire sui fabbisogni. Per alcuni, l'apparente deficit energetico della BLAP sarebbe dovuto ad un tasso importante di STH (e di prolactina) associato ad un tasso debole d'insulina; si avrebbe così una cattiva utilizzazione periferica permanente dei nutrimenti e questo a beneficio della produzione lattifera (lattosio, grassi ed energia necessari) (62). I corpi chetonici (CC) (B-idrossibutirrato in particolare) sarebbero allora i testimoni non più di una bilancia energetica deficitaria ben reale, ma piuttosto della forte neoglucogenesi e della debole disponibilità in glucosio.

Un aumento dell'enteroglucagone non è stato ancora provato. L'aumento dell'adrenalina e delle prostaglandine è stato segnalato, ma la loro importanza è discutibile.

Notiamo che la scoperta di variazioni dei tassi plasmatici di ormoni non rappresenta che un'aspetto del problema; rimangono pure da considerare le variazioni del trasporto di questi ormoni e quelle dei ricettori tissulari la cui importanza non sarebbe minore per la regolazione.

Si avvera di fatto che questa lipomobilizzazione peripartum è sotto controllo ormonale e non primariamente una espressione del deficit energetico.

Studi fatti *in vitro* hanno mostrato che esiste un'adattamento del tessuto adiposo alla produzione lattea e questo già un mese prima del parto. Si osserva allora una importante riduzione della lipogenesi e della esterificazione, come pure un aumento della risposta lipolitica sotto l'azione delle catecolamine.

D'altra parte l'attività della LPL diminuisce nel tessuto adiposo ma aumenta nella ghiandola mammaria. Questo cambiamento metabolico precede la richiesta energetica per la lattazione ed è stimolato dalla prolattina e inibito dal progesterone.

## II - CHETOGENESI FISIOLOGICA

I corpi chetonici (CC) sono degli intermediari normali del metabolismo a livello della cellula e dell'organismo.

Si chiamano corpi chetonici:

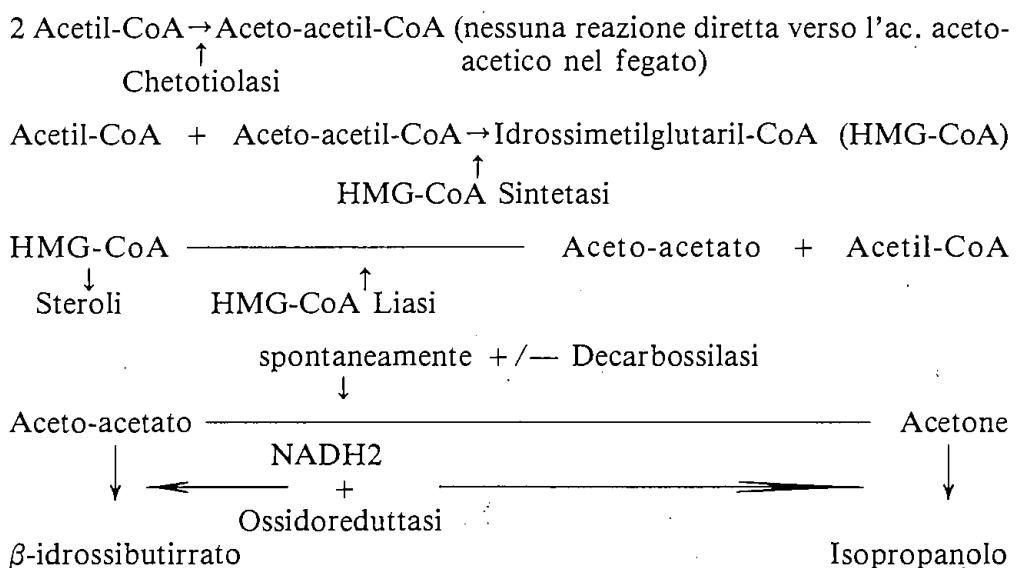
- l'ac. aceto-acetico ( $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH}$ )
  - l'acetone ( $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ )
- e, per estensione più fisiologica che biochimica
- l'ac.  $\beta$ -idrossibutirrico ( $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH}$ )
  - l'isopropanolo ( $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$ )

### 1. Origine dei corpi chetonici

Il  $\beta$ -idrossibutirrico e l'aceto-acetato hanno origine per la massima parte nella parete del rumine partendo dall'acetato e del butirrato delle fermentazioni; è la più importante sorgente in condizioni normali.

Il  $\beta$ -idrossibutirrato si forma anche nei mitocondri di tutte le cellule ma, soprattutto, negli epatociti, nel rene e nella mammella in lattazione, e questo partendo in gran parte dall'acetil-CoA e ben poco dagli aminoacidi (AA).

Le reazioni biochimiche possono essere così riassunte (58):



## *2. Trasporto e utilizzazione dei corpi chetonici*

Sono piccole molecole molto diffusibili; sono eliminate dall'aloito, dalle secrezioni ed escrezioni (ciò costituisce una perdita di energia anche se in percentuale bassa) ma anche utilizzate per il catabolismo dai tessuti periferici (muscolo striato e miocardio in particolar modo); la loro utilizzazione dal fegato è nulla.

Una gran parte del  $\beta$ -idrossibutirrato è destinata alla sintesi degli acidi grassi del latte; può servire altrettanto al tessuto adiposo.

A livello cellulare, una diacilasi trasferisce il CoA di un intermediano del ciclo di Krebs (il succinil-CoA) sull'aceto-acetato rigenerando l'aceto-acetil-CoA, che può essere degradato in acetil-CoA per  $\beta$ -ossidazione o utilizzato per la sintesi degli AG. Lo illustra la Figura 18.

## III - CHETOGENESI PATHOLOGICA

Nell'animale in stato di lipomobilizzazione intensa, la sorgente abituale dei corpi chetonici (CC) diventa trascurabile in rapporto alla loro formazione nel fegato, nella mammella e nel rene partendo dall'acetil-CoA endogeno.

Malgrado un'accresciuta utilizzazione, nella misura delle disponibilità, in glucosio (nella pecora in lattazione normalmente il 2% del CO<sub>2</sub> espirato proviene dall'aceto-acetato, mentre in stato di chetosi raggiunge il 30%), i CC si accumulano nel sangue.

Tentando di localizzare il problema in un quadro dinamico, prendiamo in esame la sua origine e il suo svolgersi in questo periodo chiave dell'inizio della lattazione. Non considereremo il caso in cui intervengono fattori aggravanti (peraltro frequenti) quali una cattiva alimentazione responsabile di una carenza energetica anomala, addizionata o meno di una carenza in precursori glicogenici; questo per far meglio apparire il ruolo del sistema regolatore ormonale.

### *1. Fase pre-clinica*

Abbiamo visto in precedenza che l'animale mobilita le sue riserve (adipose, tra le altre) già prima del parto; ne consegue un alto

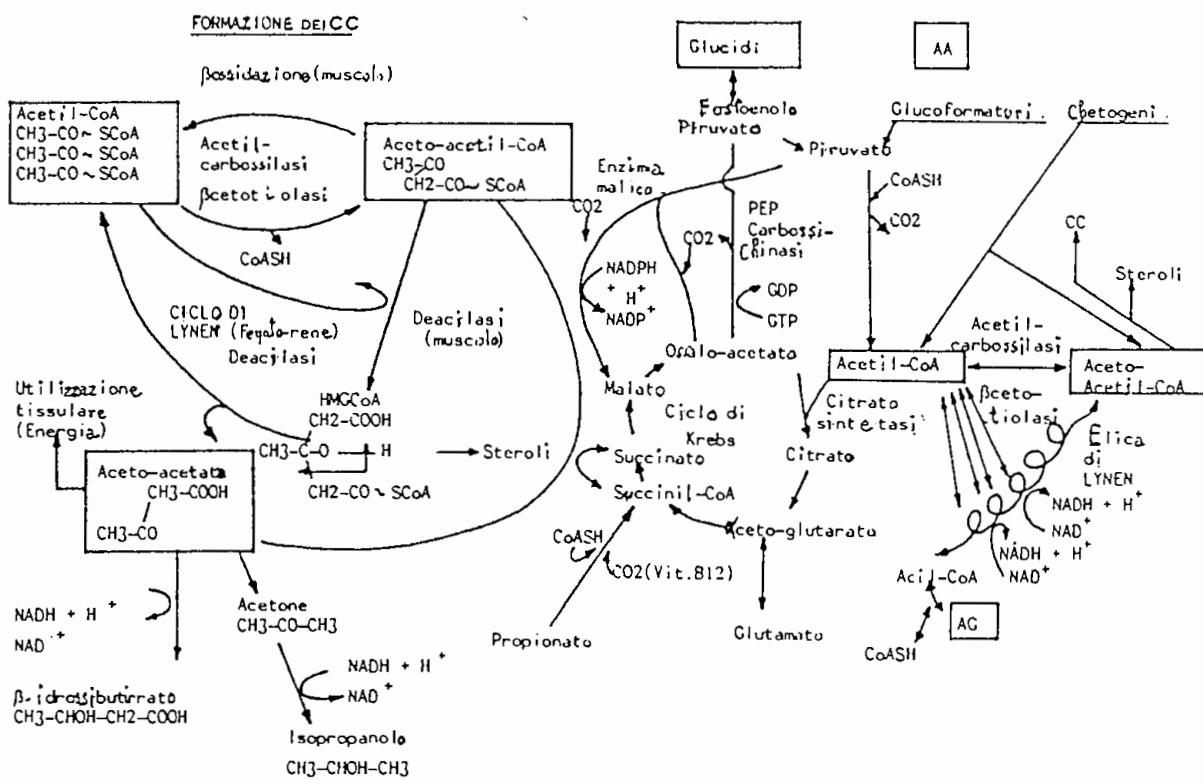


Fig. 18: Origine, formazione e metabolismo dei CC (Mouthon G., 1975).

tasso plasmatico di NEFA e la loro utilizzazione per i tessuti periferici e per la mammella. La captazione dal fegato vi provoca una steatosi già all'inizio della lattazione (a volte anche prima) ipotetando così una parte delle possibilità di quest'organo.

Abbiamo peraltro constatato che il sistema di regolazione ormonale del metabolismo è interamente volto non solo verso la lipomobilizzazione ma anche ad una neoglucogenesi intensa, quest'ultima effettuantesi prevalentemente nel fegato. Si assiste allora a livello del fegato ai seguenti fenomeni:

— da una parte i NEFA captati proporzionalmente alla loro concentrazione sono degradati con preferenza ai glucidi (gli enzimi sono intramitocondriali e la loro attività è controllata solo dalla fosforilazione della catena respiratoria, mentre gli enzimi della glicolisi sono mitocondriali e citoplasmatici e sotto la dipendenza di numerosi sistemi regolatori altrimenti volti verso la neoglucogenesi). Inoltre gli acidi grassi esercitano un'inibizione diretta sugli enzimi della glicolisi e particolarmente la piruvato-chinasi ed anche sulla citrato-sintetasi, enzima fissante l'acetil-CoA, donde un rallentamento del ciclo di Krebs. Tutti questi fattori correlati fanno sì che l'acetil-CoA risultato dalle  $\beta$ -ossidazioni successive dei NEFA si ritrovi anche in abbondanza.

— dall'altra la neoglucogenesi è intensa e gran parte dell'ossalacetato è implicata in questa via.

Di conseguenza, tutto l'acetil-CoA non può essere utilizzato nel ciclo di Krebs (ciò diminuisce in modo importante l'energia disponibile per l'epatocita e l'equilibrio tra la fornitura di energia per degradazione dei NEFA e l'utilizzazione di questa energia per la neoglucogenesi e per altre funzioni epatiche, diventa precario) allora la sola via possibile è quella della formazione dei corpi chetonici (CC) che si può interpretare da una parte come un'economia di CoA (2 acetil-CoA danno l'aceto-acetil-CoA) di cui l'epatocita non possiede uno stock illimitato e, dall'altra, un modo deviato di stockaggio dell'energia dei NEFA, altrimenti definita una specie di «pre-digestione» dei NEFA da parte del fegato e che è testimone della loro cattiva utilizzazione da parte dell'epatocita.

I CC saranno riversati, sino a questo punto, in quantità senza significato patologico nel sangue circolante, giacché utilizzati in mo-

do crescente dai tessuti periferici (muscoli striati, mammella, intestini...) e anche, si pensa, dal cervello, dopo un tempo di adattamento.

Quanto ai NEFA non degradati, questi sono stockati negli epatociti sotto forma di trigliceridi (TG) a seconda delle possibilità della funzione lipotropa del fegato (quindi delle sue capacità a sintetizzare proteine) e la cui esagerazione o persistenza potrà causare una degenerazione grassa dell'epatocita.

In concomitanza si osserva un aumento del tasso di glucagone, ormone chiave della neoglucogenesi, e una diminuzione dell'insulinemia; numerosi ormoni vengono implicati, ma il rapporto insulina/glucagone (I/G) sembra il più importante da considerare. Ricordiamo qui che la captazione del glucosio dalle cellule mammari è indipendente dal tasso sino a quando la glicemia resta più o meno corretta.

## **2. Fase clinica**

È in questo contesto che sopravviene l'ascesa lattea, provocando un notevole drenaggio in glucosio ematico ed un aumento del deficit energetico.

Ciò porta a due conseguenze:

- una lipomobilizzazione sempre intensa.
- una neoglucogenesi funzionante appieno e, come corollario, un rapporto I/G molto basso che mette in evidenza effetti secondari del glucagone (lipolisi e chetogenesi stimolati in modo indiretto) (45).

I meccanismi di regolazione arrivando, per così dire, al loro «punto di rottura» trascinano l'organismo in un circolo vizioso che si esprime clinicamente con la chetosi-malattia: in conseguenza del basso tenore insulinico, l'utilizzazione periferica del glucosio (le cui disponibilità peraltro diminuiscono) cade; orbene questo è necessario alle cellule per l'utilizzazione dell'acetato nel ciclo di Krebs: ciò amplifica brutalmente la carenza energetica. Ricordiamo a questo proposito che le B-ossidazioni di un acido grasso in C<sub>18</sub> forniscono 40 ATP, mentre l'ossidazione totale degli acetil-CoA prodotti fornisce 108 ATP (108 Adenosintrifosfato).

Per questo fatto la lipomobilizzazione si aggrava tanto più quanto più manca il freno dell'insulina, mentre viene stimolata dal glucagone; si assiste allora alla produzione massiccia di acetil-CoA in tutto l'organismo, senza possibilità di utilizzazione; esso tuttavia è sempre trasformato parzialmente in corpi chetonici (CC) dal fegato (via stimolata dal glucagone). Questi CC, malgrado un'accresciuta utilizzazione all'inizio della fase clinica, vedranno poi precipitare il loro catabolismo, parallelamente a quello del glucosio.

Tutto questo è già latente prima della fase clinica dove la cattiva utilizzazione dell'acetato e quindi dei CC è già cronica; il punto di rottura traducentesi in espressione clinica è difficile da localizzare. Può essere un tasso elevato e duraturo di CC ad avere un'azione sul sistema nervoso centrale (SNC) e sul complesso rumine-reticolo (RR) ma è difficile correlare i dati metabolici e biochimici e la comparsa dei segni clinici. Si è incriminata l'ipoglicemia nelle forme nervose; l'acidosi spesso presente potrebbe essere responsabile delle turbe digestive e nervose, tuttavia dei tassi importanti di B-idrossibutirrato, di aceto-acetato e di acetone possono deprimere il SNC (62); l'isopropanolo sarebbe pure implicato in questa depressione.

Comunque stiano le cose, da quando compaiono i sintomi, il comportamento alimentare dell'animale non fa che aggravare il suo stato nutrizionale e metabolico ed il circolo vizioso persiste per carenza energetica e carenza in composti glucoformatori, ciò che determina una diminuzione del tasso di ossalo-acetato del fegato, oltre ad una diminuita disponibilità già constatata e, per questo, un rallentamento drammatico della neoglucogenesi.

La guarigione spontanea è frequente, ma l'animale non si riprende che dopo parecchi giorni ed a prezzo di un calo di latte e di peso considerevoli; è una reazione tutta naturale e semplice di fronte a particolari condizioni alimentari e genetiche ma è una soluzione anti-economica: questo va riaccostato al debole tasso di STH osservato in vacche chetosiche di cui è difficile dire se si tratta dell'agente promotore del calo di latte o di una conseguenza. Questa risposta non è possibile in tempo di gestazione, come lo è nella pecora nella quale la prognosi è infausta.

Segnaliamo che nel corso della malattia non c'è solo un debole tasso d'insulina ma anche assenza di un suo aumento in seguito ad

alimentazione (141) o ad una iniezione di glucosio (139) o di propionato (182), e una diminuzione di risposta dei tessuti insulino-dipendenti. Il disturbo è quindi più profondo e complesso di una semplice differenza di tasso ormonale.

D'altra parte il tasso di cortisolo non sarebbe cambiato nelle vacche che presenteranno la chetosi e in quelle che rimarranno sane; ma esisterebbe una correlazione positiva tra glicemia e cortisolo e una correlazione negativa tra CC e cortisolo; ciò suggerisce lo stesso un'implicazione dell'attività corticosurrenale nella chetosi.

L'importante ruolo svolto dalla lipomobilizzazione e la steatosi epatica non deve fare dimenticare che buon numero di bovine di alta produzione, che mobilizzano intensamente le loro riserve adipose dopo il parto, non presentano la chetosi. È lì che interverrebbe la predisposizione ereditaria delle vacche soggette all'acetosi

considerata come una capacità insufficiente di adattamento neuro-endocrino alle particolari esigenze del postparto.

Dal punto di vista della selezione genetica, si constata che l'organismo sopporta sempre peggio una produzione lattifera prioritaria (per il gioco delle azioni ormonali) sul metabolismo corporeo e che, da annessa, diventa la principale fonte di fabbisogni. Si può così pensare che gli squilibri ormonali sarebbero il punto essenziale allo sviluppo dell'acetosi, ma che essi siano nondimeno aggravati dall'incapacità dell'apporto alimentare a coprire i bisogni corporei e, soprattutto, di produzione, ciò verso cui è rivolto tutto il sistema ormonale (vecchia eredità del ruminante selvatico producente 5-6 litri di latte al giorno e avendo un vitello ruminante molto presto e che poteva quindi permettersi il «lusso» di una lattazione prioritaria).

La scarsa insulinemia e la forte concentrazione di STH, specie all'inizio della lattazione, favoriscono la derivazione del glucosio e degli AA verso la mammella a scapito degli altri tessuti.

L'insulina è incapace al termine della gestazione e all'inizio della lattazione di modificare la lipolisi basale (meccanismo di resistenza dei tessuti poco noto). Di fatto tutto evolve per dare precedenza alla mammella ma questa diventa, sotto ogni aspetto, sempre più ingombrante per la vacca.

Per riassumere la patogenesi di questa complessa affezione si può dire che il fondo del problema è costituito dal fatto che la mam-

mella in lattazione è prioritaria. Orbene la selezione della vacca latifera basata sul solo criterio di produzione del latte è la fonte di problemi durante il post-partum. Al centro del problema si colloca lo squilibrio apporto-fabbisogni, la sua durata e soprattutto la sua intensità, sottointendendo con ciò tutti i fattori legati alla qualità dell'alimentazione e alla sua conduzione.

Nella chetogenesi patologica è stato messo l'accento sulle modificazioni metaboliche che, in un contesto ideale di gestione dell'animale, possono condurre ugualmente ad una espressione clinica della chetosi primaria nel caso di altissima produzione lattea.

L'intervento di tale o tal'altro fattore predisponente od aggravante occasionale non cambia le radici del meccanismo patogenetico, benché sia importante ricercarlo per la messa in opera di una terapia o di una prevenzione. Questo intervento accelererà semplicemente la comparsa dei segni clinici, momento a partire dal quale la guarigione non avverà che a seguito di una caduta della secrezione lattea e ad un calo notevole della massa muscolare, se il fattore in questione ha cessato di agire sia in modo spontaneo, sia dopo un trattamento specifico.

In conclusione i principali fattori sono:

- un'alimentazione inadeguata in quantità e/o in qualità, che non farà altro che accrescere la distorsione apporti/fabbisogni e orientare il metabolismo verso una falsa strada: chetosi per eccesso o chetosi per carenza.
- lo stress di adattamento responsabile di una diminuzione dell'appetito, quindi di un aumento del deficit apporto/fabbisogni.
- l'obesità con o senza cattive condizioni climatiche che esacerbano la lipomobilizzazione ed i suoi effetti nefasti.
- la predisposizione.

## II - EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

### *1. Fattori predisponenti estrinseci*

#### *a) Alimentazione*

Essa può intervenire in diversi modi:

— Regimi chetogenetici, vale a dire non apportanti nel rumine convenienti proporzioni dei differenti acidi grassi volatili (AGV) (schema 1) per esempio: insilati (troppo butirrato e lattato), foraggi grossolani (troppo acetato e non sufficiente propionato), carenza globale in nutrimento, carenza in cobalto (per cui carenza in vit. B12 necessaria alla metabolizzazione del propionato), eccesso di azoto proteico e non proteico trainante una carenza energetica per spreco di energia per l'ureogenesi (induce un'insufficienza epatica funzionale).

— Cambiamenti bruschi di alimentazione nel post-partum, causanti un turbamento delle fermentazioni o anche delle turbe motorie secondarie del complesso rumine-reticolo (RR), quindi una carenza globale di nutrienti. Nella stessa ottica segnaliamo il carattere poco fisiologico di una razione giornaliera distribuita in due volte con spesso una diversa composizione. Queste constatazioni hanno condotto alla «riscoperta» di una alimentazione più fisiologica nelle grandi unità lattifere (distributore automatico dei concentrati), dove si verifica una migliore produzione senza aumento della razione, semplicemente per il fatto che le fermentazioni ruminali restano molto stabili durante tutto l'arco della giornata.

— Sovralimentazione durante l'asciutta: pericolo di una lipomobilizzazione mal controllata al momento del post-partum (importante risentimento epatico); relazione con la sindrome di lipomobilizzazione della bovina lattifera (SLBL).

#### *b) Attività motoria*

La malattia è nettamente più frequente negli animali che vivono in stabulazione permanente, significando così l'importanza fisiologica di un minimo di esercizio.

L'aspetto metabolico è duplice:

- Utilizzazione dei corpi chetonici (CC) dal muscolo al lavoro.
- L'esercizio muscolare permette l'utilizzazione del glucosio stoccatato (riserve muscolari superiori a quelle del fegato); in corso di esercizio muscolare sufficientemente prolungato, quindi favorevole alla glicolisi anaerobica, si osserva una immissione in circolo di lattato che viene captato dal fegato per le esigenze della neoglicogenesi (Ciclo di Cori).

Questi due aspetti sono illustrati dalla Figura 21.

## **2. Fattori predisponenti intrinseci**

- Predisposizione ereditaria: ~~l'interazione genetica~~, la cui esistenza, come vedremo, condiziona le modalità delle risposte neuro-endocrine alle variazioni del mezzo interno ed esterno; come pure la qualità e la quantità del patrimonio enzimatico.
- Tipo morfologico-ponderale: stato d'ingrasso superiore alla norma: sindrome di lipomobilizzazione (SLBL) o stato di denutrizione (chetosi primitiva).
- Interparto: che, se troppo lungo, rappresenta un fattore di alto rischio; va messo in relazione con la SLBL e fa parte del circolo vizioso evocato da Henault e coll. (1980) e, secondo noi, anche con la chetosi primitiva.
- Condizioni sanitarie: alterate da malattie infettive, dal parassitismo (strongilosi, distomatosi, coccidiosi) specie subclinico, da malattie comuni di altra origine, possono costituire fattori di rischio importanti ed ancor più se nella loro evoluzione viene coinvolto il fegato ~~l'interazione genetica~~, già compromesso durante lo stato gravidico da steatosi fisiologica e reversibile che può volgere verso uno stato patologico (chetosi secondaria).

## **3. Fattori occasionali aggravanti**

Stress vari:

- sociali: situazioni insopportabili, disadattamento a nuovi locali, a nuovi animali.
- climatici: microclima inadeguato (temperatura, umidità, ventilazione).
- da trasporto.

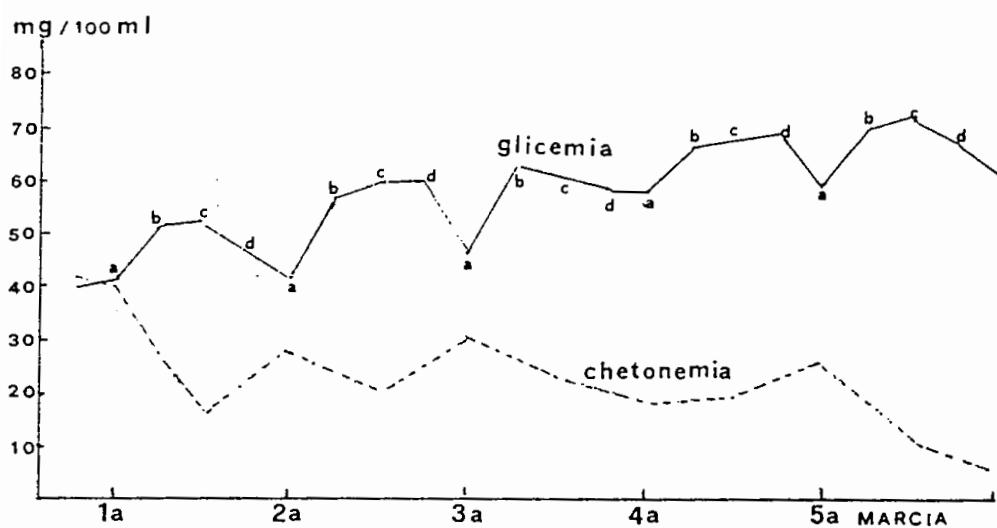
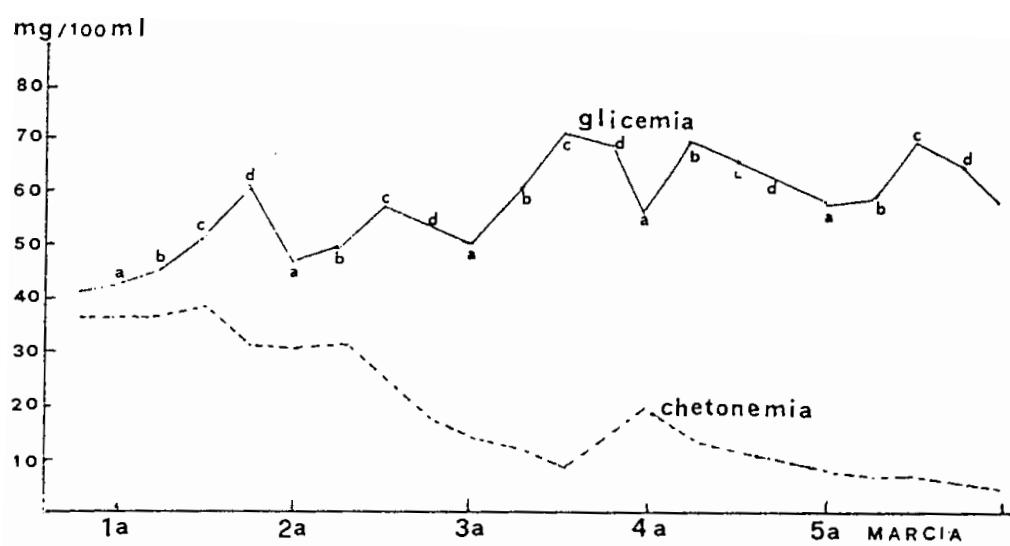


Fig. 21. Andamento della glicemia e della chetonemia in 2 bovine chetosiche sottoposte ad un esercizio giornaliero di un'ora: a: inizio della camminata; b: fine della camminata; c: 3 ore dopo fine camminata; d: 12 ore dopo fine camminata (Pauluzzi L., 1972).

#### **4. Fattori scatenanti**

Si tratta dell'«acme della lattazione» che funge da pungolo notevole in diversi metaboliti ed in modo particolare sul glucosio di un organismo già deficitario cronico per l'avviarsi della lattazione da un lato e per fattori predisponenti, sempre presenti, dall'altro. La produzione lattea raggiunge il suo massimo alla terza lattazione e anche in qualche lattazione successiva;

## LA SINDROME DI LIPOMOBILIZZAZIONE DELLA BOVINA DA LATTE

È un'affezione dismetabolica di origine alimentare che appare nel periodo puerperale nella vacca di alta produzione (BLAP) (22), tendenzialmente obesa, caratterizzata clinicamente da disturbi digestivi correlati a lesioni degenerative epatiche e renali più o meno gravi, da chetosi e da altre svariate complicazioni.

È stata osservata e descritta in allevamenti di BLAP in Scozia (244), in Italia (104), in Svezia (131), in Canadà (170), in Bulgaria (219), in U.R.S.S. (329), in U.S.A. (220, 212, 201, 213), in Inghilterra (267), in Francia (90, 46, 88, 89, 292) in Ungheria (153) e in Norvegia (75) ecc..

La sindrome colpisce le primipare e, più frequentemente, le pluripare, in forma sporadica o enzootica, in percentuale anche alta. Si tratta di animali in stato d'ingrasso superiore alla norma, sovralimentati con regimi iperenergetici o iperproteici nell'ultimo periodo di gravidanza e che solitamente vivono in stabulazione permanente. In queste condizioni fisiologiche precarie, nei soggetti predisposti costituzionalmente nei quali la lipomobilizzazione è già iniziata prima del parto, qualsiasi causa stressante può scatenare lo stato patologico e la sindrome:

- stress da trasporto (traumi, sete, digiuno...)
- stress cosiddetti "sociali"
- stress climatici (freddo umido)
- stress traumatico-doloroso-infettivi (specialmente nelle primipare): parto distocico, lacerazioni, emorragie, ritenzione placentare, metriti, taglio cesareo, ecc...), che determinano inappetenza, dismetabolia, chetosi.

La sintomatologia polimorfa è poco caratteristica (80, 81).

Dopo il parto, a volte distocico e seguito anche da ritenzione placentare, il quadro clinico inizia precocemente, dal 5°-6° giorno o, più tardivamente, sino al 25°-30° giorno, con manifestazioni vaghe: disappetenza o anoressia, disturbi gastro-intestinali, a volte con diarrea, temperatura subfebbrale, dimagrimento progressivo, disidratazione e diminuzione graduale e notevole della secrezione lattea.

Nei casi più gravi si hanno i segni evidenti della sofferenza epatica con mucose subitteriche, turbe dell'abomaso, tachipnea, ta-chicardia, disturbi locomotori, decubito e, non di rado, morte in ipotermia (anche nel 25% dei casi in allevamenti particolarmente colpiti).

Le complicazioni sono abbastanza frequenti e sono rappresentate da pielonefriti, metriti, mastiti, podoflemmatiti, dislocazioni abomasali e da chetosi con la quale è in stretto rapporto.

I principali reperti lesionali sono riportati nella tabella 2 e sono la risultante di un accumulo eccessivo di riserve adipose nell'ultimo periodo di gravidanza (dal 7° mese) e dalla mobilizzazione di queste prima e dopo il parto (79).

Vogliamo fare una piccola premessa sull'incremento ponderale che non vuol dire sempre animale ben nutrito, giacché questo può rappresentare un aumento di carne o di grasso. Esistono differenze sostanziali tra animale con muscoli sviluppati ed animale grasso. Nel primo il volume ematico per unità di peso è maggiore e più attivo, mentre nel secondo l'ematocrito e le proteine sono tanto minori quanto più i depositi adiposi sono abbondanti.

Certe razze bovine sono predisposte più di altre all'ingrasso. Secondo gli omeopati esistono 3 tipi di soggetti (218):

1) Tipo calcarea carbonica: brevilinea, pesante; testa larga; articolazioni robuste; mammella molto sviluppata; accrescimento rapido.

Tasso butirrico alto (4,5%)

Apparentemente calma ma ipersensibile agli stress

Esigente in fosforo, intollerante al calcio

Ingrassa facilmente (es. Normanna, Frisona)

2) Tipo calcarea fosforica: longilinea; testa esile.  
Tasso butirrico basso; alta produzione lattea  
Nervosa ma meno sensibile agli stress  
Esigente in calcio e magnesio, intollerante al fosforo  
Ingrassa più difficilmente (es. Holstein americana)

3) Tipo esacerbato del 1° tipo: tendente più all'obesità che alla produzione lattea e molto predisposto alla SLBL.

È ormai notorio che i soggetti che presentano una notevole attività anabolica durante la gravidanza, mobilizzano maggiormente i depositi adiposi nel periodo peripartale.

#### *Valutazione dello stato d'ingrasso*

Considerata la grande influenza che l'entità dei depositi adiposi avrà sul futuro comportamento metabolico dell'animale, sarà molto utile valutare in tempo il suo stato d'ingrasso ed eventualmente correggerlo per evitare riflessi negativi sulla capacità di consumo nell'immediato periodo post-partum.

In altre parole cercare di equilibrare in anticipo il processo anabolico con il successivo processo catabolico, che sono strettamente interdipendenti.

Oltre a giudizi pratici ed abbastanza attendibili se effettuati da personale competente, esistono tabelle cifrate (217) che permettono di vagliare in modo valido lo stato corporeo dell'animale apprezzando i depositi adiposi sottocutaneei a livello della base della coda e della zona lombare (maneggiamenti) che riflettono alquanto fedelmente lo stato di lipodeposizione interna. La valutazione numerica varia da 0 (molto magra) a 5 (molto grassa) con cifre intermedie per ottenere una scala di 11 punti.

Proponiamo una valutazione forse un po' semplicistica e schematica, ma sufficientemente orientativa, che riportiamo nella figura n. 29.

---

## LESIONI

Mentre poche sono le osservazioni e le ricerche sistematiche che riguardano il quadro lesionale della chetosi primaria, numerose e meglio conosciute sono le lesioni anatomo-patologiche delle forme complicate o secondarie e della SLBL (347). Questo trova spiegazione nel fatto che se la chetosi primaria si accompagna ad un ridotto numero di casi mortali ed il quadro anatomo-patologico, all'infuori delle alterazioni epatiche, è spesso silente macroscopicamente, le forme complicate, o secondarie e la SLBL esitano più di frequente con la morte, o l'abbattimento di convenienza dell'animale, evidenziando lesioni più imponenti e significative. Questo giustifica anche la grande mole di lavori biochimici compiuti per l'indagine eziopatogenetica e clinica della chetosi in raffronto agli insufficienti rilievi anatomo-patologici, specie nella sua forma primaria.

Nella tabella 2 riportiamo un breve quadro delle lesioni da noi osservate nella chetosi primaria e nella SLBL messe a confronto e dal quale appare evidente la loro correlazione con l'intensa lipodeposizione.

Riportiamo inoltre sinteticamente le conclusioni di una serie di studi fatti di recente (1985) da autori russi (10, 144, 247, 310, 324, 350), che hanno evidenziato le alterazioni morfologiche, istochimiche ed ultrastrutturali in bovine di alta produzione, sottoposte a notevole sfruttamento e affette da chetosi, osteodistrofia ed obesità:

1) lesioni distrofiche e necrobiotiche del tratto gastro-intestinale, del sistema linfatico, delle ghiandole endocrine e dell'apparato riproduttivo;

2) alterazioni ossee (vertebre dorsali e coccigee) accompagnate da iperfunzione tiroidea nelle forme acute di chetosi, o da ipofunzione nelle forme subacute e croniche associate all'osteodistrofia;

3) neuroni ingranditi e rotondeggianti con distrofia idropica dell'apparato neurofibrillare;

4) alterazioni di vario grado delle cellule epiteliali mammari con notevole aumento dei linfociti e delle plasmacellule, fibrosi e linfoadenite iperplastica; nella chetosi secondaria ad osteodistrofia la linfoadenite è di tipo atrofico;

- 5) distrofia granulosa e processi necrobiotici ed atrofici degli isolatti pancreatici con concentrazione insulinica raddoppiata;
- 6) nelle varie forme di chetosi sono presenti, in modo più o meno costante e in vario grado, lesioni degenerative del fegato, dei reni e del sistema cardio-vascolare;
- 7) le alterazioni suddette variano a seconda della gravità delle turbe metaboliche;
- 8) le alterazioni metaboliche e ormonali che interessano il sistema linfatico possono condurre all'immunosoppressione; questa condizione è da attribuirsi ai metodi intensivi di produzione.

### FEGATO, STEATOSI EPATICA E CHETOSI

Abbiamo creduto bene dare un certo sviluppo all'argomento e farne un capitolo a parte per sintetizzare tutto quanto riguarda la steatogenesi epatica, che riteniamo fondamentale nelle sindromi chetosiche e nella sindrome di lipomobilizzazione.

Addentrando nelle alterazioni anatomo-istologiche e nelle modificazioni biochimiche del fegato intendiamo dare al pratico un appoggio diagnostico e prognostico a complemento del suo esame clinico non sempre facile.

Molta importanza abbiamo sempre dato all'esame del fegato, che non abbiamo mai trascurato da quando c'interessiamo di chetosi, rilevando "l'ingrandimento dell'area di ottusità epatica, accompagnata a volte da ipersensibilità della regione" e nei criteri terapeutici che allora preconizzavamo "abbiamo applicato l'insulino-terapia, associata alla glico-terapia (trattamento zucchero-insulina preconizzato in Germania da Umber nell'insufficienza epatica dell'uomo) con risultati migliori e più rapidi" (240).

Come l'anatomo-patologo deve immaginare la malattia esaminando gli organi, il clinico deve immaginare e valutare i danni organici esaminando l'ammalato. Ecco perché riteniamo indispensabile presentare al clinico l'immagine dinamica delle alterazioni dell'organo più spesso colpito, che si appresta a proteggere o a curare.

È stato chiaramente dimostrato nel capitolo del metabolismo lipidico che durante il periodo peripartale l'organismo della BLAP,

ORGANI-SISTEMI	CHETOSI PUPERALE PRIMARIA	SINDROME DI LIPOMOBILIZZAZIONE COMPLICATA DA CHETOSI
GRASSO	normale	depositi adiposi sottocutanei, intramuscolari, sierosi e viscerali
S. CIRCOLATORIO	edemi mammari non frequenti	notevole tendenza a suffusioni emorragiche ed ematomi in svariati organi; frequenti edemi mammari e addominali;
FEGATO	steatosi di vario grado nel 50% dei casi	steatosi nell'80% dei casi di cui 30% in forma grave; anche necrosi degli epatociti; vesicola biliare ingrossata, a volte notevolmente ipertrofica.
RENE	steatosi rara	steatosi frequente
ABOMASO	normale	emorragie e/o ulcere multipli non rare (diam. massimo di 1 cm)
PANCREAS	rara steatosi	steatosi non rara; a volte focolai necrotici.
SURRENE	steatosi non rara	ipertrofia steatosica della corticale con non rari fatti degenerativi.
IPOFISI	lieve aumento di volume e di peso	frequente iperplasia
TIROIDE	a volte volume e vascularizzazione aumentati	volume e iperemia frequentemente aumentati
PARATIROIDE	lieve ipertrofia	ipertrofia e a volte steatosi
CUORE	rara steatosi	steatosi frequente che interessa fibre e interstizi; petecchie endopericardiche
POLMONE	normale	a volte enfisema o edema
APP. GENITALE	normale	emorragie, lacerazioni ad ogni livello, frequente metrite
APP. MUSCOLARE	normale	steatosi (278) e microsuffusioni emorragiche
MAMMELLA	normale	mastiti non rare e di varia origine
PIEDE	normale	frequente laminite (podoflemmatite)
SISTEMA NERVOSO	normale	possibile necrosi cerebrocorticale e polioencefalomalacia

Tab. 2: Quadro anatomo-patologico della chetosi primaria e della chetosi associata alla SLBL. (Pauluzzi L., non pubblicato)

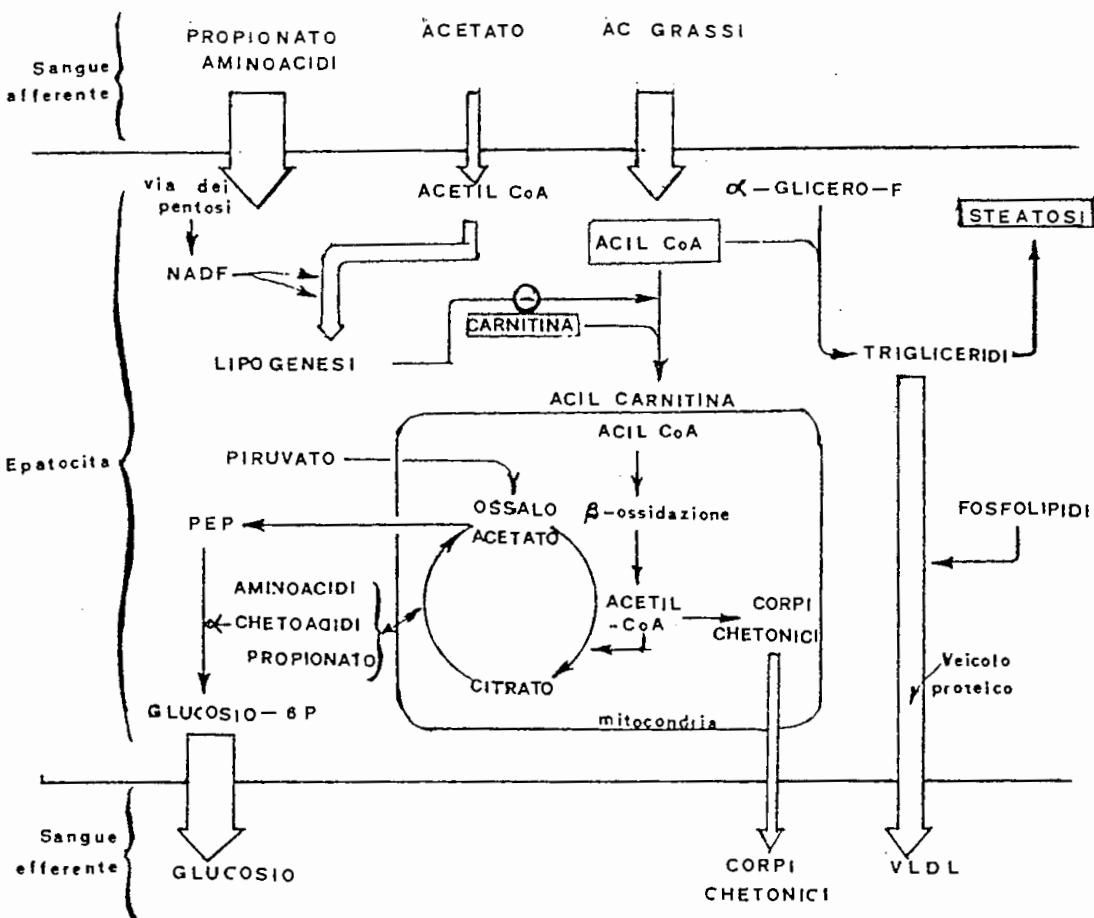


Fig. 34: Vacca alimentata bene all'inizio della lattazione. — Produzione elevata di lattosio. — Forte disponibilità in composti glicoformatori e notevole neoglucogenesi. — Notevole mobilizzazione delle riserve corporee. — Possibilità di steatosi epatica. — Elevata secrezione di lipoproteine. — Ridotta chetogenesi (Rémésy C. e coll., 1984).

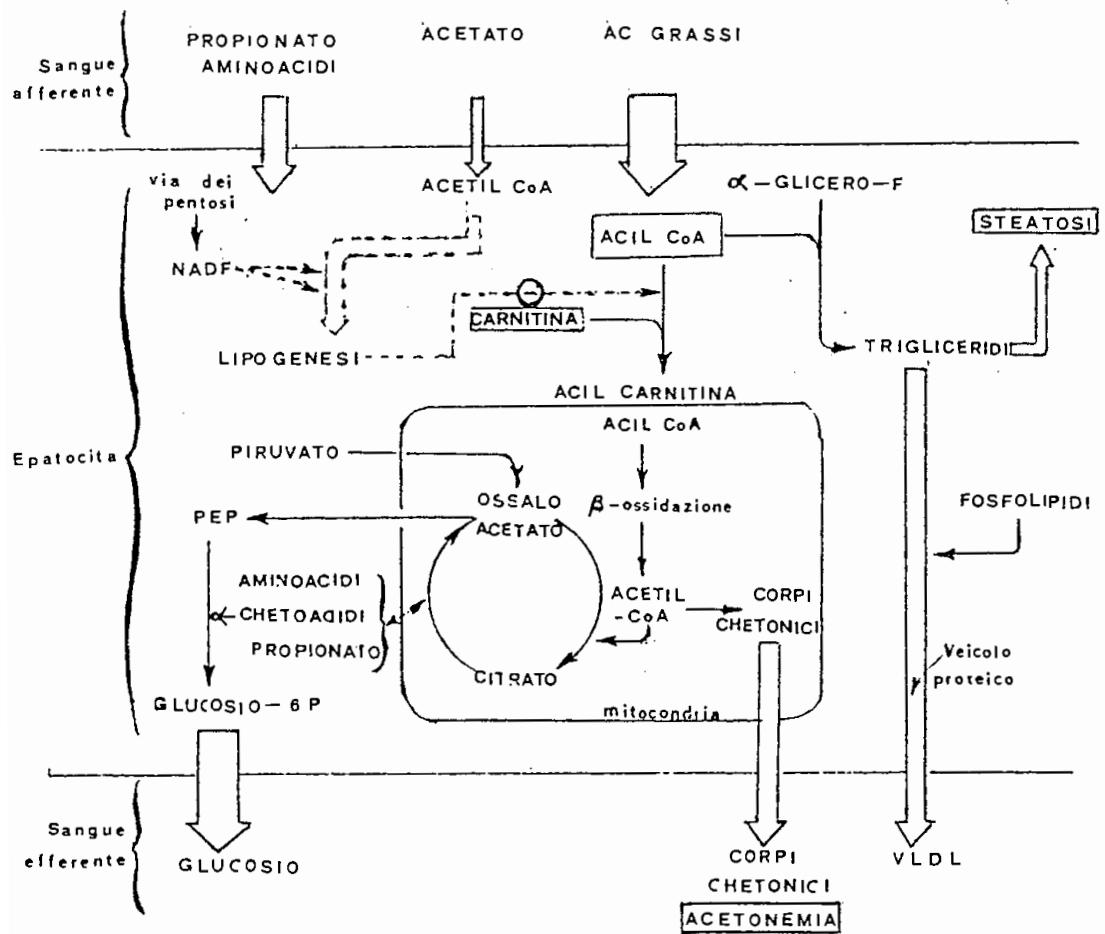


Fig. 35: Vacca alimentata male all'inizio della lattazione. — Rilevante produzione di lattosio. — Scarsa disponibilità in substrati glicoformatori e limitata neoglucogenesi. — Grave ipoglicemia. — Lipomobilizzazione importante. — Elevata produzione di corpi chetonici. — Steatosi epatica. — Diminuita secrezione di lipoproteine (Rémésy C. e coll., 1984).

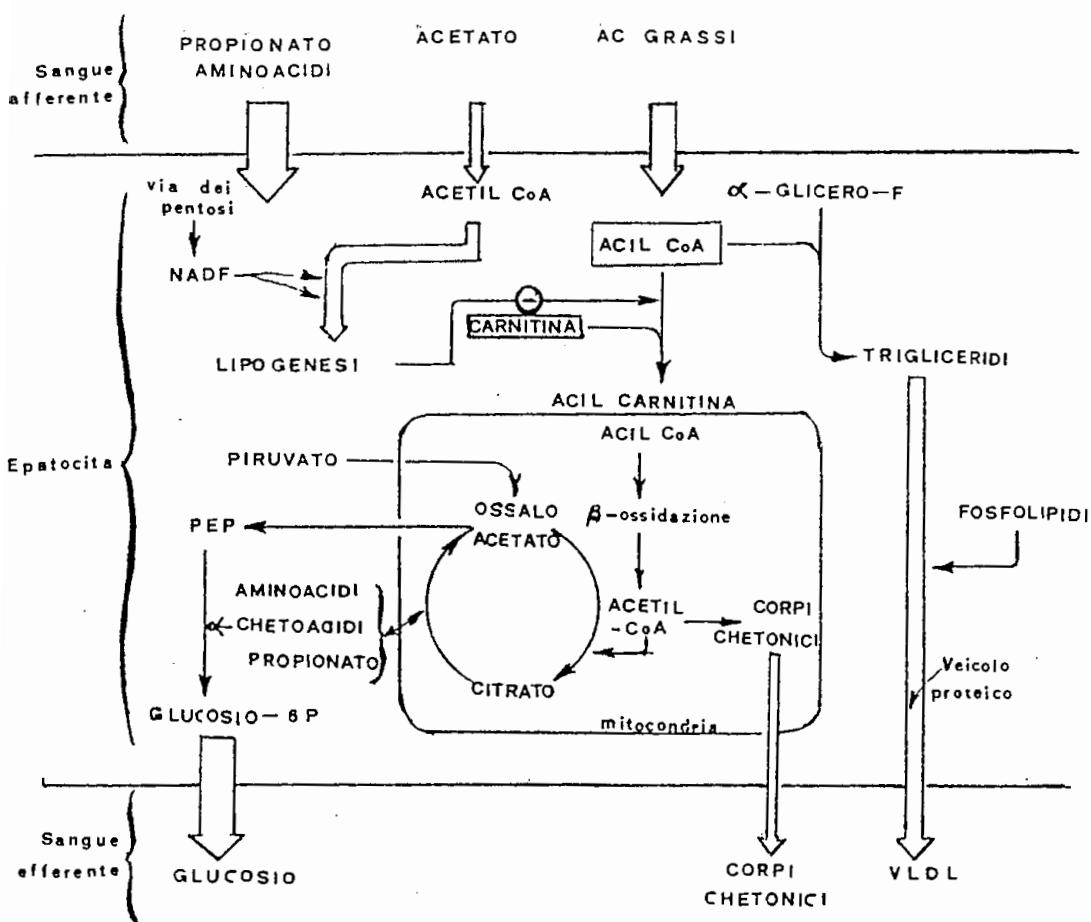


Fig. 36: Vacca in equilibrio energetico (a metà lattazione). — Moderata produzione di lattosio. — Disponibilità in composti glicoformatori di origine digestiva sufficiente in rapporto ai bisogni della neoglucogenesi. — Lipomobilizzazione e neoglucogenesi ridotte. — Assenza di steatosi (Rémésy C. e coll., 1984).

### *Caratteristiche della steatosi epatica*

L'insorgenza della steatosi epatica inizia spesso al 7°-8° mese di gravidanza anche in condizioni di nutrizione normale. Noi l'abbiamo rilevata nel 30% delle bovine macellate in stato di gravidanza. Comunque è appannaggio delle BLAP e colpisce il 10% di quelle che producono meno di 4.500 kg di latte ed oltre il 50% di quelle che raggiungono o superano una produzione di 5.500 kg. (263, 246, 266).

Se già presente la steatosi subirà un aggravamento nei primi giorni dopo il parto od apparirà con le caratteristiche che seguono.

Macroscopicamente il fegato si presenta aumentato di volume, di color giallognolo o giallo ocraceo, con capsula tesa e lucida, con bordi arrotondati, di consistenza pastosa e con superficie di taglio untuosa. Queste caratteristiche variano notevolmente di grado e, secondo i vecchi criteri distintivi, vanno dalle note dell'infiltrazione (per le forme di origine principalmente dismetabolica, che c'interessano soprattutto) a quelle degenerative (di origine tossico-infettive, che si osservano a volte nelle forme di chetosi secondaria). Istologicamente gli epatociti appaiono rigonfi di grasso che dal centro citoplasmatico si estende alla periferia spingendovi il nucleo. Le modificazioni ultrastrutturali consistono in una diminuzione del volume dei sinusoidi, in una ipotrofia del reticolo endoplasmico lipidico e liscio ed infine in una diminuzione del volume del glicogeno e dell'apparato di Golgi. In stadi più gravi si osservano alterazioni del nucleo e dei lisosomi. Gli esami al microscopio elettronico, praticati sul tessuto epatico prelevato al 5° e 56° giorno dopo il parto, hanno permesso di quantificare l'infiltrazione adiposa e di ritenerne che i depositi di grasso scompaiono completamente in 56° giornata, mentre aumentano i granuli di glicogeno.

### *Caratteristiche delle lipoproteine*

Gli studi sulle lipoproteine avevano, sino a pochi anni fa, interessato esclusivamente il campo umano e gli animali di laboratorio.

A scopo comparativo riportiamo le caratteristiche delle lipoproteine dell'uomo e della bovina da latte evidenziate, in quest'ultima, dai ricercatori (202) applicando gli stessi metodi di separazione classicamente usati nell'uomo (ultracentrifugazione sequenziale, precipitazione selettiva, filtrazione su gel, elettroforesi).

FRAZIONE	CHILOMICRONI	VLDL	LDL	HDL
Densità	$\geq 0,96$	0,96 - 1,006	1,006 - 1,063	1,063 - 1,21
Concentrazione plasmatica mg/100 ml	0-10	150	400	350
Trigliceridi	100	60	5	5
Colesterolo	4	15	50	25
Fosfolipidi	5	15	25	25
Apoproteine	1	10	20	45

Tab. 3: Caratteristiche delle lipoproteine umane (Pauluzzi L. - Valent G.)

VLDL (Very Low Density Lipoprotein)

prebeta-lipoproteina

LDL (Low Density Lipoprotein)

beta-lipoproteina

HDL (High Density Lipoprotein)

alfa-lipoproteina

Le lipoproteine sono molecole complesse formate da una parte proteica (apoproteina) e da una parte lipidica (TG, colesterolo, fosfolipidi) che si differenziano tra loro per la diversa densità inversamente proporzionale al contenuto in TG e per i diversi valori nella composizione chimica.

	SIERO	VLDL	LDL	HDL
Trigliceridi	18,6 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,1	8,2 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 0,2
Colesterolo	210,1 $\pm$ 10,5	$\leq$ 1	48,6 $\pm$ 7,8	129,2 $\pm$ 7,5
Fosfolipidi	268,2 $\pm$ 15,8	$\leq$ 1	71,7 $\pm$ 14,2	139,2 $\pm$ 6,5

Tab. 4: Tasso dei lipidi e loro distribuzione nelle lipoproteine sieriche isolate con centrifugazione sequenziale nelle vacche all'8<sup>a</sup> settimana di lattazione. (i valori medi con errore tipo di 6 soggetti, espressi in mg/100 ml di siero) (Mazur A. e Rayssiguier Y., 1988).

La bovina lattifera in piena lattazione si caratterizza, a differenza del monogastrico, da bassi tassi di TG e di VLDL (198) per lo scarso, se pur continuo, assorbimento di questi lipidi e per il loro notevole prelievo per la sintesi del latte (209, 228). Poiché scarsamente utilizzati a questo scopo, il colesterolo ed i fosfolipidi sono quindi i principali componenti lipidici plasmatici (209). Mentre nell'uomo questi lipidi plasmatici sono trasportati dalla VLDL, nei ruminanti lo sono dalle HDL, che sarebbero affini, per composizione, alle HDL<sub>2</sub> umane (148). È stato pure evidenziato il carattere eterogeneo della frazione LDL nella bovina in lattazione (92) e in asciutta (116) e delle due sottoclassi della stessa frazione, isolate negli intervalli di densità 1,006 - 1,040 e 1,040 - 1,063 g/ml (250, 251). Vedremo quindi che esistono nel bovino frazioni intermedie tra le LDL e le HDL e notevoli variazioni delle LP durante i vari stadi fisiologici.

### *Caratteristiche ematiche*

È molto importante osservare che i valori plasmatici dei lipidi variano in relazione allo stato fisiologico e soprattutto allo stadio di lattazione. Valori isolati senza tener conto dei dati epidemiologici descrittivi ed analittici, hanno un valore relativo.

Dai numerosi lavori da noi consultati emerge il concetto chiaro, da noi spesso espresso a proposito della glicemia, che i valori e le variazioni dei componenti lipidici plasmatici, per essere attendibili, vanno rilevati ed interpretati in modo dinamico.

Significativi quindi sono solo i dati registrati nei soggetti steatosici nell'arco di tempo che va dai 10 giorni che precedono il parto, alle 6 settimane che lo seguono:

10 giorni prima del parto si hanno bassi tassi di colesterolo e di fosfolipidi mentre tendono ad aumentare i TG per il loro mancato prelievo da parte della mammella;

10 giorni dopo il parto:

- alti tassi di AGL e di CC in particolare di B-idrossibutirrato;
- basso tasso glicemico e apporto più o meno intenso in composti glicoformatori (283).

- abbassamento dei livelli di colesterolo e di fosfolipidi;

- variazioni poco significative dei TG;

2<sup>a</sup> — 4<sup>a</sup> settimana:

- tassi di AGL in riduzione;

- tassi di colesterolo e di fosfolipidi in aumento;

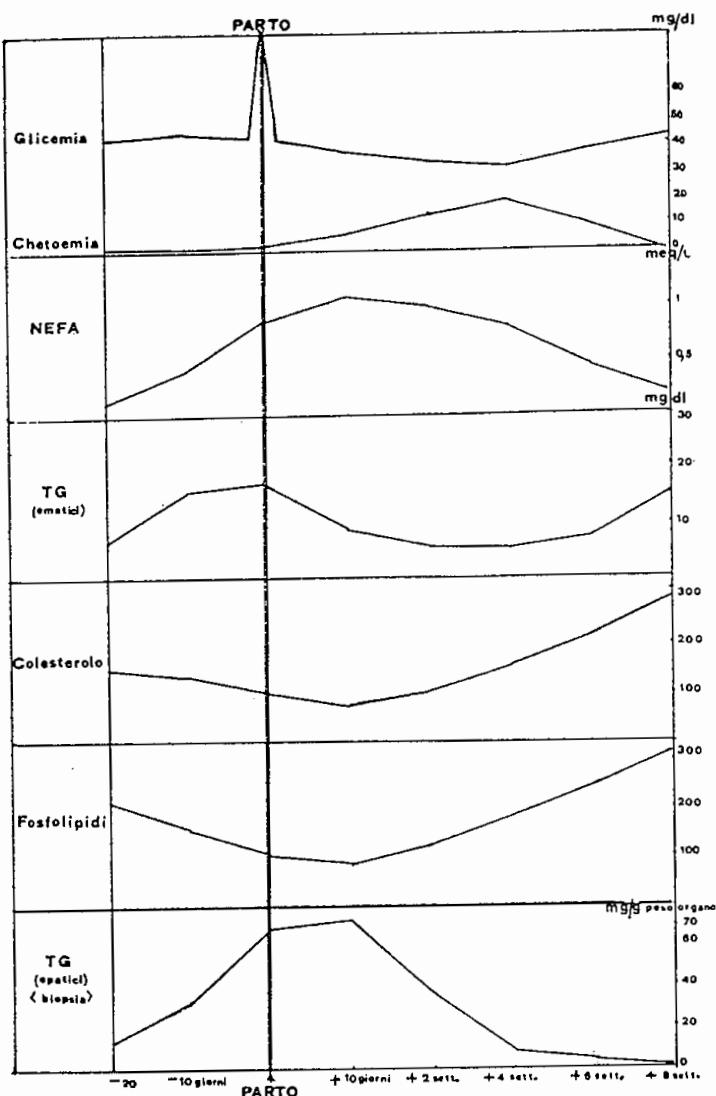
6<sup>a</sup> settimana:

- ulteriore riduzione degli AGL;

- ulteriore aumento del colesterolo e dei fosfolipidi;

- aumento dei TG.

Queste variazioni dei valori plasmatici degli AGL, dei CC e dei lipidi sono correlate al processo di lipomobilizzazione che si svolge nel periodo peripartale della bovina steatosica ma recentemente, per acquisire maggiore informazioni sulle eventuali alterazioni biochimiche e sul grado di steatosi epatica, sono state prese in esame le frazioni lipoproteiche VLDL, LDL e HDL.



Tab. 5: Rappresentazione delle variazioni di alcuni parametri ematici biochimici durante il peripartum (I grafici sono presentati a scopo didattico per illustrare in sintesi grossolana le variazioni osservate e dimostrare la coerenza dei lavori utilizzati come fonte);

- per la glicemia, la chetoemia, e i NEFA; (Pauluzzi L., 1953)
- per i TG ematici, il colesterolo e i fosfolipidi (Mazur A. e coll., 1988, Rayssiguier Y. e coll., 1988)
- per i TG epatici (Collins R.A. e coll., 1980; Reid I.M. e coll., 1980, 83; Mazur A. e coll., 1988).

Vediamo quindi le variazioni presentate da queste frazioni nella bovina lattifera nel periodo peripartale che hanno fatto oggetto di interessanti lavori da parte dei ricercatori francesi dell'INRA di Theix (192 a 200; 252 a 257; 354 a 358) e di altri (108, 148, 109).

Durante il periodo dell'asciutta si registra una continua riduzione dei tassi delle lipoproteine globali correlati con l'abbassamento dei livelli plasmatici del colesterolo e dei fosfolipidi, nonostante l'aumento dei TG, che vengono meno richiesti.

Alla seconda settimana dopo il parto il rilievo più conclamato è che le concentrazioni plasmatiche di VLDL e soprattutto di LDL, sono particolarmente basse in caso di grave steatosi.

Per interpretare questo rilievo è necessario ricorrere a varie ipotesi:

- limitazione della sintesi lipoproteinica per insufficiente disponibilità di apoproteine che sembra confermata, nelle vacche steatosiche, dalla diminuzione dell'apoproteina  $\beta$  plasmatica indispensabile alla secrezione delle LP dal fegato;

- ridotta conversione delle VLDL in LDL o aumentato catabolismo delle LDL (255);

- ridotta attività della lipoprotein-lipasi (dato che la diminuzione dei valori d'insulina plasmatica è stata rilevata nelle BLAP (268);

Ma l'ipotesi forse più convincente, anche perché meglio dimostrata, è che la diminuzione delle frazioni LDL sia la conseguenza della ridotta sintesi e secrezione delle VLDL dal fegato (255).

Alla quarta settimana post-partale i valori della frazioni LDL e HDL sono significativamente più alti dei valori rilevati in seconda settimana.

All'ottava settimana la frazione LDL presenta nel contempo le caratteristiche delle  $\alpha$  e  $\beta$  lipoproteine. La continuità osservata tra le frazioni LDL e HDL e la presenza di mobilità  $\alpha$  nell'intervallo di densità delle LDL, sembra indicare la possibile esistenza nella bovina lattifera di LP $\alpha$  (oversized  $\alpha$ -lipoproteins) "leggere" fluttuante nell'intervallo di densità classicamente attribuita alle frazioni LDL (198).

Nei ruminanti le HDL rappresentano il 75% delle LP globali circolanti. Il tasso delle VLDL è troppo basso per determinare il contenuto in LP mentre nelle LDL queste ultime rappresentano il 14%, 8%, 13% delle apolipoproteine totali plasmatiche nei periodi ri-

spettivamente di asciutta, nei primi 7-10 giorni dal parto e 6 settimane dopo.

L'apolipoproteina maggiore circolante A-1 è una lipoproteina simile a quella A-1 umana (9, 195) e la sua determinazione nei vari stadi della lattazione ne indicherebbe una più elevata concentrazione nel periodo medio.

Si può affermare che la bovina lattifera sana o tendente alla lipomobilizzazione più o meno grave mostra una riduzione della frazione LDL, se confrontata ai valori della seconda metà della lattazione, il che denota un difetto nella liberazione delle LP ricche di TG e spiega l'accumulo dei lipidi epatici. La diminuzione di questa frazione è particolarmente evidente nei soggetti affetti da grave steatosi.

Sintetizzando gli ultimi lavori dei ricercatori di Theix e richiamandoci alla suddivisione delle lipoproteine per gradiente di densità, dobbiamo dire che questa differenziazione non corrisponde con quella ottenuta per analisi chimica dei costituenti (358, 354).

— la frazione VLDL è difficile da analizzare a causa del "turn over" veloce e delle basse quantità presenti nel sangue; si può solo rilevare che si tratta di particelle ricchissime in TG e la cui parte proteica è prevalentemente costituita da apoproteina  $\beta$ ;

— la frazione LDL è formata dalle lipoproteine contenenti l'apoproteina  $A_1$  come costituente proteico ( $\alpha$ -lipoproteina) e da lipoproteine contenenti l'apoproteina  $\beta$  come costituente proteico ( $\beta$ -lipoproteine);

— la frazione HDL è composta in maggioranza da apolipoproteine  $A_1$ .

"L'accavallamento" delle lipoproteine  $\alpha$  e  $\beta$  rende difficile l'isolamento di frazioni lipoproteine omogenee nei bovini per cui si rivela importante il dosaggio delle apo- $A_1$  e apo  $\beta$  oltre a quello delle VLDL, LDL e HDL al fine di conoscere meglio il metabolismo lipidico.

Rileviamo che i bovini possiedono particelle di  $\alpha$  lipoproteine anormalmente grandi isolate nella frazione LDL e in quantità variabile a seconda dello stato fisiologico, in particolare nelle bovine in lattazione nelle quali si ha un aumento di  $\alpha$  lipoproteine di grande dimensione, associato ad una iper  $\alpha$  lipoproteinemia globale (358).

Queste lipoproteine di grande dimensione corrispondono appunto a quelle HDL sudette "leggere", termine che sarebbe bene abbandonare perché non corretto.

Nei riguardi dell'apo  $\beta$  (costituente obbligatorio delle LP ricche in TG) si deve segnalare che i bovini presentano lievi tassi di queste lipoproteine particolarmente ricche in TG e che presentano una grande importanza metabolica come sorgente principale di lipidi, soprattutto nel periodo di lattazione (356).

Quanto all'apo-A<sub>1</sub> è noto il suo ruolo nel catabolismo delle HDL e la sua funzione attivante gli enzimi lipolitici ma, contrariamente a quanto avviene nell'uomo e nel ratto, la funzione precisa delle diverse subpopolazioni di HDL e delle LP apo-A<sub>1</sub> rimane ancora da chiarire (356).

All'inizio della lattazione la lipomobilizzazione provoca cambiamenti nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine:

- la lipolisi delle LP ricche in TG per azione della LPL porta ad un trasferimento di lipidi e di apoproteine tra lipoproteine; i lipidi di superficie e le apolipoproteine solubili migrano verso le HDL e le trasformano in particelle più grandi (358);
- la steatosi epatica aumenta ancora questa modificazione.

In caso di grave steatosi si osserva una diminuzione significativa dei tassi di apo-A<sub>1</sub> e soprattutto di apo  $\beta$  (orbene la secrezione di VLDL dal fegato è totalmente dipendente dall'apo  $\beta$ ) mentre il tasso di TG ematici rimane costante e ciò lascia pensare alla presenza di particelle ricche in TG di dimensioni maggiori e più cariche in TG (355).

Non è quindi la sintesi di TG che rappresenta il fattore limitante della sintesi delle VLDL, ma certamente quella delle altre componenti ed in particolare l'apo  $\beta$ . Inoltre uno studio recente (57) ha dimostrato un importante declino dell'espressione epatica del gene dell'apoproteina  $\beta$  al 6° giorno di lattazione, del 50% in rapporto al 15° giorno prima e al 20° dopo il parto. In modo concomitante i tassi di TG epatici raggiungono i valori massimi ed i tassi di lipidi plasmatici i valori più bassi il 6° giorno post-partale. Sarebbe interessante tracciare una cinetica più precisa nel corso del periodo considerato e riguardante un maggior numero di animali per sapere se il calo di espressione del gene è preprogrammato (animali predisposti alla steato-

si) oppure se è conseguenziale ai disordini provocati dalla steatosi fisiologica iniziata negli ultimi mesi di gravidanza.

### *Caratteristiche dei componenti lipidici del fegato*

Il grado di steatosi può essere valutato mediante l'analisi morfometrica sulle sezioni istologiche di frammenti di fegato prelevati bioticamente, oppure con il dosaggio chimico dei trigliceridi (65, 100, 193) il che ne ha permesso una classificazione (tab. 6):

	Norme fisiologiche	Steatosi modica	Steatosi grave
Determinazione chimica trigliceridi (mg/g di tessuto fresco)	< 50	50-100	> 100
Determinazione morfometrica % di lipidi nell'epatocita	< 20	20-40	> 40

Tab. 6: Classificazione dell'infiltrazione lipidica del fegato nella bovina lattifera (Gall T. e coll., 1983).

Nel fegato della bovina steatosica si nota un'aumento dell'acido palmitico (C 16:0) e dell'acido oleico (C18:1) particolarmente evidente nei TG, che testimonia il prelievo notevolmente elevato di questi acidi grassi da parte del fegato e la loro responsabilità nella insorgenza dell'infiltrazione steatosica nel corso della lipomobilizzazione.

Dopo circa 6 settimana di lattazione i TG epatici si riducono notevolmente.

In recentissima ricerche (356) sono state determinate le concentrazioni sieriche dei lipidi, dall'apo  $\beta$  e dell'apo A-1 ed eseguita la biopsia epatica su bovine apparentemente sane, 5-21 giorni dopo il parto e, in base al grado d'infiltrazione grassa del fegato, gli animali sono stati classificati in normali o affetti da modica o da grave steatosi. Dai risultati delle prove riportati nella tabella 7 emerge che:

- il tasso degli acidi grassi liberi (AGL) è più alto nei soggetti con modica e grave steatosi;
- le concentrazioni di colesterolo e di trigliceridi non differiscono significativamente nei tre gruppi;

- le concentrazioni di apo  $\beta$  e apo A-1 sono significativamente differenti nei vari gruppi con valori più bassi nei soggetti con grave steatosi;
- i trigliceridi epatici sono correlati positivamente con le concentrazioni di AGL e negativamente con le concentrazioni in apolipoproteine.

	Bovine normali (n = 102)	Bovine con epatosteatosi			$r$ (n = 164)
		Modica (n = 40)	Grave (n = 22)		
Fegato					
Trigliceridi <sup>a</sup> (mg/g tessuto fresco)	< 50 (20 ± 1)	50 – 100 (68 ± 2)	> 100 (180 ± 15)	–	
Siero					
Acidi grassi liberi (mM)	0.50 ± 0.03 <sup>a</sup>	14.7 ± 0.08 <sup>c</sup>	0.95 ± 0.12 <sup>c</sup>	0.43 <sup>f</sup>	
Trigliceridi (mg/100 mL)	13.9 ± 0.4 <sup>b</sup>	14.7 ± 0.5 <sup>b</sup>	13.4 ± 0.9 <sup>b</sup>	-0.02 <sup>f</sup>	
Colesterolo (mg/100 mL)	117.5 ± 4.3 <sup>b</sup>	100.2 ± 4.9 <sup>b</sup>	108.3 ± 8.8 <sup>b</sup>	-0.11 <sup>f</sup>	
Apro B (mg/100 mL)	13.3 ± 0.4 <sup>b</sup>	11.2 ± 0.4 <sup>c</sup>	9.6 ± 0.4 <sup>d</sup>	-0.34 <sup>f</sup>	
Apo A-1 (mg/100 mL)	132.4 ± 2.8 <sup>b</sup>	129.6 ± 4.6 <sup>b,c</sup>	119.3 ± 5.5 <sup>c</sup>	-0.15 <sup>e</sup>	

<sup>a</sup> Base di classificazione  
<sup>b-d</sup> I valori contrassegnati sono significativamente differenti ( $P < 0.05$ ); Medie ± errore standard dei (n) campioni.  
<sup>e-f</sup>  $r$  = coefficiente di correlazione; <sup>e</sup> $P < 0.05$ ; <sup>f</sup> $P < 0.001$ .

Tab. 7: Concentrazione di alcuni costituenti sierici di bovine classificate come «Normali» o «Epatostatosiche» basata sulla determinazione dei trigliceridi epatici (Marcos E. e coll., 1990).

### *Fattori che favoriscono la steatosi epatica*

Alla steatogenesi epatica concorrono prevalentemente fattori ormonali, fattori nutrizionali, ma anche stressanti e, nelle forme complicate, fattori tossico-infettivi.

Li menzioniamo brevemente anche perché li abbiamo già considerati nel corso della nostra esposizione.

1) Fattore neuro-endocrino: di natura genetica, in modo particolare un basso tasso insulinico ed un'aumentata secrezione di ormone di crescita; inoltre una risposta esagerata agli stress adrenergici (252).

2) Stato corporeo: gli animali eccessivamente grassi che presentano tassi in TG epatici più alti e valori glicemici più bassi, a causa della più intensa lipomobilizzazione, sono i più predisposti (270, 256, 257).

3) Fattore alimentare: durante il periodo peripartale, il tipo di alimentazione influisce notevolmente sui lipidi plasmatici (275, 343, 344, 97).

Con un'alimentazione altamente energetica ed a basso tenore proteico durante il periodo dell'asciutta si rilevano valori plasmatici bassi di colesterolo e di fosfolipidi ed un più alto grado di steatosi (192).

Regimi a base d'insilati di erba, somministrati all'inizio della latteazione, possono favorire l'insorgenza della steatosi epatica nel 20% dei soggetti. Il grado d'infiltrazione lipidica (rilevato su campioni di tessuto epatico prelevato da 5 a 21 giorni dopo il parto) è correlato positivamente con i tassi di beta-idrossibutirrato e di NEFA, negativamente con la glicemia (194).

Alcuni osservatori ritengono la steatosi più rara e di modica gravità nelle primipare, mentre altri descrivono episodi particolarmente serii e con alto tasso di mortalità in manze a termine di gravidanza, acquistate all'estero, sottoposte a forzatura alimentare ed a strappazi di viaggio (114).

### *Criteri diagnostici e prognostici della steatosi epatica*

L'esame clinico, sia pure praticato con molta cura e competenza, non è sufficiente per stabilire il tipo di alterazione anatomo-funzionale del fegato, la sua gravità e la sua estensione. Questi caratteri vengono utilmente evidenziati dagli esami di laboratorio integrati dalla valutazione del profilo delle lipoproteine e, possibilmente, dalla biopsia epatica, che rappresenta il mezzo più attendibile (113, 282), di facile esecuzione e che può essere ripetuta più volte sullo stesso animale anche a giorni riavvicinati senza alcun inconveniente (357).

Oltre a perfezionare il giudizio diagnostico, questi esami forniscono validi elementi prognostici ed indirizzi preventivi e curativi.

Tali indagini si dimostrano indispensabili nei grandi allevamenti e negli animali di alto valore zoo-economico.

### *Conseguenze della steatosi epatica*

Tra gli animali che presentano turbe varie post-partum, uno su tre (34%) è affetto da steatosi epatica (268). Questa alterazione organica complicante può comparire precocemente o tardivamente e perdurare a scadenze diverse, tanto che alcuni autori ammettono l'esistenza di forme di steatosi di tipo acuto e forme di tipo cronico, prolungato, che si possono associare a varie turbe patologiche (199). Questo significa che la situazione creata dalla sofferenza di un organo di capitale importanza qual'è il fegato, facilita, concorre, oppure causa, in un periodo così critico come il puerperio, l'insorgenza di patologie precoci di origine traumatico-infettiva (ritenzioni placentari, mastiti, metriti, ecc...); più tardi turbe metabolico-nutrizionali con inappetenza, calo di peso e della secrezione lattea ed in alta percentuale la chetosi; a lunga scadenza turbe della riproduzione con ritardi nel concepimento, ipofertilità, tutte conseguenze sulle quali ci siamo dilungati nei rispettivi capitoli.

Va rilevato tuttavia una constatazione da noi fatta e confermata da altri autori e cioè che il decorso verso la restitutio ad integrum dell'epatocita alterato è spesso favorevole e la scomparsa spontanea della steatosi avviene in un lasso di tempo relativamente corto dopo il parto, da 10 giorni ad un mese nei casi modici (50%), da uno a due mesi nei casi gravi (30%). Ciò comprova la sorprendente capacità di recupero anatomico e funzionale del fegato come lo hanno dimostrato gli esami biochimici e soprattutto bioptici effettuati in corso di malattia (263, 341, 255).

---

## CHETOSI E FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Uno dei problemi più dibattuti nelle sindromi chetosiche è quello dell'ipofertilità.

Ci limiteremo in questo capitolo a considerare solamente i rapporti tra chetosi e fertilità e cioè se la comparsa dello stato chetosico, certamente favorito da un periodo di asciutta e da un interparto prolungati, sia a sua volta causa predisponente o determinante di ipofertilità. È riportato o dimostrato dai primi osservatori e sperimentatori sull'argomento che l'ipoglicemia unitamente ad una perdita di peso dopo il parto è causa frequente di ipofertilità.

Ebbene queste due condizioni si osservano quasi di regola nella chetosi puerperale. Vien fatto quindi di chiedersi se gli animali predisposti alla chetosi e quelli che ne presentano le manifestazioni cliniche sono meno fertili degli altri animali e qual'è l'indice di fertilità nel quadro della sindrome chetosica.

A questi interrogativi rispondiamo con i dati bibliografici e quelli ricavati dai nostri protocolli seguendo, per quanto possibile, un piano organico che rispecchi l'evoluzione cronologica delle ricerche fatte per mettere in luce le cause d'ipofertilità dovute anche alle nuove tecnologie di allevamento.

### *Ipoglicemia e peso corporeo*

Trattando giornalmente delle bovine con 400 UI d'insulina zinco protamina nei 3-4 giorni precedenti o seguenti la fecondazione, queste non concepiscono se la glicemia si abbassa a 20 mg/100 ma ridiventano fertili man mano che questa raggiunge i 44 mg/100 (Mc Clure, 1972).

In ricerche successive si rileva che l'alta produzione ed il basso apporto di energia possono condurre ad un indebolimento della funzione riproduttiva (Lamond, 1970) e che il calo di peso corporeo che si verifica dopo il parto a causa della mobilizzazione adiposa e proteica si accompagna ad ipoglicemia (King, 1971) ed alla ritardata produzione di follicoli attivi (Oxenreider e Wagner, 1971; Downie, 1976; Lomba, 1978).

È risaputo che in questo periodo post-partale e con queste manifestazioni, è frequente rilevare nella BLAP tassi di corpi chetonici più alti del normale e pertanto si è prospettata la possibile esistenza di correlazione tra iperchetonemia e infertilità (Benjaminsen, 1977; Girszewski e coll. 1977; Coppock , 1982) e tra ipoglicemia, iperchetoemia e infertilità (Mc Clure e coll., 1978).

Questa correlazione passerebbe spesso inosservata per diverse evenienze:

- la chetosi viene curata in tempo prima dell'inseminazione
- la chetosi si manifesta in forma subclinica inapparente
- l'infertilità è una conseguenza a lunga scadenza della chetosi.

I lavori che trattano dei rapporti tra incidenza della chetosi ed incidenza dell'ipofertilità sollevano appunto queste problematiche ancora da chiarire (Peichew, 1971; Refsdal, 1977; Roine e Saloniemi, 1978).

Se in indagini più sistematiche sui parametri ematici effettuate da Heber e coll. (1977) in gruppi campione di lattifere è confermata l'esistenza di una correlazione tra tassi ipoglicemici (carenza energetica) e ridotta funzionalità riproduttiva, non mancano pareri contrastanti di studiosi (Parker e Blowey, 1976 e Herz e Graf, 1976) che in analoghe indagini non hanno registrato differenze significative della glicemia saggia 3-4 giorni prima e dopo l'inseminazione nei soggetti risultati poi fecondi e non fecondi.

Anche Møller (1979), non confermando un'inchiesta fatta in Norvegia da Refsdal (1977) che registrava una significativa percentuale d'infertilità in bovine acetонemiche nei primi novanta giorni di lattazione, conclude di non riscontrare differenze degne di rilievo tra gli allevamenti sani e quelli colpiti da chetosi, malgrado avesse notato inizialmente un rapporto tra ripresa dell'attività ovarica e disturbi metabolici glucido-lipidici.

Alcuni clinici francesi asseriscono che il dimagramento post-puerperale che si protrae sino al momento della fecondazione sarebbe una delle cause primarie dell'ipofertilità (Henault e coll., 1980) e non lo stato pletorico al momento del parto che, secondo una recente inchiesta, interesserebbe il 43% di 3.500 bovine lattifere (Disenhaus, 1985).

È comunque certo che gli animali obesi sono più predisposti ai disturbi metabolici ed alla ritardata ripresa della funzione ovarica (Francos, 1974; Mayer, 1986).

Nel quadro della patologia post-partale della bovina lattifera ora considerato, vanno inserite le turbe anatomo-funzionali del fegato che danneggerebbero l'efficienza riproduttiva dell'animale.

### *Lipomobilizzazione e epatosteatosi*

L'insufficienza epatica sarebbe all'origine delle turbe dell'attività ovarica e del metabolismo degli ormoni steroidi (Ashida e coll., 1960; Kallela, 1964) in particolar modo dell'inattivazione degli estrogeni. Orbene una eventuale alterazione della funzione riproduttiva (presenza di cisti ovariche, infiltrazione adiposa del surrene) avverrebbe proprio nella fase di lipomobilizzazione quando, cioè, il metabolismo energetico nelle prime settimane della lattazione è deficitario.

Sommer include la diminuita fertilità in una sindrome da lui chiamata "Parturition syndrome" e che definisce un complesso di alterazioni anatomo-funzionali organiche, delle quali quelle epatiche sono le manifestazioni più salienti, che avvengono nella bovina quale risposta allo stress metabolico del periodo peri-partale. In questo periodo si ha una ridotta liberazione delle lipoproteine dal fegato che soggiace, più o meno gravemente, all'infiltrazione lipidica, ed essendo proprio le lipoproteine a fornire il colesterolo necessario per la sintesi degli ormoni steroidei del corpo luteo, al surrene e, forse, ai follicoli, alla loro scarsa immissione in circolo sarebbe dovuta l'inattivazione ovarica e la formazione di cisti ovariche (Lunaas, 1982).

Per Reid, Reid e Roberts, Reid e coll. (1979, 80, 82, 83) la steatosi epatica, che si nota in forma grave nel 30% delle BLAP, sarebbe responsabile della riduzione dell'efficienza riproduttiva avendo rilevato, oltre alla ritardata ovulazione post-partum (60-65 giorni in media), la necessità di un numero elevato di inseminazioni (persino 2.4) per ottenere il concepimento, prolungando così eccessivamente l'intervallo parto-concepimento. La durata del periodo interpartale sarebbe proporzionale al grado di steatosi al momento del parto.

Haraszti e coll. (1982) ritengono che determinati parametri ematici, che rivelano uno stato di notevole lipomobilizzazione, in particolare i valori bassi di colesterolo e di albumina, sono validi indici prognostici di future turbe della riproduzione.

Da recenti studi effettuati su 3.078 bovine lattifere di 126 allevamenti è emerso ancora che l'incidenza delle cisti ovariche va aumentando con l'aumento della concentrazione in acetone del latte (Anderson e Emanuelson, 1985).

Annotiamo infine che mentre alcuni autori, proseguendo le indagini sostengono le vedute di Reid e coll. (Higgins e coll., 1983), altri considerano il problema ancora insoluto e campo fertile per la ricerca.

Dopo questa altalena di pareri espressi in modo alternativo anche dagli stessi autori, riportiamo ora, sempre dai nostri protocolli, i dati riguardanti l'argomento.

Come detto in premessa al capitolo "Chetosi e ereditarietà" in molti casi abbiamo seguito l'intera vita economica di diversi animali chetosici e, per quanto possibile, anche quella dei loro discendenti.

Dal 1949 al 1952 annotavamo che l'indice di fecondità degli animali curati per chetosi ed animali ad alto rischio (complessivamente 202 bovine) era di:

76% alla prima fecondazione

19% alla seconda fecondazione

5% alla terza fecondazione (come risulta dalle cartelle cliniche inviate all'Organizzazione Provinciale Lotta Antisterilità di Udine), percentuali che non si scostavano dalle medie generali.

Precisiamo che la forma di chetosi che allora si osservava era quella puerperale primitiva da iponutrizione, caratterizzata spesso da notevole ipoglicemia, quindi più significativa per lo scopo che ci proponiamo di raggiungere e dimostrare. Ci si può obiettare che trattandosi di animali guariti, avevamo gioco forza ovviato in modo sollecito all'ipoglicemia ed alla perdita di peso, ma nella nostra casistica abbiamo incluso tutti i casi nella loro globalità, vale a dire soggetti che hanno presentato la chetosi clinica annualmente od in modo discontinuo, quelli considerati a rischio, quelli con chetosi asintomatica, con glicemia variabile da 30 a 61 mg % (media 38) in 128 soggetti, e da 49 a 79 mg % (media 67) in 74 soggetti.

Dal 1970 la sindrome chetosica ha cambiato decisamente fisiologia per i seguenti motivi:

- è aumentata la produzione
- è cambiata l'alimentazione
- è mutato l'ambiente
- è richiesta una più alta qualità del latte.

Queste innovazioni hanno trasformato l'animale e la sua patologia; l'interpretazione della nuova situazione patologica è diventata indubbiamente più difficile per quanto riguarda la fertilità.

Da circa vent'anni quindi la chetosi da iponutrizione ed in particolare la forma primitiva, caratterizzata essenzialmente da ipoglicemia o da perdita di peso, era correlata ad una ipofertilità molto limitata, mentre le forme di chetosi che attualmente interessano i nostri allevamenti (con le percentuali riportate nei dati statistici) sono legate più spesso all'ipernutrizione e si manifestano, oltre all'ipoglicemia ed al calo ponderale, con una sintomatologia ed un quadro lesionale proteiformi e più gravi; l'indice di infertilità è chiaramente aumentato.

Ciò significa che la super-alimentazione, in determinati stadi fisiologici dell'animale, è più deleteria dell'ipoalimentazione; che gli eccessi hanno effetti più nocivi delle carenze (Fromageot, 1978, Kondrakhine, 1976).

Altra osservazione: è aumentata notevolmente la produzione; viene fatto di chiedersi quindi, come si chiede Mayer, se esiste un antagonismo fra alta produzione e fertilità o meglio "se una vacca in squilibrio alimentare post-partum continuerà a produrre a spese della propria fertilità", apprendo così il paragrafo:

#### *Alimentazione, infertilità e chetosi*

Ispirandoci e modificando una tabella di Wolter, possiamo sintetizzare la relazione esistente tra errori alimentari, epatosi, infertilità e chetosi della bovina lattifera nel periodo ante e post-partum.

Da questa tabella traspare chiaramente l'influenza dei vari elementi nutritivi nel determinismo patologico della bovina durante il periodo peripartale. Carenze ed eccessi alimentari di natura energetica il più delle volte (Wiltbank e coll., 1964; Hill e coll., 1970;

SOSTANZE ALIMENTARI	Alimentazione ante-partum (asciutta)			Alimentazione post-partum (primi due mesi)		
	epatosi	infertilità	chetosi	epatosi	infertilità	chetosi
Sost. Energetiche	carenza	—	+	—	+	++++
	eccesso	++++	++	++++		
Sost. proteiche	carenza	++	+	+		++
	eccesso	++	++	+	++	++
Sost. minerali Macroelem	Ca. {	carenza		+		+
		eccesso		++		+
	P {	carenza		++		++++
		eccesso				+
Microelem	Mg {	carenza				++
		eccesso				
	Cu {	carenza		+++		++++
	Zn {	eccesso				
Vitamine	Se {	eccesso				
	A {	carenza	++	+	++	++++
		eccesso				
	D {	carenza				+
		eccesso				
	E {	carenza		+		++
		eccesso				
Bl {	carenza				++	+
	eccesso					

Tab. 8: Turbe causate dall'alimentazione inadeguata (Tabella di Wolter R., 1981, modificata da Pauluzzi L. - Valent G.).

Rigelnik, 1968), ma anche proteica (Brochart e coll., 1978; King, 1971, 76; Lomba 1978), commessi nel periodo precedente o seguente il parto, possono provocare stati di infertilità agendo direttamente sulla funzione degli organi della riproduzione o, indirettamente, attraverso turbe metaboliche che interessano in modo particolare il biochimismo ruminale e, spesso, con ripercussione su quello epatico e renale, dando luogo allo stato chetosico.

Dopo il parto i fabbisogni della bovina si fanno impellenti e crescono rapidamente ed in modo notevole, nell'ordine di 3-4 volte quelli necessari durante il periodo dell'asciutta e, più precisamente, secondo Soltner (1979):

- quelli energetici passano da 1 a 3
- quelli proteici da 1 a 6
- quelli minerali da 1 a 4

Kaufmann ha dimostrato la correlazione tra carenza energetica, carenza proteica, tasso proteico del latte e fertilità, concludendo che la carenza di energia determina una riduzione della sintesi di proteina batterica, quindi del tasso proteico del latte al di sotto del 3,2% e dell'indice di fertilità, con aumento del periodo interpartale, come lo illustra la figura 37.

Oltre alle carenze energetiche ed azotate, riteniamo non meno importanti quelle minerali che si manifestano clinicamente con un sintomo caratteristico, spesso comune alla chetosi e alla ipofecondità, facilmente rilevabile negli allevamenti tradizionali, più raro negli allevamenti intensivi con l'uso dell'unifeed e, non sempre tenuto nel dovuto conto dal veterinario pratico, la pica. Queste carenze vanno frequentemente di pari passo con le defezioni energetiche e quindi il più delle volte correlate con l'ipoglicemia e solo approfondite ricerche potrebbero evidenziare la parte di responsabilità che spetta all'una o all'altra carenza nell'alterare la funzione riproduttiva. Si sa solo che è più facile correggere gli errori in difetto energetico che non quelli in difetto minerale.

Benché più rari di quelli carenziali, gli errori in eccesso di minerali possono influire negativamente sull'attività riproduttiva e fra questi l'eccesso di calcio che blocca alcuni macroelementi quali manganese, iodio, zinco e magnesio. Maggiore è l'effetto negativo del-

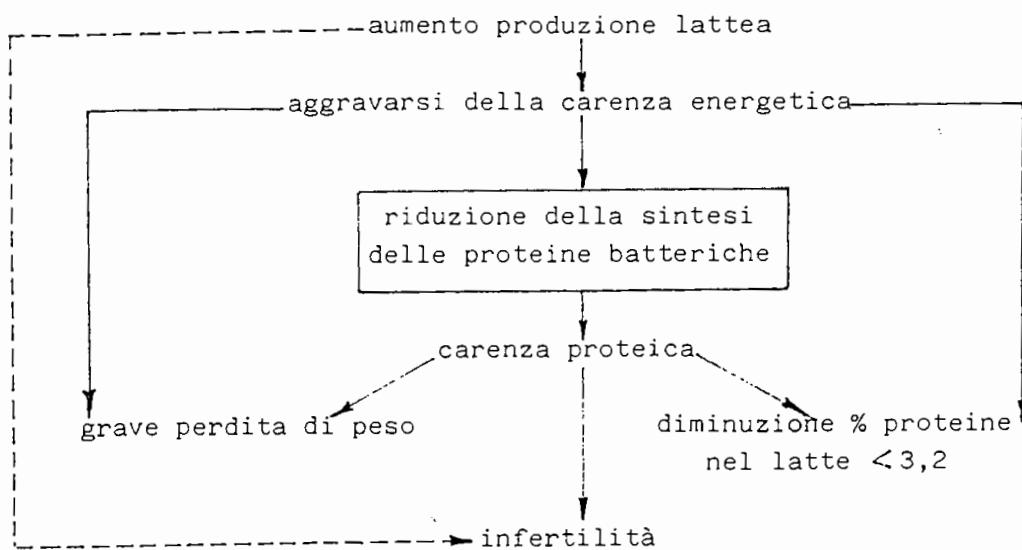


Fig. 37: Relazione tra produzione lattea, metabolismo e riproduzione (Kaufmann, 1976)

l'eccesso di calcio nel periodo di asciutta, in cui il rapporto Ca/P andrebbe ridotto a non più di 1,2.

Per quanto riguarda le vitamine, sono le carenze a determinare alterazioni anatomo-funzionali della sfera genitale, (in modo preponderante quelle della vit. A e del Beta carotene, meno della vit. D e vit. E) le quali, ostacolando il concepimento, allungano il periodo interpartale e predispongono alla chetosi.

Agli errori nutrizionali di natura quantitativa appena esaminati, vanno considerati quelli di ordine qualitativo legati ai costituenti chimici degli alimenti, allo stato di conservazione, ecc.. e di ordine manageriale (preparazione e sistemi di somministrazione degli alimenti, cambiamenti bruschi di alimentazione, ecc...).

Va ricordato infine il fattore predisponente legato all'individuo e cioè che le turbe della fecondità e del metabolismo glico-lipidico, conseguenziali ad una inadeguata alimentazione, si manifestano in modo conclamato negli animali geneticamente predisposti e con alti picchi di lattazione.

Per concludere su quanto esposto, valutiamo gli elementi fondamentali che nelle sindromi chetosiche possono considerarsi cause

(predisponenti, aggravanti o scatenanti) di ipofertilità:

- lo stato d'ingrasso eccessivo prima del parto;
- il notevole dimagramento dopo il parto;
- la lipomobilizzazione e l'epatosteatosi che ne consegue, che agiscono negativamente sull'attività ovarica (con meccanismo patogenetico non ancora ben chiarito);
- le frequenti lesioni anatomiche da parto negli animali grassi;
- l'inappetenza, più frequente negli animali grassi;
- l'alimentazione quanti-qualitativamente inadeguata;
- la mancanza di moto;
- l'ipoglicemia come segno di carenza energetica, senza stabilire valori di riferimento al di sotto dei quali avviene l'impatto glicemia-infertilità, valori in un certo qual modo vaghi, aleatori, variabili, difficilmente valutabili nella bovina lattifera.

Tutto sommato non una, ma un insieme di cause correlate tra loro e di cui è indubbiamente primaria quella alimentare. Tutte portano al prolungamento dell'interparto, che consideriamo uno dei fattori di rischio più importanti incluso nel circolo vizioso nel determinismo della chetosi.

Il numero e la frequenza di questa cause sono ridotti nella chetosi primitiva, mentre aumentano notevolmente nelle forme secondarie, particolarmente nella SLBL.

Volendo infine rispondere alla domanda: "la BLAP produce a spese della propria fertilità?" (55, 291) rispondiamo sì, ma aggiungiamo subito che se la BLAP è alimentata bene questa regola decade.

La ipofertilità, nel caso di sindromi chetosiche, più che andare curata, va seriamente e costantemente prevenuta (55).