

G. BERTONI

## La funzionalità del digerente e possibili processi infiammatori: effetti sul metabolismo e sullo stato di salute delle bovine

PROGRESS IN NUTRITION  
VOL. 12, N. 2, 160-166, 2010

### TITLE

Digestive functionality and later inflammatory processes: effects on cows' metabolism and health

### KEY WORDS

Digestive system, fermentations, inflammations, intestinal mucous membrane, dairy cows

### PAROLE CHIAVE

Apparato digerente, fermentazioni, infiammazioni, mucosa intestinale, bovine

Istituto di Zootecnica, Università  
Cattolica del S. Cuore, Piacenza

Indirizzo per la corrispondenza:  
Prof. Giuseppe Bertoni  
Istituto di Zootecnica,  
Università Cattolica del S. Cuore  
Via Emilia Parmense, 84  
29122 Piacenza  
E-mail: ist.zootecnica-pc@unicatt.it

### Summary

As reminded by many authors, not only bad digestion but also other more or less severe consequences may follow to anomalous digestive processes. Along with fermentative carbohydrate excesses, leading to a higher endotoxins release, the intestinal mucous membrane permeability variation is also important, because it allows bacteria and/or their metabolite translocation, from which pro-inflammatory cytokines can arise. The increased permeability may be a consequence of pH variations due to fermentative excesses, but also to the release of cytokines originating from other organs and tissues and for different causes, i.e. psychological stress, excessive physical effort, inflammatory processes etc. An holistic approach to all body is however useful as it is demonstrating that stresses can also increase the virulence of bacteria usually allocated in the digestive system. This approach is useful to ensure a good digestive functionality and optimal health.

### Riassunto

Molti autori ricordano che ai processi digestivi anomali possono conseguire non solo cattiva digestione, ma anche altre conseguenze più o meno serie per la salute. Unitamente agli eccessi di carboidrati fermentativi, causa di maggior presenza di endotossine, non meno rilevante è la variazione della permeabilità della mucosa intestinale che permette la traslocazione di batteri e/o loro metaboliti da cui traggono origine citochine pro-infiammatorie. A sua volta, l'accresciuta permeabilità può far seguito alle variazioni di pH dovute agli eccessi fermentativi, ma anche al rilascio delle medesime citochine prodotte in altri organi e tessuti per molte cause diverse fra cui stress psicologico, eccessivo sforzo fisico, processi infiammatori ecc. Poiché si va dimostrando che gli stress sono anche causa di accresciuta virulenza di batteri comunemente presenti nel digerente, appare utile un approccio olistico (intero organismo) ove si voglia assicurare una buona funzionalità digestiva e quindi salute ottimale.

## Introduzione

I rapporti fra funzionalità dell'apparato digerente e performance produttive sono tanto noti quanto ovvi, se solo si tiene conto della diversa utilizzazione digestiva degli alimenti. Il tema del quale ci vogliamo occupare qui è tuttavia un po' diverso e solo in parte ad esso connesso: l'attività microbica, ove incontrollata, può indurre problemi infiammatori che si possono estendere ad altri distretti ed i cui effetti negativi sul metabolismo sono assai noti.

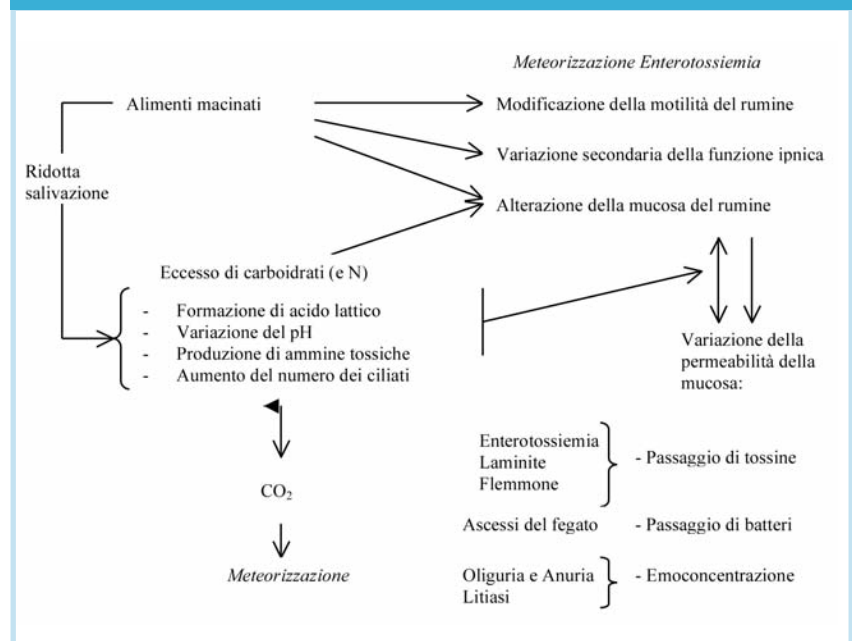
Già nell'uomo, i batteri sono una componente numericamente fondamentale nel digerente: da meno di 1000 CFU/ml nello stomaco, si passa a decine-centinaia di miliardi di CFU/ml nel colon. Ciò implica una peculiare capacità – per la parete del digerente – di discriminare fra ciò che di utile deve essere assorbito e ciò che di nocivo deve essere “bloccato”. Tale ultima possibilità può essere più o meno compromessa nel caso di “Inflammatory Bowel Diseases”, vero è che fra i sintomi di queste malattie ve ne sono di totalmente estranei al digerente: artriti ed infiammazione degli occhi (1). Circostanza simile si ha nel caso del cavallo ove assai nota è la relazione fra colica (anomalie fermentative nel grosso intestino) e la degenerazione acuta delle lamine del “corium” produttore del corno

dello zoccolo; di qui forme più meno gravi di laminite (2). Da notare che questa relazione era già nota nell'antichità; Aristotele infatti associava la laminite del cavallo all'indigestione.

Nel caso dei ruminanti, le anomalie digestive si sono classicamente riferite al ruminante con la ben nota relazione fra acidosi – eccessi di carboidrati fermentescibili – e laminite (3); ciò benché in passato si puntasse maggiormente su un contemporaneo eccesso proteico ritenendo il fenomeno della laminite legato all'azione

dell'istamina (4). L'aspetto più interessante di questi ultimi lavori è tuttavia la constatazione che il passaggio – attraverso la parete dell'apparato digerente – di istamina, ma anche di endotossine e persino batteri, è reso possibile a causa di una perdita di integrità della parete stessa come da figura 1 (4). Di qui una serie di problemi di salute, non limitati ai piedi, ed in parte attribuibili all'assorbimento di endotossine, composti lipopolisaccaridici rilasciati dai batteri Gram(-) al momento della loro lisi (5).

Figura 1 - Schema dei problemi di origine nutrizionale dei giovani bovini da carne (4, modificata)



### Fattori di variazione della traslocazione di batteri ed endotossine

In effetti, il numero di batteri, di cui molti Gram(-), normalmente presenti nel rumine e/o nell'intestino, dà ragione di una potenzialmente elevata presenza di endotossine che tuttavia non vengono comunemente assorbite, stante l'assenza di problemi. Prima di affrontare le ragioni di un loro diverso grado di assorbimento, pare tuttavia utile approfondire i rapporti fra processi fermentativi più o meno accentuati e presenza di endotossine. Infatti, Nagaraja et al. (6) avevano già dimostrato un diverso contenuto di endotossine nei batteri ruminali provenienti da animali alimentati con eccesso di concentrati anziché con fieno (risultato confermato in nostre prove non pubblicate). Qualcosa di simile, ma per altra via, si era ipotizzato nel nostro Istituto (7) poiché, mutando improvvisamente la dieta delle pecore, da fieno ad insilato di mais, si era osservato un innalzamento nel sangue di proteine positive di fase acuta. Tali risultati sono stati recentemente confermati, sia valutando il tenore di LPS nel rumine (8) e sia valutando la risposta infiammatoria nel plasma (9) di animali affetti da acidosi ruminale subclinica.

Il fatto che si sia osservato il contemporaneo riscontro nel rumine

(LPS) e nel plasma (reazione infiammatoria), non deve tuttavia portare a facili conclusioni; infatti Khafipour et al. (10) hanno indotto un aumento di LPS solo nel rumine, provocando acidosi subclinica con pellets di medica come unico foraggio, ma in tal caso nessuna conseguenza vi è stata a livello ematico. Si fa così strada una delle seguenti ipotesi: solo quando provocata da eccesso di carboidrati fermentescibili l'acidosi ruminale comporta contemporaneamente un serio danno alla parete del rumine (peraltro molto ispessita e corneificata); oppure, sempre se l'acidosi del rumine è provocata da eccesso di carboidrati, è associata ad un analogo processo nell'intestino la cui mucosa è assai meno resistente e la cui permeabilità è quindi più facilmente alterabile consentendo così la traslocazione di endotossine, batteri, ecc. Pur senza escludere la prima ipotesi, giacché esistono dimostrazioni di alterazione nella parete ruminale a seguito di acidosi, almeno di tipo acuto e grave (11), la nostra propensione è per la seconda; ciò nella convinzione, da tempo espressa (12), che molti problemi dei ruminanti ed attribuiti all'acidosi del rumine, siano in realtà frutto di eccesso fermentativo anche nell'intestino.

Già da tempo, almeno nell'uomo, la traslocazione di batteri (o semplicemente di loro prodotti, quali le endotossine) attraverso la bar-

riera intestinale, è ritenuta causa preminente di malattie sistemiche – a livello del digerente e non – oltre che della “multi organ failure” (13). Indipendentemente dall'effetto setticemico, relativamente raro nei nostri animali se ci eccettua il caso degli ascessi epatici già richiamati con riguardo ai vitelloni all'ingrasso, le conseguenze di questi fenomeni – più o meno gravi a seconda dei casi – sono frutto del rilascio di citochine pro-infiammatorie (oltre che dei connessi eicosanoidi e di taluni ormoni) e si caratterizzano per condizioni di “ipermetabolismo” in senso catabolico con fenomeni di lipolisi, proteolisi e comunque esteso utilizzo di riserve endogene (14). Recentissime ricerche (15) paiono dimostrare che tali fenomeni, spesso associati a gravi danni tissutali di origine traumatica o chirurgica, non siano peraltro originati da batteri e/o endotossine di provenienza intestinale, come suggerito da Lundholm et al. (16). L'effetto sarebbe al contrario da attribuire ai mitocondri – antichi batteri – rilasciati copiosamente dai tessuti danneggiati e capaci di scatenare la medesima reazione immunitaria. Ciò non modifica il problema – ai nostri fini – poiché comunque sono sempre maggiori le evidenze di:

a) cause digestive di alterata permeabilità della mucosa intestinale (e del rumine?);

b) cause esterne al digerente, ugualmente capaci di alterare la permeabilità della predetta mucosa.

### Cause di variazione della permeabilità della mucosa

Come detto in precedenza, possiamo distinguere fra:

1. cause di alterazione della permeabilità connesse con i processi digestivi (fermentazioni in particolare).

Premesso che nel ruminante tale fenomeno, pur non impossibile, è difficilmente osservabile, risulta importante ricordare che già Svedsen (17) suggeriva la possibilità di eccessi fermentativi nel cieco, quando il ruminante riceve una razione troppo ricca di carboidrati [(noto essendo che elevate quantità di amidi possono sfuggire al ruminante: Nocek e Tamminga, (18)]. Di qui, verosimilmente, i bassi valori di pH (intorno a 6.0) riscontrati in bovine ad alta produzione di latte e segnalati in nostri precedenti lavori (19). Che da questi eccessi fermentativi abbia origine una accresciuta presenza di LPS nella parte terminale dell'intestino parrebbe dimostrato da Khafipour et al. (20); al tempo stesso – se le condizioni fossero normali – la barriera epiteliale ben funzionante impedirebbe la sua penetrazione nella lamina propria della parete,

evitando così la secrezione di citochine pro-infiammatorie (21).

Nella realtà si osserva che da questi abnormi fenomeni fermentativi, ed in particolare a causa degli acidi grassi da essi originati, trae origine il rilascio di citochine pro-infiammatorie, come dimostrato da Pié et al. (22) in suinetti in fase di svezzamento. Si può dunque dedurre che, in qualche modo vengano superate le “tight junctions” (TJ); strutture di membrana che fanno, dell'epitelio intestinale monostratificato, una vera barriera superabile solo dai nutrienti (23). Solo in condizioni di alterazione di queste TJ può infatti trarre origine un processo infiammatorio, dapprima locale. In generale ciò parrebbe unicamente attribuibile all'azione di batteri patogeni (23), non già dei soli commensali come ipotizzabile nel nostro caso. Esistono peraltro ricerche che hanno mostrato un danno reversibile della integrità dell'epitelio del colon (TJ), semplicemente a causa di elevate concentrazioni di acidi organici (acetico e lattico) derivanti da processi fermentativi e con livelli di pH intorno a 5 (24). Inoltre, secondo Cetin et al. (25), in condizioni di acidosi, la contemporanea elevata presenza di LPS comporterebbe un'alterazione funzionale degli enterociti, premessa della perdita dell'effetto barriera (Fig. 2).

2. Cause di alterazione della permeabilità “esterne” al digerente. La cosa per certi versi più interes-

sante è tuttavia un'altra: cause di tutt'altra natura possono alterare l'effetto “barriera” intestinale; ciò a confermare quanto da molti sottolineato, cioè l'opportunità di una visione olistica dell'organismo e dei suoi processi. Oltre a quanto detto in precedenza: i disturbi digestivi sono causa di “malattie” al di fuori del digerente, si avrebbe quindi la possibilità di “innesco” di anomalie digestive per cause non imputabili all'alimentazione ed al digerente stesso.

Tali considerazioni traggono origine dalla recente rassegna di Lambert (26) che inizia sottolineando i risultati di ricerche secondo cui parecchi stress: psicologici, di sforzo fisico accentuato e prolungato, di stress termico, unitamente ad alcuni farmaci anti-infiammatori, sono causa di riduzione dell'integrità della barriera intestinale. Lo stesso autore conclude la propria rassegna confermando i rapporti fra stress e disfunzione intestinale, suggerendone i meccanismi possibili e la necessità di prevenirla, evitando così gravi conseguenze.

Appare quindi opportuno un rapido richiamo a due possibili meccanismi, per nulla in contraddizione, ma al contrario con l'eventualità di essere sinergici. Il primo riguarda la possibilità di un effetto sulle TJ attribuibile a fattori sistemici di altra origine; così Deitch et al (27) – citati da Wannemuelher (21) – hanno dimostrato che l'integrità

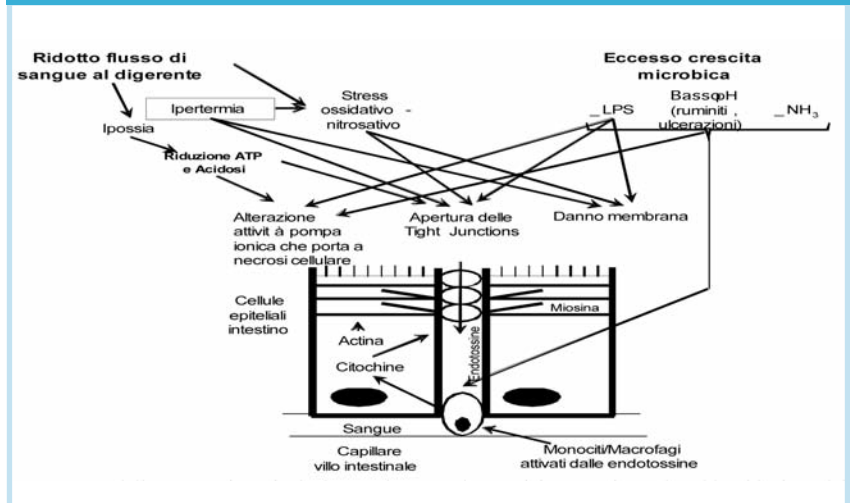
intestinale è alterata dalla iniezione di endotossine batteriche. Il risultato richiama un analogo effetto da noi riscontrato (28) di presumibile alterazione dell'integrità dell'epitelio mammario a seguito di iniezione di endotossina di *E. coli*, sorprendentemente un analogo risultato è riportato da Stelwagen et al. (29) per effetto di endotossina oppure di uno stress psicologico (isolamento per almeno 1 h). Parebbero quindi confermate le precedenti conoscenze che attribuivano agli stress importanti disturbi digestivi (Fig. 3), ivi comprese le ulcere gastro-duodenali (30).

Il secondo meccanismo si fonda su ricerche relativamente più recenti secondo le quali i fenomeni di stress, anche psicologico, sarebbero all'origine – attraverso l'effetto degli ormoni quali le catecolamine – di un aumento della virulenza dei batteri (31) e la loro traslocazione. Alterazioni nella tipologia microbica nell'intestino di soggetti sottoposti a stress erano già state osservate negli astronauti dello Skylab (32), ma è solo degli ultimi anni la constatazione che le catecolamine possono accrescere lo sviluppo e le capacità patogeniche dei microbi (33).

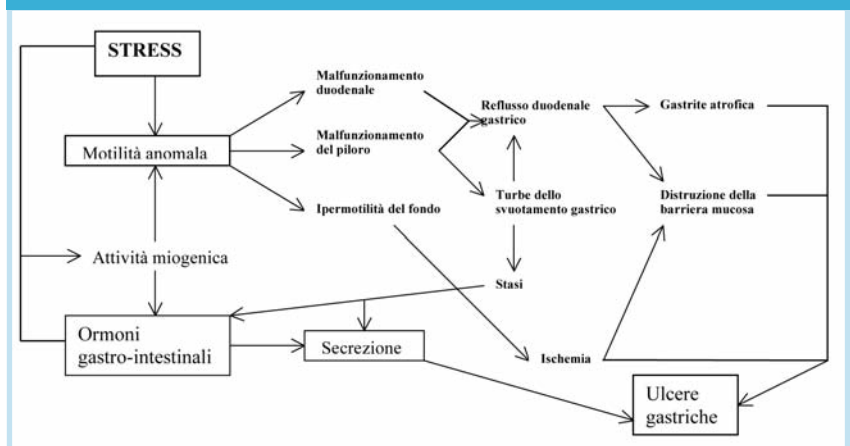
**Considerazioni conclusive**

Il malfunzionamento dell'apparato digerente, oltre che a problemi di

**Figura 2 -** Danno della mucosa intestinale durante lo stress da esercizio eccessivo o da caldo, riduzione del flusso di sangue all'intestino ed ipertermia od in caso di eccessivo sviluppo microbico. LPS, endotossina. Lambert (26) e Cetin et al. (25).



**Figura 3 -** Possibile patogenesi delle ulcere gastriche connesse allo stress (30, modificata)



utilizzazione degli alimenti, può essere all'origine di fenomeni degenerativi di varia natura e localiz-

zazione, in cui predominano i fatti infiammatori. Ciò si deve alla traslocazione di batteri o di loro meta-



boliti (es. le endotossine) che provocano il rilascio di citochine pro-infiammatorie ad effetto locale e sistemico: ad esempio laminiti, tarsiti ecc. nei bovini

Tali fatti sono in relazione a due circostanze principali, da un lato l'aumento di talune forme di microrganismi e/o di lipolisaccaridi (LPS) in essi contenuti; d'altro lato ad un aumento della permeabilità della mucosa: verosimilmente quella intestinale ed assai meno quella del rumine. Molte sono le prove che un'accentuazione dei processi fermentativi a carico degli amidi, prima nel rumine e poi nel grosso intestino, sia un fattore importante. Tuttavia, di non minore importanza è la diversa permeabilità della membrana che aumenta, con alterazione delle "tight junctions", sia per effetto degli stessi eccessi fermentativi e sia a causa di vari fenomeni di stress (ivi compresi quelli psicologici), di processi infiammatori, di riduzione del flusso sanguigno al digerente, di eccessi di terapia anti-infiammatoria ecc.. Se a ciò si aggiunge che gli stessi batteri patogeni sono resi più virulenti dagli ormoni che l'organismo rilascia, se stressato, si comprende l'utilità di una visione olistica dell'animale (oltre che dell'uomo) per minimizzare qualsivoglia tipo di effetto negativo e così rendere ottimali le sue condizioni di salute.

## Bibliografia

1. Cartwright P. Probiotics from Crohn's & Colitis. Published by Prentice Publishing, Ilford UK, 2003: 43.
2. Baxter GM. Diagnosing and treating acute laminitis. *Veterinary medicine* 1996; 91: 940-52.
3. Nocek JE. Bovine acidosis: implications of laminitis. *J Dairy Sci* 1997; 80: 1005-28.
4. Ferrando R. World Review on Animal Production 1968; 4 (18): 16-29.
5. Andersen PH. Aspects of bovine endotoxaemia of possible relevance to lesions in ruminant digit. *Proceedings of the VIth International Symposium on Diseases of the Ruminant Digit Liverpool*, 1990: 59-71
6. Nagaraja TG, Bartley EE, Fina LR, Anthony HD, Bechtel RM. Evidence of endotoxins in the rumen bacteria of cattle fed hay or grain. *J Anim Sci* 1978; 47, no. 1.
7. Calamari L, Maianti MG, Bertoni G. (L'influenza della totale e repentina sostituzione del fieno con mais-silo su alcuni parametri ematochimici. *Atti 34° Conv. Naz. SISVet*, 1980: 254.
8. Gozho GN, Krause DO, Plazier JC. Ruminal lipopolysaccharide concentration and inflammatory responses during grain-induced subacute ruminal acidosis in dairy cows. *J Dairy Sci* 2007; 90: 856-66.
9. Emmanuel DGV, Dunn SM, Ametaj BN. Feeding high proportions of barley grain stimulates an inflammatory responses in dairy cows. *J Dairy Sci* 2008; 91: 606-14.
10. Khafipour E, Krause DO, Plazier JC. Alfalfa pellet-induced subacute ruminal acidosis in dairy cows increases bacterial endotoxin in the rumen without causing inflammation. *J Dairy Sci* 2009b; 92: 1712-24.
11. Dirksen G. Acidosis. In: Phillipson A.T. (Ed.), *proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Symposium on the Physiology of Digestion and Metabolism in the Ruminant*. Oriol press, Newcastle, England, 1970: 612-25.
12. Bertoni G, Piccioli Cappelli F, Calamari L, Trevisi E. Digestive upset of ruminants: possible role of endotoxins and or histamine. *Proc. VIIth Conf. "Production disease in farm animals" (New York)*, 1989: 370-3.
13. Alexander JW. Bacterial translocation during enteral and parenteral nutrition. *Proceeding of the Nutrition Society* 1998; 57: 389-93.
14. Rowlands BJ, Gardiner KR. Nutritional modulation of gut inflammation. *Proceedings of the Nutrition Society* 1998; 57: 395-401.
15. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 4: 104-108.
16. Lundholm K, Hylander A, Sandström. Nutrition and multiple organ failure. *Nutrition research Reviews* 1992; 5: 97-113.
17. Svedsen PE. Experimental studies of gastro-intestinal atony in ruminants. In *Digestion and metabolism in the ruminant* (eds. I.W. McDonald and A.C.I. Warner), The University of New England Publishing Unit, 1974: 563-575
18. Nocek JE, Tamminga S. Site of digestion of starch in the gastrointestinal tract of dairy cows and its effect on milk yield and composition. *J Dairy Sci* 1991; 74: 3598-29.
19. Bani P, Calamari L, Bettinelli E, Bertoni G. Composizione della razione e contenuto in spore di clostridi nelle feci di bovine in lattazione. *Sci Tecn Latt-Cas* 2001; 52 (6): 369-86.
20. Khafipour E, Krause DO, Plazier JC. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *J Dairy Sci* 2009a; 92: 1060-70.
21. Wannemuheler MJ. Role of cytokines in intestinal health and diseases. In

- Myers M.J., Murtaugh M.P. Cytokines in animal health and diseases, Marcel Dekker Inc 1995.
22. Piè S, Awati A, Vida S, Falluel I, Williams BA, Oswald P. Effects of added fermentable carbohydrates in the diet on intestinal proinflammatory cytokine-specific mRNA content in weaning piglets. *J Anim Sci* 2007; 85: 673-83.
  23. Burkey TE, Skjolaas KA, Minton JE. Porcine mucosal immunity of the gastrointestinal tract. *J Anim Sci* 2009; 87: 1493-501.
  24. Argenzio RA, Meuten DJ. Short chain fatty acids Induce Reversible Injury of Porcine Colon. *Digestive Diseases and Sciences* 1991; 36 (10): 1459-68.
  25. Cetin S, Dunkelbarger J, Li J, et al. Endotoxin differentially modulates the basolateral and apical sodium/proton exchangers (NHE) in enterocytes. *Surgery* 2004; 136: 375-83.
  26. Lambert GP. Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects. *J Anim Sci* 2009; 87 (E. Suppl.): E101-E108.
  27. Deitch EA, Taylor M, Grisham M, Ma L, Bridges W, Berg R. Endotoxin induces bacterial translocation and increases xanthine oxidase activity. *J Trauma* 198; 29: 1679.
  28. Bertoni G, Trevisi E, Maianti MG, Piccoli Cappelli F. Effects of repente treatment with "slow release" endotoxin on cow milk yield and quality. *Proc. Symp. on Milk Synthesis, Secretion and Removal in Ruminants.* 26/27 aprile 1996 (Berne, Switzerland), 1996: 158.
  29. Stelwagen K, Hopster H, Van Der Werf JTN, Blokhuis HJ. Effects of isolation stress on mammary tight junctions in lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 2000; 83: 48 51.
  30. Guè M. Stress et troubles digestifs. *Rec Méd Vét* 1988; 164 (10): 773-8.
  31. Bailey MT, et al. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol* 2006; 171: 29-37.
  32. Holdeman LV, Good IJ, Moore WEC. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and possible effect of emotional stress. *Appl Environ Microbiol* 1976; 31: 359-75.
  33. Freestone PEP, Sandrini SM, Haigh RD, Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends in Microbiology.* 2007. *Cell Press* 2007; 16: 55-64.