



Dinamičke promene koncentracije insulina, glukoze, neesterifikovanih masnih kiselina i indeksa insulinske rezistencije oko teljenja i metabolička adaptacija krava u ranoj laktaciji

Maja Došenović Marinković^{a*}, Marko Cincović^a, Mira Majkić^a,
Dražen Kovačević^a, Bojan Blond^a

^aUniverzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, Srbija

*Autor za kontakt: maja_2511@yahoo.com

SAŽETAK

Teljenje predstavlja najznačajniji period kod krava, kada dolazi do metaboličkog prestrojavanja u cilju obezbeđivanja hranljivih materija za podržavanje laktacije. Glavne metaboličke promene su opadanje vrednosti glukoze i insulina, povećana lipoliza i nastanak insulinske rezistencije, što čini osnovu homeoretskog odgovora organizma. Cilj ovog rada je da se ispita kako dinamičke promene ovih parametara iskazane kao razlika u vrednosti pre i posle teljenja (magnituda promene) utiče na metaboličku adaptaciju krava u ranoj laktaciji. U ovom radu je učestvovalo 30 krava Holštajn-Frizijske rase. Krv je uzimana u periodu 3 nedelje pred teljenje i u prvoj nedelji posle teljenja i određeni su standardni metabolički parametri. Rezultati ispitivanja pokazuju da postoji opadajne vrednosti insulina i glukoze i porast vrednost NEFA, uz opadanje vrednosti RQUICKI indeksa insulinske rezistencije posle teljenja u odnosu na period pre teljenja. Što je magnituda opadanja insulina veća niža je vrednost TGC, CHOL, ALB i uree, a viša je vrednost TBIL, AST, ALP i GGT. Što je magnituda opadanja glukoze veća, veća je vrednost BHB, TBIL, AST, ALP, GGT i uree. Što je magnituda porasta NEFA veća nađena je niža vrednost CHOL i ALB, a viša vrednost TBIL, ALP i GGT. Magnituda promene RQUICKI indeksa nije bila povezana sa metaboličkim parametrima u ranoj laktaciji. RQUICKI indeks je definisan vrednostima glukoze, insulina i NEFA, koji se oko teljenja menjaju u suprotnim smerovima, pa RQUICKI indeks može ili da raste ili da opada, dok kod velikog broja jedinki te promene uključuju i vrednost nula u okviru jedne standardne devijacije. Dinamička promena RQUICKI indeksa se ne može koristiti za procenu metaboličkog statusa krava prilikom prelaska iz jednog u drugo metaboličko stanje (iz pozitivnog energetskog bilansa u zasušenju u negativni energetski bilans u ranoj laktaciji), već je bolje koristiti pojedinačne vrednosti glukoze, insulina i NEFA.

Ključne reči: metabolički status, peripartalni period, insulin, glukoza, masne kiseline, insulinska rezistencija

Uvod

Peripartalni period (obuhvata tri nedelje pre i tri nedelje nakon partusa) predstavlja najkritičniju fazu u produktivnom životu krava, obzirom da se tada u organizmu odigravaju mnogobrojne promene na nivou metabolizma i metaboličkog zdravlja krava (Cincović i sar., 2018; McFadden, 2020; Kabir i sar., 2022). Ove promene mogu da imaju ključni uticaj na zdravstveno stanje, produkciju mleka, ekonomičnost i rentabilnost proizvodnje. U toku peripartalnog perioda, dolazi do promena u aktivnosti skoro svih ćelija u organizmu da bi se odgovarajućom preraspodelom hranljivih materija, obezbedile optimalne potrebe fetusa i mlečne žlezde (Andjelic, 2022, Krnjaić, 2022; Petrović, 2022). Dakle, primarno je obezbediti snabdevanje fetusa, tj., novorođenčeta optimalnom količinom hranljivih materija, dok potrebe majke imaju sekundarni značaj. Upravo iz ovog razloga, periferna tkiva (mišićno i masno) koriste manje glukoze, dok se procesi lipolize i katabolizma proteina u njima intenziviraju. Uporedo sa ovim promenama, metabolička aktivnost jetre se veoma brzo i višestruko povećava u peripartalnom periodu. Metabolička aktivnost se povećava putem povećanja protoka krvi, potrošnje kiseonika i enzimske aktivnosti. Jetra mora da se metabolički prilagodi zbog naglih promena u sastavu prisutnih slobodnih masnih kiselina u krvi koje su prisutne u ovom periodu. Iz ovog razloga, funkcionalno stanje jetre je od presudnog značaja za adaptaciju organizma u peripartalnom periodu. Insulin ima značajan uticaj na preraspodelu hranljivih materija i njihovo usmeravanje ka mlečnoj žlezdi. Ovome doprinosi pad koncentracije insulina nekoliko dana pred partus i njegovo održavanje na niskom nivou u prvih desetak dana laktacije. Nedostatak insulina pokreće čitav niz homeoretskih procesa, jer njegovo delovanje pokreće biološke procese koji su suprotni od onih koji se odvijaju u periodu oko teljenja i ranoj laktaciji. Insulin je antilipolitički i antiketogeni hormon, te ima značajnu

ulogu u centralnoj regulaciji apetita. Insulinsku rezistenciju karakteriše smanjen odgovor insulina na glukozu tj. smanjena funkcija beta ćelija pankreasa (eng., insulin responsiveness) i/ili smanjena osetljivost glukoze na insulin (eng., insulin sensitivity) (Djoković i sar., 2017). Rezistencija na insulin u peripartalnom periodu je neophodna da bi vime, kao organ u kom upotreba glukoze nije zavisna od insulina, dobilo dovoljno hranljivih materija i energije za započinjanje laktacije.

Pozitivan bilans energije – U srednjoj i kasnoj fazi laktacije energetske potrebe organizma su zadovoljene. Često se dešava da je u ovom periodu energetski priliv i veći od neophodnog, te se višak energije skladišti u telesnim depoima u vidu glikogena, masti i protein (Grummer. 2008). Upravo iz ovog razloga se javlja pozitivan energetski bilans. Od sredine pa do kraja graviditeta se na membranama ćelija posteljice povećava ekspresija GLUT-1 i 3 molekula koji su insulin nezavisni te se na taj način povećava upotreba glukoze od strane fetusa, nezavisno od energetskog statusa majke (Ernhardt i Bell, 1997). Na ovaj način fetus biva obezbeđen neophodnim količinama glukoze i aminokiselina koji su neophodni za rast i razvoj. Organizam majke svoje potrebe u energiji podmiruje korišćenjem slobodnih masnih kiselina i ketonskih tela. Obzirom da je aktivnost karnitinpalmoiltransferaze-1 (CPT-1) smanjena, transport NEFA u mitohondrije je ograničen. Upravo zato je reesterifikacija i ponovna redistribucija putem lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) dominantan metabolički put za metabolizam VMK u jetri (Drackley i sar., 1991). Smatra se da je u periodu zasušenja kapacitet hepatocita za sintezu i sekreciju lipoproteina dovoljan kako bi se metabolizam VMK u jetri mogao nesmetano odvijati. Dakle, pozitivan bilans energije karakterišu pojačana glikoneogeneza u jetri, smanjeno periferno korišćenje glukoze, nepromenjeno ili smanjeno korišćenje acetata, umerena mobilizacija MK iz telesnih depoa i povećano korišćenje MK u perifernom tkivu (Bell, 1995).

Negativan bilans energije – Nakon teljena dolazi do porasta energetske potrebe organizma te dolazi do narušavanja ravnoteže organizma i razvoja negativnog energetskog bilansa (EB). U ovoj fazi veliki uticaj na količinu konzumirane hrane i unos energije imaju: telesna kondicija u momentu teljenja, puerperalne bolesti, kvalitet korišćenog hraniva i adaptiranost mikroflore buraga na njih (Jorritsma i sar., 2003; Grummer i sar., 2010). Dodavanje glikogenoplastičnih jedinjenja u obrok ublažava intenzitet negativnog EB obzirom da je upravo optimalna koncentracija glukoze ta koja je neophodna da bi se obezbedila adekvatna proizvodnja mleka u fazi rane laktacije (van Knegsel i sar., 2005). Da bi mlečna žlezda imala na raspolaganju dovoljnu koncentraciju glukoze, neophodno je da sva periferna tkiva (mišićno i masno) restriktivno koriste glukozu, da se intenzivira proces glukoneogeneze u jetri i da se mobilizuju energetski prekursori kao alternativni izviri energije iz telesnih depoa. Intracelularni unos glukoze se odvija olakšanom difuzijom uz pomoć membranski vezanih transportnih molekula za glukozu (GLUT). Ovi molekuli su tkivno specifični. U mišićnom i masnom tkivu su najzastupljeniji insulin zavisni GLUT-tip 4 molekuli, dok su umlečnoj žlezdi, jetri, i tkivu fetusa najzastupljeniji insulin nezavisni GLUT-tip 1,2, i 3 (Zhao i Keating, 2007). Ekspresija ovih tkivno specifičnih molekula omogućava insulinu da kontroliše preraspodelu glukoze u celom organizmu. Period nakon partusa karakteriše niska koncentracija insulina, koji se proizvodi od strane beta ćelija endokrinog pankreasa, što uslovljava smanjenu ekspresiju insulin zavisnog GLUT-4 molekula. Samim tim korišćenje glukoze od strane mišićnog i masnog tkiva se smanjuje a glukoza se ostavlja na raspolaganju insulin-nezavisnim tkivima (Bell, 1995). Masne kiseline, koje dospeju do hepatocita podležu procesu oksidacije i razlažu se do acetyl CoA u mitohondrijama ili se reesterifikuju i ponovo distribuiraju putem cirkulacije u vidu VLDL. I oksidacija i reesterifikacija mogu biti zaustavljene u slučaju velikog priliva masnih kiselina što je naročito slučaj u periodu rane laktacije, obzirom da je tad mobilizacija NEFA iz masnog tkiva izražena u velikoj meri. Proces oksidacije se može inhibirati i od strane malonil CoA, insulina i propionata. Malonil CoA inhibira transport NEFA do mitohondrija i ima ulogu pokazatelja energetskog statusa obzirom da predstavlja vezu između metabolizma propionata i MK. Upravo ovde leži razlog ograničenog transporta NEFA u mitohondrije u slučaju negativnog energetskog bilansa.

Cilj ovog rada je da se utvrdi da li dinamičke promene u vrednosti insulina, glukoze, masnih kiselina (NEFA) i indeksa insulinske rezistencije koji se dobija kombinacijom ova tri parametra (RQUICKI indeks) prilikom prelaska iz zasušenja u laktaciju mogu biti korisni indikatori u proceni metaboličkog statusa krava u ranoj laktaciji.

Materijal i metode

Ogled je izvršen na 30 krava Holštajn-frizijske rase u drugoj i trećoj laktaciji, bez znakova poremećaja zdravlja, uz proizvodnju mleka 7500±950 litara. Krave su gajene u slobodnom sistemu, na dubokoj prostirci, ali su u tranzicionom periodu bile u porodilištu, gde je postojao vezani sistem. Krave su hranjene miksovanim obrokom (TMR, total mixed ration) kojim se zadovoljavaju kompletne potrebe krava. U početku je u ogled bilo uključeno 40 krava, ali je 10 krava isključeno usled različitih

peripartalnih problema (težak porođaj, inapetenca, ketoza, dugotrajno ležanje posle partusa, problem sa započinjanjem laktacije).

Krv je uzimana venepunkcijom v.coccigea kod krava u periodu pre jutarnjeg hranjenja, da bi se izbegao prandijalni efekat na vrednost metabolita. Krv je uzeta 4-6 nedelja pre teljenja (zasušenje) i 1-2 nedelje posle teljenja (rana laktacija). Uzorci krvi za ispitivanje biohemijskih parametara su sakupljeni u desetomililitarske epruvete sa gel separatorom (BD Vacutainer® SST II Advance, BD Plymouth, UK)

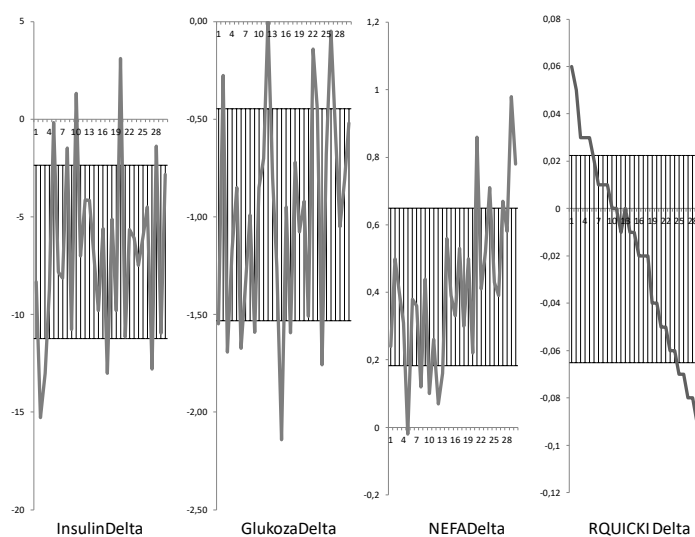
U uzorcima pre i posle teljenja je određena koncentracija glukoze, insulina, NEFA i izračunata je vrednost RQUICKI indeksa. U uzorcima posle teljenja je određena vrednost standardnih metaboličkih parametara i to: beta hidroksibutirata (BHB), triglicerida (TGC), holesterola (CHOL), ukupnog bilirubina (TBIL), aspartata aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama glutamil transferaze (GGT), ukupni protein (TPROT), albumin (ALB), urea, Ca i P. Glukoza, NEFA i ostali parametri metaboličkog profila su određeni spektrofotometrijskom metodom (Chemray, Rayto), a koncentracija insulina je određena pomoću imunofluorescentne metode (TOSOH AIA360).

RQUICKI indeks je izračunat na osnovu bazalnih vrednosti (0. minut testa) za koncentraciju glukoze, insulina i NEFA u krvi, a uz pomoć formule: $RQUICKI = 1 / [\log(glukoza_0) + \log(insulin_0) + \log(NEFA_0)]$.

Statistička analiza je podrazumevala da se najpre odredi vrednost dinamičkih promena za insulin, glukozu, NEFU i RQUICKI, koja predstavlja razliku vrednosti posle teljenja u odnosu na vrednost pre teljenja te a se odredi standardna devijacija dinamičkih promena. Uticaj magnitude ovih dinamičkih promena na metaboličke parametre ispitana je utvrđivanjem linearne povezanosti (linearna regresija i korelacija) između dinamičkih promena i vrednosti parametara metaboličkog profila.

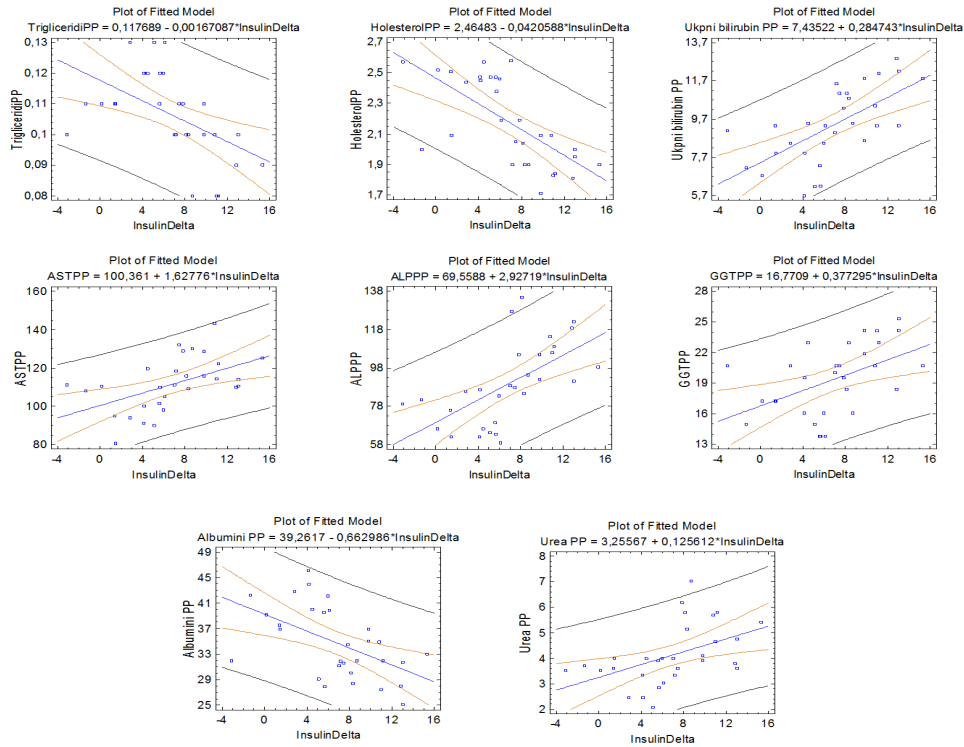
Rezultati i diskusija

Glavne metaboličke promene su opadanje vrednosti glukoze i insulina, povećana lipoliza i nastanak insulinske rezistencije, što čini osnovu homeoretskog odgovora organizma. Rezultati ispitivanja pokazuju da postoji opadajne vrednosti insulina i glukoze i porast vrednost NEFA, uz blago opadanje vrednosti RQUICKI indeksa insulinske rezistencije posle teljenja u odnosu na period pre teljenja (Grafikon 1). Što je magnituda opadanja insulina veća niža je vrednost TGC, CHOL, ALB i uree, a viša je vrednost TBIL, AST, ALP i GGT (Grafikon 2). Što je magnituda opadanja glukoze veća, veća je vrednost BHB, TBIL, AST, ALP, GGT i uree (Grafikon 3). Što je magnituda porasta NEFA veća nađena je niža vrednost CHOL i ALB, a viša vrednost TBIL, ALP i GGT (Grafikon 4). Magnituda promene RQUICKI indeksa nije bila povezana sa metaboličkim parametrima u ranoj laktaciji. RQUICKI indeks je definisan vrednostima glukoze, insulina i NEFA, koji se oko teljenja menjaju u suprotnim smerovima, pa RQUICKI indeks može ili da raste ili da opada, dok kod velikog broja jedinki te promene uključuju i vrednost nula u okviru jedne standardne devijacije (Grafikon 1).

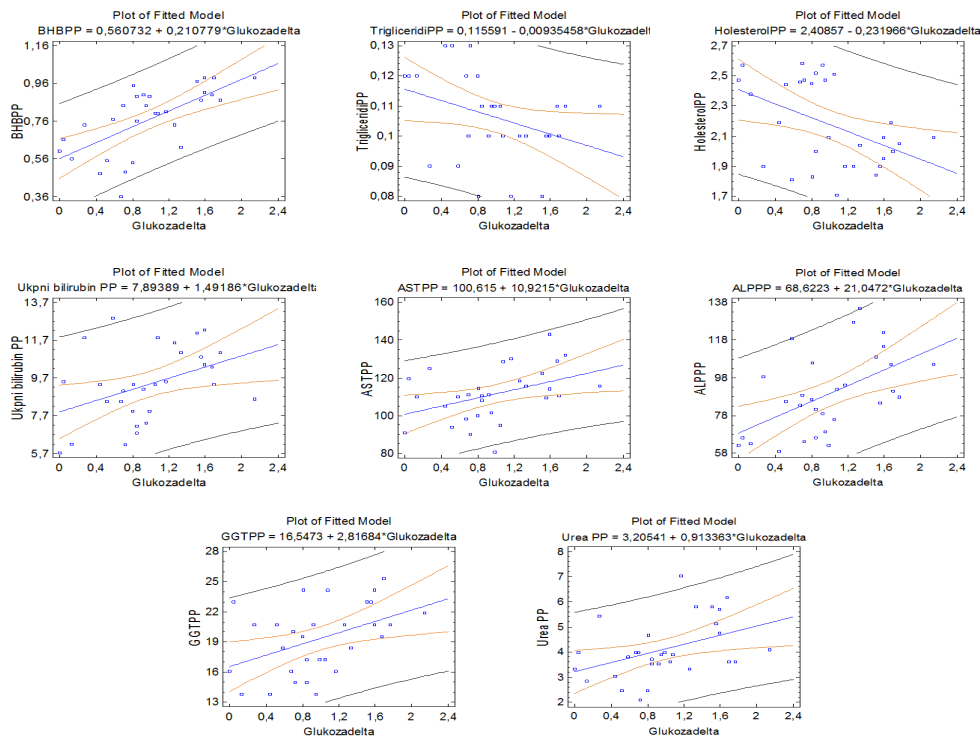


Grafikon 1. Dinamička promena (delta) u vrednosti insulina, glukoze, NEFA i RQUICKI posle teljenja u odnosu na pre teljenja.

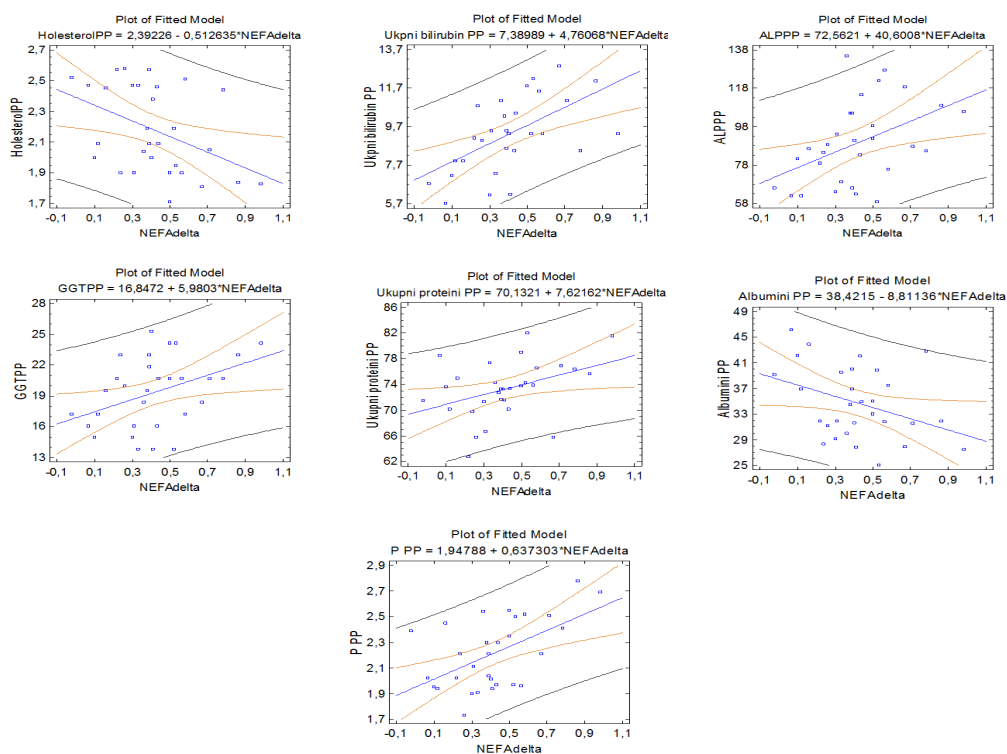
Figure 1. Dynamic change (delta) in the values of insulin, glucose, NEFA and RQUICKI after calving compared to before calving



Garfikon 2. Linearna korelacija i regresija između dinamičke promene vrednosti insulina (insulin delta) i odabranih metaboličkih parametara u ranoj laktaciji.
Figure 2. Linear correlation and regression between dynamic changes in insulin values (insulin delta) and selected metabolic parameters in early lactation.



Grafikon 3. Linearna korelacija i regresija između dinamičke promene vrednosti glukoze (glukoza delta) i odabranih metaboličkih parametara u ranoj laktaciji.
Figure 3. Linear correlation and regression between dynamic changes in glucose values (glucose delta) and selected metabolic parameters in early lactation.



Grafikon 4. Linearna korelacija i regresija između dinamičke promene vrednosti NEFA (NEFA delta) i odabranih metaboličkih parametara u ranoj laktaciji.

Figure 4. Linear correlation and regression between dynamic changes in NEFA values (NEFA delta) and selected metabolic parameters in early lactation.

Sve promene koje su prisutne u metaboličkoj adaptaciji krava nastaju kao posledica njihove genetske predispozicije, telesne kondicije, ishrane i sastava hraniva u obroku. U periodu oko teljenja, veliku važnost ima stanje uhranjenosti krava odnosno telesna kondicija. Stanje uhranjenosti u značajnoj meri deluje uzajamno sa stepenom osetljivosti tkiva na insulin i/ili sposobnost krava da se adaptiraju na buduću laktaciju. Poremećaji energetskog metabolizma krava su najčešće posledica neadekvatne pripremljenosti životinja u periodu zasušenja na ono što sledi, a to je porast u proizvodnji mleka uslovljen početkom laktacije. Ovo se prevashodno odnosi na pozitivan bilans energije i preteranu gojaznost krava u prepartlnom periodu. Gojaznost se veoma često dovodi u vezu sa sposobnošću krava da se adaptiraju na povećane energetske potrebe na početku laktacije obzirom da se kod ugojenih krava smanjuje osetljivost tkiva na insulin (Daradics i sar., 2021). Gojazne krave imaju smanjen apetit u periodu oko teljenja. U takvim uslovima negativnog energetskog bilansa nedostatak energije se nadoknađuje iz sopstvenih rezervi, prevashodno lipomobilizacijom (Szenci i sar., 2018; Pérez-Báez i sar., 2019). Smanjenje apetita se dalje produbljuje, obzirom da sa porastom lipomobilizacije raste i koncentracija NEFA. Nekontrolisana mobilizacija masnih kiselina iz telesnih depoa može postati samoodrživ proces kada NEFA počne uticati na sekreciju insulina u beta ćelijama pankreasa i na insulinsku senzitivnost (Häussler i sar., 2022). Njihova oksidacija deluje na centar za glad. Centar za glad dobija signal da je jetra dobro snabdevena energijom iako se organizam nalazi u stanju negativnog energetskog bilansa, koji pokušava kompenzovati mobilizacijom telesnih rezervi. Obzirom da se maksimalno konzumiranje hrane uspostavlja tek nakon 10 do 15 dana od teljenja, period rane laktacije upravo karakteriše negativan bilans energije i posledično slabljenje kondicije i smanjenje masnog tkiva. Dakle, smanjena ili suprimirana funkcija beta ćelija pankreasa je jedan od uzroka koji može izazvati razistenciju. Promene na nivou receptora takođe mogu biti uzrok smanjenja inulinskog odgovora ali i promene na postreceptorskom nivou, kad nastaju greške u transdukciji inulinskog signala i/ili translokaciji GLUT molekula na membranama ciljnih ćelija. Insulin je pozitivan regulator procesa transkripcije i translokacije GLUT 4 molekula u insulin zavisnim tkivima. Razlika u nivou ekspresije GLUT 4 molekula na membranama mišićnih ćelija različitih jedinki nastaje upravo kao posledica razlike u vrednosti insulina u krvi. Kod gojaznih krava se zapaža znatno veća koncentracija glukoze u krvi, što ukazuje na poremećaje na nivou translokacije GLUT 4 molekula na membranama mišićnih ćelija kod ovih jedinki. Ovakav nalaz se može zapaziti i kod ljudi obolelih od dijabetesa tip 2.

On je primarni razlog smanjene senzitivnosti tkiva na insulin (Duehlmeier i sar., 2007). Smanjena efikasnost insulina u procesu stimulanja iskorišćavanja glukoze od strane perifernih tkiva se tumači time da kod krava koje su u periodu zasušenja hranjene većom količinom krmnih smeša i / ili ugojenih krava poremećaji metabolizma glukoze posledica dugotrajne hiperinsulinemije koja u toku perioda zasušenja mehanizmom negativne povratne sprege reguliše ekspresiju protein insulinskih receptora. Više masne kiseline i inflamatorni citokini (TNF alfa i IL-6) su na početku laktacije kod gojaznih krava prisutni u većim koncentracijama u krvi i mogu uticati na prenošenje insulinskog signala, samim tim i na regulaciju metaboličkih procesa u ćelijama. Masno tkivo infiltrirano makrofagima je znatno aktivnije u proizvodnji TNF-alfa i drugih proinflamatornih citokina (Zachut i Cintreras, 2022). Citokini blokiraju insulinske signalne puteve u hepatocitima. Kod gojaznih jedinki se proces lipomobilizacije odvija intenzivnije u odnosu na stvarne energetske potrebe u uslovima NEB. Ovakav slučaj je i kod ljudi obolelih od dijabetesa tip 2. U uslovima insulinske rezistencije, smanjena je mogućnost korišćenja nepotrebno mobilisanih većih količina masnih kiselina u telesnim tkivima, prvenstveno mišićnom. Zato se suviše masne kiseline usmeravaju ka jetri koja je odgovorna za regulaciju energetskeg metabolizma i prometa masnih kiselina. Ovo ima za posledicu smanjeno iskorišćavanje energije i pojačavanje NEB.

Promene vrednosti glukoze posle teljenja u vidu njenog pada, je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom glukoze pre teljenja. Ovo nam ukazuje da će kod krava sa višom glikemijom u periodu pre teljenja, biti intenzivniji pad posle teljenja. Obzirom da ketonska tela predstavljaju alternativni izvor energije za organe, njihov blagi porast u krvi predstavlja normalan mehanizam adaptacije na NEB u ranoj laktaciji, ali sui deo narušene homeoreze i rizik su za nastanak raznih bolesti (Delić i sar., 2020). BHBA predstavlja dominantnu formu ketonskih tela, i njegova koncentracija u krvi predstavlja indeks oksidacije masnih kiselina (Puppel i Kuczyńska, 2016). Kao posledica smanjenja energije a prisustva veće koncentracije proteina u obroku, dolazi do povećanja koncentracije uree. Usled energetskeg deficita dolazi i do povećane mobilizacije masnih kiselina koje dospevaju u jetru i uzrokuju njeno metaboličko opterećenje praćeno porastom koncentracije ukupnog bilirubina. Hipoglikemija, hipoalbuminemija i hipoholesterolemija ukazuju na smanjenu sintetsku sposobnost jetre, dok znatno povećanje koncentracije ukupnog bilirubina i aktivnost AST u serumu ukazuje na oštećenje jetre i narušen morfološki integritet hepatocita (Dar i sar., 2020, Ha i sar., 2022). Ove promene se javljaju kao posledica akumulacije lipida u hepatocitima koja je proizvod povećane upotrebe masti u energetske svrhe usled neadekvatne ishrane i negativnog energetskeg bilansa. Jetra je glavni organ koji učestvuje u adaptaciji metabolizma pa izmenjene vrednosti ovih parametara upravo upućuju na metaboličko opterećenje krava (Swartz i sar., 2021; Petrović i sar., 2022), je korelativna veza parametara insulin, glukoze i NEFA koju smo utvrdili sa parametrima funkcionalnog statusa jetre potvrđuje značaja jetre u metaboličkoj adaptaciji krava. Usled promena u metabolizmu kao posledica smanjenog unosa proteina putem hrane i pojačanog katabolizma proteina, dolazi do smanjenja ukupnih proteina u serumu sveže otehlenih krava. Albumini se tokom puerperijuma prevashodno koriste za sintetske procese, te je njihova koncentracija u krvi u tom periodu smanjena. Koncentracija albumina u krvi često prati koncentraciju proteina. U ranoj laktaciji se povećava unošenje proteina putem hrane, što posledično utiče na porast koncentracije albumina. Porast albumina nije odmah značajan nakon porasta proteinemije kod krava, obzirom da je za sintezu proteina potrebno izvesno vreme. Zato se smatra da urea predstavlja trenutni pokazatelj unosa proteina hranom, a albumini su pokazatelj ne trenutnog, nego dugoročnog proteinskog statusa krava. Proteini su u vezi sa ostalim metaboličkim poremećajima kao što je ketogeneza, inflamacija i postpartalne infekcije, što treba uzeti u razmatranje prilikom promene vrednosti proteina (Putman i sar., 2018).

Vrednost RQUICKI indeksa se dobija objedinjavanjem vrednosti glukoze, insulina i NEFA a dobijena vrednost nas upućuje u stanje metaboličke adaptiranosti krava (Wu i sar., 2020). Vrednosti indeksa insulinske rezistencije su više u periodu pre teljenja u odnosu na period posle teljenja, što ukazuje da su krave posle teljenja pokazivale veći stepen insulinske rezistencije u odnosu na krave u periodu zasušenja. Promena vrednosti RQUICKI indeksa zavisi od vrednosti parametara koji služe za njegovo izračunavanje, a što je senzitivnost na insulin veća u periodu zasušenja, to je rezistencija veća posle teljenja (Došenović Marinković i sar., 2019). U ranijim istraživanjima nađena je povezanost metaboličkih parametara sa vrednostima indeksa insulinske rezistencije, ali su u tom ogledu korišćeni indeksi insulinske rezistencije dobijeni samo u ranoj laktaciji, a ne na prelazu iz perioda zasušenosti u period laktacije (Cincović i sar., 2017, 2019). RQUICKI indeks je u periodu laktacije mnogo više determinisan vrednostima NEFA, dok je u zasušenju više determinisan vrednostima glukoze (Cincović i sar., 2014), što može biti razlog raznolikog ponašanja dinamičkih promena vrednosti RQUICKI indeksa na prelasku između dva perioda. Visoka varijabilnost magnitude dinamičkih promena RQUICKI indeksa ukazuje da se ovaj indeks ne može koristiti na prelasku između zasušenosti i laktacije u proceni metaboličkog statusa.

Zaključak

Posle teljenja u odnosu na period pre teljenja dolazi do opadanja vrednosti insulina i glukoze i porasta vrednosti NEFA. RQUICKI indeks je definisan vrednostima glukoze, insulina i NEFA, koji se oko teljenja menjaju u suprotnim smerovima, pa vrednost RQUICKI indeksa može rasti ili opadati. Magnituda dinamičke promene insulina, glukoze i NEFA pokazuje linearnu povezanost sa mnogim metaboličkim parametrima, dok takva veza nije ostvarena sa dinamičkom promenom RQUICKI. Dinamička promena RQUICKI indeksa se ne može koristiti za procenu metaboličkog statusa krava prilikom prelaska iz jednog u drugo metaboličko stanje (iz pozitivnog energetskog bilansa u zasušenju u negativni energetski bilans u ranoj laktaciji), već je bolje koristiti pojedinačne vrednosti glukoze, insulina i NEFA.

Literatura

- Bell, A.W. 1995. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J AnimSci* 73:2804–2819.
- Cincović, M.R., Belić, B., Djoković, R., Ježek, J., Petrović, M. D., Božić, A. i sar. 2019. Revised quantitative insulin sensitivity check index: associations with the metabolic status of cows during early lactation. *Veterinarski arhiv*, 89(5): 613-625.
- Cincović, M.R., Đoković, R., Belić, B., Lakić, I., Stojanac, N., Stevančević, O., Staničkov, N. 2018. Insulin resistance in cows during the periparturient period. *Acta Agriculturae Serbica*, 23(46): 233-245.
- Cincović, M., Belić, B., Djokovic, R., Toholj, B., & Hristovska, T. 2014. Insulin resistance in cows during dry period and early lactation. *Contemporary agriculture*, 63(1): 98-105.
- Cincović, M., Kirovski, D., Vujanac, I., Belić, B., Đoković, R. 2017. Relationship between the indexes of insulin resistance and metabolic status in dairy cows during early lactation. *Acta Veterinaria-Beograd*, 67(1): 57-70.
- Dar, A. M., Malik, H. U., Beigh, S. A., Hussain, S. A., Nabi, S. U., Dar, A. A., i sar. 2018. Clinico-biochemical alternation in bovine ketosis. *J. Entomol. Zool. Stu*, 6: 1146-1150.
- Daradics, Z., Crecan, C.M., Rus, M.A., Morar, I.A., Mircean, M.V., Cătoi, A.F., Cecan, A.D., Cătoi, C. 2021. Obesity-Related Metabolic Dysfunction in Dairy Cows and Horses: Comparison to Human Metabolic Syndrome. *Life (Basel)*. 16;11(12):1406. doi: 10.3390/life11121406.
- Delić, B., Belić, B., Cincović, M. R., Djokovic, R., Lakić, I. 2020. Metabolic adaptation in first week after calving and early prediction of ketosis type I and II in dairy cows. *Large Animal Review*, 26(2): 51-55.
- Djoković, R., Dosković, V., Cincović, M., Belić, B., Fratrić, N., Jašović, B., Lalović, M. 2017. Estimation of Insulin Resistance in Healthy and Ketotic Cows during an Intravenous Glucose Tolerance Test. *Pakistan Veterinary Journal*, 37(4): 387-392.
- Drackley, J.K., Beitz, D.C., Young, J.W. 1991. Regulation of in vitro metabolism of palmitate by carnitine and propionate in liver from dairy cows. *J Dairy Sci* 74: 3014–3024.
- Duehlmeier, R., Sammet, K., Widdel, A., von Engelhardt, W., Wernery, U., Kinne, J., Sallmann, H.P. 2007. Distribution patterns of the glucose transporters GLUT4 and GLUT1 in skeletal muscles of rats (*Rattus norvegicus*), pigs (*Sus scrofa*), cows (*Bos taurus*), adult goats, goat kids (*Capra hircus*), and camels (*Camelus dromedarius*). *Comp Biochem Physiol* 146:274–282.
- Ehrhardt, R.A., Bell, A.W. 1997. Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 273:1132-1141.
- Goff, J.P., Horst R.L. 1997. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci*, 80: 1260-1268.
- Grummer, R.R., Wiltbank, M.C., Fricke, P.M., Watters, R.D., Silva-Del-Rio, N. 2010. Management of dry and transition cows to improve energy balance and reproduction. *J Reprod Dev* 56 Suppl: S22–28.
- Grummer, RR. 2008. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Vet J* 176:10–20.
- Ha, S., Kang, S., Jeong, M., Han, M., Lee, J., Chung, H., Park, J. 2022. Characteristics of Holstein cows predisposed to ketosis during the post-partum transition period. *Veterinary Medicine and Science*, doi: 10.1002/vms3.1006.
- Häussler, S., Sadri, H., Ghaffari, M. H., Sauerwein, H. 2022. Symposium review: Adipose tissue endocrinology in the periparturient period of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 105(4):3648-3669.
- Jorritsma, R., Wensing, T., Kruip, T.A.M., Vos, P.L.A.M., Noordhuizen, J.P.T.M. 2003. Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet Res*, 34:11–26.
- Kabir, M., Hasan, M., Tanni, N. S., Parvin, M., Asaduzzaman, M., Ehsan, M., Islam, M. 2022. Metabolic profiling in periparturient dairy cows and its relation with metabolic diseases. *BMC research notes*, 15 (1): 1-6.
- Kaneko J.J., Harvey J.W., Bruss M.: *Clinical biochemistry of domestic animals*. Ed.6th, Academic Press, 2008.
- Krnjajić, S., Cincović, M., Djoković, R., Belić, B., Ježek, J., Starić, J. 2022. The Influence of Energy Balance, Lipolysis and Ketogenesis on Metabolic Adaptation in Cows Milked Twice and Three Times Daily. *Metabolites*, 12(11): 1090.
- Marinković, M., Belic, B., Cincovic, M., Đoković, R., Lakić, I., Stojanac, N., i sar. 2019. Relationship between insulin, glucose, non-esterified fatty acid and indices of insulinresistance in obese cows during the dry period and early lactation. *Acta Veterinaria Brno*, 10.2754/avb201988020143.

- McFadden, J.W. 2020. Lipid biology in the periparturient dairy cow: contemporary perspectives. *Animal*, 14(S1): s165-s175.
- Pérez-Báez, J., Risco, C. A., Chebel, R. C., Gomes, G. C., Greco, L. F., Tao, S., i sar. 2019. Association of dry matter intake and energy balance prepartum and postpartum with health disorders postpartum: Part I. Calving disorders and metritis. *Journal of dairy science*, 102(10): 9138-9150.
- Petrović, K., Djoković, R., Cincović, M., Hristovska, T., Lalović, M., Petrović, M., i sar. 2022. Niacin Status Indicators and Their Relationship with Metabolic Parameters in Dairy Cows during Early Lactation. *Animals*, 12(12): 1524.
- Petrović, M.Ž., Cincović, M., Starič, J., Djoković, R., Belić, B., Radinović, M., Majkić, M., Ilić, Z.Ž. 2022. The Correlation between Extracellular Heat Shock Protein 70 and Lipid Metabolism in a Ruminant Model. *Metabolites*, 12, 19. <https://doi.org/10.3390/metabo12010019>
- Puppel, K., Kuczyńska, B. 2016. Metabolic profiles of cow's blood; a review. *Journal of Science of Food and Agriculture*, doi: 10.1002/jsfa.7779.
- Putman, A. K., Brown, J. L., Gandy, J. C., Wisnieski, L., Sordillo, L. M. 2018. Changes in biomarkers of nutrient metabolism, inflammation, and oxidative stress in dairy cows during the transition into the early dry period. *Journal of dairy science*, 101(10): 9350-9359.
- Rukkwamsuk, T., Wensing, T., Geelen, M.J. 1998, Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci*, 81:2904–2914.
- Swartz, T. H., Moallem, U., Kamer, H., Kra, G., Levin, Y., Mamedova, L. K., i sar. 2021. Characterization of the liver proteome in dairy cows experiencing negative energy balance at early lactation. *Journal of proteomics*, 246: 104308.
- Szenci, O., Szelényi, Z., Lénárt, L., Buják, D., Kovács, L., Fruzsina Kézér, L., i sar. 2018. Importance of monitoring the peripartal period to increase reproductive performance in dairy cattle. *Veterinarska stanica*, 49(4): 297-307.
- Van Knegsel, A.T.M., van den Brand, H., Dijkstra, J., Tamminga, S., Kemp B. 2005. Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle. *Reprod Nutr Devel*, 45: 665–688.
- Wu, J., Liu, J., i sar. 2020. Effects of body condition on the insulin resistance, lipid metabolism and oxidative stress of lactating dairy cows. *Lipids in Health and Disease*, 19(1): 1-7.
- Zachut, M., Contreras, G. A. 2022. Symposium review: Mechanistic insights into adipose tissue inflammation and oxidative stress in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 105(4):3670-3686.
- Zhao FQ, Keating AF. 2007. Expression and regulation of glucose transporters in the bovine mammary gland. *J Dairy Sci*, 90:76–86.

Dynamic changes in the concentration of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and insulin resistance index around calving and metabolic adaptation of cows in early lactation

Maja Došenović Marinković^a, Marko Cincović^a, Mira Majkić^a,
Dražen Kovačević^a, Bojan Blond^a

^aUniversity of Novi Sad, Faculty of Agriculture, Department of veterinary medicine, Novi Sad, Serbia

*Corresponding author: maja_2511@yahoo.com

ABSTRACT

Calving represents the most important period in cows, when a metabolic rearrangement occurs in order to provide nutrients to support lactation. The main metabolic changes are the decrease in glucose and insulin values, increased lipolysis and the emergence of insulin resistance, which forms the basis of the body's homeoretic response. The aim of this work is to examine how dynamic changes in these parameters expressed as a difference in value before and after calving (magnitude of change) affects the metabolic adaptation of cows in early lactation. 30 Holstein-Friesian cows participated in this work. Blood was taken 3 weeks before calving and in the first week after calving and standard metabolic parameters were determined. The test results show that there is a decrease in insulin and glucose values and an increase in NEFA values, with a decrease in the RQUICKI index of insulin resistance after calving compared to the pre-calving period. The greater the magnitude of insulin decline, the lower the value of TGC, CHOL, ALB and urea, and the higher the value of TBIL, AST, ALP and GGT. The greater the magnitude of glucose decrease, the higher the value of BHB, TBIL, AST, ALP, GGT and urea. The greater the magnitude of the increase in NEFA, the lower the value of CHOL and ALB, and the higher value of TBIL, ALP and GGT. The magnitude of RQUICKI index change was not related to metabolic parameters in early lactation. The RQUICKI index is defined by the values of glucose, insulin and NEFA, which change in opposite directions around calving, so the RQUICKI index can either increase or decrease, while in a large number of individuals, these changes include a value of zero within one standard deviation. The dynamic change of the RQUICKI index cannot be used to assess the metabolic status of cows during the transition from one to another metabolic state (from a positive energy balance in drying to a negative energy balance in early lactation), but it is better to use individual values of glucose, insulin and NEFA.

KEY WORDS: metabolic status, periparturient period, insulin, glucose, fatty acids, insulin resistance.

PRIMLJEN: 12.12.2022.

PRIHVAĆEN: 18.12.2022.