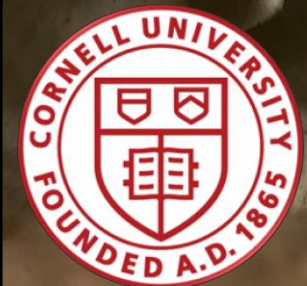


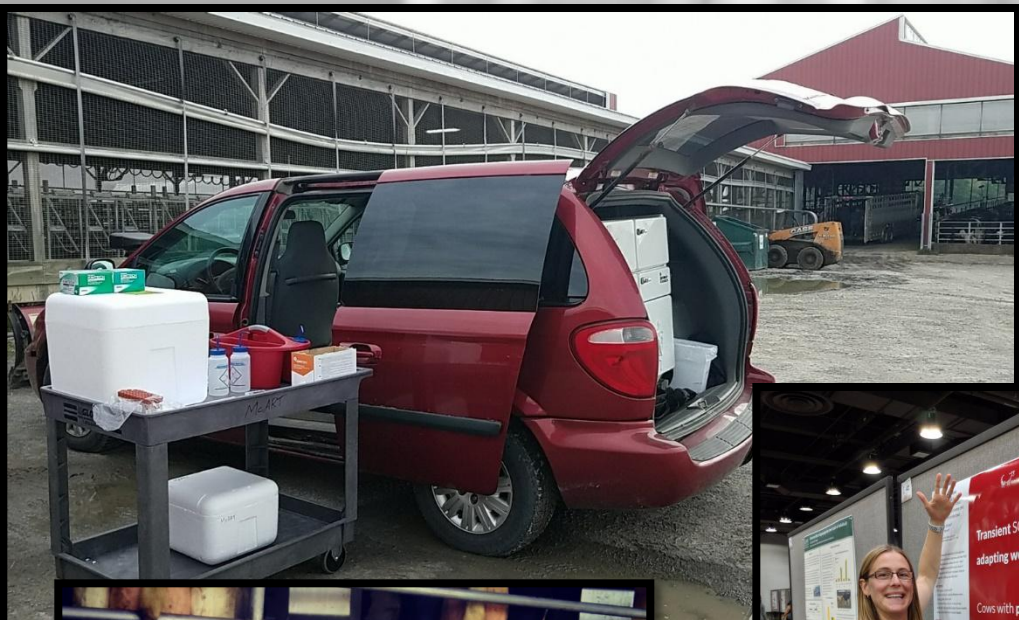


W jaki sposób najlepiej diagnozować i leczyć krowę z ketozą?

**Jessica A. A. McArt, DVM, PhD,
DABVP (Dairy Practice)**

Population Medicine & Diagnostic Sciences
College of Veterinary Medicine
Cornell University
Ithaca NY 14853







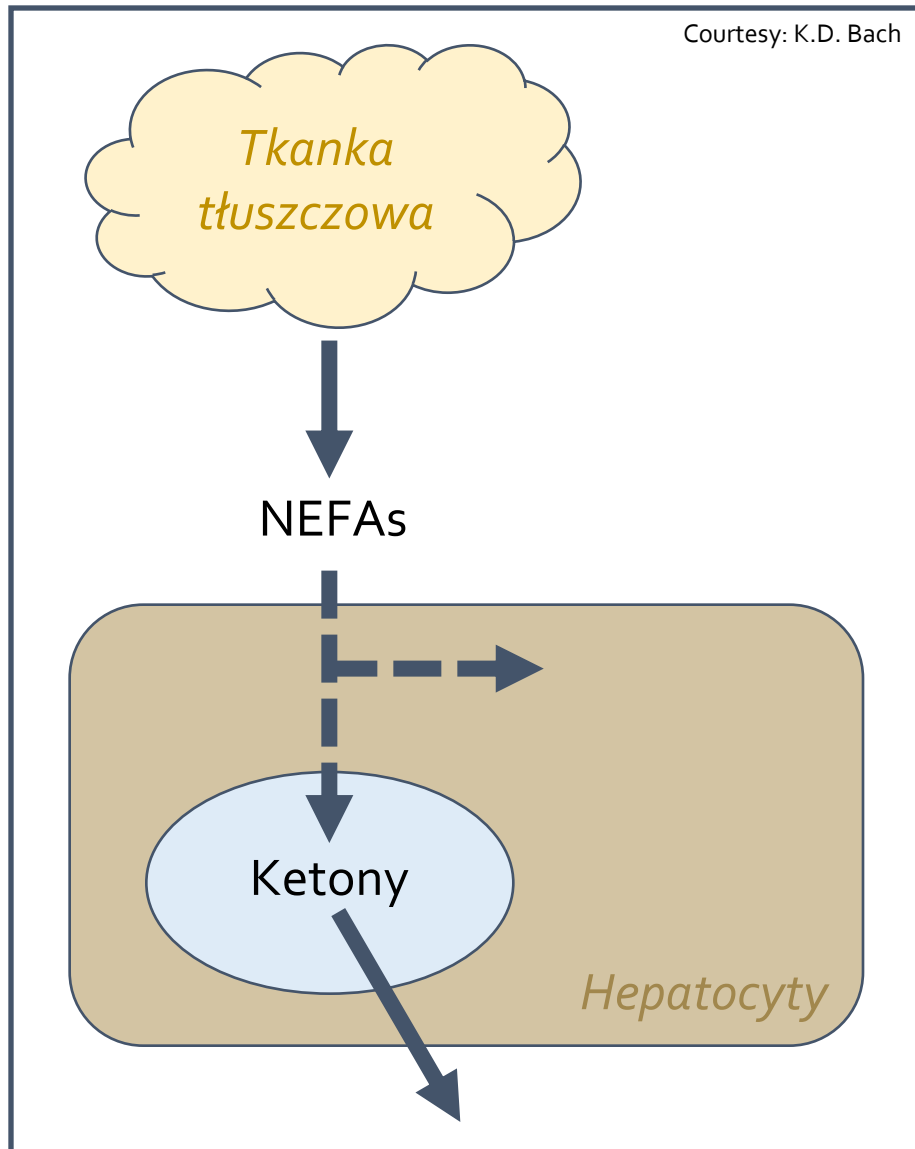
Plan

- Metody diagnozowania ketozy
- Dienne zmiany w poziomie β -hydroksymaślanu
- Powiązanie ze zdrowiem i produkcją
- Kiedy zintensyfikować testowanie
- Leczenie hiperketonemii



Diagnoza ketozy

Normalna adaptacja do zapotrzebowania na energię

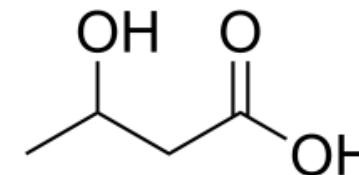
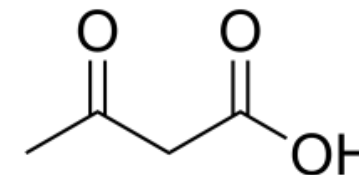
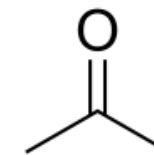


Metabolity związane z energią:

- Niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (NEFA)
- Ciała ketonowe
 - Aceton
 - Acetooctan
 - β -hydroksymaślan (BHB)

Monitoring ketozy

- Ketoza to podwyższenie poziomu ciał ketonowych
- Objawy kliniczne:
 - Spadek apetytu
 - Utrata masy ciała
 - Zmniejszenie produkcji mleka
- Nadmierne podwyższenie poziomu ciał ketonowych bez objawów klinicznych:
 - >80% przypadków



→ *ważne są rutynowe badania !*

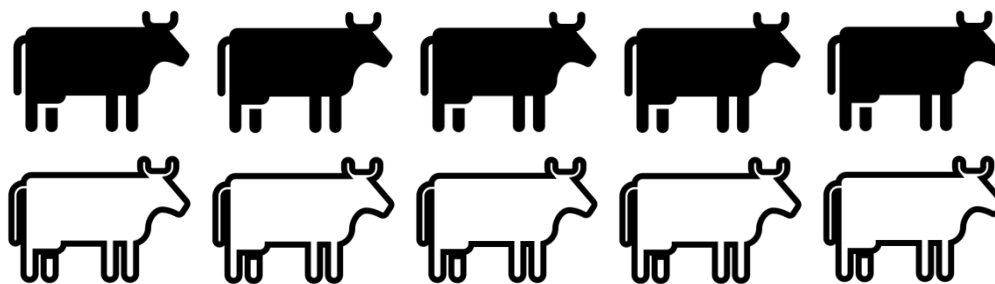
Historyczna diagnoza ketozy

Słodki zapach oddechu

- Aceton
- Inne związki lotne
- Nie każdy może go wyczuć !



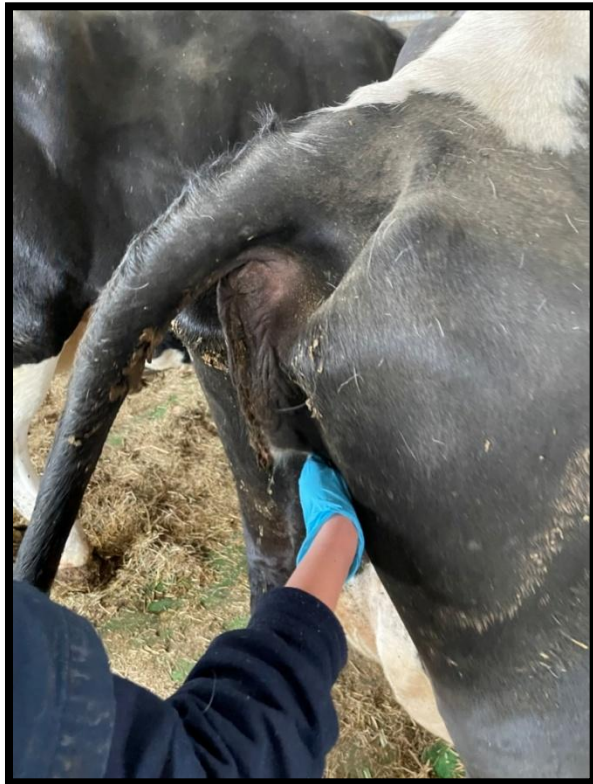
Ten test na ketozę jest czuły tylko w~ 50%



Jak powinniśmy testować obecność ciał ketonowych ?

Można pobrać próbki trzech płynów:

Mocz



Mleko

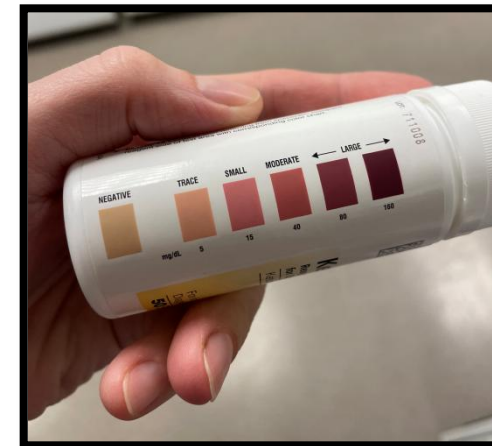


Krew



Badanie ciał ketonowych w moczu

- Test paskowy
 - Test na obecność kwasu acetylooctowego
 - Przyzwoita dokładność
 - W porównaniu z BHB we krwi ≥ 1.4 mmol/L (Oetzel, 2004, VCNA)
 - $\geq$ śladowe ilości = 90% czułość, 80% specyficzność
 - $\geq$ mało = 80% czułość, 95% specyficzność
 - $\geq$ średnio = 60% czułość, 99% specyficzność
- Około 50% krów można nakłonić do oddania moczu
- Trudne w przypadku daltonizmu
- ~US\$0.25 na pasek



Badanie ciał ketonowych w mleku – przy krowie

- Test paskowy lub proszkowy
 - Test na obecność BHB w mleku
 - Umiarkowana do słabej czułość, przyzwoita specyficzność
 - Niektóre krowy ketotyczne wyjdą jako nieketotyczne
 - Większość nieketotycznych krów wyjdzie jako nieketotyczne
- Łatwo pobrać próbkę
- Często używany niezgodnie z zaleceniami
 - Temperatura mleka
 - Ilość próbki
- Zakres ~US\$0.60 do \$2.00 za test



Badanie ciał ketonowych w mleku – próbki z oceny

- Proporcjonalne próbki mleka
- Spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR)
- Szacowane składniki mleka: BHB i aceton



Image: K. D. Bach

Badanie ciał ketonowych w krwi

- Złoty standard = laboratoryjne oznaczanie BHB we krwi
 - Surowica, osocze pobrane na EDTA lub heparynę
 - Drogie, opóźnienie w uzyskaniu wyniku
- Ręczne mierniki BHB
 - 1.5 μ l krwi pełnej (lub surowicy/osocza)
 - Doskonała czułość i specyficzność
- Wynik ilościowy
- ~US\$1.00 do \$3.00 na test



Przyrządy do pomiaru ciał ketonowych we krwi – jak są dokładne ?

	1.2 mmol/L		3.0 mmol/L	
Miernik	Se (%)	Sp (%)	Se (%)	Sp (%)
Precision Xtra ^{1,2}	96.0%	97.0%	100.0%	91.6.0%
BHB Check ³	91.0%	93.0%	92.0%	100.0%
CentriVet ⁴	94.7	93.8	100.0	100.0
Nova Vet ²	94.9	91.8	100.0	100.0

- Dobra powtarzalność wszystkich przyrządów
- Pewne odchylenia od złotego standardu (1 SD = +/- 0.3 mmol/L)

Wskazówki dotyczące korzystania z miernika elektronicznego w gospodarstwie

- *Traktuj swój miernik ORAZ paski z szacunkiem!*
- Przeczytaj instrukcję
- Utrzymuj mierniki i paski w cieple
- Rutynowo kalibruj i/lub sprawdzaj jakość

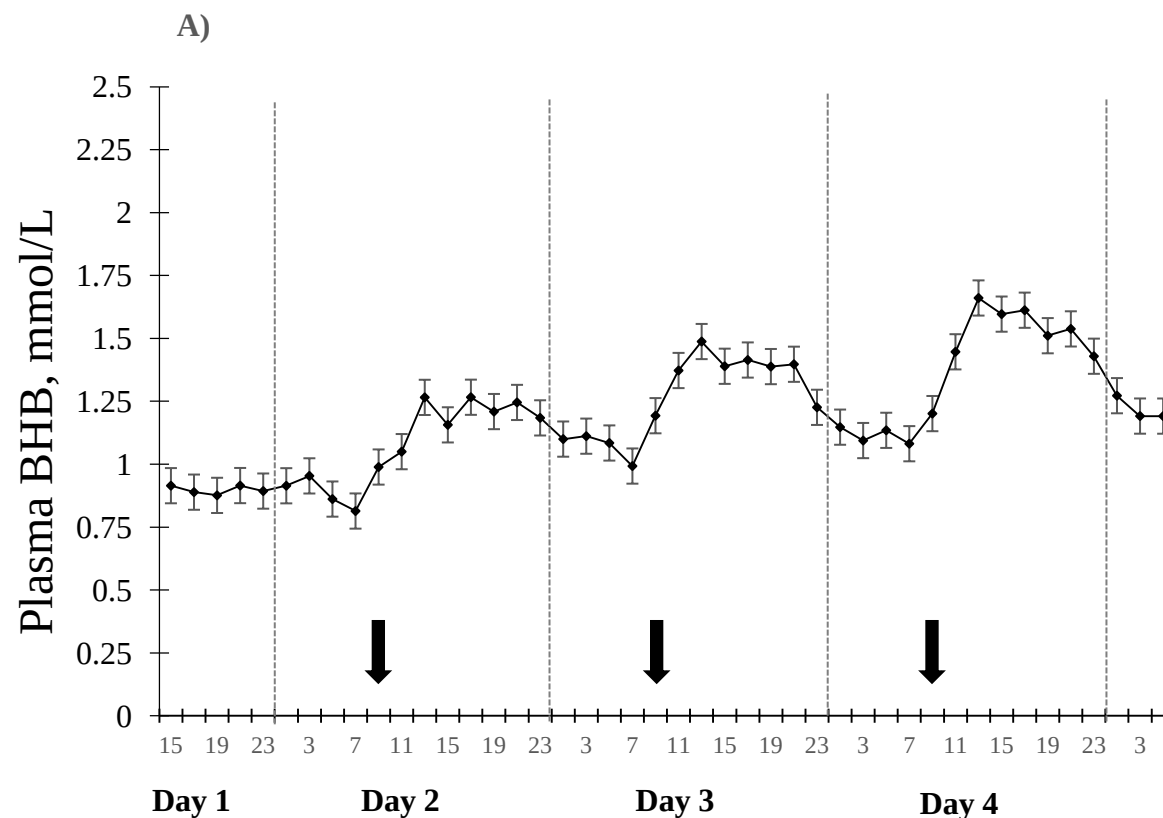


Dodatkowe informacje na temat badania krwi:

- Powszechnie stosowane progi:
 - Hiperketonemia ≥ 1.2 mmol/L
 - Ostra hiperketonemia ≥ 3.0 mmol/L
- Lokalizacja pobierania próbek
 - Żyła ogonowa = żyła szyjna
 - Żyła mleczna ~ 0.3 mmol/L niższe
 - Nakłucie ucha/sromu
- Ważny jest czas pobrania próbki!!



Rytm dobowy poziomu BHB we krwi:



BHB w osoczu u wieloródek krów holsztyńskich (n=28) między 3 a 14 dniem laktacji wyposażonych w cewniki szyjne (krew pobierana co dwie godziny przez 5 dni). Przerywane szare linie oznaczają 24 godziny, a strzałki wskazują czas karmienia.

Panel A) BHB w osoczu dla wszystkich krów; Czas $P < 0,001$. Panel B) BHB w osoczu według grupy HYK; Grupa $P < 0,001$, Czas $\times$ Grupa $P = 0,39$.

Courtesy of C. R. Seely



Kiedy zintensyfikować testowanie

Zastosowania testów hiperketonemii

- Identyfikacja poszczególnych krów z hiperketonemią
 - Test konkretnej krowy w celu podjęcia decyzji o leczeniu
- Identyfikacja stad z problemami hiperketonemii
 - Testy na poziomie stada pod kątem decyzji zarządczych

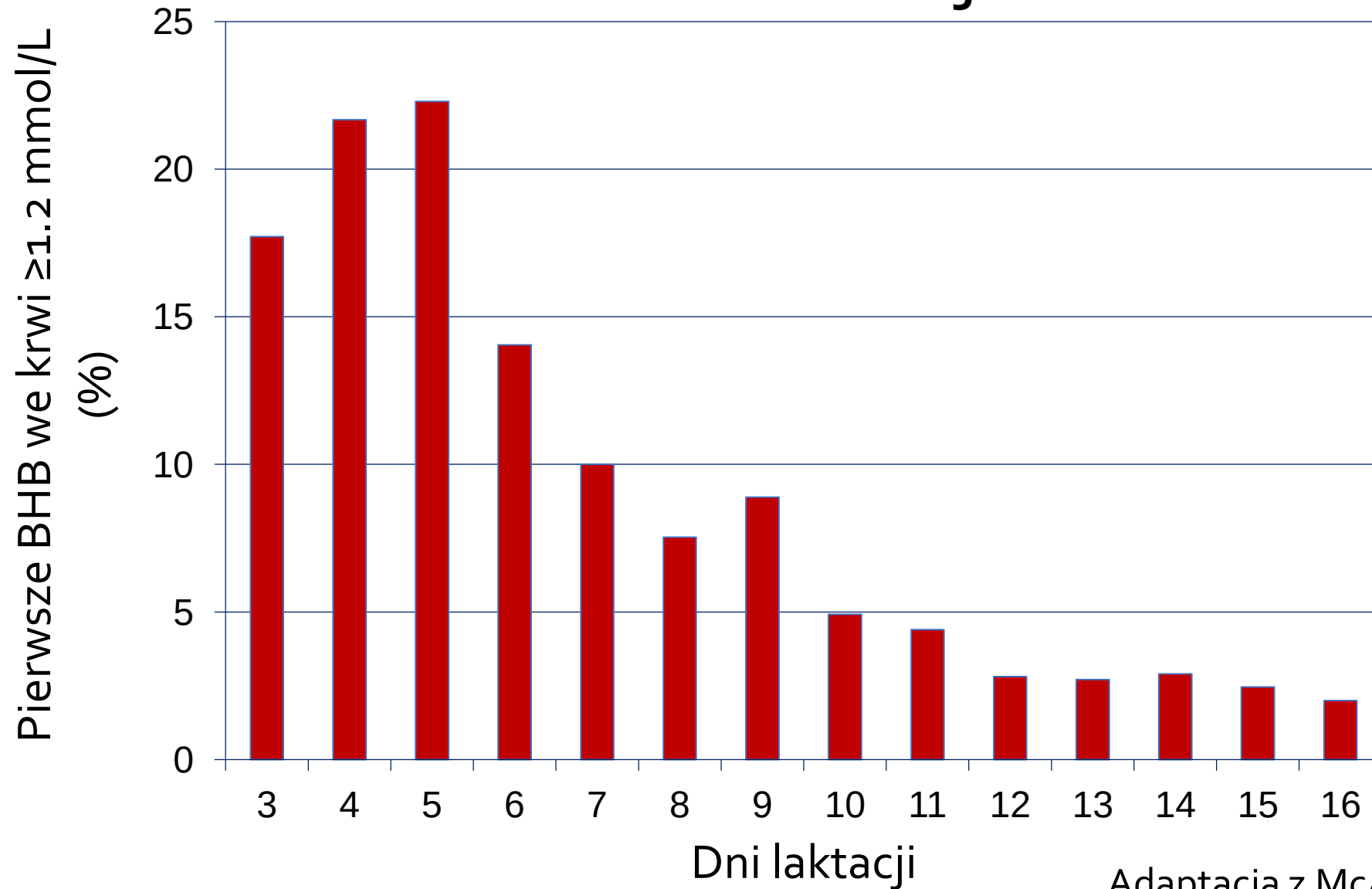


Indywidualne konsekwencje hiperketonemii dla zwierzęcia

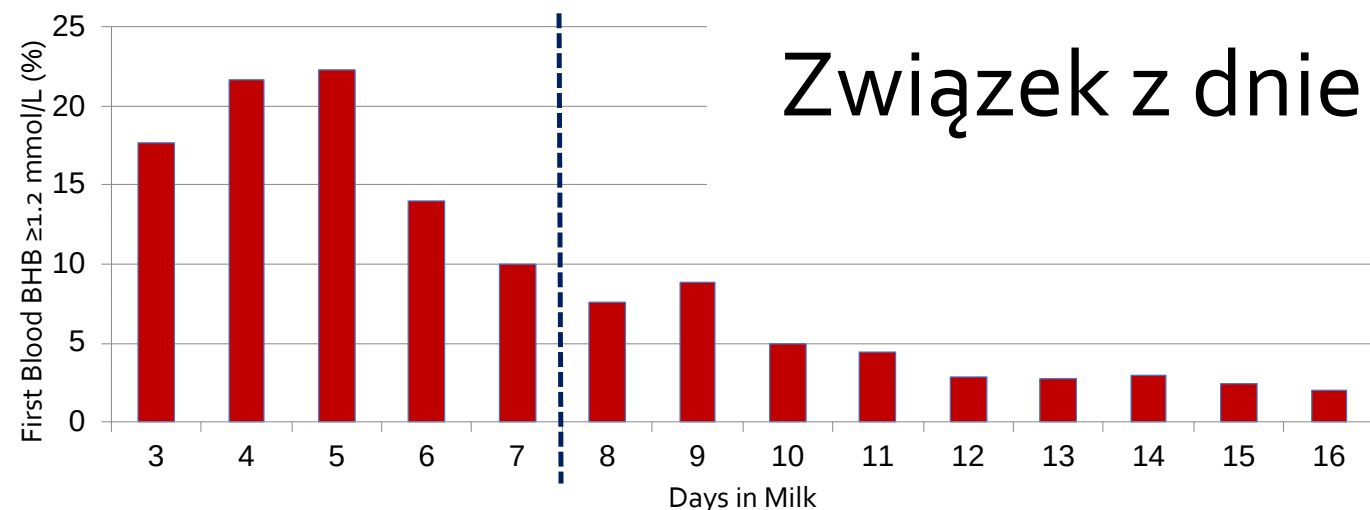
- Wyższe ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń zdrowotnych
 - Metritis (~3 razy)
 - Przemieszczenie trawieńca (~ 8 razy)
 - Brakowanie (~3.5 razy)
- Zmniejszona wydajność mleka we wczesnej laktacji
 - ~ 2 kg na krowę na dzień
- Gorszy rozród
 - ~30% niższe ryzyko 1. inseminacji



Występowanie (incidence) hiperketonemii w dniach laktacji



Adaptacja z McArt i in., 2012, *JDS*



Związek z dniem laktacji w jej początku

- **Różne ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń zdrowotnych**

- Krowy po raz pierwszy hiperketonemiczne od 3 do 7 dnia laktacji
>> 8 do 16 dnia laktacji
- Krowy po raz pierwszy hiperketonemiczne od 8 do 16 dnia laktacji
= krowy nieketotyczne

- **Różna wydajność mleka**

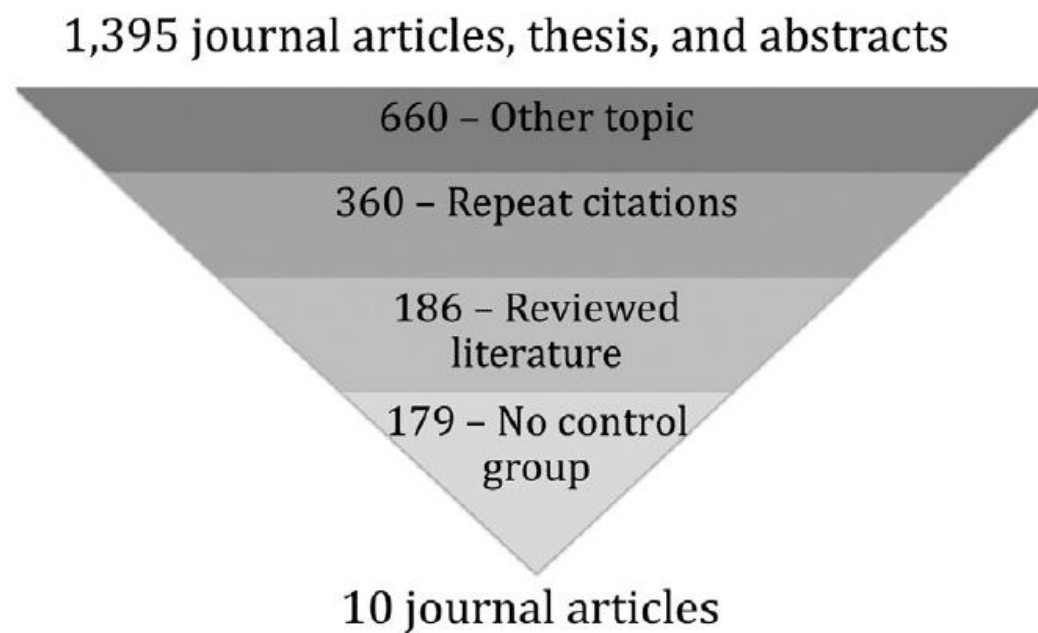
- Krowy po raz pierwszy hiperketonemiczne od 3 do 7 dnia laktacji >> 8 do 16 dnia laktacji
- Krowy po raz pierwszy hiperketonemiczne od 8 do 16 dnia laktacji = krowy nieketotyczne



Leczenie hiperketonemii

Leczenie hiperketonemii

Gordon i in., 2013, VCNA



- Historyczne stosowanie glukozy – brak prób terenowych oceniających samo zastosowanie
- Celowanie w zaburzenia metaboliczne będące u podstawy choroby

Leczenie hiperketonemii

- ↑ • Glikol propylenowy (PG)
 - 300 mL, do pyska raz dziennie przez 3 do 5 dni

- ↔ • Witamina B12

- ↔ • Glukoza
 - 250 do 500 g przy wysokim BHB

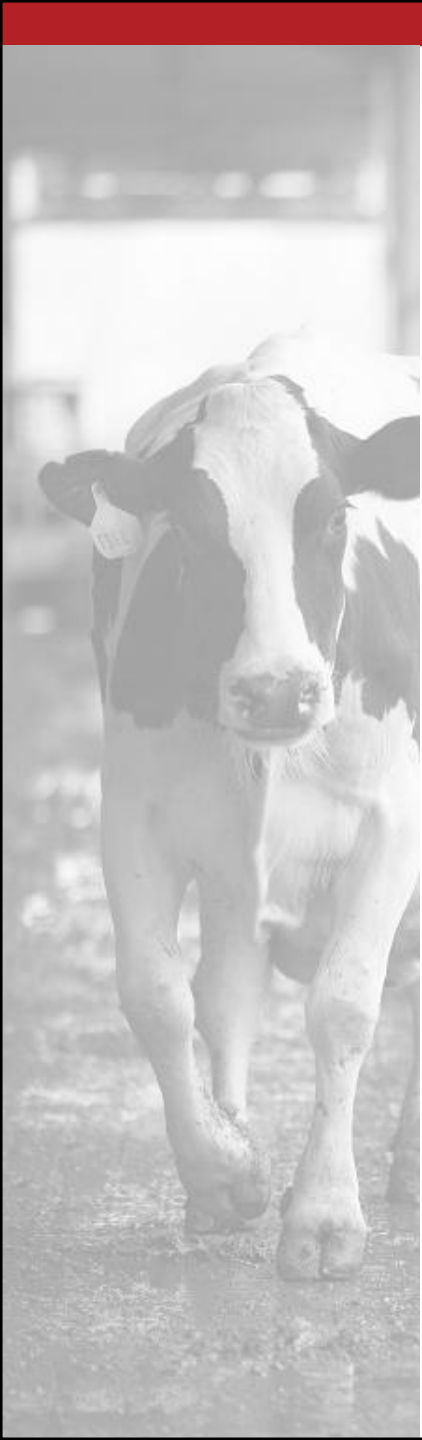
- ↓ • Glukokortykoidy
 - Brak skuteczności
 - Może być szkodliwy dla krów z wysokim BHB



Glikol propylenowy

- Płyn w 100% spożywczy
 - Brak możliwości peletowania w formę skoncentrowaną
- Aktualne badania nad innymi substancjami glukoneogennymi
 - Glucoboost®
 - Brak korzyści przy dodatku glicerolu
- Dwa tryby działania:
 - Zwiększona podaż propionianu = glukogeniczny
 - Zmniejszona wrażliwość na insulinę = zmniejszone zapotrzebowanie na glukozę przez tkanki obwodowe





Glikol propylenowy

- Badanie wielostadowe na 1717 krowach
 - Przydzielenie losowe do grup doświadczalnych
 - 300 mL PG per os krowom z BHB ≥ 1.2 mmol/L
- Przyspiesza ustąpienie ketozy
- Zwiększa wydajność mleka we wczesnej laktacji (~1,5 kg/krowę/dzień)
- Poprawia współczynnik zacielen po pierwszej inseminacji (~30%)
- Mniej przemieszczeń trawieńca (~40%)
- Mniej brakowań (~50%)

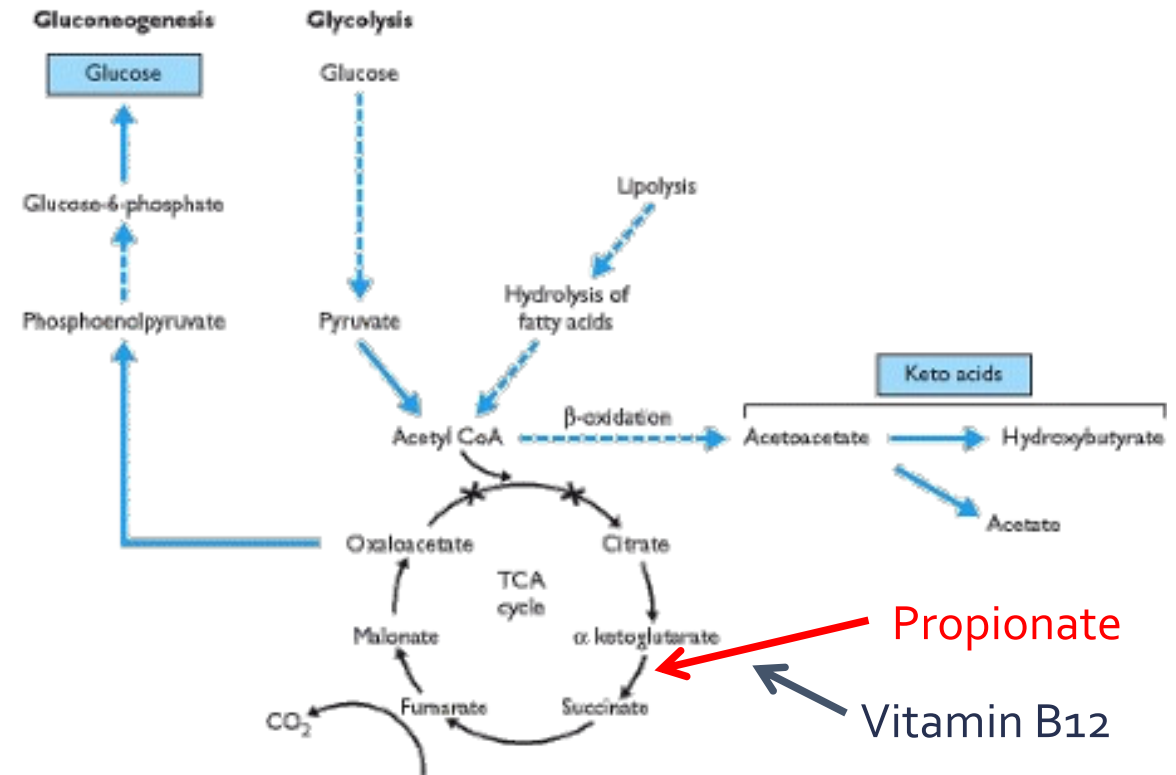
Glikol propylenowy

- Preferowane wlewy do pyska w porównaniu do mieszania z paszą
 - Wlewy mają większy wpływ na poziom insuliny niż żywienie TMRem lub podawanie top-dressing
 - Wchłania się szybciej po wlewie niż po zmieszaniu z dawką
- Niska smakowitość
 - Top-dressing ~500 g na d zmniejsza pobranie paszy po 1-2 dni
 - Podobny spadek obserwowany przy mieszaniu z dawką
 - Wlewać do pyska lub mieszać z komponentami zmieniającymi smak (melasa)



Witamina B₁₂

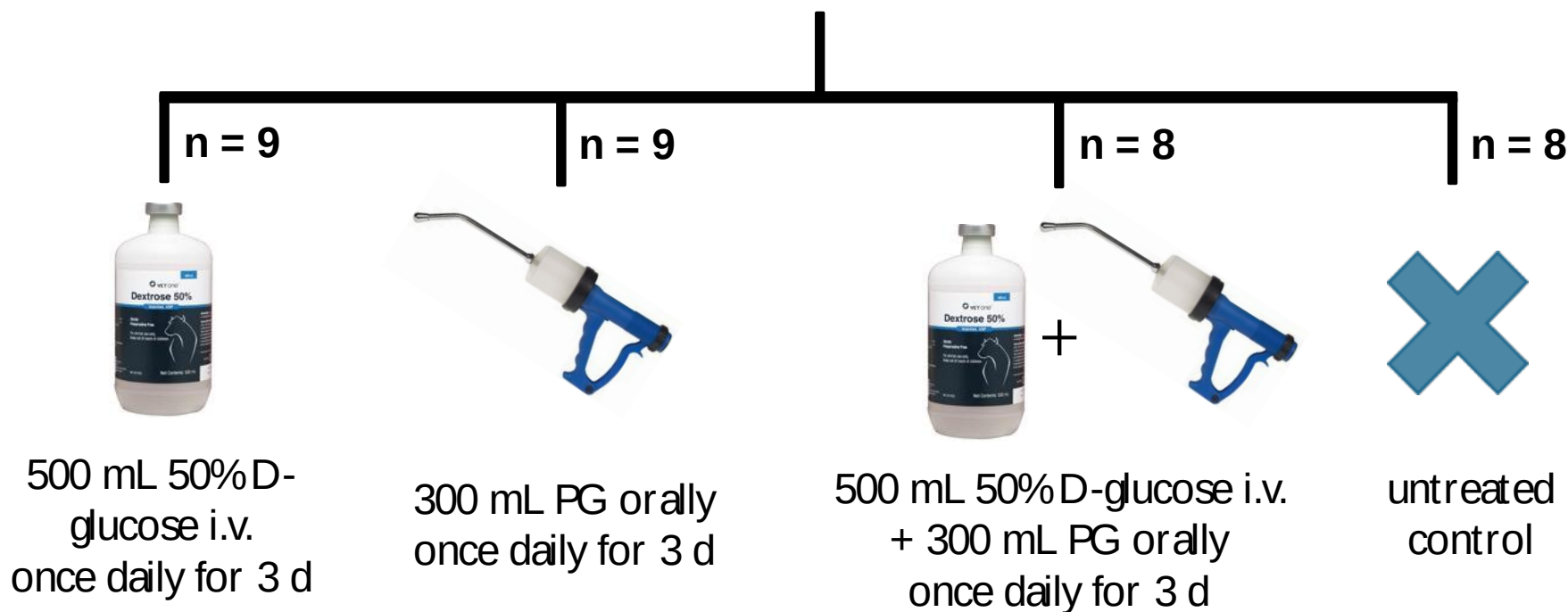
- Syntetyzowana w zwaczu
- Mutaza metylomalonylo-CoA
 - Konwertuje propionian do sukcyntylo-CoA
 - Zależna od witaminy B₁₂
- Niektóre dowody potwierdzające
 - 1 dawka 25 ml Catosalu
 - 0,05 mg B₁₂/ml
 - 100 mg butafosfanu/ml



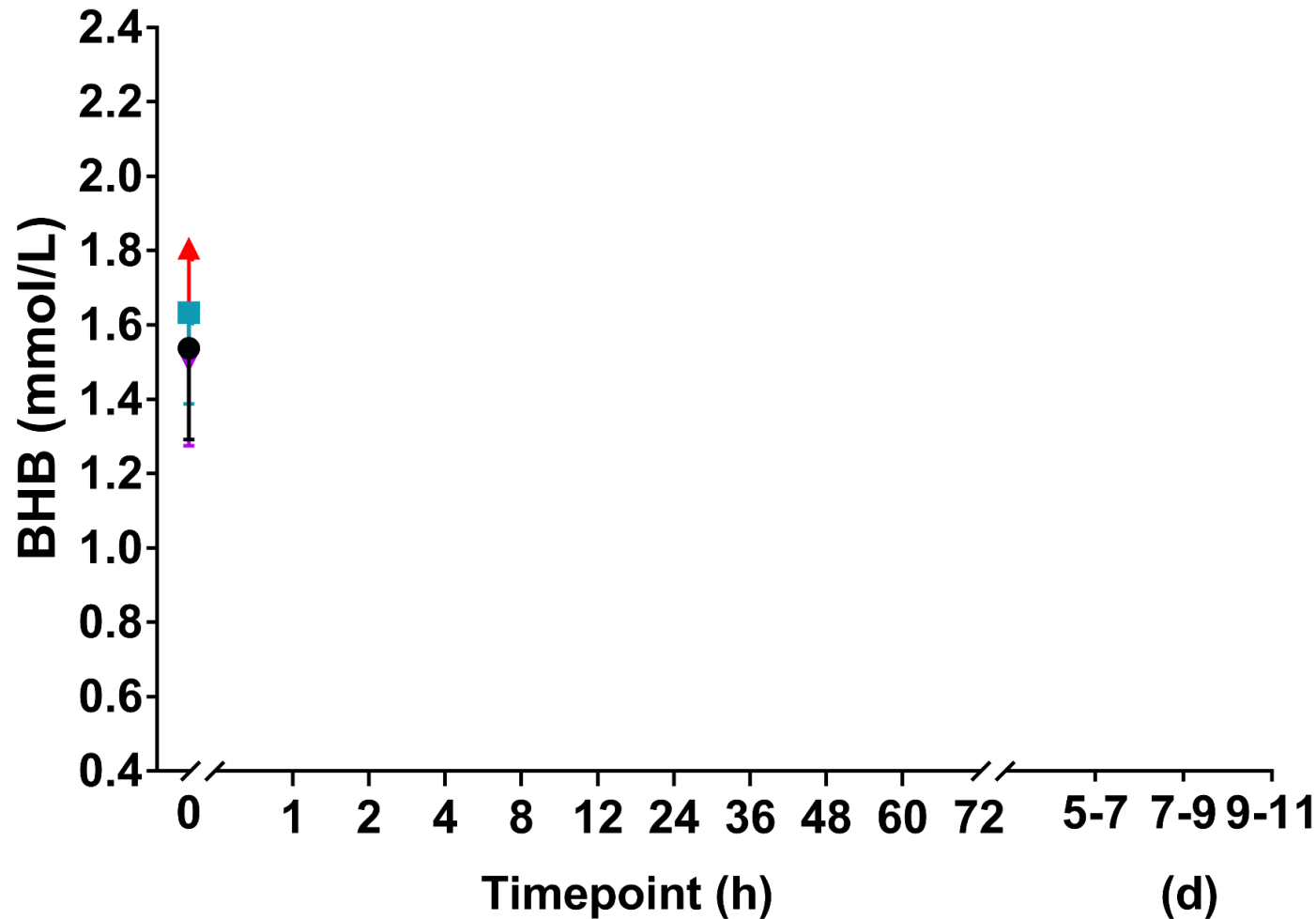
Glukoza

- Małe, intensywne doświadczenie na stadzie badawczym
- Wpływ glikolu propylenowego (PG) i glukozy na BHB

Cows 3-9 DIM with BHB ≥ 1.2 mmol/L (n=34)



Glukoza – wpływ na BHB



- Leczenie skojarzone największy wpływ na wielkość i czas trwania zmniejszenia poziomu BHB
- Znaczenie poza okresem leczenia?

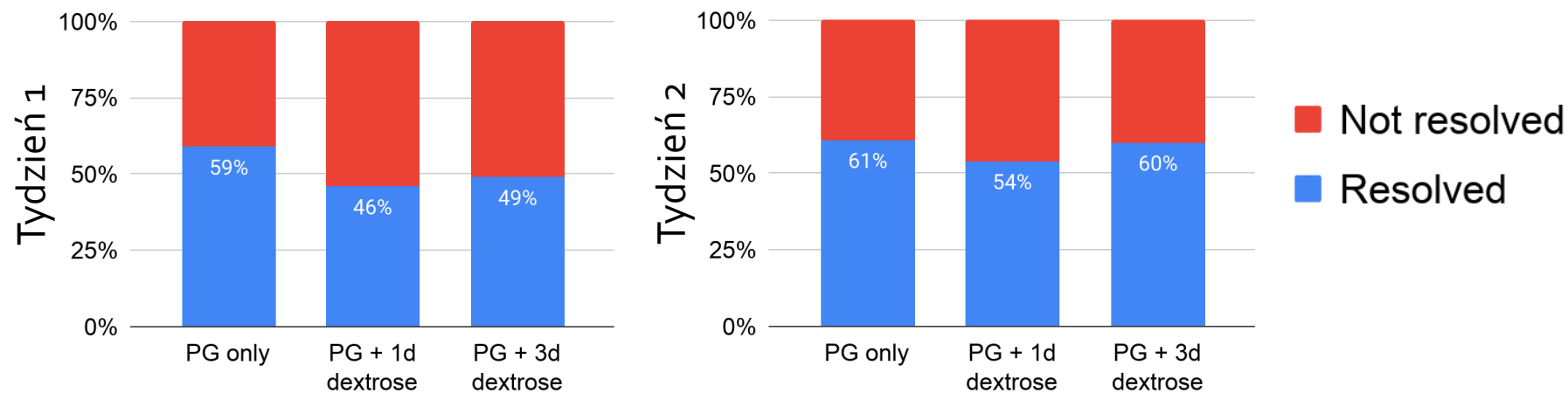
Glukoza – próba terenowa

- Duża, wielostadowa próba polowa
 - Przebadano 1249 krów między 3 a 16 dniem laktacji
 - Hiperketonemia zdefiniowana jako BHB krwi $\geq 1,2$ mmol/l
 - $n = 373$ krowy były hiperketonemiczne
- Przydzielone losowo do grupy:
 - 300 mL PG per os, raz dziennie przez 3 dni (**PG₃**)
 - 300 mL PG per os, raz dziennie przez 3 dni + 500 mL 50% glukozy i.v. w dniu 1 (**PG₃D₁**)
 - 300 mL PG per os, raz dziennie przez 3 dni + 500 mL 50% glukozy i.v. w dniach 1-3 (**PG₃D₃**)

Glukoza – wyniki próby terenowej

- Ustąpienie hiperketonemii (BHB <1,2 mmol/l)
 - Brak różnic między grupami ($P = 0.3$)
 - ~50% ustąpienie po 1 tyg., ~60% ustąpienie po 2 tyg.

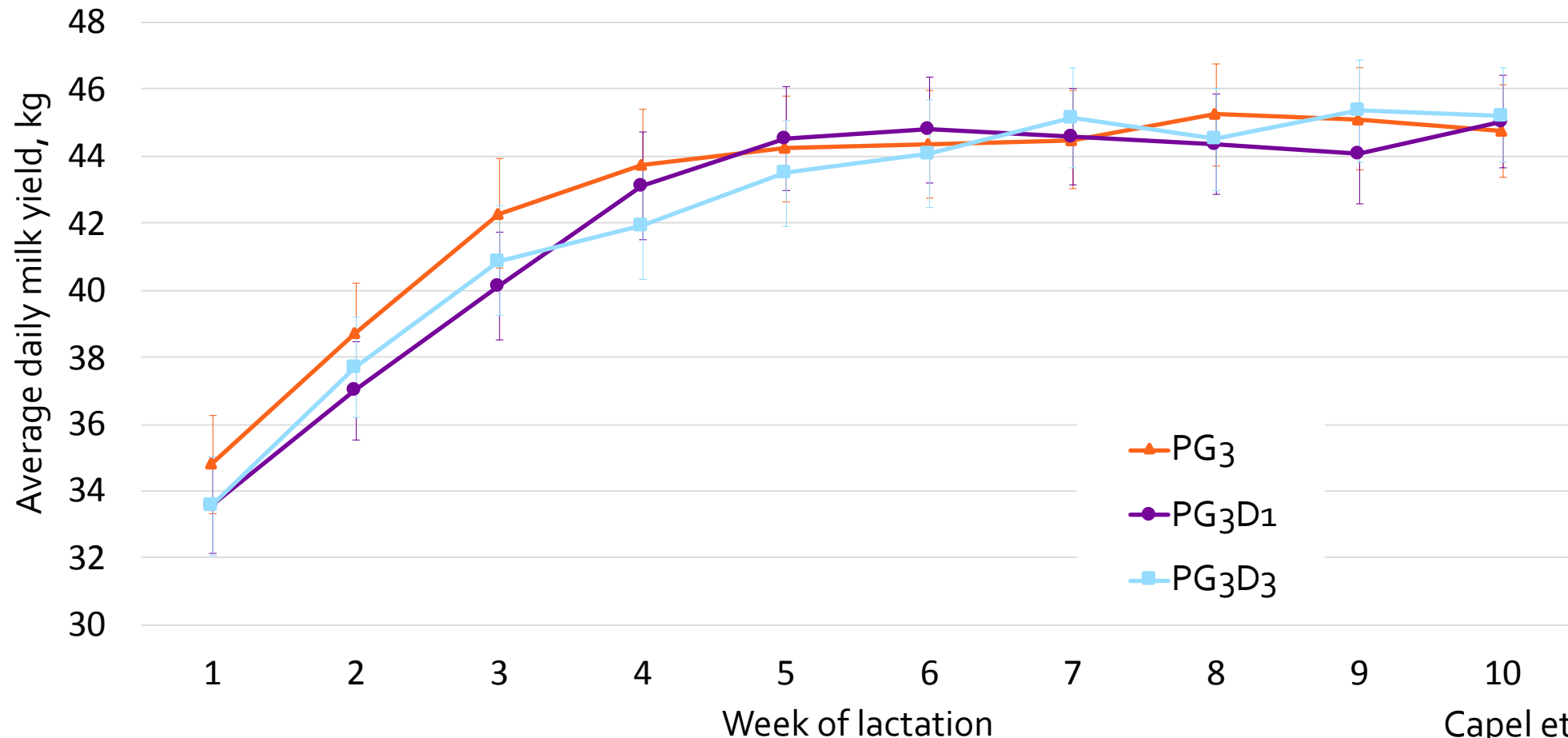
Ustąpienie (%) według tygodnia po leczeniu:



- Ryzyko zdarzeń niepożądanych podczas pierwszych 60 dni laktacji
 - Brak różnic między grupami ($P = 0.6$)
 - PG₃ = 7.6%, PG₃D₁ = 8.0%, PG₃D₃ = 12.1%

Średnia dzienna ilość mleka, pierwsze 10 tygodni laktacji

- Brak różnic między grupami ($P = 0.9$)
- $PG_3 = 42.7$ kg/d, $PG_3D_1 = 42.4$ kg/d, $PG_3D_3 = 42.6$ kg/d



Glukoza – podsumowanie leczenia

- Zapewnij krowom mlecznym solidne, wydajne pod względem siły roboczej i opłacalne strategie leczenia
- Glukoza nie zapewnia żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu z leczeniem samym PG per os
- Wyeliminowanie glukozy pozwala na mniej inwazyjne leczenie bez negatywnego wpływu na uzyskanie korzystnego efektu końcowego
- Próg kwalifikacji: tylko 10% krów miało BHB $\geq 3,0$ mmol/L



Glukokortykoidy

- Próba polowa w wielu gospodarstwach
- Krowy z hiperketonią ($\text{BHB} \geq 1.2 \text{ mmol/L}$; $n = 509$):
 - 20 mg deksametazonu IM + 300 ml PG per os przez 4 dni
 - Równa objętość soli fizjologicznej IM+ 300 mL PG per os przez 4 dni
- Brak różnic w wydajności mlecznej ($P = 0.23$)
- Brak różnic w częstości występowania choroby ($P = 0.98$)
- Szanse na rozwiązanie:
 - Zwiększona dla krów z $\text{BHB} = 1.2$ to 1.5 mmol/L
 - Zmniejszone dla krów z $\text{BHB} > 3.2 \text{ mmol/L}$

"Biorąc pod uwagę niewielkie i warunkowe korzyści ze stosowania deksametazonu oraz brak różnic w wydajności mleka lub częstości występowania chorób, nie zalecamy stosowania deksametazonu w leczeniu hiperketonemii."

Protokół leczenia hiperketonemii

- Właściciel, lekarz weterynarii, zespół zarządzający gospodarstwem
- Dowiedz się, jaki typ krowy leczysz
 - Kliniczna ketoza
 - Hiperketonemia bez objawów klinicznych
- Opracuj plan leczenia, który jest oparty na dowodach i będzie przestrzegany
- Profilaktyka jest ważniejsza i bardziej opłacalna niż leczenie!

Hyperketonemia treatment

- ↑ • Propylene glycol (PG)
 - 300 mL, orally once a day for 3 to 5 days
- ↔ • Vitamin B12
- ↔ • Glucose
 - 250 to 500 g with high BHB
- ↓ • Glucocorticoids
 - Lack of efficacy
 - May be detrimental to cows with high BHB



Podsumowanie



- Używaj metod pomiaru BHB we krwi w gospodarstwie do indywidualnej diagnostyki krów.
- Wdrażaj plan leczenia oparty na dowodach.
- Przeprowadzaj rutynowe testowanie częstotliwości występowania (prewalencji) i gromadź dane z lat.
- Dostosuj odżywianie i leczenie, aby utrzymać częstość występowania hiperketonemii $\leq 15\%$.

Podziękowania

jmcart@cornell.edu
blogs.cornell.edu/jessmcartlab
jmcartdvm

