

¿Podrán los antioxidantes naturales amortiguar las restricciones de nutrientes del bovino?

■ Nieves Escalera-Moreno¹, Javier Álvarez-Rodríguez¹, Albina Sanz³ y Beatriz Serrano-Pérez^{1,2}

¹Departamento de Ciencia Animal, Universitat de Lleida

²Agrotecnio-Cerca Center, Universitat de Lleida

³CITA de Aragón, Instituto Agroalimentario de Aragón-IA2 (CITA-Universidad de Zaragoza)

► **Resumen**

La subnutrición durante el último tercio de gestación puede ser una coyuntura para la reducción de costes de alimentación. Sin embargo, una nutrición deficiente en este momento de la gestación influirá negativamente en la salud de la madre y la vida posnatal del ternero. Estos efectos negativos pueden darse como consecuencia del estrés metabólico al que se ve expuesta la madre, desencadenando estrés oxidativo, entre otros problemas de salud. El estrés oxidativo moviliza rutas catabólicas que tienen como consecuencia reacciones en cadena que forman productos que interfieren en el buen funcionamiento celular. Los efectos de esta subnutrición se pueden manifestar con diversas patologías y comportamientos atípicos tanto en la madre como en la descendencia. Este tipo de estrés puede verse paliado con la adición en la dieta de antioxidantes, como pueden ser los polifenoles. Este tipo de sustancias disminuyen sensiblemente los efectos negativos derivados de esta subnutrición. Últimamente, hay una tendencia al alza en la evaluación de suplementaciones con antioxidantes en las dietas de rumiantes, especialmente lecheros, como una estrategia prometedora para diversos problemas de salud, pero todavía es necesario analizar en mayor medida los mecanismos fisiológicos implicados en dicha respuesta.

Palabras clave: restricción de nutrientes, polifenoles, estrés oxidativo, peroxidación lipídica, rumiantes.

► **Abstract**

Will natural antioxidants be able to soften bovine nutrient restrictions?

Undernutrition during the last third of pregnancy can be a conjuncture for the reduction of feeding costs. However, poor maternal diet at this point in gestation will negatively influence the health of the mother and the postnatal life of the calf. These negative effects can occur as a consequence of the metabolic stress suffered by the mother, triggering oxidative stress among other health problems. Oxidative stress mobilizes catabolic pathways that result in chain reactions that form products that interfere with proper cell function. The effects of this undernutrition can be manifested with various pathologies and atypical behaviors both in the mother and in the offspring. This type of stress can be minimized by the addition of antioxidants, such as polyphenols, to the diet. These types of substances significantly reduce the negative effects derived from this undernutrition. Lately, there is an upward trend in the evaluation of antioxidant supplementation in the diets of ruminants, especially in dairy cattle, as a promising strategy for health disorders, but the physiological mechanisms involved in such response still need to be further analyzed.

Keywords: nutrient restriction, polyphenols, oxidative stress, lipid peroxidation, ruminants.

Contacto con los autores. Nieves Escalera, mariadelasnieves.escalera@udl.cat

En los sistemas de producción ganadera, los principales objetivos de los productores son mejorar la productividad del rebaño y maximizar la eficiencia del uso de nutrientes para minimizar los costes de la alimentación. Sin embargo, la minimización de costes de alimentación mediante la restricción de la dieta o el uso de recursos pastoreables de baja calidad puede impactar negativamente sobre la reproducción (Sanz *et al.*, 2004). También hay que tener en cuenta que esta restricción no solo puede surgir de la idea de una reducción de costes, sino de forma natural debido a climatologías adversas que den como fruto una reducción de la producción y/o calidad de pastos, lo cual afectará sobre todo a las explotaciones extensivas. El estrés metabólico que experimentan las vacas subnutridas durante la gestación puede tener efectos dramáticos sobre el desarrollo posnatal del ternero, debido a su influencia directa sobre la tasa de crecimiento del feto, y la regulación endocrina de la descendencia (Larson *et al.*, 2009; LeMaster *et al.*, 2017).

NUTRICIÓN PRENATAL, CRECIMIENTO FETAL Y ESTRÉS METABÓLICO

La nutrición prenatal y la influencia del ambiente intrauterino influyen en la programación del desarrollo del feto, con una creciente evidencia de que la dieta de la madre impacta en el crecimiento posnatal y en el rendimiento reproductivo de la descendencia. La mayoría de los estudios coinciden en que la nutrición durante la gestación tardía determina el crecimiento fetal (Greenwood y Café., 2007). Desde la mitad hasta el final de la gestación el feto experimenta un crecimiento exponencial y, específicamente durante los dos últimos meses de gestación, cuando acumula alrededor del 70 % de su peso al nacer (Bauman y Bruce Currie, 1980), lo que implica un coste metabólico más significativo en la madre (Paradis *et al.*, 2017). Además, los factores nutricionales maternos durante la gestación se han relacionado con el desarrollo cerebral fetal y el comportamiento posterior de la descendencia (Laporte-Broux *et al.*, 2012).

En consecuencia, las vacas subnutridas encontrarán grandes dificultades para adaptarse fisiológicamente, si es que llegan a conseguirlo, a los requisitos asociados con el crecimiento fetal, el parto y la

lactogénesis, y por lo tanto desarrollarán estrés metabólico. El estrés metabólico está caracterizado por una lipomoviliación excesiva, una disfunción inmune e inflamatoria, y estrés oxidativo, como consecuencia de las respuestas catabólicas (Abuelo *et al.*, 2019). Por ejemplo, terneros nacidos de vacas lecheras que sufrieron estrés metabólico durante el último mes de gestación mostraron no solo menores pesos vivos al nacer, sino también una respuesta inmunitaria alterada y mayor estrés oxidativo, posiblemente asociado a un aumento de la susceptibilidad a enfermedades (Ling *et al.*, 2018). El estrés oxidativo se entiende como un nexo entre los sistemas metabólicos y los sistemas inmunitarios de las vacas durante esta etapa (Celi y Gabai, 2015). El estrés oxidativo y la inflamación son interdependientes ya que un exceso de especies reactivas de oxígeno iniciará una cascada de señalización intracelular que derivará en respuestas pro-inflamatorias. Por otra parte, un incremento de funcionamiento en las vías catabólicas para generar energía a partir de lípidos y aminoácidos producirá una peroxidación lipídica, la cual se basa en una reacción en cadena de radicales libres que forman hidroperóxidos lipídicos y productos secundarios que interaccionan con el resto de las macromoléculas, que se encuentran dentro de las células, causandoles daño en su estructura y condicionando su funcionamiento. Las células inmunitarias poseen vías de señalización

capaces de detectar el estado nutritivo y/o energético, y pueden así ajustar las respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias según la situación para minimizar los daños y efectos negativos sobre el cuerpo. En humanos y otras especies, el estrés experimentado por hembras en gestación tiene efectos perjudiciales en la fisiología de la descendencia, incluyendo resultados negativos al nacimiento, respuestas de estrés fisiológico alteradas, anomalías en el comportamiento y un marcado deterioro del desarrollo cognitivo y motor (Arnott *et al.*, 2012; Rutherford *et al.*, 2014; Lindsay *et al.*, 2019). Se puede esperar que la inclusión de algún aditivo antioxidante en la dieta de la madre evite esos principales impactos negativos en las vacas con restricción de nutrientes y en su descendencia durante la vida posnatal, ya que podría prevenir o amortiguar, entre otros efectos, la metilación fetal o hemimetilación del ADN asociada con el estrés oxidativo. La metilación del ADN es un proceso en el cual se añaden grupos metilos al ADN, modificando la función de este si se da en una zona de iniciación de la transcripción o gen promotor, teniendo como efecto el freno de la transcripción.

UTILIZACIÓN DE POLIFENOLES

En este contexto, el uso de polifenoles es una estrategia prometedora para prevenir o aliviar la restricción durante el crecimiento intrauterino (RCIU) relacionado con la desnutrición prenatal (García-



Figura 1. Ternero mamando de su madre.

Contreras *et al.*, 2019a). Se ha demostrado que el tratamiento con algunos tipos de polifenoles puede afectar el sistema endocannabinoide y es un nutriente materno eficaz que protege la neurogénesis y la función cognitiva en la descendencia estresada prenatalmente (Zheng *et al.*, 2015).

Los orujos de oliva son ricos en compuestos polifenólicos hidrofílicos como el tirosol, hidroxitirosol, oleuropeína, oleocantal y verbascósido. Este grupo de moléculas se caracteriza por presentar uno o más anillos fenólicos, presentando diversas acciones farmacológicas por sus propiedades antioxidantes que desempeñan un papel contra el estrés oxidativo celular y alargando la vida útil del aceite de oliva. Además, han mostrado abundantes efectos positivos sobre la salud humana, por sus propiedades antiinflamatorias, cardioprotectivas, antiangiogénicas, anti-diabéticas y neuroprotectivas (Mallamaci *et al.*, 2021).

Además, cabe destacar que estos residuos líquidos y sólidos de la extracción del aceite de oliva (alpeorujo, orujo y/o alpechín, en función del proceso) se han venido tratando como subproductos, con valor como combustibles para calderas de biomasa, pero con una oferta estacional en el hemisferio norte entre los meses de octubre y enero. No obstante, en un contexto de economía circular dentro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sosteni-

ble se hace necesario valorizar estos residuos a través de otros usos, como pueden ser los mencionados, que permitan su inclusión en la dieta de los animales en otros momentos del año.

En ganado bovino, el orujo de oliva deshidratado se ha utilizado en piensos de terneros de cebo (hasta un 20 %) sin afectar negativamente al rendimiento animal ni a la función ruminal, y mejorando el contenido de ácidos grasos insaturados de la carne (Estaún *et al.*, 2014; Chiofalo *et al.*, 2020). Sin embargo, el uso de extractos de polifenoles, que tendrían una mayor capacidad de utilización a lo largo del año, más allá del momento de cosecha del olivo, ha sido menos estudiado en esta especie.

La suplementación estratégica con aditivos con capacidad antiinflamatoria como los extractos ricos en HT podría representar un enfoque adecuado para reducir la inflamación sistémica y restaurar la función de barrera del contenido luminal del rumen que puede resultar afectado en ciertas condiciones nutricionales, como las dietas con un alto nivel de concentrado. En terneras recién destetadas desafiadas con lipopolisacáridos (LPS) para estimular su sistema inmunitario, la inclusión de un extracto de orujo de oliva rico en ácido maslínico (10 %) e HT (2 %) en dosis de 0,4-1,6 g/kg fue capaz de mejorar el consumo de alimento y reducir la temperatura intravaginal en algunos días

durante el desafío, pero no completamente. Sin embargo, este suplemento redujo la concentración circulante de marcadores inflamatorios como IL-6 y haptoglobina, además de reducir la expresión de superficie celular del antígeno CD14 (receptor del complejo de lipopolisacárido) en las células monocitárias (un marcador clave de reconocimiento de la infección correlacionado con una recuperación más rápida de las células del sistema inmunitario en la sangre), por lo que estos extractos podrían servir también para mitigar el efecto negativo de la activación sostenida del sistema inmunitario en bovinos recién destetados (Cangiano *et al.*, 2019).

Por otro lado, en modelos murinos, se ha comprobado recientemente que la inclusión de aceite de oliva virgen extra en la dieta de las madres durante la gestación producía una transmisión vertical de compuestos fenólicos y sus metabolitos de la digestión enzimática y microbiana en el aparato digestivo, al haber detectado especialmente derivados del hidroxitirosol en el plasma de la descendencia (López-Yerena *et al.*, 2022). Recientemente, se ha sugerido que la suplementación con hidroxitirosol incrementa la abundancia relativa de la microbiota digestiva beneficiosa, que a su vez estimula ciertos metabolitos sanguíneos que mejoran el estado fisiológico de los animales (Han *et al.*, 2022). No obstante, se desconocen todavía las repercusiones de esta respuesta nutricional sobre otros mecanismos fisiológicos que regulan la gestación y lactación del bovino, por lo que es necesario realizar estudios en vacas adultas.

OTRAS ALTERNATIVAS

Existen además otros estudios en los que utilizan diferentes compuestos como por ejemplo la resina de *Boswellia sacra*, también con propiedades farmacológicas, la cual contiene metabolitos secundarios (triterpenos pentacíclicos) que pueden mejorar tanto la salud como la producción en rumiantes lecheros. Estos metabolitos tienen altas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Se comprobó que los componentes activos de *Boswellia sacra* pueden tener efectos en rumiantes lecheros al afectar la actividad de los microorganismos ruminales y/o a los subsiguientes productos de fermentación, pudiendo llegar a la circulación sanguínea después de la absorción ayudando a modular varios procesos biológicos y



Figura 2. Terneros descansando.

metabólicos, principalmente los relacionados con la homeostasis de la glucosa, la inflamación y la inmunidad (Hashem *et al.*, 2021).

Se han publicado multitud de trabajos donde se describen diferentes estrategias dietéticas para controlar el estrés oxidativo durante la gestación en mamíferos

domésticos (King *et al.*, 2014; Vazquez-Gomez *et al.*, 2017; Vazquez-Gomez *et al.*, 2019; Garcia-Contreras *et al.*, 2019a, Garcia-Contreras *et al.*, 2019b). Por lo tanto, se espera que el uso de estos compuestos mejore no solo el estado fisiológico y metabólico, sino también el bienestar de las madres y terneros con

restricción de nutrientes. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto la suplementación con antioxidantes deja de ser beneficiosa y comienza a asociarse con efectos nocivos. Por ello son necesarios estudios en los que se valore la respuesta en función de dosis o niveles de suplementación.

BIBLIOGRAFÍA

- Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. 2019. Redox biology in transition periods of dairy cattle: Role in the health of periparturient and neonatal animals. *Antioxidants*, 8: 20.
- Arnott G, Roberts D, Rooke JA, Turner SP, Lawrence AB, Rutherford KMD. 2012. Board invited review: The importance of the gestation period for welfare of calves: Maternal stressors and difficult births. *Journal of Animal Science*, 90: 5021-5034.
- Bauman DE, Bruce Currie W. 1980. Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science*, 63: 1514-1529.
- Cangiano LR, Zenobi MG, Nelson CD, Ipharraguerre IR, Di Lorenzo N. 2019. A bioactive extract from *Olea europaea* protects newly weaned beef heifers against experimentally induced chronic inflammation. *Journal of Animal Science*. 97: 4349-4361.
- Celi P, Gabai G. 2015. Oxidant/antioxidant balance in animal nutrition and health: The role of protein oxidation. *Frontiers in Veterinary Science*, 2: 48.
- Chiofalo V, Liotta L, Lo Presti V, Gresta F, Di Rosa AR, Chiofalo B. 2020. Effect of Dietary Olive Cake Supplementation on Performance, Carcass Characteristics, and Meat Quality of Beef Cattle. *Animals (Basel)*. 10(7):1176.
- Estañ J, Dosil J, Al Alami A, Gimeno A, de Vega A. 2014. Effects of including olive cake in the diet on performance and rumen function of beef cattle. *Animal Production Science* 54: 1817-1821.
- García-Contreras C, Vázquez-Gómez M, Barbero A, Pesantez JL, Zinellu A, Berlinguer F, Gonzalez-Añover P, Gonzalez J, Encinas T, Torres-Rovira L, Nuñez Y, Ballesteros J, Ayuso M, Astiz S, Isabel B, Ovilo C, Gonzalez-Bulnes A. 2019a. Polyphenols and IUGR pregnancies: Effects of maternal hydroxytyrosol supplementation on placental gene expression and fetal antioxidant status, DNA-methylation and phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 1187.
- García-Contreras C, Vázquez-Gómez M, Pardo Z, Heras-Molina A, Pesantez JL, Encinas T, Torres-Rovira L, Astiz S, Nieto R, Ovilo C, Gonzalez-Bulnes A, Isabel B. 2019b. Polyphenols and IUGR pregnancies: Effects of maternal hydroxytyrosol supplementation on hepatic fat accretion and energy and fatty acids profile of fetal tissues. *Nutrients*, 11: 1534.
- Greenwood PL, Cafe LM. 2007. Prenatal and pre-weaning growth and nutrition of cattle: Long-term consequences for beef production. *Animal*, 1: 1283-1296.
- Han H, Zhong R, Zhou Y, Xiong B, Chen L, Jiang Y, Liu L, Sun H, Tan J, Tao F, Zhao Y, Zhang H. 2022. Hydroxytyrosol Benefits Boar Semen Quality via Improving Gut Microbiota and Blood Metabolome. *Front Nutr*. Jan 17;8:815922.
- Hashem NM, Morsy AS, Soltan YA, Sallam SM, Sobhy. 2021. Potential Benefits of *Boswellia sacra* Resin on Immunity, Metabolic Status, Udder and Uterus Health, and Milk Production in Transitioning Goats. *Agriculture*, 11(9): 900.
- King AJ, Griffin JK, Roslan F. 2014. In vivo and in vitro addition of dried olive extract in poultry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62: 7915-7919.
- Laporte-Broux B, Roussel S, Ponter AA, Giger-Reverdin S, Camous S, Chavatte-Palmer P, Duvaux-Ponter C. 2012. Long-term consequences of feed restriction during late pregnancy in goats on feeding behavior and emotional reactivity of female offspring. *Physiology & Behavior*, 106: 178-184.
- Larson DM, Martin JL, Adams DC, Funston RN. 2009. Winter grazing system and supplementation during late gestation influence performance of beef cows and steer progeny. *Journal of Animal Science*, 87: 1147-1155.
- LeMaster C T, Taylor RK, Ricks RE, Long NM. 2017. The effects of late gestation maternal nutrient restriction with or without protein supplementation on endocrine regulation of newborn and postnatal beef calves. *Theriogenology*, 87: 64-71.
- Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. 2019. The interplay between nutrition and stress in pregnancy: Implications for fetal programming of brain development. *Biological Psychiatry*, 85: 135-149.
- Ling T, Hernandez-Jover M, Sordillo LM, Abuelo A. 2018. Maternal late-gestation metabolic stress is associated with changes in immune and metabolic responses of dairy calves. *Journal of Dairy Science*, 101: 6568-6580.
- López-Yerena A, Blanca Grases-Pintó B, Sonia Zhan-Dai S, Francisco J, Pérez-Cano FJ, Lamuela-Raventos RM, Rodríguez-Lagunas MJ, Vallverdú-Queralt A. 2022. Nutrition during pregnancy and lactation: New evidence for the vertical transmission of extra virgin olive oil phenolic compounds in rats. *Food Chemistry*, 391: 133211,
- Mallamaci R, Budriesi R, Clodoveo ML, Biotti G, Micucci M, Ragusa A, Curci F, Muraglia M, Corbo F, Franchini C. 2021. Olive Tree in Circular Economy as a Source of Secondary Metabolites Active for Human and Animal Health Beyond Oxidative Stress and Inflammation. *Molecules* 26: 1072.
- Paradis F, Wood KM, Swanson KC, Miller SP, McBride BW, Fitzsimmons C. 2017. Maternal nutrient restriction in mid-to-late gestation influences fetal mRNA expression in muscle tissues in beef cattle. *BMC Genomics*, 18: 632.
- Rutherford KMD, Piastowska-Ciesielska A, Donald RD, Robson SK, Ison SH, Jarvis S, Brunton P J, Russell JA, Lawrence AB. 2014. Prenatal stress produces anxiety prone female offspring and impaired maternal behaviour in the domestic pig. *Physiology & Behavior*, 129: 255-264.
- Sanz A, Bernués A, Villalba D, Casasús I, Revilla R. 2004. Influence of management and nutrition on postpartum interval in Brown Swiss and Pirenaica cows. *Livestock Production Science*, 86: 179-191.
- Vázquez-Gómez M, García-Contreras C, Torres-Rovira L, Pesantez JL, Gonzalez-Añover P, Gomez-Fidalgo E, Sanchez-Sanchez R, Ovilo C, Isabel B, Astiz S, Gonzalez-Bulnes A. 2017. Polyphenols and IUGR pregnancies: Maternal hydroxytyrosol supplementation improves prenatal and early-postnatal growth and metabolism of the offspring. *PLOS ONE*, 12: e0177593.
- Vázquez-Gómez M, Heras-Molina A, García-Contreras C, Pesantez-Pacheco JL, Torres-Rovira L, Martínez-Fernández B, Gonzalez J, Encinas T, Astiz S, Ovilo C, Isabel B, Gonzalez-Bulnes A. 2019. Polyphenols and IUGR pregnancies: Effects of maternal hydroxytyrosol supplementation on postnatal growth, metabolism and body composition of the offspring. *Antioxidants*, 8: 535.
- Zheng A, Li H, Cao K, Xu J, Zou X, Li Y, Chen C, Liu J, Feng Z. 2015. Maternal hydroxytyrosol administration improves neurogenesis and cognitive function in prenatally stressed offspring. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26: 190-199.