



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

**La nuova lattazione inizia prima del parto:
il segreto del successo nel periparto**

Il periodo di transizione: processi fisiologici e patologici.

Andrea Minuti

Department of Animal Sciences, Food and Nutrition (DIANA)

Università Cattolica del S. Cuore – Piacenza - ITALY

Transition period (TP): la storia del nome

Riconoscimento precoce delle sfide del postpartum (1920-1950)

Gli allevatori notavano importanti problemi di salute (ad es. collasso puerperale) e variabilità della produzione lattea nelle vacche attorno al parto.

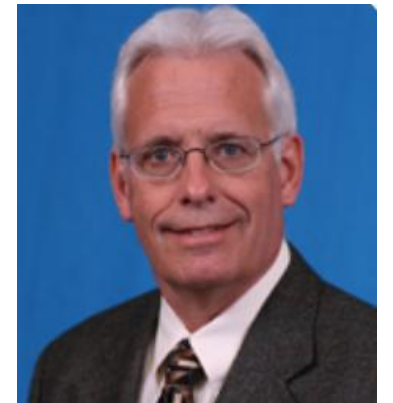
Progressi nella fisiologia della nutrizione (1960-1970)

Miglioramento della comprensione delle più ampie esigenze metaboliche delle bovine da latte al momento del parto.

Avanzamenti nell'identificazione dei disordini nutrizionali e metabolici (ad es. chetosi e steatosi epatica) (Shaw, 1956).

Formalizzazione del termine (1980-1990), Grummer R. (1995) propose il termine “periodo di transizione”.

fabbisogni e
carenze
nutrizionali



TP: solo un disallineamento tra assunzione e fabbisogni?



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



➤ L'eziologia della chetosi non può essere ricondotta unicamente al disallineamento tra l'energia fornita dalla dieta e i fabbisogni."

- Fin dagli anni '50: "la chetosi è frequentemente accompagnata da diverse complicazioni (ad es. metrite, ritenzione di placenta, nefrite...)" (Shaw, 1956).
- Il fegato è coinvolto: infatti risultava "aumentato di volume e mostrava una degenerazione grassa".
- Esistono poi altri meccanismi "che conferiscono priorità alla produzione di latte e regolano l'appetito" (Baird, 1982).

Drackley (1999) ha riconosciuto il periodo di transizione come la "final frontier" nello studio della bovina da latte e come una tematica di ricerca cruciale per comprendere gli adattamenti fisiologici.

A mio avviso, comprendere la biologia del periodo di transizione rappresenta una delle principali frontiere... una migliore comprensione di questa frontiera offrirà i maggiori incrementi in termini di produttività e redditività...

Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier?

JAMES K. DRACKLEY
Department of Animal Sciences
University of Illinois
Urbana 61801

Invited review: The influence of immune activation on transition cow health and performance—A critical evaluation of traditional dogmas

E. A. Horst, S. K. Kvidera, and L. H. Baumgard*

Department of Animal Science, Iowa State University, Ames 50011

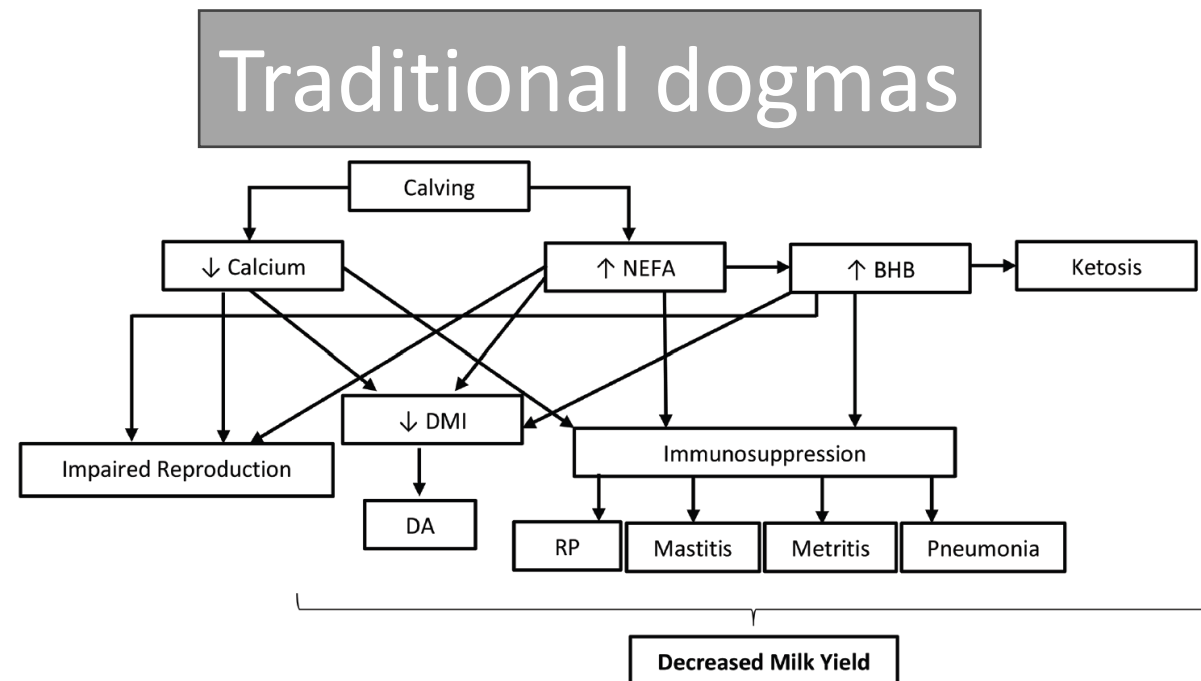
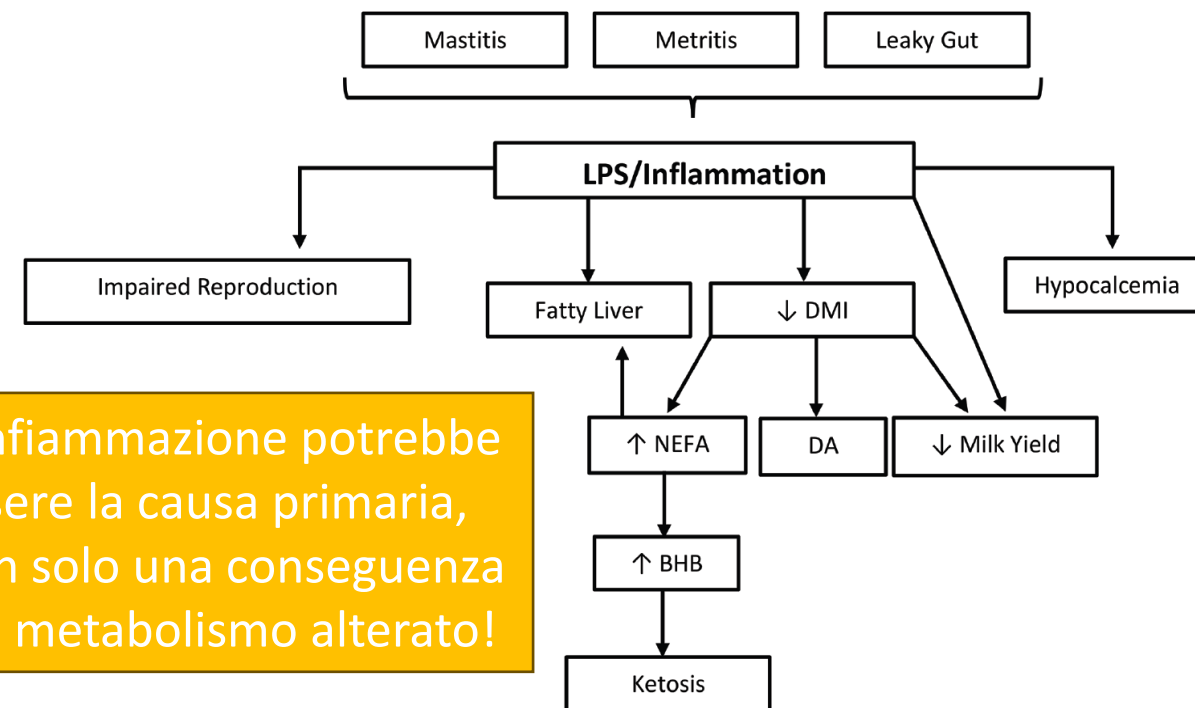


Figure 1. Traditional mechanisms by which hypocalcemia and increased nonesterified fatty acids (NEFA) and hyperketonemia are thought to cause poor transition cow health and performance. DA = displaced abomasum; RP = retained placenta.

-
- Il parto → causa ipocalcemia, aumento NEFA e BHB.
 - Questi cambiamenti → deprimono l'immunità.
 - L'immunosoppressione → espone a patologie.
 - Le patologie → riducono ingestione e latte.

New approach



L'inflammation potrebbe essere la causa primaria, non solo una conseguenza del metabolismo alterato!

Figure 2. Potential downstream consequences of immune activation. In this model, decreased feed intake, hypocalcemia, excessive nonesterified fatty acids (NEFA), hyperketonemia, and hepatic lipidosis are not causative of poor transition cow performance and health but rather reflect prior immune stimulation. DA = displaced abomasum.

Attivazione immunitaria

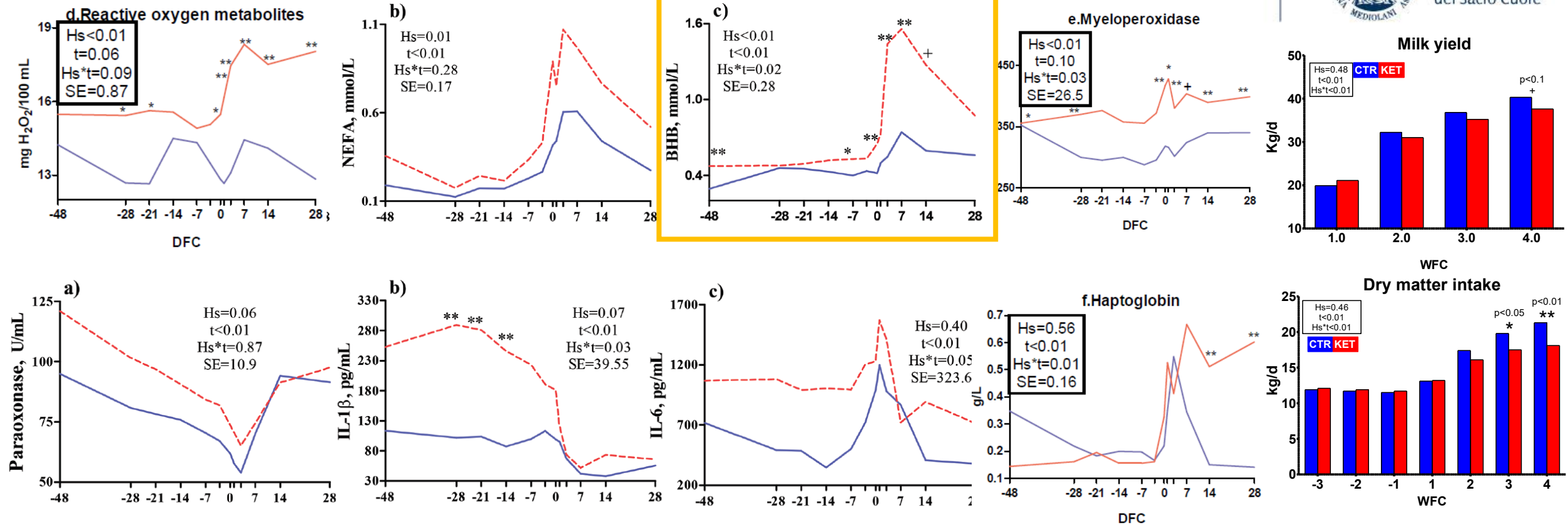
🎯 riduzione dell'appetito

↑ mobilizzazione riserve corporee

↑ NEFA e BHB

Produzione e salute

La chetosi precede alterazioni immunitarie nel TP?



Le vacche chetotiche mostravano un sistema immunitario disregolato nella tarda gravidanza: elevati livelli di PIC, MPO, ROM (e IFN γ).

Questo stato favorisce:

- una minore assunzione di alimento
- una maggiore infiammazione attorno al parto

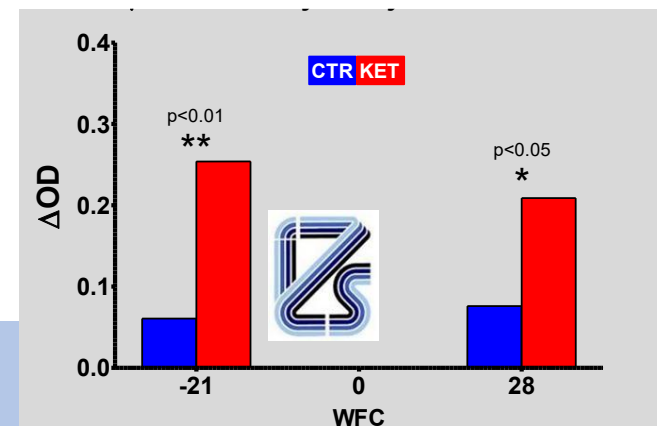
Entrambe le condizioni promuovono l'insorgenza della chetosi clinica.

Ketotic Healthy

IFN- γ release assay

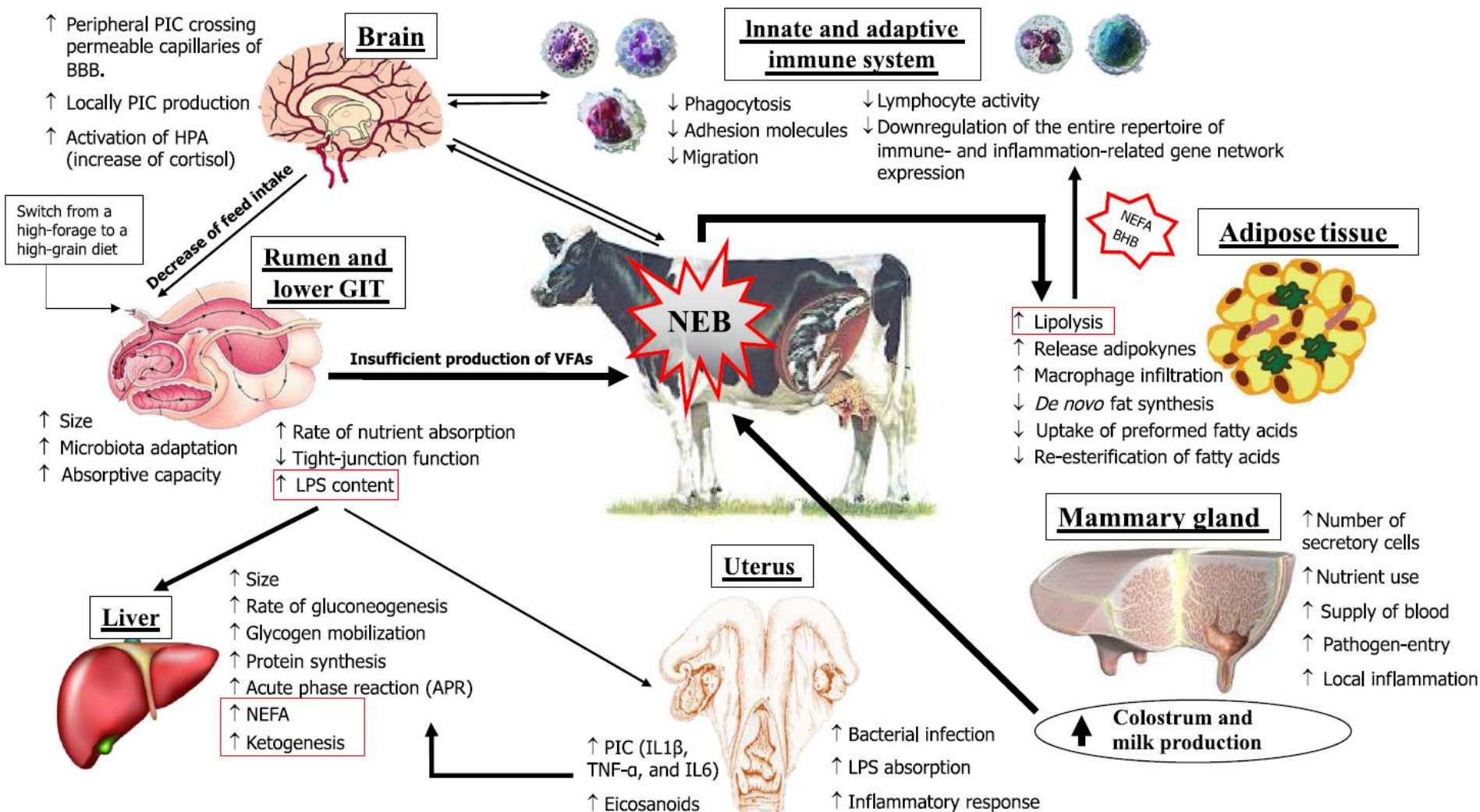
Mycobacterium avium su sangue intero

Mezzetti et al. (2019), JDS 102:9241-9258



Visione olistica del periodo di transizione (2000s-Presente)

Lopreiato et al. JASB (2020) 11:96

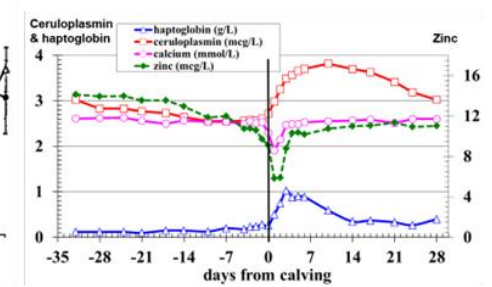
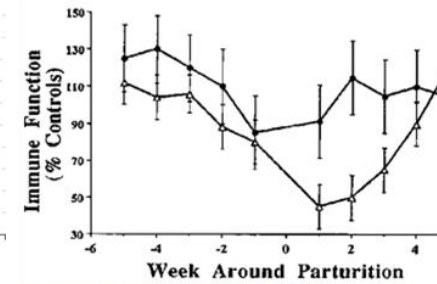
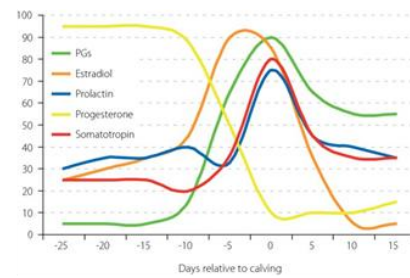
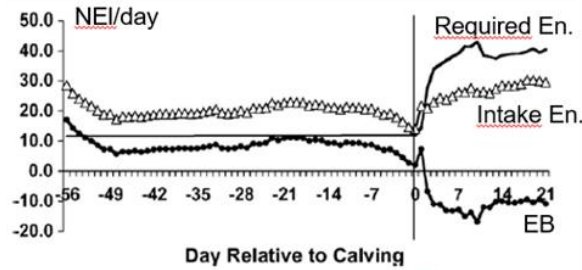


Lo stato metabolico, la funzione immunitaria e il benessere sono fattori che influenzano l'adattamento al periodo di transizione.

Il ruolo del sistema immunitario e dell'infiammazione è rilevante e comporta numerose implicazioni per la salute, la produttività e la longevità della vacca.

TP: crossroads of changes

PHYSIOLOGY

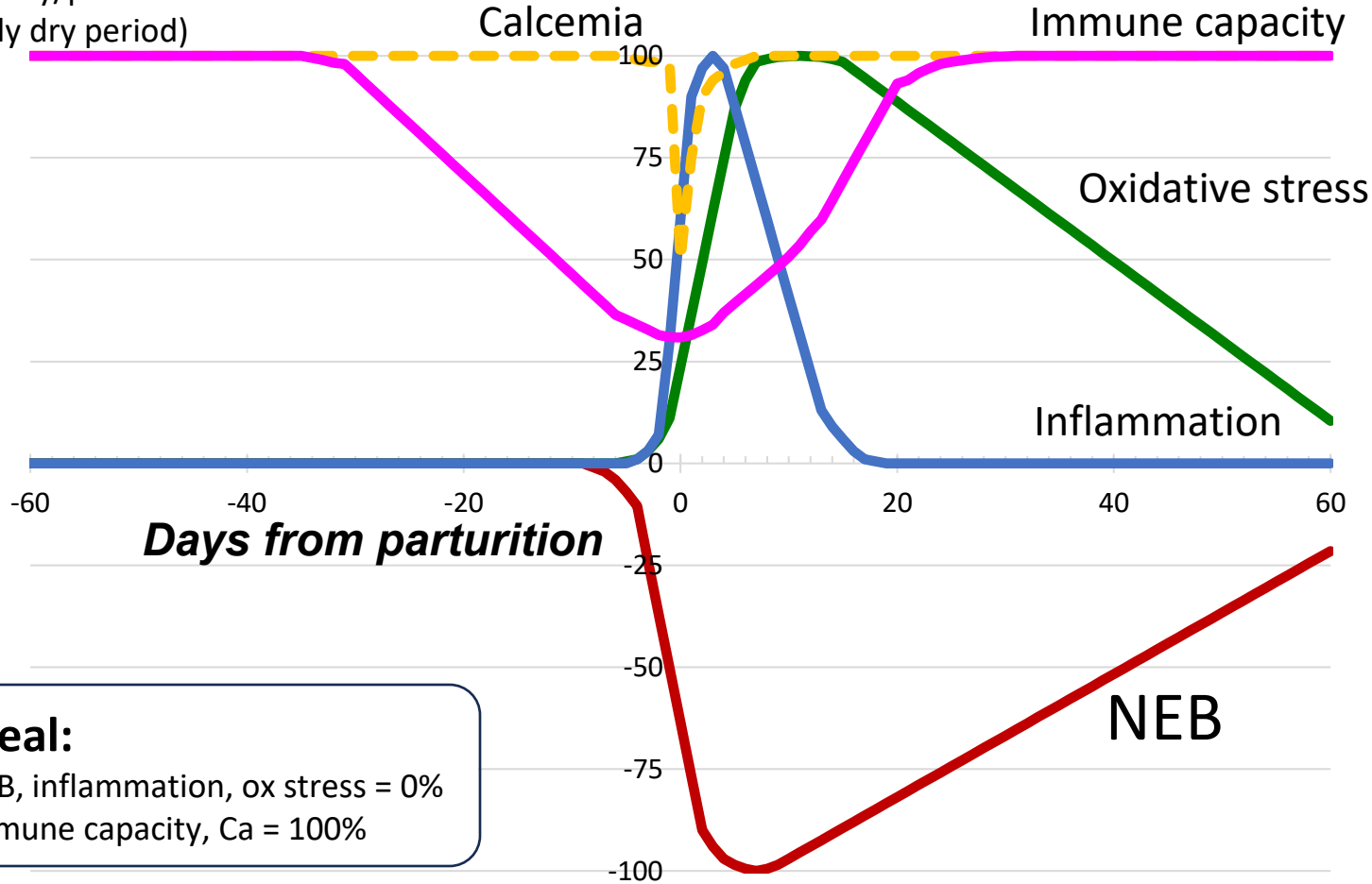


RE-GROUPING (cow density, pen distance, microclimate, comfort, etc.)

Sequenza di eventi nel TP (soggetti sani)

Trevisi & Minuti, 2018. Res Vet Sci 116: 47-54

% capacity/phenomenon
(at early dry period)



Ideal:

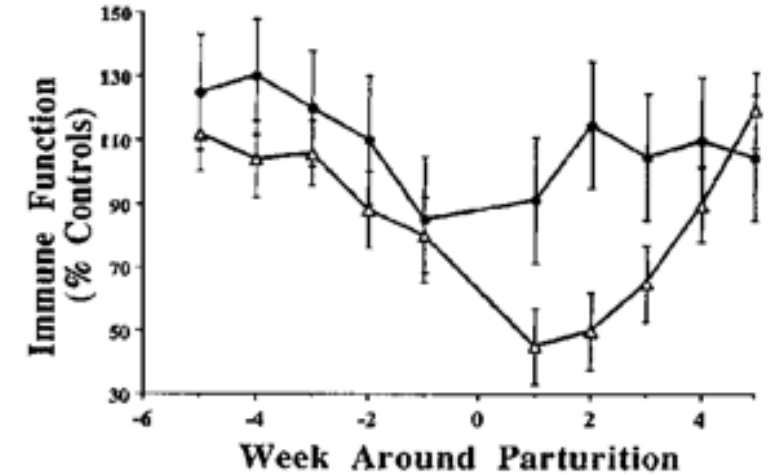
NEB, inflammation, ox stress = 0%
Immune capacity, Ca = 100%

The role of IS is crucial, but ➡

Alcune funzioni immunitaria sono depresse nel period di asciutta:

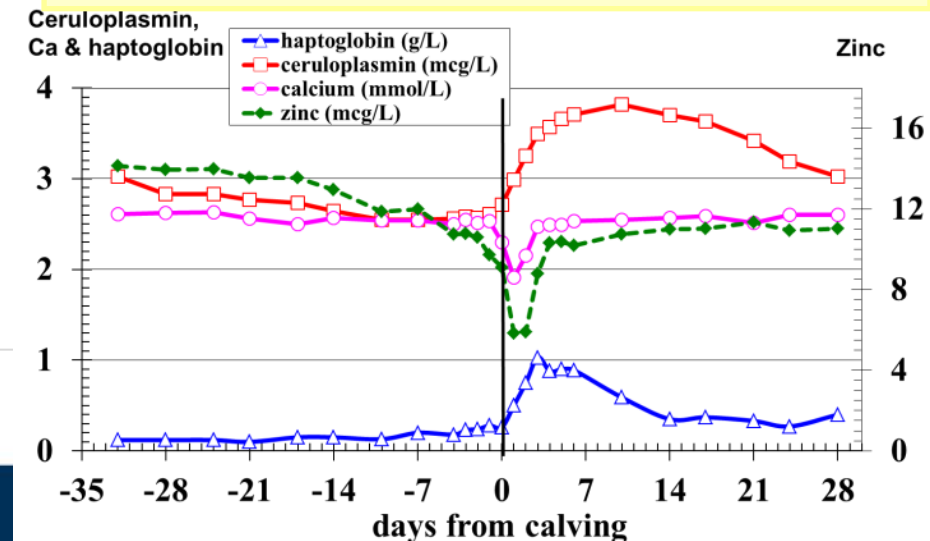
- ↓ fagocitosi of NEU
- ↓ proliferazione dei linfociti

Goff & Horst 1997, JDS 80: 1260-1268

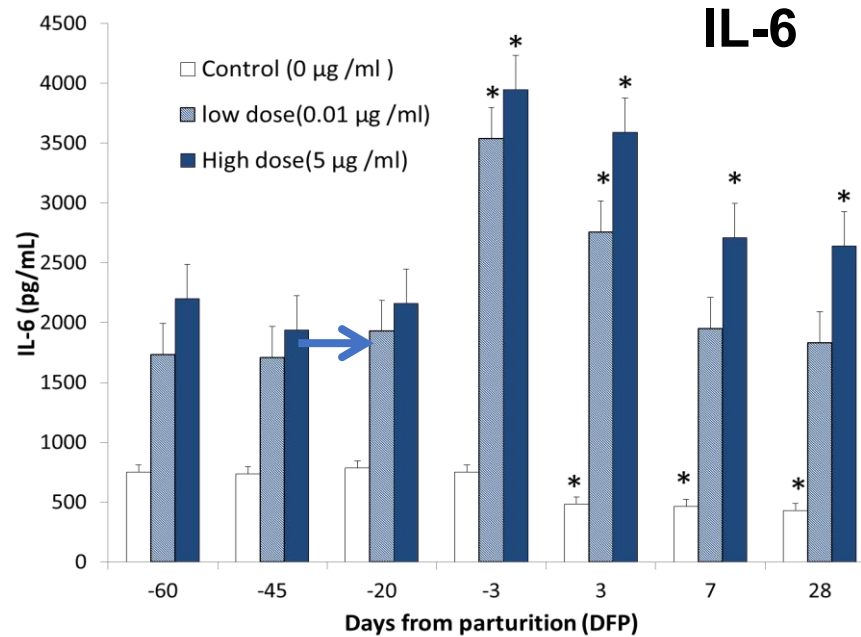
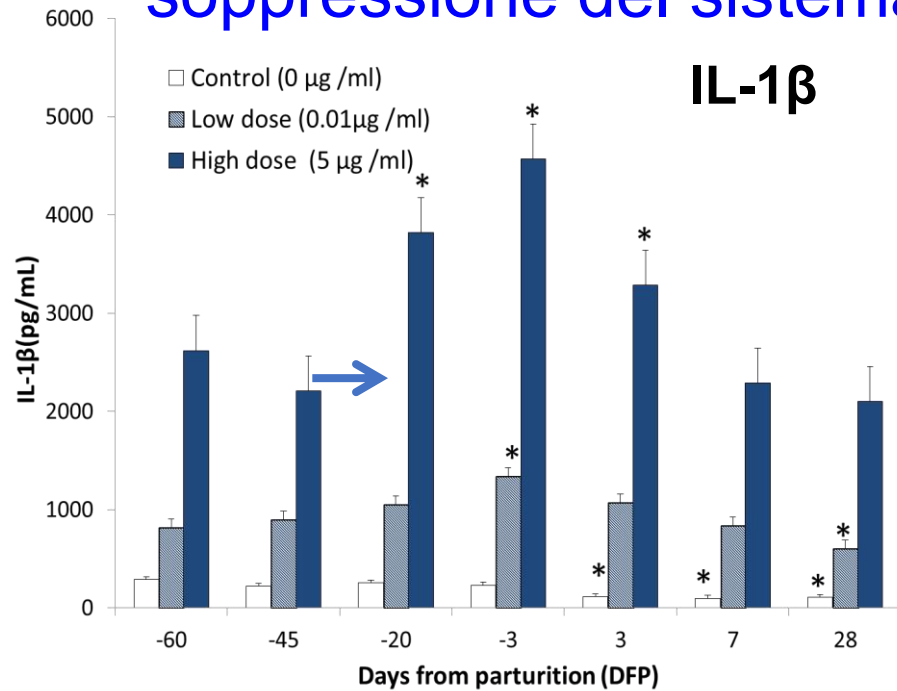


Risposta di fase acuta post-parto

Bertoni & Trevisi, 2013 VET CLIN N AM-FOOD A



Il rilascio di citochine nel TP non conferma una soppressione del sistema immunitario



Whole Blood stimulation Assay

LPS: 0, 0.01 and 5 µg
LPS /ml of blood
Incubation (rotative
oven): 38°C for 3.5 h

*Jahan et al. 2015.
Vet Imm & Imm 165:119-126*

➤ **Controllo (no LPS).** I livelli basali di IL-1β & IL-6 sono più alti durante l'asciutta rispetto alla lattazione

➤ **In seguito a stimolazione con LPS**

- massima risposta di IL-1β → da -20 a 3 giorni dal parto
- massima risposta di IL-6 → da -3 a 28 giorni dal parto

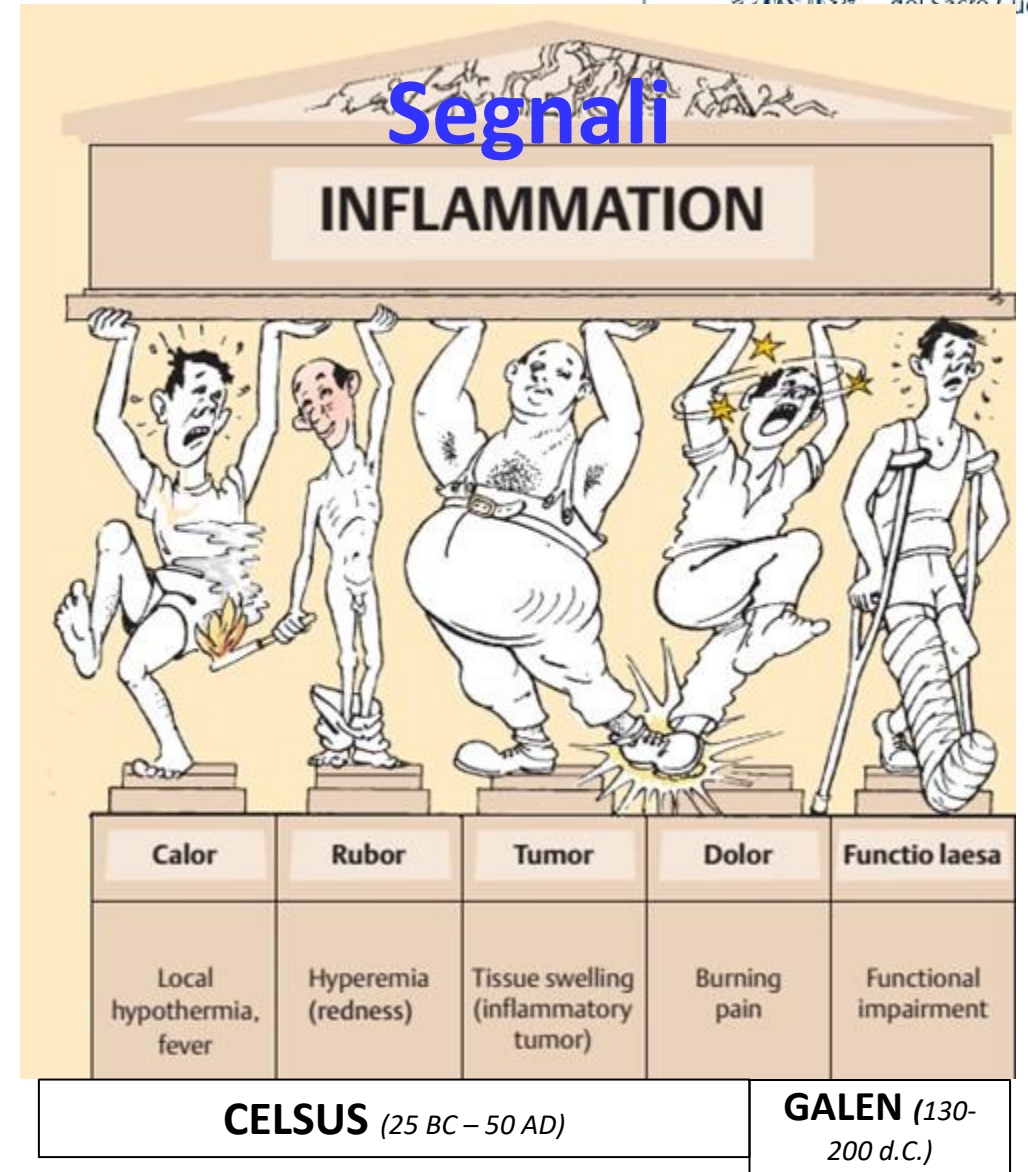
- Nel complesso, questi dati suggeriscono un aumento delle attività e delle funzioni del sistema immunitario nei leucociti circolanti durante il periodo di transizione.

Il contatto diretto tra le cellule immunitarie e alcune molecole circolanti prima del parto (ad es. ormoni, NEFA/lipoproteine) può influenzare l'espressione genica dei leucociti circolanti.

le funzioni del sistema immunitario possono essere (più o meno) dis-regolate attorno al parto, ma non sopresse.

Infiammazione

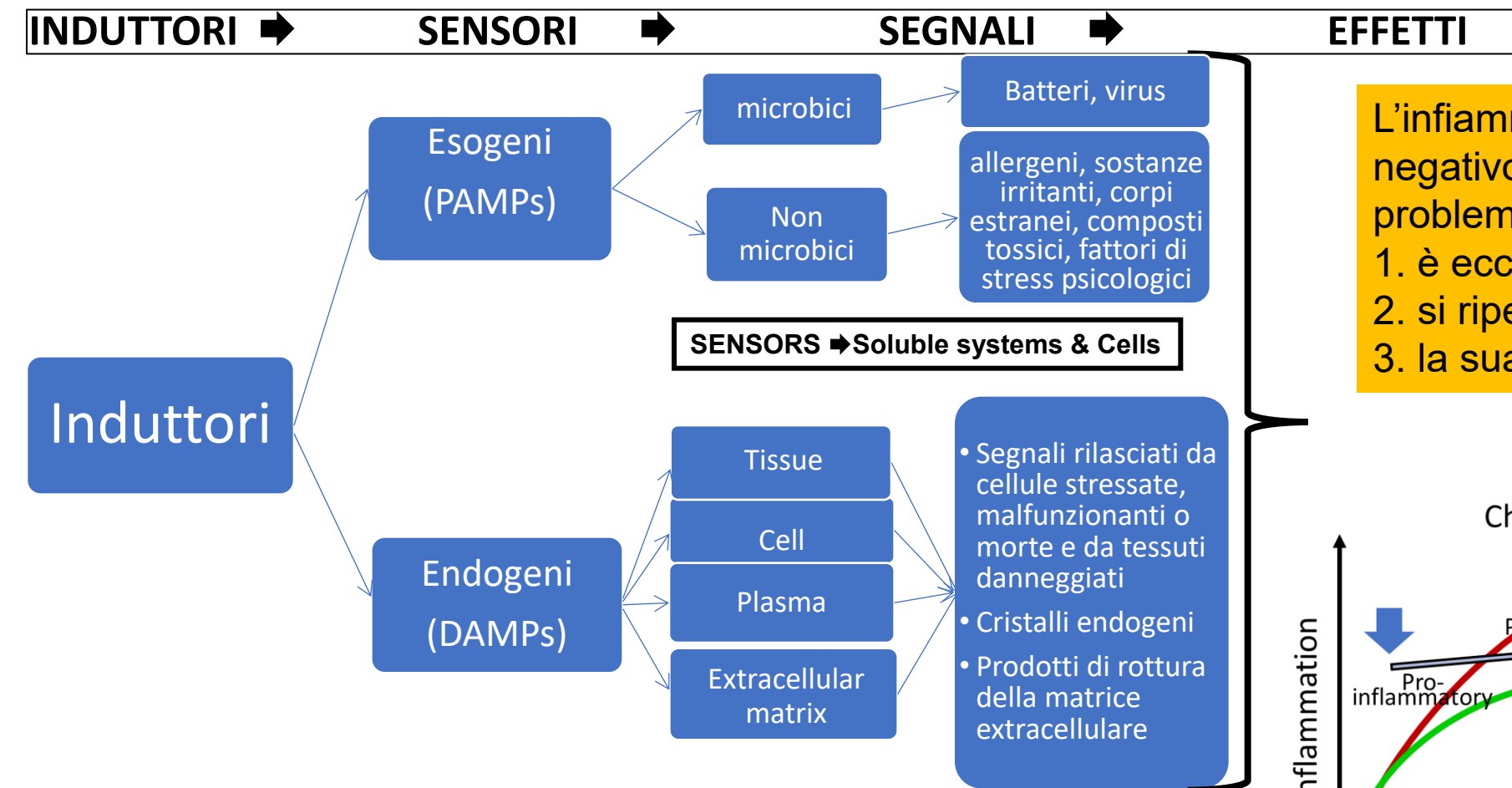
- ✓ Risposta rapida e generica del Sistema immunitario innato
- ✓ Risposta di difesa locale del tessuto mammifero vivente al danno causato da qualsiasi agente eziologico (biotico o abiotico)
- ✓ Reazione di difesa dell'organismo per eliminare o limitare la diffusione degli agenti lesivi



Modified from Mosley, <https://slideplayer.com/slide/11338617/>

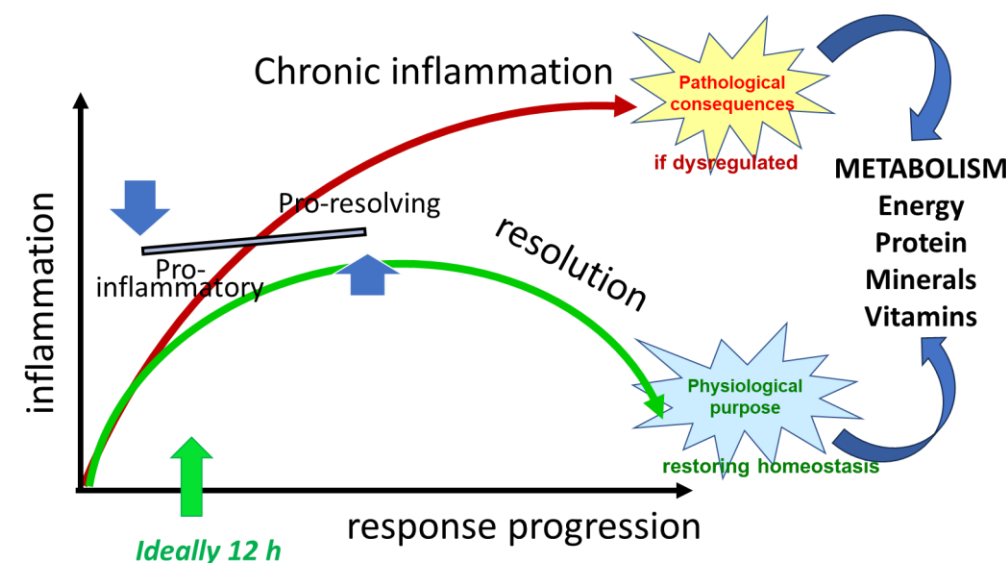
Sequenza degli eventi durante la risposta infiammatoria

(Trevisi et al., 2016)

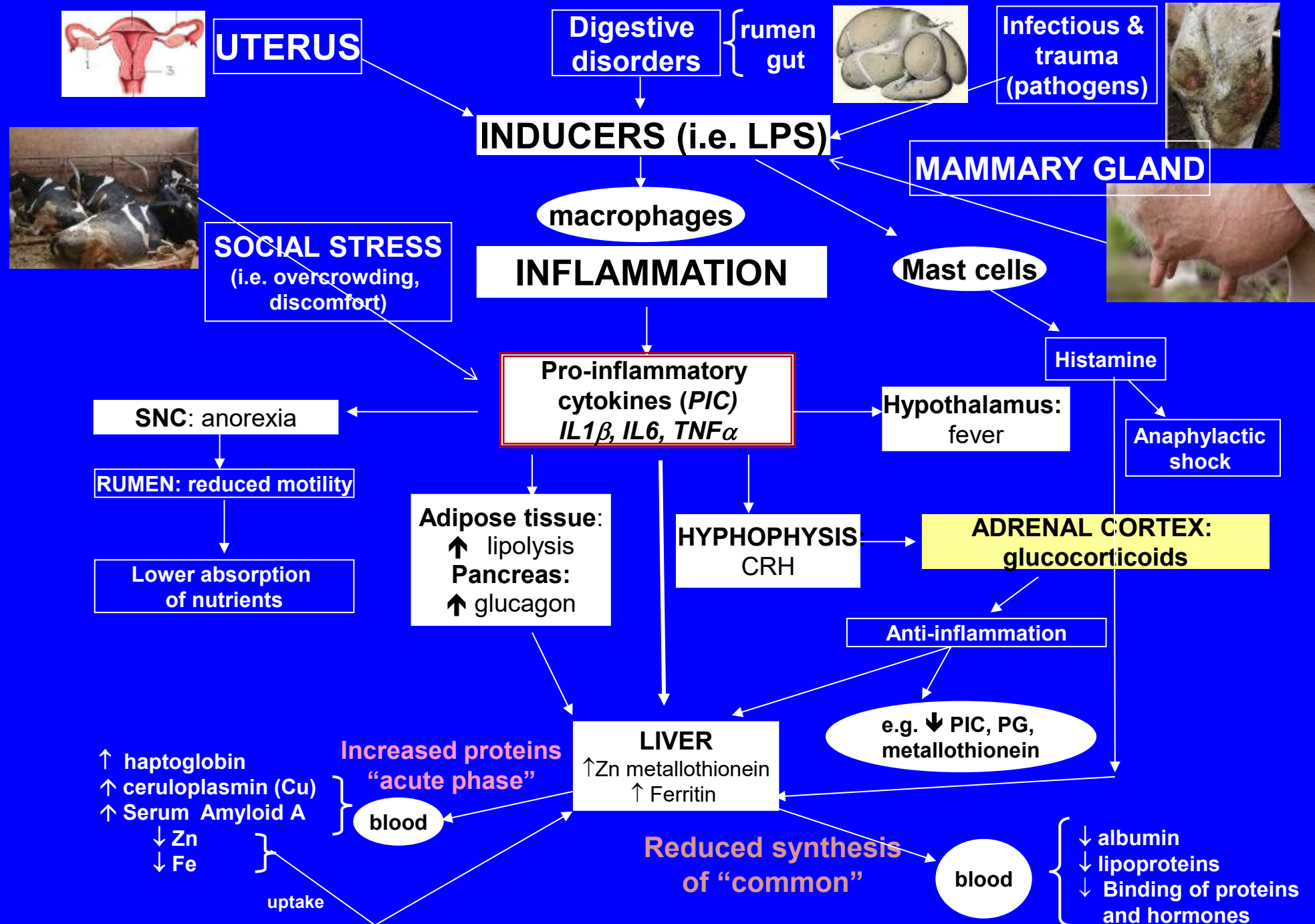


L'infiammazione non è un processo negativo in sé, ma può diventare problematica quando:

1. è eccessiva o non controllata
2. si ripete nel tempo
3. la sua risoluzione è ritardata

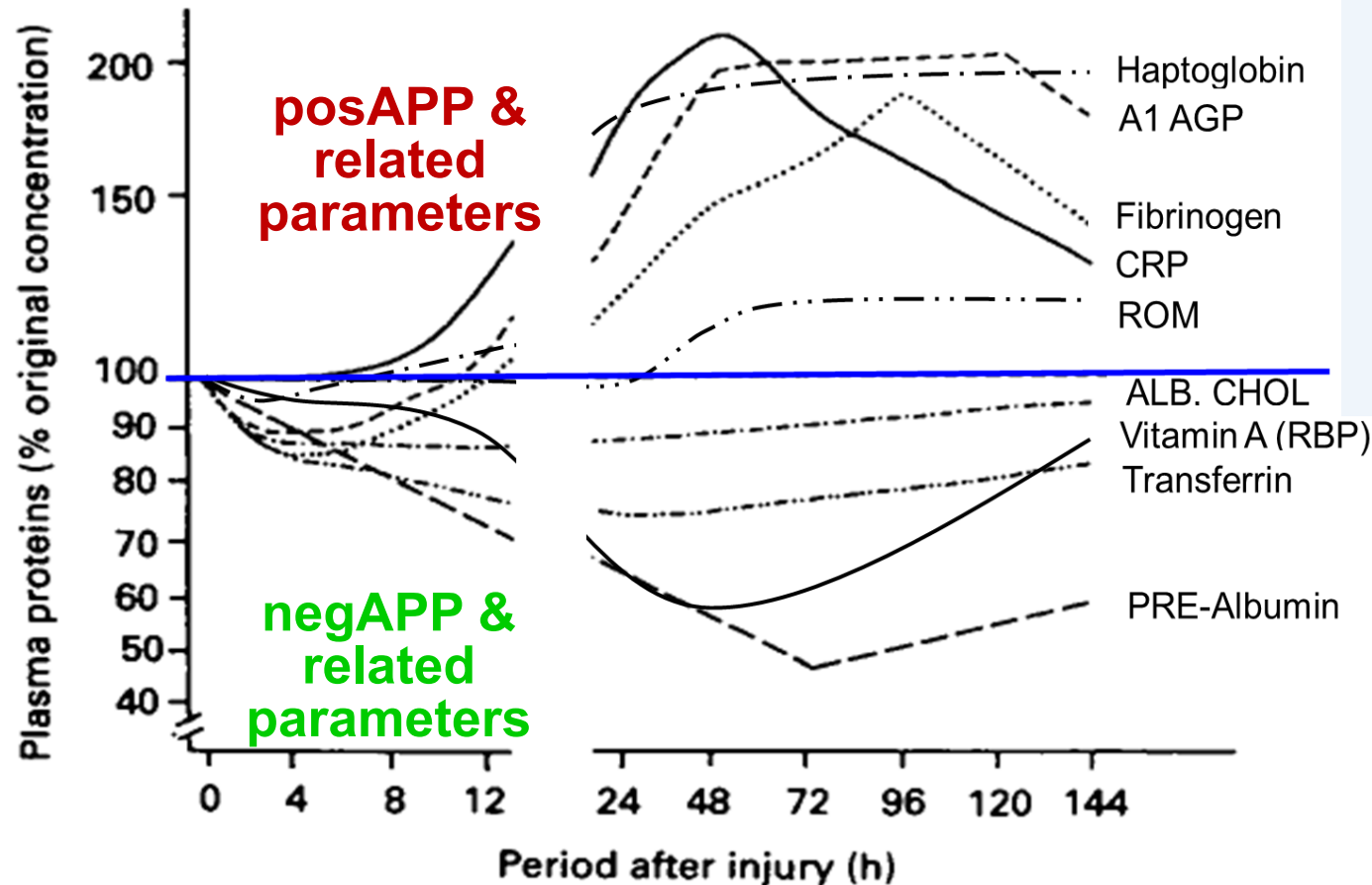


PAMPs = pathogen-associated molecular pattern;
DAMPs = damage-associated molecular pattern



Fegato: risposta di fase acuta

Variazioni nella concentrazione delle proteine plasmatiche dopo un danno o un processo infiammatorio. (adapted from Fleck, 1989 and Bertoni & Trevisi, 2013).

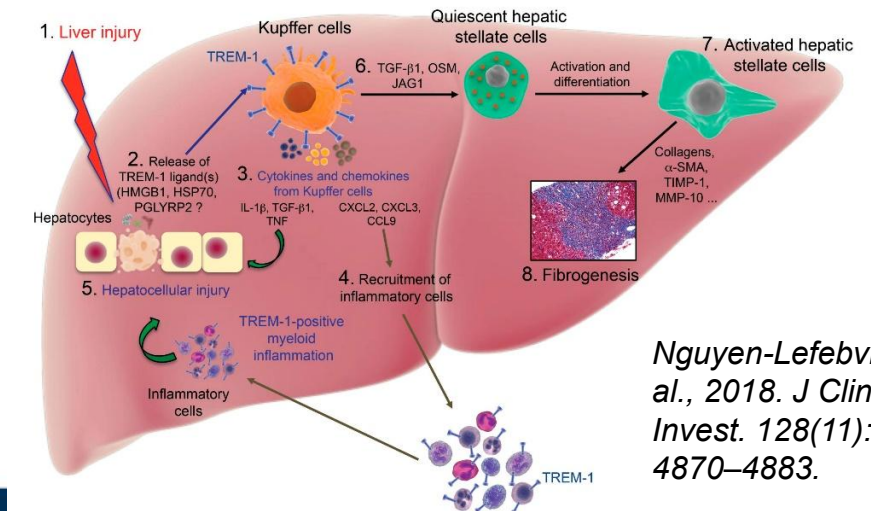


EFFETTI A BREVE TERMINE DELL'INFIAMMAZIONE

✓ Il fegato svolge un ruolo centrale in molte vie metaboliche.

✓ In caso di infiammazione, promuove la reazione di fase acuta (APR) con due conseguenze opposte::

- **Attivazione** della sintesi di protein protettive (**posAPP**) & protein sequestranti (e.g. of Fe, Zn)
- **Inibizione** della sintesi delle protein “comuni” (less **negAPP**)



Nguyen-Lefebvre et al., 2018. J Clin Invest. 128(11): 4870–4883.

VITTORIO CAPPA ⁽²⁾
ERMINIO TREVISI ⁽³⁾
GIUSEPPE BERTONI ⁽⁴⁾

Variazioni ematiche e produttive nel primo mese di lattazione in bovine di allevamenti con o senza problemi post partum ⁽¹⁾

Il tipo di ricerca è rivolta a comprendere meglio le ragioni dei problemi delle fasi iniziali della lattazione. All’origine dei problemi vi possono essere le cause più diverse che si delineare in:

- a) per quelli verificatisi **al parto od immediatamente prima**, sembrano soprattutto coinvolti i **fenomeni di stress** (causa di riduzione delle difese immunitarie e di squilibri ormonali);
 - b) per quelli osservati **dopo il 20° giorno di lattazione**, parrebbe esservi la **ridotta attività sintetico-escretrice del fegato** quale causa predisponente gli animali ai problemi;
..... **tale minore funzionalità epatica è attribuibile a fenomeni infiammatori o tossici (endotossine) per effetto della deviazione delle sintesi epatiche verso le proteine della “fase acuta”**;
- “..... ben altri fattori, rispetto al semplice deficit energetico, sono implicati nei fenomeni di “lipidosi” epatica.



UNIVERSITA' CATTOLICA S. CUORE
FACOLTA' DI AGRARIA
ISTITUTO DI ZOOTECHNICA
29122 - PIACENZA



TABELLA 9. - Valori medi riscontrati in tutto il periodo sperimentale per i parametri ematici controllati (per la stalla 2 sono esclusi i capi con dislocazione dell’abomaso).

Parametro - Parameter		Stalla 1	Stalla 2	Varianza dell'errore	Valori di riferimento ⁽¹⁾
Ematocrito - PCV	l/l	0,33 B	0,31 A	0,0068 E - 1	0,25-0,32
Glucosio - Glucose	mmol/l	3,90	3,75	0,2663 E - 0	3,30-3,90
Urea - Urea	»	5,47 B	3,39 A	0,1074 E + 1	4,00-5,70
Calcio - Calcium	»	2,38 b	2,31 a	0,3708 E - 1	2,40-2,80
Fosforo inorg. - Inorg. phosphorus	»	1,37 A	1,54 B	0,8879 E - 1	1,30-2,00
Magnesio - Magnesium	»	0,99 B	0,88 A	0,8200 E - 2	0,80-1,10
Sodio - Sodium	»	142,28 B	139,11 S	0,5793 E + 1	135-142
Potassio - Potassium	»	3,89 A	4,07 B	0,1020 E - 0	3,80-5,50
Zinco - Zinc	µmol/l	12,83 B	10,83 A	0,9062 E + 1	10,5-17,0
Ceruloplasmina - Caeruloplasmin	»	3,21 A	3,52 B	0,2576 E - 0	1,40-2,40
Proteine totali - Total protein	g/l	82,68 B	77,25 A	0,3189 E + 2	80-85
Globuline - Globulin	»	40,88 A	49,48 B	0,3819 E + 2	40,0-50,0
Albumine - Albumin	»	36,37 B	33,16 A	0,5848 E + 1	35,0-40,0
GOT/AST	U/l	99,84	99,20	0,2416 E + 3	62,0-83,0
GGT	»	23,09	23,90	0,4910 E + 2	18,0-27,0
Colesterolo totale - Total cholesterol	mmol/l	2,52 b	2,34 a	0,2011 E - 0	3,4-5,2
Colesterolo HDL - HDL cholesterol	»	2,12 B	1,82 A	0,1216 E - 0	—
Fosfatasi alcalina - Alkaline phosphatase	U/l	42,50 A	52,81 B	0,2343 E + 3	—
Creatinina - Creatinine	µmol/l	110,32	113,34	0,1672 E + 3	—
Trigliceridi - Triglycerides	mmol/l	0,10	0,09	0,0036 E - 1	—
Bilirubina - Bilirubine	µmol/l	6,29	6,83	0,7541 E + 1	2,50-4,00
NEFA	mmol/l	0,80	0,80	0,1181 E - 0	0,15-0,30
LDH	U/l	2294,71 B	1861,40 A	0,3230 E + 6	—

COSA MISURIAMO?

Presenza di
infiammazione?



↑ plasma
posAPP

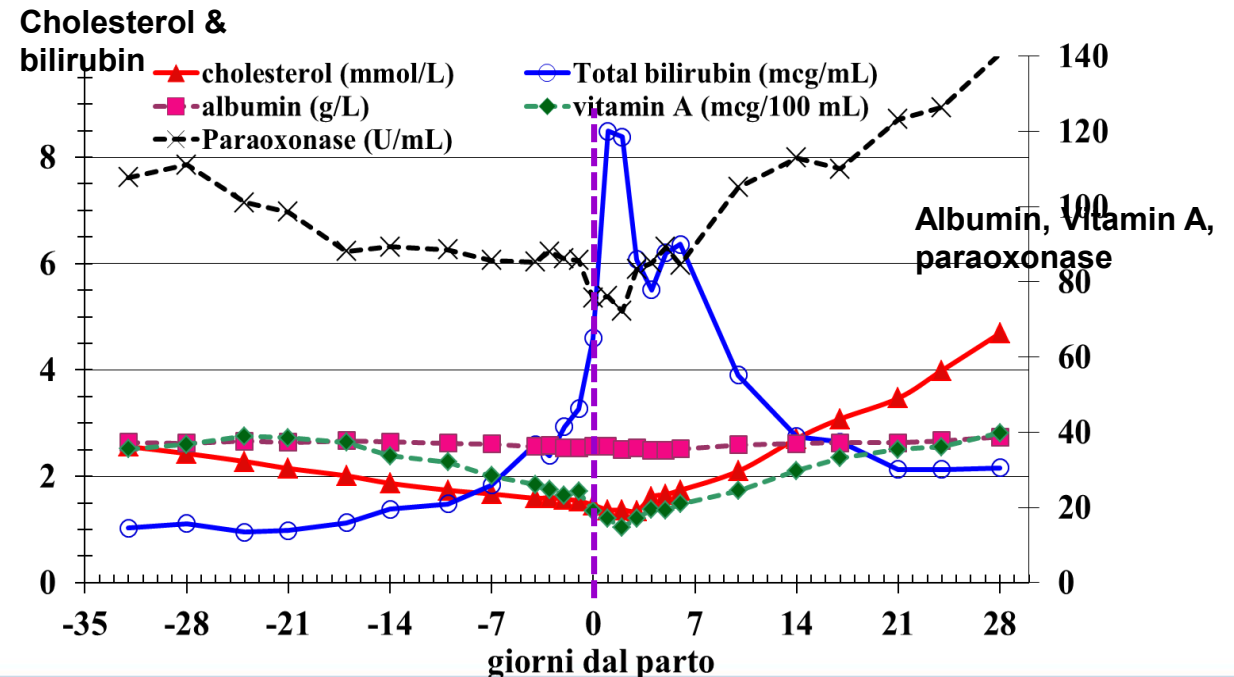
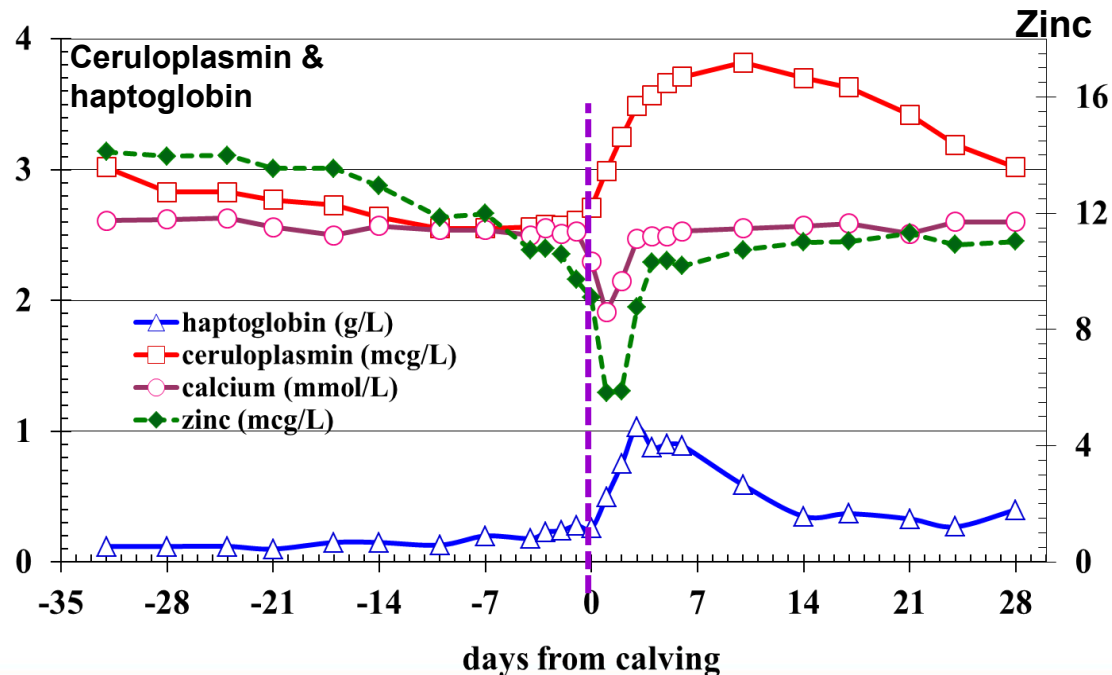
- Proteine positive di fase acuta
- i.e. aptoglobina, ceruloplasmina, SAA

↓ plasma
negAPP

- Proteine negative di fase acuta
- i.e. albumina, lipoproteine, RBP, paraoxonase

I cambiamenti post-parto delle negAPP sono maggiormente correlati con le prestazioni, la salute e l'efficienza rispetto alle posAPP

Conseguenza
infiammazione?

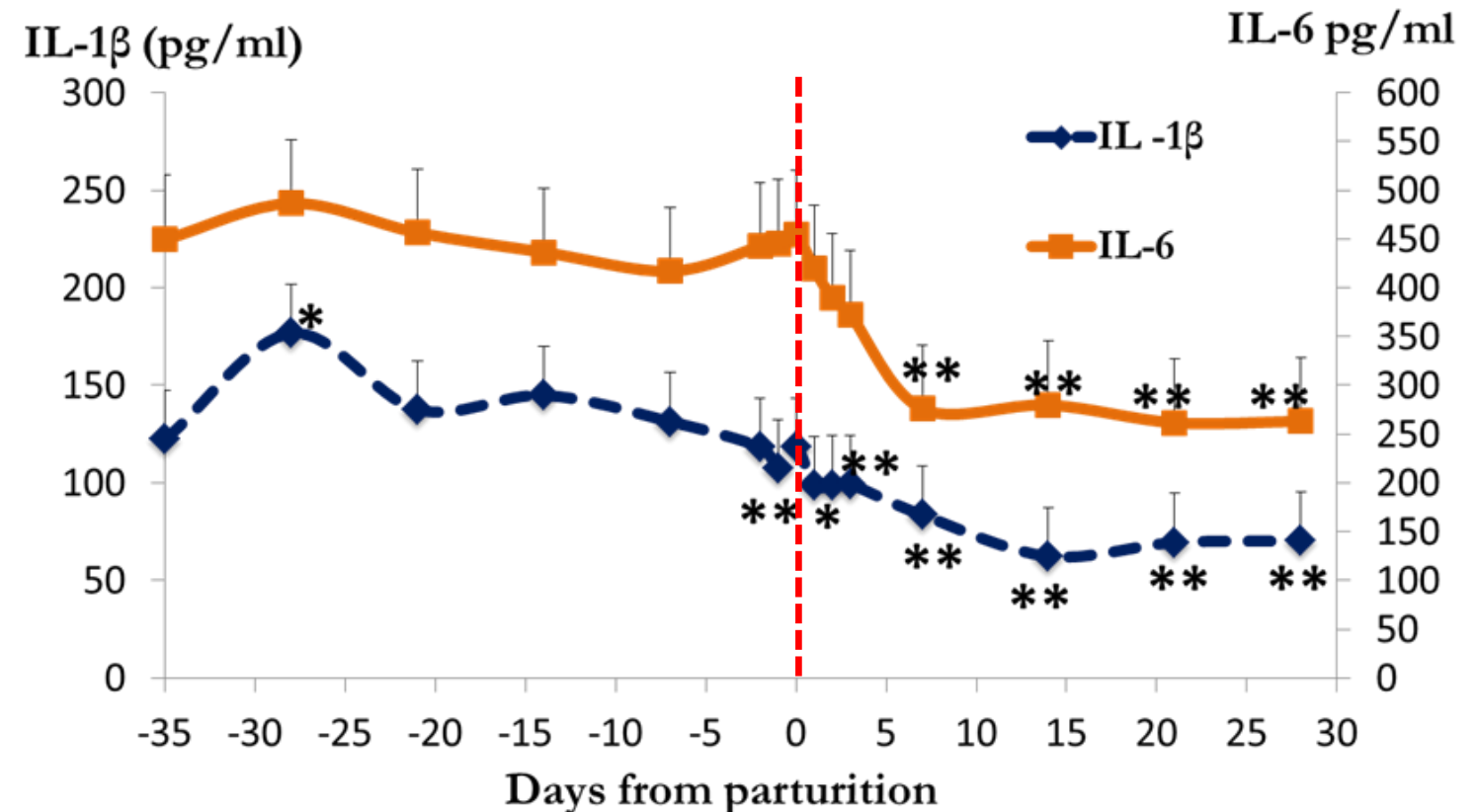


Immunità e gravidanza

✓ **Alti livelli di PIC** (IL-1 β & IL-6) in tarda gravidanza → calo post-parto

*IL1 β and IL6 in TP. (Each DFP vs -35 DFP :
* P <0.05; ** P <0.01)*

*Trevisi et al. 2015; IJAS
14:285-292*



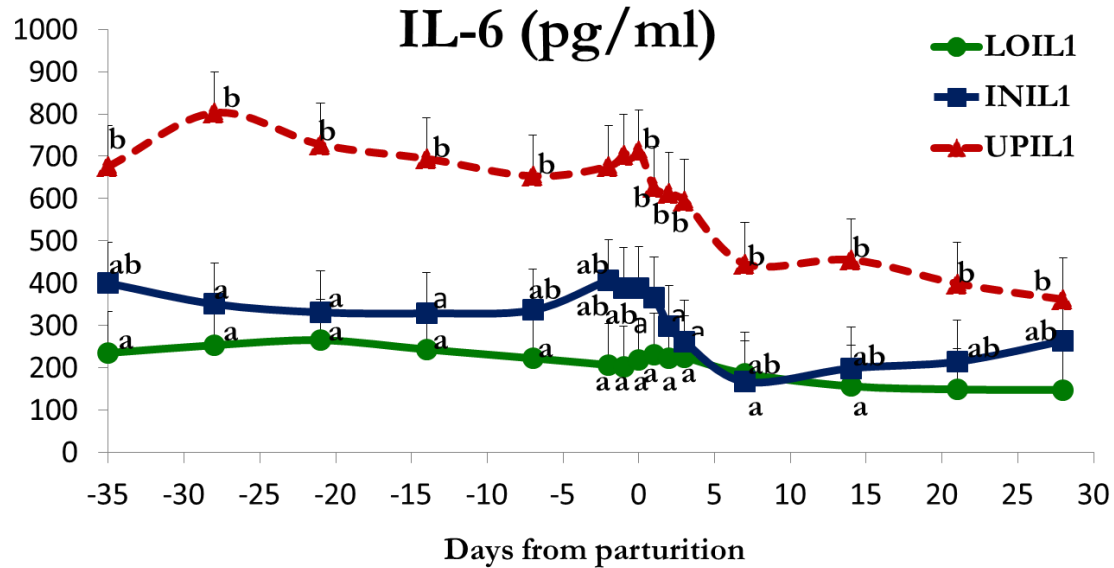
Mammiferi, 3 fasi immunologiche durante la gestazione:

- Impianto: **forte risposta infiammatoria** (rimodellamento tissutale)
- Crescita fetale: **fase di immunotolleranza e anti infiammatoria**
- Preparto: **stato infiammatorio**, necessario per preparare il parto e l'espulsione della placenta

Mor 2010. Am. J Rep Imm 63:425–433

Plasma PIC & TP

Variazioni dell'IL-6 plasmatica in bovine suddivise in gruppi con livelli alti (UP-IL1), intermedi (IN-IL1) e bassi (LO-IL1) di IL-1 β nella tarda gravidanza.



Valori elevate di PIC in asciutta sono associate con:

1. Ridotta ingestione (pre & post calving)
2. Aumento della frequenza di patologie
3. Bassa produzione di latte

Fig. 5

Dry matter intake(Kg/day)

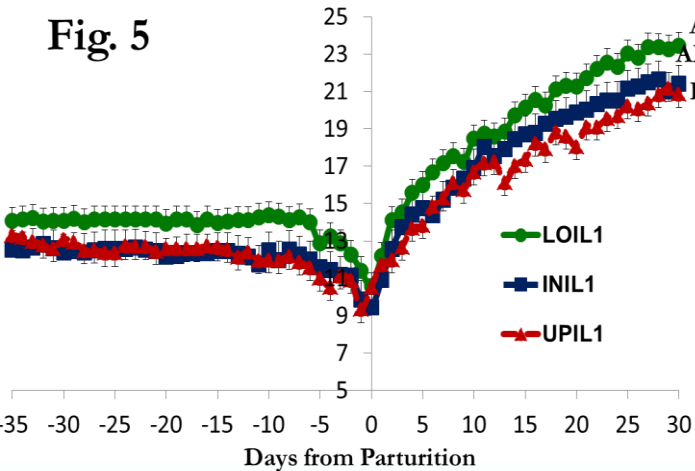
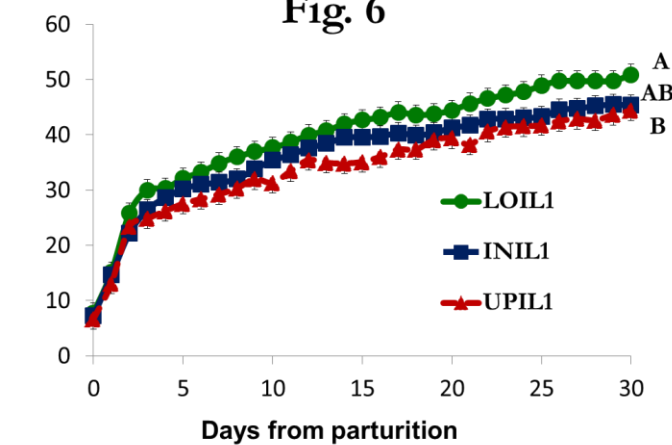


Fig. 6

Milk Yield (Kg/day)



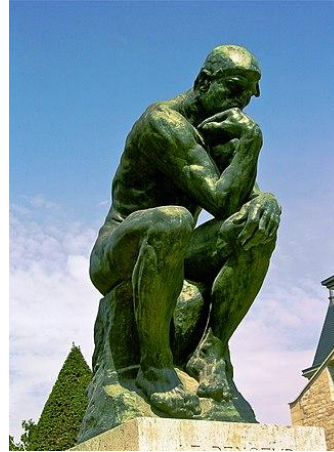
DMI (kg/d)	DMI (kg/d) dry	DMI (kg/d) lactation	Milk yield (kg/d)
LOIL1	13.9	19.6	39.7
INIL1	12.2	18.1	36.1
UPIL1	12.3	17.4	34.0

Trevisi et al., IJAS 2015 <https://doi.org/10.4081/ijas.2015.3862>

Immunity and pregnancy (cows)

Il divario temporale tra i livelli elevati di PIC e la risposta di fase acuta (APR) post-parto è troppo ampio per poter sostenere un evento infiammatorio nel post-parto (generalmente rapido).

TP: crossroads of changes



➤ Quando la regolazione si altera durante il periodo di transizione.?

- Condizioni durante il periodo di asciutta?
- Prima (cioè al momento dell'asciutta)?

STRESSORS at DRY OFF

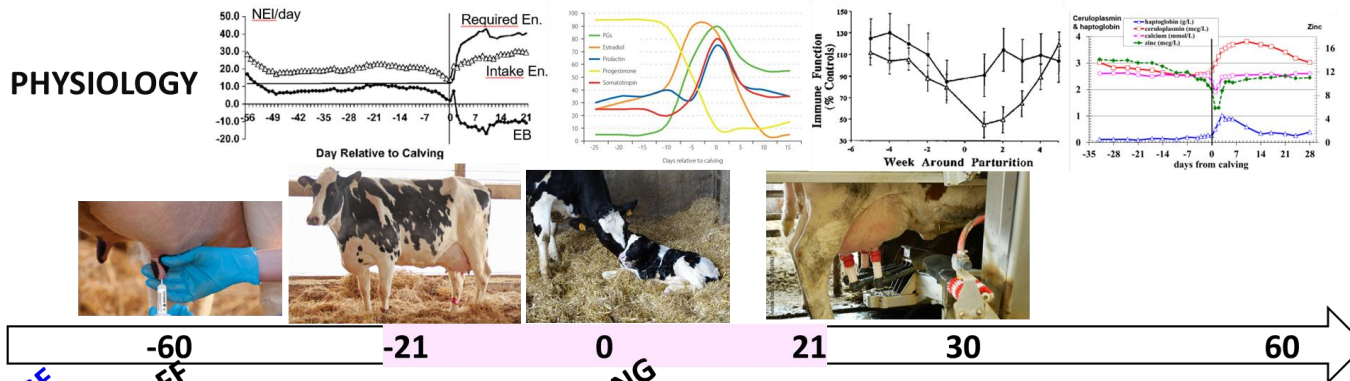
1. Diet changes
2. Milk level
3. Milking interruption
4. Regrouping

- Altered feeding behavior
- GIT adaptation
- Rumen microbiota changes

- Epithelia inflammation
- Metabolism adaptation
- Altered redox balance






Social adaptation
(activation HPA axis)

- Systemic inflammation
- Impaired liver function
- Production of oxidant species



RE-GROUPING (cow density, pen distance, microclimate, comfort, etc.)

International Symposium on Ruminant Physiology: The immunometabolism of transition dairy cows from dry-off to early lactation: lights and shadows

Erminio Trevisi,^{1,2*}  Luca Cattaneo,¹  Fiorenzo Piccioli-Cappelli,¹  Matteo Mezzetti,¹  and Andrea Minuti¹ 

- *Il sistema immunitario e l'infiammazione sono gli unici fattori che mostrano un cambiamento evidente nel periodo pre-parto.*
 - *Comprendere le cause del deragliamento delle funzioni immunitarie e della risposta infiammatoria esagerate.*
- *Durante il periodo di transizione il sistema immunitario risulta dis-regolato.*
 - *Strategie per regolare/modulare l'infiammazione nel periodo peripartale.*
- *I fattori che portano alla dis-regolazione probabilmente iniziano già dal periodo di asciutta.*
 - *Riduzione degli stressori.*
- *La risposta infiammatoria è alterata nel periodo di transizione e può aiutare a distinguere le bovine resilienti da quelle subcliniche.*
 - *Test diagnostici rapidi e a basso costo basati sulle negAPP, utili per individuare precocemente e trattare tempestivamente i casi subclinici.*

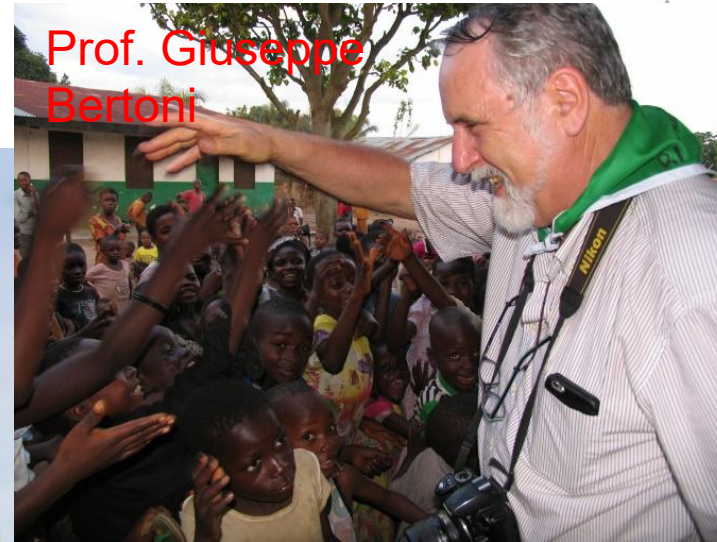


Many thanks for the attention

Prof. Erminio
Trevisi



Vincenzo
Lopreiato



Prof. Giuseppe
Bertoni



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



Prof. Juan J Llor



Massimo
Amadori



Fiorenzo
Piccioli-Cappelli



Nusrat
Jahan



Paolo Bani



Cattaneo
Luca



Matteo
Mezzetti

