

NUTRIZIONE

La riscoperta della taurina e del suo ruolo per la salute dell'organismo

BIOSINTESI, ASSUNZIONE E TRASPORTO DELLA TAURINA

La taurina è un piccolo amminoacido solfonico (acido 2-amminoetan solfonico) che si trova in alte concentrazioni intracellulari nella maggior parte dei tessuti animali. Tranne alcune alghe, la taurina non si trova nelle cellule vegetali. Nei mammiferi la taurina partecipa alla trasformazione del colesterolo in sali biliari idrosolubili. Inoltre, la taurina è un composto chiave nell'osmoregolazione cellulare del sistema nervoso ed è fondamentale per la funzione retinica, cardiaca e leucocitaria.

Biosintesi della taurina

La taurina non è considerata un amminoacido essenziale per l'essere umano, dal momento che può essere sintetizzata biochimicamente dalla cisteina, principalmente a livello del fegato. Il primo passo della biosintesi è l'ossidazione della *cisteina* in *cisteina acido solfinico*, che viene successivamente decarbossilata per produrre *ipotaaurina (acido 2-amino etan solfinico)*. Infine, l'ipotaaurina viene ossidata in taurina. I due enzimi coinvolti nelle prime due fasi sono: *la cisteina diossigenasi e la cisteina acido solfinico decarbossilasi*, rispettivamente. La capacità biosintetica e il tasso di turnover della taurina variano notevolmente nei mammiferi. I roditori come il ratto e il topo hanno una capacità di sintesi molto elevata della taurina, mentre la biosintesi nell'uomo è limitata, con un tasso di turnover molto lento, ed è quasi del tutto assente nel gatto. Poiché la taurina in alcuni tessuti può essere biosintetizzata da precursori tra cui *cisteina*, *N-acetilcisteina* e *glutathione*, qualsiasi trattamento con questi composti può aumentare la concentrazione di taurina.

Taurina e nutrizione

I livelli plasmatici di taurina sono fortemente dipendenti dalla composizione della dieta.

Giorgia Meineri
Dipartimento di Scienze
veterinarie, Università di Torino

L'assunzione dietetica di taurina è fornita principalmente dalla carne. I protocolli terapeutici dei pazienti sottoposti a nutrizione parentale totale a lungo termine (TPN) prevedono la supplementazione di taurina. Sono stati infatti osservati bassi livelli di taurina nel plasma e nelle cellule del sangue di questi pazienti, associati a disturbi visivi per alterazioni della retina. Tali dati indicano un equilibrio molto delicato tra biosintesi, assorbimento, catabolismo ed escrezione della taurina.

RUOLI FISIOLGICI DELLA TAURINA

Formazione di sali biliari, assorbimento dei grassi e escrezione del colesterolo

Nella maggior parte dei libri di testo l'unico riferimento alla taurina è la nota funzione biologica inerente la formazione dei sali biliari e il metabolismo del colesterolo. Infatti, l'acido colico è coniugato con taurina o glicina per formare gli acidi biliari, acido taurocolico o acido glicocolico rispettivamente. Il rapporto tra acidi biliari coniugati con glicina e taurina varia tra i mammiferi, ad esempio nel ratto è quasi esclusiva la coniugazione con la taurina, nel coniglio è quasi esclusiva la coniugazione con la glicina e nel criceto e nel maiale vi è una coniugazione simile con la glicina e con la taurina. Nell'uomo, il rapporto tra acido taurocolico o acido glicocolico è di 3:1. La somministrazione orale di taurina aumenta la quantità relativa di acido taurocolico nella bile, mentre nessun effetto sulla composizione dell'acido biliare è stata osservata dopo supplemento dietetico con la glicina. La taurina è un elemento amminoacido essenziale per il gatto, essendo la biosintesi della taurina quasi assente. I sali biliari partecipano all'assorbimento dei grassi nell'intestino, ma vengono riassorbiti solo in parte, il 5 -10% del pool degli acidi biliari si perde quotidianamente nelle

I livelli plasmatici di taurina sono fortemente dipendenti dalla composizione della dieta.

feci. L'escrezione dei sali biliari costituisce l'unica via di escrezione di colesterolo dall'organismo. Inoltre, gli acidi biliari influenzano il metabolismo delle lipoproteine, infatti è stato evidenziato un legame tra il taurocolato e le lipoproteine ad alta densità (HDL). A causa del carattere idrofilo e ionico del gruppo solfonico dell'acido taurocolico, i coniugati con la taurina sono più idrosolubili rispetto agli analoghi coniugati con la glicina. Di conseguenza è molto più probabile che si verifichi l'escrezione di colesterolo attraverso l'acido taurocolico rispetto all'acido glicocolico. La carenza di taurina riduce l'escrezione di colesterolo e quindi provoca un suo accumulo nell'organismo aumentando il rischio di aterosclerosi. Per il miglioramento del metabolismo del colesterolo è necessario aumentare la produzione e successiva escrezione di acidi biliari. Recenti studi hanno dimostrato che l'integrazione di taurina può ridurre i livelli plasmatici di colesterolo in ratti o topi alimentati con una dieta ricca di colesterolo.

Taurina come osmolita regolatore del volume cellulare

Un ruolo fisiologico molto importante della taurina è l'azione di osmolita intracellulare. Nella maggior parte delle cellule gli equilibri osmotici sono mantenuti attraverso le membrane cellulari; questo garantisce un loro volume costante in particolare a livello del sistema nervoso. I cambiamenti nella osmolarità cellulare determinano il trasporto, attraverso le membrane, di un certo numero di osmoliti (per il mantenimento del volume cellulare); la taurina è il più importante osmolita in molti tipi di cellule, tra cui neuroni e astrociti del sistema nervoso. È stato dimostrato che gli astrociti contengono molta meno taurina rispetto ai neuroni, tuttavia, nel sistema nervoso la biosintesi della taurina avviene negli astrociti, da queste cellule la taurina viene poi trasportata ai neuroni, attraverso un processo fisiologico molto importante. La taurina viene attivamente trasportata attraverso la membrana cellulare da proteine trasportatrici di taurina, che sono state ritrovate in diversi tessuti, ad esempio nella tiroide, nella placenta, e nell'epitelio retinico. In altri distretti anatomici il trasporto di taurina è accoppiato al trasporto di ioni sodio e cloro.

La Taurina e la retina

Studi immuno-citochimici hanno dimostrato un'elevata presenza di taurina e di cisteina nella retina dei mammiferi. Le concentrazioni intracellulari sono distribuite in modo non uniforme tra i vari tipi di cellule retiniche.

La Taurina e il cuore

La taurina è l'amminoacido più abbondante nei tessuti cardiaci dei mammiferi, con concentrazioni corrispondenti a di 10-20 mm in ratto, cavia e coniglio. Nonostante queste alte concentrazioni, la biosintesi di

taurina è praticamente assente nel cuore, ciò implica l'esistenza di un sistema di assorbimento e di trasporto della taurina molto efficiente a livello cardiaco. La taurina è coinvolta nello scambio ionico $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ nel cuore. Studi sperimentali e clinici sulla ischemia cardiaca congestizia hanno mostrato miglioramenti e riduzione della mortalità in seguito alla supplementazione di taurina. Nei gatti è stata osservata una forma reversibile di insufficienza miocardica dovuta alla deficienza di taurina e nei cani uno studio recente ha dimostrato l'esistenza di una forma ereditaria di cardiomiopatia dilatativa correlata a bassi livelli plasmatici di taurina che si risolve nei cuccioli con l'integrazione di questo aminoacido. Recenti studi hanno dimostrato che la taurina può partecipare alla regolazione di alcune proteine presenti nel cuore, tra cui angiotensina II e piruvato deidrogenasi.

Il ruolo della taurina sul sistema immunitario

Il contenuto intracellulare di taurina nei leucociti e nelle piastrine è molto alto. Le più alte concentrazioni di taurina si trovano nei neutrofili. Nelle cellule immunitarie la taurina ha un ruolo fisiologico molto importante, attraverso la formazione di N-clorotaurina. Questa molecola è formata in seguito alla reazione con l'acido ipocloroso, prodotto nei neutrofili. Relativamente stabile, ma ancora molto reattiva, La N-clorotaurina può essere immagazzinata nelle cellule dei neutrofili per essere poi utilizzata come difesa dell'ospite. Da un punto di vista chimico la taurina è un composto inerte, anche se è in grado di reagire con un composto estremamente reattivo e ossidativo come l'acido ipocloroso trasformandosi in N-clorotaurina. Sebbene La N-clorotaurina non provochi alcun danno intracellulare nei leucociti è chimicamente un composto molto reattivo e viene utilizzata dalle cellule immunitarie per la difesa dell'organismo.

Ruolo antiossidante della taurina

La taurina è stata definita "antiossidante" per i suoi effetti sull'inibizione della formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e per la capacità di ridurre lo stress e il danno ossidativo. In un recente studio sugli aminoacidi e la loro reattività verso i gruppi carbonilici, la taurina è risultata essere l'amminoacido più reattivo nei confronti delle aldeidi e verso i gruppi carbonilici. La taurina inoltre elimina il carbonile reattivo e i *composti intermedi di glicazione* che si formano a livello intracellulare. La formazione di *Prodotti finali di glicazione avanzata (Advanced glycation end products, AGEs)* è il risultato della reazione tra un gruppo amminico libero di derivazione proteica con i gruppi carbonilici derivati dal glucosio o dal fruttosio, che formano i cosiddetti "prodotti di Amadori". Quando i prodotti di glicazione vengono ossidati si formano intermedi



Foto 1. L'importanza fisiologica della taurina e le conseguenze della carenza di taurina possono essere valutate usando il gatto come modello animale (foto di Massimo Cattaneo - shutterstock.com).

dicarbonilici altamente reattivi. Grazie alla reattività verso i gruppi carbonilici menzionati in precedenza la taurina può agire come una scavenger dei prodotti di glicazione prevenendo la formazione intracellulare di composti carbonilici reattivi e AGEs.

Ruolo anti-diabetico della Taurina

Un effetto ipoglicemizzante della taurina è stato riportato a partire dagli anni '30 ed è stata confermata da ripetuti studi successivi. La taurina potenzia l'effetto dell'insulina agendo sui suoi recettori cellulari. Nel diabete scarsamente controllato è presente un'elevata escrezione urinaria di taurina. Uno studio in pazienti diabetici umani ha dimostrato che l'integrazione orale di taurina determina una riduzione del livello medio di glucosio nel plasma e nelle urine. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'integrazione con la taurina è stata suggerita come utile complemento alla terapia farmacologica per la prevenzione di complicanze diabetiche. Nel ratto l'integrazione di taurina ha mostrato un miglioramento della sensibilità all'insulina e una riduzione del colesterolo e dei trigliceridi sierici. Uno studio su ratte gravide, con diabete indotto da streptozotocina, ha mostrato livelli sierici anomali di diversi aminoacidi, compresa la taurina a livello placentare e fetale.

Taurina: un aminoacido essenziale per il feto e il neonato

I sistemi bioregolatori per il mantenimento dell'omeostasi della taurina non sono completamente sviluppati né allo stato fetale né nel neonato. Di conseguenza, la taurina è considerata come un aminoacido essenziale durante la crescita fetale e durante l'allattamento e le fasi di crescita dell'organismo. Concentrazioni molto elevate di taurina sono stati trovati nel latte materno umano e nella placenta l'acido glutammico e la taurina sono i due aminoacidi più abbondanti.

Sviluppo fetale e diabete: il ruolo della taurina

La relazione esistente tra l'integrazione di taurina e la produzione di insulina durante lo sviluppo fetale è stata scoperta nel ratto. La secrezione pancreatica fetale di insulina è stata studiata, a livello sperimentale nei feti dei ratti le cui madri, durante la gestazione, assumevano una dieta a basso contenuto proteico (controllo) o una dieta a basso contenuto proteico integrata con taurina (gruppo di studio). La secrezione pancreatica di insulina era maggiore nei feti le cui madri ricevevano la supplementazione di taurina. La Taurina è quindi considerato un aminoacido essenziale per sviluppo degli isolotti pancreatici del feto, che contengono livelli molto elevati di taurina. I risultati di questo studio indicano che la privazione di taurina durante la crescita fetale potrebbe predisporre allo sviluppo di tipo 2 diabete mellito durante la vita fetale. Questa indicazione corrisponde molto bene con l'evidenza in campo umano della relazione tra ritardo della crescita intrauterina (IUGR) e sviluppo del diabete di tipo 2 nelle successive fasi della vita. In campo umano sostiene questa ipotesi anche il tasso di diabete di tipo 2 riscontrato nella popolazione in seguito alla carestia olandese del 1945. Un recente studio clinico ha dimostrato che il ritardo della crescita intrauterina è associato ad una ridotta attività dei trasportatori della taurina placentare. Tuttavia, il ritardo della crescita intrauterina è stato correlato non solo con lo sviluppo del diabete di tipo 2, ma con l'obesità infantile. Dati sperimentali e epidemiologici suggeriscono che lo sviluppo del diabete e dell'obesità possono avere un'origine fetale.

METABOLISMO DELLA TAURINA E MODELLI ANIMALI

Il metabolismo della taurina è stato studiato nel dettaglio in alcuni animali tra cui il gatto, il ratto e il topo. Nel gatto, in particolare, sono stati segnalati disturbi marcati nell'omeostasi della taurina.

Il gatto

L'importanza fisiologica della taurina e le conseguenze della carenza di taurina possono essere valutate usando il gatto come modello animale. Già a metà degli anni '70 era stato osservato che la carenza di taurina nei gatti portava a una degenerazione della retina (degenerazione retinica centrale felina, FCRD). Oltre alla degenerazione retinica nel gatto la carenza di taurina sviluppa una serie di gravi problemi clinici, per esempio la cardiomiopatia dilatativa, l'aggregazione piastrinica, alterazioni della sfera riproduttiva e ritardo della crescita, la disfunzione del sistema nervoso e la compromissione del funzionamento del sistema immunitario. Di conseguenza, è stato scoperto che la taurina è un aminoacido essenziale per il gatto essendo

NUTRIZIONE

la biosintesi della taurina nel gatto molto limitata. Oggi la taurina viene aggiunta alla maggior parte cibo per gatti disponibile in commercio per rendere il contenuto totale di taurina circa 0,05% della sostanza secca.

La varietà di topo congenita C57BL/6

Un altro animale che presenta una disfunzione nell'omeostasi della taurina è il topo della varietà innata C57BL/6. I topi C57BL/6 hanno una escrezione urinaria da tre a dieci volte maggiore di taurina rispetto ad altri ceppi murini, dovuta a diminuzione del riassorbimento renale di taurina. Questo ceppo di topo è molto suscettibile allo sviluppo di aterosclerosi, rispetto alle altre varietà di topi.

COMPLICAZIONI CLINICHE DELLA CARENZA DI TAURINA

La carenza di taurina può causare numerosi effetti clinici: disfunzioni retiniche, neurali, renali, endoteliali, cardiomiopatie, immunodeficienza, aggregazione piastrinica, aterosclerosi.

Disfunzioni retiniche

La carenza di taurina determina una disfunzione retinica e una retinopatia, soprattutto nei gatti. La patologia si evolve con una serie di problemi microvascolari nella retina incluse le occlusioni dei capillari. I problemi più gravi per la vista si verificano nella retinopatia proliferativa, in cui si formano nuovi vasi nella periferia retinica.

Disfunzioni neurali

La carenza di taurina determina dei problemi a livello del sistema nervoso. In generale, la patogenesi dello sviluppo della neuropatia è ancora poco conosciuta, sebbene sembra esserci un coinvolgimento della deplezione della taurina, importante osmolita intracellulare. Alla base della retinopatia e neuropatia vi è un difetto della regolazione del volume cellulare con conseguente disturbo della trasmissione di segnali neurali.

Cardiomiopatie

Benché siano state rilevate evidenze scientifiche sul ruolo della taurina nello sviluppo delle cardiomiopatie ancora pochi studi sembrano concentrarsi su queste gravi conseguenze.

Disfunzioni renali

Studi recenti hanno dimostrato l'influenza della taurina sulla ridotta funzione renale e sulle malattie renali. Infatti, nei pazienti uremici i livelli di taurina nel plasma, nei muscoli e negli eritrociti sono più bassi che nei soggetti sani.

Immunodeficienza

La carenza di taurina determina una compromissione delle difese immunitarie e aumenta la suscettibilità alle infezioni. Vi è un'alterazione dell'attività metabolica dei neutrofili e una riduzione della produzione di perossido di idrogeno da parte dei fagociti, che riducono la capacità di difesa dell'organismo. Infatti, il contenuto intracellulare di taurina è necessario per il sistema mieloperossidasi. La supplementazione di taurina, nei ratti, migliora la capacità battericida dei neutrofili.

Disfunzione endoteliale

Vi è una stretta relazione tra esaurimento di taurina e disfunzione endoteliale. Molte delle complicanze vascolari sono state attribuite a squilibri del metabolismo della taurina.

Aggregazione piastrinica

La taurina si trova ad alte concentrazioni nelle piastrine. In caso di carenza di taurina uno dei primi disturbi che si osservano è l'iperaggregazione piastrinica. La somministrazione orale di taurina nei gatti ha dimostrato una normalizzazione dell'iperaggregazione piastrinica.

Aterosclerosi

Una delle prime caratteristiche nello sviluppo dell'aterosclerosi è la deposizione di lipidi che formano grosse striature sulle pareti arteriose. La deposizione lipidica sembra essere il risultato dell'attività dei monociti che vengono trasformati in macrofagi i quali assorbono le lipoproteine in eccesso formando cellule schiumose. Tuttavia, quanto osservato è anche dovuto a una riduzione dell'escrezione di colesterolo, in combinazione con la disfunzione dei monociti e questi due fenomeni sono causati dall'esaurimento della taurina. La taurina è importante per la formazione di acidi biliari e l'escrezione di colesterolo. I pazienti con aterosclerosi hanno ridotto sintesi di acidi biliari o ridotta escrezione biliare attraverso le feci. Un altro

La carenza di taurina causa problemi a livello del sistema nervoso.

fattore di rischio accertato per lo sviluppo dell'aterosclerosi è dato dai bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) nel plasma; la supplementazione dietetica di taurina determina un aumento dei livelli delle HDL e una riduzione delle LDL. Inoltre, nello sviluppo della patologia è coinvolta la modifica ossidativa delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Come ricordato in precedenza la taurina è un efficace protettore contro il danneggiamento perossidativo e può quindi prevenire l'ossidazione delle LDL. Inoltre, diversi studi hanno riportato delle correlazioni tra lo sviluppo dell'aterosclerosi, la disfunzione renale e l'aumento dei livelli di AGEs. La diminuzione dei livelli di taurina potrebbe essere causa di aumentati livelli plasmatici di *omocisteina* che è ritenuta un marker per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari e dell'aterosclerosi.

CONCLUSIONI

Il presente articolo tratta dei problemi associati con la carenza di taurina. Le conseguenze delle alterazioni del metabolismo della taurina sono eclatanti nel gat-

to in cui la biosintesi della taurina è quasi del tutto assente. La taurina ha diverse diverse funzioni fisiologiche, in primis la formazione di acidi biliari, che è un passo importante nel catabolismo lipidico e la successiva escrezione di colesterolo dal corpo. Alterazioni dei livelli di taurina potrebbero quindi influenzare il metabolismo degli acidi biliari, con conseguente ridotta escrezione di colesterolo. È importante sottolineare il ruolo della taurina nell'osmoregolazione cellulare, in condizioni di carenza il trasporto di metaboliti, ioni e osmoliti tra i diversi tipi di cellule non funzionano correttamente nella retina e nei nervi. Alcune cellule come le cellule nervose e retiniche, i leucociti e le piastrine, che hanno un contenuto molto alto di taurina intracellulare, in caso di carenza subiscono una rapida una disfunzione. Tali disfunzioni cellulari determinano retinopatie, neuropatie e nefropatie. In quest'ultimo caso la deplezione di taurina è aggravata da un aumento della perdita urinaria. Questi dati indicano che la supplementazione con taurina o l'attivazione delle sue vie metaboliche rappresenta un importante intervento nutrizionale per la salute dell'organismo animale.

RIASSUNTO

La taurina è un amminoacido che svolge diverse funzioni fisiologiche: la formazione degli acidi biliari, la regolazione del volume cellulare, l'eliminazione intracellulare dei gruppi carbonilici. Essa è presente in diversi organi, in particolare a livello del cuore, della retina e dei leucociti. Alcuni animali, come il gatto, presentano disturbi nell'omeostasi nella taurina. La carenza di taurina determina lo sviluppo di disfunzioni cellulari tipiche che conducono a complicanze cliniche come ad esempio retinopatia, neuropatia, nefropatia, cardiomiopatia, aggregazione piastrinica, disfunzione endoteliale e aterosclerosi. Analizzando la bibliografia scientifica possiamo notare che la maggior parte degli studi scientifici risalgono a prima degli anni '90. Tuttavia, recentemente sono state fatte importanti scoperte sulle funzioni di questo amminoacido per la salute dell'organismo.

Parole chiave: taurina, deficienza nutrizionale, gatto, cane.

SUMMARY

Taurine and its role for the health of dogs and cats

Taurine is an amino acid that performs various physiological functions: the formation of bile acids, the regulation of cell volume, the intracellular elimination of carbonyl groups. It is present in various organs, in particular at the level of the heart, retina and leukocytes. Some animals, such as the cat, have disturbances in taurine homeostasis. Taurine deficiency determines the development of typical cellular dysfunctions that lead to clinical complications such as retinopathy, neuropathy, nephropathy, cardiomyopathy, platelet aggregation, endothelial dysfunction and atherosclerosis. Analyzing the scientific bibliography, we can see that most of the scientific studies date back to before the 1990s. However, important discoveries have recently been made on the functions of this amino acid for the health of the body.

Keywords: taurine, nutrition deficiency, cat, dog

Per saperne di più

1. Julia Guazzelli Pezzali, Heather Acuff, Will Henry, Celeste Alexander, Kelly S. Swanson, and Charles G Aldrich. Nutrition Effects of different carbohydrate sources on taurine status in healthy Beagle dogs. *Journal of Animal Science*, 2020, 1-9.

2- Mike Davies. Veterinary clinical nutrition: success stories: an overview . *Proceedings of the Nutrition Society* (2016),

75, 392-397.

3. Backus RC, Cohen G, Pion PD, Good KL, Rogers QR, Fascetti AJ. Taurine deficiency in Newfoundlands fed commercially available complete and balanced diets. *J Am Vet Med Assoc*. 2003 15;223(8):1130.

4. Bitoun M, Tappaz M. Gene expression of taurine transporter and taurine biosynthetic enzymes in brain of rats with

acute or chronic hyperosmotic plasma. A comparative study with gene expression of myo-inositol transporter, betaine transporter and sorbitol biosynthetic enzyme. *Mol Brain Res* 2000; 77: 10-18.

5. Bitoun M, Tappaz M. Gene expression of the transporters and biosynthetic enzymes of the osmolytes in astrocyte primary cultures exposed to hyperosmotic conditions. *Glia*

2000; 32: 165-176.

6. Alroy J, Rush JE, Freeman L, et al. Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings. *Am J Med Genet* 2000; 95: 57-66.

7. Schaffer SW, Lombardini JB, Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II. *Amino Acids* 2000; 18: 305-318.