

# Mehanizam nastanka masne jetre tijekom prijelaznog razdoblja u mliječnim krava

---

**Peša, Roland**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:495438>

*Rights / Prava:* [In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

Roland Peša

**Mehanizam nastanka masne jetre tijekom prijelaznog razdoblja u  
mliječnih krava**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Diplomski rad je izrađen na Klinici za porodništvo i reprodukciju i Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik Klinike za porodništvo: prof. dr. sc. Marko Samardžija

Predstojnica Zavoda za patološku fiziologiju: prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas

Mentori rada:

Prof. dr. sc. Marko Samardžija

Doc. dr. sc. Romana Turk

Povjerenstvo za obranu diplomskog rada:

1. Doc. dr. sc. Ivan Folnožić
2. Doc. dr. sc. Romana Turk
3. Prof. dr. sc. Marko Samardžija
4. Doc. dr. sc. Silvijo Vince (zamjena)

# SADRŽAJ

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD.....                                                | 1  |
| 2. DOSADAŠNJE SPOZNAJE.....                                 | 2  |
| 2.1. Spolni ciklus krava.....                               | 2  |
| 2.2. Gravidnost.....                                        | 3  |
| 2.2.1. Razvoj ploda .....                                   | 3  |
| 2.2.2. Majčinsko prepoznavanje gravidnosti.....             | 4  |
| 2.2.3. Endokrinološke specifičnosti gravidnosti.....        | 4  |
| 2.3. Laktacija.....                                         | 5  |
| 2.4. Metaboličke promjene u laktaciji.....                  | 6  |
| 2.5. Obilježja prijelaznog razdoblja u mliječnim krava..... | 7  |
| 2.6. Metabolizam lipida.....                                | 10 |
| 2.7. Etiologija masne jetre.....                            | 12 |
| 2.7.1. Endokrinološki aspekti nastanka masne jetre.....     | 17 |
| 2.7.2. Klinička slika.....                                  | 19 |
| 2.7.3. Dijagnoza.....                                       | 22 |
| 2.7.4. Prevencija i liječenje.....                          | 23 |
| 3. ZAKLJUČCI.....                                           | 25 |
| 4. SAŽETAK.....                                             | 26 |
| 5. SUMMARY.....                                             | 27 |
| 6. POPIS LITERATURE.....                                    | 28 |

Zahvaljujem mentorima prof. dr. sc. Marku Samardžiji i doc. dr. sc. Romani Turk na izboru teme, pomoći i vodstvu prilikom izrade diplomskog rada. Srdačno zahvaljujem dr. sc. Draženu Đuričiću iz Veterinarske stanice Đurđevac na susretljivosti i ukazanoj pomoći.

Hvala svim kolegama i prijateljima bez kojih studij ne bi bio tako zabavan.

Najveće hvala mojim roditeljima na razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

Roland

## 1. UVOD

Visoka proizvodnja mlijeka postavlja pred organizam životinje velike zahtjeve i dovodi do velikog opterećenja bioloških i fizioloških mehanizama, što često ima za posljedicu poremećaj zdravstvenog stanja.

Jedan od najvažnijih zdravstvenih problema visokoproduktivnih mliječnih krava je poremećaj energetskeg statusa, što posljedično može uzrokovati nastanak masne jetre. Masna jetra (hepatička lipidoza) je glavni metabolički poremećaj životinja (GRUFFAT i sur., 1996., GOFF i HORST, 1997.). Različiti autori navode da se zamašćenje jetre različitog stupnja može ustanoviti u preko 60% krava u ranoj laktaciji. Budući da je glavni uzrok ovog metaboličkog poremećaja nepravilna hranidba (nepravilno sastavljanje obroka za visoku proizvodnju mlijeka), onda na farmama koje ne provode redovito optimizaciju obroka u peripartalnom periodu, ovaj postotak može biti i značajno veći. Zbog prethodno navedenog vrlo je bitno pravilno uvesti krave u laktaciju, što podrazumijeva pravilnu hranidbu tijekom gravidnosti, suhostaja i prijelaznog perioda te držanje u optimalnim uvjetima.

Zamašćenje jetre povezano je i s drugim zdravstvenim poremećajima kao što su ketoza, dislokacija sirišta, indigestije, poremećaji reprodukcije te sa smanjenjem proizvodne sposobnosti, povećanjem postotka izlučenih grla, prinudnim klanjima, kao i uginućima. U skladu s prethodno navedenim može se zaključiti da masna jetra može prouzročiti velike ekonomske gubitke, stoga zamašćenje jetre predstavlja jednu od najznačajnijih ekonomskih bolesti visokoproduktivnih mliječnih krava.

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati mehanizam nastanka masne jetre tijekom prijelaznog razdoblja u mliječnim krava.

## **2. DOSADAŠNJE SPOZNAJE**

### **2.1. Spolni ciklus goveda**

Spolni ciklus je vrijeme od početka jednog do početka drugog estrusa (gonjenja, tjeranja). Krave i junice su poliestrične i uniparne životinje. Kod njih se spolni ciklus javlja u prosječnim razmacima od 21 dana u krava i 20 dana u junica (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.). Trajanje spolnog ciklus ovisi o više čimbenika. To su: pasmina, hranidba, način držanja plotkinje, nazočnost bika, proizvodnja mlijeka, broj laktacija i broj plotkinja koje su istovremeno u estrusu.

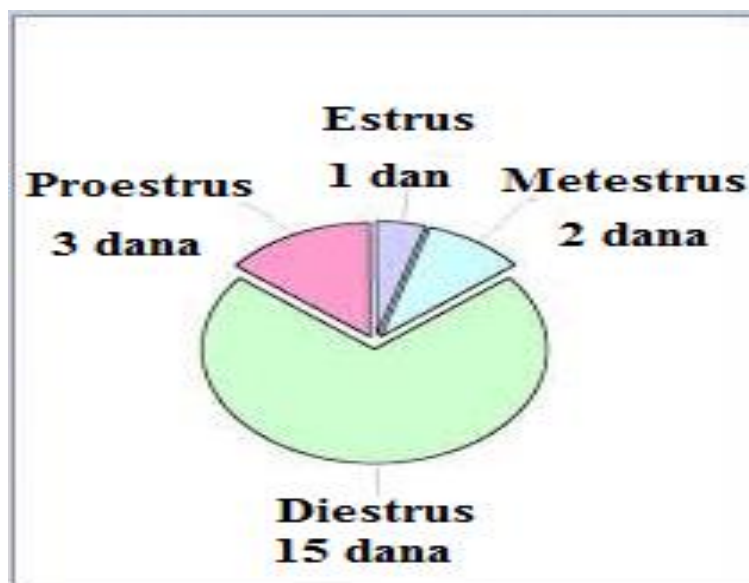
Spolni ciklus krave i junice podijeljen je u četiri osnovne faze: proestrus, estrus, metestrus i diestrus.

Proestrus je faza koja prethodi estrusu i traje 1 do 3 dana. Obilježena je pojačanom aktivnosti reproduktivnog sustava, regresijom žutog tijela i razvojem folikula. Maternica se povećava, na endometriju se javlja kongestija i edem, a sluznica rodnice je hiperemična (NOAKES, 2001., TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.).

Estrus predstavlja fazu u kojoj je plotkinja spremna za prirodni pripust (umjetno osjemenjivanje). U prosjeku estrus traje 18 sati, a može varirati od 2 do 36 sati. Maternične, cervikalne i vaginalne žlijezde pojačano izlučuju povećane količine sluzi, vaginalni epitel i endometrij su kongestivni i hiperemični, a cerviks je otvoren. Znakovi estrusa u krava i junica su: nemir i povećana aktivnost (povećano kretanje), smanjena proizvodnja mlijeka, pokušavaju zaskočiti druge krave i junice te dopuštaju da budu zaskočene, što kao pozitivni odgovor traje više od 5 sekundi, zatim edem i hiperemija stidnice te bistra viskozna sluz koja se cijedi od stidnice do tla (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.) Do ovulacije dolazi od 1 do 16 sati (12) nakon prestanka vanjskih znakova estrusa (ELLENDORF, 1978.).

Metestrus je faza koja traje 3 do 4 dana, a karakterizirana je tvorbom žutog tijela, povećanjem razine progesterona i gubitkom ili znatnim smanjenjem iscjetka iz spolnih organa.

Diestrus predstavlja vrijeme aktivnosti žutog tijela i traje od 12 do 14 dana. Tijekom trajanja diestrusa sluznica rodnice postaje blijeda, a cerviks se zatvori. Maternične žlijezde podliježu hiperplaziji i hipertrofiji, a maternica se priprema za prihvata zametka. Žuto tijelo je endokrinološki aktivno i izlučuje velike količine progesterona. Ako krava ili junica nije ostala gravidna, pri kraju diestrusa počinje regresija žutog tijela (Tomašković i sur., 2007.).



Slika 1. Faze spolnog ciklusa (Izvor slike: [www.reprology.com](http://www.reprology.com))

## 2.2. Gravidnost

Gravidnost ili bređost predstavlja razdoblje između oplodnje jajne stanice i porođaja plotkinje. U prosjeku gravidnost kod krava i junica traje između 275 i 285 dana (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.). Trajanje gravidnosti je genetski određeno (ovisno o vrsti i pasmini), ali u manjoj mjeri zavisi i od majčinskog i fetalnog utjecaja, genetskih čimbenika ploda, kao i okolišnih čimbenika. Utjecaj majke očituje se u dobi plotkinje, jer gravidnost kod junica obično traje nešto kraće u odnosu na krave. Fetalni utjecaj očituje se prije svega u broju plodova (porođaj blizanaca obično nastupa od 3–6 dana ranije), spolu ploda (gravidnost s muškim plodom traje 1–2 dana dulje), ali i pasminski sastav (genetika) ploda ima manji utjecaj na trajanje gravidnosti (JAINUDEEN i HAFEZ, 2000., TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.). Pasmina i križanje pasmina imaju značajan utjecaj na trajanje gravidnosti te je tako u Hereford pasmine prosječno trajanje gravidnosti 289 dana, a u Aberden angus pasmine 272,8 dana (Rife i sur., 1943.). Od ostalih čimbenika, najznačajniji su način držanja i hranidbe plotkinja, sezona parenja (umjetnih osjemenjivanja), socijalni status, stres, dob i broj teljenja (CLUTTON-BROCK i LASON, 1986., HUCK i sur., 1990., HARDY, 1997.).

### 2.2.1 Razvoj ploda

Embrionalni razvoj započinje nakon oplodnje jajne stanice u ampuli jajovoda. Gibanje oplođene jajne stanice (zigote) prema maternici omogućuju trepetljike jajovoda i peristaltičke kontrakcije muskulature jajovoda. Kod krava zigota dopijeva u maternicu 3 do 4 dana nakon

ovulacije, i tada je u stadiju morule (16 do 32 stanice). U razdoblju od dospijeca do nidacije zigota se razvija i hrani materničnim mlijekom. U stadiju blastociste prelazi nakon 9 dana te počinje nagli rast i razvoj (NOAKES, 1996.). Između 18. i 22. dana nakon oplodnje dolazi do konačne nidacije zigote u maternici krave (FINDLAY, 1981.).

#### 2.2.2. Majčinsko prepoznavanje gravidnosti

Živi zametak sprečava regresiju žutog tijela koju prouzroči  $\text{PGF}_{2\alpha}$  i time povratak u estrus. To se naziva majčinsko prepoznavanje gravidnosti (SHORT, 1969.). Kod krava se ovaj fenomen javlja između 16. i 17. dana, a svrha mu je sprječavanje imunološkog odbacivanja i ugibanja zametka te luteolize. Majčinsko prepoznavanje gravidnosti kod preživača omogućuje citokin, naziva trofoblastni interferon, koji sintetizira zametak (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.). Postoje dvije teorije o tome na koji način dolazi do majčinskog prepoznavanja gravidnosti. Prva govori da zametak djeluje antiluteolitički sprečavajući sintezu, oslobađanje ili djelovanje  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , a druga teorija govori da zametak ima snažan luteotropan učinak i time nadmašuje luteolitički učinak  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (HEAP i sur., 1978.).

#### 2.2.3. Endokrinološke specifičnosti gravidnosti

Glavni izvor progesterona tijekom graviditeta kod krave i junice je žuto tijelo u jajniku. Placenta također izlučuje progesteron, ali u manjim količinama. Luteotomija ili ovariotomija plotkinje do 200. dana gravidnosti sigurno izaziva pobačaj. Koncentracija progesterona u perifernoj krvi tijekom prvih 14 dana gravidnosti praktički je identična onoj u diestrusu te ih je moguće razlikovati tek nakon 18. dana od ovulacije. Koncentracije progesterona zadržavaju razinu postignutu iza 18. dana blago rastući do otprilike 50. dana graviditeta i počinju padati tek od 20 do 30 dana pred porođaj (NOAKES, 1996.). Koncentracije estrogena su u općoj cirkulaciji tijekom ranog i srednjeg razdoblja gravidnosti ispod 100 pg/mL, dok se krajem graviditeta, posebice nakon 250. dana, koncentracije estrogena povećavaju na najviše vrijednosti te od 2 do 5 dana pred porođaj iznose 7 ng/mL estron sulfata i 1,2 ng/mL estrona u krvi (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.). Ustanovljeno je da 8 sati prije porođaja dolazi do naglog pada estrogena (NOAKES, 1996.). Tijekom gravidnosti razina prolaktina iznosi oko 50-60 ng/mL, a pred porođaj naraste na 320 ng/mL. Oko 30 sati nakon porođaja razina prolaktina se smanjuje na bazalnu vrijednost (TOMAŠKOVIĆ i sur., 2007.).

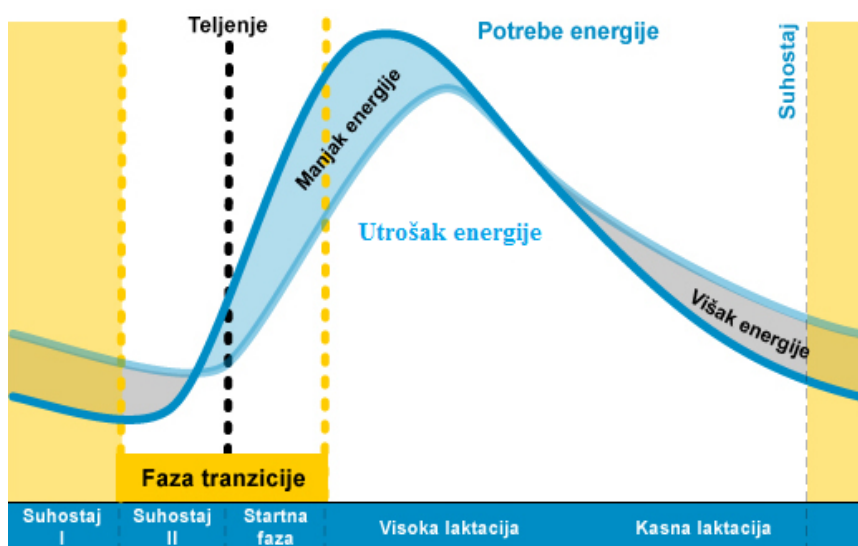
## 2.3. Laktacija

Laktacija je proces sinteze i izlučivanja mlijeka od telenja do zasušenja. Ovisno o vrsti javlja se par dana prije porođaja, a povezana je s promjenama koje se događaju u organizmu, to jest, s padom koncentracije progesterona, i porastom koncentracije prolaktina (PARK i LINDBERG, 2004.). Standardno laktacija kod krava traje od 305 dana pa čak do 500 dana, pri čemu se zadnji mjeseci podudaraju s visokom gravidnošću, koja dodatno povećava metabolički napor. Laktacija se iskazuje laktacijskom krivuljom. Laktacijska krivulja predstavlja količinu proizvodnje mlijeka tijekom cijelog procesa laktacije (DOMAĆINOVIĆ i sur., 2010.).

Vime visokomliječnih krava zajedno s krvlju i mlijekom može težiti preko 40 kg te zbog toga zahtijeva adekvatnu anatomsku potporu. Potporni mehanizam sastoji se od kože, brojnih ligamenata i mišića koji spajaju i pričvršćuju vime direktno za kosti pelvisa. Koža vimena je mekana, elastična, pomična i obrasla sitnim i tankim dlačicama. Ispod kože je fino vezivno, elastično tkivo koje obavija vime, a grubo vezivno tkivo spaja prednje četvrti s abdomenom. Mlijeko se stvara u mliječnim stanicama koje se nalaze u mliječnim alveolama. Porast količine izlučenog mlijeka tijekom laktacije posljedica je proliferacije sekretornih stanica mliječnih alveola (UREMOVIĆ, 2004.). Vrhunac laktacije se javlja kod srednje proizvodnih krava u drugom mjesecu laktacije, a kod visokoproduktivnih između 60. i 90. dana. Tijekom vrhunca laktacije krave proizvode najveće količine mlijeka što je ogromno opterećenje za organizam životinje. Do vrhunca laktacije dnevna količina izlučenog mlijeka poraste i na više od 40 kg. Mlijeko krava sadržava u prosjeku 3,9% masti, 3,2% bjelancevina, 4,6 % laktoze i 0,7% pepela (JENNESS, 1986.). Na temelju prethodnih podataka može se izračunati da krava na vrhuncu laktacije može na dan izlučiti mlijekom 1600 g masti, 1300 g bjelancevina, 1800 g laktoze te 280 g minerala, što upućuje na mogućnost nastanka metaboličkih poremećaja u mliječnim krava. Mogućnost nastanka masne jetre kod mliječnih krava najveća je do 40. dana nakon teljenja (GRUMMER, 1993.).

Krave koje imaju vrlo izražen vrhunac laktacije uglavnom nisu sposobne tijekom tog razdoblja konzumirati dovoljnu količinu hrane pa se kao posljedica javlja negativni energetska status (engl. negative energy balance; NEB). Ako krave imaju ujednačenu laktacijsku krivulju i manje izražen vrhunac laktacije, njihove energetske potrebe u tom razdoblju će biti lakše zadovoljiti te će biti manje podložne metaboličkim bolestima i NEB-u.. Nakon vrhunca laktacije, slijedi postupni pad proizvodnje mlijeka, kao rezultat smanjenja broja sekretornih stanica i njihove aktivnosti.

U sekretornim stanicama mliječne žlijezde sintetiziraju se mliječna mast, laktoza i većina bjelančevina. Tri su izvora viših masnih kiselina za sintezu mliječne masti: sinteza u mliječnoj žlijezdi iz octene kiseline i beta hidroksimaslačne kiseline (BHB), zatim razgradnja triglicerida iz hilomikrona i lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) te slobodne masne kiseline (SMK) iz krvi. Većina bjelančevina se sintetizira iz aminokiselina nastalih razgradnjom bjelančevina, a laktoza se sintetizira iz glukoze (FILIPOVIĆ i sur., 2007.).



Slika 2. Laktacijska krivulja (Izvor: idop2science1.pbworks.com)

## 2.4. Metaboličke promjene u laktaciji

Zbog naglog povećanja potreba za proizvodnjom mlijeka, prilagodba organizma mora biti brza, a u slučaju nemogućnosti prilagodbe, dolazi do pojave metaboličkih poremećaja. Prilagodbe na laktaciju podrazumijevaju povećani unos hrane i vode, povećanje kapaciteta probavnog sustava s povećanom sposobnošću resorpcije hranjivih tvari, povećani opseg lipolize i smanjeni opseg lipogeneze, povećani opseg glukoneogeneze i glikogenolize, utilizaciju acetata za energetske potrebe, mobilizaciju tjelesnih bjelančevina, povećani opseg resorpcije minerala i mobilizaciju njihovih rezervi te povećani opseg resorpcije vode i povećanje volumena plazme.

Za sintezu laktoze u mliječnoj žlijezdi iskorištava se znatna količina glukoze, što smanjuje ionako nisku razinu glukoze u krvi. Glukoza u krvi preživača ponajprije ovisi o glukoneogenezi. Ugljikohidrate koji se unose hranom fermentacija u predželudcima goveda prevodi u niže masne kiseline (NMK) pa je to razlog zašto se samo mali dio glukoze resorbira u krvotok kroz sluznicu predželudaca. Zbog tog razloga koncentracija glukoze u krvi

preživača znatno je niža nego u nepreživača (2,50–4,16 mmol/L kod krave, prema 4,16–6,39 mmol/L kod konja).

Smanjenje koncentracije glukoze u serumu dovodi do pada koncentracije inzulina te porasta koncentracije glukagona, s posljedičnim povećanjem lipolize i  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina iz kojih nastaje velika količina acetil-CoA. Nastali acetil-CoA ulazi u ciklus limunske kiseline, ali samo u količini koja je ovisna o raspoloživosti oksalacetata (OA), a koja ovisi o količini glukoze. Preostali se acetil-CoA preusmjerava u ketogenezu, što je osnova za stvaranje ketonskih tijela. Obilježje metabolizma preživača je i niža koncentracija OA u mitohondrijima, što također pridonosi nastanku ketonskih tijela. Ključni enzim ketogeneze–mitohondrijska hidroksimetilglutaril koenzim A sintaza (HMG CoA-sintaza) gotovo je isključivo ograničen na mitohondrije jetre. Aktivnost HMG CoA-sintaze povećava se pod utjecajem cikličnog adenozin-monofosfata, glukokortikoida te tijekom gladovanja, a smanjuje ju inzulin i ponovno hranjenje. Određene količine BHB-a sintetiziraju se i u stjenci predželudaca iz maslačne kiseline. Kao posljedica povećanog opsega lipolize u krvi raste koncentracija slobodnih masnih kiselina (SMK) koje koristi većina tkiva, u najvećoj mjeri jetra, skeletni i srčani mišić. Prethodno navedena tkivakoriste SMK za dobivanje energije putem beta-oksidacije u mitohondrijima. U jetri se iz SMK sintetiziraju trigliceridi te se oslobađaju u krvotok kao sastavni dio VLDL-a. Preživači imaju ograničenu sposobnost otpuštanja VLDL-a u krvotok pa se u suvišku SMK sintetizira velika količina triglicerida u jetri, koji se ne mogu u potpunosti izlučiti u krvotok. Posljedica ovog stanja je nakupljanje triglicerida u stanicama jetre te nastanak zamašćenja jetre. Ta je pojava u većem ili manjem stupnju prisutna u mliječnim krava prije porođaja i u početku laktacije (FILIPOVIĆ i sur., 2007.). Tako je REID (1980.) tjedan dana nakon teljenja ustvrdio u 48% holštajnskih krava srednje te u 15% krava jako zamašćenje jetre, a u krava pasmine Guernsey 33% je bilo sa srednjim stupnjem i 5% s jakim stupnjem zamašćenja jetre. ACORDA i sur. (1995.) utvrdili su zamašćenje jetre u 41 od 158 holštajnsko-frizijskih krava.

## **2.5. Obilježja prijelaznog razdoblja u mliječnim krava**

Metabolizam visokomlijećnih krava adaptira se u pojedinim fazama proizvodno-reproduktivnog ciklusa, usklađujući količinu energije unesenu putem hrane s uzdržnim i proizvodnim potrebama životinje. Peripartalni period ili tranzicijski period podrazumijeva period od mjesec dana prije do mjesec dana nakon teljenja. Najvažnije obilježje ovog perioda je naglo povećanje potrebe za energijom nakon teljenja, kombinirano s nedovoljnim unosom

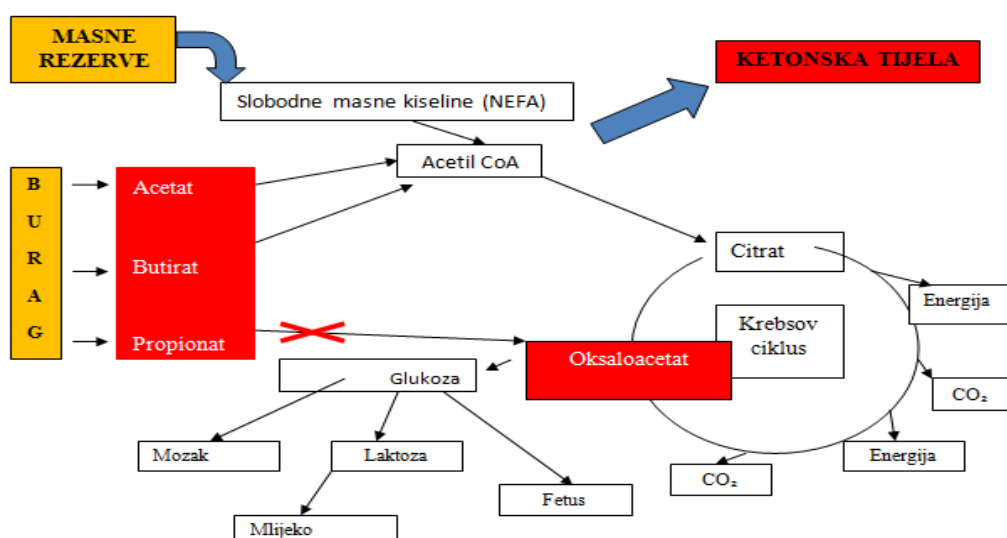
hranljivih tvari (BUTLER, 2012.). Metabolička ravnoteža u prijelaznom periodu ovisi o interakciji između glukoplastičnih i energetske prekursora. Da bi se osigurao pravilan promet masti i energije, a nakupljanje triglicerida u jetri i ketogeneza sveli na minimum, neophodno je da hepatociti budu kontinuirano snabdjeveni glukoplastičnim tvarima (ugljikohidratima, aminokiselinama). U uvjetima NEB-a na početku laktacije, kada se mobilizacija masti intenzivira, ravnoteža između glukoplastičnih i energetske tvari polako se remeti, tako da se (zbog pojačane lipogeneze i nakupljanja triglicerida u hepatocitima) bez obzira na dostupne količine glukoplastičnih tvari ograničava glukoneogena sposobnost hepatocita. Od ukupne količine sintetizirane glukoze u prijelaznom periodu, svega se 10% koristi za potrebe bazalnog metabolizma, dok se sve ostalo koristi za potrebe fetusa, odnosno sintezu laktoze.

BUTLER (2012.) navodi da tijekom perioda kasne laktacije, a naročito tijekom perioda suhostaja, krava unosi veću količinu energije nego što je potrebno za zadovoljenje uzdržnih potreba i potreba telea te se višak energije deponira u obliku masnog tkiva. Količina deponirane energije i njeno kasnije iskorištavanje ovise ne samo o količini energije unijete hranom, već i o adaptivnoj sposobnosti grla.

U kasnom suhostaju i ranoj laktaciji dolazi do znatnog smanjenja unosa hrane, što produbljuje već prisutni problem poremećene ravnoteže energije. Zbog niza razloga, od kojih je na prvom mjestu nemogućnost unosa dovoljne količine hrane u ranom prijelaznom periodu, proizvodnja mlijeka se održava najvećim dijelom na račun tjelesnih rezervi krave, pri čemu često dolazi do poremećaja zdravstvenog stanja životinje. Metabolizam ugljikohidrata i masti u visokoj gravidnosti obilježava povećana glukoneogeneza u jetri i smanjenje periferne potrošnje glukoze, nepromijenjena ili smanjena potrošnja acetata i umjerena mobilizacija masnih kiselina iz masnog tkiva praćena povećanjem njihove potrošnje u perifernim tkivima. Cilj ovakve metaboličke konstrukcije jest da se plodu osiguraju dovoljne količine glukoze (kao izvora energije) i aminokiselina (kao prekursora za rast), dok je organizam majke usmjeren na potrošnju masnih kiselina i ketonskih tijela kao izvora energije. Postpartalno dolazi do inverzije koncentracije glukoze i masnih kiselina, što ukazuje na veliku potrošnju glukoze u mliječnoj žlijezdi, dok se sistemski metabolizam usmjerava u pravcu korištenja lipida kao izvora energije, s ciljem da se u metaboličkom smislu podrži laktacija (SAVIĆ, 2010.). Na početku laktacije, hepatociti bivaju „zagušeni“ masnim kiselinama koje pristižu iz masnog tkiva zbog intenzivne mobilizacije masti te se u skladu s time smanjuje i njihov kapacitet za glukoneogenezom. Nedovoljna glukoneogeneza u jetri i pored smanjenja periferne potrošnje glukoze ne uspijeva zadovoljiti rastuće potrebe mliječne žlijezde za glukozom. Deficit glukoze i nedostatak glukoplastičnih tvari u hrani potenciraju korištenje

aminokiselina iz tjelesnih proteina, kao krajnje energetske rezerve organizma. Mobilizacija masnih kiselina i njihovo povećanje u krvi nastaju zbog supresije lipogeneze u masnom tkivu i stimulacijom lipolize. Već tijekom visoke gravidnosti dolazi do smanjenja intenziteta lipogeneze i esterifikacije masnih kiselina, da bi se taj proces potencirao početkom laktacije. Tijekom perioda laktacije (naročito rane) mliječna žlijezda svoje potrebe za glukozom bazira na glukoneogenezi u jetri i smanjenju periferne potrošnje glukoze. Za potrebe mliječne žlijezde iskoristiva je samo glukoza stvorena u jetri, jer ona može difundirati u krv i biti preuzeta od strane mliječne žlijezde.

NEB koji postoji kod krava tijekom rane laktacije, trebalo bi ublažiti endogenom sintezom glukoze (odnosno glukoneogenezom iz raspoloživih rezervi), za što je presudna adaptacija endokrinog sustava. Tijekom ranog postpartalnog perioda, pojavljuje se NEB kao posljedica nesklada između rastućih potreba za energijom i smanjenog unosa energije hranom. Do tog dolazi zbog pada apetita i smanjene resorptivne sposobnosti buraga (FILIPOVIĆ i sur., 2007.). S povećanjem potreba za energijom na početku laktacije intenziviraju se katabolički i anabolički procesi. U vimenu dominiraju anabolički, a u masnom tkivu katabolički, dok se u jetri istovremeno odvijaju i anabolički (glukoneogeneza, sinteza triglicerida i lipoproteina) i katabolički procesi (beta oksidacija masnih kiselina). Organi koji najviše trpe ovo metaboličko opterećenje su prije svega jetra, mliječna žlijezda te probavni i reproduktivni organi. Krave kod kojih je NEB jače izražen češće obolijevaju od ketoze ili masne infiltracije jetre, ali i drugih poremećaja energetskog i mineralnog metabolizma. Proces adaptacije organizma na nastali NEB traje približno do 72. dana laktacije (10-11 tjedana).



Slika 3. Proizvodne bolesti krava (Izvor: [www.studyblue.com](http://www.studyblue.com))

## 2.6. Metabolizam lipida

Lipidi su raznolika skupina spojeva kojima je jedino zajedničko svojstvo da su netopivi u vodi, a topivi su u organskim otapalima. U vodenoj sredini tvore koloidne ili micelarne otopine. Mogu se podijeliti u pet skupina: masne kiseline, esteri glicerola, sfingolipidi, derivati sterola i terpeni. U metabolizmu najvažniju ulogu imaju acil-gliceroli koji su esteri masnih kiselina i alkohola glicerola. Glicerol je trovalentni alkohol što znači da može tvoriti monoestere, diestere i triestere koje onda nazivamo monoacilglicerolima, diacilglicerolima i triacilglicerolima (KARLSON, 1988.). Gotovo sve masne kiseline u stanicama imaju parni broj ugljikovih atoma (obično 12–14). Tako ih ima najviše sa 16 i 18 ugljikovih atoma. Mogu biti zasićene (engl. saturated fatty acids, SFA) i nezasićene masne kiseline (engl. nonesterified fatty acids, NEFA), a dvostruka veza je gotovo uvijek u *cis*-položaju. Od zasićenih masnih kiselina prevladavaju palmitinska (C16) i stearinska masna kiselina (C18), a od nezasićenih imamo mononezasićene masne kiseline (engl. monounsaturated fatty acids, MUFA) kao što je oleinska kiselina s jednom dvostrukom vezom, te polinezasićene masne kiseline (engl. polyunsaturated fatty acids, PUFA) poput linolne s dvije i linolenske s tri dvostruke veze. Energetski lipidi u organizmu dolaze u obliku triacilglicerola ili triglicerida, a deponiraju se u masnim stanicama u adipoznom ili masnom tkivu (LUTKIĆ i JURIC, 2008.).

Trigliceridi su glavni skladišni oblik metaboličke energije, jer su reducirani, bezvodni i u vodenim otopinama se gušće pakiraju. Razgradnjom triglicerida nastaju SMK koje predstavljaju najveći izvor energije u organizmu i alkohol glicerol koji se u jetri koristi za sintezu glukoze glukoneogenezom i sintezu triglicerida u jetri. Probava triglicerida odvija se u dvanaesniku ili duodenumu. Trigliceridi se miješaju sa žučnim solima i potom emulgiraju, a zatimse djelovanjem lipaze trigliceridi razgrađuju na monoacilglicerol i SMK. Monoacilglicerol i masne kiseline potom apsorbiraju stanice epitela tankog crijeva ili enterociti, te u njima ponovno nastaju trigliceridi. U epitelnim stanicama tankog crijeva trigliceridi se kombiniraju s fosfolipidima, kolesterolom i proteinima za transport lipida, to jest, lipoproteinima u hilomikrone koje epitelne stanice egzocitozom izbacuju u limfu. Hilomikroni iz limfe potom dopijevaju u krv, a krvlju se prenose do stanica adipoznog tkiva i jetre. Ovisno o energetskom statusu organizma i koncentraciji glukoze u krvi, masne kiseline se oslobađaju djelovanjem lipoproteinska lipaze i koriste za sintezu lipida (lipogenezu) ili oksidaciju masnih kiselina za dobivanje energije. Kada su energetske rezerve organizma niske (gladovanje, stres), odnosno kada je razina glukoze u krvi niska, trigliceridi pohranjeni u

adipoznim stanicama se razgrađuju na glicerol i masne kiseline. Masne kiseline se transportiraju u krv kako bi drugim organima poslužile kao izvor energije, a glicerol kao supstrat za glukoneogenezu (STRYER i sur., 2013.).

Metabolizam lipida je bitna komponenta homeostatskog mehanizma koja se aktivira kod mliječnih krava na početku laktacije. Unos energije u ovoj fazi je uglavnom nedovoljan i ne može zadovoljiti potrebe organizma te se moraju mobilizirati unutrašnje rezerve, a kao posljedica se javlja gubitak tjelesne kondicije. Potrebno je nekoliko tjedana nakon teljenja da se postigne pozitivni energetske status (WATHES i sur., 2007., GRUMMER, 2008.). Energetski status je također ugrožen ako je unos suhe tvari nizak zbog bolesti ili visoke temperature okoliša, jer smanjuju apetit, ili zbog ograničene dostupnosti hrane odgovarajuće kakvoće (HAYIRLI i sur., 2002., BEEVERA, 2006.). Masno tkivo je glavno mjesto za pohranu lipida, iako se lipidi isto tako pohranjuju u druga tkiva, uključujući mišić i jetru te su glavne komponente staničnih membrana. Količinu lipida u tijelu kontroliraju centralni i periferni metabolički signali koji reguliraju njihovu akumulaciju i mobilizaciju. Većina (>95%) volumena masnog tkiva se sastoji od triglicerida, pohranjenih u lipidnim kapljicama s neutralnim lipidnim jezgama te vanjskog fosfolipidnog monosloja (ARNER, 2005.). Masno tkivo izlučuje nekoliko adipokina, uključujući leptin, resistin, činitelj nekrotiziranja tumora (engl. tumor necrosis factor; TNF) i interleukina-6 (IL-6) koji šalju signale mozgu i perifernim tkivima i doprinose kontroli energetske homeostaze (VERNON, 2005.).

Lipogeneza se odvija u dva oblika. Cirkulirajuće trigliceride u lipoproteinima hidrolizira lipoproteinska lipaza te se tako oslobađaju masne kiseline. Kada dospiju unutar adipocita masne kiseline se pretvaraju u triacilglicerol posredovanjem enzima, kao što su acil-CoA sintaza, glicerol-3-fosfat aciltransferaza (GPAT), fosfatidfosfolipid hidrolaza i diacilglicerol transferaza (DGAT; ARNER, 2005., VERNON, 2005.). Drugi oblik lipogeneze obuhvaća sintezu masnih kiselina *de novo* koja se kod preživača odvija iz acetata podrijetlom iz buraga pod kontrolom acil CoA karboksilaze. Početni korak u esterifikaciji, prije skladištenja, je katalizacija posredovanjem enzima glicerol - 3-fosfat aciltransferaze (GPAT). Mliječna žlijezda isto tako može koristiti BHB za sintezu masnih kiselina *de novo*. Tijekom laktacije, lipogeneza se smanjuje zbog smanjene aktivnosti acil CoA karboksilaze i lipoproteinske lipaze. U isto vrijeme, otpuštanje masnih kiselina stimuliraju lipazni enzimi, uključujući hormonski osjetljivu lipazu (HSL). U završnom stadiju se oslobađa glicerol i SMK. Membranski transportni protein masnih kiselina 4 (FABP4) preuzima SMK iz masnog tkiva i transportira ih vezane za albumin u krv (MARTIN i sur., 2006.).

The diagram illustrates the metabolic pathways of lipids in two main locations: the liver (Hepatociti) and adipose tissue (Masne stanice).

**Hepatociti (Liver):**

- Triglyceride Synthesis:** Acetat is converted to Acetil CoA. (ACC) converts Acetil CoA to Malonil CoA, which then combines with Acetil CoA to form Acil CoA. FAS\* (Fatty Acid Synthase) is involved in this process. Acil CoA is converted to TG (Triglyceride) by GPAT. Fatty acids can also be released from the liver as NEFA (Non-Esterified Fatty Acids) or BHB (Beta-Hydroxybutyrate).
- Acid Metabolism:** Acil CoA can enter the Ketonskijela (Ketone Body) pathway, which involves PDH\* and PDK4, leading to the production of BHB.
- Glucose Metabolism:** Glukoza is converted to Piruvat, which can enter the Krebov ciklus (Krebs cycle) or be converted to Laktat. The Krebov ciklus is coupled with the electron transport chain (Sustav za prijenos elektrona) which produces ATP from ADP.
- Lipid Transport:** VLDL (Very Low Density Lipoprotein) is formed from TG and is transported to adipose tissue. Lipoproteini are also released from the liver.
- Regulation:** FBP (Fatty Acid Binding Protein) and ACS (Acyl-CoA Synthetase) are involved in the regulation of fatty acid metabolism.

**Masne stanice (Adipose Tissue):**

- Triglyceride Synthesis:** NEFA (Non-Esterified Fatty Acids) are taken up by the adipose tissue and converted to TG (Triglyceride) by DGAT i dr. (Diacylglycerol Acyltransferase and others).
- Lipid Transport:** Lipoproteini are taken up by the adipose tissue and converted to NEFA by LPL (Lipoprotein Lipase).
- Lipid Release:** TG can be released from adipose tissue as NEFA by HSL (Hormone-Sensitive Lipase).
- Regulation:** FABP4 (Fatty Acid Binding Protein 4) is involved in the regulation of fatty acid metabolism. Hormones like Kortizol, Hormon rasta, Glukagon, Adrenalin, IL6, and TNF $\alpha$  regulate the release of NEFA from adipose tissue.

## 2.7. Etiologija masne jetre

Proces prilagođavanja životinja na NEB počinje još tijekom perioda suhostaja, kada se može ustanoviti početak procesa mobilizacije masti i promjene u hormonalnoj regulaciji. Životinje se tada još nalaze u stanju pozitivnog energetskog statusa, ali se kod pojedinih

### Proces prilagodavan

jedinki mogu ustanoviti različite razine pojedinih metabolički aktivnih hormona i različit stupanj mobilizacije masti. Budući da je glikemija u tom periodu još uvijek visoka, metabolička ravnoteža se održava stabilnom. Kod nekih grla u ovom periodu nastaje zamašćenje jetre, što ukazuje da se prilagodbeni mehanizmi odvijaju u neželjenom pravcu. U ranom puerperiju, ove životinje su podložnije nastanku poremećaja metabolizma. Vjerojatni razlog za ovu pojavu je hipotireoidizam, koji tada predstavlja uzrok NEB-a, da bi kasnije, kada otpočne laktacija, bio njegova posljedica.

Intenzitet i vrijeme započinjanja mobilizacije masti je individualno obilježje svake jedinke, a jedan od glavnih čimbenika koji na to utječe je količina masti u masnim rezervama. Mobilizacija masti u peripartalnom periodu predstavlja fiziološki mehanizam prilagodbe na povećane potrebe za energijom i promjene hormonske regulacije u vezi s porođajem i laktacijom. Međutim, kod nekih životinja, s početkom laktacije ovaj prilagodbeni mehanizam gubi to svojstvo i prelazi u patološko stanje. Razlog tome je poremećaj u radu regulacijskih mehanizama, koji više ne mogu osigurati usklađenost između intenziteta metaboličkih procesa i povećanih potreba za energijom koje su nužne mliječnoj žlijezdi (ŠAMANC i sur., 2005.).

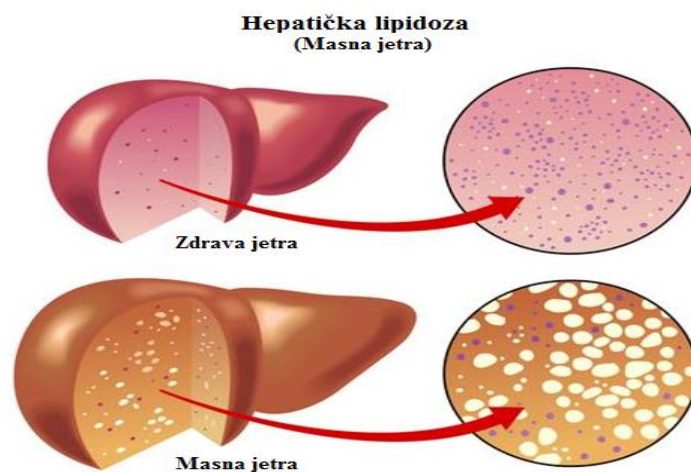
Mehanizam koji osigurava kontrolu intenziteta mobilizacije masti i njegovo usklađivanje s energetske zahtjevima organizma još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, ali je ustanovljeno da se kod zdravih krava na početku laktacije, bez obzira na povećane potrebe u energiji, koncentracija SMK-a nalazi unutar fizioloških granica, što kod ketoznih krava nije slučaj. Kod njih proces mobilizacije masti već prepartalno prelazi kritičnu točku, dodatno se intenzivira na početku laktacije i postaje jedan od najvažnijih uzroka poremećaja funkcije jetre i nastanka ketoznog stanja (KOVAČEVIĆ i sur., 2005.).

Masne kiseline mobilizirane iz masnog tkiva dopijevaju u krv, a iz nje u jetru te je koncentracija SMK u krvi i tkivu jetre direktno proporcionalna količini koja se mobilizira iz masnog tkiva. Intenzivan razvoj ploda tijekom završne faze gravidnosti i rana laktacija su veliki potrošači energetske tvari, koje se ne mogu osigurati u dovoljnoj količini putem hrane te je organizam primoran koristiti vlastite rezerve, prije svega mast uskladištenu u masnom tkivu. Posljedica toga je da NEB prati intenzivna mobilizacija masti. Ustanovljeno je da se koncentracija SMK-a u krvi visokobredih krava udvostručuje u periodu od 17. do 2. dana pred teljenje, da bi se nakon teljenja učetvorostručila u odnosu na fiziološke vrijednosti (GRUMMER, 1993.).

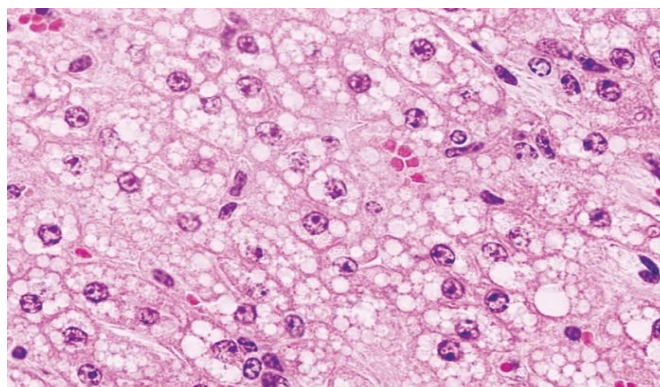
Jetra je glavno mjesto obrade mobiliziranih SMK, a njihov prelazak iz krvi u tkivo jetre ovisi o njihovoj koncentraciji u krvi i brzine protoka krvi kroz jetru (BELL, 1995.). Kod krava u laktaciji je protok krvi kroz jetru brži u odnosu na zasušene krave, što doprinosi

bržem i većem priljevu SMK u jetru (EMERY i sur., 1992.). Budući da je povećan priljev SMK povećava se i sinteza triglicerida u jetri. Kako jetra ima centralnu ulogu u metabolizmu masti, može se reći da njen morfološki i funkcionalni integritet u peripartalnom periodu ponajprije ovisi o količini SMK mobiliziranih iz tjelesnih rezervi. Zbog toga se intenzivna mobilizacija masti i nakupljanje SMK-a i triglicerida u jetri smatraju glavnim uzrokom nastanka ketoze visokomliječnih krava. Porast koncentracije SMK u krvi, koje počinje tijekom kasnog suhostaja i nastavlja se nakon teljenja, je ključni čimbenik u zamašćenju jetre visokomliječnih krava. Tijekom postpartalnog perioda dolazi do intenziviranja procesa sinteze i zadržavanja triglicerida u jetri, ponajprije zbog smanjenog kapaciteta za sintezu i sekreciju lipoproteina veoma male gustoće (VLDL) u krv. Posljedično dolazi do nakupljanja lipida u hepatocitima i nastanka masne jetre, povećanog stvaranja ketonskih spojeva i smanjenja koncentracije ukupnih lipida, kolesterola i triglicerida u krvi (HERD i sur., 1983., VASQUEZ-ANON i sur., 1991., STRANG i sur., 1998.).

Negativna korelacija između koncentracije triglicerida u krvi i parenhimu jetre kod ketoznih krava počiva na poremećenoj funkciji jetre, koja nije u mogućnostisintetizirane trigliceride u potpunosti odstraniti putem VLDL-a. Stvoreni trigliceridi stoga ostaju u jetri te njihova koncentracija u krvi pada. Nekontrolirana mobilizacija masti redovito opterećuje jetru, koja pristigle masne kiseline treba ugraditi u trigliceride, i u sastavu lipoproteina, vratiti nazad u cirkulaciju, kako bi se iskoristili kao izvor energije u perifernim tkivima. Ako je eliminacija triglicerida iz hepatocita usporena ili se poveća dotok SMK-a dolazi do nakupljanja triglicerida u jetri, što se označava kao masna promjena. U slučaju da nakupljanje masti ne dovodi do narušavanja integriteta hepatocita, govori se o masnoj infiltraciji, a u suprotnom o masnoj degeneraciji jetre. Jednim imenom, ova pojava se naziva masna jetra (hepatička lipidoza). Stupanj zamašćenja jetre može varirati od sasvim blagog do veoma teških oblika, kada dolazi do narušavanja morfološkog i funkcionalnog integriteta hepatocita i posljedičnih poremećaja zdravstvenog stanja. Raspored i količina masnih kapljica kod različitih stupnja zamašćenja se razlikuju, što je u skladu i s postupnim nastankom težih oblika zamašćenja (ŠAMANC i sur., 2005.). Količina masti u jetri u prvih 10 dana laktacije iznosi 60 do 125 g po danu (AMETEJ, 2005.). Zbog nakupljanja masti jetra poprima žućkastu boju i spužvasti izgled mikroskopskom pretragom. Prema stupnju, masna infiltracija jetre se može podijeliti na normalno ili blago zamašćenu (0–20% lipida), srednje zamašćenu (20–40% lipida) i jako zamašćenu jetru (s više od 40% lipida (BEITZ, 2014.).



Slika 5. Usporedba zdrave jetre s masnom jetrom (Izvor: <http://dietforkidneydiseases.com/fatty-liver-treatment>)



Slika 6. Histološki nalaz masne jetre

(Izvor: <http://www.bing.com/images/search?q=fatty+liver+disease+in+cows&view=detailv2&id=A4B553EDA265A9EF2DCE1A20F433961B9>)

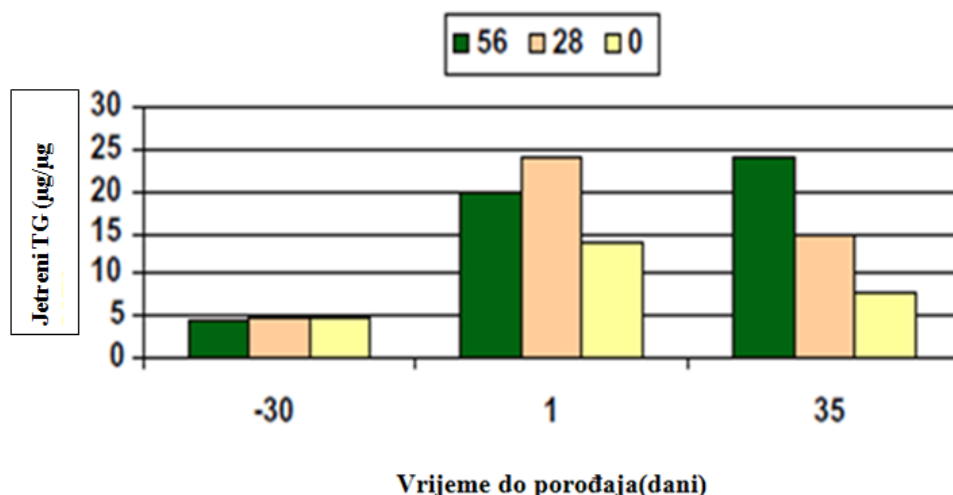
Zbog nakupljanja masti u hepatocitima narušena je njihova funkcionalna aktivnost, te je kapacitet za glukoneogenezu smanjen, a to za posljedicu ima hipoglikemiju. Postpartalna glikemija je ponajprije pod utjecajem intenziteta preuzimanja glukoze od strane mliječne žlijezde, što je uvjetovano genetskom predispozicijom za mliječnost. Potrebe za glukozom na početku laktacije (posebice kod krava koje daju preko 20 litara mlijeka dnevno) nadilaze kapacitet organizma za njenu sintezu, što se smatra jednim od vrlo važnih čimbenika u nastanku ketoze. Na hipoglikemiju je osjetljivo i masno tkivo, koje reagira povećanjem intenziteta mobilizacija masti. Intenzivna mobilizacija masti i zadržavanje masti u jetri dovodi do slabljenja procesa glukoneogeneze u hepatocitima, što za posljedicu ima poremećaj metabolizma koje obilježava hipoglikemija, hiperketonemija i ketonurija. Iako mobilizacija masti počinje prije teljenja, najintenzivnija je u prva dva tjedna laktacije, kada dolazi do

naglog porasta dnevne količine mlijeka. U tom razdoblju dolazi do povećanja koncentracije ukupnih lipida, koja najvećim dijelom počiva na rastu koncentracije slobodnih masnih kiselina, dok koncentracije kolesterola, triglicerida i drugih frakcija lipida ostaju nepromijenjene ili se smanjuju (ĐOKOVIĆ i sur., 2005.).

Proces mobilizacije masti koji je započet u suhostaju, a intenziviran nakon teljenja, predstavlja fiziološki mehanizam kojim se organizam pokušava prilagoditi na NEB. Nakon što masne kiseline dospiju u jetru dolazi do njihove esterifikacije u trigliceride i sinteze ketonskih tijela. Sve dok proces mobilizacije masti ne dosegne kritičnu granicu, sinteza i transport triglicerida u sistemsku cirkulaciju odvijaju se bez problema i predstavljaju primarni proces u kome se pristigle SMK iskorištavaju. Kada se dosegne ova kritična vrijednost, intenzivira se ketogeneza, kao pomoćni put korištenja energije. Akumulacija triglicerida u citoplazmi parenhimskih stanica jetre prate poremetnje u njenoj strukturi, povećanje volumena hepatocita, masne ciste u parenhimu, kompresija sinusoida, smanjenje volumena hrapavog enoplazmatskog retikuluma, oštećenje mitohondrija, poremetnje u metabolizmu, koje uključuju smanjenje glukoneogeneze zbog smanjene aktivnosti karboksikinaze, ketogenezu, ureogenezu, te smanjenje sinteze i sekrecije lipoproteina (BEITZ, 2014.). Zamašćenje jetre povezano je s nastankom niza poremećaja zdravlja, naročito onih metaboličke prirode (GRUMMER, 1993.). Nakupljanje masnog tkiva prouzroči upalu jetre te pojavu ožiljaka i otvrdnuća jetre te posljedičnim uginućem životinje. Zbog masne infiltracije jetre dolazi do degeneracije membrane hepatocita što vodi do egzocitoze enzima pohranjenih u citoplazmi te povećanju njihove aktivnosti u krvi (ĐOKOVIĆ i sur., 2012.). Glavni pokazatelji jetrenih lezija i poremećaja u njezinoj funkciji su enzimi aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT), glutamat-dehidrogenaza (GLDH), te koncentracija glukoze, kolesterola i albumina.

DAMJANOVIĆ i sur. (1993.) su kod ketoznih krava ustvrdili značajno smanjenje koncentracije svih lipoproteinskih frakcija, a posebice VLDL-a, koji imaju primarnu ulogu u transportu triglicerida iz jetre. Za sintezu VLDL-a u jetri neophodno je prisustvo apolipoproteina, od kojih se najvažnijim smatra apolipoprotein B-100 (KATOHU, 2002.). Vjerojatni mehanizmi koji prouzroče smanjenje sinteze i sekrecije VLDL-a kod krava su: smanjeni transport VLDL-a od endoplazmatskog retikuluma do Golgijevog aparata, otežana glikozilacija apolipoproteina B-100, smanjeno formiranje sekrecijskih vezikula i otežana migracija sekrecijskih vezikula iz Golgijevog aparata do stanične membrane. Za sintezu lipoproteina potrebni su inozitol, metionin, kolin i karnitin te se njihov nedostatak smatra dodatnim čimbenikom u etiologiji nastanka masne jetre. Jetra je glavno mjesto sinteze

kolesterola te se njegova koncentracija u krvi kod krava s oštećenom jetrom smanjuje (GERLOFF i sur., 1986., GAAL, 1993.).



Slika 7. Količina triglicerida kod krava s različitim trajanjem suhostaja (Izvor : GRUMMER (2008.))

#### 2.7.1. Uloga endokinih mehanizama u nastanku masne jetre

Zbog povećanog metaboličkog opterećenja tijekom peripartalnog perioda, endokrini mehanizmi nisu više u stanju održati usklađeni odnos između metaboličkih procesa i nastalih potreba za energijom, što se često može razviti u patološko stanje.

Metabolički procesi razlaganja masti i sinteze triglicerida u hepatocitima nalaze se pod kontrolom endokrinih mehanizama, među kojima se na jednom od prvih mjesta nalazi sustav inzulin-glukagon. Ostali hormoni koji učestvuju u regulaciji mobilizacije masti i iskorištavanja masti u hepatocitima su somatotropni hormon (STH), inzulinu sličan čimbenik rasta I (IGF-I), tireoidni hormoni i leptin. Inzulin snižava glikemiju i omogućuje ulazak glukoze u stanice i njezino korištenje za energetske potrebe, dok u masnom tkivu djeluje anabolički, potičući lipogenezu u jetri i masnom tkivu te na taj način smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina u krvi. Osim toga inzulin inhibira procese glukoneogeneze. Glukagon ima suprotne učinke, jer potiče lipolizu i ketogenezu, glukoneogenezu i glikogenolizu, čime dovodi do povećanja glikemije i koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi. U peripartalnom periodu dolazi do smanjenja bazalne razine inzulina, pri čemu nema značajnijih promjena u razini glukagona (GIESECKE i sur., 1987., HOLTENIUS, 1993.). Razina inzulina tijekom suhostaja je visoka, da bi između 10. i 5. dana pred teljenje počela opadati. Hipoinzulinemija koja se pojavljuje tijekom visoke gravidnosti i rane laktacije, ima

za posljedicu intenziviranje lipolize i često nekontroliranu mobilizaciju masti (GIESECKEU i sur., 1987.a). Inzulinemija i koncentracija SMK-a u krvi se nalaze u negativnoj korelaciji te se u uvjetima hipoinzulinemije u peripartalnom periodu koncentracija SMK-a naglo povećava, što je posebno izraženo u prvim danima laktacije. U peripartalnom periodu povećava se rezistencija perifernih tkiva na inzulin, što smanjuje periferno iskorištavanje glukoze (PETTERSON i sur., 1994.). Zbog smanjene osjetljivosti perifernih tkiva prema inzulinu dolazi do skoro potpunog prestanka lipogeneze u masnom tkivu goveda (McNAMARA i HILLERS, 1986.).

Rezistencija masnog i mišićnog tkiva prema inzulinu koja je prisutna 2-4 tjedna nakon teljenja, dovodi do intenziviranja mobilizacije masti i aminokiselina za sistemske energetske potrebe te na taj način štedi glukozu potrebnu za sintezu laktoze u mliječnoj žlijezdi (DAHL i sur., 2000.). Glukagon, zajedno s inzulinom sudjeluje u regulaciji homeostaze glukoze, ali je po svom djelovanju antagonist inzulinu. Njegov osnovni učinak je sprječavanje nastanka hipoglikemije, što ima posebnu važnost kod preživača, zbog fiziološki niske glikemije i stalne potrebe za glukoneogenezom iz neugljikohidratnih izvora, posebno izražene tijekom perioda laktacije zbog povećane potrošnje glukoze u mliječnoj žlijezdi za sintezu laktoze (BASSET, 1971., BAIRD, 1982.). Ovakva hormonska regulacija utječe na metaboličke procese tako da je u masnom tkivu dominantan proces lipolize, a u jetri glukoneogeneza i lipogeneza. Izostanak lipogenog djelovanja inzulina na masno tkivo dovodi do pojave dominacije lipolitičkih hormona (glukagon) i jačanja procesa mobilizacije masti. Intenzitet lipolize je u korelaciji s količinom uskladištenih masti u tjelesnim rezervama. Zbog toga je intenzitet mobilizacije masti u ranom postpartalnom periodu više vezan za količinu uskladištenih masti, nego za stvarne potrebe u energiji, što za posljedicu ima veći ili manji stupanj zamašćenja jetre i narušavanje njezinog morfološkog integriteta i funkcionalnog kapaciteta (ŠAMANC i sur., 2005.). U kasnoj gravidnosti prisutan je porast koncentracije estradiola, koja je najviša oko 2 dana prije teljenja, što može doprinjeti smanjenju apetita u peripartalnom periodu i pojačanju inteziteta mobilizacije masti (GRUMMER i sur., 1990.).

Povećana razina STH tijekom peripartalnog perioda i sniženje inzulinemije smanjuju stupanj lipogeneze u masnom tkivu i time usporavaju djelovanje ključnih enzima koji upravljaju ovim procesima kao što je sprječavanje djelovanja inzulina na aktivnost enzima acetil-koenzim A- karboksilaze (BAUMAN i VERNON, 1993.). Hormon rasta u jetri stimulira sintezu IGF-I, što predstavlja temeljni mehanizam aktivacije STH - IGF-I (JONES i CLEMONS, 1995.). Sa smanjenjem osjetljivosti perifernih tkiva na djelovanje STH zbog postojanja NEB-a, na početku laktacije dolazi do smanjenja koncentracije IGF-I (REDCLIFF

i sur., 2003.). Smanjenje razine IGF-I prati smanjenje razine inzulina koje započinje oko 2 tjedna prije teljenja, a za to vrijeme dolazi do porasta razine STH (BELL, 1995.). Prema BUTLER i sur. (2003.) glavni regulator sekrecije IGF-I u jetri je inzulin te se kao razlog pada njihove razine u krvi može uzeti i hipoinzulinemija. Izostanak inhibitornog djelovanja IGF-I na sekreciju STH potencira povišenje koncentracije ovog hormona i dodatno smanjenje razine IGF-I, što dovodi do nastanka lipolize u masnom tkivu i preusmjeravanja energije prema mliječnoj žlijezdi (BUTLER i sur., 2003.).

Leptin je tkivni hormon proteinske građe, kojeg stvaraju adipociti (SPICER, 2001.). Koncentracija leptina u krvnoj plazmi nakon obroka nalazi se u pozitivnoj korelaciji s glikemijom, a u negativnoj s koncentracijom BHB-a. Visoka koncentracija leptina utječe preko središnjeg živčanog sustava na smanjenje unosa hrane. Tijekom gladovanja razina leptina se smanjuje, što ima odgovarajuće učinke na metabolizam, reprodukciju i imunosti odgovor (LORD i sur., 1998., AKIMA i sur., 1999.). Smatra se da je ključni čimbenik koji dovodi do pada koncentracije leptina pražnjenje masnih rezervi pod utjecajem NEB-a. Niska koncentracija leptina u postpartalnom periodu u vezi je i s hipoinzulinemijom, jer inzulin povećava ekspresiju mRNA za sintezu peptidnih lanaca leptina (SALADIN i sur., 1995.). Nastanak hipoleptinemije potencira i visoka koncentracija STH koji preko niske koncentracije IGF-I i hipoinzulinemije smanjuje izlučivanje leptina. Sniženje koncentracije leptina do kojeg dolazi u postpartalnom periodu može djelomično pospješiti apetit, koji je u to vrijeme smanjen (CHILLARD i sur., 2001.).

Peripartalna aktivnost štitne žlijezde ima značajnu ulogu u patogenezi metaboličkih poremećaja krava u tom periodu, s obzirom na ulogu tireoidnih hormona u regulaciji prometa ugljikohidrata i masti, kao i samog tijeka laktacije. Istraživanja koja su proveli OLDENBROEK i sur. (1989.) ukazuju na pozitivnu korelaciju između koncentracije hormona štitnjače u krvi i energetskog statusa i negativnu korelaciju između njihove koncentracije i mliječnosti. Utrvrđeno je da su koncentracije  $T_3$  i  $T_4$  u uvjetima NEB-a i intenzivne mobilizacije masti znatno niže od fizioloških vrijednosti. U periodu oko teljenja naročito je izražen pad  $T_3$  (BLUM i sur., 1983., KUNZ i sur., 1985., FURLL i sur., 1993.).

### 2.7.2. Klinička slika

Za sindrom masne jetre u goveda nema patognomičnih kliničkih znakova. Često se ovo stanje povezuje sa smanjenim unosom hrane, smanjenom mliječnošću i ketozom.

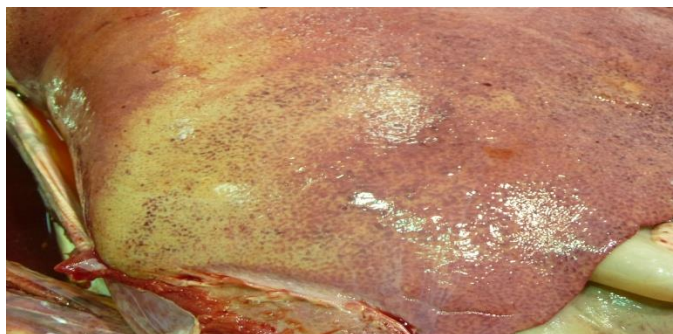
Povećana koncentracija SMK potiče lipogenezu i ketogenezu u hepatocitima (CADO'RNIGA - VALIN<sup>ˆ</sup>O i sur., 1997.).

Zbog povećane koncentracije SMK u krvi oslabljen je imunski odgovor i protuupalni učinak, što za posljedicu ima veću incidenciju kliničkih mastitisa, metritisa i drugih peripartalnih zaraznih bolesti. Akumulacija lipida u jetri također utječe na imunski odgovor, na što ukazuje smanjen klirens endotoksina i povećanje koncentracije proteina akutne faze upale, haptoglobina i serumskog amiloida A sintetiziranih u jetri (BOBE, 2004.). Visoke koncentracije BHB-a i acetoacetata usporavaju  $\beta$ -oksidaciju, glukoneogenezu i ciklus limunske kiseline u hepatocitima. Metaboličke posljedice nakupljanja triglicerida u jetri uključuju smanjenje glukoneogeneze, ureogeneze i klirensa hormona. Zbog toga hipoglikemija, hiperamonijemija i poremećaj endokrinog sustava mogu pratiti sindrom masne jetre.

Masna jetra se vjerojatno razvija istovremeno s drugim bolestima i poremećajima koji nastaju tijekom ili nakon teljenja. To uključuje upalu maternice, mastitis, dislokaciju sirišta ili porođajnu hipokalcemiju. Terenska opažanja ukazuju na to da je odgovor na liječenje istodobnih poremećaja loš, osobito ako krave imaju opsežne masne infiltracije jetre. Za krave koje sporo povećavaju proizvodnju mlijeka i imaju smanjen apetit, može se pretpostaviti da imaju masnu jetru (Merckvetmanual). Tijekom tog razdoblja kravama je smanjen apetit, postaju slabije, leže, a nakon toga ugibaju za 7–10 dana. Mogu se uočiti i živčani simptomi poput držanja glave u visokoj poziciji s mišićnim treomorom vratnih mišića i mišića glave, a na kraju se javlja tahikardija i koma (RADOSTIS i sur., 2007.).

U krava sa sindromom masne jetre javljaju se reproduktivne smetnje, jer razvoj folikula počinje u ranom poslijeporođajnom razdoblju (BREUKINK i WENSING, 1997). Smanjena reprodukcija može se dijelom objasniti usporenom involucijom maternice (HIGGINS i ANDERSON, 1983). Usporena involucija maternice može se objasniti učestalim i dugotrajnim endometritisima, koji mogu biti uzrokovani zakašnjelim i smanjenim imunskim odgovorom u endometriju (ZERBE i sur., 2000.). Odgođena ciklička aktivnost jajnika može se objasniti djelomice smanjenom i odgođenom sintezom steroidnih hormona, progesterona i luteinizirajućeg hormona (ZHOU i sur., 1997.). Drugi razlog za odgođenu cikličku aktivnost jajnika jest stanje NEB-a. Smanjenje koncentracije IGF-I, inzulina i lipoproteina i povećanje koncentracije amonijaka, SMK i ureje može narušiti normalnu funkciju jajnika (COMIN i sur., 2002., JORRITSMA i sur., 2003.). Povećana razina SMK tijekom NEB-a zajedno sa sniženom koncentracijom glukoze i inzulina odgađaju početak pulzatornog izlučivanja gonadotropina, LH i FSH koji su neophodni za stimulaciju

folikulogeneze. Smanjenjem razine inzulina i posljedično tome smanjenjem produkcije IGF-I u jetri može se objasniti refrakternost jajnika prema gonadotropinima. Smanjenjeno izlučivanje progesterona nakon teljenja usporava involuciju maternice i cikličnu aktivnost jajnika (GEREŠ i sur., 2009.). Smanjeni postotak koncepcije u krava sa sindromom masne jetre posljedica je smanjenja broja jajnih stanica koje prežive tijekom ranog embrionalnog razvoja (WENSING i sur., 1997.).



Slika 8. Makroskopski nalaz masne jetre

Izvor: [http://vet.uga.edu/oldvpp/programs/afvet/aps\\_cell\\_injury\\_wk3.php](http://vet.uga.edu/oldvpp/programs/afvet/aps_cell_injury_wk3.php)



Slika 9. Zaostajanje posteljice, metritis

Izvor: <http://www.nadis.org.uk/bulletins/carbohydrate-overload.aspx>



Slika 10. Toksični mastitis

Izvor: <http://www.nadis.org.uk/bulletins/carbohydrate-overload.aspx>

### 2.7.3. Dijagnoza

Sindrom masne jetre obično se dijagnosticira nakon što je životinja prestala jesti, ili je uginula zbog druge bolesti. Pozitivan nalaz ne znači da su klinički znaci bolesti rezultat masne jetre te su moguće pogrešne interpretacije pozitivnog nalaza.

Biopsija jetre je minimalno invazivna procedura koja je jedina izravna i pouzdana metoda za određivanje stupnja zamašćenja jetre u mliječnim krava. Određivanje ukupnih lipida i triglicerida pomoću gravimetrijske i kemijske metode nakon ekstrakcije iz tkiva je potrebno za kvantitativne procjene, ali takvi se testovi ne provode rutinski u komercijalnim laboratorijima. Metaboliti krvi i urina te aktivnosti enzima u krvi predstavljaju neizravne dijagnostičke parametre.

Koncentracija glukoze u krvi je niska, a koncentracije SMK i BHB-asu visoke, u uvjetima koji pogoduju razvoju masne jetre. Koncentracija kolesterola u krvi obično je niska kod masne jetre, što može smanjiti sposobnost jetre u izlučivanju lipoproteina. Aspartat aminotransferaza (AST), ornitin dekarboksilaza i sorbitol dehidrogenaza su jetreni enzimi koji se mogu dovesti u vezu s oštećenjem jetre. Ukupna koncentracija bilirubina u krvi često je povezana s povišenom koncentracijom SMK-a u krvi. Krvni metaboliti ili enzimi su nepouzdana pokazatelji za određivanje stupnja zamašćenja jetre, jer normalne koncentracije variraju među životinjama.

S pomoću ručnih uređaja za mjerenje koncentracije  $\beta$ -hidroksibutirata u krvi moguće je identificirati stada koja mogu biti u opasnosti od razvoja masne jetre. Mjerenje koncentracije SMK-a u plazmi je skuplje i zahtijeva dostavu uzoraka krvi u dijagnostički laboratorij. Osim što postoje varijacije u koncentraciji SMK-a u plazmi među životinjama, postoje pojedinačna odstupanja, jer se koncentracija dramatično povećava neposredno prije i nakon teljenja. Zato se veliki broj životinja mora uzorkovati pravovremeno u odnosu na teljenje. Treba voditi računa da se ne uzbuđuju životinje prije uzorkovanja krvi, jer se u stresu brzo povećava koncentracija SMK-a. Uzorci trebaju biti uzeti standardiziranim postupcima. Koncentracija SMK-a u plazmi pri kojoj se akumuliraju trigliceridi se u jetri nije utvrđena, ali se pretpostavlja da je to  $\sim 600$  ueq/L i više. Ove koncentracije su uobičajene u roku 24-48 sati od porođaja. Međutim, koncentracija  $> 600$  ueq/L kroz duži vremenski period vjerojatno će dovesti do nastanka masne jetre. Prvorotkinje su manje podložne nastanku masne jetre tijekom razdoblja povećane koncentracije SMK-a u plazmi. Za testiranje stada na učestalost i težinu lipidoze, preporučuje se određivanje SMK-a u plazmi ne ranije od tjedan dana antepartum. Premda je koncentracija SMK-a u plazmi izravni parametar za mobilizaciju

lipida, a time i nakupljanje lipida jetre, nakon porođaja koncentracija BHB-a u plazmi točnije ukazuje na težinu lipidoze jetre.

Mikroskopska analiza može se koristiti za procjenu volumena tkiva koji je ispunjen mastima. Blago, umjereno i teško zamašćenje jetre često se definira kao <20%, 20%, <40% i >40% masti (postotak volumena stanice), no te vrijednosti imaju malo značenje u odnosu na učinak na fiziološke funkcije, odnosno kliničke znakove životinje (Merckvetmanual).

#### **2.7.4. Prevencija i liječenje**

Smanjivanje intenziteta i trajanja NEB-a ključno je kako bi se spriječio nastanak masne jetre. To se može postići izbjegavanjem pretilosti, brzim promjenama hranidbe, kontrolom peripartalnih bolesti i loših okolišnih uvjeta. Krave u stadu trebaju ući u suhostaj s prosječnom ocjenom tjelesne kondicije (engl. body condition score; BCS) od 3-3,5 (u rasponu 1=tanka, 5=pretila). Krave s BCS  $\leq 2,5$  mogu se dodatno hraniti tijekom suhostaja bez straha od nastanka masne jetre. Pretjerano uhranjenim kravama (BCS  $\geq 4$ ) ne treba ograničavati hranu, jer to će poticati mobilizaciju masti iz masnog tkiva i povećati koncentraciju SMK-a u krvi i triglicerida u jetri.

Kritično vrijeme za sprječavanje razvoja masne jetre je tjedan dana prije i tjedan dana nakon poroda, kada su krave najviše osjetljive. Propilen glikol, 300-600 mL/dan p.o. tijekom završnog tjedna prepartum učinkovito smanjuje koncentraciju SMK-a u plazmi i mogućnost razvoja masne jetre nakon teljenja.

Glukoza ili prekursori glukoze su učinkoviti, jer oni mogu izazvati reakciju inzulina. Inzulin djeluje antilipolitički, odnosno, smanjuje mobilizaciju lipida iz masnog tkiva. Inzulinski spojevi sa sporim otpuštanjem su dostupni, ali nisu odobreni za uporabu u životinja za proizvodnju hrane. Apliciranje 100 IU i.m 24-satnog sporo otpuštajućeg inzulina odmah nakon teljenja može djelovati profilaktički. Veće doze mogu prouzročiti ozbiljnu hipoglikemiju i ne smiju se koristiti bez istovremene primjene glukoze. Glukagon stimulira glikogenolizu, glukoneogenezu i proizvodnju inzulina. Glukagon (10 mg/dan, i.v, 14 dana) je učinkovit u smanjivanju triglicerida u jetri. Niacin je antilipolitičko sredstvo koje može imati potencijal za prevenciju pojavnosti masne jetre.

Smanjenje stresa je važno za prevenciju nastanka masne jetre. Nagle promjene u okolišu treba izbjegavati. Na primjer, promjene u obroku i temperaturi mogu izazvati smanjeni unos hrane i potaknuti preko kateholamina povećanu mobilizaciju masti.

Osim dugotrajne i.v infuzije glukagona, ne postoji dokazano učinkovito liječenje masne jetre. I.V bolusi od 500 mL 50% otopine dekstroze uobičajeno se koriste u praksi i

moгу se kombinirati s primjenom propilen glikola od 250 mL, p.o. Dekstroza primijenjena kontinuiranom brzinom infuzije do 40 g/h, i.v, prikladna je za povećanje koncentracije glukoze u plazmi za 100-150 mg/dL, bez nadilaženja bubrežnog praga za glukozu te se može koristiti u kliničkoj praksi. Iako ovaj tretman učinkovito smanjuje lipolizu i ketogenezu, liječenje uzrokuje hiperglikemiju koja će vjerojatno negativno utjecati na unos hrane. Stoga je poželjno da se smanji brzina infuzije nakon 2-3 dana, a kako bi se utvrdilo je li životinja u stanju održavati normoglikemiju trebalo bi smanjiti parenteralnu primjenu glukoze.

Primjena glukokortikoida kod krava s masnom jetrom je kontroverzna zbog njihovog mogućeg lipolitičkom djelovanja. Dobro utvrđeni hiperglikemični učinak glukokortikoida kod stoke ponajprije se pripisuje oslabljenom preuzimanju glukoze od mliječne žlijezde u tretiranih krava. Pored toga, za glukokortikoide se smatra se da imaju pozitivan učinak na uzimanje hrane. Intravenska primjena kolina, inozitola, metionina, i vitamina B<sub>12</sub> često se preporučuje u tretmanu, ali znanstveni podatci nisu dovoljni kako bi se opravdalo njihovo korištenje. Oralno davanje ovih spojeva nije učinkovito, jer su razgrađuju u buragu. Tretman je isti kao prevencija. Treba nastojati da se izbjegne NEB da bi se smanjila mobilizacija masnih kiselina iz masnog tkiva. Kada se postigne pozitivni energetska status, trigliceridi u jetri mogu se znatno smanjiti kroz 7–10 dana (Merckvetmanual).



Slika 11. Intravenska aplikacija glukoze

[http://veterina.info/images/stories/Davanje\\_infuzije.jpg](http://veterina.info/images/stories/Davanje_infuzije.jpg)

### 3. ZAKLJUČCI

1. Masna jetra je čest poremećaj u visokoproduktivnih mliječnih krava u ranoj laktaciji.
2. Pretile krave (BCS veći od 3,5) mnogo su sklonije razvoju masne jetre.
3. Mobilizacija masti nastaje kao posljedica NEB-a.
4. Dijagnoza masne infiltracije jetre u mliječnih krava danas se temelji uglavnom na biokemijskim analizama i biopsiji te analizi tkiva jetre.
5. Bez liječenja masne jetre zbog visoke smrtnosti mogu nastati velike ekonomske štete u proizvodnji.
6. Potrebno je povećati unos suhe tvari tijekom prijelaznog razdoblja, osigurati da je unos proteina i energije uravnotežen te izbjegavati prenapučenost i stres naročito u razdoblju nakon teljenja.
7. Hranidbene promjene treba uvoditi postupno.

#### 4. SAŽETAK

Najkritičnije razdoblje za metabolizam visokomliječnih krava je prijelaz iz suhostaja u fazu rane laktacije. Krave tijekom visoke gravidnosti unose veću količinu energije od one koja je stvarno potrebna njihovom organizmu, pa se zbog toga višak energije skladišti. Prva faza laktacije najkritičnija je faza u proizvodnom ciklusu mliječnih krava, jer je organizam opterećen do krajnjih fizioloških granica. U ovoj fazi razvija se NEB. U prvoj trećini laktacije krave, zbog NEB-a i pojačane mobilizacije masti, gube u tjelesnoj kondiciji, a mogu i oboljeti. Do uspostave pozitivnog energetskeg statusa dolazi 8–10 tjedna nakon teljenja. U međuvremenu organizam mobilizacijom masti nastoji umanjiti energetske disbalans. Međutim, to predstavlja veliku mogućnost za narušavanje metaboličke ravnoteže i nastanak masne jetre.

**Ključne riječi:** gravidnost, laktacija, negativni energetske status, mobilizacija masti, masna jetra

## 5. SUMMARY

### **Mechanism of fatty liver development during transition period in dairy cows**

The most critical period for metabolism of highly lactating dairy cows is the transition from dry period into the early stage of lactation. Cows during pregnancy have high input of energy than it is really needed for their organism, therefore, the excess of energy is stored. The first phase of lactation is the most critical period in the production cycle of dairy cows, because the organism is loaded to the extreme physiological limits. In this phase a NEB is developed. In the first third of lactation, due to the NEB and increased mobilization of fats, cows lose their body condition, and can be affected by diseases. A positive energy status is established 8-10 weeks after calving. Meanwhile, the organism tries to reduce energy disbalance by mobilisation of fats. However, this represents a great chance for disruption of metabolic balance and development of fatty liver.

**Key words:** pregnancy, lactation, negative energy status, fat mobilization, fatty liver

## 6. POPIS LITERATURE

- ACORDA, J. A., H. YAMADA, S. M. GHAMSARI (1995): Comparative evaluation of fatty infiltration of the liver in dairy cattle by using blood and serum analysis, ultrasonography, and digital analysis. *Vet. Q.* 17, 12-14.
- AHIMA, R. S., J. KELLY, J. K. ELMQUIST J. S. FLIER (1999): Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinol.* 140, 4923-4931.
- AMETAJ, B. N. (2005): A New Understanding of the Causes of Fatty Liver in Dairy Cows. *Advances in Dairy Technology* 17, 97.
- ARNER, P. (2005). Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19, 471–482. doi:10.1016/J.BEEM.2005.07.004.
- BAIRD, G. D. (1982): Primary ketosis in the high-producing dairy cow: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *J. Dairy Sci.* 65, 1-10.
- BASSET, J. M. (1971): The effects of glucagon on plasma concentrations of insulin, growth hormone, glucose, and free fatty acids in sheep: comparison with the effects of catecholamines. *Aust. J. Biol. Sci.* 24, 311-320.
- BAUMAN, D. E., R. G. VERNON (1993): Effects of exogenous bovine somatotropin on lactation. *Ann. Rev. Nutr.*, 13, 437-461.
- BEEVER, D. E. (2006). The impact of controlled nutrition during the dry period on dairy cow health, fertility and performance. *Anim. Reprod. Sci.* 96, 212–226. doi:10.1016/J.ANIREPROSCI.2006.08.002.
- BEITZ, D. (2014): Etiology and prevention of Fatty Liver and Ketosis in Dairy Cattle. *Florida Ruminant Nutrition 24<sup>th</sup> Symposium*, 41-52.
- BELL, A. W. (1995): regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation *J. Anim. Sci.* 73, 2804-2819.
- BLUM, J. W., P. KUNZ, H. LEUNBERGER, K. GAUTSCHI, N. KELLER (1983): Thyroid hormones, blood plasma metabolites and haematological parameters in relationship to milk yield in Dairy cows. *Anim. Prod.* 36, 93-104.
- BOBE, G., J. W. YOUNG, D. C. BEITY (2004): Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows, *J. Dairy Sci.* 87, 3105-3124.
- BREUKINK, H. J., T. WENSING (1997): Pathophysiology of the liver in high yielding dairy cows and its consequences for health and production. *Isr. J. Vet. Med.* 52, 66–72.

- BUTLER, W. R. (2003): Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Prod. Sci.*, 83, 211-218.
- BUTLER, W. R. (2012): The role of energy balance and metabolism on reproduction of dairy cows. <http://dairy.ifas.ufl.edu/rns/2012/7ButlerRNS2012a.pdf>.
- CADO'RNIGA-VALINˆO, C., R. R. GRUMMER, L. E. ARMENTANO, S. S. DONKIN, S. J. BERTICS (1997). Effects of fatty acids and hormones on fatty acid metabolism and gluconeogenesis in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.* 80, 646–656.
- CHILLARD Y., M. BONNET, C. DELAUAUD Y. FAULCONNIER, C. LEROUX, J. DIJANE, F. BOCQUIER (2001): Leptin in ruminants. gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Dom. Anim. Endocrinol.*, 21, 271-295.
- CLUTTON-BROCK, T. H., G. R. LASON (1986): Seks ratio variation in mammals. *Q. Rev. Biol.* 61, 339-374.
- COMIN, A., D. GERIN, A. CAPP, V. MARCHI, R. RENAVILLE, M. MOTTA, U. FAZZINI, A. PRANDI (2002): The effect of an acute energy deficit on the hormone profile of dominant follicles in dairy cows. *Theriogenology* 58, 899–910.
- CONTRERAS, G. A., L. M. SORDILLO (2011): Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 281–289. doi:10.1016/J.CIMID.2011.01.004.
- DAHL, G. E., B. A. BUCHANAN, H. A. TUCKER (2000): Photoperiodic effects of dairy cattle: a review. *J. Dairy Sci.* 83, 885-893.
- DAMJANOVIĆ, Z., H. ŠAMANC, M. JOVANOVIĆ, S. MARKOVIĆ (1993): Koncentracija lipida i lipoproteina u krvnom serumu zdravih i ketoznih krava. *Vet. glasnik* 47, 4-5, 335-342.
- DOMAĆINOVIĆ M., Z. ANTUNOVIĆ, P. MIJIĆ, M. ŠPERANDA, D. KRALIK, M. ĐIDARA, K. ZMAIĆ (2010): Proizvodnja mlijeka. Osiječko-baranjska županija, Osijek.
- EMERY, R., J. LIESMAN, T. HERDT (1992): Metabolism of long chain fatty acid by ruminant liver. *J. Nutr.* 122, 3, 832-837.
- FILIPOVIĆ N., Z. STOJEVIĆ, L. BAČAR-HUSKIĆ (2007): Energetski metabolizam u krava tijekom razdoblja rane laktacije. <https://bib.irb.hr/datoteka/304397.praxis-n.filipovic-55-1-2.pdf> On line 10.9.2015.
- FINDLAY, J. K. (1981): *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 30, 171.
- GAAL, T. (1993): Sindrom masne jetre u mlečnih krava. *Vet. glasnik* 47, 311-317.

GEREŠ, D., R. TURK, D. ŽUBČIĆ, B. VULIĆ, N. STAKLAREVIĆ, B. ŽEVARNJA (2009): Influence of nutrition in the postparturient period on the fertility of dairy cows. *Vet. Arhiv* 79, 119-130.

GERLOFF, B., T. HERDT, R. EMERY (1986): Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle. *JAVMA*, 188, 845-849.

GIESECKE, D., H. MEYER, G. LOIBL (1987a): Fortschritte d. Tierphysiologie u. Tierernährung N 18, 43-56.

GOFF, J. P., R. L. HORST (1997): Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.* 80, 1260–1268.

GONZÁLES, F. D., R. MUINO, V. PEREIRA, R. CAMPO, J. L. BENEDITO (2011): Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *J. Vet. Sci.* 12, 251-255.

GRUFFAT, D., D. DURAND, B. GRAULET, D. BAUCHART (1996): Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reprod. Nutr. Dev.* 36, 375–389.

GRUMMER, R. R. (1993): Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76, 3882-3896.

GRUMMER, R. R., S. J. BERTIES, D. W. LACOUNT, J. A. SNOW, M. R. DENTINE, R. H. STAUFFACHER (1990): Estrogen induction of fatty liver in dairy cattle, *J. Dairy Sci.* 73, 1537-1543.

GRUMMER, R. R. (2008): Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Vet. J.* 176, 10–20. doi:10.1016/J.TVJL.2007.12.033.

HARDY, I. C. W. (1997): Possible factors influencing vertebrate sex ratios: an introductory overview. *Appl. Anim Behav Sci.* 5, 217-241.

HAYIRLI, A., R. R. GRUMMER, E. V. NORDHEIM, P. M. CRUMP (2002): Animal and dietary factors affecting feed intake during the prefresh transition period in Holsteins. *J. Dairy Sci.* 85, 3430–3443. doi:10.3168/JDS.S0022-0302(02)74431-7.

HEAP, R. B., A. P. F. FLINT, G. JENKIN (1978): In: *Control of ovulation*, ed. D. B. Crighton et al., p. 295. London, Butterworth.

HERD, T. H., LEISMAN J. S., GERLOFF B. J., R. S. EMERY (1983): Reduction of serum triacylglycerol-rich lipoprotein concentrations in cows with hepatic lipidosis. *Am. J. Vet. Res.* 44, 293-296.

HIGGINS, R. J., W. S. ANDERSON (1983): Fat cow syndrome in a British dairy herd. *Vet. Rec.* 113:461–463.

<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.html>

- HOFFMANN, B., D. SHAMS, T. GIMINEZ, M. L. ENDER, C. HERMANN, H. KARG (1973): *Acta Endocrinol.* 73, 385-395.
- HUCK, U. W., J. SEGER, R. D. LISK (1990): Litter seks ratios int he golden hamster vary with time of mating and litter size and are not binomially distributed. *Behav. Ecol. Socbiol.* 26, 99-109.
- JAINUDEEN, M. R., E. S. E. HAFEZ (2000): Cattle and buffalo. In: Hafez, B., E. S. E. Hafez (eds.): *Reproduction in farm animals*. 7<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, USA, pp. 159-171.
- JENNESS, R. (1986): Lactational performance of various mammalian species. *J. Dairy Sci.* 69, 869-885.
- JONES, J. I., D. R. CLEMMONS (1995): Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews* 16, 13-34.
- JORRITSMA, R., T. WENSING, T. A. M. KRUIP, P. L. A. M. VOS, J. P. T. M. NOORDHUIZEN (2003): Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Vet. Res.* 34, 11–26.
- KATOH, N. (2002): Relevance of apolipoproteins in the development of fatty liver-related peripartum diseases in dairy cows, *J. Vet. Med. Sci.*, 64, 4, 293-307.
- KAWASHIMA, C., M. MATSUI, T. SHIMIZU, K. KIDA, A. MIYAMOTO (2012): Nutritional factors that regulate ovulation of the dominant follicle during the first follicular wave postpartum in high-producing dairy cows. *J. Reprod. Dev.* 58, 10–16. doi:10.1262/JRD.11-139N.
- KOVAČEVIĆ, M., H. ŠAMANC, J. A. NIKOLIĆ, D. BUGARSKI, M. JOVIČIN, S. KOŠARČIĆ (2005): Hormonalni status i uhranjenost melčnih krava u peripartalnom periodu, *Zbornik radova 4. simpozijuma Ishrana, reprodukcija i zaštita zdravlja goveda – Etiopatogeneza i dijagnostika poremećaja metabolizma reprodukcije goveda*, Subotica, str. 139-146.
- KUNZ, P. L., J. W. BLUM, I. C. W. HART, H. BICKET, J. LANDIS (1985): Effects of different energy inatkes before and after calving on food inatke performance and blood hormones and metabolites in dairy cows *Anim. Prod.* 40, 219-231.
- LLENDORFF, F. (1978): In: *Control of ovulation*, ed. D. B. Crighton, p. 7. London, Butterworth.
- LORD, G. M., G. MATARESE, J. K. HOWARD, R. J. BAKER, S. R. BLOOM, R. I. LECHER (1998): Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394, 897-900.

- LUTKIĆ A., A. JURIĆ (2008): Biokemija, Medicinska naklada, Zagreb.
- MARTIN, G. G., B. P. ATSHAVES, A. L. MCINTOSH, J. T. MACKIE, A. B. KIER, F. SCHROEDER (2006): Liver fatty acid binding protein gene ablation potentiates hepatic cholesterol accumulation in cholesterol-fed female mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290, G36–G48. doi:10.1152/AJPGI.00510.2004.
- McNAMARA, J. P., J. K. HILLERS (1986): Adaptas in lipid metabolism of bovine adipose tissue in lactogenesis and lactation. *J. Lipid Res.* 27, 150.
- NOAKES, D. E. (1996): Pregnancy and parturition; The development of the conceptus. Pages 51-62, In: *Veterinary Reproduction & Obstetrics*. 7<sup>th</sup> edit., W. B. Saunders Company Ltd.
- NOAKES, D. E. (2001): Normal oestrus cycles; Endogenous and exogenous control of ovarian cyclicity. Pages 3-53, In: *Arthur's Veterinary Reproduction & Obstetrics*. Eighth edit., W. B. Saunders Company Ltd.
- OLDENBROEK, J. K., G. J. GARSSSEN, A. B. FORBES, L. J. JONKER (1989): The effect of treatment of dairy cows of different breeds with recombinantly derived bovine somatotropin in a sustained delivery vehicle. *Livest. Prod. Sci.* 21, 13-24.
- PARK, C. S., G. L. LINDBERG (2004): The Mammary Gland and Lactation. Pp. 720-741. In: *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 12<sup>th</sup> ed. (Reece, W. O.). Cornell University Press, Ithaca, London.
- PETTERSON, J. A., R. SLEPETIS, R. A. EHRHARDT, F. R. DUNSHEA, A. W. BELL (1994): Pregnancy but not moderate undernutrition attenuates insulin suppression on fat mobilization in sheep. *J. Nutr.* 124, 2431.
- RADOSTITS, O. M., C. C. GAY, K. W. HINCHCLIFF, P. D. CONSTABLE (2007): Metabolic diseases. In: *A textbook oft he diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats* (Radostits, O. M., C. C. Gay, K. W. Hinchcliff, P. D. Constable, Eds.), Saunders Elsevier Ltd., 1613-1690.
- REDCLIFF, R. P., B. L. MCCORMACK B. A. CROOKER, M. C. LUCY (2003): Plasma hormones and expression of growth hormone receptor and insulin/like growth factor-I mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 86, 3920-3926.
- REID, I. M. (1980): Incidence and severity of fatty liver in dairy cows. *Vet. Rec.* 107, 281-284.
- RIFE, D. C., P. GERLAUGH, L. KUNKLE, G. W. BRANDT, L. H. SNYDER (1943): Comparative Lengths oft he Gestation Periods of Aberdeen – Angus and Hereford Cows Carrying Purebred and Crossbred Calves. *J. Anim. Sci.* 2, 50-52.

SALADIN, R., P. DE VOS, M. GUERRE-MILLO, A. LETURQUE, J. GIRARD, B. STAELS, J. AUWERX (1995): Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377, 527-529.

SAVIĆ, Đ. (2010): Etiopatogeneza zamašćenja jetre visokomliječnih krava.. <http://veterina.info/goveda/25-goveda/bolesti-goveda/1151-etipatogeneza-zamascene-jetre-visokomlijecnih-krava>. 2.9.2015.

SHORT, R. V. (1969): Implantation and the maternal recognition of pregnancy in foetal autonomy. London, Churchill.

SPICER, L. J. (2001): Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Dom. Anim. Endocrinol.* 21, 251-270.

STRANG B. D., S. J. BERTICS, R. R. GRUMMER, L. E. ALMENTANO (1989): Effect of long-chain fatty acids on triglyceride accumulation, gluconeogenesis, and ureagenesis in bovine hepatocytes. *J. Dairy Sci.* 81, 728-739.

STRYER, L., J. M. BERG, J. L. TYMOCZKO (2013): Biokemija, Školska knjiga, Zagreb.

ŠAMANC, H., Z. SINOVEC, H. CERNESCU (2005): Osnovi poremećaja prometa energije visoko-mlečnih krava, Zbornik radova 4. simpozijuma Ishrana, reprodukcija i zaštita zdravlja goveda – Etiopatogeneza i dijagnostika poremećaja metabolizma reprodukcije goveda, Subotica, str. 89-101.

TOMAŠKOVIĆ, A., Z. MAKEK, T. DOBRANIĆ, M. SAMARDŽIJA (2007): Rasplodivanje krava i junica, Veterinarski fakultet, Zagreb.

UREMOVIĆ, Z. (2004): Govedarstvo, Hrvatska mljekarska udruga, Zagreb.

VASQUEZ-ANON, M., S. BERTICS, M. LUCK, R. GRUMMER (1991): Peripartum liver triglyceride and plasma metabolites in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 74, 4238-4253.

VERNON, R. G. (2005). Lipid metabolism during lactation: a review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver. *J. Dairy Res.* 72, 460-469. doi:10.1017/S0022029905001299.

WATHES, D. C., M. FENWICK, Z. CHENG, N. BOURNE, S. LLEWELLYN, D. G. MORRIS, D. KENNY, J. MURPHY, R. FITZPATRICK (2007a): Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology* 68 (Suppl. 1), S232-S241. doi:10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2007.04.006.

WENSING, T., T. KRUIP, M. J. H. GEELLEN, G. H. WENTINK, A. M. VAN DEN Top (1997): Postpartum fatty liver in high-producing dairy cows in practice and in animal studies. The connection with health, production and reproduction problems. *Comp. Haematol. Int.* 7, 167-171.

ZERBE, H., N. SCHNEIDER, W. LEIBOLD, T. WENSING, T. A. M. KRUIP H. J. SCHUBERTH (2000): Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology* 54, 771–786.

ZHOU, J., J. ZHANG, W. TIAN, C. ZHENG (1997): Study of the effect of fatty liver on fertility in periparturient cows *Acta Vet. Zootechn. Sin.* 28, 115–119. (In Chinese; abstract in English).

## **7. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 17. veljače 1989. godine u Tesliću (BiH). Osnovnu školu sam pohađao u Novom Travniku. Godine 2008. završio sam Medicinsku školu u Novoj Biloj, smjer medicinski tehničar. Godine 2009. upisao sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, te apsolvirao 2016. godine.

Terensko-stručnu praksu odradio sam u Veterinarskoj stanici Jastrebarsko (Veterinarska ambulanta Krašić) 2015. godine. Služim se engleskim jezikom u govoru i pismu.