

**TERAPIE ORMONALI**

# Approccio ormonale alla morte embrionale precoce

Giovanni Gnemmi, Cristina Maraboli  
Medici veterinari liberi professionisti  
Bovinevet, Premosello Chiovenda (VB)

**RIASSUNTO**

Tutte le terapie ormonali attualmente in uso per contrastare la morte embrionale precoce, hanno lo scopo di determinate direttamente o indirettamente l'aumento del P4. È però opportuno tenere sempre presente che grazie a questa terapia ormonale non si possano recuperare tutti gli animali problema e/o prevenire la morte embrionale precoce. Senza un miglioramento del *management* dell'*housing*, queste terapie sono infatti solo un palliativo.

**Parole chiave:** riproduzione, morte embrionale precoce, terapia ormonale, bovina da latte.

**SUMMARY****Hormonal approach to early embryonic death**

All hormonal therapies currently in use to counter the early embryonic death, have the purpose of directly or indirectly determine the increase of P4.

It is important however to always keep in mind that thanks to this hormone therapy it is not possible to recover all the animals with problems and/or prevent the early embryonic death. Without an improvement of the management and of housing, these therapies are in fact only a palliative.

**Keywords:** reproduction, early embryonic death, hormone therapy, dairy cow.

La morte embrionale precoce è spesso un problema sottovalutato, perché clinicamente è difficilmente quantificabile. Le bovine che presentano problemi nei primi 17-24 giorni post-inseminazione, spesso tornano in calore regolarmente a 20-23 giorni, confondendo allevatori e tecnici. Una diagnosi clinica, anche ecografica, non è possibile, pertanto l'approccio è spesso empirico. In questo articolo gli autori intendono presentare lo stato dell'arte delle terapie ormonali in uso, per contrastare il problema della morte embrionale precoce.

## La morte embrionale precoce

La morte embrionale è un problema sanitario ed economico; ogni gravidanza persa in uno stadio precoce costa all'allevatore circa 600 € [1]. Si tratta di un calcolo che deve prendere in considerazione la durata della lattazione della bovina, il numero delle lattazioni, la produzione, il prezzo del latte, l'età dell'embrione/feto al momento della diagnosi e il costo di produzione del latte [2].

Nei primi ventiquattro giorni post-inseminazione, si possono avere problemi di fertilizzazione e problemi di morte embrionale precoce. Il tasso di fertilizzazione nelle manze è del 90-100%, mentre nelle vacche è pari al 70-80% [3, 4]. Il tasso di fertilizzazione si riduce per manze e vacche per lo stress termico [5], mentre le vacche asciutte hanno tassi di fertilizzazione più elevati delle vacche in lattazione [3, 4]. I problemi di fertilizzazione insorgono nei primi cinque giorni post-inseminazione, poi fino al 17°-24° giorno si parla di morte embrionale precoce.

Per contrastare dei supposti problemi di

morte embrionale precoce si ricorre normalmente a due generi di approcci: terapia ormonale ed embrioterapia. L'approccio ormonale prevede il ricorso a tre generi di farmaci: GnRH, hCG e dispositivi intravaginali a lento rilascio di progesterone. Tutti questi farmaci possono essere utilizzati in momenti diversi.

## Terapia ormonale

### 1. GnRH

Il GnRH, somministrato successivamente all'inseminazione, ha lo scopo di determinare l'ovulazione del follicolo dominante (FD) e quindi la formazione di un corpo luteo (CL) accessorio, ovvero aumentare indirettamente il livello di progesterone (P4). Affinché il GnRH possa "lavorare", è fondamentale la presenza di un FD attivo e di almeno 8 mm (figura 1). Questa misura è quella ritenuta minima per garantire un numero sufficiente di recettori LH, in grado di rispondere all'LH adenoipofisario, che una somministrazione di GnRH produce. In assenza di un FD attivo, non si ha risposta, così come in presenza di un follicolo di diametro inferiore agli 8 mm. Questa misura vale in caso di *Bos taurus* da latte, in caso di *Bos taurus* da carne, di *Bos indicus* e *Bubalus bubalis*, si possono trovare FD anche di 6-7 mm. L'aumento di P4 indotto dal GnRH, inizia a partire da 4-5 giorni dopo la somministrazione. Normalmente il GnRH, si somministra al 5° giorno post-inseminazione o all'11°-12° giorno post-inseminazione. Nel primo caso, l'aumento di P4, si noterà a partire dal 9°-10° giorno, nel secondo caso a partire dal 14°-15° giorno, ovvero più precocemente rispetto al primo caso, per il fatto che si determina l'ovulazione di un FD nettamente più grande e quindi si ha una più rapida forma- ►►



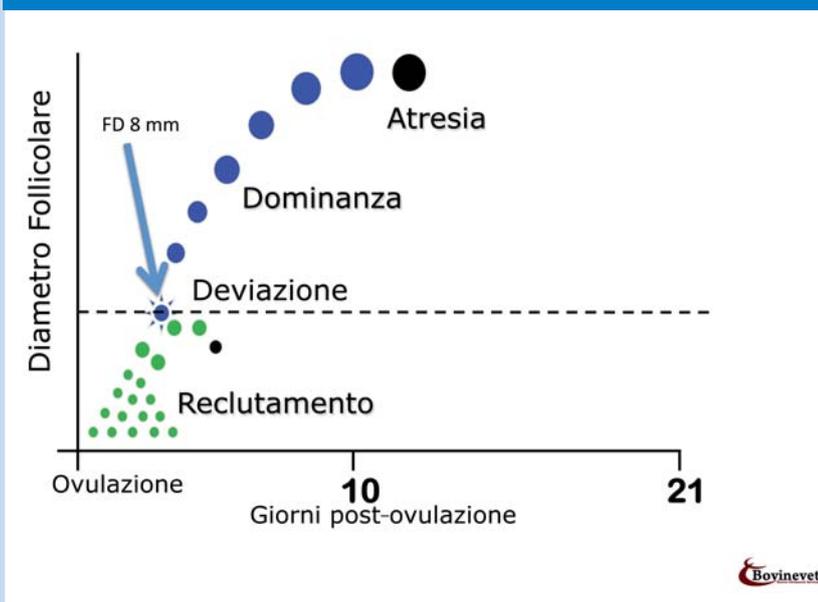
FOTO 1. La morte embrionale precoce è spesso un problema sottovalutato in allevamento.

Tabella 1. Dosaggio del GnRH in ragione delle molecole utilizzate

Farmaco	Dosaggio
Buserelin acetato	4 mcg (1 ml)
Lecirelina acetato	25 mcg (1 ml)
Gonadorelina	50-100 mcg* (1 ml)

\*In ragione del prodotto commerciale in uso

FIGURA 1



zione del CL (figura 2).

Il dosaggio di GnRH da utilizzare è correlato al prodotto utilizzato: un sovradosaggio non migliora i risultati (non aumenta il livello di P4) né tanto meno accelera la produzione di P4 ma, semplicemente, attiva la *down regulation*, con l'annientamento dei recettori (tabella 1).

La somministrazione può essere realizzata per via intramuscolare; è stata anche proposta una via di somministrazione epidurale, con il fine di ottenere un'azione strettamente mirata all'ovaio [6], ma la scarsa praticità di questa somministrazione e la mancanza di dati consistenti che supportino questa tecnica, la rendono poco interessante.

Non bisogna confondere l'uso del GnRH per ridurre il problema della morte embrionale precoce, con il suo utilizzo a fini terapeutici nei sospetti casi di ovulazione ritardata.

## 2. hCG

Quando si pensa che il problema possa essere localizzato a livello di l'ipofisi, si può bypassare il problema ricorrendo alla gonadotropina corionica umana. Questa ha un comportamento simile al GnRH: induce l'ovulazione del FD attivo presente al momento della somministrazione, con lo scopo di indurre la formazione di un CL accessorio, ovvero aumentare il livello di P4. Anche per l'hCG come per il GnRH, è fondamentale la presenza di un FD di almeno 8 mm.

L'hCG, si somministra al 5° o all'11°-12° giorno post-inseminazione. Esiste però anche una seconda strategia di utilizzo: invece di lavorare sul FD, per determinare la formazione di un CL accessorio, sfruttare l'effetto luteotropo dell'hCG, per aumentare/accelerare la crescita del CL. A tale scopo, l'hCG può essere utilizzato al 3° giorno post inseminazione (7). L'hCG, si può utilizzare in ragione di 1.500 UI per via endovenosa, 3000 UI per via intramuscolare.

## 3. Dispositivo intravaginale

Il dispositivo intravaginale rilascia P4, lentamente. Già dopo circa novanta minuti dall'applicazione, si possono registrare tassi circolanti di 3-4 ng/ml di P4. Il dosaggio del P4 deve essere attentamente valutato: la curva del P4, dipende dal metabolismo dell'animale, ovvero dal catabolismo degli ormoni steroidei (estrogeni e progesterone) a livello epatico. Tanto più la bovina è produttiva, tanto più è elevata la sua ingestione di sostanza sec-

ca e tanto maggiore è il flusso ematico epatico per ora. Questo determina un'accelerazione del catabolismo degli ormoni steroidei a livello epatico. Questa teoria, relativamente nuova, proposta alla comunità scientifica internazionale da M. Wiltbank nel 2009, permette di spiegare taluni insuccessi a cui si può andare incontro anche con l'applicazione dei dispositivi intravaginali.

Un altro punto estremamente importante è la normalità anatomica del vestibolo vaginale, sede ove si applicano i dispositivi. La presenza di aree, di dimensioni più o meno elevate, di fibrosi, conseguenza di lacerazioni post-parto, determina un minor assorbimento del P4.

Il dispositivo può essere applicato il 5° giorno post-inseminazione e lasciato in sede per 7-16 giorni, oppure, molto più saggiamente, può essere applicato al 3° giorno post-inseminazione e mantenuto fino al 21° giorno del ciclo, facendo poi seguire una diagnosi ultrasonografica tra il 26°-28° giorno, qualora la bovina non manifesti il calore. Il dispositivo, rispetto al GnRH e all'hCG, ha il vantaggio di determinare un incremento del P4, immediato.

## Terapie ormonali alternative

### 1. PGF<sub>2</sub>

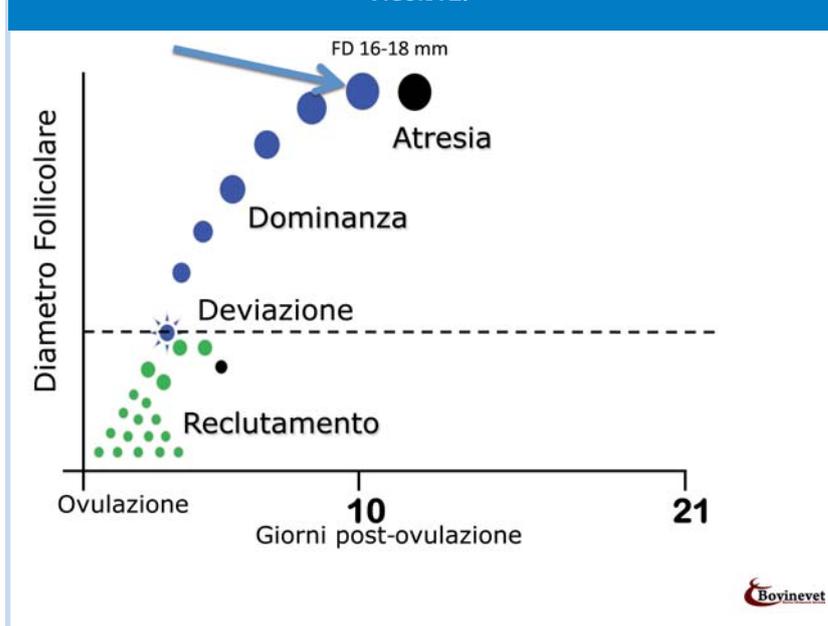
Le prostaglandine svolgerebbero anche un'azione trofica sul Cl in formazione [8], determinando lo sviluppo di un CL di dimensioni più elevate e quindi livelli maggiori di P4 [8]. È stato ipotizzato che le prostaglandine eserciterebbero questo loro ruolo, attivando la sintesi del progesterone, partendo dalle lipoproteine [8]. È però necessario verificare questa prima ipotesi con un numero di animali consistente.

## Conclusioni

Tutte le terapie ormonali attualmente in uso per contrastare la morte embrionale precoce, hanno lo scopo di determinare direttamente o indirettamente l'aumento del P4. Evidentemente se la causa della morte embrionale non è imputabile a un calo del progesterone, tutte queste terapie lasciano il tempo che trovano.

Il clinico manca di strumenti oggettivi che in tempo reale possano fornirgli un quadro chiaro e corretto del profilo ormonale presente, il che comporta che tutte queste terapie si basano su sensazioni e non

FIGURA 2.



su oggettive e razionali considerazioni. Nonostante questo, i risultati che permettono di ottenere e il loro costo relativamente basso, le rendono particolarmente interessanti. Allo stesso tempo queste terapie non implicano nessuna compromissione dei principi di *food safety* e di *animal welfare*.

È però opportuno avere molto chiare le aspettative: non bisogna pensare che grazie a questa terapia ormonale si possano recuperare tutti gli animali problema e/o prevenire la morte embrionale precoce. Senza un miglioramento del *management* e dell'*housing*, queste terapie sono solo un palliativo.

Nel prossimo futuro, saranno disponibili nuovi protocolli, che incorporeranno anche ormoni diversi (eCG) da quelli qui citati. ■

## Bibliografia

- 1-De Vries A. Economic value of pregnancy in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2006; vol. 89: pp. 3876-3885
- 2-Gnemmi G., Maraboli C. La morte embrionale: diagnosi ultrasonografica. Prima parte. *Summa animali da reddito.* Pubblicato in questo numero.
- 3-Diskin M.G., Morris D.G. Embryo death in cattle: can it be addressed? XXVI World Buiatrics Congress Santiago, Chile. 2010: pp 126-136.
- 4-Lonergan P. Embryonic loss in cattle: who is at fault, the mother or the embryo? XXVI World Buiatrics Congress Santiago, Chile. 2010: pp 137-145.
- 5-Sartori R., Mertens S.A., Guenther J.N., Parish J.J., Wiltbank M.C. Fertilization and early embryonic development in heifers and lactating cows in summer and lactating and dry cows in winter. *J Dairy Sci.* 2002; (85): 2803-2812
- 6-Robbe D., D'Ottavio M., Sciorsci R.L. Terapia delle cisti follicolari della bovina. Impiego del GnRH per via epidurale. *Obiettivi e Documenti Veterinari.* 2002: n. 7/8: pp. 19-24.
- 7-Lonergan P. Effect of progesterone supplementation on pregnancy maintenance. *ReproAction Cattle Symposium CEVA, Madrid* 10-11/10/2012.
- 8-Rizzo A., D'Amico P., Minoia G., Aiudi R., Sciorsci R.L. Somministrazione di PGF<sub>2</sub> al momento della fecondazione artificiale, in bovine repeat breeder. *l'Congresso Società Italiana di Riproduzione Animale. Vico Equense, 2003.*