

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

ZBORNİK PREDAVANJA
XLII SEMINARA
ZA INOVACIJE
ZNAJJA VETERINARA



UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

**ZBORNİK PREDAVANJA XLII SEMINARA
ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA**

Beograd, 2021

**XLII SEMINAR ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA
18-19.02.2021, BEOGRAD**

Organizator:

Fakultet veterinarske medicine
Univerzitet u Beogradu

Organizacioni odbor:

Predsednik: Prof. dr Mirilović Milorad

Članovi: prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Jovanović B. Ivan, prof. dr Milanović Svetlana,
prof. dr Petrujković Branko, dr Vejnović Branislav, Gabrić Maja

Programski odbor:

Predsednik: Prof. dr Kirovski Danijela

Članovi: prof. dr Aleksić-Kovačević Sanja, prof. dr Karabasil Neđeljko, prof. dr Šefer Dragan,
prof. dr Radojičić Sonja, prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Andrić Nenad



Izdavač:

Fakultet veterinarske medicine, Beograd
Centar za izdavačku delatnost i promet učila



Za izdavača:

Prof. dr Mirilović Milorad, v.d. dekan FVM

Urednik:

Prof. dr Lazarević Miodrag

Lektura i korektura:

Prof. dr Jovanović B. Ivan
Prof. dr Lazarević Miodrag

Dizajn korica:

Prof. dr Jovanović B. Ivan

Tehnički urednik:

Lazarević Gordana

Štampa:

Naučna KMD, Beograd, 2021.

Tiraž: 450 primeraka

ISBN 978-86-80446-41-7

METABOLIČKE MODIFIKACIJE ORGANIZMA UGOJENIH KRAVA U PERIODU ZASUŠENJA

Prodanović Radiša, Vujanac Ivan, Bojkovski Jovan,
Nedić Sreten, Arsić Sveta, Jovanović Ljubomir, Kirovski Danijela*

Poseban značaj u istraživanjima vezanim za metabolizam visokomlečnih krava pridaje se ispitivanju uticaja stanja uhranjenosti na metabolički i endokrini status tokom zasušenja, kao pripremnog perioda za predstojeću laktaciju. Tokom perioda zasušenja, metabolizam je pod jakim uticajem insulina, dominiraju anabolički procesi i postoji opasnost da nastane suficit energije i uvećanje telesne mase životinja na račun uvećanja depoa masti. Gojenju su naročito sklone junice koje se ne osemenjavaju u optimalno vreme telesnog i polnog razvića, kao i starije krave kod kojih je produžen servis period. Pouzdano je utvrđeno da ugojene krave imaju smanjen apetit u periodu oko teljenja i predispoziciju da mobilišu više prekursora iz telesnih depoa. Takođe se, stanje uhranjenosti dovodi u vezu sa razvojem insulinske rezistencije, masne jetre, ketoze, hipokalcemije i padom imuniteta. Metabolizam ugljenih hidrata i masti ugojenih krava u periodu zasušenja karakterišu pojačana glukoneogeneza u jetri uz nepromenjenu do smanjenu potrošnju glukoze u perifernim tkivima. Nepromenjena je ili smanjena potrošnja acetata i postoji pojačana mobilizacija masnih kiselina iz telesnih rezervi praćena povećanjem njihovog nakupljanja u jetri i/ili smanjenjem potrošnje u perifernim tkivima. Upoznavanje promena koje nastaju u metabolizmu i endokrinom statusu organizma ugojenih krava u periodu zasušenja, su od ključnog značaja u iznalaženju rešenja za njihovo blagovremeno i adekvatno preveniranje.

Ključne reči: gojaznost, krava, metabolizam, zasušenje.

UVOD

Tokom srednje i kasne faze laktacije, kao i ranog perioda zasušenja, očuvani su unos suve materije obroka (SM) i adaptacija mikroflora buraga. U ovom perio-

* Dr Prodanović Radiša, docent, dr Vujanac Ivan, vanredni profesor, dr Bojkovski Jovan, redovni profesor, dr Nedić Sreten, asistent, DVM Arsić Sveta, asistent, Katedra za bolesti papkara, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, dr Jovanović Ljubomir, asistent, dr Kirovski Danijela, redovni profesor, Katedra za fiziologiju i biohemiju, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu

du, energetske potrebe se lako zadovoljavaju, a neretko je energetski priliv i veći, što omogućava kravama da višak energije skladište u telesnim depoima u vidu masti, glikogena i proteina (Grummer i sar., 2010). Prema podacima nekih autora, krave na početku zasušenja unose i do 60 posto više hranljivih materija nego što su njihove stvarne potrebe, ako se hrane *ad libitum* (Bewley i Schutz, 2008). Zbog toga je, u toj fazi proizvodno-reproduktivnog ciklusa, bilans energije visokomlečnih krava pozitivan (PEB). Metabolizam ugljenih hidrata i masti u visokom graviditetu karakterišu pojačana glukoneogeneza u jetri i smanjenje periferne potrošnje glukoze. Nepromenjena je ili smanjena potrošnja acetata uz umerenu mobilizaciju masnih kiselina iz telesnih rezervi praćenu povećanjem njihove potrošnje u perifernim tkivima. Ehrhardt i Bell (1997) su utvrdili da se na membranama ćelija posteljice progresivno povećava ekspresija GLUT 1 i 3 molekula, počevši od sredine pa do kraja graviditeta, favorizujući tako korišćenje glukoze od strane fetalnih tkiva, nezavisno od energetskog statusa majki. Ovakvim prestrojavanjem metaboličkih procesa, treba da se obezbede optimalne količine glukoze i aminokiselina za rast i razvoj ploda, dok je organizam majke preusmeren na korišćenje slobodnih masnih kiselina i ketonskih tela kao izvora energije. Međutim, već tokom kasnog graviditeta, dolazi do smanjenja unosa suve materije obroka i to dvojako: sa jedne strane mehanički, povećanjem zapremine gravidnog uterusa, i sa druge, hormonalno, porastom koncentracije estrogena i glukokortikosteroida u krvi (Grummer i sar., 2010). Ustanovljeno je da se unos suve materije smanjuje za 5 posto tokom svakih 20 narednih dana, posle 210. dana graviditeta, odnosno prema gruboj proceni za oko 30 posto tokom poslednje dve nedelje graviditeta (Doepel i sar., 2002). Karakteristično je da je najniži unos suve materije upravo u periodu neposredno oko teljenja. Tome, bez sumnje, najviše doprinose stresogeni činioci kao što su promene u sastavu obroka i/ili režima ishrane, takmičenje između jedinki, ambijentalni uslovi, kao i sam partus (Grummer i sar., 2010).

Proces prilagođavanja organizma visokomlečnih krava počinje još u poslednjim nedeljama graviditeta (Drackley i sar. 2001). Iako je pri kraju graviditeta bilans energije pozitivan, prilagođavanje organizma započinje promenama u odnosu koncentracija hormona i mobilizacijom viših masnih kiselina iz telesnih depoa. Zbog toga, koncentracija slobodnih masnih kiselina (NEFA) u krvi počinje da raste pre teljenja, mada, još u tom periodu, među životinjama nastaju velike razlike u stepenu lipomobilizacije (Grummer i sar., 2010). Budući da se, uporedo sa povišenjem koncentracije slobodnih masnih kiselina, istovremeno povećava i koncentracija glukoze u krvi, smatra se da je u tom periodu očuvana metabolička ravnoteža. Usled smanjene aktivnosti karnitin palmitoiltransferaze-I (CPT-I), transport NEFA u mitohondrije je ograničen, tako da je reesterifikacija i ponovna redistribucija putem lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) dominantan metabolički put kojim se rešava sudbina viših masnih kiselina u jetri za vreme pozitivnog energetskog bilansa (Overton i Waldron, 2004). Pritom se smatra da je kapacitet hepatocita za sintezu i sekreciju lipoproteina u periodu zasušenja dovoljan da jetra održi korak sa prispelim višim masnim kiselinama. Međutim, kod nekih životinja, upravo u tom periodu, počinje proces zamašćenja jetre (Šamanc i sar., 2010a; 2011), što jasno

dokazuje da se proces prilagođavanja odvija u neželjenom pravcu, pre nego što nastane negativan bilans energije. Kao što je već objašnjeno, tokom kasnog graviditeta, kada je metabolizam pod jakim uticajem insulina, a koncentracija hormona rasta relativno niska, ispoljava se relativna neosetljivost masnog tkiva (insulinska rezistencija) na aktivnost homeostatskih regulatornih mehanizama (Rhoads i sar., 2007). To ukazuje da se u kasnom graviditetu povećava aktivnost drugih lipolitičkih hormona, koji takođe imaju sposobnost, kao i hormon rasta, da indukuju insulinsku rezistenciju. U tom pogledu se promene u koncentraciji estradiola, progesterona i prolaktina u krvi krava neposredno pre teljenja smatraju značajnim, jer je dokazano da ovi hormoni mogu da menjaju odgovor adipocita na delovanje insulina i kateholamina (Hayirli, 2006; Butler, 2010). Pored toga, koncentracija kateholamina i kortikosteroida se povećava oko teljenja. Kateholamini aktiviraju triacil glicerol lipazu (hormon senzitivna lipaza), dok kortikosteroidi povećavaju odgovor (senzitivnost) adipocita na delovanje kateholamina. Dodatno, ovi hormoni povećavaju koncentraciju glukoze u krvi tako što u jetri stimulišu glikogenolizu i glukoneogenezu (Drackley, 2000). Ove hormonske promene su kratkotrajne u poređenju sa promenama u koncentraciji hormona rasta i insulina, a njihov relativni doprinos metaboličkom adaptiranju je verovatno limitiran. Ipak, danas prevladava mišljenje da su oni inicijatori insulinske rezistencije i lipolize tokom kasnog graviditeta i rane faze laktacije (Bell i Bauman, 1997).

Metabolički i hormonalni status ugojenih krava

Poseban značaj u istraživanjima vezanim za metabolizam visokomlečnih krava pridaje se ispitivanju endokrinog i metaboličkog statusa krava tokom zasušenja, kao pripremnog perioda za predstojeću laktaciju (Grummer i sar., 2010). Razlog za ovo je činjenica da promene u hormonalnom statusu, koje se dešavaju tokom ovog perioda, predstavljaju mehanizam adaptacije krava na izrazito povećane energetske potrebe koje prate visoki graviditet i rastuću proizvodnju mleka nakon teljenja (Bell i Bauman, 1997). U literaturi se najčešće spominje da je ugojenost krava u zasušenju jedan od najznačajnijih činilaca koji utiče na sposobnost krava da se adaptiraju na predstojeću laktaciju (Šamanc i sar., 2010a; Prodanović i sar., 2016). Pri tome je mnogo kritičniji period sam početak laktacije, kada, u odnosu na period zasušenja, nastaju drastičnije promene u energetskom statusu životinja (Herdt i sar., 2000; Ingvarsen, 2006). Dokaz za to je svakako veća učestalost metaboličkih poremećaja posle teljenja, smanjena proizvodnja mleka, kao i reproduktivni problemi kod ovakvih jedinki (Ingvarsen, 2006; LeBlanc, 2010; Janovick i sar., 2011). Opšte je prihvaćeno da regulacija i održivost energetskog metabolizma krava zavisi, u prvom redu, od neravnoteže između potreba za energijom, sa jedne strane, i kapaciteta organa za varenje (mogućnosti unošenja energije preko hrane) i kapaciteta organizma krava da koristi energiju koja se nalazi deponovana u telesnim rezervama, sa druge strane. Naime, pouzdano je utvrđeno da krave koje su pregojene, pre teljenja imaju slabiji apetit u poređenju sa kravama optimalnog stanja uhranjenosti. Kod njih je smanjen apetit posledica

povišenih nivoa hormona (leptina, estrogena i kortizola) i NEFA u krvi, ali i povećane sekrecije adipocitokina (TNF α i IL-6). Zbog toga je, u najužem periodu oko teljenja, kada je apetit smanjen, unos energije putem hrane nedovoljan da obezbedi energiju potrebnu za gravidni uterus i rastuću laktaciju. Kao rezultat, deficit između unosa energije putem hrane i potreba krava u energetskim prekursorima (NEB) je znatno veći kod ugojenih nego kod krava optimalne telesne kondicije. U stanju NEB, kod ugojenih krava dolazi do niza promena u metabolizmu organskih materija, pre svega masti, koje imaju za posledicu intenziviranje mobilizacije masnih kiselina iz telesnih depoa i njihovo nakupljanje u ćelijama jetre. Pored smanjenja apetita, promene u aktivnosti endokrinog i imunskog sistema, kod ovakvih jedinki potpomažu proces lipomobilizacije narušavanjem osetljivosti tkiva na insulin i čak, direktnom stimulacijom lipolize (Ingvarsen, 2006).

Vršena su brojna ispitivanja strategija ishrane krava u tranzicionom periodu, ali ne postoji jedinstvena strategija koja bi se mogla primeniti na sve zapate. Danas se smatra da je restriktivna ishrana bazirana na kabastim hranivima pouzdan način da se minimizira neizbežan pad unosa suve materije neposredno posle teljenja. Postoji sve više dokaza da ograničavanje unosa energije preko hrane u periodu zasušenja dovodi do bržeg porasta unosa suve materije obroka posle teljenja. To ima za rezultat uravnoteženiji energetski promet i smanjenu mobilizaciju masnih kiselina iz telesnih depoa i sledstveno tome, niže vrednosti NEFA i BHBA u krvi. Nasuprot tome, primećeno je da krave, koje još u periodu zasušenja unose hraniva visoke energetske vrednosti i/ili ugojene krave, više gube u telesnoj masi, imaju izraženiju lipomobilizaciju i duže trajanje perioda NEB u toku rane faze laktacije (Rukkamsuk i sar., 1999). Naime, utvrđeno je da krave koje su bile pregojene u periodu zasušenja, posle teljenja imaju sporiji porast unosa suve materije obroka u odnosu na povećanje potreba za sintezu sastojaka mleka (Drackley i sar., 2001). Stoga je sasvim opravdano pretpostaviti da su krave koje u periodu zasušenja, deponuju više energetskih prekursora u telesne depoe, u većoj meri sklone jače izraženom NEB u završnoj fazi graviditeta i u početku laktacije. Kao posledica jače izraženog NEB, intenzivira se mobilizacija masnih kiselina iz telesnih rezervi, što predisponira ove životinje većem stepenu zamašćenja ćelija jetre (Bobe i sar., 2004; Šamanc i sar., 2010). Ovi nalazi jasno ukazuju da postoje značajne razlike u prometu materija, odnosno energije kod životinja u zavisnosti od fiziološkog stanja i stepena uhranjenosti.

Iako se mogući uzroci smanjenog unosa suve materije obroka kod ugojenih krava još uvek ispituju, danas se smatra da je on dobrim delom uslovljen hormonskim promenama koje se dešavaju u periodu oko teljenja. Budući da je kod ugojenih krava, tokom pozitivnog bilansa energije, metabolizam pod dugotrajnim i jakim uticajem insulina, veruje se da insulin može da utiče na potrebu za uzimanjem hrane utičući na metabolizam u jetri (inhibira glukoneogenezu) i raspodelu hranljivih materija. To je u skladu sa hipotezom prema kojoj smanjeno korišćenje propionata u procesu glukoneogeneze posledično dovodi do većeg korišćenja propionata u oksidativne svrhe i smanjenog apetita krava (Allen i sar., 2005). Međutim, potencijalna uloga insulina kao dugoročnog regulatora unosa hranljivih materija

je ipak pod znakom pitanja, jer kod goveda nije utvrđena tako jasna zavisnost između gojaznosti i insulinemije kao kod nekih drugih vrsta. Za razliku od insulina, značajna pozitivna korelacija je utvrđena između stanja uhranjenosti (veličine adipocita) i koncentracije leptina u krvi krava (Ingvarsen, 2006). Stoga, poslednjih godina, posebna pažnja je posvećena rasvetljavanju potencijalne uloge leptina u procesima regulisanja unosa hranljivih materija i energetskog metabolizma preživara. Na osnovu podataka, proisteklih iz eksperimenata na ljudima, pacovima i naročito ovcama, vrlo je verovatno da leptin igra važnu ulogu u regulisanju unosa hrane i kod preživara. Koncentracije drugih hormona takođe se menjaju u krvi krava koje se „pojačano“ hrane za vreme pozitivnog bilansa energije. To su u prvom redu hormoni regulatori reproduktivnih funkcija životinja, naročito estrogen, čija koncentracija značajno raste kod ugojenih krava u kasnoj fazi graviditeta. Naime, kod ljudi i većeg broja životinjskih vrsta, uključujući i preživare, dokazano je da masno tkivo u uslovima jače izraženog PEB, pod uticajem insulina ispoljava pojačanu steroidnu aktivnost. Takođe je uočeno da ovakve jedinke (OTK > 3,75) imaju više nivoa kortizola u krvi i slabiju antioksidativnu zaštitu (Bernabuci i sar., 2005). Sa druge strane, smanjena osetljivost masnog tkiva na insulin može da doprinese smanjenju unosa suve materije obroka kako se bliži teljenje na taj način što dovodi do povećanja koncentracije NEFA u cirkulaciji i posledičnog povećanja nivoa masnih kiselina i njihovih KoA estara u hipotalamusu (Drackley i sar, 2001). Takođe su Allen i sar. (2005) izneli hipotezu prema kojoj povećanje koncentracije NEFA u krvnoj plazmi tokom perioda zasušenja i posledična oksidacija NEFA u jetri može da bude uzrok smanjenog apetita krava kako se bliži teljenje. Ovi rezultati jasno ukazuju da bi smanjena osetljivost masnog tkiva na insulin predisponirala krave da mobilišu više NEFA, na taj način stvarajući *circulus viciosus* mobilizacije NEFA i manjeg unosa hranljivih materije u ovom periodu. Takođe, to će pomoći da se sa metaboličkog aspekta objasni zašto ugojene krave imaju slabiji apetit i izraženiji pad unosa suve materije još u prepartalnom periodu nego krave optimalne telesne kondicije.

Patogeneza poremećaja energetskog metabolizma ugojenih krava

Poslednjih nekoliko godina, interesovanje velikog broja istraživača je usmereno na ispitivanje uticaja stanja ishrane tokom perioda zasušenja na proces prilagođavanja organizma visokomlečnih krava u tranzicionom periodu (Janovick i sar., 2011; Schoenberg i sar., 2012; Jaakson i sar., 2013; Prodanović i sar., 2016). U tom pogledu, posebna pažnja istraživača je bila usmerena u pravcu daljeg razumevanja patogeneze poremećaja u metabolizmu krava koje, još u periodu zasušenja, unose hraniva visoke energetske vrednosti i/ili ugojenih krava. Zbog toga se sasvim opravdano smatra da je upoznavanje promena koje nastaju u metabolizmu i endokrinom statusu ugojenih životinja u peripartalnom periodu, od ključnog značaja u iznalaženju rešenja za njihovo adekvatno preveniranje. Odavno je zapaženo da ishrana krava u zasušenju ima velikog udela u pojavi mnogobrojnih faktora rizika za nastanak poremećaja u metabolizmu, koji nepovoljno utiču kako

na proizvodnu, tako i na reproduktivnu sposobnost životinja. Naime, brojna istraživanja su nedvosmisleno dokazala da se poremećaji metabolizma u najvećem procentu javljaju u peripartalnom periodu i da su u čvrstoj korelaciji sa energetske statusom životinja koji je najvećim delom uslovljen ishranom (Drackley i sar., 2001). Danas je opšte prihvaćeno mišljenje da su preobilna ishrana i gojaznost krava u periodu zasušenja ($BCS \geq 4.0$) dominantni etiopatogenetski činioci u nastajanju metaboličkih oboljenja, što je usko skopčano sa promenama u aktivnosti neuroendokrinog i imunskog sistema kod tih životinja, kao i odgovorom perifernih tkiva na njihove uticaje.

Danas se smatra da funkcionalna aktivnost β ćelija endokrinog pankreasa i osetljivost perifernih tkiva na insulin (insulinska rezistencija), imaju ključnu ulogu u procesu adaptacije krava na visoku proizvodnju mleka (Schoenberg i Overton, 2010). Naime, dobro je poznato (Schoenberg i Overton, 2010) da se napredovanjem graviditeta, a pogotovo u najranijoj fazi laktacije, značajno menja uloga insulina u preraspodeli energetskih prekursora između različitih tkiva organizma krave. Umerena insulinska rezistencija je ustanovljena tokom graviditeta kod velikog broja sisara, takođe i kod krava visokomlečnih rasa, pogotovo u najranijoj fazi laktacije. Ona doprinosi intenziviranju procesa lipomobilizacije u cilju zadovoljavanja rastućih potreba u energiji u uslovima velikih metaboličkih opterećenja, odnosno za vreme visokog graviditeta i laktacije (Regnault i sar., 2004). Pored mnogobrojnih, genetskih i paragenetskih faktora, pretpostavlja se da telesna kondicija krava u periodu zasušenja može da utiče na stepen insulinske rezistencije, a time i na sposobnost krava da se prilagode na negativan bilans energije (Jaakson i sar., 2013; Prodanović, 2014). Drugim rečima, poremećaji vezani za sekreciju insulina i odgovor perifernih tkiva na insulin kod ugojenih krava mogu dovesti do neadekvatne adaptacije životinja još u periodu zasušenja, a time biti i značajan etiopatogenetski faktor u nastanku mnogobrojnih poremećaja zdravlja u peripartalnom periodu (Holtenius i sar., 2003). Danas se za ispitivanje funkcionalnog stanja β ćelija endokrinog pankreasa kao i senzitivnosti tkiva na insulin kod preživara najčešće koristi određivanje koncentracije glukoze, NEFA i insulina tokom testa intravenskog opterećenja glukozom (Šamanc i sar., 2009; Prodanović i sar., 2013). Dodatno se rezistencija perifernih tkiva na insulin ispituje i određivanjem zastupljenosti receptora za insulin i transportnih molekula za glukozu u uzorcima telesnih tkiva, pogotovo onih u kojima ovaj hormon ima presudan uticaj u procesu raspodele i korišćenja energetskih prekursora (Sadri i sar., 2010; Kuhla i sar., 2011). Najzad, za utvrđivanje stepena adaptacije krava na promene u energetske statusu u peripartalnom periodu koriste se parametri metaboličkog profila i stepen zamašćenja tkiva jetre (Šamanc i sar., 2011; Prodanović i sar., 2012).

Iako rezultati pojedinih ispitivanja govore u prilog početnih naznaka poremećaja u osetljivosti tkiva na insulin kod ugojenih krava već tokom sredine perioda zasušenja, mora se naglasiti da regulacioni mehanizmi uspeavaju da očuvaju metaboličku ravnotežu. Na to ukazuju i rezultati ispitivanja metaboličkog profila iz ovog perioda (Prodanović, 2014). Do sličnih rezultata su, u svojoj studiji, došli Winkelman i saradnici (2008a). Kod ugojenih krava, daleko značajnije promene

u vrednostima ispitivanih parametara prilikom izvođenja testa opterećenja glukozom ustanovljavaju se na pet do deset dana pre teljenja. Naime, Prodanović i sar. (2016) su ustanovili značajno veće bazalne koncentracije glukoze i insulina, kao i veću koncentraciju glukoze na kraju testa opterećenja glukozom kod ugojenih krava u poređenju sa kravama optimalne telesne kondicije. Dodatno, isti autori su ustanovili značajne razlike u vrednostima izvedenih parametara testa opterećenja između dve ispitivane grupe krava (RQUICKY i AUCNEFA) sugerišući da je u poslednjim danima graviditeta, kod ugojenih krava sve izraženija rezistencija tkiva na insulin. Rezultati dobijeni za koncentraciju glukoze i insulina u krvi ugojenih krava se zapažaju i kod ljudi obolelih od dijabetesa tipa 2 i u saglasnosti su sa rezultatima drugih autora (Richards i sar., 2009; Janovick i sar., 2011). Navedeni autori su u svojim ispitivanjima, kod krava koje su tokom zasušenja forsirano hranjene i/ili ugojenih krava, uprkos izmerenim većim vrednostima insulinemije, utvrdili značajno veće koncentracije glukoze u krvi u periodu kasnog graviditeta. To može da ukaže na modifikaciju metabolizma kod ugojenih krava koja se ogleđa u stimulisanoj glukoneogenezi i/ili smanjenoj efikasnosti insulina u pogledu stimulanja potrošnje glukoze od strane perifernih tkiva. Mada, samo na osnovu rezultata testa opterećenja glukozom nije moguće sa sigurnošću govoriti o tipu insulinske rezistencije, promene u metabolizmu glukoze kod ugojenih krava mogu nastati zbog veće proizvodnje glukoze i/ili smanjenog inhibitornog uticaja insulina na proces glukoneogeneze. Između dve grupe krava, tokom testa opterećenja, nisu ustanovljene značajne razlike u brzini eliminacije (ER i T1/2) glukoze (Prodanović i sar., 2016). U oba slučaja, ishod može da bude kompenzatorna hiperinsulinemija. Očito je da se približavanjem partusa i pre početka laktacije, kod ugojenih krava smanjuje osetljivost tkiva na insulin. Samim tim se stvaraju uslovi da proces mobilizacije energetskih prekursora izmakne kontroli (Rukkwamsuk i sar., 1999) i na to ukazuju promene u koncentraciji NEFA u krvi nakon testa opterećenja glukozom. Naime, iako u koncentraciji NEFA nisu ustanovljene značajne razlike na početku testa opterećenja, što se može smatrati da je s jedne strane posledica nižeg nivoa hormona rasta u krvi (Winkelman i sar., 2008b), ali isto tako i viših bazalnih insulinemija kod ugojenih krava (Rukkwamsuk i sar., 1999), odgovor NEFA tokom izvođenja testa opterećenja glukozom je bio značajno refraktarniji kod ugojenih u poređenju sa kravama koje su imale optimalnu telesnu kondiciju. To može da ukaže na smanjeno korišćenje mobilisanih viših masnih kiselina u perifernim tkivima i/ili narušenu anaboličku ulogu insulina u metabolizmu masti kod ugojenih krava (Drackley, 2000). Prema svemu sudeći, u antepartalnom periodu ne nastaju značajne promene u stepenu aktivnosti β ćelija endokrinog pankreasa, ali promene nastaju u pogledu osetljivosti perifernih tkiva na insulin. Neki autori smatraju promene u korišćenju glukoze dominantnim načinom ispoljavanja smanjene osetljivosti tkiva na insulin kod preživara u visokom graviditetu (Hayirli, 2006), ali se kod ugojenih krava, već u ovom periodu pojavljuju i promene u prometu masnih kiselina (Prodanović i sar., 2016). U svakom slučaju, rezultati pojedinih ispitivanja govore u prilog navedenom gledištu da hranidbeni status krava u značajnoj meri

uzajamno deluje sa stepenom osetljivosti perifernih tkiva na insulin tokom kasnog prepartalnog perioda (Janovick i Drackley, 2010; Prodanović i sar., 2016).

Modifikacije metaboličkih puteva u jetri, masnom i mišićnom tkivu

U ispitivanjima koja su obavljena u proteklom periodu, dokazano je da, kod visokomlečnih krava, pre svega, holštajn rase, u peripartalnom periodu nastaju veoma značajna prestrojavanja metaboličkih puteva u jetri, masnom i mišićnom tkivu (Drackley, i sar., 2001; Ingvarsen, 2006). Naročito se ističu izrazite promene u metabolizmu masnog tkiva, koje dovode do povećanja koncentracije masnih kiselina u krvnoj plazmi, kao i nakupljanja masti u ćelijama jetre (Vernon, 2005; Šamanc i sar., 2011). Danas je opšte prihvaćeno gledište da je masno tkivo jedno od glavnih mesta homeoretske kontrole u periodu oko teljenja. Mnoge strategije ishrane krava su upravo osmišljenje sa ciljem kontrole metaboličke aktivnosti masnog tkiva. Drugim rečima, smatra se da adipociti imaju presudnu ulogu u postizanju adekvatne ravnoteže između intenziteta lipogeneze i lipolize, ali ne samo u odnosu na trenutne energetske potrebe, već i mogućnosti jetre i drugih tkiva da masne kiseline koriste kao izvor energije (Peng, 2011).

Uzroci zamašćenja jetre su kompleksni i mnogobrojni (Bobe i sar., 2004; Šamanc i sar., 2010b). Čini se da, od svih do sada poznatih činilaca, gojaznost krava u zasušenju predstavlja jedan od najznačajnijih. To je prvenstveno zbog toga što je kod takvih životinja intenzitet lipomobilizacije u pozitivnoj korelaciji sa količinom masti u telesnim depoima, dok je kod krava optimalne telesne kondicije to skoro uvek u korelaciji sa energetske potrebama (Rukkwamsuk i sar., 1999; Šamanc i sar., 2008). Za ovo postoji više tumačenja, ali se najviše ističe da se prilikom enormnog povećanja količine masnog tkiva istovremeno i proporcionalno, povećava i veličina masnih ćelija (Hausman i sar., 2009; Prodanović, 2014). To može da bude razlog što se u kritičnom periodu oko teljenja pojačava lipolitička aktivnost i/ili osetljivost ovih ćelija na delovanje lipolitičkih činilaca (Peng, 2011), a smanjuje prema glukozu i insulinu (Rukkwamsuk i sar., 1999; Prodanović i sar., 2016). Pored toga, kod ugojenih krava, kod kojih se adipociti još u antepartalnom periodu ispune mastima do krajnjih granica, značajno je povećana ekspresija gena za apoptozu (Peng, 2011) o čemu svedoči i njihova masovna destrukcija (adipoliza) u ranom postpartalnom periodu (Prodanović, 2014). Zbog toga se njihova uloga, dominantno svodi na nekontrolisano otpuštanje masnih kiselina. Ako se ima u vidu činjenica, da je uloga adipocita u lučenju leptina i proinflamatornih citokina (Ohtsuka i sar., 2001; Looor i sar., 2006) "depo specifična", a za koje se zna da utiču inhibitorno na apetit i osetljivost tkiva na insulin, onda postaje jasnije zašto kod ugojenih krava izostaje puna kontrola mobilizacije masti iz telesnih depoa i lipogeneze u ćelijama jetre. Upravo se u ovom kontekstu, mogu razmatrati i rezultati ispitivanja sadržaja ukupnih lipida u ćelijama jetre kod krava u peripartalnom periodu. Kao što je poznato, jetra nije primarni organ lipogeneze kod preživara, ali je organ u kome se odvija intenzivan promet masti u peripartalnom periodu pa zbog toga ima ključnu ulogu u regulaciji energetskog metabolizma (Vernon, 2005). Da

bi ostvarila ove i mnogobrojne druge funkcije, veoma je važno da u ovom periodu bude očuvan funkcionalni integritet jetre (Šamanc i sar., 2008; Hammon i sar., 2009; Kreipe i sar., 2011). Mnogobrojne studije su dokazale da se kod ugojenih krava, u najužem periodu oko teljenja, zapaža značajno veći stepen zamašćenja jetre u poređenju sa kravama optimalne telesne kondicije (Prodanović i sar., 2016).

Metabolička sudbina NEFA u jetri je višestruka i zavisi od njihove koncentracije u cirkulaciji, faze proizvodno-reproduktivnog ciklusa i metaboličkog potencijala svake jedinice (Drackley i sar., 2001). De Koster i Opsomer (2013) su izneli hipotezu da kod ugojenih krava još u periodu zasušenja dolazi do pojačanog nakupljanja triglicerida u ćelijama jetre zbog smanjene osetljivosti perifernih tkiva na insulin i/ili ograničenog korišćenja energetskih prekursora. U prilog navedenom gledištu mogu da posluže rezultati dinamike NEFA tokom testa opterećenja glukozom i zastupljenosti proteinskih receptora za insulin na ćelijama mišićnog tkiva ugojenih krava, kod kojih je ustanovljena značajno manja ekspresija navedenog proteina u poređenju sa kravama optimalne telesne kondicije (Prodanović, 2014). To neminovno dovodi do toga da iz sistemske cirkulacije u ćelije jetre pristižu veće količine NEFA, pogotovo onda kada je njihova koncentracija u krvi značajno veća od fiziološke vrednosti (Drackley i sar., 2001). Međutim, nakupljanje triglicerida u citoplazmi hepatocita može da bude favorizovano i u uslovima kada je koncentracija NEFA u granicama fizioloških vrednosti. Prodanović i sar. (2016) su, na deset dana antepartalno, ustanovili veći stepen zamašćenja jetre kod ugojenih nego što je to bio slučaj kod krava optimalne telesne kondicije, pri čemu je koncentracija NEFA bila približno ista kod obe grupe krava. Navedeni autori su dokazali da su kod ugojenih krava istovremeno stimulisani transport NEFA u jetru i aktivnost metaboličkog puta za sintezu masnih kiselina i/ili esterifikaciju u trigliceride. Naime, kod ugojenih krava je ustanovljena značajno veća ekspresija proteina CD 36 u hepatocitima čija je glavna uloga transport NEFA u ćelija jetre (Prodanović i sar., 2016), kao i značajno veća ekspresija proteina SREBP 1 koji je glavni transkripcioni regulator sinteze masnih kiselina i triglicerida u jetri (Li i sar., 2014; Deng i sar., 2014). Prema svemu sudeći, kod ugojenih krava su u pitanju dva poveznana mehanizma. Prvo, zbog rezistencije tkiva na insulin i stimulisanog transporta NEFA u hepatocite, značajno veće količine ovih jedinjenja dospevaju u ćelije jetre, a sa druge strane, stimulisanjem lipogenog metaboličkog puta favorizuje se njihovo nakupljanje.

Praktično rečeno, kod ugojenih krava, još u periodu zasušenja, postoje svi uslovi da značajno veće količine NEFA mogu da pristižu i prekomerno opterete ćelije jetre. To neminovno dovodi do zastoja u prometu masti i njihovog progresivnog nakupljanja u ćelijama jetre.

Zahvalnica:

Rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Ugovor broj 451-03-68/2020-14/200143).

LITERATURA

1. Allen MS, Bradford BJ, Harvatine KJ, 2005, The cow as a model to study food intake regulation, *Annu Rev Nutr*, 25, 523–47.
2. Bell AW, Bauman DE, 1997, Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation, *J Mamm Gland Biol Neopl*, 2, 265–78.
3. Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A, 2005, Influence of body condition score on relationship between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows, *J Dairy Sci*, 88, 2017–26.
4. Bewley JM, Schutz MM, 2008, An interdisciplinary review of body condition scoring for dairy cattle, *Prof Anim Scient*, 24, 507–29.
5. Bobe G, Young JW, Beitz DC, 2004, Invited Review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows, *J Dairy Sci*, 87, 3105–24.
6. Butler WR, 2010, Metabolismo energetico ed insulinoresistenza nella bovina da latte, *Large Anim Rev*, 16, 301–4.
7. De Koster JD, Opsomer G, 2013, Insulin resistance in dairy cows, *Veterinary clinics of North America: Food animal practice*, 299–322.
8. Deng Q, Li X, Fu S, Yin L, Zhang Y, Wang T et al, 2014, SREBP-1c gene silencing can decrease lipid deposits in bovine hepatocytes cultured *in vitro*, *Cell Physiol Biochem*, 33, 1568–78.
9. Doepel L, Lapierre H, Kennelly JJ, 2002, Peripartum performance and metabolism of dairy cows in response to prepartum energy and protein intake, *J Dairy Sci*, 85, 2315–34.
10. Drackley JK, 2000, Lipid metabolism, In: D'Mello JPF (Ed) *Farm animal metabolism and nutrition*, CAB International, New York, 97–119.
11. Drackley JK, Dann HM, Douglas GN, Janovick Guretzky NA, Litherland NB, Underwood JP et al, 2005, Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders (invited review), *Ital J Anim Sci*, 4, 323–44.
12. Drackley JK, Overton TR, Douglas GN, 2001, Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period, *J Dairy Sci*, 84, 100–12.
13. Ehrhardt RA, Bell AW, 1997, Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 273, 1132–41.
14. Grummer RR, Wiltbank MC, Fricke PM, Watters RD, Silva-Del-Rio N, 2010, Management of dry and transition cows to improve energy balance and reproduction, *J Reprod Dev*, 56, 22–8.
15. Hammon HM, Stürmer G, Schneider F, Tuchscherer A, Blum H, Engelhard T et al, 2009, Performance and metabolic and endocrine changes with emphasis on glucose metabolism in high-yielding dairy cows with high and low fat content in liver after calving, *J Dairy Sci*, 92, 1554–66.
16. Hausman GJ, Dodson MV, Ajuwon K, Azain M, Barnes KM, Guan LL et al, 2009. Board-invited review: the biology and regulation of preadipocytes and adipocytes in meat animals, *J Anim Sci*, 87, 1218–46.
17. Hayirli A, 2006, The role of exogenous insulin in the complex of hepatic lipodosis and ketosis associated with insulin resistance phenomenon in postpartum dairy cattle, *Vet Res Commun*, 30, 749–74.
18. Herdt TH, 2000, Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver, *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 16, 215–30.
19. Holtenius K, Agenäs S, Delavaud C, Chilliard Y, 2003, Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses, *J Dairy Sci*, 86, 883–91.
20. Ingvarsen KL. 2006, Feeding - and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases, *Anim Feed Sci Technol*, 126, 175–213.
21. Jaakson H, Ling K, Samarütel J, Ilves A, Kaart T, Kärt O et al, 2013, Blood glucose and insulin response during the glucose tolerance test in relation to dairy cow body condition and milk yield, *Vet Med Zootech*, 62, 28–35.

22. Janovick NA, Boisclair YR, Drackley JK, 2011, Parturient dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows, *J Dairy Sci*, 94,1385–400.
23. Janovick NA, Drackley JK, 2010, Parturient dietary management of energy intake affects postpartum intake and lactation performance by primiparous and multiparous Holstein cows, *J Dairy Sci*, 93,3086–102.
24. Kreipe L, Vernay MCMB, Oppliger A, Wellnitz O, Bruckmaier RM, van Dorland HA, 2011, Induced hypoglycemia for 48 hours indicates differential glucose and insulin effects on liver metabolism in dairy cows, *J Dairy Sci*, 94, 5435–48.
25. Kuhla B, Nurnberg G, Albrecht D, Gors S, Hammon HM, Metge CC, 2011, Involvement of skeletal muscle protein, glycogen, and fat metabolism in the adaptation on early lactation of dairy cows, *J Proteome Res*, 10, 4252–62.
26. LeBlanc S, 2010, Challenges and opportunities for technology to improve dairy health management, *J Reprod Dev*, 56, 29–35.
27. Li X, Li Y, Yanga W, Xiao C, Fu S, Deng Q et al, 2014, SREBP-1c overexpression induces triglycerides accumulation through increasing lipid synthesis and decreasing lipid oxidation and VLDL assembly in bovine hepatocytes, *J Ster Biochem Mol Biol*, 143, 174-82.
28. Looor JJ, Dann HM, Janovick Guretzky NA, Everts RE, Oliveira R, Green CA, et al, 2006, Plane of nutrition prepartum alters hepatic gene expression and function in dairy cows as assessed by longitudinal transcript and metabolic profiling, *Physiol Genomics*, 27, 29–41.
29. Ohtsuka H, Koiwa M, Hatsugaya A, Kudo K, Hoshi F, Itoh N et al, 2001, Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver, *J Vet Med Sci*, 63,1021–25.
30. Overton TR, Waldron MR, 2004, Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health, *J Dairy Sci*, 87,105–19.
31. Peng JI, 2011, Transcriptional adaptation of adipose tissue in dairy cows in response to energy overfeeding, Dissertation, Urbana, Illinois.
32. Prodanović R, 2014, Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, Srbija.
33. Prodanović R, Korićanac G, Vujanac I, Djordjevic A, Pantelić M, Romić S et al, 2016, Obesity-driven prepartal hepatic lipid accumulation in dairy cows is associated with increased CD 36 and SREBP-1 expression, *Res Vet Sci*, 107, 16 -9.
34. Prodanović R, Kirovski D, Šamanc H, Vujanac I, Ivetić V, Savić B et al, 2012, Estimation of herd-basis energy status in clinically healthy Holstein cows: practical implications of body condition scoring and shortened metabolic profiles, *African J Agricultl Res*,7, 418–425.
35. Prodanović R, Kirovski D, Vujanac I, Đurić M, Korićanac G, Vranješ-Đurić S et al, 2013, Insulin responses to acute glucose infusions in Buša and Holstein-Friesian cattle breed during peripartum period: comparative study, *Acta Vet, Beograd*, 63, 373–84.
36. Reynolds CK, Aikman PC, Lupoli B, Humphries DJ, Beever DE, 2003, Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation, *J Dairy Sci*, 86,1201–17.
37. Rhoads RP, Kim JW, Van Amburgh ME, Ehrhardt RA, Frank SJ, Boisclair YR, 2007, Effect of nutrition on the GH responsiveness of liver and adipose tissue in dairy cows, *J Endocrinol*, 195,49–58.
38. Richards BF, Janovick NAA, Moyes KM, Beever DE, Drackley JK, 2009, Comparison of a controlled-energy high-fiber diet fed throughout the dry period to a two-stage of far-off and close-up dietary strategy, *J Dairy Sci*, 92,140 (Abstr.).
39. Rukkwamsuk T, Wensing T, Geelen MJ, 1999, Effect of overfeeding during the dry period on the rate of esterification in adipose tissue of dairy cows during the periparturient period, *J Dairy Sci*, 82,1164–69.
40. Sadri H, Bruckmaier RM, Rahmani HR, Ghorbani GR, Morel I, van Dorland HA, 2010, Gene expression of tumour necrosis factor and insulin signalling-related factors in subcutaneous adipose tissue during the dry period and in early lactation in dairy cows, *J Anim Physiol Anim Nutr*, 94, 194–202.

41. Šamanc H, Kirovski D, Jovanović M, Vujanac I, Bojković-Kovačević S, Jakić-Dimić D, Prodanović R, Stajković S, 2010a, New insights into body condition score and its association with fatty liver in Holstein dairy cows, *Acta Vet-Beograd*, 60, 525–40.
42. Šamanc H, Kirovski D, Stojić V, Stojanović D, Vujanac I, Prodanović R, Bojković-Kovačević S, 2011, Application of the metabolic profile test in the prediction and diagnosis of fatty liver in Holstein cows, *Acta Vet-Beograd*, 61, 543-53.
43. Šamanc H, Stojić V, Kirovski D, Jovanović M, Cernescu H, Vujanac I, 2010b, Thyroid hormones concentrations during the mid-dry period: an early indicator of fatty liver in Holstein – Friesian dairy cows, *J Thyroid Res*, ID 897602.
44. Šamanc H, Stojić V, Kirovski D, Pudlo P, Vujanac I, 2009a, Glucose tolerance test in the assessment of endocrine pancreatic function in cows before and after surgical correction of left displaced abomasums, *Acta Vet-Beograd*, 59, 513–23.
45. Schoenberg KM, Overton TR, 2010, The changing roles of insulin during the transition period, 175–85 in Proc. Cornell Nutrition Conf., East Syracuse, NY. Cornell Univ, Ithaca, NY (Abstr.).
46. Vernon RG, 2005, Lipid metabolism during lactation: a review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver, *J Dairy Res*, 72, 460–9.
47. Winkelman LA, Elsasser TH, Reynolds CK, 2008a, Limit-feeding a high-energy diet to meet energy requirements in the dry period alters plasma metabolite concentrations but does not affect intake or milk production in early lactation, *J Dairy Sci*, 91,1067–79.
48. Winkelman LA, Lucy MC, Elsasser TH, Pate JL, Reynolds CK, 2008b, Suppressor of cytokine signaling-2 mRNA increases after parturition in the liver of dairy cows, *J Dairy Sci*, 91,1080–86.

METABOLIC MODIFICATIONS IN THE OBESE COWS ORGANISM DURING THE DRY PERIOD

**Prodanović Radiša, Vujanac Ivan, Bojkovski Jovan, Nedić Sreten,
Arsić Sveta, Jovanović Ljubomir, Kirovski Danijela**

Special importance in research field related to the metabolism of high-yielding dairy cows is given to the study of the effects of nutritional status on the metabolic and endocrine status during the dry period, as a preparatory period for the upcoming lactation. During the dry period, the metabolism is strongly influenced by insulin, anabolic processes dominate and there is a danger of an energy surplus and an increase in the body weight of animals at the expense of an increase in fat depots. Heifers that are not inseminated at the optimal time of physical and sexual development are especially prone to obesity, as well as older cows with extended service period. It has been reliably established that obese cows have a reduced appetite in the period around calving and a predisposition to mobilize more precursors from body depots. Also, nutritional status is associated with the development of insulin resistance, fatty liver, ketosis, hypocalcemia and decreased immunity. The glucose and fat metabolism of obese cows in the dry period is characterized by increased gluconeogenesis in the liver coupled with unchanged or reduced utilization of glucose in peripheral tissues; unchanged or reduced acetate utilization; increased mobilization of fatty acids from body reserves accompanied by an increase in their accumulation in the liver and / or a decrease in utilization in peripheral tissues. Understanding the changes that occur in the metabolic and endocrine status of obese cows during the dry period is of key importance in finding solutions for their timely and adequate prevention.

Key words: cows, dry period, metabolism, obesity.

Organizaciju XLII simpozijuma za inovacije znanja veterinara, finansijski su podržale sledeće organizacije i preduzeća:

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede – Uprava za veterinu

Veterinarska komora Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Srbije

Naučni institut za veterinarstvo Novi Sad

Institut za higijenu i tehnologiju mesa

Veterinarski institut dr Vaso Butozan

Veterinarski specijalistički institut Kraljevo

Veterinarski specijalistički institut Šabac

Veterinarski specijalistički institut Požarevac

Veterinarski specijalistički institut Sombor

Veterinarski specijalistički institut Jagodina

Veterinarski specijalistički institut Niš

Veterinarski specijalistički institut Zaječar

Veterinarski specijalistički institut Subotica

Veterinarski specijalistički institut Pančevo

Veterinarski specijalistički institut Zrenjanin

Veterinarski zavod Subotica – Labiana

Veterinarska stanica Zoolek

Veterinarska stanica Mladenovac

Veterinarska stanica Bujanovac

Beoveterina

Kinološki savez Srbije

Superlab

Promedia

Elixir feed aditives

Sano – savremena ishrana životinja

Biochem Balkan

Primavet

Korvet team

Fish Corp. 2000 feed

Royal Vet

Vetanova

Krka farm

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд
636.09(082)

СЕМИНАР за иновације знања ветеринара (42 ; 2021 ; Београд)
Zbornik predavanja XLII Seminara za inovacije znanja veterinara,
Beograd, 2021 / [urednik Lazarević Miodrag]. - Beograd : Fakultet
veterinarske medicine, Centar za izdavačku delatnost i promet učila, 2021
(Beograd : Naučna KMD). - [8], 195 str. : ilustr. ; 24 cm

Na vrhu nasl. str.: Univerzitet u Beogradu. - Tiraž 450. - Str. [3]:
Predgovor / Milorad Mirilović, Danijela Kirovski. - Bibliografija uz svaki
rad. - Summeries. - Registar.

ISBN 978-86-80446-41-7

а) Ветерина - Зборници

COBISS.SR-ID 31706889

ISBN 978-86-80446-41-7



МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ



VSI ЈАГОДИНА



VSI ЗРЕЊАНИН