UNIVERSITY OF AGRICULTURE IN KRAKOW

PennState Extension

Dlaczego krowa „wpada” w ketozę?

Robert Van Saun and Zygmunt Kowalski

Pennsylvania State University

University of Agriculture in Krakow

Plan prezentacji

Czym jest Ketoza – definicja choroby

Patogeneza ketozy – pochodzenie ketonów

Czy ciała ketonowe są szkodliwe?

Wpływ ketonów na krowę

Rola stanu zapalnego w ketozie

Czym jest ketoza?

- Stan metaboliczny, w którym można wykryć ciała ketonowe
  - Czy to wskazuje na stan chorobowy?
  - Czy ketoza jest związana tylko z produkcją ciał ketonowych?
- Metaboliczny stan chorobowy, w którym ciała ketonowe są wykrywane w wysokich stężeniach, a wydajność lub zdrowie zwierząt jest zagrożone
  - Sugeruje negatywny związek z wysokim stężeniem ketonów
  - Czy wysokie stężenie ketonów powoduje chorobę?
- Choroba jest definiowana jako odchylenie od normalnej struktury lub funkcji żywego organizmu

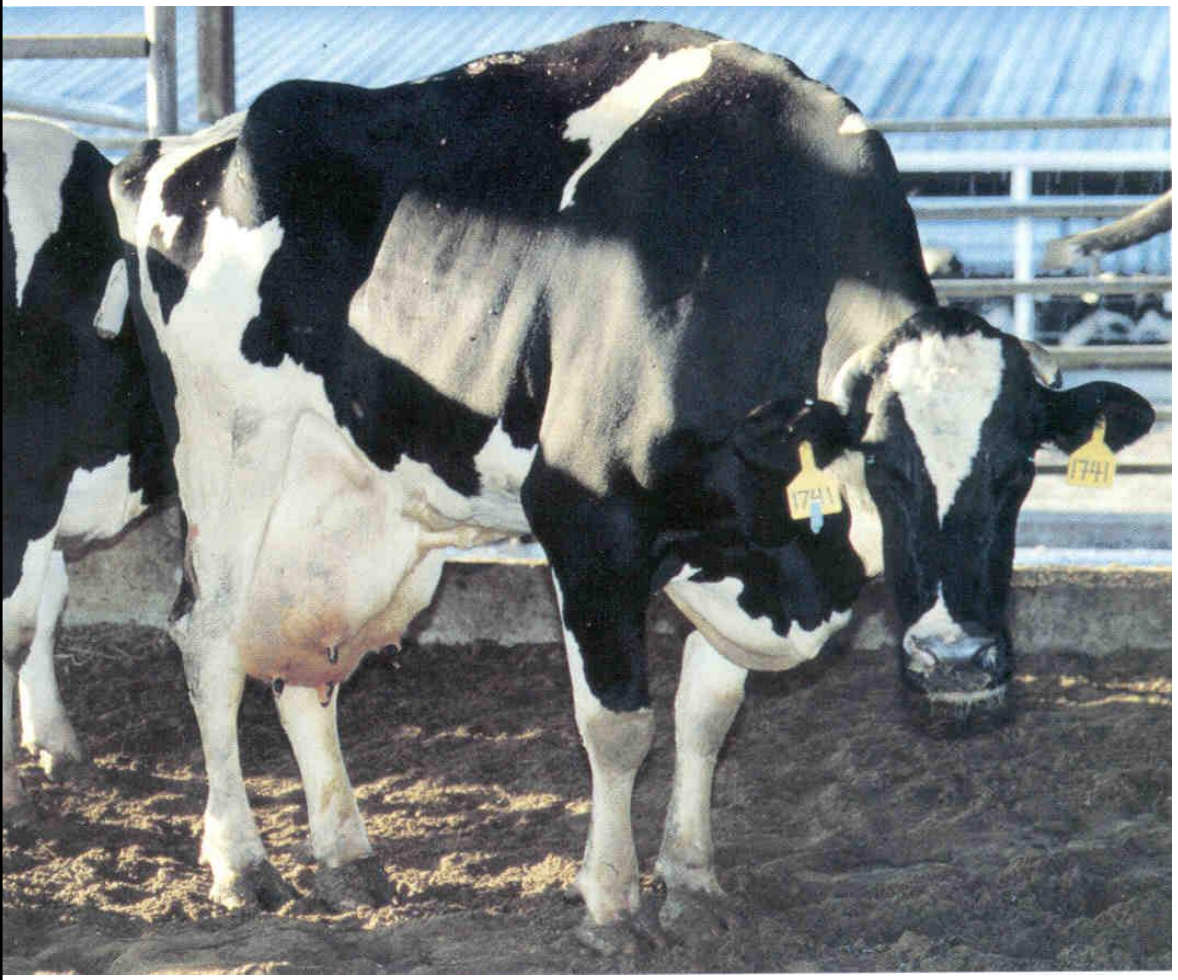
Czym jest ketoza?

- W przeglądzie D.S. Kronfeld (JDS 1982) podaje trzy propozycje:
  - Głównym wyznacznikiem wydajności mlecznej jest pobór glukozy przez gruczoł mlekowy (1 kg mleka = 72 g glukozy)
  - Głównym wyznacznikiem efektywności laktacji jest pobieranie przez gruczoł mlekowy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych
  - Spontaniczny rozwój ketozy jest determinowany stosunkiem składników glukogennych do lipogennych w dawce
- Ketoza to nagromadzenie ciał ketonowych pochodzących z niecałkowitego spalania kwasów tłuszczowych w okresach mobilizacji lipidów, co może, ale nie musi, zależeć od dostępności węglowodanów

Czym jest ketoza?

- Te stany ketotyczne różnią się od „spontanicznej” ketozy
- Żywieniowa (pokarmowa) ketoza
  - Spożycie paszy wysoko-ketogenicznej – pasz zakiszonych
  - Fermentacja kiszonkowa przez Clostridium, z dużą zawartością kwasu masłowego
- Ketoza z niedożywienia
  - Pierwotna – ograniczona dostępność paszy wywołująca stan ketotyczny; łatwo korygować przez dokarmienie
  - Wtórna – dowolne pobranie paszy jest zmniejszone w przypadku choroby wywołującej stan ketotyczny (np. hipokalcemia); zajęcie się chorobą podstawową może skorygować stan ketotyczny

Kronfeld DS. J Dairy Sci 1982



Czy podwyższone stężenia ciał ketonowych powodują te objawy kliniczne lub odzwierciedlają problem leżący u podstaw?

Kliniczna ketoza

McArt and Nydam, Large Animal Internal Medicine, 6th ed, 2020

- Objawy kliniczne – niespecyficzne
  - Obniżony apetyt
  - Wyraźny spadek wydajności mlecznej
  - Szybka utrata kondycji (BCS) i masy ciała
  - Zmniejszone przeżuwanie, wypełnienie
  - Objawy neurologiczne? – Pica, agresja
- Wskaźniki krwi
  - BHB > 2.9 mmol/L
  - Podwyższone NEFA
  - ± Hipoglikemia
  - Mediatory stanu zapalnego???

PennState Extension

Czy mylimy hiperketonemię i ketozę?

- Terminologia
- Hiperketonemia zdefiniowana jako podwyższone stężenie ciał ketonowych powyżej fizjologicznego zakresu normy
  - Hyper-keton-emia
  - Elevated ketone blood concentration
- Ketoza jest uważana jako stan chorobowy
  - Ket: odnosi się do ciał ketonowych
  - -osis: nienormalny stan

- *Jaki jest normalny zakres?*
- Rozpoznanie ketozy zostało sprowadzone do określenia progu BHB:
  - Kliniczna ketoza: [BHB] > 2.6 do 3.0 mmol/L
  - Subkliniczna ketoza: [BHB] > 1.2 do 1.4 mmol/L
- Choroba powinna pokazywać objawy kliniczne

Czynniki ryzyka ketozy

- Wzrastający numer laktacji
  - Starsze krowy dają więcej mleka
- Wyższa ocena kondycji
  - Większe rezerwy tłuszczowe, ↓ pobranie SM
- Sezon wycieleń
  - Wiosną, latem większe ryzyko
- Długość okresu zasuszania
  - Dłuższe okresy obarczone są większym ryzykiem
- Długość poprzedniej laktacji

Vanholder et al., J Dairy Sci 98 (2015); McArt et al., J Dairy Sci 96 (2013); Pralle et al., Animals 11 (2011); Ha et. al. Vet Med Sci 1-8 (2022); Lean et. al., Res Vet Sci 57 (1994)

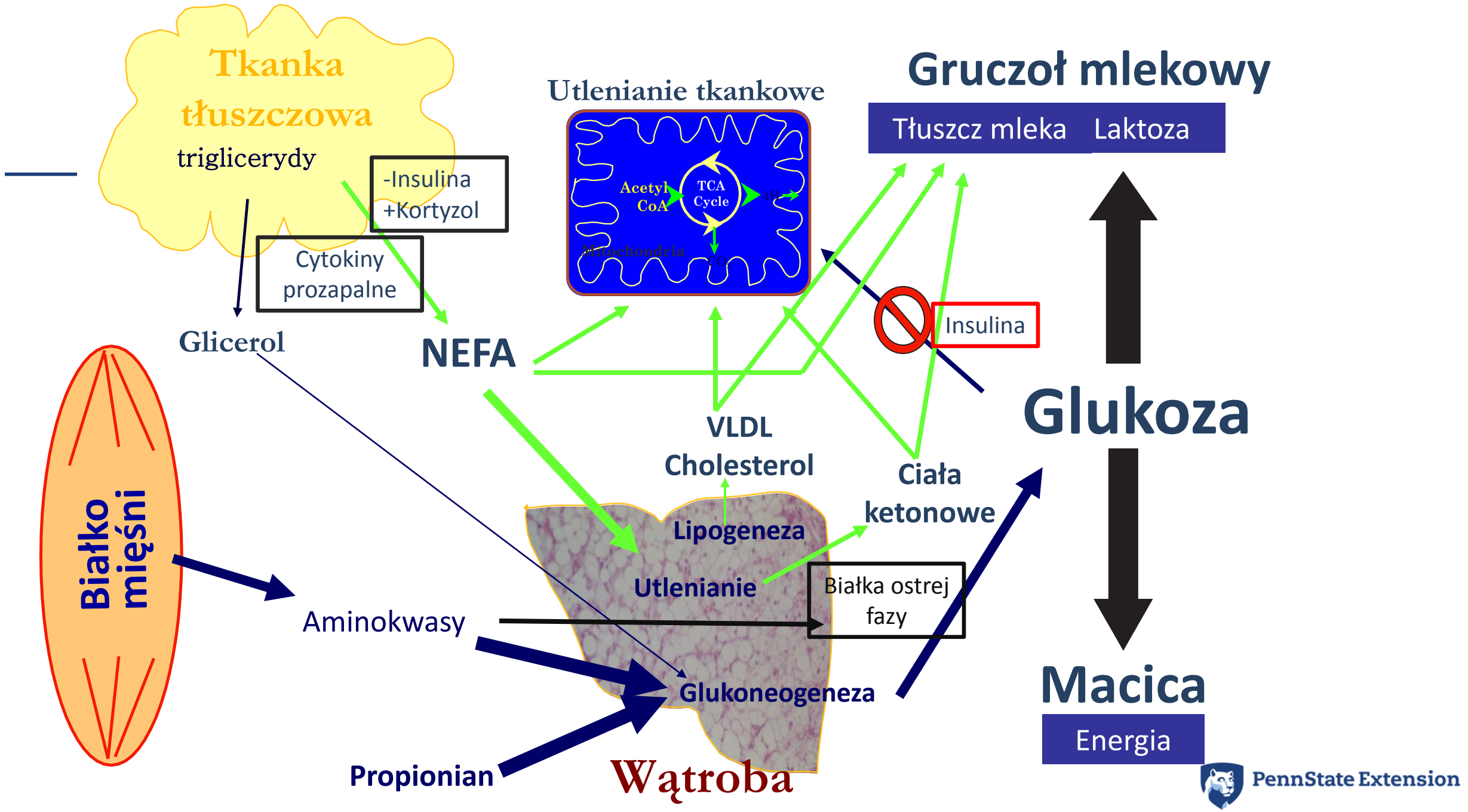
Patogeneza ketozy

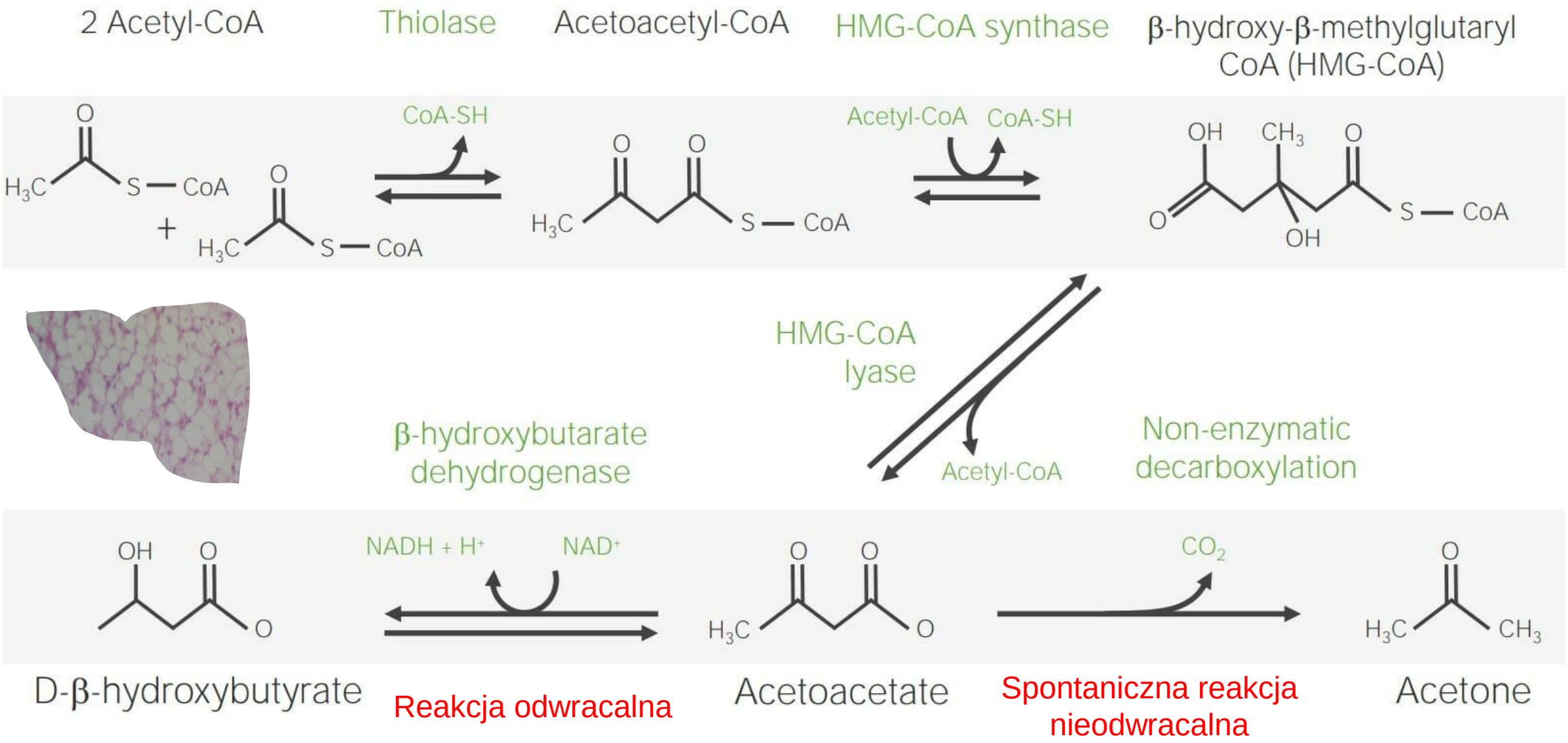
- Krowa doświadcza stanu ujemnego bilansu energii
  - Zmniejszone pobranie SM
  - Zwiększone zapotrzebowani
    energię
- Mobilizacja tłuszczu z
  (↑ NEFA)
- Wątroba prz
  w ciała keto
  - Utrata reg
  - Brak możliw zenia NEFA
    lub eksportu
  - Rozregulowa metabolizmu?
    ↓OAA lub zmieniony status redoks?

- Dok atogeneza
  ane
  nie jedyne metabolity
  ny poziom ketonów (BHB) nie
  odpowiadać za objawy kliniczne. A
  z acetonem?
  - Czynniki genetyczne? h^2 = 0.01-0.16
  - Zwiększona ekspresja genów odpowiedzialnych za szlaki sygnałowe cytokin, za wychwyt/transport kwasów tłuszczowych i za utleniania kwasów tłuszczowych (*Loor i in., 2007*)
- Rola stanu zapalnego???

“Obecna metoda diagnostyczna oparta na ciałach ketonowych przeżywa kryzys.”

Zhang i Ametaj, 2017

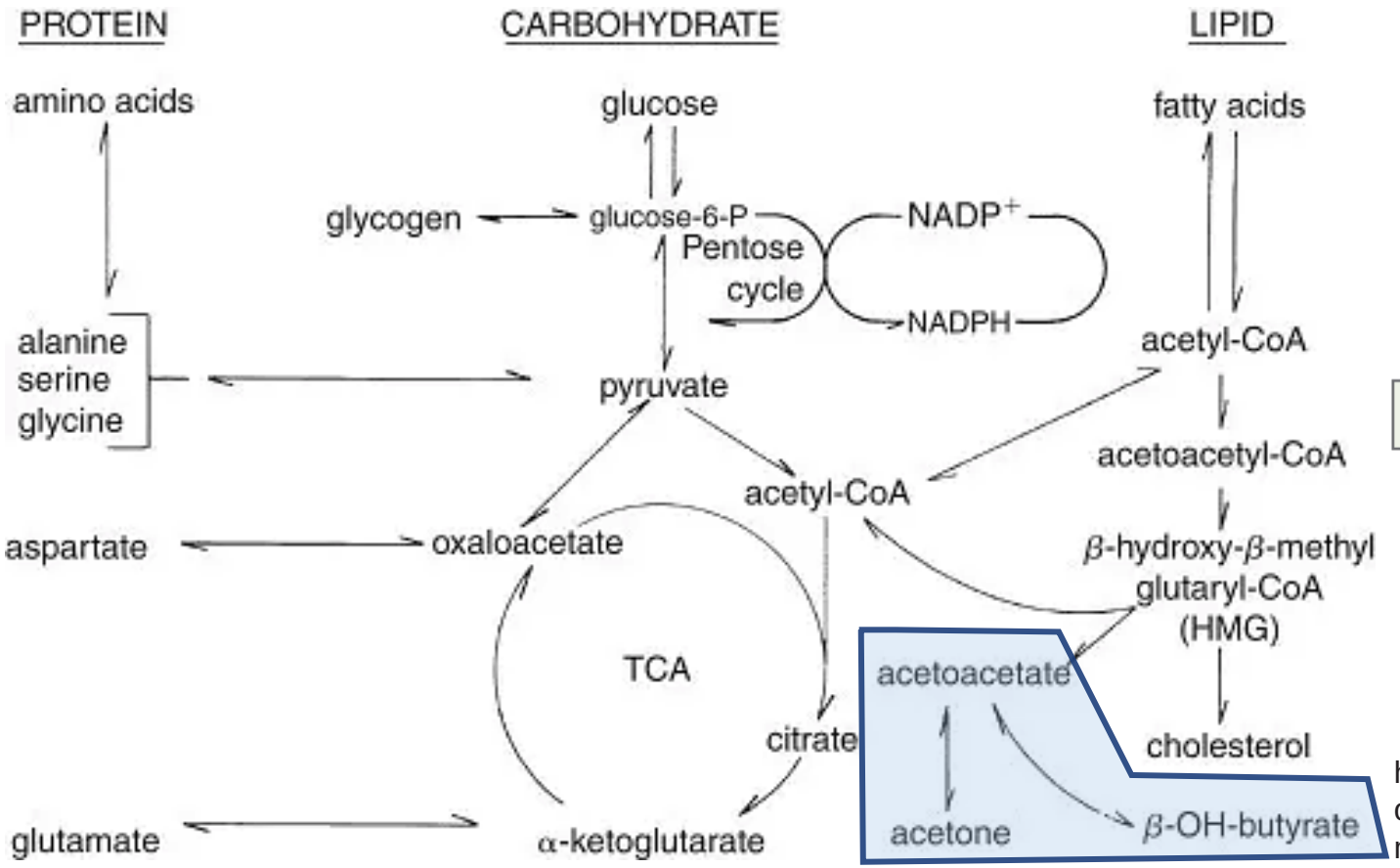

Tkanka tłuszczowa
triglicerydy
-Insulina
+Kortyzol
Cytokiny prozapalne
Glicerol
NEFA
Utlenianie tkankowe
Acetyl CoA
TCA Cycle
4H+
Mitochondria
CO2
Gruczoł mlekowy
Tłuszcz mleka
Laktoza
Insulina
Glukoza
VLDL
Cholesterol
Ciała ketonowe
Lipogeneza
Utlenianie
Białka ostrej fazy
Glukoneogeneza
Białko mięśni
Aminokwasy
Propionian
Wątroba
Macica
Energia
PennState Extension

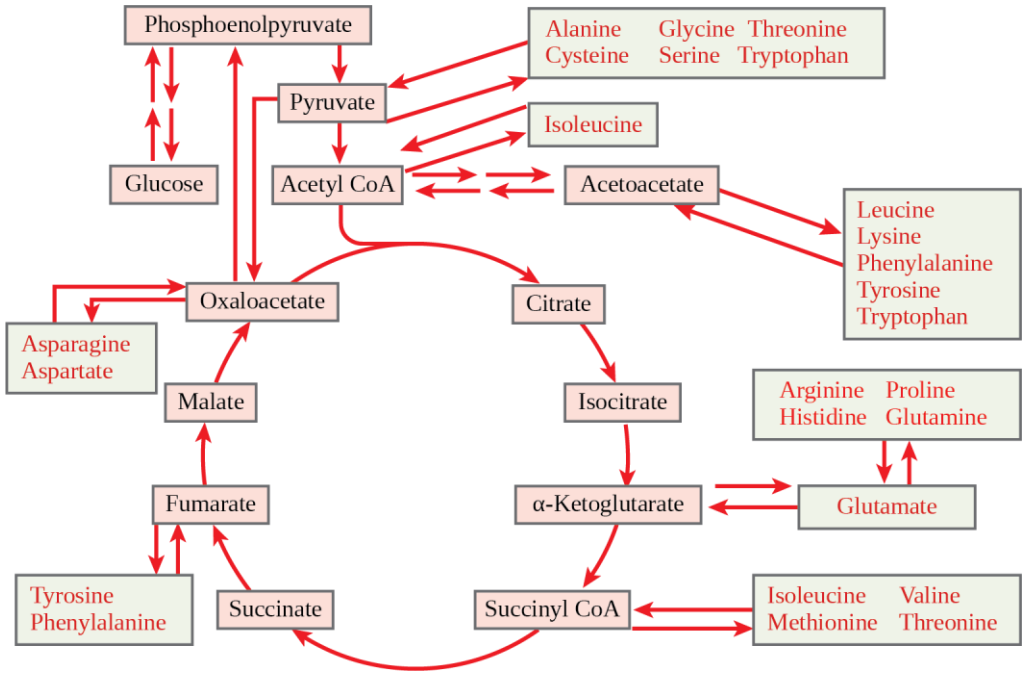


https://www.lecturio.com/concepts/ketone-body-metabolism/

PennState Extension

Zintegrowany metabolizm

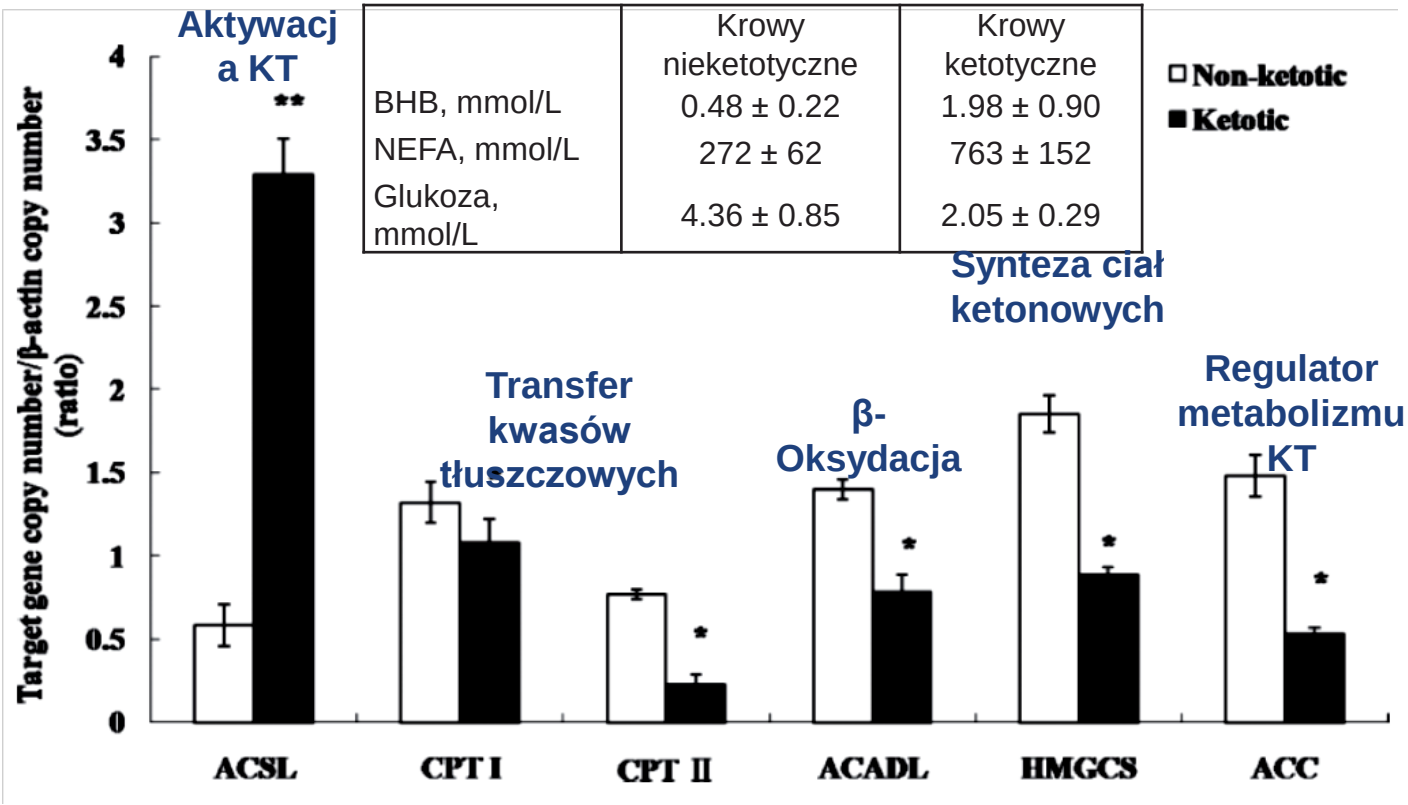




https://courses.lumenlearning.com/suny-osbiology2e/chapter/connections-of-carbohydrate-protein-and-lipid-metabolic-pathways/

https://veteriankey.com/carbohydrate-metabolism-and-its-diseases/

Adaptacje enzymów metabolicznych



	Krowy nieketotyczne	Krowy ketotyczne
BHB, mmol/L	0.48 ± 0.22	1.98 ± 0.90
NEFA, mmol/L	272 ± 62	763 ± 152
Glukoza, mmol/L	4.36 ± 0.85	2.05 ± 0.29

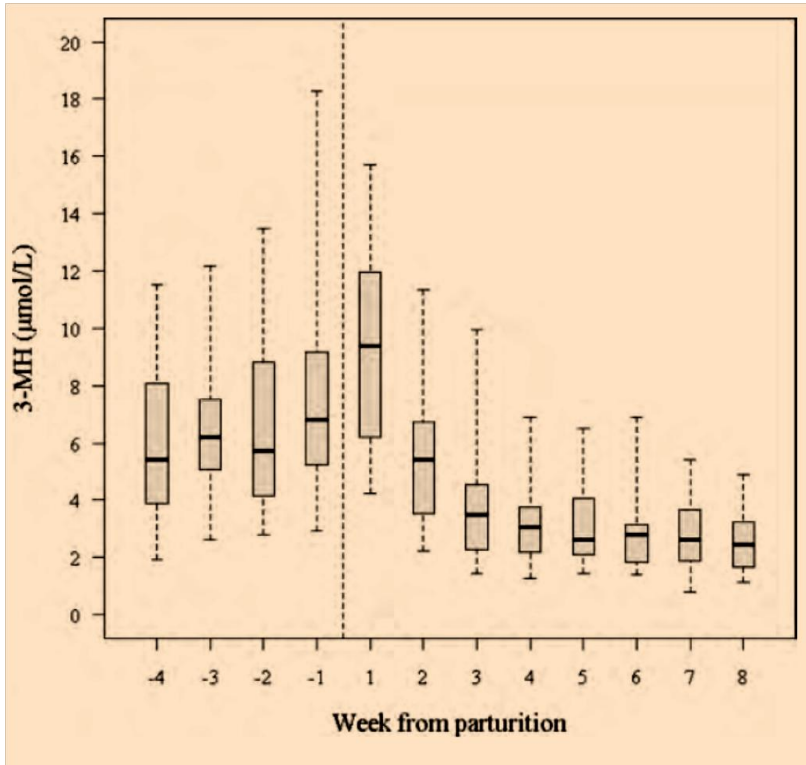
Figure 1. Analiza ekspresji enzymów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych w wątrobie metodą RT real-time PCR. Wartości podano jako liczbę kopii mRNA docelowego genu w 1 µg całkowitego RNA/liczbę kopii mRNA β-actin.
*$P < 0.05$; **$P < 0.01$.

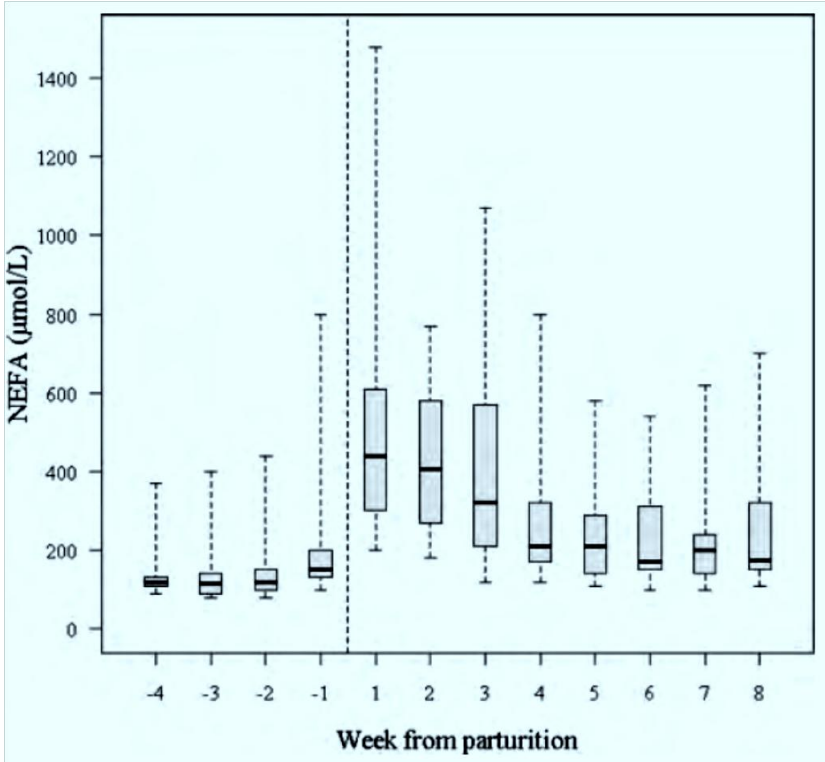
Li i in., J Dairy Sci 95 (2012)

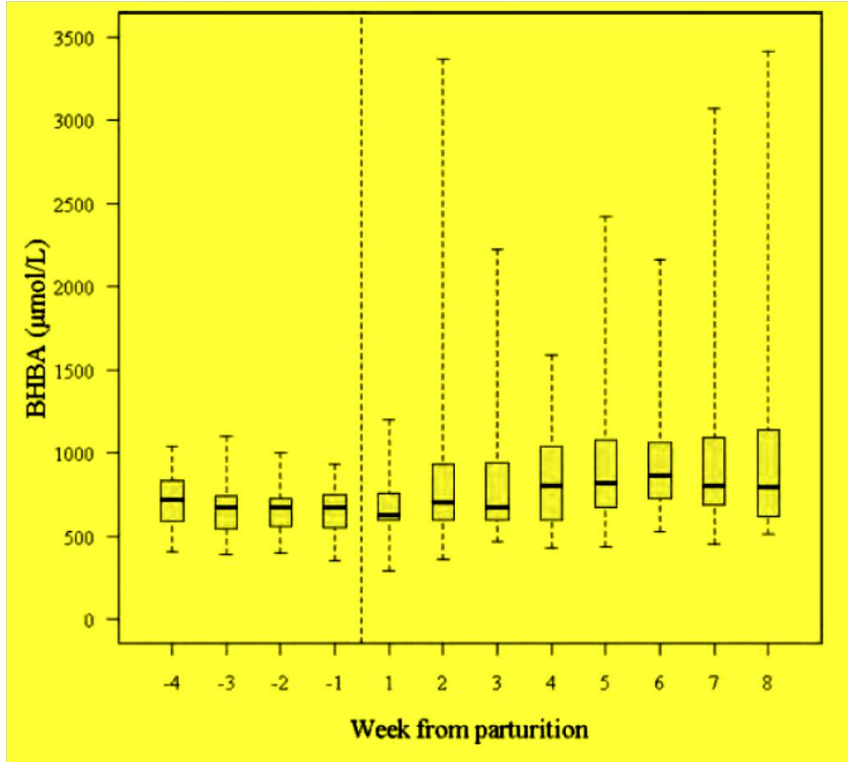
- Ocena enzymów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych
- Większa aktywacja kwasów tłuszczowych u krów ketotycznych
- Zmniejszona zdolność utleniania kwasów tłuszczowych
- Zwiększa potencjał do syntezy trójglicerydów i wywołania stłuszczenia wątroby

PennState Extension

Pochodzenie ketonów





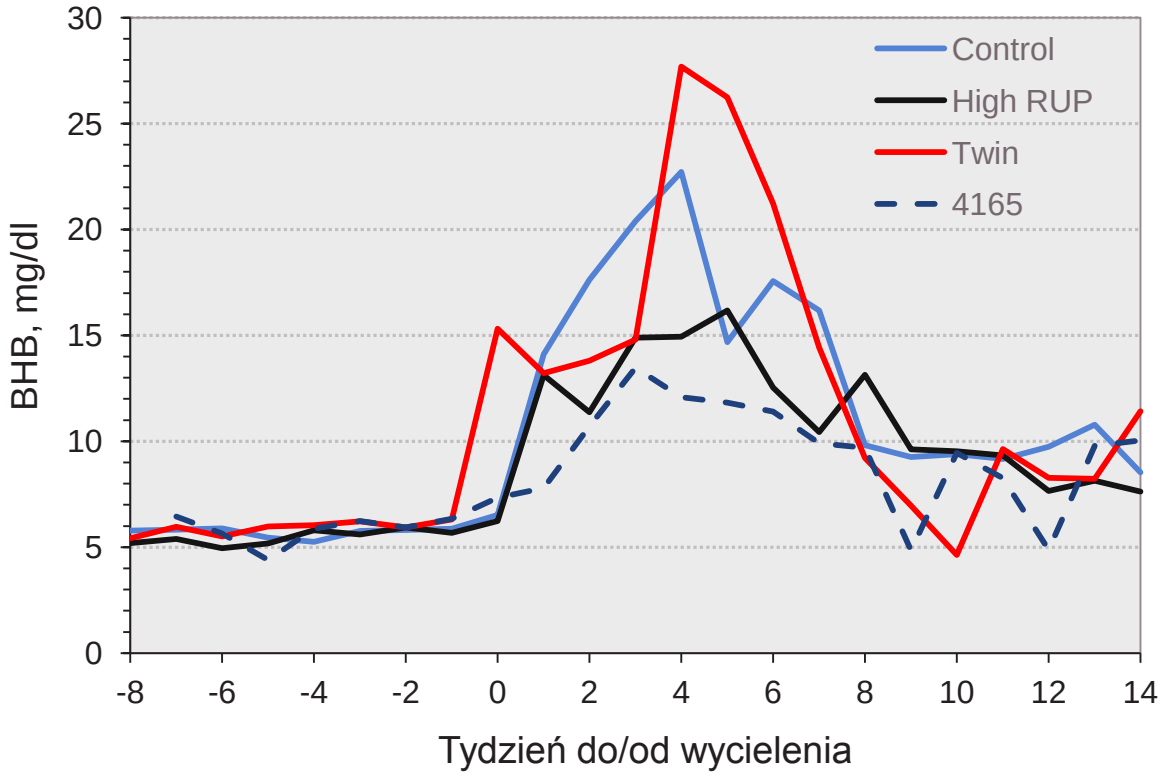


- Niższe stężenia 3-metylohistydyny (3-MH) w osoczu były związane z większą hiperketonemią
- Stężenia NEFA w surowicy nie były pozwiązane ze stopniem hiperketonemii
- Stężenia NEFA w surowicy były powiązane u krów z ciężką hiperketonemią
- Krowy zdolne do mobilizacji białka miały niższe stężenie BHB

van der Drift i in., J Dairy Sci 95 (2012)

PennState Extension

Wpływ białka na ketogenezę



- Dawki przedporodowe różniły się ilością białka dostarczanego z różnych źródeł RUP (białko nie ulegające rozkładowi w żwaczu)
- 31% krów z grupy kontrolnej doświadczyło klinicznej ketozy
- W grupie z wysokim udziałem RUP nie stwierdzono klinicznej ketozy
- Krowy z bliźniętami miały kliniczną ketozę i inne współistniejące choroby
- Krowa 4165 miała bliźnięta, ale przed porodem była karmiona dawką o wysokiej zawartości RUP
- Dawki poporodowe były izokaloryczne i izoazotowe

Van Saun, PhD Thesis 1993

PennState Extension

Czy ketoza jest chorobą?

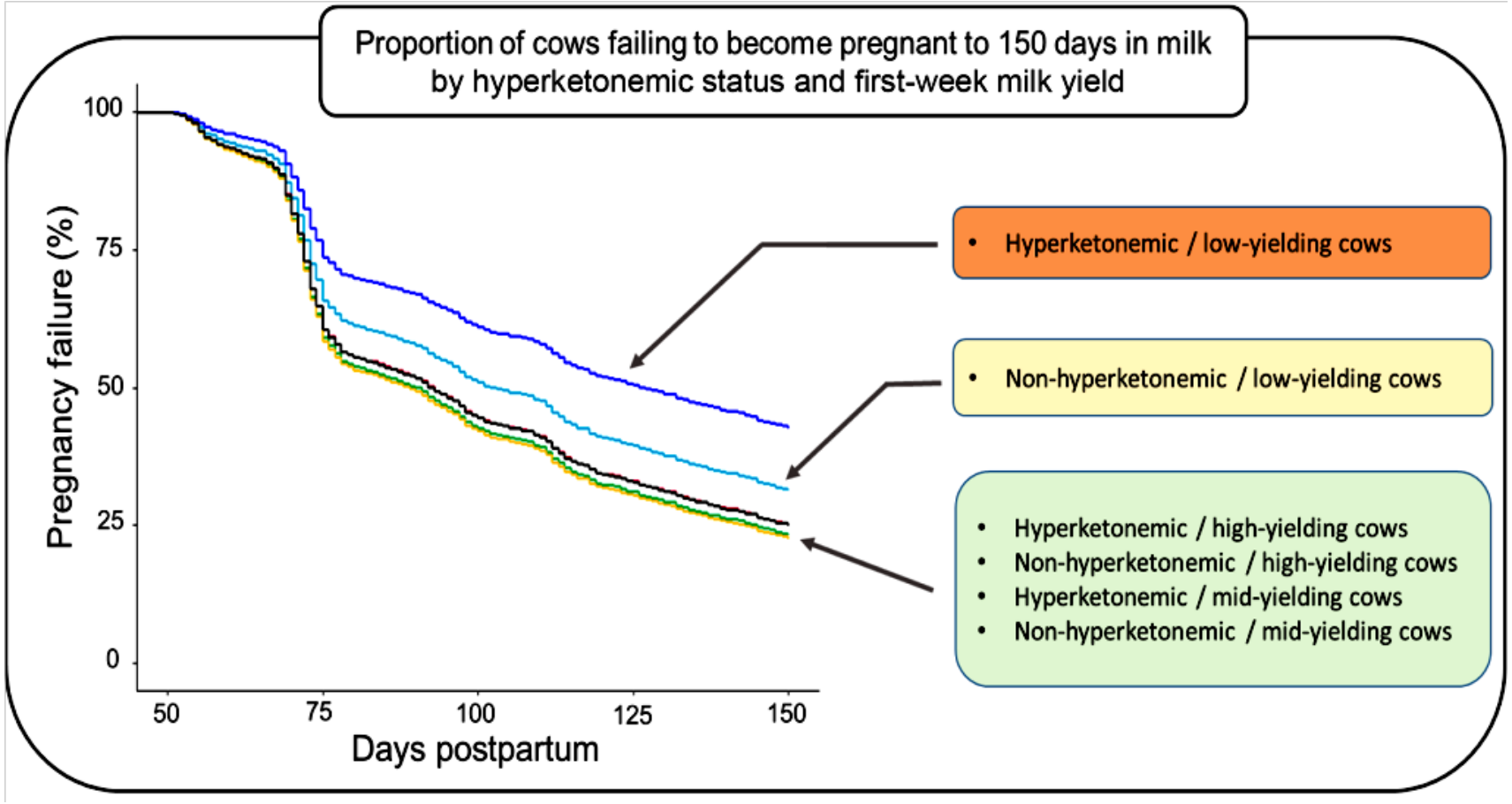
Perspektywa naukowca:

- Nie choroba, ale normalna reakcja metaboliczna wspierająca laktację
- Brak negatywnych skutków BHB, które pogłębiają problem
- Aktywacja immunologiczna powoduje anoreksję i prowadzi do cięższej hiperketonemii
- Czy istnieje górna granica stężenia ketonów?

Perspektywa lekarza weterynarii:

- Ketoza to choroba związana z zaburzeniami zdrowia, płodności i produkcji
- BHB powyżej progu (subiektywne) uważane za nieprawidłowe
- Profilaktyka lub leczenie zmniejsza wpływ na wydajność – badania
- Umiarkowana dziedziczność
- Zagrożenia chorobami w gospodarstwach wskazują na różnice w zarządzaniu

Hiperketonemia, wydajność mleka i rozród



- Sama hiperketonemia nie jest związana z wydajnością reprodukcyjną
- Niezależnie od występowania hiperketonemii, krowy o niskiej wydajności mlecznej trudniej się zacielały

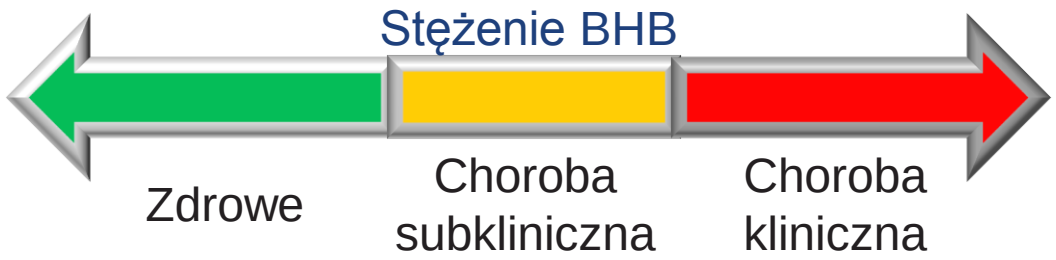
Rodriguez i in., JDS Comm 3 (2022)

Ryzyko choroby u krów z grupy fresh – progi BHB

Kryteria	OR	95% CI	P
10 mg/dL >0.96 mmol/L	2.8	1.2 – 6.4	.01
12 mg/dL >1.15 mmol/L	3.5	1.4 – 8.5	.005
14 mg/dL >1.34 mmol/L	4.2	1.5 – 11.5	.004
16 mg/dL >1.54 mmol/L	5.6	1.8 – 18.0	.002
18 mg/dL >1.74 mmol/L	6.5	1.8 – 23.9	.002
20 mg/dL >1.92 mmol/L	5.0	1.3 – 18.6	.01

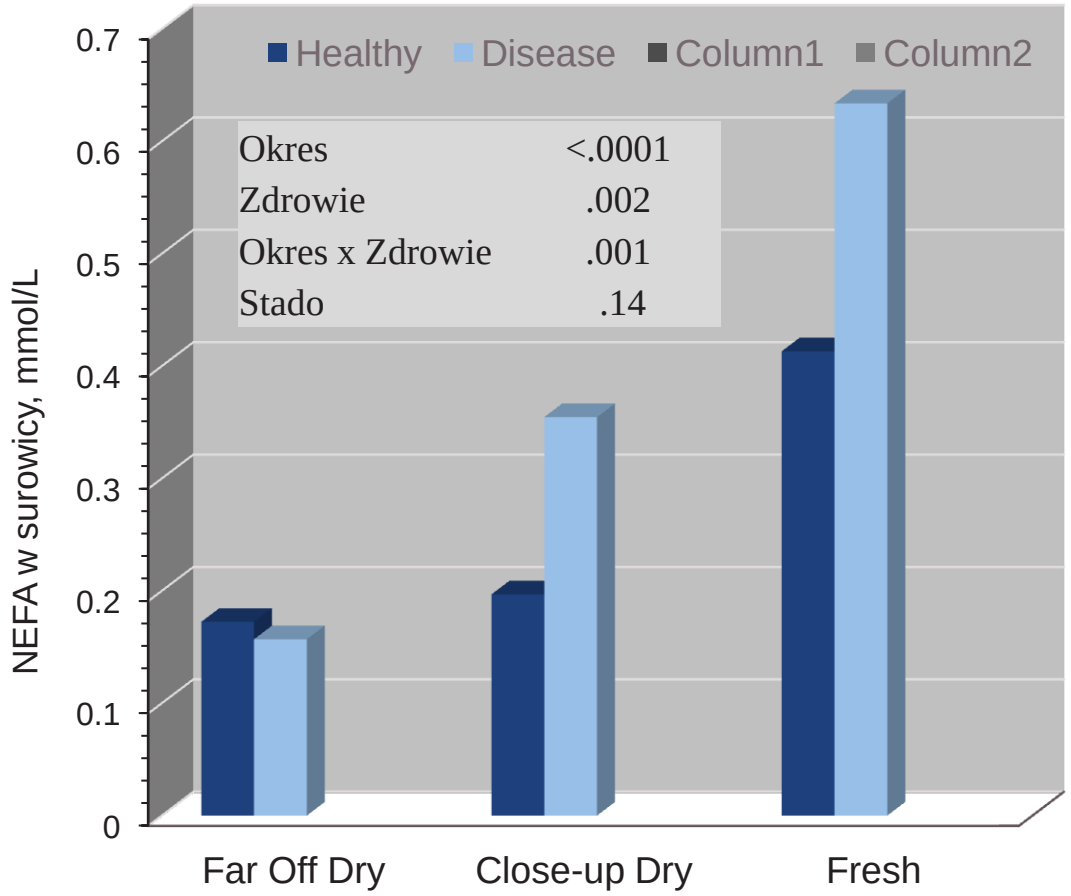
Van Saun, 2004

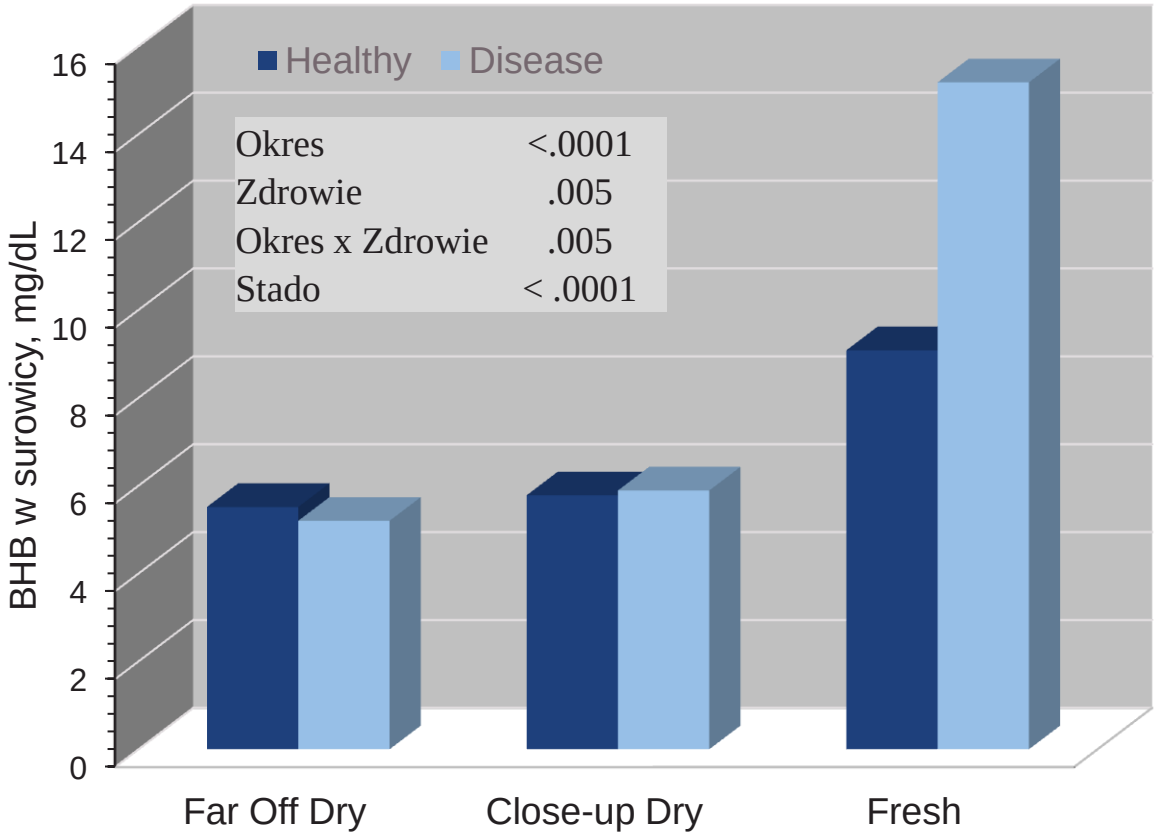
- Związki między stężeniem BHB we krwi a chorobą nie są przyczyną i skutkiem
- Rosnące ryzyko choroby wraz ze wzrostem stężenia BHB sugeruje pewien związek
- Podwyższone BHB odzwierciedla stan nieprawidłowego metabolizmu



PennState Extension

Stężenia NEFA i BHB u krów w okresie przejściowym





Van Saun, 2004

Metabolity u krów z grupy fresh – kategorie ketozy

Metabolity w krwi	Normalna ≤ 1.4 mmol/L		Subkliniczna > 1.4 & ≤ 2.6 mmol/L		Kliniczna > 2.6 mmol/L	
	Zdrowe	Chore	Zdrowe	Chore	Zdrowe	Chore
BHB, mmol/L	0.58	0.56	1.65	1.87	3.74	3.74
Albuminy, g/L[1]	34.4	34.2	34.3	32.4	38.1	32.0
Glukoza, mmol/L[2]	3.30	3.48	2.82	2.38	1.94	1.93
Cholesterol, mmol/L[3]	3.26	3.30	4.99	3.10	4.20	2.57
NEFA, mmol/L[4]	0.284	0.313	0.524	0.871	0.519	1.13

[1]Zdrowie, P<.01, BHB x Zdrowie, P<.06

[2]BHB, P<.0001; BHB x Zdrowie, P<.09

[3]BHB, P<.01; Zdrowie, P<.005; BHB x Zdrowie, P<.0003

[4]BHB, P<.0001; Zdrowie, P<.006; BHB x Zdrowie, P<.02

Van Saun, 2004

PennState Extension

Metabolity u krów z grupy fresh – kategorie BHB

Metabolity w krwi	Normalny ≤ 1.0 mmol/L		Umiarkowany > 1.0 & ≤ 2.0 mmol/L		Podwyższony > 2.0 mmol/L	
	Zdrowe	Chore	Zdrowe	Chore	Zdrowe	Chore
BHB, mmol/L	0.636	0.61	1.24	1.45	2.62	3.11
Albuminy, g/L[1]	34.5	34.7	35.4	32.2	35.4	32.3
Glukoza, mmol/L[2]	2.99	3.04	3.36	2.46	2.33	2.00
Cholesterol, mmol/L[3]	3.59	3.80	4.49	3.54	3.54	3.54
NEFA, mmol/L[4]	0.436	0.365	0.477	0.648	0.712	0.994

[1]Zdrowie, P<.06

[2]BHB, P<.01; Zdrowie, P<.07; BHB x Zdrowie, P<.04

[3]BHB x Zdrowie, P<.05

[4]BHB, P<.005

Van Saun, 2004

PennState Extension

Metabolity u krów z grupy fresh – status NEFA

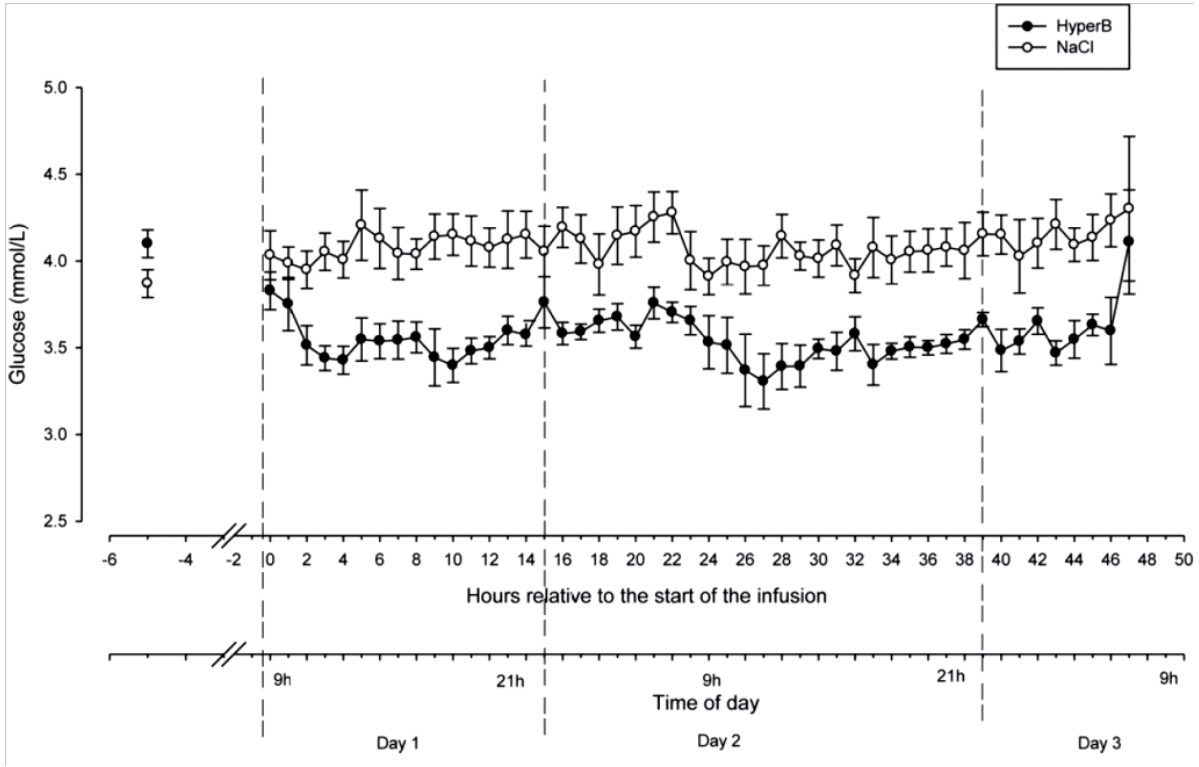
Metabolity w krwi	< 0.6 mmol/L		≥ 0.6 mmol/L	
	Zdrowe	Chore	Zdrowe	Chore
NEFA, mmol/L	0.351	0.308	0.948	0.982
Albuminy, g/L	34.9	33.2	34.8	33.5
Glukoza, mmol/L[1]	2.90	2.78	3.68	2.35
Cholesterol, mmol/L	3.79	3.72	3.53	3.51
BHB, mmol/L[2]	0.84	1.01	0.81	2.15

[1]Zdrowie, P<.002; NEFA x Zdrowie, P<.001

[2]NEFA, P<.01; Zdrowie, P<.001; NEFA x Zdrowie, P<.01

Van Saun, 2004

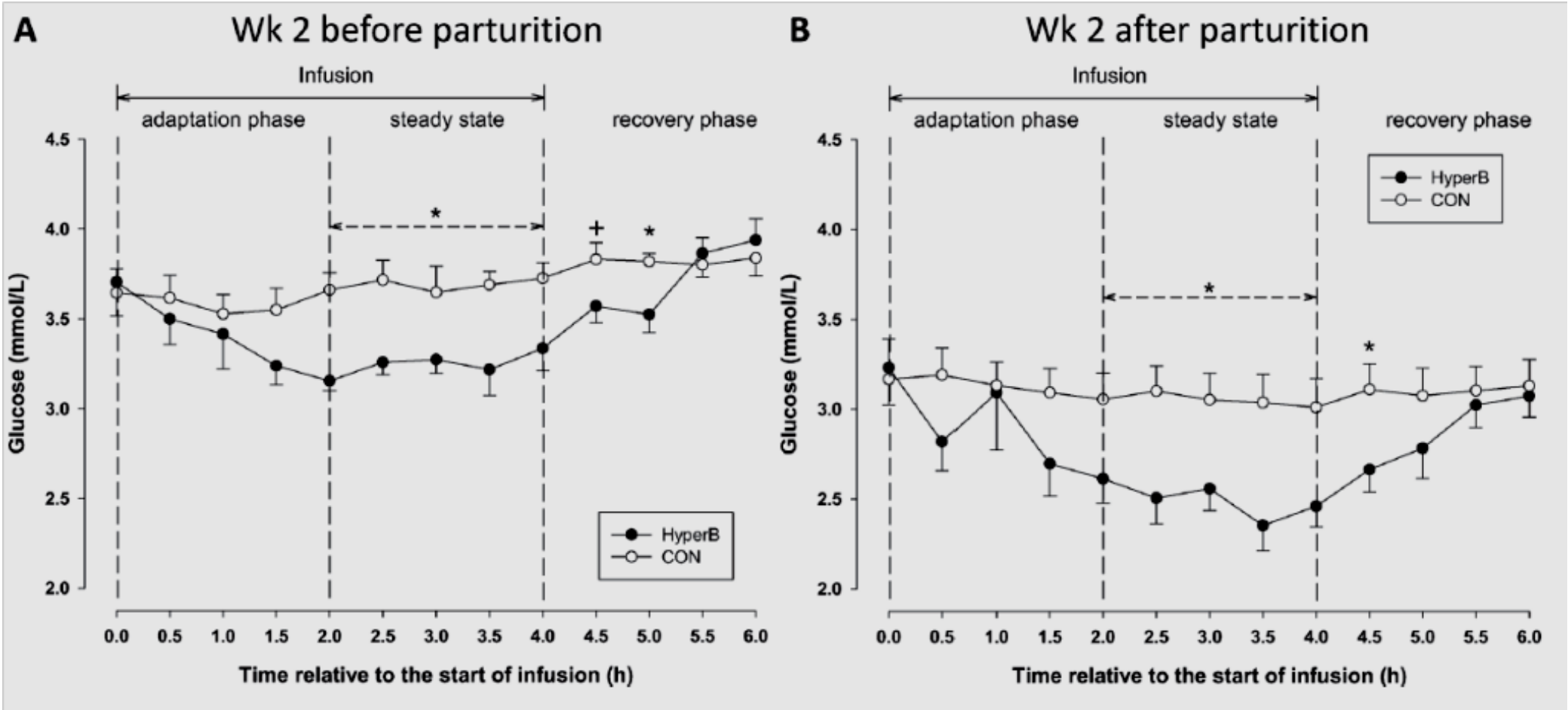
Efekty infuzji BHB



- Badanie obejmowało dożylne infuzje BHB przez 48 godzin
- BHB we krwi osiągnęło poziom 1,7 mmol/L
- Brak wpływu na pobranie SM, wydajność mleka lub bilans energii
- Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi – potencjalnie z powodu zmniejszonej glukoneogenezy i niższego poziomu glukagonu
- Brak wpływu na insulinę lub enzymy metabolizmu energii
- BHB miał efekt „oszczędzanie glukozy”

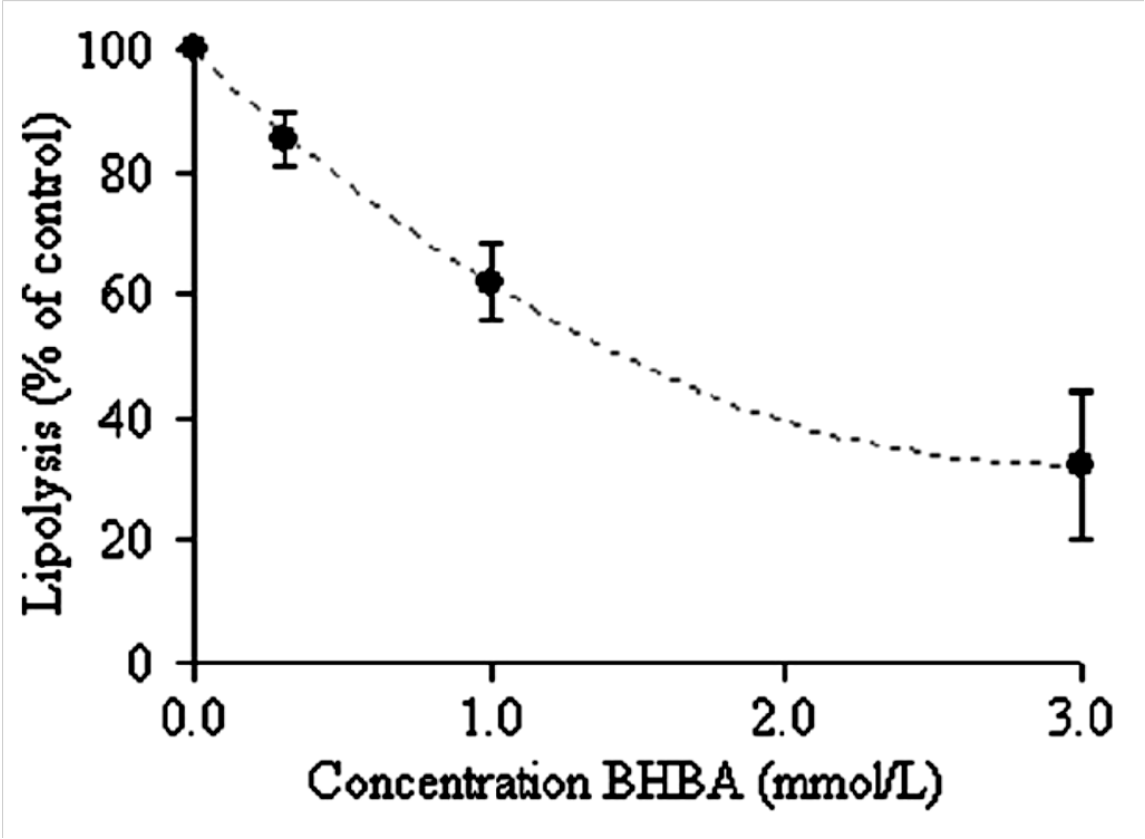
Zarrin i in., J Dairy Sci 96 (2013)

Efekty infuzji BHB



Zarrin I in., J Dairy Sci 100 (2017)

Hamowanie lipolizy



- Badanie in vitro odpowiedzi komórek tkanki tłuszczowej na BHB lub agonistę β-adrenergicznego
- Hamowanie lipolizy przez BHB było większe w późnej ciąży w porównaniu do wczesnej laktacji
- W adipocytach krów z kliniczną ketozą BHB zmniejsza lipolizę o 45%
- Sugeruje, że BHB nie zaostrza lipolizy, dodatkowo przyczyniając się do ketozy

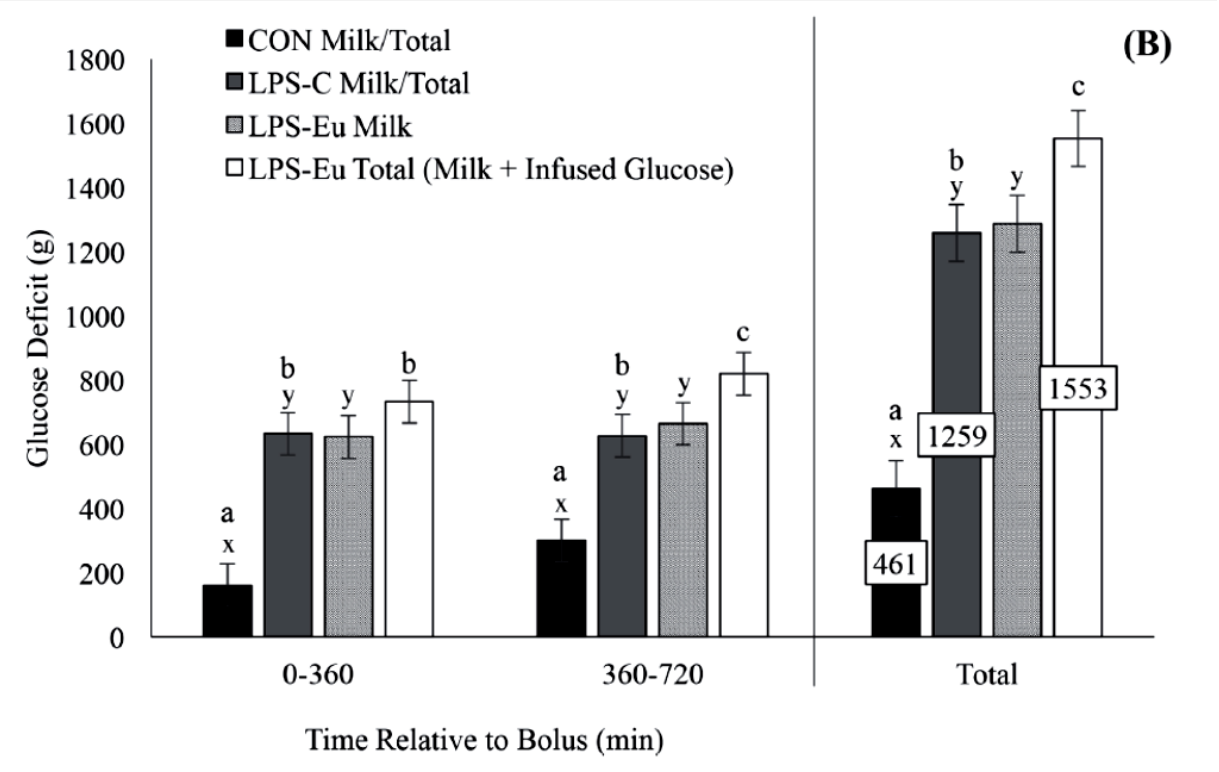
van der Drift i in., Res Vet Sci 94 (2013)

Odpowiedź immunologiczna

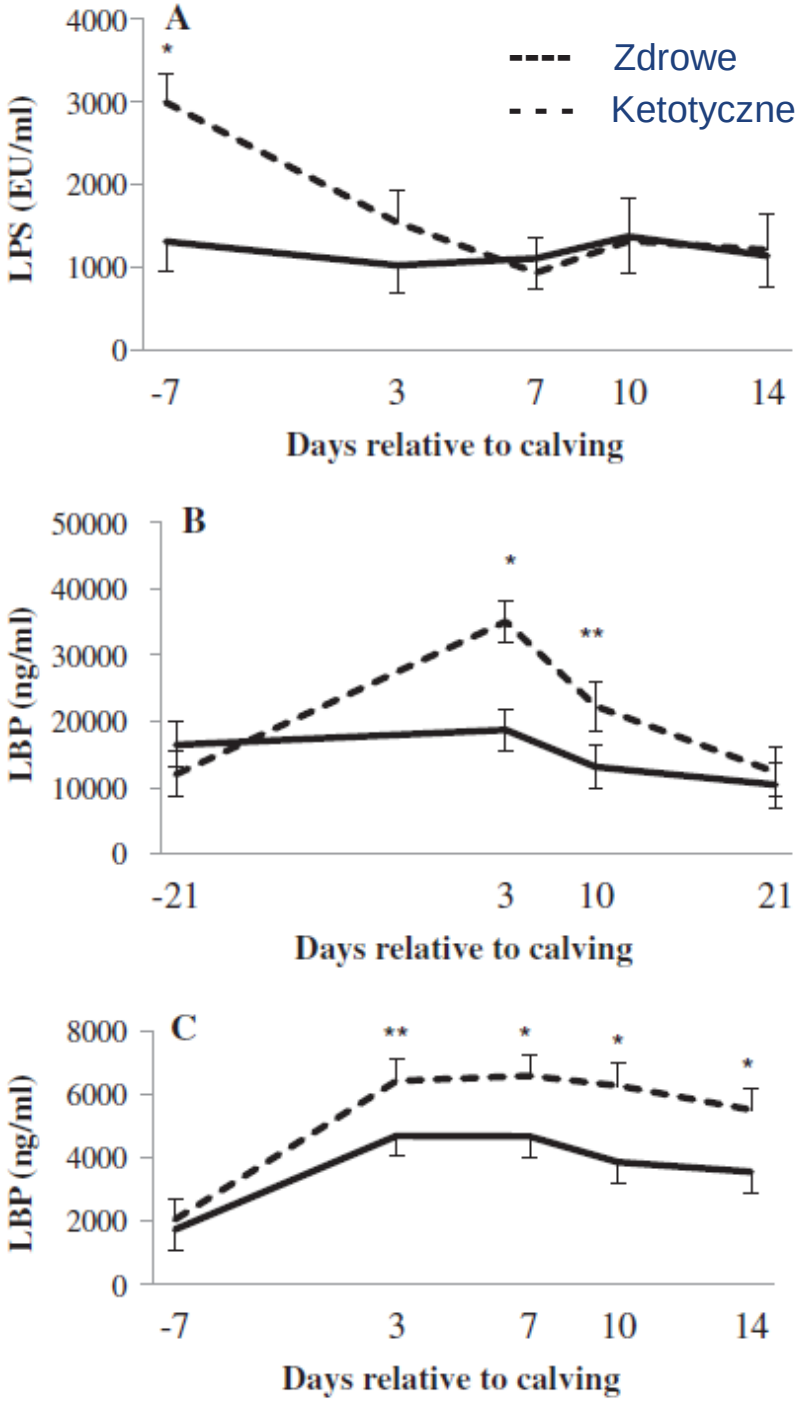
- Niekorzystny wpływ na komórki odpornościowe:
  - ↓ Wybuch tlenowy fagocytów
  - ↓ Zdolność zabijania
  - ↓ Fagocytoza przez neutrofile
  - ↓ Chemotaksja
  - ↓ Blastogeneza limfocytów
  - ↓ Wydzielanie IgM

Ingvartsen and Moyes, Animal 7 (2012); Dänicke et al., Res Vet Sci 116 (2018); Zhang et. al., Res Vet Sci 107 (2016)

Zwiększone wykorzystanie glukozy podczas aktywnej odpowiedzi zapalnej. Układ odpornościowy zużywa > 1 kg glukozy w ciągu 12 godzin.



Kvidera i in., J Dairy Sci 100 (2017)



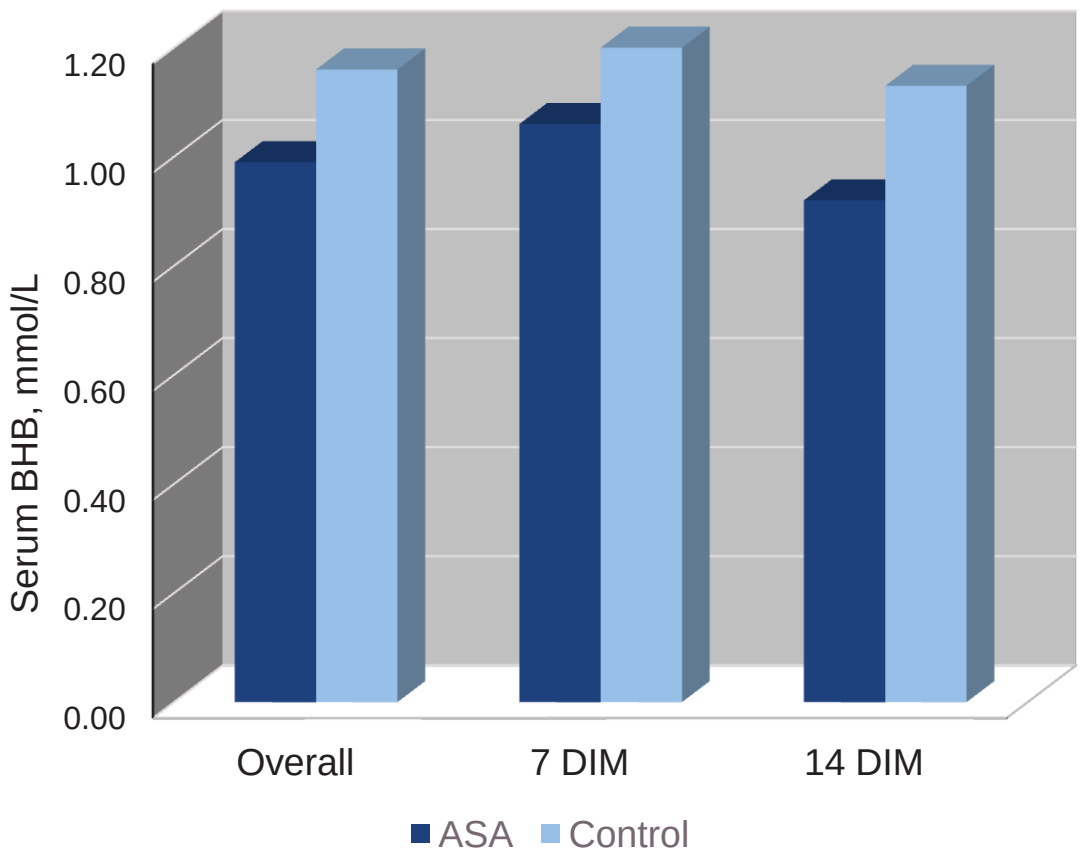
Stan zapalny i Ketoza

- Wzrost krążących markerów zapalnych zidentyfikowanych przed i po wycieleniu u krów ketotycznych
- W badaniu nie zidentyfikowano źródła stanu zapalnego – potencjalnie „nieszczelne jelita”
- Mediatory prozapalne są silnymi czynnikami zmniejszającymi pobranie paszy
- Aktywacja procesu zapalnego jest kosztowna pod względem odżywczym, ponieważ zużywa zarówno glukozę, jak i aminokwasy

Abuajamieh i in., Res Vet Sci 109 (2016)

Czynniki Stresogenne i Stany Zapalne

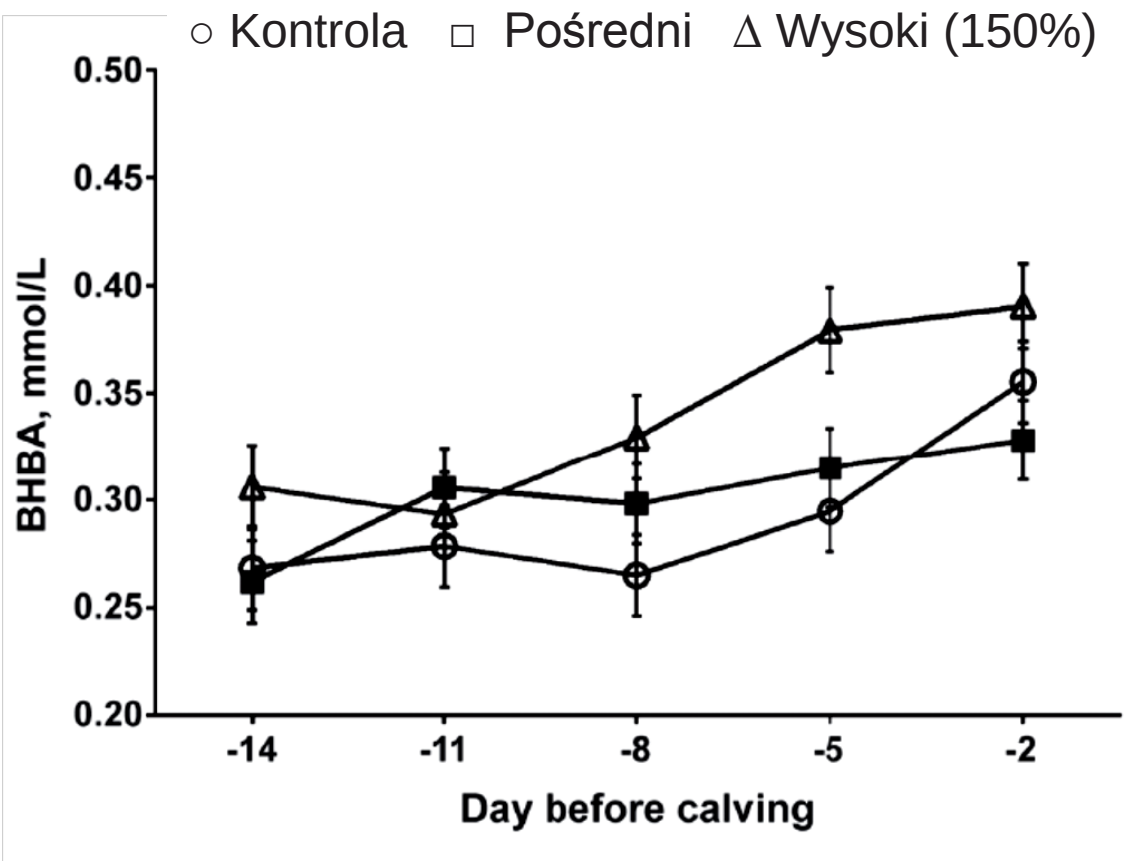
- Szereg czynników środowiskowych, społecznych lub związanych z zarządzaniem może przyczynić się do odpowiedzi zapalnej
- Przepełnienie kojców przejściowych
- „Przewrót” w porządku społecznym
  - Grupowanie według numeru laktacji
  - Zmiany kojców
- Stres cieplny
- Dostępność paszy
  - Dostęp do stołu paszowego

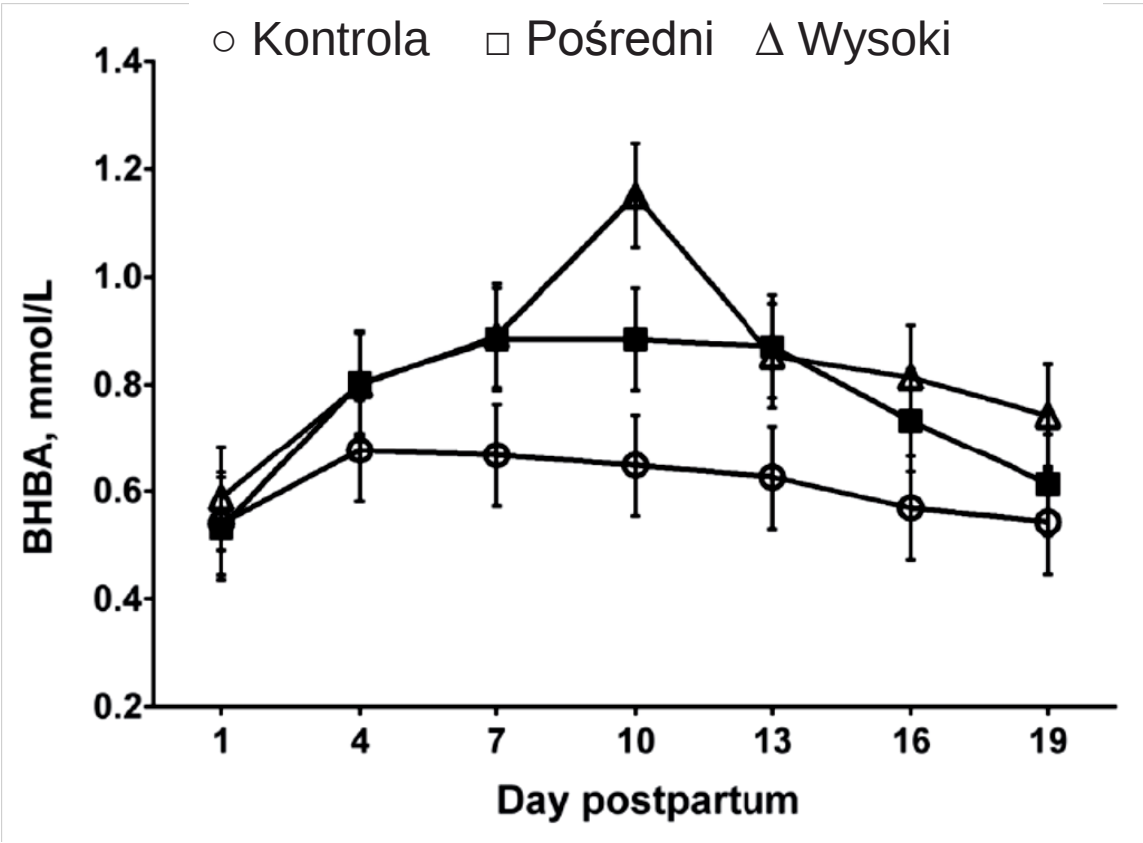


Barragan i in., J Dairy Sci 103 (2020)

PennState Extension

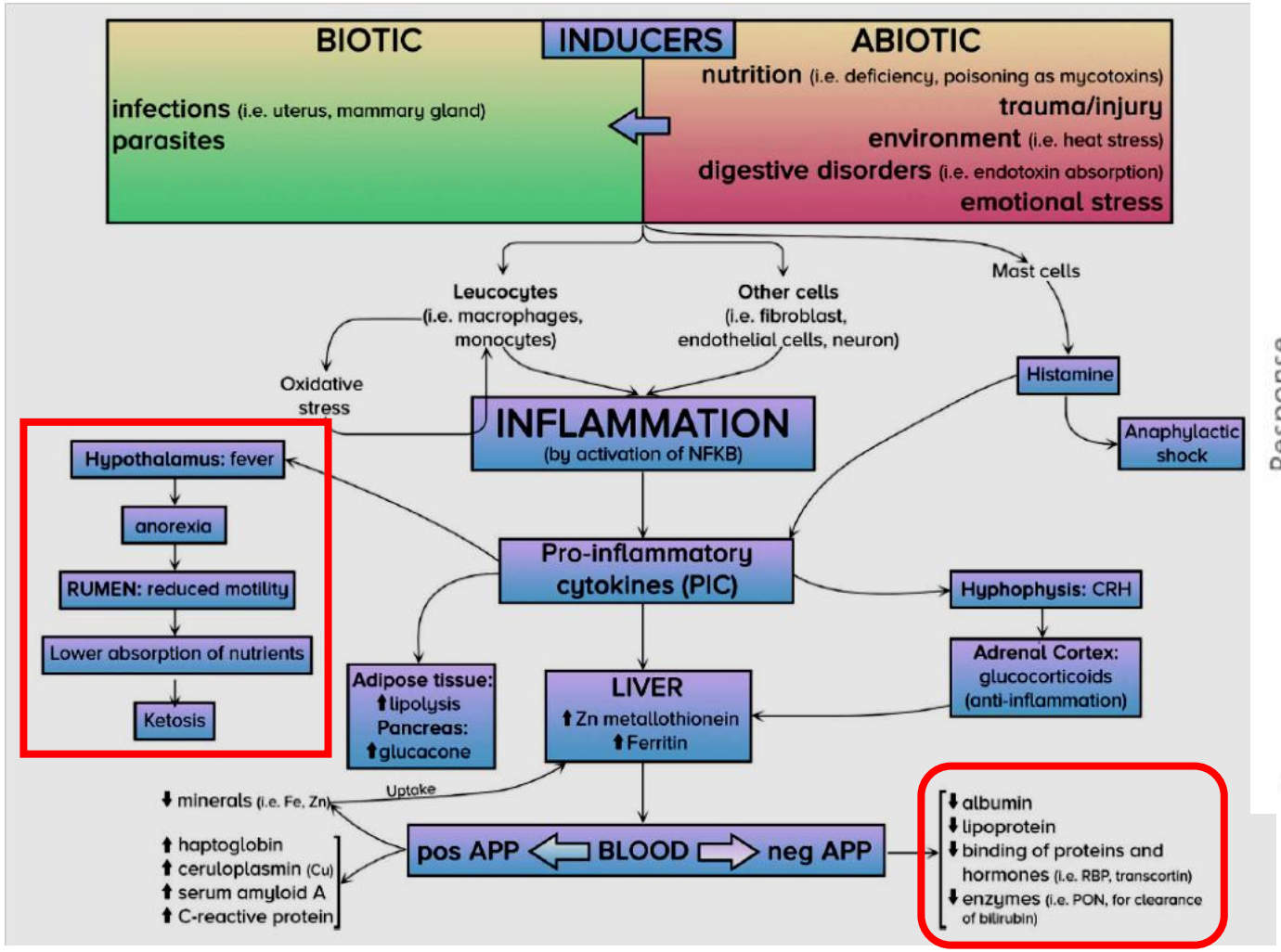
Wpływ Energii w Dawce na BHB

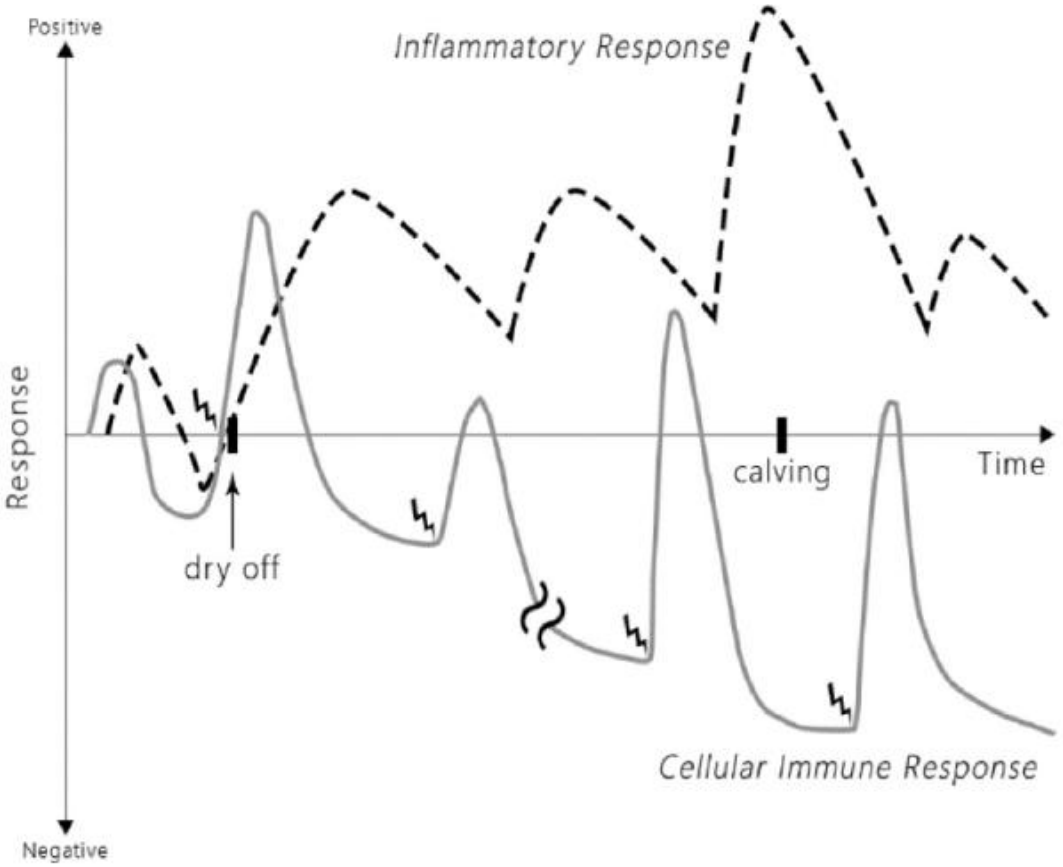




Mann i in., J Dairy Sci 98 (2015)

Wpływ Cyklicznych Stanów Zapalnych i Odporności



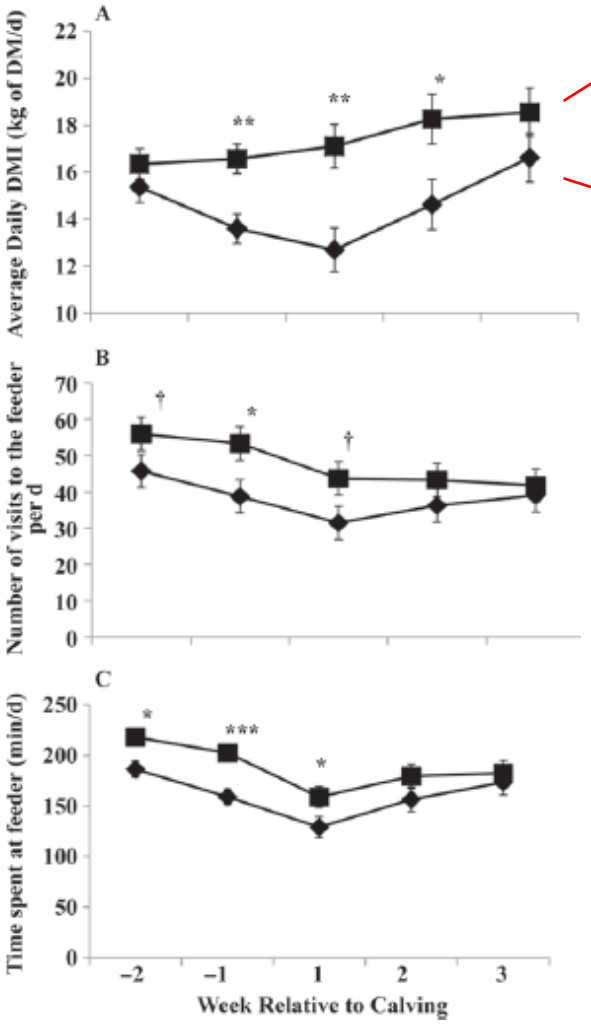


Trevisi i Minuti, Res Vet Sci 116 (2018)

PennState Extension

Pobranie Suchej Masy Przed Porodem i Ketoza

Pobranie suchej masy i czas karmienia u krów zdrowych i ketotycznych



zdrowe

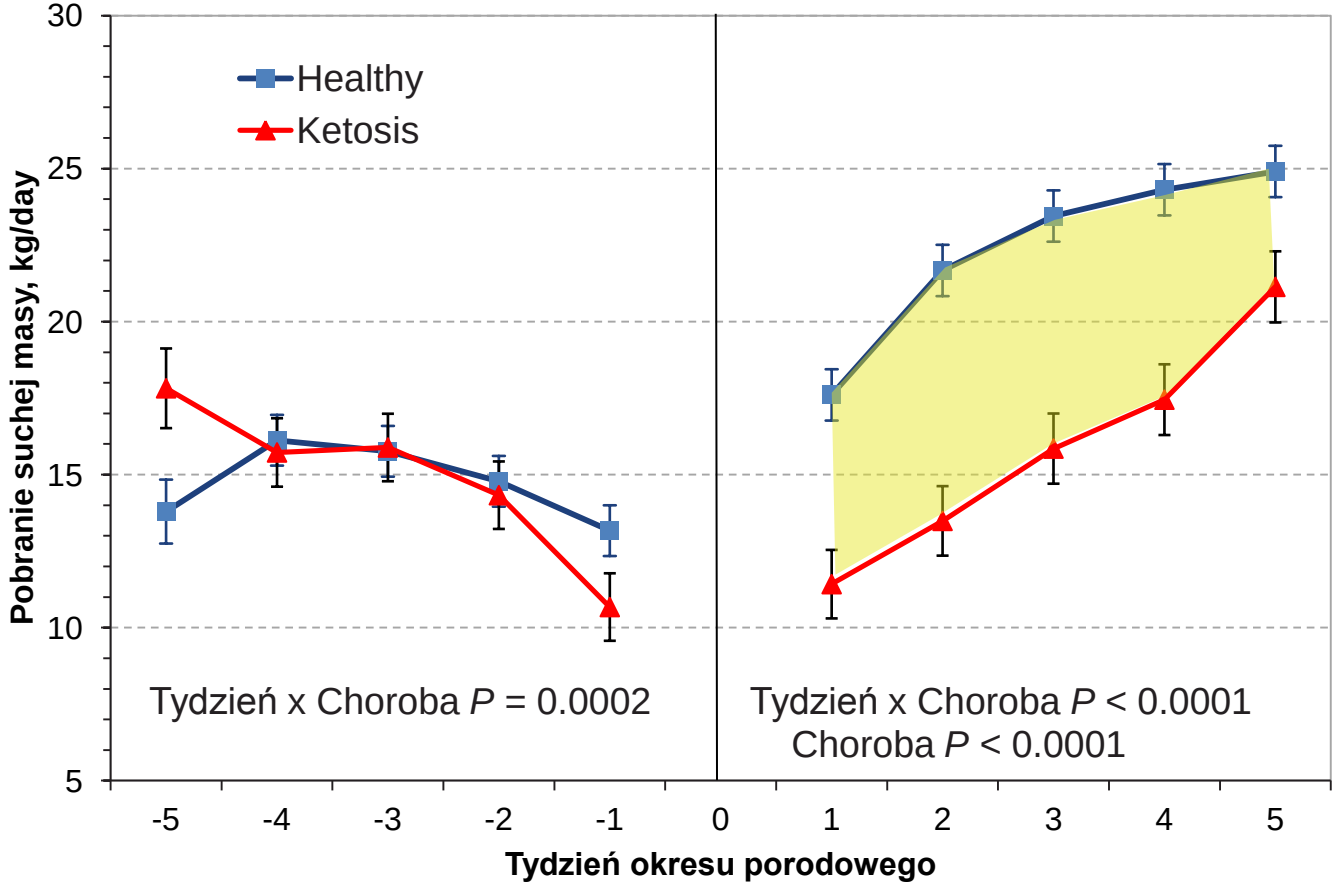
ketotyczne

Krowy ketotyczne spożywały mniej suchej masy niż krowy zdrowe 1-2 tygodnie przed diagnozą.
Spędzały też mniej czasu na jedzeniu

Goldhawk i in., 2009

PennState Extension

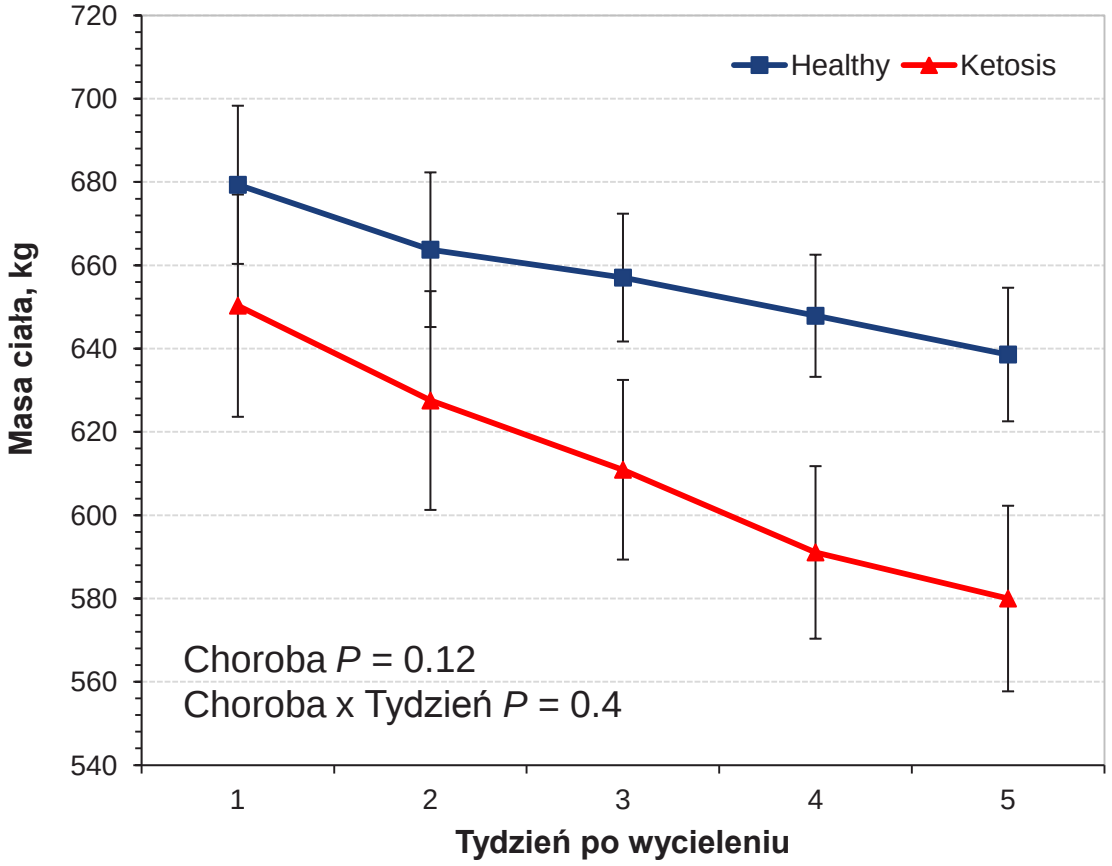
Pobranie Suchej Masy i Ketoza

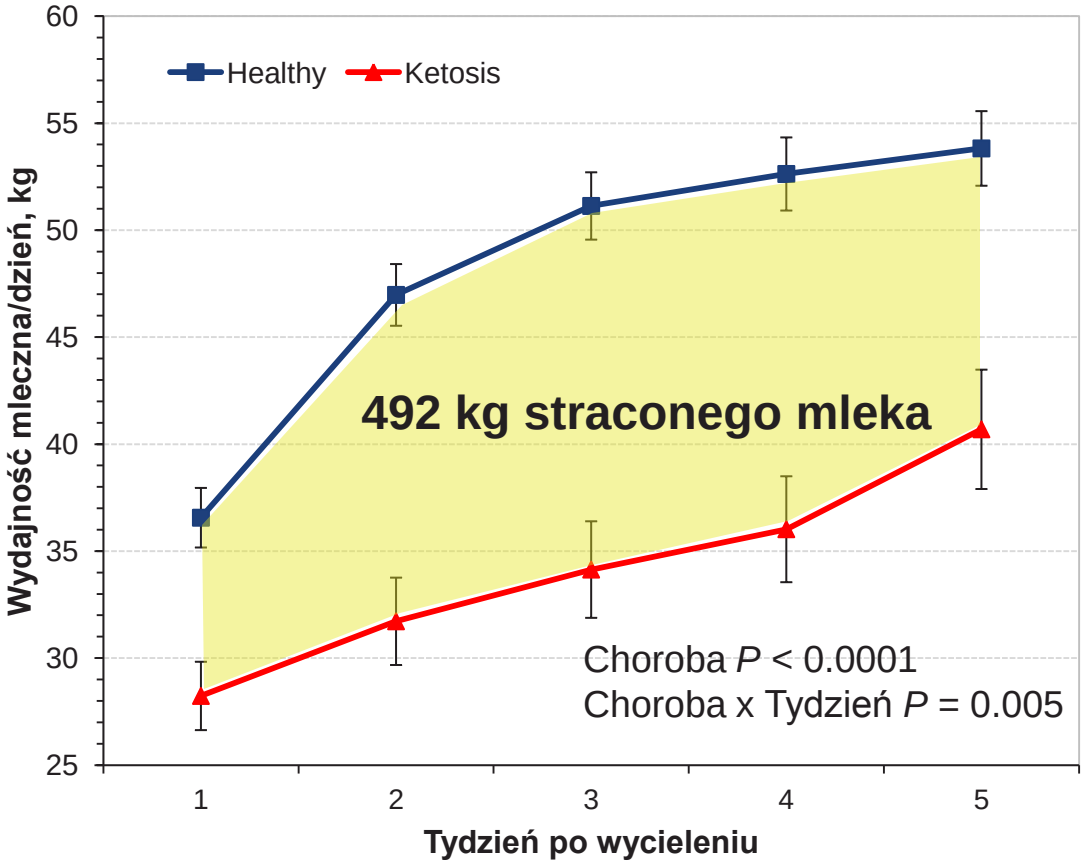


- Całkowite zmniejszenie pobrania SM w pierwszych 5 tygodniach wynosiło 228 kg
- Biorąc pod uwagę zawartość energii w dawce, całkowita utrata energii odpowiadałaby:
  - stracie 0.88 pkt BCS
  - stracie 470 kg 4% mleka
- Co powoduje takie zmniejszenie pobrania SM przed wycieleniem?

Van Saun, Vet Clinics NA: Food Animal Practice 2023

Ketoza – Wydajność po porodzie





Van Saun, Vet Clinics NA: Food Animal Practice 2023

PennState Extension

Do Zapamiętania

- Produkcja ciał ketonowych jest istotną adaptacją metaboliczną do rozpoczęcia laktacji w okresie ujemnego bilansu energii
- Patogeneza ketozy jest bardziej złożona niż rozregulowanie homeostazy glukozy i podwyższone stężenie BHB (inne ciała ketonowe – aceton?)
- Podwyższone stężenie BHB nie może odpowiadać za obserwowane objawy kliniczne ketozy, ale upośledza funkcje odpornościowe
- Aktywny stan zapalny może odpowiadać za zmniejszone pobranie paszy, glukozy i aminokwasów, potencjalnie zaostrzając adaptacje metaboliczne w okresie przejściowym i prowadząc do ketozy

Do Zapamiętania

- Zapobieganie ketozie powinno rozpocząć się od oceny kondycji pod koniec laktacji, aby zapobiec nadmiernemu otłuszczeniu
- Dawka krów zasuszonych powinna pokrywać zapotrzebowanie energetyczne bez przekraczania zaleceń i dostarczać wystarczającą ilość białka metabolizowalnego (białka trawionego w jelicie cienkim)
- Należy unikać znacznego nadmiaru zawartości skrobi w dawce podczas okresu przejściowego przed porodem
- Zarządzanie powinno koncentrować się na minimalizowaniu potencjalnych czynników stresogennych w okresie zasuszenia i wczesnej laktacji, aby zminimalizować aktywację stanu zapalnego

Thank you!

PennState Extension

Questions?

PennState Extension

PennState Extension

extension.psu.edu