

De metabole adaptatiemechanismen bij hoogproductieve melkkoeien

¹P. Bossaert, ²J. Leroy, ¹S. Cools, ¹H. Van Loo, ¹A. de Kruif, ¹G. Opsomer

¹Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

²Laboratorium voor Veterinaire Fysiologie,
Gamete Research Centre, Departement Diergeneeskunde, Universiteit Antwerpen,
Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk

philippe.bossaert@ugent.be

SAMENVATTING

Het hoge productieniveau in de melkveehouderij gaat gepaard met een verhoogd risico op productieziekten, zoals leververvetting en ketonemie. Dit risico vloeit voort uit metabole aanpassingen aan de lactatie, waardoor de koe energetisch gezien op het scherp van de snede loopt.

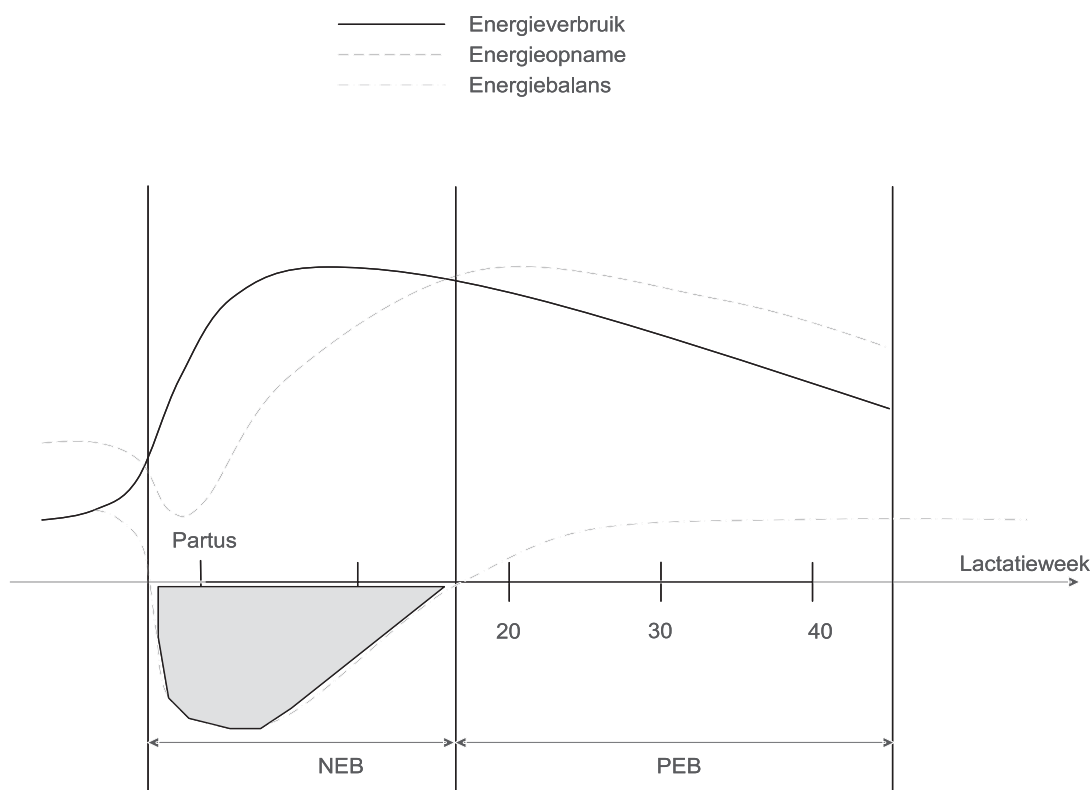
De hoge melkproductie is slechts mogelijk door de uier absolute prioriteit te geven voor de opname van glucose. Het energieverbruik voor het onderhoud en de lactatie in de eerste lactatieweken overstijgt de energieopname via het voeder, waardoor de koe in een negatieve energiebalans verkeert. Op korte tijd gebeuren ingrijpende metabole veranderingen gestuurd door een lage insulineconcentratie en een verlaagde weefselgevoeligheid voor insuline. Daardoor daalt in de perifere weefsels het verbruik van glucose, dat voorbehouden wordt voor de melkklier, en worden er lichaamsreserves afgebroken om het energietekort te compenseren. De lever vervult een sleutelfunctie in deze adaptatieprocessen door grote hoeveelheden aangeboden voedings- en afbraakproducten om te zetten in glucose en alternatieve brandstoffen.

INLEIDING

In de moderne melkveehouderij is er sprake van een duidelijke intensivering, schaalvergroting en specialisatie. Sinds de invoering van het melkquotum is het aantal melkkoeien en melkveebedrijven in Europa langzaam maar zeker gedaald, terwijl de gemiddelde productie per koe sterk gestegen is (van Arendonk en Liinamo, 2003). De stijgende melkproductie is het resultaat van onder andere een doorgedreven genetische selectie en verbeteringen in het management, zoals de voeding, de huisvesting en de algemene verzorging, inclusief de diergeneeskundige begeleiding (van Arendonk en Liinamo, 2003; Pryce *et al.*, 2004). In Vlaanderen is een productie van 10 000 kg melk of meer op 305 dagen geen uitzondering meer. Een koe van 600 kg die 10 000 kg melk geeft, produceert tijdens één lactatie ongeveer 8 keer meer droge stof dan aanwezig is in haar hele lichaam. Om de melkproductie tijdens de lactatiepiek te ondersteunen, moet de lever tot 4 kg glucose per dag aanmaken (Veenhuizen *et al.*, 1991; Kokkonen, 2005). Zulke prestaties, die niet alleen bewonderenswaardig zijn qua intensiteit en duur, zijn uiteraard ook de wetenschappers niet ontgaan. Geruime tijd al zijn verscheidende onderzoekers gefascineerd door de vraag hoe melkkoeien dergelijke producties voor elkaar krijgen.

Ongeveer 40 jaar geleden maakte een zekere koe Lorna naam door tijdens een calorimetrische studie, waarbij haar metabolisme van dichtbij werd opge-

volgd, een dagproductie van 50 kg melk te bereiken (Flatt *et al.*, 1965). In die studie werden de basisbeginselen van de energiehuishouding tijdens de lactatie gedemonstreerd. Om in de behoeften van de productie te voorzien, werd namelijk niet alleen een beroep gedaan op de energieaanvoer via het voeder, ook de lichaamsreserves moesten worden aangesproken. Zo werden in het eerste deel van de lactatie gemiddeld 82 MJ/dag energiereserves gemobiliseerd, goed voor een totaal verlies van 143 kg aan lichaamsgewicht. Tijdens de tweede helft van de lactatie werd opnieuw een reserve aangelegd van 77 MJ/dag, waarbij in totaal 135 kg aan lichaamsgewicht werd herwonnen. Dit - weliswaar extreme - voorbeeld toont aan dat hoge producties enkel mogelijk zijn door in tijden van energieoverschot reserves aan te leggen en deze aan te spreken tijdens momenten van energietekort, zoals in de vroege lactatie. Deze principes zijn vandaag beter bekend als het adaptatiemechanisme. Door de adaptatie krijgt de melkproductie absolute prioriteit en worden de andere lichaamsfuncties van energie voorzien door de lichaamsreserves te mobiliseren. De delicate metabole situatie tijdens de adaptatie kan echter ook snel ontsporen en productieziekten, zoals leververvetting en ketonemie, veroorzaken (Jorritsma *et al.*, 2000; Bobe *et al.*, 2004). Om dit te vermijden, is er voor de veehouder (en de dierenarts) een belangrijke taak weggelegd: het management en dan vooral de voederstrategie moeten zorgvuldig afgestemd worden op deze specifieke gang van zaken.



Figuur 1. Het ontstaan van de negatieve energiebalans. De energiebehoefte overstijgt gedurende de eerste weken van de lactatie de energieopname, waardoor de koe in een negatieve energiebalans (NEB) verkeert.

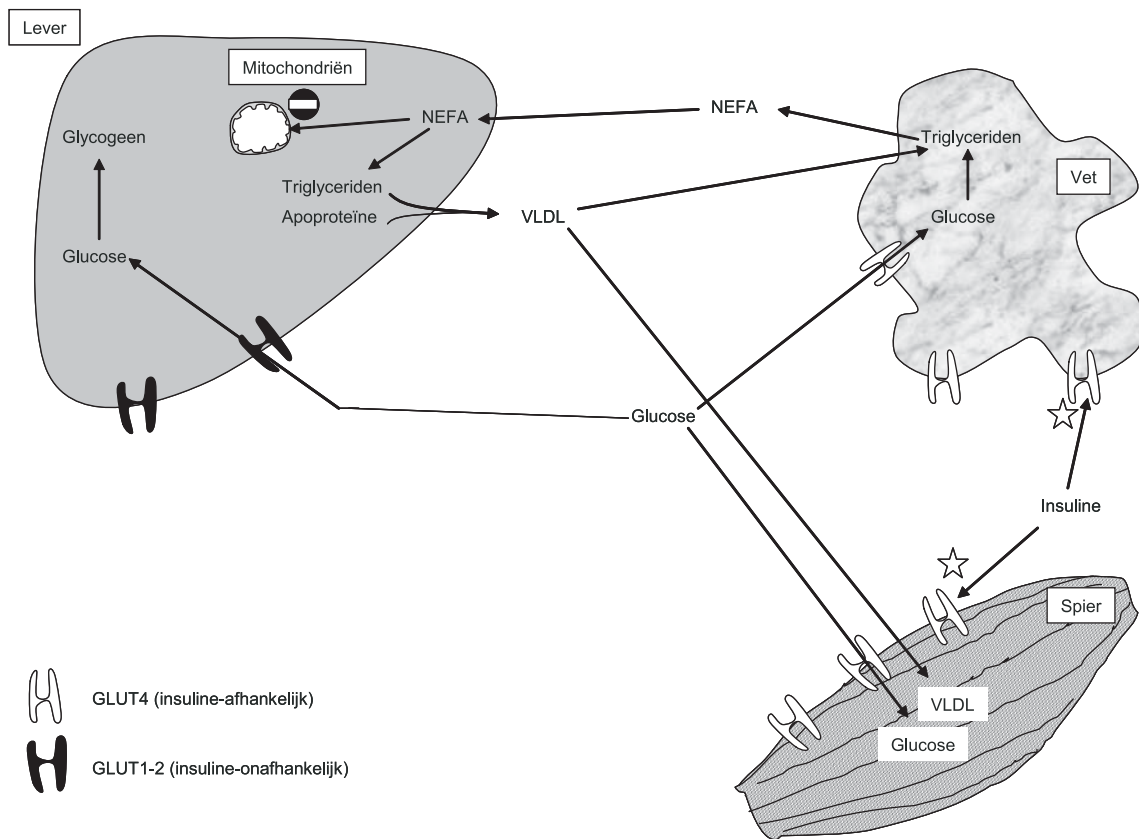
In dit overzichtsartikel wordt het adaptatiemechanisme van de hoogproductieve melkkoe in detail besproken. Meer bepaald wordt ingegaan op de wijzigingen in de perifere hormoonconcentraties, de wijziging van de gevoeligheid van de perifere weefsels voor bepaalde hormonen en de stijging van de bloedconcentratie van bijproducten van de lichaamsafbraak op het moment van de topproductie. In een tweede artikel, dat in het volgend nummer van het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift zal verschijnen, wordt besproken hoe de adaptatie kan ontsporen en aanleiding kan geven tot productieziekten, zoals ketonemie en leververvetting. In een laatste artikel, dat in nummer 6 van het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift zal verschijnen, komen de behandeling en preventie van deze productieziekten uitgebreid aan bod.

DE TRANSITIEPERIODE: EEN METABOLE UITDAGING VOOR DE MELKKOE

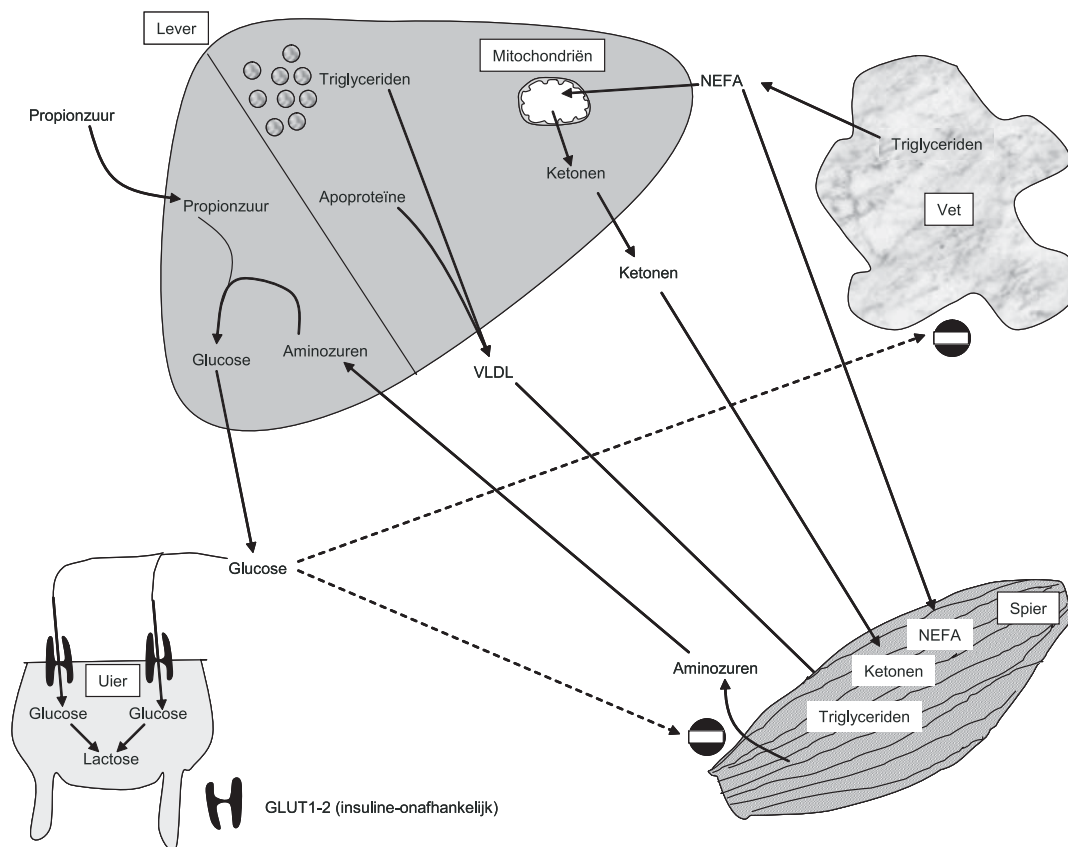
Net vóór en kort na de kalving treden er drastische veranderingen op in de energiehuishouding van de melkkoe. Tot ongeveer één maand vóór de partus is er sprake van een energieoverschot en worden er reserves aangelegd. In de laatste maand van de dracht echter stijgt de energiebehoefte: op het einde van de dracht vergt de groei van de foetus ongeveer 3,5 MJ energie, 117 g eiwitten, 10,3 g calcium, 5,4 g fosfor en 0,2 g magnesium per dag. Na de partus zorgt het begin van de lactatie voor een explosieve stijging van de energiebehoefte. De metabole vereisten voor de productie

van 10 kg colostrum op de dag van de kalving bijvoorbeeld bedragen 46 MJ energie, 140 g eiwitten, 23 g calcium, 9 g fosfor en 1 g magnesium (Goff en Horst, 1997). De uterus en de uier zijn strikt aangevoerd op glucose als energiebron. Zo vermeldde Overton (1998) bij Holsteinkoeien bijvoorbeeld een stijging van de glucosebehoefte van ongeveer 1000 per dag op 21 dagen vóór de partus tot 2500 g per dag op 21 dagen post partum. Tijdens de pieklactatie worden ongeveer 97 % van de bruikbare energie en 83 % van de beschikbare eiwitten verbruikt voor melkproductie, waardoor slechts een minimale hoeveelheid overblijft voor onderhoud (Drackley, 1999). Om voldoende glucose beschikbaar te houden voor de melk moeten de perifere weefsels overschakelen op andere energiebronnen. Er kan geconcludeerd worden dat de ontwikkeling en later ook de voeding van de nakomeling voorrang krijgen op andere lichaamsfuncties. Kortom: de periode van 3 weken vóór tot 3 weken na het afkalven, in de literatuur omschreven als de 'transitieperiode', wordt gekenmerkt door een steeds stijgende drainage van glucose naar de hoogdrachtige baarmoeder en de uier, waardoor de energiebehoefte van de melkkoe op korte tijd verscheidene keren groter wordt (Veenhuizen *et al.*, 1991; Beam en Butler, 1997; Butler, 2000; Holtenius *et al.*, 2003).

Aan deze grote energievraag na de kalving wordt gedeeltelijk tegemoetgekomen door een stijging van de drogestofopname (DSO) (Grummer *et al.*, 2004). Deze stijging houdt echter geen gelijke tred met de sterk stijgende energievraag. De lactatiepiek situeert zich klassiek tussen de 3^{de} en 7^{de} week post partum,



Figuur 2. De glucosehuishouding tijdens de positieve energiebalans (droogstand). Bij voldoende insuline komen de insulineafhankelijke glucosetransporters (GLUT4) tot expressie op de spieren en het vetweefsel. Daardoor kunnen naast de lever ook de spieren en het vetweefsel beschikken over glucose.



Figuur 3. De glucosehuishouding tijdens de negatieve energiebalans. In de lever wordt uit propionzuur en aminosuren glucose gesynthetiseerd. De uier kan door zijn insulineonafhankelijke glucosetransporters (GLUT1-2) onbeperkt glucose opnemen. In de spieren en het vet komen de insulineafhankelijke glucosetransporters (GLUT4) niet tot expressie waardoor deze aangewezen zijn op ketonen en vetzuren als energiebron.

terwijl de DSO pas tussen 8 en 22 weken post partum een maximum bereikt. De energieopname in de vroege lactatie loopt dus steeds achter op de energiebehoefte (Figuur 1). Het resultaat is dat de koe de eerste weken na de partus in een toestand van negatieve energiebalans (NEB) verkeert (Beam en Butler, 1997; Butler, 2000; Jorritsma *et al.*, 2003; Kräft, 2004; Kokkonen, 2005). Zo werd bijvoorbeeld aangetoond dat de energiebehoefte van gezonde koeien op 4 dagen na het afkalven de opnamecapaciteit met 26 % overschrijdt (Drackley, 1999). Gemiddeld situeert het diepste punt van de NEB zich rond 2 weken post partum en het energetische evenwicht rond 72 dagen. Deze tijdstippen variëren echter zeer sterk van koe tot koe (Butler, 2000; Jorritsma *et al.*, 2003).

De rechtstreekse opname van glucose uit het rantsoen is bij herkauwers sterk beperkt. Het merendeel van de glucose in de bloedbaan van de koe is door de lever opgebouwd uit bouwstenen afkomstig van de pensfermentatie en de spierafbraak. Naast het algemene metabolisme moeten dus ook de pensflora en de lever van de melkkoe zich aanpassen aan de melkproductie. In de pens moeten grote hoeveelheden krachtvoeder verteerd worden en de lever moet op volle toeren draaien om glucose aan te maken.

HOMEOSTASE EN HOMEORHESE

Definitie

Acute endocriene reacties die plaatsvinden om bepaalde fysiologische en metabole parameters, zoals bijvoorbeeld de lichaamstemperatuur en de glucosespiegel, binnen nauwe grenzen te houden, worden homeostase genoemd. Daartegenover staat homeorhese, gedefinieerd als “het samenspel van metabole veranderingen in het lichaam om een gewijzigde fysiologische status, zoals de overgang van droogstand naar lactatie, te ondersteunen” (Bauman en Currie, 1980; Bell, 1995). Homeorhese is, in tegenstelling tot homeostase, eerder chronisch, omvat meerdere hormonen, beïnvloedt meerdere orgaansystemen en veroorzaakt vaak ook een gewijzigde biologische respons op endocriene signalen. Het aanpassingsmechanisme van de transitiekoe aan de lactatiepiek voldoet aan al deze criteria en is dus een schoolvoorbeeld van homeorhese.

Endocriene regeling van homeorhese

De belangrijkste homeorhetische aanpassingen worden veroorzaakt door een insulinedaling, die het resultaat is van de lage glucosespiegel en ook van een tijdelijke onderdrukking van de endocriene pancreasfunctie (Holtenius *et al.*, 2003; Bossaert *et al.*, 2008). Bijkomende endocriene veranderingen rond de partus versterken de effecten van een laag insulinegehalte. Zo is er rond en na de partus een stijging van groeihormoon (GH) en een daling van insulin-like growth factor 1 (IGF-1), een polypeptide dat hoofdzakelijk in de lever onder invloed van GH wordt aangemaakt (Zulu *et al.*, 2002). Deze schijnbare contradictie wordt ver-

oorzaakt door een ont koppeling van de GH-IGF-as: de lever is bij lage insulinespiegels minder goed in staat om IGF-1 aan te maken (Butler *et al.*, 2003). Het gebrek aan negatieve feedback door IGF-1 ter hoogte van de hypothalamus veroorzaakt een duidelijke GH-stijging in het bloed (Beam en Butler, 1997; Holtenius *et al.*, 2003). Naast GH vullen ook de verhoogde catecholaminen en glucocorticoïden de homeorhetische effecten van een laag insulinegehalte aan (Opsomer, 1995).

Doelstellingen van homeorhese

De belangrijkste homeorhetische doelstellingen voor een koe in toplactatie zijn:

- een energetische prioriteit voor de melkklier,
- een verhoogde voederopname,
- een aanvulling van de energietekorten door de afbraak van lichaamsreserves,
- de overschakeling van de perifere weefsels op een andere energiebron.

Energetische prioriteit voor de melkproductie

Terwijl de meeste weefsels kunnen veranderen van energiesubstraat, zijn de groeiende foetus en de uier strikt aangewezen op glucose. Ter hoogte van de melkklier wordt glucose voornamelijk gebruikt voor de synthese van lactose. Aangezien lactose op osmotische wijze water aantrekt in het secreet, is de grootte van de melkplas recht evenredig met de glucoseopname in de uier (Knight *et al.*, 1994; Zhao *et al.*, 1996). De cellulaire opname van glucose gebeurt via gefaciliteerd transport via membraangebonden glucosetransportermoleculen (GLUT). Er zijn verschillende GLUT-typen die alle op verschillende manieren tot expressie gebracht worden op het celoppervlak. De melkklier bevat overwegend type 1 en 3 transportermoleculen (GLUT 1 en GLUT 3), die onafhankelijk van insuline tot expressie worden gebracht (Zhao *et al.*, 1996). De dwarsgestreepte spieren, de hartspier en het vetweefsel daarentegen bevatten voornamelijk het insulineafhankelijke type GLUT 4 (Collier *et al.*, 1984; Nishimoto *et al.*, 2006). Deze specifieke verdeling zorgt ervoor dat de melkklier tijdens insulinearme omstandigheden nog steeds ongestoord glucose kan opnemen, soms tot 85% van alle bloedglucose, terwijl het perifere glucoseverbruik tot een minimum beperkt wordt (Knight *et al.*, 1994; Zhao *et al.*, 1996). De perifere weefsels kunnen echter gemakkelijk overschakelen op andere energiebronnen. Voor een schematisch overzicht van de glucosehuishouding tijdens de droogstand en de lactatie wordt verwezen naar Figuur 2 en 3.

Naast lage insulinespiegels wordt de melkproductie ook gestimuleerd door hoge GH-concentraties, waardoor de bloedtoevoer naar de melkklier toeneemt.

Maximale energieaanvoer via de voeding

DSO-daling rond de kalving

Vlak vóór en tijdens de partus maakt de koe een da-

ling door in de drogestofopname (DSO). Deze daling is van voorbijgaande aard en is te wijten aan het ruimte-innemend effect van de hoogdrachtige baarmoeder en de gestegen gehalten glucocorticoïden en mogelijk ook oestrogenen (Ingvarsen en Andersen, 2000; Grummer *et al.*, 2004) en werd door Bertics *et al.* (1992) geschat op gemiddeld 28% in de laatste 17 dagen vóór de partus. De diepte van de DSO-daling vóór de partus is mee bepalend voor de DSO na de partus. Koeien die een hogere DSO hebben vóór het afkalven, zetten deze trend ook verder na het afkalven (Bertics *et al.*, 1992; Grummer *et al.*, 2004). Koeien waarbij de DSO vóór het afkalven te sterk zakt, blijven doorgaans ook na de kalving langer in negatieve energiebalans (Van Saun, 2004) en lopen een hoger risico op ketonemie of een lebmaagverplaatsing (Duffield, 2004; Van Saun, 2004). In dit opzicht is de conditiescore van groot belang. Van koeien die sterk vervetten aan het einde van de lactatie of tijdens de droogstand, is geweten dat ze een sterkere DSO-depressie doormaken, met alle gevolgen van dien tijdens het begin van de volgende lactatie (Garnsworthy en Topps, 1982; Rukkwamsuk *et al.*, 1998).

DSO-stijging na de kalving

De voorbijgaande DSO-daling wordt gevolgd door een geleidelijke toename van de DSO tijdens de vroege lactatie (Beam en Butler, 1997; Butler, 2000). Het stimuleren van de eetlust wordt grotendeels veroorzaakt door dezelfde mediators die de melkproductie bevorderen, namelijk een daling van de insulineconcentratie. Ook GH-stijgingen blijken op langere termijn de DSO positief te beïnvloeden (McDowell, 1991). Verder is ook de resorptiecapaciteit van nutriënten uit het spijsverteringsstelsel na de partus gestegen (Ingvarsen en Andersen, 2000). Tenslotte is het management, zowel tijdens de droogstand als tijdens de lactatie, van cruciaal belang voor de DSO na de partus.

Pensgezondheid

Naast de eetlust van de koe is een goede penswerking van groot belang om voldoende energie op te nemen uit het voeder. De meeste plantaardige koolhydraten die worden opgenomen via het voeder, worden eerst door de pensflora gefermenteerd (Van Soest, 1994). Dit is voordelig voor de koe omdat hierdoor een aantal onverteerbare moleculen, zoals cellulose, worden omgezet in bruikbare brandstoffen, namelijk de vluchtige vetzuren. De eerste stap in de fermentatie behelst de afbraak van complexe koolhydraten tot enkelvoudige hexosen (glucose, fructose) door de inwerking van extracellulaire microbiële enzymen. Vervolgens worden deze suikers opgenomen door de pensflora en intracellulair omgezet in koostofdioxide, methaan en vluchtige vetzuren (azijnzuur, propionzuur, boterzuur en valeriaanzuur). Hierbij komt energie vrij die door de bacteriën benut kan worden. Ook de pensflora haalt dus voordeel uit deze symbiose (Opsomer, 1995). Algemeen kan gesteld worden dat cel-

luloseafbraak (ruwvoeder) aanleiding geeft tot meer azijnzuur en zetmeelafbraak (krachtvoer) tot meer propionzuur (Van Soest, 1994). Propionzuur is voor de koe de belangrijkste bron van glucose uit de voeding. Dit verklaart meteen het belang van voldoende krachtvoerverstrekking tijdens de lactatie. De krachtvoergift vergt echter grote aanpassingen van de pens. De pensflora moet voldoende aangepast zijn aan de fermentatie van grote hoeveelheden krachtvoer en het pensepitheel moet voldoende ontwikkeld zijn om grote hoeveelheden vluchtige vetzuren te resorberen (Dirksen *et al.*, 1985). Het verstrekken van enig krachtvoeder in het rantsoen vóór het afkalven is van belang om de pens voldoende voor te bereiden op de lactatie (Opsomer *et al.*, 2004).

In deze context moet ook vermeld worden dat de grote voederopnamecapaciteit van onze huidige koeien in belangrijke mate genetisch bepaald is. De koeien zijn de laatste decennia sterk in gestalte en buikvolume toegenomen, hetgeen de opnamecapaciteit ten goede komt. Daarnaast is de voederopname ook in zeer belangrijke mate afhankelijk van het management. Een gezonde droogstand, een beperkte DSO-daling rond de kalving en een goede DSO-stijging en een gezonde penswerking na de partus zijn één voor één van cruciaal belang voor het succes van de lactatie en een laag risico op productieziekten.

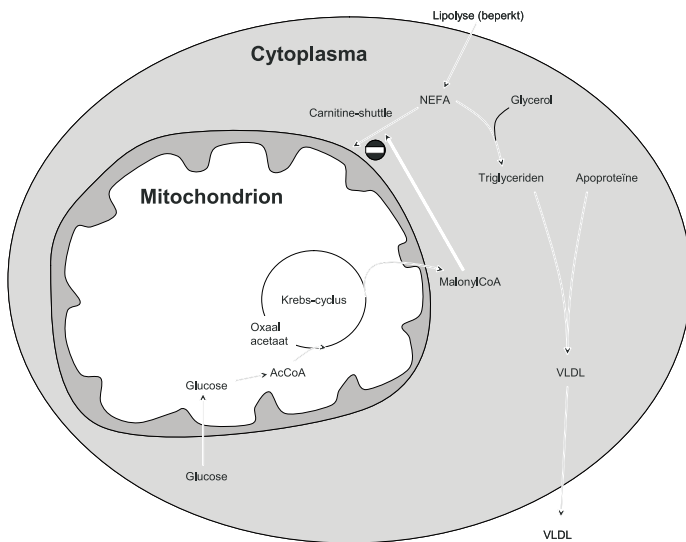
Aanvulling van de energietekorten door de afbraak van lichaamsreserves

Het verschil tussen de energieopname en het energieverbruik voor de melkproductie en het onderhoud wordt aangevuld door lichaamsreserves af te breken. Hoogproductieve koeien kunnen meer dan 20 kg spiermassa en 60 kg vetreserves mobiliseren (Kokkonen, 2005). De spiereiwitten worden gebruikt om glucosetekorten aan te vullen terwijl de lipolyse de perifere weefsels van brandstof voorziet.

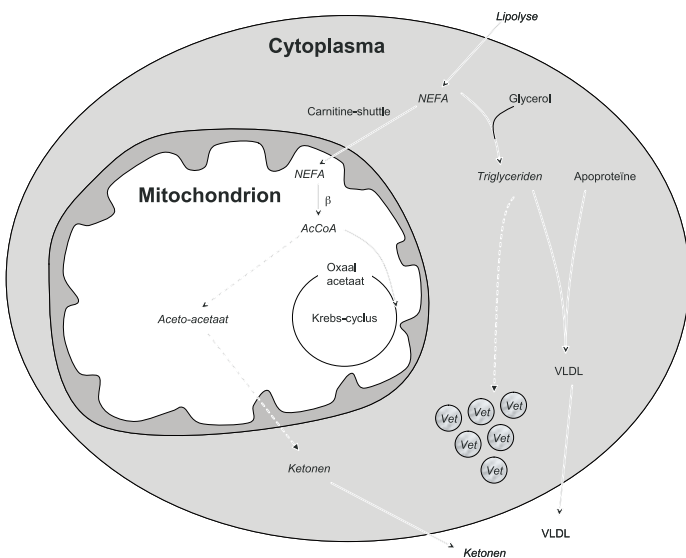
Proteolyse en gluconeogenese

Zoals eerder vermeld, is de uier strikt aangewezen op glucose als energiebron voor de melkproductie. Ongeveer 90 % van de bloedglucose is afkomstig van de endogene glucoseproductie, beter bekend als de gluconeogenese. De lever staat in voor ongeveer 85% van de gluconeogenese en kan tijdens de pieklactatie tot 4 kg glucose per dag *de novo* synthetiseren (Veenhuizen *et al.*, 1991; Kokkonen, 2005). Verder wordt ook een klein deel van de glucose in de nier aangemaakt.

Propionzuur en lactaat zijn de belangrijkste glucogene bouwstenen die uit het (kracht)voeder geresorbeerd worden. Acetaat, butyraat en de langeketen-vetzuren leveren geen rechtstreekse bijdrage tot de glucoseproductie (Ndibualonji en Godeau, 1993). Echter, het krachtvoeraandeel in de voeding en dus de aanvoer van propionzuur vanuit de pens zijn gelimiteerd. Bij een hoge productie kan de voederopname het glucoseverbruik dus niet compenseren en moeten er andere bronnen voor de gluconeogenese aangesproken worden, namelijk de spiereiwitten. Bij de afbraak van spie-



Figuur 4. De bestemming van de aangevoerde vetzuren (NEFA) in de hepatocyt tijdens energieoverschot. Door de inhibitie van de carnitineshuttle worden de aangevoerde vetzuren herverdeeld als very low density lipoproteins (VLDL).



Figuur 5. De bestemming van de aangevoerde vetzuren (NEFA) in de hepatocyt tijdens de negatieve energiebalans. De metabolieten die in concentratie toegenomen zijn, staan cursief. De carnitineshuttle werkt waardoor de aangevoerde vetzuren in de mitochondria binnentreden. Door de beperkte beschikbaarheid van het oxaal-zijnzuur wordt het overschot van acetylo-enzym A (AcCoA) verwerkt in de ketogenese. Bij intense lipolyse kunnen niet alle vetzuren naar de mitochondria getransporteerd worden. Het teveel aan vetten wordt opgeslagen als cytoplasmatische vetglobulen.

ren komen immers glucogene aminozuren (voornamelijk alanine en glutamine) vrij. Vanuit glycerol, die vrijkomt bij de lipolyse, kan ook in beperkte mate glucose gesynthetiseerd worden (Ndibualonji en Godeau, 1993). Zowel de aanvoer van de glucogene bouwstenen als de gluconeogenese zelf wordt sterk gestimuleerd door de lage insuline- en hoge GH-concentraties (Velez en Donkin, 2004).

Lipolyse

Voor een schematisch overzicht van de vetstofwisseling tijdens de droogstand en de NEB ter hoogte van de hepatocyt wordt verwezen naar Figuur 4 en 5.

Het vetweefsel is een energiedepot waarin vetafbraak en -opbouw continu naast elkaar verlopen. Naargelang de energetische status kan de balans overhellen naar één van beide richtingen. Het enzym dat verantwoordelijk is voor de lipolyse, het triacylglycerol lipase, wordt geïnhibeerd door insuline en gestimuleerd door glucagon, catecholaminen en glucocorticoïden (McNamara en Hillers, 1986). Bij lage insulinespiegels tijdens de NEB heeft de lipolyse dus de overhand. Hierbij komen uit één triglyceridemolecule (TG) één molecule glycerol en drie moleculen niet-veresterde vetzuren (non-esterified fatty acids (NEFA's)) vrij in de bloedbaan (Veenhuizen *et al.*, 1991; Beam en Butler, 1997; Rukkwamsuk *et al.*, 2000; Zulu *et al.*, 2002). De lever is het sleutelorgaan bij de verwerking van de NEFA's, die op te delen is in 4 stappen: 1. de opname van vetzuren in de levercel en de activering tot acylco-enzym A. 2. de opname van acylco-enzym A in de mitochondria. 3. de β -oxidatie tot acetylco-enzym A (AcCoA, niet te verwarren met acylco-enzym A!) en 4. de verwerking van AcCoA in de Krebscyclus of de ketogenese. Vooral de tweede en de vierde stap zijn sterk afhankelijk van de energetische status.

De opname van acylco-enzym in de mitochondriën wordt gecontroleerd door een shuttlesysteem, het zogenaamde carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1). Het staat bekend dat de activiteit van CPT1 lager is tijdens de droogstand dan de NEB (Dann en Drackley, 2005). In energierijke omstandigheden is er een verhoogde cytoplasmatische concentratie van malonylco-enzym A, dat het CPT1 inhibeert en dus de mitochondriale opname van NEFA's tegengaat (Dann en Drackley, 2005). In plaats daarvan zullen de NEFA's in het cytoplasma blijven en terug met glycerol versmelten tot TG. Deze zullen samen met het apoproteïne een complex vormen, het "very low density lipoprotein" (VLDL) en als dusdanig terug verdeeld worden in het lichaam (Kräft, 2004). In energierijke omstandigheden is het metabolisme er dus op gericht reserves aan te leggen en wordt de stroom van NEFA's terug naar het vetdepot gedirigeerd. In energiearme omstandigheden is de situatie geheel anders. Er wordt weinig malonylco-enzym A gevormd en het CPT1 wordt niet geïnhibeerd, waardoor de NEFA's in de mitochondriën kunnen binnentreden.

De opgenomen vetzuren (onder de vorm van acylco-enzym A) worden, onder energiewinst, via de β -oxidatie verder omgezet tot AcCoA (Herdt, 2000).

De verdere verwerking van AcCoA hangt ook weer sterk af van de energiestatus. In energierijkere omstandigheden versmelt één molecule AcCoA met één molecule oxaalazijnzuur tot citroenzuur, dat in de Krebs- cyclus verder wordt afgebroken tot water en CO₂ onder het vrijkomen van energie. Echter, tijdens de NEB wordt oxaalazijnzuur preferentieel gebruikt als substraat voor de gluconeogenese, waardoor de instroom van AcCoA in de Krebscyclus vertraagt en er in de mitochondria een overschot aan AcCoA ontstaat (Bertics *et al.*, 1992; Goff en Horst, 1997). Uit twee moleculen AcCoA wordt één molecule acetoacetaat gevormd, de moedermolecule van de ketolichamen, die nog verder kan worden omgezet tot andere ketonen, zoals aceton, isopropanol en bèta hydroxyboterzuur. Deze ketolichamen kunnen door verschillende organen, onder andere de dwarsgestreepte spieren, de hartspier, de nier en het spijsverteringsstelsel, aangewend worden als brandstof (Kokkonen, 2005).

Bij sterk uitgesproken energietekorten kan de vetzuurverwerking op twee niveaus ernstig verstoord worden. Ten eerste wordt bij massale lipolyse de opnamecapaciteit van de mitochondria overschreden en komt het in de hepatocyt tot een NEFA-overschot (Veenhuizen *et al.*, 1991; Goff en Horst, 1997; Bobe *et al.*, 2004). Door de beperkte beschikbaarheid van glycerol en apoproteïne is zowel de verestering tot TG als de redistributie van NEFA's en TG onder de vorm van VLDL relatief te traag. Het overschot aan vetten stapelt zich op als cytoplasmatische vetglobulen, hetgeen beter bekend staat als leververvetting (Veenhuizen *et al.*, 1991; Bertics *et al.*, 1992; Kokkonen, 2005). Ook de hoeveelheid en de gevoeligheid van het CPT1 worden in de literatuur aangeduid als een sleutelement in de ontwikkeling van leververvetting. Daarop wordt in het tweede artikel over adaptatiemechanismen bij melkkoeien teruggekomen. Het volstaat om hier te vermelden dat de resultaten zeker niet eenduidig zijn (Dann en Drackley, 2005). Ten tweede kan een sterk energietekort voor een groter relatief tekort aan oxaalazijnzuur zorgen, waardoor de ketogenese sterk toeneemt. Deze situatie kan leiden tot ketonemie en ketoacidose.

Nagenoeg alle hoogproductieve melkkoeien verkeren na de partus in een toestand van NEB en lijden dus aan een zekere graad van subklinische of klinische leververvetting en/of ketose (Veenhuizen *et al.*, 1991; Jorritsma *et al.*, 2001). In het tweede artikel wordt ook grondiger ingegaan op de vraag welke risicofactoren de subklinische situatie doen omslaan in klinische ziekte en welke gevolgen dit kan hebben voor de gezondheid en de productie van de koe.

Overschakeling van de perifere weefsels op een andere energiebron

Door de aanwezigheid van insulineafhankelijke GLUT 4-moleculen is de glucoseconsumptie van de spieren, het vetweefsel en de hartspier in glucosearme omstandigheden reeds sterk beperkt. Het algehele metabolisme schakelt dus over op NEFA's, lipoproteïnen en ketolichamen als belangrijkste energieleveranciers

(Kokkonen, 2005). Ook een aantal andere mechanismen zorgt voor een verdere beperking van het perifere glucoseverbruik en voor een versterking van de lichaamsafbraak. Zo maken meerdere auteurs melding van een milde perifere insulineresistentie (IR) na de partus, zowel ter hoogte van het vetweefsel als de dwarsgestreepte spieren. In het vetweefsel wordt door de hoge GH-spiegels de affiniteit van catecholaminen met β -receptoren verhoogd (Watt *et al.*, 1991) en wordt het biologische antwoord op insuline, namelijk de opname van glucose, een remming van de lipolyse en het stimuleren van de lipogenese, verzwakt (McDowell, 1991; Holtenius *et al.*, 2003; Kokkonen, 2005). Alhoewel GH geen directe lipolytische effecten heeft, versterkt het dus wel de gevoeligheid van vetweefsel voor lipolytische prikkels en remt het de lipogenese in sterke mate af. Een perifere IR beperkt verder de glucoseconsumptie ter hoogte van de dwarsgestreepte spieren en de hartspier (Bell, 1995). Naast GH zouden ook verhoogde gehalten NEFA's, corticosteroiden en catecholaminen de perifere opname van glucose beperken (Grummer, 1992; Pires *et al.*, 2007).

CONCLUSIE

Moderne, hoogproductieve koeien zijn genetisch gezien in staat grote hoeveelheden melk te produceren. Dergelijke producties zijn enkel mogelijk doordat de koeien een beroep kunnen doen op een mechanisme van de opbouw van reserves op het moment van overschotten en het gebruik van deze reserves ten tijde van tekorten. Vooral kort na het afkalven, wanneer de DSO achterloopt op de melkproductie, is er een tekort aan energie en dan vooral aan glucose, en moeten de dieren hun opgeslagen reserves aanspreken. De overgang van een anabole naar een katabole situatie vergt grote aanpassingen van het algemene metabolisme, van de pens en van de lever.

Ondanks het feit dat vrijwel elke hoogproductieve koe kort na het afkalven in een NEB verkeert, krijgen slechts weinig koeien af te rekenen met typische productieziekten, zoals ketonemie en leververvetting. In de twee volgende artikelen wordt dieper ingegaan op de oorzaken en gevolgen en op de behandeling en preventie van deze aandoeningen.

REFERENTIES

- Bauman D.E., Currie W.B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science* 63 (9), 1514-1529.
- Beam S.W., Butler W.R. (1997). Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biology of Reproduction* 56 (1), 133-142.
- Bell A.W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science* 73, 2804-2819.
- Bertics S.J., Grummer R.R., Cadorniga-Valino C., Stoddard E.E. (1992). Effect of prepartum dry matter intake on liver

- triglyceride concentration and early lactation. *Journal of Dairy Science* 75, 1914-1922.
- Bobé G., Young J.W., Beitz D.C. (2004). *Invited Review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. Journal of Dairy Science* 87, 3105-3124.
- Bossaert P., Leroy J.L.M.R., De Vlieger S., Opsomer G. (2008). Interrelations between glucose-induced Insulin response, metabolic indicators and time of first ovulation in High Yielding Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, in Press.
- Butler W. R. (2000). Nutritional interactions with reproductive performance in dairy cattle. *Animal Reproduction Science* 60-61, 449-457.
- Butler S.T., Marr A.L., Pelton S.H., Radcliff R.P., Lucy M.C., Butler W.R. (2003). Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A. *Journal of Endocrinology* 176 (2), 205-217.
- Collier R.J., McNamara J.P., Wallace C.R., Dehoff M.H. (1984). A review of endocrine regulation of metabolism during lactation. *Journal of Animal Science* 59, 498-510.
- Dann H.M., Drackley J.K. (2005). Carnitine Palmitoyltransferase I in Liver of Periparturient Dairy Cows: Effects of Prepartum Intake, Postpartum induction of Ketosis, and Periparturient Disorders. *Journal of Dairy Science* 88, 3851-3859.
- Dirksen G.U., Liebich H.G., Mayer E. (1985). Adaptive changes of the ruminal mucosa and their functional and clinical significance. *Bovine Practitioner* 20, 116-120.
- Drackley J.K. (1999). Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *Journal of Dairy Science* 82, 2259-2273.
- Duffield T. (2004). Monitoring strategies for metabolic disease in transition dairy cows. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 34, 34-35.
- Flatt W.P., Moore L.A., Hooven N.W., Plowman R.D. (1965). Energy metabolism studies with a high producing lactating dairy cow. *Journal of Dairy Science* 48, 797-798.
- Garnsworthy P.C., Topps J.H. (1982). The effect of body condition of dairy cows at calving on their food intake and performance when given complete diets. *Animal Production* 35, 113-119.
- Goff J.P., Horst R.L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science* 80, 1260-1268.
- Grummer R.R. (1992). Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 76, 3882-3896.
- Grummer R.R., Mashek D.G., Hayirli A. (2004). Dry matter intake and energy balance in the transition period. *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice* 20, 447-470.
- Herdt T.H. (2000). Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *The Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice* 16 (2), 215-230.
- Holtenius K., Agenäs S., Delavaud C., Chilliard Y. (2003). Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *Journal of Dairy Science* 86, 883-891.
- Ingvarstsen K.L., Andersen J.B. (2000). Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *Journal of Dairy Science* 83, 1573-1597.
- Jorritsma R., Jorritsma H., Schukken Y.H., Wentink G.H. (2000). Relationships between fatty liver and fertility and some periparturient diseases in commercial Dutch dairy herds. *Theriogenology* 54, 1065-1074.
- Jorritsma R., Jorritsma H., Schukken Y.H., Bartlett P.C., Wensing T., Wentink G.H. (2001). Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in the Netherlands. *Livestock Production Science* 68, 53-60.
- Jorritsma R., Wensing T., Kruij 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. *Veterinary Research* 34, 11-26.
- Knight C.H., France J., Beever D.E. (1994). Nutrient metabolism and utilization in the mammary gland. *Livestock Production Science* 39, 129-137.
- Kokkonen T. (2005). Energy and protein nutrition of dairy cows during the dry period and early lactation: Production performance and adaptation from pregnancy to lactation. Academic Dissertation, Faculty of Agriculture and Forestry, University of Helsinki.
- Kräft S. (2004). Charakterisierung der peripheren Insulin-Response und Insulin-Sensitivität bei trockenstehenden, laktierenden und leberverfetteten Milchkühen ohne und mit Ketose mittels hyperinsulinämischer, euglycämischer Clamps. *Academic Dissertation Tierärztliche Hochschule, Hannover*.
- McDowell G. H. (1991). Somatotropin and endocrine regulation of metabolism during lactation. *Journal of Dairy Science* 74, 44-62.
- McNamara J.P., Hillers J.K. (1986). Adaptations in lipid metabolism of bovine adipose tissue in lactogenesis and lactation. *Journal of Lipid Research* 27, 150-157.
- Ndibualonji B.B., Godeau J.M. (1993). La néoglucogénèse et les acides aminés chez les ruminants: revue. *Annales Médecine Vétérinaires* 137, 537-554.
- Nishimoto H., Matsutani R., Yamamoto S., Takahashi T., Hayashi K.G., Miyamoto A., Hamano S., Tetsuka M. (2006). Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum. *Journal of Endocrinology* 188 (1), 111-119.
- Opsomer G. (1995). Het energiemetabolisme bij hoogproductief melkvee: een literatuurstudie. *Eindstudiewerk ingediend tot het behalen van het diploma van gespecialiseerde in de dierlijke productie*, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, 86 pgs.
- Opsomer G., De Vliegher S., de Kruij A. (2004). Droogstand en transitieperiode van hoogproductieve koeien: wat met de voeding? *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 73, 374-383.
- Overton T.R. (1998). Substrate utilization for hepatic gluconeogenesis in the transition dairy cow. In: *Proceedings of the Cornell Nutritional Conference for Feed Manufacturers*, Cornell University, Ithaca, New York, 237-246.
- Pires J.A.A., Souza A.H., Grummer R.R. (2007). Induction of Hyperlipidemia by Intravenous Infusion of Tallow Emulsion Causes Insulin Resistance in Holstein Cows. *Journal of Dairy Science* 90, 2735-2744.
- Pryce J.E., Royal M.D., Garnsworthy P.C., Mao I.L. (2004). Fertility in the high-producing dairy cow. *Livestock Production Science* 86, 125-135.
- Rukkamsuk T., Wensing T., Geelen M.J.H. (1998). Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 81 (11), 2904-2911.
- Rukkamsuk T., Geelen M.J.H., Kruij T.A.M., Wensing T.

- (2000). Interrelation of fatty acid composition in adipose tissue, serum, and liver of dairy cows during the development of fatty liver postpartum. *Journal of Dairy Science* 83, 52-59.
- van Arendonk J.A.M., Liinamaa A. (2003). Dairy cattle production in Europe. *Theriogenology* 59, 563-569.
- Van Saun R. (2004). Metabolic profiling to evaluate transition cow nutrition and health status. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 34, 122.
- Van Soest P.J. (1994). Nutritional ecology of the ruminant. *Cornell University Press*. 2nd Edition, 476 pgs.
- Veenhuizen J.J., Drackley J.K., Richard M.J., Sanderson T.P., Miller L.D., Young J.W. (1991). Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *Journal of Dairy Science* 74 (12), 4238-4253.
- Velez J.C., Donkin S.S. (2004). Bovine somatotropin increases hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase mRNA in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science* 87, 1325-1335.
- Watt P.W., Finley E., Cork S., Clegg R.A., Vernon R. G. (1991). Chronic control of the β - and α -adrenergic systems of sheep adipose tissue by growth hormone and insulin. *Biochemistry Journal* 273, 39-42.
- Zhao F., Dixon W.T., Kennelly J.J. (1996). Localization and gene expression of glucose transporters in bovine mammary gland. *Comprehensive Biochemical Physiology* 115B, 127-134.
- Zulu V.C., Sawamukai Y., Nakada K., Kida K., Moriyoshi M. (2002). Relationship among insulin-like growth factor-I, blood metabolites and postpartum ovarian function in dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine Science* 64, 879-885.

Persbericht

Ceva Santé Animale heeft het genoegen u de nieuwe indicatie voor de PRID ALPHA voor te stellen namelijk het gebruik bij niet-cyclerende runderen en vaarzen.

Prid Alpha is vanaf heden geregistreerd voor het beheer van de oestruele cyclus bij runderen en vaarzen. Enerzijds kan men de PRID ALPHA inzetten voor de synchronisatie van runderen en vaarzen (samen met prostaglandine PGF2alpha) en anderzijds voor de inductie en de synchronisatie van de bronst bij niet-cyclerende runderen en vaarzen (samen met prostaglandine PGF2alpha en met een equine chorionic gonadotropin eCG, tevens PMSG genoemd).

Voor een juiste toediening moet de intravaginale spiraal ter plaatse blijven gedurende een zevental dagen. De spiraal moet worden gebruikt samen met een prostaglandine waarvan de injectie 24 uur voor het verwijderen van de spiraal moet worden gegeven. Bij niet-cyclerende runderen en vaarzen moet de injectie prostaglandine 24 uur voor het verwijderen van de spiraal worden toegediend, gevolgd door een injectie met eCG (PMSG) op het moment dat de spiraal wordt verwijderd. Het dier dient te worden geïnsemineerd 56 uur na het verwijderen van de intravaginale spiraal.

Ceva Santé Animale
Metrologielaan 6
1130 Brussel

