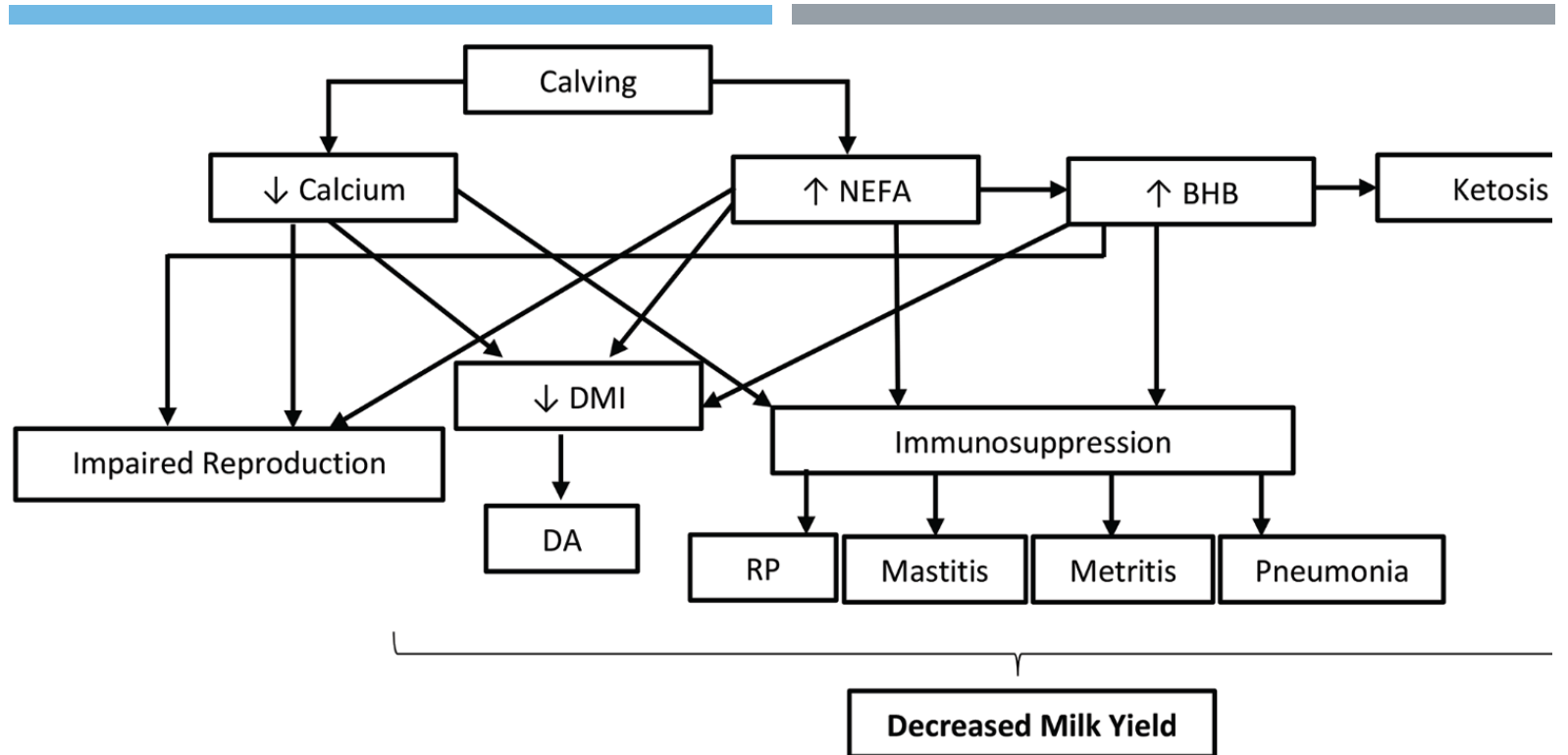




KETOZA U KRÓW MLECZNYCH

CHOROBA CZY OBJAW INNEGO PROBLEMU ?

ADSA FOUNDATION SCHOLAR AWARD

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

JAMES K. DRACKLEY

Department of Animal Sciences
University of Illinois
Urbana 61801

- Krowy z jakimikolwiek zaburzeniami zdrowotnymi w okresie okołowycieleniowym produkują dziennie o 7,2 kg mleka mniej w pierwszych 20 dnia laktacji¹

TABLE 1. Mean and range for incidence of selected periparturient health disorders in 61 herds of high producing dairy cows.¹

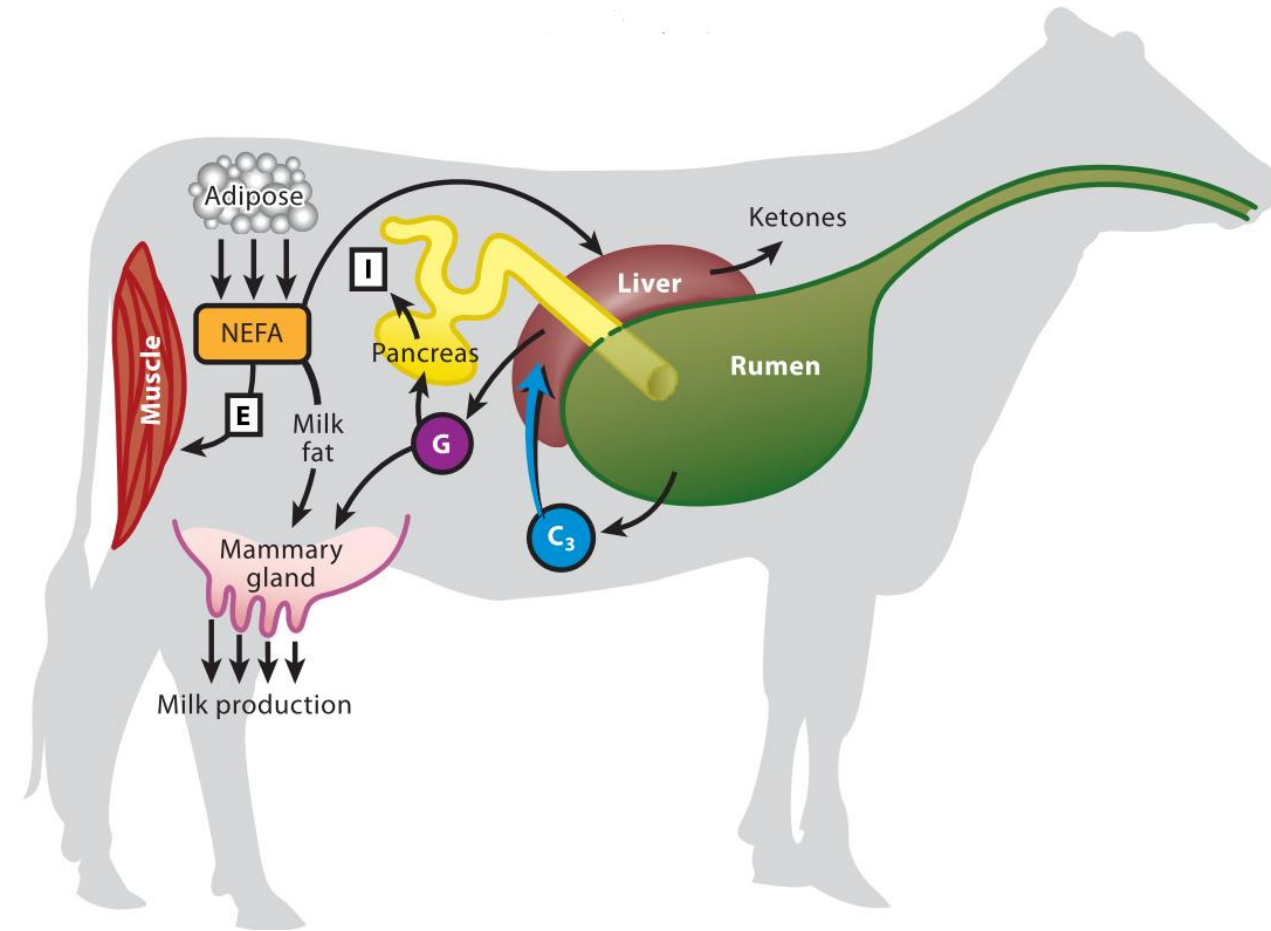
Disorder	Mean (%)	Range (%)
Milk fever	7.2	0 to 44.1
Displaced abomasum	3.3	0 to 14
Ketosis	3.7	0 to 20
Retained fetal membranes	9.0	0 to 22.6
Metritis	12.8	0 to 66

¹Adapted from Jordan and Fourdraine (57).

Drackley, J.K. 1999. "ADSA foundation scholar award: Biology of dairy cows during the transition period: The final frontier?" J. Dairy Sci. 82.11: 2259–2273.

Przystosowanie homeoretyczne

- Homeoreza = zaplanowana lub skoordynowana kontrola metabolizmu tkanek ciała, niezbędna do podtrzymania stanu fizjologicznego¹
- Wykorzystanie tkanki tłuszczowej i konwersja NEFA do ciał ketonowych jest normalnym zjawiskiem u krowy w laktacji



¹Bauman, D.E. and Currie, B.W. 1980. "Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis." J. Dairy Sci. 63.9: 1514–1529.
Figure from Baumgard, L.H. and Rhoads, R.P. 2013. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics. Annu. Rev. Anim. Biosci. 1.1: 311–337.

Historyczne Spojrzenie na Problemy Krów Zasuszonych

- Wiele badań wiaże i koreluje NEFA i BHBA ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ketozy, zmniejszoną wydajnością mleczną, przemieszczeniem trawieńca, metritis, zatrzymanym łożyskiem, ochwatem lub słabym rozrodem^{1,2,3,4,5}
- **Tradycyjne przekonanie: Zwiększone NEFA, hiperketonemia i hipokalcemia powodują problemy zdrowotne i produkcyjne krów w okresie przejściowym**
- Zwiększona zawartość NEFA w osoczu krwi po wycieleniu występuje u wszystkich krów i jest ważnym źródłem energii
 - 15-20% krów cierpi na ketozę kliniczną... co czyni je bardziej podatnymi?

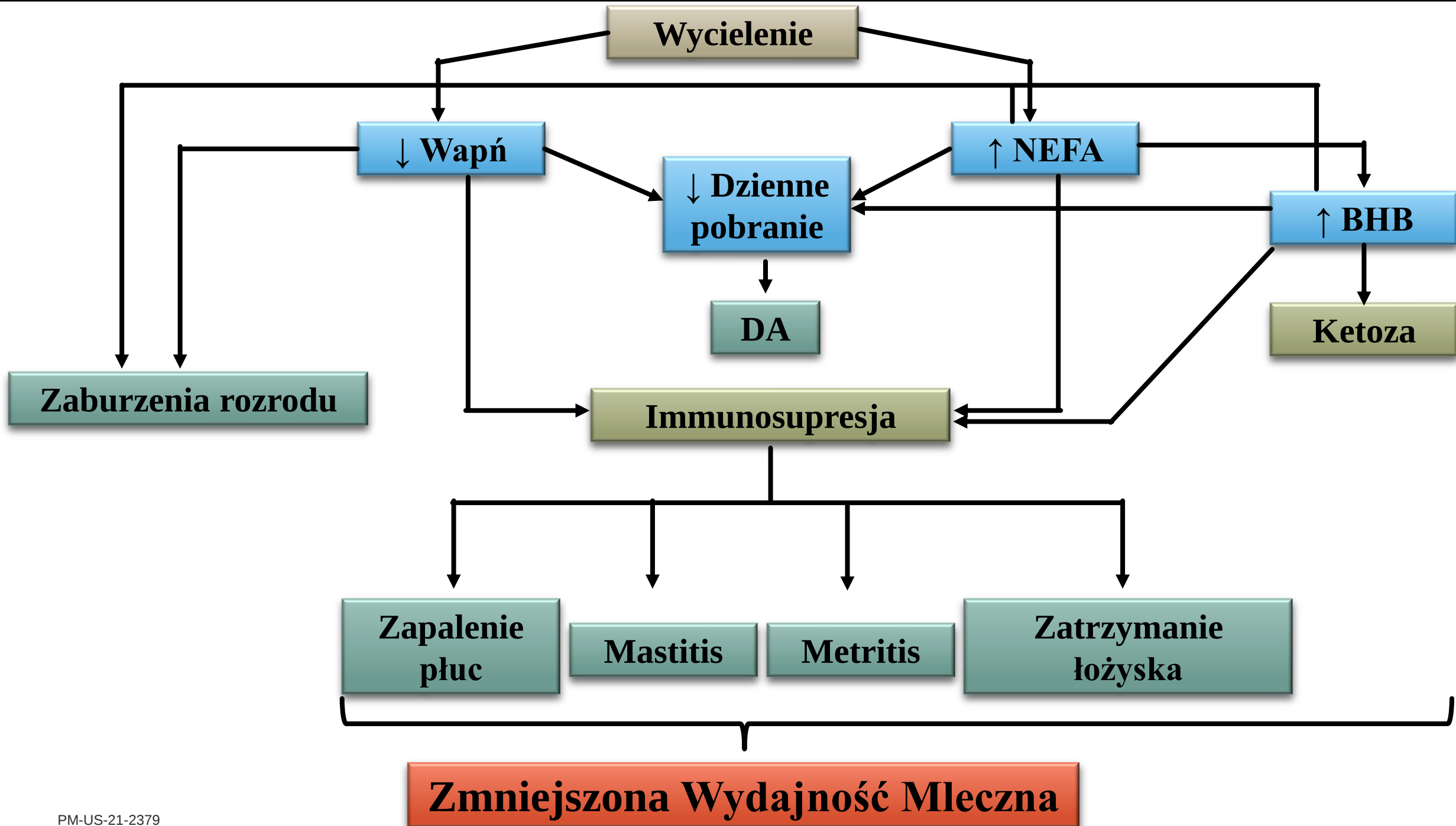
¹Chapinal, N. et al. 2011. "The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period." J. Dairy Sci. 94: 4897-4903.

²Ospina, P.A. et al. 2010. "Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical disease." J. Dairy Sci. 93: 546-554.

³Huzzey, J.M. et al. 2011. "Associations of prepartum plasma cortisol, haptoglobin, fecal cortisol metabolites, and nonesterified fatty acids with post partum health status in Holstein dairy cows." J. Dairy Sci. 94: 5878-5889.

⁴Duffield et al. 2009. "Impact of hyperketonemia in early lactation dairy cows on health and production." J. Dairy Sci. 92: 571-580.

⁵LeBlanc et al. 2005. "Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle." J. Dairy Sci. 88: 159-170.



Wyzwania wobec Dogmatu

1. Korelacja $\neq$ Przyczyna

NEFA i BHBA są skorelowane z negatywnymi wynikami, ale nie oznacza to, że są przyczyną problemu

2. Immunosupresja jest złożona

Układ odpornościowy jest w każdej tkance...czy mierzymy i ekstrapolujemy rzeczy prawidłowo?

3. UBE i utrata masy ciała w okresie laktacji są normalne

Wykorzystanie tkanki tłuszczowej w celu wsparcia laktacji jest wysoce konserwatywną odpowiedzią u różnych gatunków.

4. NEFA i BHBA nie hamują bezpośrednio pobierania paszy

Gdyby NEFA i BHBA mechanicznie zmniejszały pobranie, głodne zwierzę nie miałoby apetytu

5. Krowy wysokoprodukcyjne są hipoinsulinemiczne

Niski poziom insuliny i insulinooporność w mięśniach i tłuszczach oszczędzają glukozę na syntezę mleka

6. Zagmatwany status insuliny w ketozie

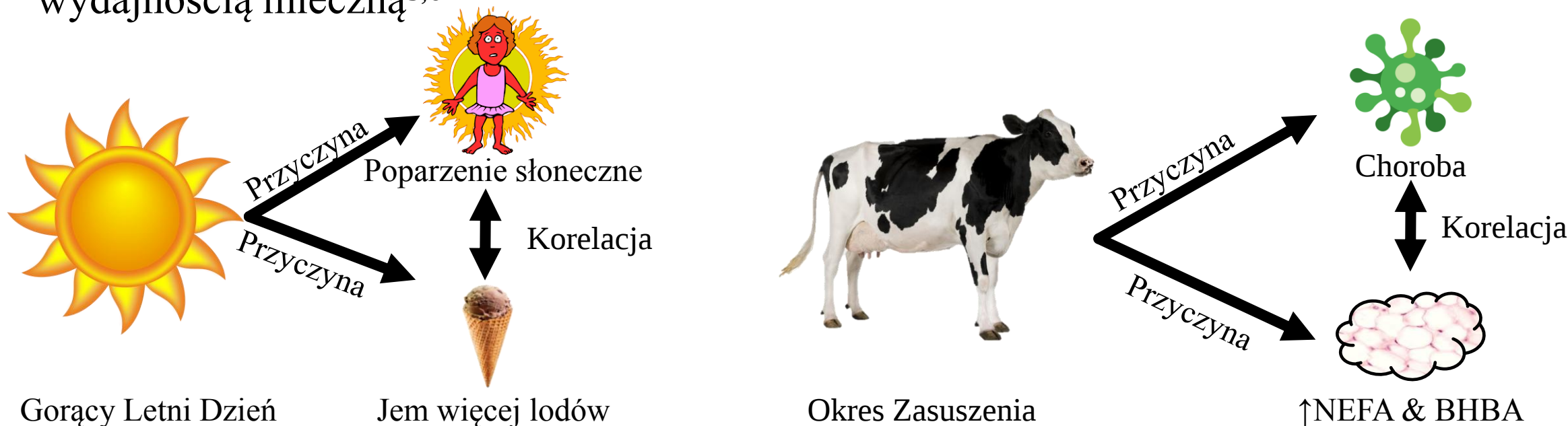
Pomimo zmniejszonego spożycia, krowy ketotyczne mają czasami równą lub większą ilość krążącej insuliny w porównaniu do zdrowych (kontroli)

7. Niepewny Sukces w Leczeniu Ketozy

Podawanie glikolu propylenowego wykazało zarówno pozytywny, jak i brak wpływu na wydajność mleczną.

Korelacja $\neq$ Przyczyna (związek przyczynowy)

- Badania obserwacyjne korelują $\uparrow$ NEFA i BHBA z negatywnymi wynikami^{1,2}, ale są również badania nie wykazujące korelacji^{3,4}, lub wykazujące korelację z lepszą wydajnością mleczną^{5,6}



¹Chapinal, N. et al. 2011. "The association of serum metabolites with clinical disease during the transition period." J. Dairy Sci. 94: 4897-4903.

²Ospina, P.A. et al. 2010. "Evaluation of nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical disease." J. Dairy Sci. 93: 546-554.

³Abdelli, A. et al. 2017. "Elevated non-esterified fatty acid and β -hydroxybutyrate in transition dairy cows and their association with reproductive performance and disorders: A meta-analysis." Theriogenology. 93: 99-104

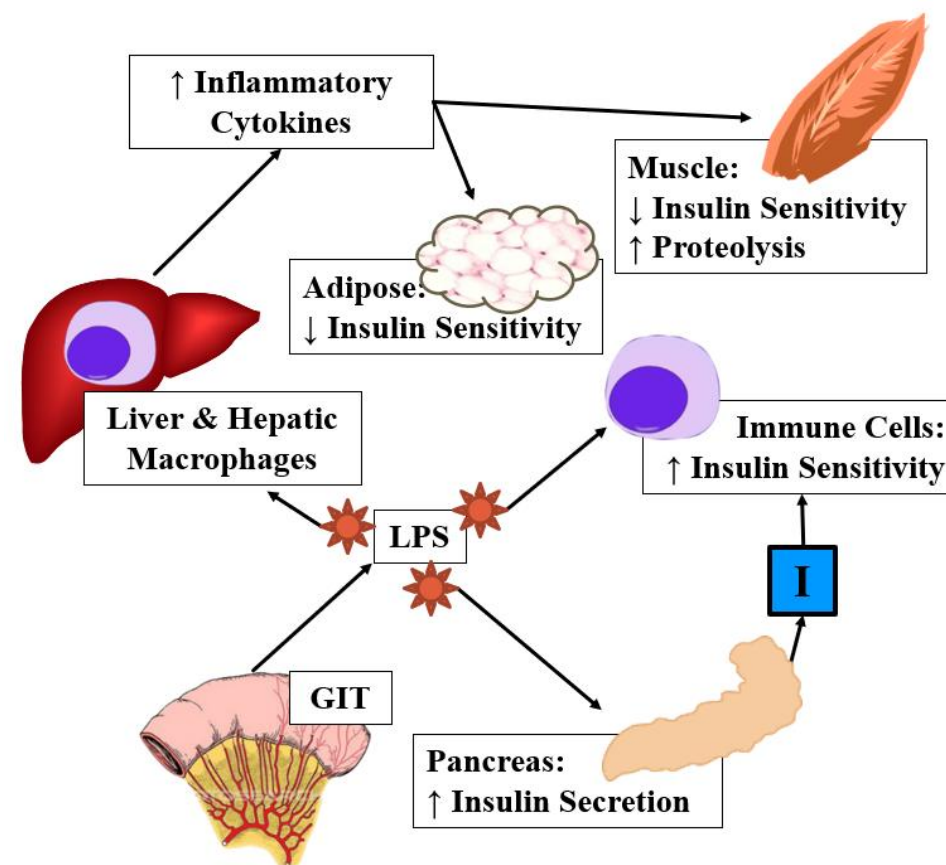
⁴McArt, J.A.A. and Neves, R. C. 2020. "Association of transient persistent, or delayed subclinical hypocalcemia with early lactation disease, removal, and milk yield in Holstein cows." J. Dairy Sci. 103: 690-701.

⁵Lean, I.J. et al. 1994. "Bovine ketosis and somatotrophin: Risk factors for ketosis and effects of ketosis on health and production." Res. Vet. Sci. 57: 200-209.

⁶Bach, K.D. et al. 2019. "Association of mid-infrared-predicted milk and blood constituents with early lactation disease, removal, and production outcomes in Holstein cows." J. Dairy Sci. 102: 10129-10139.

Immunosupresja jest Złożona (Kompleksowa)

- Wpływ NEFA, BHBA i Ca na komórki odpornościowe jest niespójny^{1,2}
- Czy wyniki *in vitro* przekładają się na biologię całego organizmu zwierzęcia ?
- Komórki odpornościowe we krwi a komórki odpornościowe w tkankach?
- Czy "immunosupresja" jest częściowo potrzebna, by zapobiegać nasileniu stanu zapalnego ?



¹Horst, E.A. et al. 2021. "Invited review: The influence of immune activation on transition cow health and performance—A critical evaluation of traditional dogmas." J. Dairy Sci. 104: 8380-8410.

²LeBlanc, S.J. 2020. "Review: Relationships between metabolism and neutrophil function in dairy cows in the peripartum period." Animal. 14: S44-S54.

UBE i utrata masy ciała w okresie laktacji są normalne



Niedźwiedzie

- Zaspokojenie potrzeb energetycznych podczas laktacji w dużej mierze zależy od tkanki tłuszczowej¹



Walenie

- Wieloryby utrzymują 6-miesięczną laktację z niewielkiej ilości pożywienia, mobilizując ~33% swoich zapasów tłuszczu (co odpowiada 16 tonom masy ciała)¹



Foki

- >90% zapotrzebowania energetycznego w czasie laktacji pokrywane jest z zapasów tłuszczu²
- Często tracą 50% rezerw tłuszczu w organizmie²



Jelenie

- Polegają na rezerwach ciała w celu podtrzymania laktacji, nawet podczas karmienia ad libitum³

¹Oftedal, O.T. 2000. "Use of maternal reserves as a lactation strategy in large mammals." Proc Nutr. Soc. 59: 99-206.

²Crocker, D.E. et al 2014. "Adiposity and fat metabolism in lactating and fasting northern elephant seals." Adv. Nutr. 5: 57-64.

³Sadleir, R.M.F.S. 1982. "Energy consumption and subsequent partitioning in lactating black-tailed deer." Can. J. Zool. 60: 382-386.

NEFA i BHBA nie hamują bezpośrednio pobierania paszy

- Koncepcja, że NEFA i BHBA hamują pobranie paszy opiera się głównie na korelacji w badaniach obserwacyjnych
- Niespójne efekty
 - Dożylna infuzja BHBA wykazała zmniejszenie¹, zwiększenie² i brak wpływu³ na pobranie paszy
- Regulacja apetytu to złożony temat
- Jeśli NEFA i BHBA zmniejszałyby pobranie paszy, głodne zwierzę nie miałoby apetytu
- Stan zapalny zmniejsza konsekwentnie pobranie paszy⁴

¹Swartz, T.H. et al. 2021. "Connecting metabolism to mastitis: Hyperketonemia impaired mammary gland defense during a *Streptococcus uberis* challenge in dairy cattle." Front Immunol. 12: 1-12.

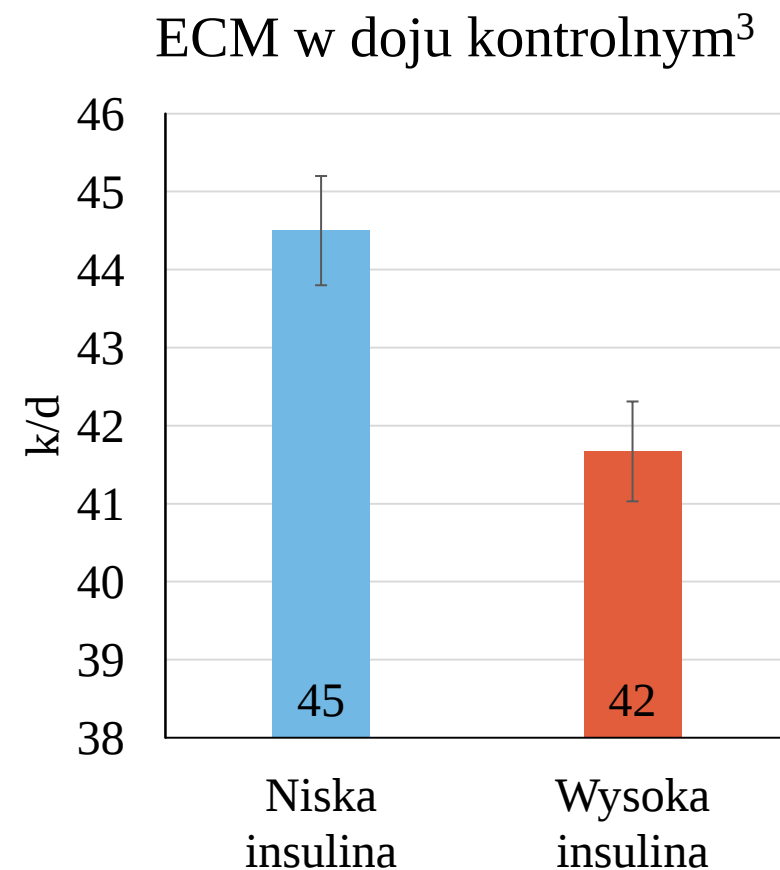
²Carneiro, L. et al. 2016. "Evidence for hypothalamic ketone body sensing: Impact on food intake and peripheral metabolic responses in mice." Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 310: E103-E115.

³Zarrin, M. et al. 2013. "Long-term elevation of β -hydroxybutyrate in dairy cows through infusion: Effects on feed intake, milk production, and metabolism." J. Dairy Sci. 96: 2960-2972.

⁴Bradford, B.J. and Brown, W.E. 2021. "Invited review: Mechanisms of hypophagia during disease." J. Dairy Sci. 104 (In Press).

Krowy wysoko produkcyjne są hipoinsulinemiczne

- Niskie stężenie insuliny oszczędza glukozę dla syntezy mleka poprzez mobilizację tkanki tłuszczowej¹
- Krowy o wyższej wydajności są bardziej hipoinsulinemiczne niż krowy o niskiej wydajności²
- Okołoporodowe stężenie insuliny jest odwrotnie powiązane z wydajnością w całej laktacji³
- „Clearance” insuliny jest zwiększony przez selekcję genetyczną pod kątem wydajności mlecznej⁴
- Podawanie insuliny zmniejsza wydajność mleczną⁵



¹Bauman, D.E. and Currie, B.W. 1980. "Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis." J. Dairy Sci. 63:9: 1514–1529.

²Hart, I.C. 1979. "Endocrine control of energy metabolism in the cow: Correlations of hormones and metabolites in high and low yielding cows for stages of lactation." J. Dairy Sci. 62: 270-277.

³Zinicola, M. and Bicalho, R.C. 2019. "Association of peripartum plasma insulin concentration with milk production, colostrum, insulin levels, and plasma metabolites of Holstein cows." J. Dairy Sci. 102: 1473-1482.

⁴Barnes, M.A. et al. 1985. "Influence of secretion for milk yield on endogenous hormones and metabolites in Holstein heifers and cows." J. Anim. Sci. 60: 271-284.

⁵Kronfeld, D.S. et al. 1963. "Depression of milk secretion during insulin administration." J. Dairy Sci. 46: 559-563.

Zagmatwany stan insuliny u krowy w ketozie

■ Ketoza Typu I¹

- Niedożywienie, niedobór glukozy
- **Niski poziom insuliny**
- Doskonałe rokowania

■ Ketoza Typu II¹

- Krowy otyłe
- **Wysoki poziom insuliny**
- Słabe rokowania

- Niskie pobranie suchej masy powinno skutkować niskim poziomem insuliny
- Krowy ketotyczne z niskim pobraniem suchej masy mają czasami podobny² lub podwyższony³ poziom insuliny w porównaniu do zdrowych osobników
- Aktywacja immunologiczna charakteryzuje się również hiperinsulinemią⁴

¹Oetzel, G.R. 2007. "Herd-level ketosis – diagnosis and risk factors." Proc. Of 40th Annual AABP Conference. Pages 67-91.

²Oikawa, S. et al. 2019. "Peripartum metabolic profiles in a Holstein dairy herd with alarm level prevalence of subclinical ketosis detected in early lactation." Can. J. Vet. Res. 83: 50-56.

³Holtenius, P. and Holtenius, K. 1996. "New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: A review." Zentralbl. Veterinarmed. A. 43: 579-587.

⁴Horst, E.A. et al. 2021. "Invited review: The influence of immune activation on transition cow health and performance—A critical evaluation of traditional dogmas." J. Dairy Sci. 104: 8380-8410.

Niepewny Sukces w Leczeniu Ketozy

Glikol Propylenowy → Więcej mleka

- McArt et al., 2011
 - W 2 z 3 gospodarstw obserwowano wyższą wydajność mleczną
- Lomander et al., 2012
- Shankare Gowda et al., 2015

Glikol Propylenowy → Brak efektu

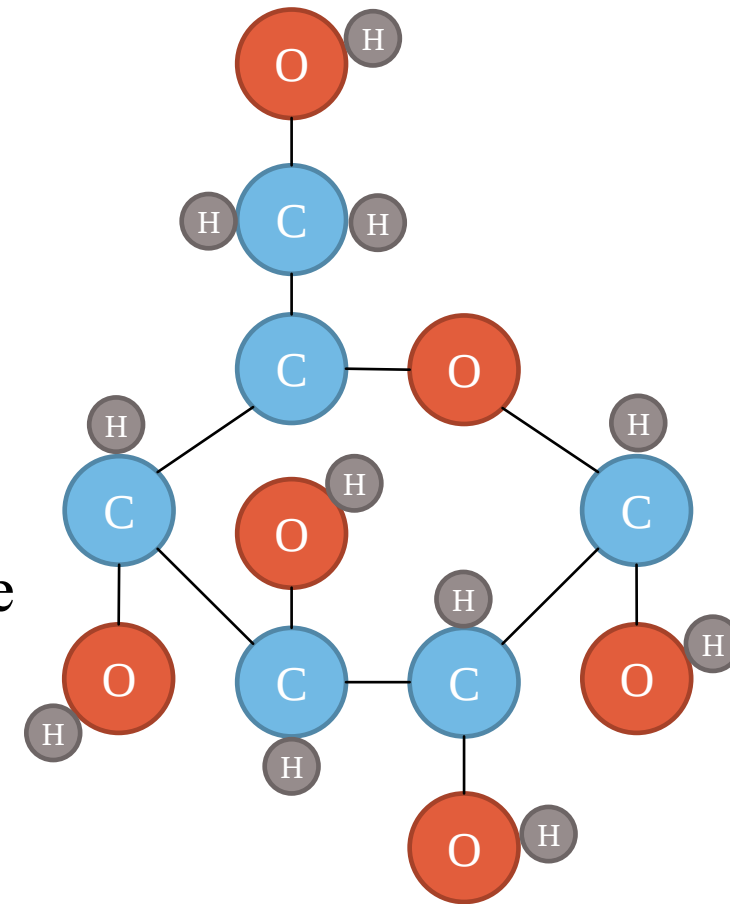
- Hoedemaker et al., 2004
- Liu et al., 2009
- Bors et al., 2013
- Ostergaard et al., 2020
- Capel et al., 2021



Co powoduje ketozę ?

Znaczenie Glukozy

- Glukoza → Laktoza
- Laktoza decyduje o objętości mleka
- Na każdy 1 kg wyprodukowanego mleka potrzeba około 72 g glukozy¹
- 90% glukozy wytwarzanej przez wątrobę jest wykorzystywane przez gruczoł mlekowy we wczesnej laktacji²
- Zwierzęta nie mogą syntetyzować glukozy z kwasów tłuszczowych³

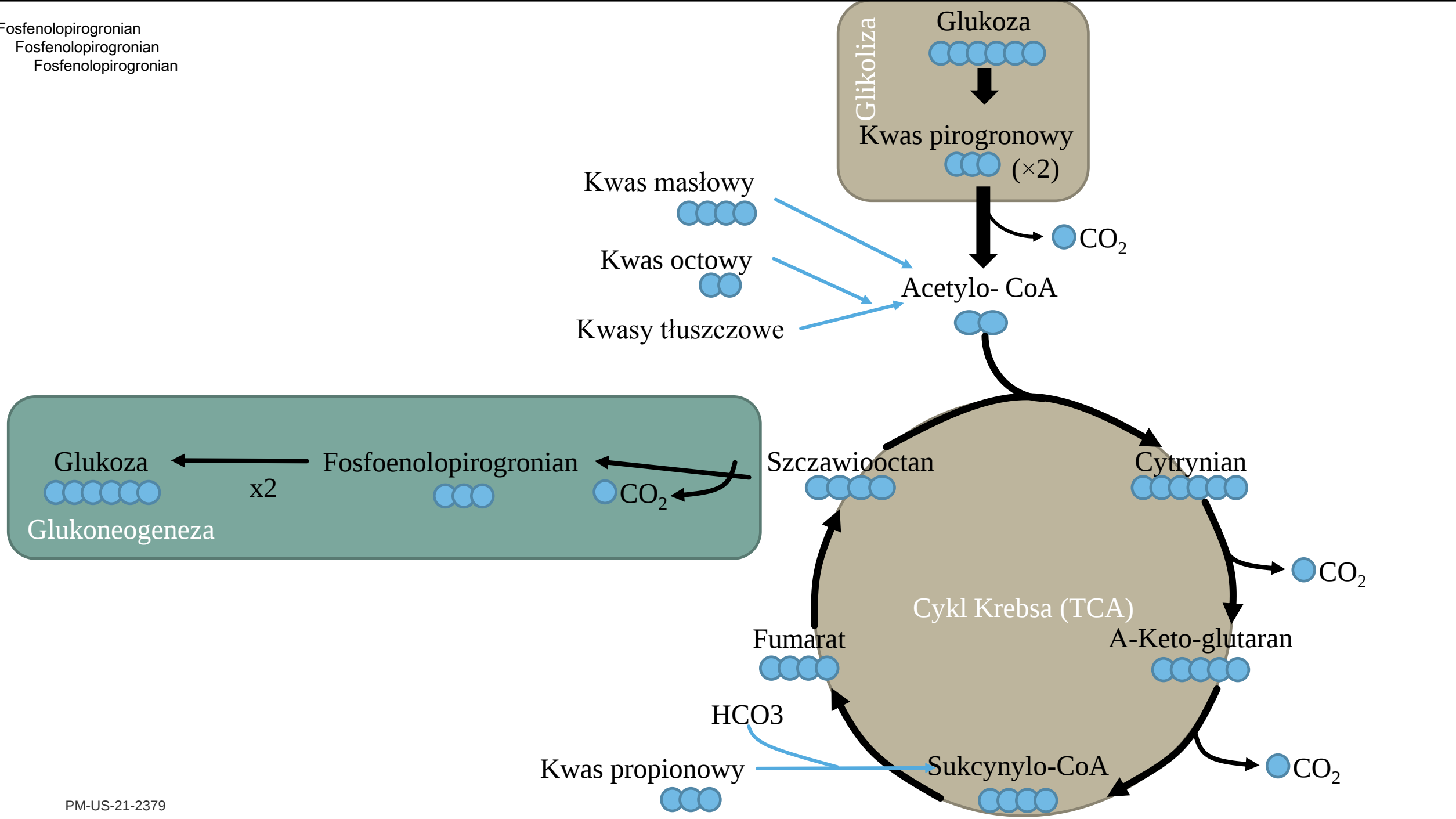


¹Kronfeld, D.S. 1982. "Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency, and spontaneous ketosis in dairy cows." J. Dairy Sci. 65.11: 2204-2212.

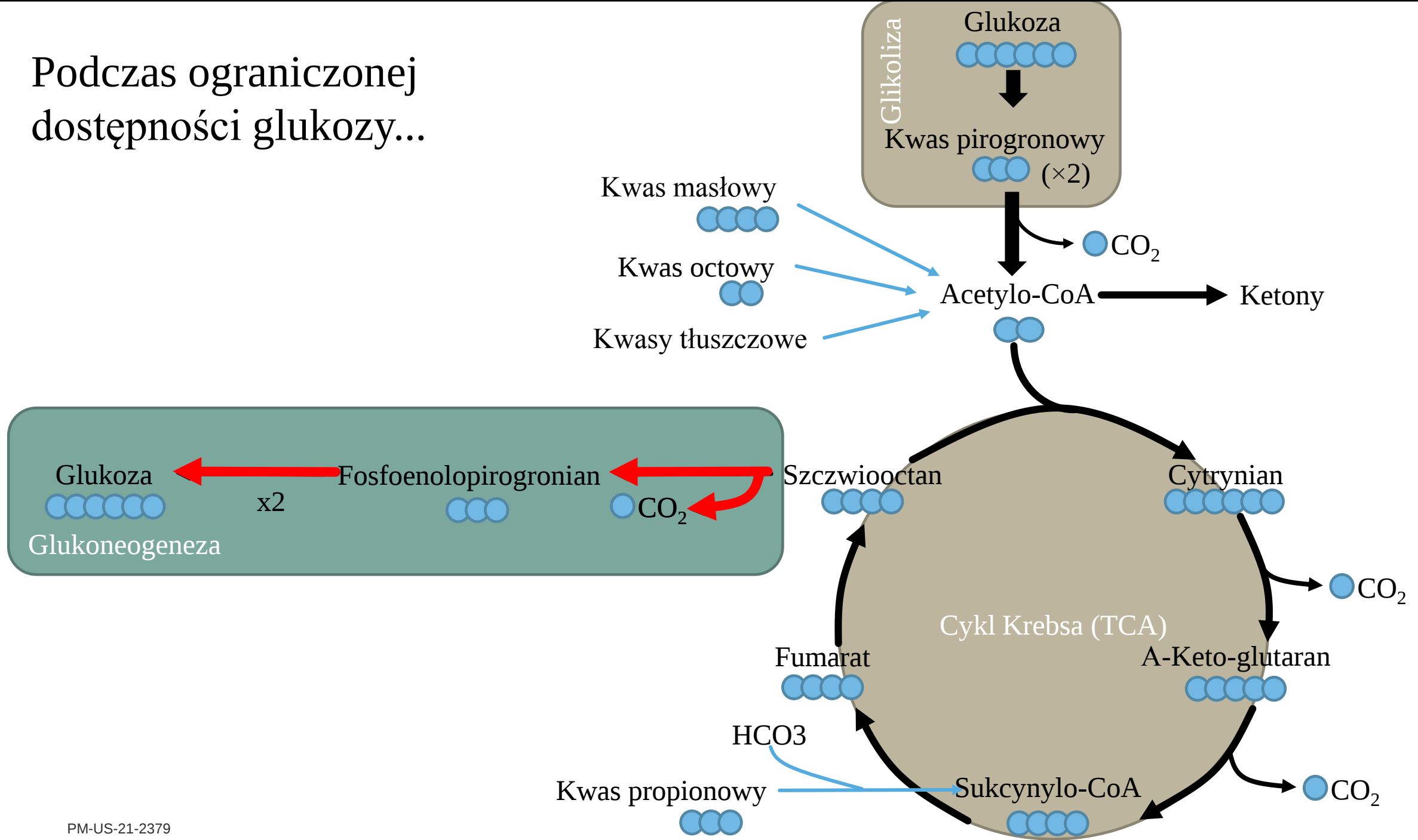
²Bell, A.W. 1995. "Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation." J. Anim. Sci. 73.9: 2804-2819.

³Berg, J.M. et al. 2007. "Fatty Acid Metabolism" Biochemistry 6th Edition. 22: 634.

Fosfenolopirogronian
Fosfenolopirogronian
Fosfenolopirogronian



Podczas ograniczonej
dostępności glukozy...



Hiperketonemia

- Ketogeneza jest skoordynowanym połączeniem metabolizmu węglowodanów i lipidów
- Wysoce konserwatywna wśród prawie wszystkich ssaków
- Odwieczna strategia, którą nawet najprostsze organizmy (np. mikroorganizmy) wykorzystują podczas niedoboru energii
- Miliony ludzi są na diecie niskowęglowodanowej/ketogenicznej
- Twierdzenie, że hiperketonemia jest chorobą jest podobne do przypisywania hiperglikemii jako patologicznego pochodzenia cukrzycy

THE VETERINARY RECORD

Founded by William Hunting, F.R.C.V.S., in 1888

Volume 78

SATURDAY, FEBRUARY 5th, 1966

7 Mansfield Street,
London, W.1.
Museum 6541

No. 6

Price: 2s. 6d.

Bovine Ketosis

BY

H. A. KREBS

Medical Research Council Unit for Research in Cell
Metabolism, Department of Biochemistry, University
of Oxford, South Parks Road, Oxford

SUMMARY.—The severer forms of ketosis which occur in diabetes mellitus and in the lactating cow are always associated with increased rates of gluconeogenesis. Evidence is discussed which indicates that the high rates of gluconeogenesis in the liver are the direct cause of the high rates of ketone body formation. It follows that the parenteral administration of large doses of glucose is the rational therapy of bovine ketosis because this relieves the need for high rates of gluconeogenesis. The dose must be related to the glucose requirements of milk secretion.

stasis." That animal tissues can oxidise ketone bodies has long been known qualitatively (Snapper & Grünbaum, 1927a, b, 1928; Mirsky & Broh-Kahn, 1937; Wick & Drury, 1941), but the extent to which ketone bodies can be utilised as fuel has become known only recently. Heart muscle, for example, can use acetoacetate preferentially even when glucose and insulin and other substrates are available (Williamson & Krebs, 1961). The living sheep can

Krebs, H.A. 1966. "Bovine ketosis." Vet. Rec. 78:187-92.

Otto Warburg

- Pierwszy rozpoznał unikalny metabolizm komórek nowotworowych¹ (1927)
 - Wielcy konsumenci glukozy
 - Przejście z fosforylacji oksydacyjnej → glikoliza
 - Glikoliza tlenowa
- **Zaobserwował również, że aktywowane limfocyty stają się wysoce glikolityczne² (1958)**
- Był mentorem dla Hansa Krebsa
- Przyjaźnił się rodzinnie z Albertem Einsteinem
- Pół-żydowski Niemiec podczas II wojny światowej
 - Pozwolono mu kontynuować badania, ale nie mógł uczyć
 - Zaproponowano mu wyjazd do USA, ale odmówił
 - Przeniósł laboratorium na obrzeża Berlina, aby uniknąć ataków lotniczych

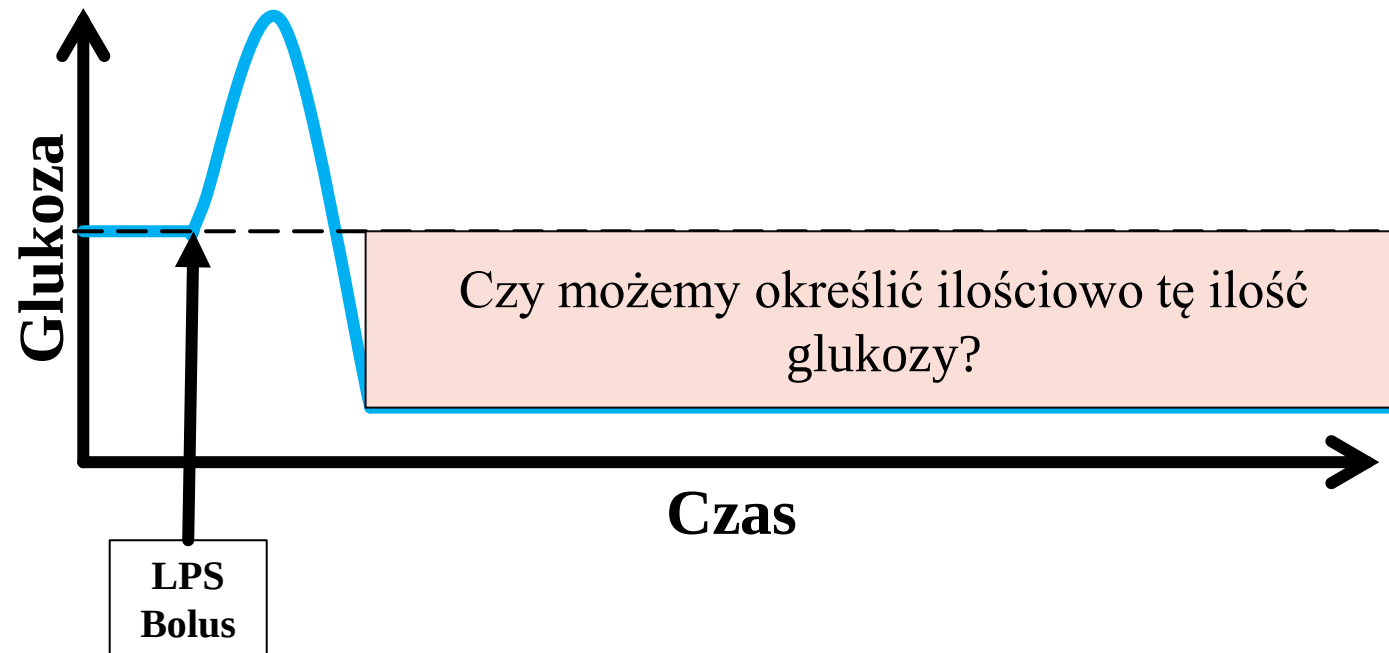


¹Warburg, O. et al. 1927. "The metabolism of tumors in the body." J. of Gen. Phys. 8.6: 519–530.

²Warburg, O. et al. 1958. "Metabolism of white blood cells." J. Chem. Sci. 13.B: 515-516.

Zapotrzebowanie Energetyczne w czasie Infekcji

- Po aktywacji komórki odpornościowe potrzebują dużych ilości glukozy
- Często u chorych zwierząt dochodzi do hipoglikemii



Kvidera, S.K. et al. 2017. "Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows." J. Dairy Sci. 100.3: 2360–2374.

Równoważność Energetyczna jako Paliwo dla Odpowiedzi Immunologicznej

- 1,092 g w 12 godzin¹
- 2,184 g glukozy (~4.8 funtów) w 24 godziny
- = **8.7 Mcal dziennie**
 - 4 kcal/g glukozy
- = **30 kg (~65 funtów) mleka dziennie**
 - 72 g glukozy → 1 kg mleka²



¹Kvidera, S.K. et al. 2017. "Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows." J. Dairy Sci. 100.3: 2360–2374.

²Kronfeld, D.S. 1982. "Major metabolic determinants of milk volume, mammary efficiency, and spontaneous ketosis in dairy cows." J. Dairy Sci. 65.11: 2204-2212.

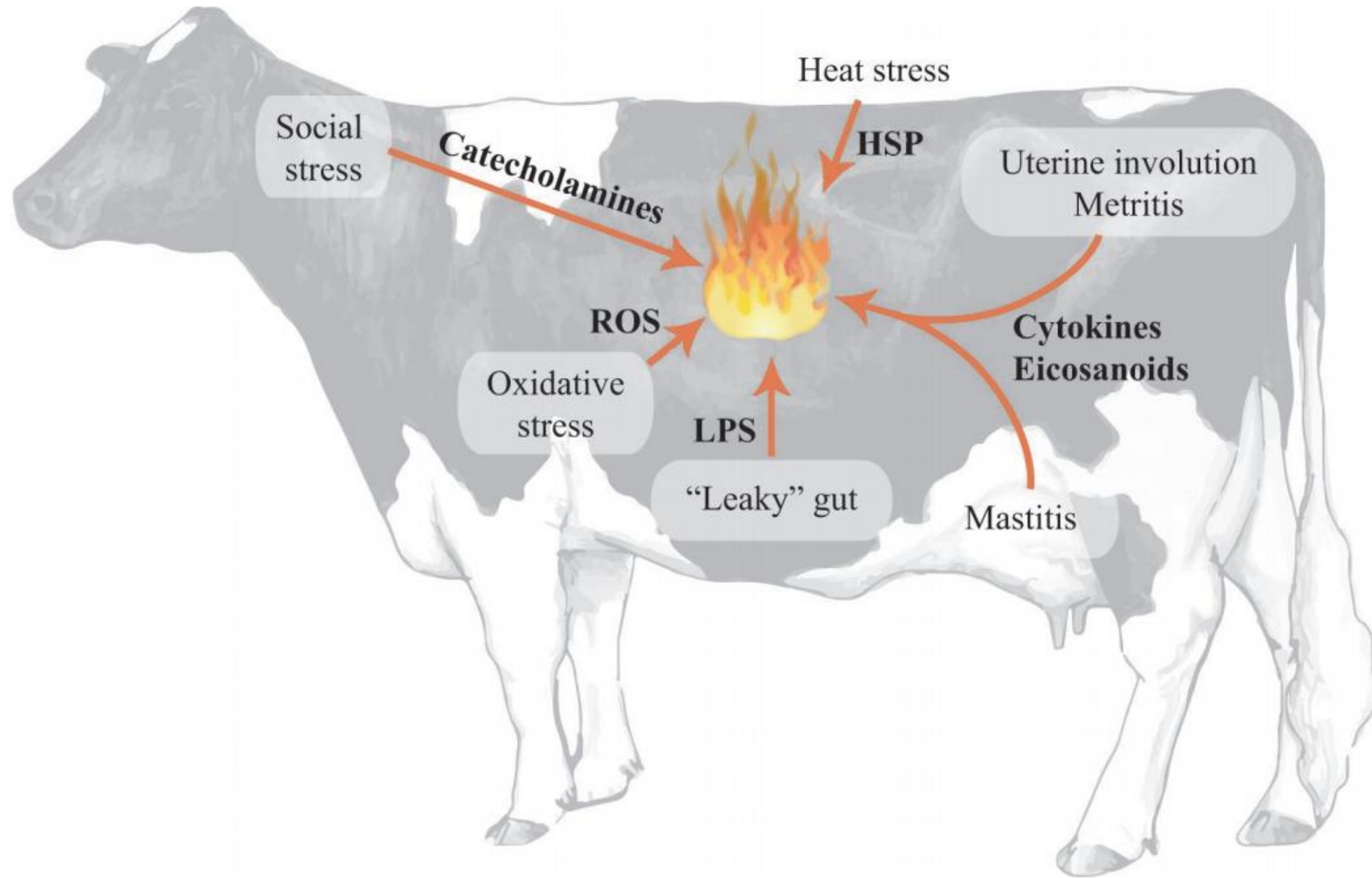
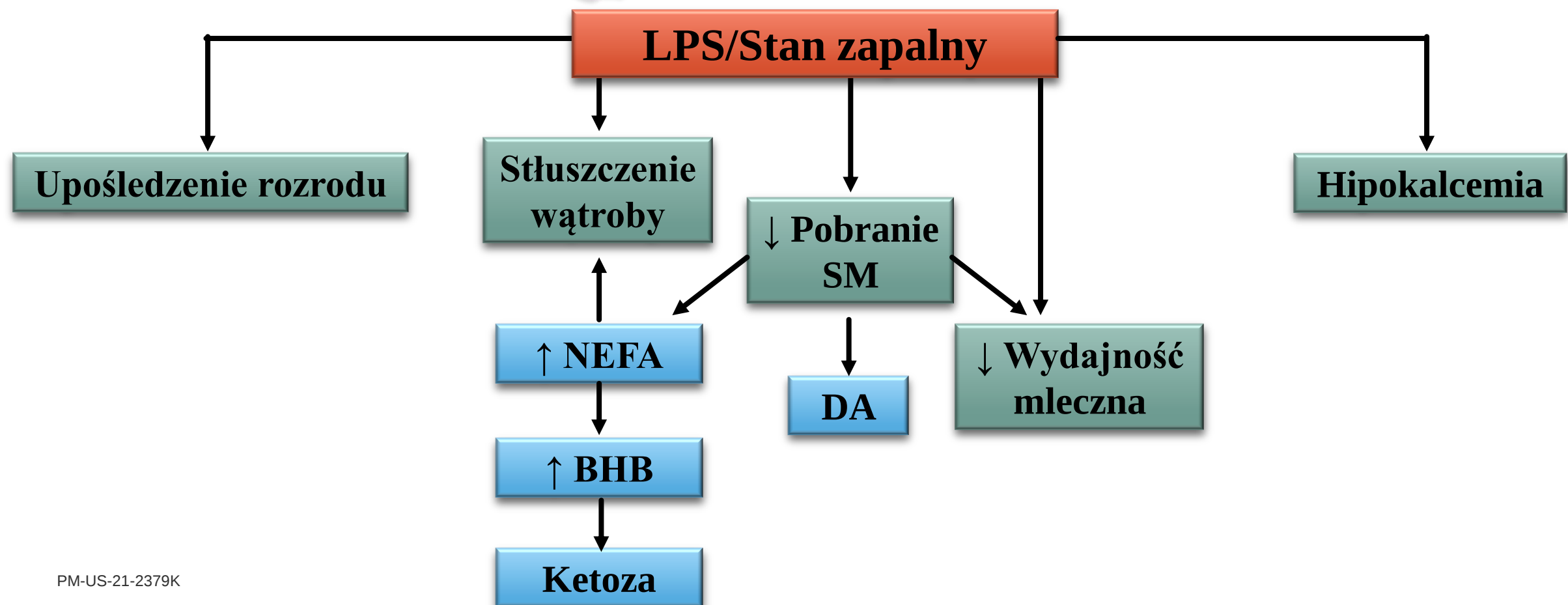
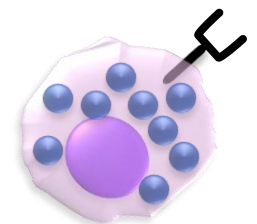
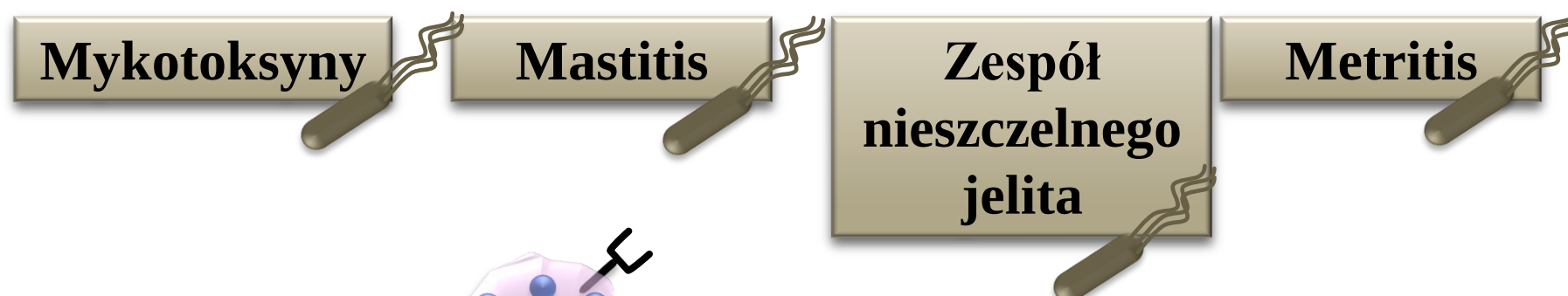
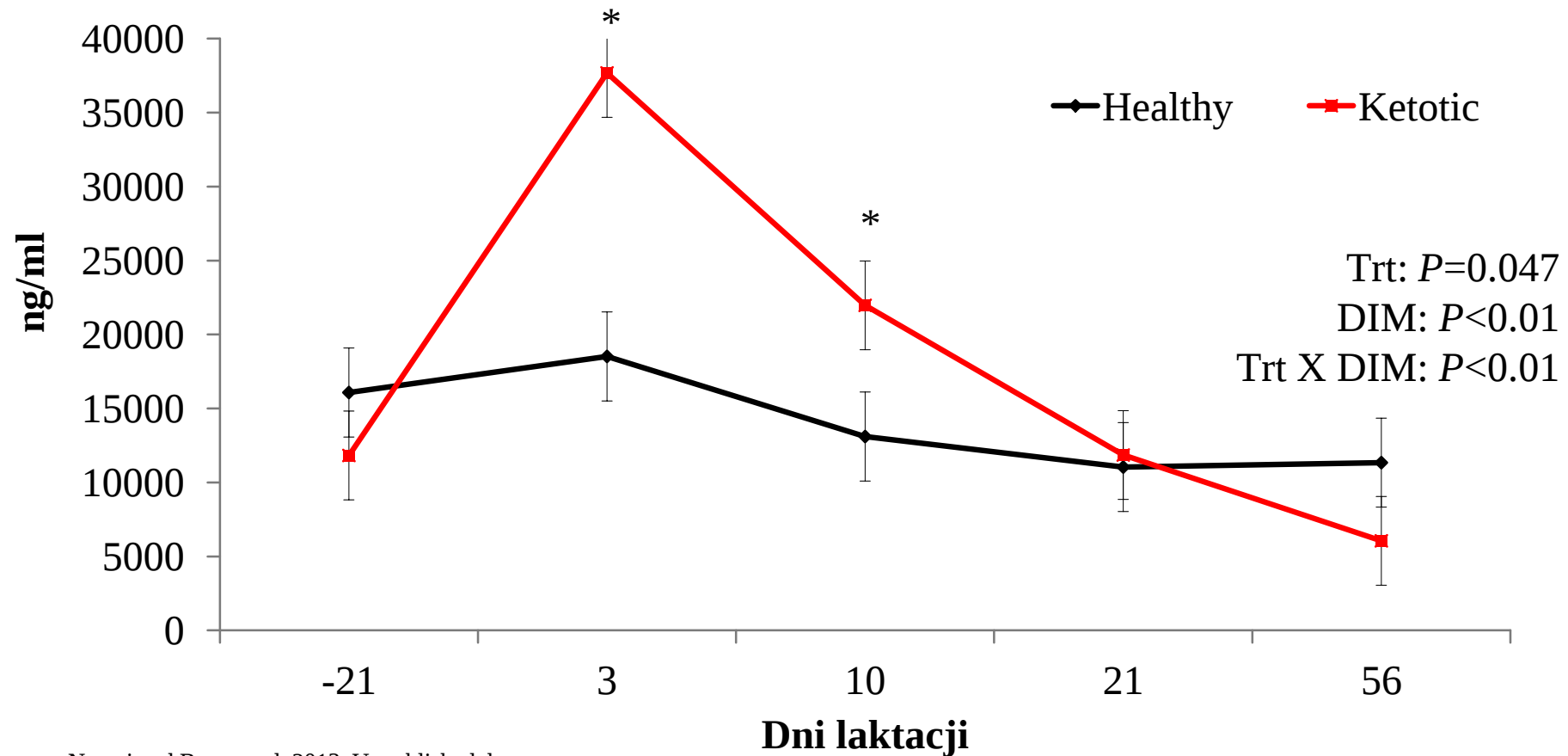


Figure from Bradford, B.J. et al. 2015. "Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame." J. Dairy Sci. 98: 6631-6650.

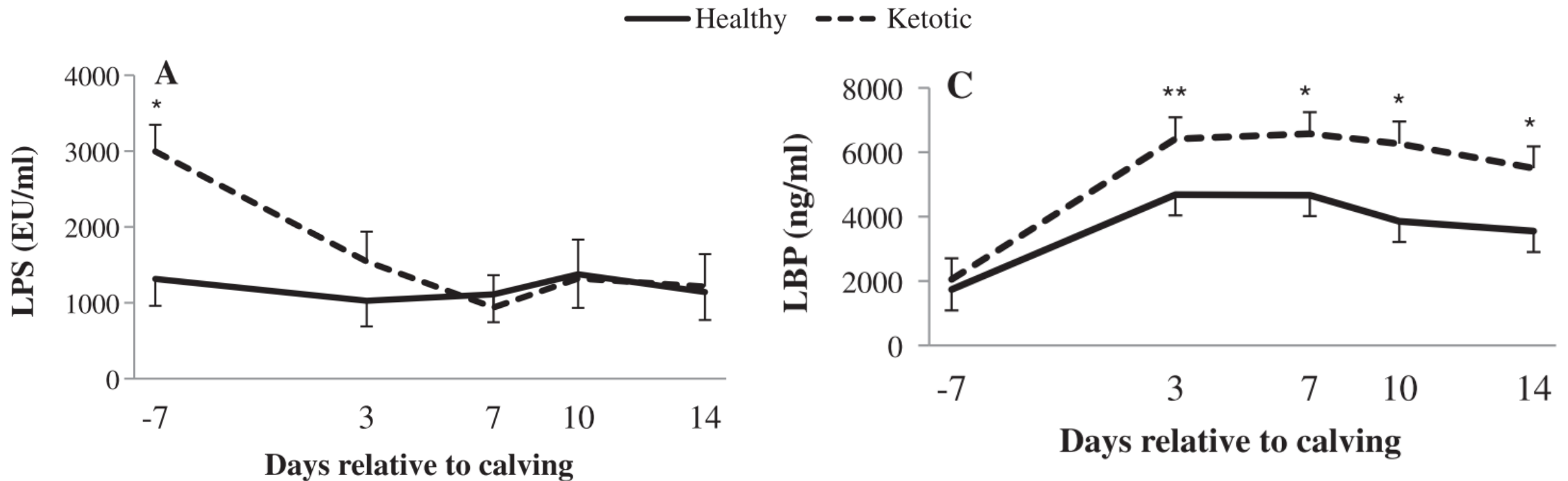


Zwiększony stan zapalny u krów ketotycznych

Krowy zdrowe vs. ketotyczne w okresie przejściowym
Białko wiążące lipopolisacharyd (LBP)



Zwiększony stan zapalny u krów ketotycznych



Abuajamieh, M. et al. 2016. "Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows." Res. Vet. Sci. 109: 81–85.

Zwiększony Stan Zapalny u Krów Ketotycznych

- “Wystąpienie subklinicznej ketozy było poprzedzone stanem preeklampsji w okresie zasuszenia”
 - Stres oksydacyjny
 - Wysoki poziom cytokin prozapalnych i azotanów
 - Obniżona funkcja nerek
 - Uszkodzenie wątroby
 - Obniżone stężenie składników mineralnych we krwi
 - Aktywacja układu odpornościowego



J. Dairy Sci. 102:9241–9258

<https://doi.org/10.3168/jds.2019-16497>

© American Dairy Science Association®, 2019.

The role of altered immune function during the dry period in promoting the development of subclinical ketosis in early lactation

M. Mezzetti,¹ A. Minuti,¹ F. Piccioli-Cappelli,¹ M. Amadori,² M. Bionaz,³ and E. Trevisi^{1*}

¹Department of Animal Sciences, Food and Nutrition, Faculty of Agriculture, Food and Environmental Science, Università Cattolica del Sacro Cuore, 29122 Piacenza, Italy

²Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Laboratory of Cellular Immunology, 25124 Brescia, Italy

³Department of Animal and Rangeland Sciences, Oregon State University, Corvallis 97331

Preeklampsja - stan przedrzucawkowy jest ciężkim wieloukładowym zaburzeniem ciąży spowodowanym nieprawidłowym przepływem krwi w łożysku, co powoduje nadciśnienie u kobiety ciężarnej oraz niedotlenienie płodu.

Mezzetti, M. et al. 2019. “The role of altered immune function during the dry period in promoting the development of subclinical ketosis in early lactation.” J. Dairy Sci. 102: 9241–9258.

Ketoza: Kiedy (lub czy) interweniować?

Olimpijka

- Dużo ketonów
- Prawidłowe odżywianie
- Świetne dojenie
- Świetny wygląd
- Brak gorączki



Zostawić w spokoju!

Dama w opresji

- Dużo ketonów
- Brak apetytu
- Słabe dojenie
- Letarg
- Gorączka



Leczyć. Ale zdać sobie sprawę, że danie jej więcej energii prawdopodobnie nie rozwiąże podstawowego problemu. Gdzieś, aktywacja immunologiczna hamuje apetyt

Docelowe Strategie Łagodzenia Skutków

Odpowiedzialność Hodowcy

- Zapobieganie infekcji – utrzymanie czystości środowiska
- Minimalizacja stresu – ograniczanie dostępu do paszy, odsadzenie, transport, przepełnienie, niesmaczna pasza, przenoszenie krów do boksów, itp.

Odpowiedzialność Żywieniowca i Hodowcy

- Zapobiegać kwasicy żwacza
- Maksymalizować trawienie przed jelitem grubym

Odpowiedzialność Żywieniowca

- Zapewnienie odpowiedniej ilości energii i składników odżywczych
- Stosowanie dodatków paszowych, które mają pozytywny wpływ na zdrowie jelit
- Poznaj strategie immunomodulacyjne

Podsumowanie i Wnioski

- Stan zapalny jest kosztowny energetycznie.
 - Zapalenie kradnie zasoby energetyczne równoczesnym infekcjom lub produkcji.
 - Koszt ten może wynosić do 1 kg glukozy (4 Mcal) w okresie 12 godzin.
 - Zapobieganie stanom zapalnym oszczędza pieniądze.
- Ketoza jest definiowana przez wysoki poziom krążących ciał ketonowych.
 - Ketoza jest wynikiem deficytu glukozy.
 - Jeśli używamy ciał ketonowych jako wskaźnika (sygnału), to to co powoduje wysoki poziom ciał ketonowych musi być dokładnie zbadane przez hodowcę, żywieniowca i weterynarza.
- Glukoza jest niezwykle ważną cząsteczką u krowy w laktacji.
 - Wspieranie jej potrzeb w zakresie glukozy pomoże jej być zdrową i wydajną krową.