

De pathogenese en kliniek van ketonemie en leververvetting bij hoogproductieve melkkoeien

¹P. Bossaert, ¹S. Cools, ¹H. Van Loo, ²J. Leroy, 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

De intense glucoseconsumptie door de uier van melkkoeien zorgt in het begin van de lactatie voor een energietekort en een vetmobilisatie. Indien het energietekort gematigd is, kan deze periode probleemloos overbrugd worden. Echter, elke situatie die de energiebehoefte verhoogt, de energieopname vermindert of de gevoeligheid van het vetweefsel voor lipolyse versterkt, zorgt voor een toename van de hoeveelheid vetzuren die de lever bereikt. Excessieve vetinfiltratie van de lever onderdrukt de activiteit van gluconeogenetische enzymen en de verwerkingscapaciteit van vetzuren. Hierdoor wordt de energiestatus verder onderdrukt en komt de koe in een neerwaartse spiraal terecht. Anderzijds wordt een deel van de aangevoerde vetzuren omgezet in ketolichamen, wat kan leiden tot ketoacidose.

De symptomen van leververvetting en ketoacidose zijn zelden opvallend. Meestal worden geen of vage symptomen gezien. Nochtans gaan ook subklinische gevallen gepaard met economische schade. De eetlust en melkgift zijn vaak suboptimaal en het risico op infectieziekten en vruchtbaarheidsstoornissen is verhoogd.

INLEIDING

De melkproductie van koeien is de laatste decennia sterk gestegen. Door genetische selectie te combineren met verbeteringen op het gebied van management en voeding worden tegenwoordig producties bereikt die vroeger als onmogelijk beschouwd werden (van Arendonk en Liinamo, 2003). De keerzijde daarvan is een verhoogde incidentie van metabole stoornissen, zoals hypocalcemie, ketoacidose, leververvetting, lebmaagverplaatsing en pensverzuring (Veenhuizen *et al.*, 1991; Jorritsma *et al.*, 2000; Bobe *et al.*, 2004; Leblanc *et al.*, 2005). Metabole aandoeningen verlagen de melkgift en de duurzaamheid van de koeien, slepen vaak lang aan en verhogen bovendien het risico op een aantal andere aandoeningen, zoals immuniteits- en vruchtbaarheidsstoornissen (Veenhuizen *et al.*, 1991; Bobe *et al.*, 2004). Het merendeel van deze problemen ontstaat tussen 2 en 7 weken postpartum. Meer en meer wordt er ook melding gemaakt van gevallen in de eerste 2 weken postpartum (Drackley, 1999). In het begin van de lactatie is de koe blootgesteld aan verschillende bronnen van stress: een kalf ter wereld brengen, overschakelen van een droogstandsrantsoen naar een lactatierantsoen, wennen aan een nieuwe stal- en sociale omgeving en grote hoeveelheden melk beginnen produceren. De gedaalde eetlust die daaruit volgt gecombineerd met de

grote energievraag naar melkproductie resulteert in een tijdelijk energietekort (negatieve energiebalans of NEB) in de vroege lactatie, waardoor de koeien op het scherp van de snede lopen. Vooral de lever wordt tijdens deze periode sterk belast. Zij krijgt een massale toevoer van vetzuren (non-esterified fatty acids of NEFA's) te verwerken en moet grote hoeveelheden glucose aanmaken. Dit alles werd reeds uitvoerig besproken in een vorig artikel verschenen in nummer 4 van dit tijdschrift (Bossaert *et al.*, 2008). Indien de energieopname door bijvoorbeeld managementfouten verstoord wordt, kunnen de koeien vanuit deze delicate situatie snel ernstige energietekorten ontwikkelen en in een neerwaartse spiraal terechtkomen met productieziekten als gevolg.

In dit artikel worden de risicofactoren, de pathogenese en de kliniek van metabole stoornissen besproken. Daarbij wordt de nadruk gelegd op leververvetting en ketoacidose. In een derde en laatste artikel dat in het volgend nummer van dit tijdschrift verschijnt, zullen de behandeling en preventie aan bod komen.

RISICOFACTOREN

Men kan theoretisch een onderscheid maken tussen *primaire* productieziekten, die ontstaan zonder een duidelijk aanwijsbare oorzaak, en de *secundaire* vorm,

waarbij een bepaalde risicofactor het ziekteproces inluit. Er zijn in de literatuur tal van voorbeelden van risicofactoren te vinden die de kans op metabole stoornissen verhogen. Ze worden in drie categorieën onderverdeeld: factoren die de energiebehoefte verhogen, factoren die de energieopname verlagen en factoren die de gevoeligheid van het vetweefsel beïnvloeden.

Energiebehoefte

Factoren die de energiebehoefte vergroten, zoals tweelingdracht en een hoge melkproductie, gaan gepaard met een hoger risico op stofwisselingsstoornissen. De melkproductie en de bijhorende NEB zijn gedeeltelijk genetisch bepaald. Er werd aangetoond dat het vetweefsel van genetisch hoogwaardige melkkoeien gevoeliger is voor lipolytische stimuli en dat goede melkgeefsters meer geneigd zijn om reserves te mobiliseren voor de melkproductie (Herdt, 2000; Berry *et al.*, 2002; Coffey *et al.*, 2004). In een andere studie werd de energetische densiteit in het rantsoen van genetisch hoogwaardige koeien verhoogd. Dit energetisch supplement werd rechtstreeks omgezet in een hogere melkproductie, en betekende niet in de eerste plaats een verlaging van de NEB (Patton *et al.*, 2006). Hoogproductieve koeien blijken dus in zekere mate genetisch 'geprogrammeerd' te zijn om vetreserves af te breken en de energiestroom richting uier te dirigeren. De neiging tot hoge producties en de hoge energievraag die eruit voortvloeit, kunnen door de veehouder niet beïnvloed worden. Andere factoren die wel door het management te beïnvloeden zijn, kunnen echter de energiebehoefte nog verhogen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij stress en puerperale ziekten (Veenhuizen *et al.*, 1991; Goff en Horst, 1997).

Energieopname

Aangezien de energiebehoefte slechts in beperkte mate onderhevig is aan het management, is de belangrijkste taak van de veehouder om aan de bestaande energievraag zoveel mogelijk tegemoet te komen door te zorgen voor een goede energieopname. De voederopname is echter aan zeer veel invloeden onderhevig. Elke koe maakt vóór en rond de kalving een daling van de drogestofopname (DSO) door. De ernst van deze daling blijkt van groot belang te zijn voor de stijging van de DSO na de partus. Zo kunnen een vervetting tijdens de droogstand en stress resulteren in een grotere DSO-daling rond de partus, en dit wordt gevolgd door een langzamere DSO-stijging in het begin van de lactatie (Beever, 2006). Postpartum kunnen puerperale ziekten, zoals hypocalcemie, *retentio secundinarum*, (endo-)metritiden, mastitiden en kreupelheden, een depressie van de DSO veroorzaken. Ook een plotselinge verandering van rantsoen, van koppelgenoten en van stalomgeving na de kalving kan in stress en rangordeconflicten resulteren en de DSO onderdrukken. Het lactatierantsoen moet smakelijk en goed uitgebalanceerd zijn en goed bereikbaar zijn voor de dieren. Naast de samenstelling, de smakelijkheid en de be-

schikbaarheid van het voeder is het ook van belang dat het vlot verteerd wordt. Ook de pens moet dus voldoende aangepast zijn aan het lactatierantsoen. Een snelle stijging van of een te hoog aanbod van krachtvoer kan resulteren in pensacidose en kan op die manier de energieaanvoer verstoren.

In tegenstelling tot de energiebehoefte is de energieopname dus sterk onderhevig aan het management. De taak van de veehouder bestaat er dus in om te zorgen voor een zo hoog mogelijke DSO. Deze taak is des te belangrijker naarmate de melkproductie van de koe hoger is en vereist grote aandacht voor alle aspecten van de bedrijfsvoering.

Gevoeligheid van het vetweefsel

Verschillende factoren kunnen de gevoeligheid van het vetweefsel voor lipolytische prikkels sterk verhogen en dus de bloedconcentratie van NEFA's doen toenemen. De lipolytische gevoeligheid is ten eerste gedeeltelijk genetisch vastgelegd. Goede melkgeefsters zijn meer geneigd tot het mobiliseren van vetweefsel. Ook de droogstand heeft hier invloed op. Het vetweefsel van koeien die in een te ruime conditie afkalven, is gevoeliger voor de lipolytische invloed van bijvoorbeeld catecholaminen (Rukkamsuk *et al.*, 1998). Ook stress en ziekte resulteren in een hogere bloedconcentratie van glucocorticoïden en catecholaminen en verhogen de lipolyse. Groeihormoon en NEFA's zorgen tijdens de NEB voor een milde perifere insulineresistentie (IR). Iedere factor die zorgt voor een NEFA-stijging, versterkt deze IR en laat het evenwicht in het vetweefsel overhellen naar de katabole richting (Pires *et al.*, 2007).

Vaak zijn deze risicofactoren onderling met elkaar verweven. Zo kan vervetting tijdens de droogstand, één van de belangrijkste risicofactoren, aanleiding geven tot dystokie en endometritis, tot een sterkere daling van de drogestofopname (DSO) vóór de kalving, een tragere stijging van de DSO postpartum en een verhoogde gevoeligheid van het vetweefsel voor lipolyse (Bell, 1995; Rukkamsuk *et al.*, 1998; Herdt, 2000; Jorritsma *et al.*, 2003; Bobe *et al.*, 2004). De voorspellende waarde van de risicofactoren in de praktijk varieert sterk naargelang de geraadpleegde publicatie. Immers, niet enkel de aanwezigheid van een risicofactor maar ook de individuele reactie van de koe op deze belasting bepaalt of het tot klinische problemen komt. De gehalten van NEFA's vóór en na de partus of het verlies van de conditiescore zijn een rechtstreekse weerspiegeling van de uiteindelijke individuele adaptatie aan een metabole belasting en blijken in de praktijk ook beter gecorreleerd te zijn met de kans op stoornissen. (Kim en Suh, 2003; Jorritsma *et al.*, 2001; Jorritsma *et al.*, 2003). Alhoewel NEFA's aanzienlijk kunnen variëren tussen koeien en binnen koeien op verschillende momenten, blijkt een eenvoudige bepaling van de NEFA-concentratie tijdens de droogstand indicatief te zijn voor het ontwikkelen van een lebmaagverplaatsing (Leblanc *et al.*, 2005).

PATHOGENESE

Productieziekten liggen in het verlengde van de normale adaptatiemechanismen van de melkkoe. De grens tussen fysiologisch en pathologisch is dus niet duidelijk. De vroege lactatie gaat immers steeds gepaard met een zekere NEB, een verhoogd vetgehalte in de lever en een stijging van de ketonenconcentratie in het bloed (Veenhuizen *et al.*, 1991; Jorritsma *et al.*, 2000). Metabole stoornissen ontstaan pas wanneer de NEB abnormaal diep is of lang duurt en er een ernstig onevenwicht bestaat tussen de aanvoer en de verwerkingscapaciteit van NEFA's in de lever. In de eerste maand postpartum heeft 30% tot 40% van de koeien te kampen met een matig vervette lever en 5% tot 10% met een meer ernstige vetinfiltratie, gebaseerd op het gehalte triglyceriden (TG) in een leverbiopt (Bobe *et al.*, 2004). Tot op zekere hoogte kan de lever een overaanbod van NEFA's verwerken. Door een erg lange of diepe NEB kunnen de koeien echter in een neerwaartse spiraal terecht komen, ten eerste door de ontwikkeling van een perifere insulineresistentie (Pires *et al.*, 2007), waardoor de lipolyse nog in intensiteit toeneemt, en ten tweede door de aantasting van de leverfunctie. Voor een schematische voorstelling van de leverbelasting bij milde en ernstige NEB wordt verwezen naar Figuur 1 en 2.

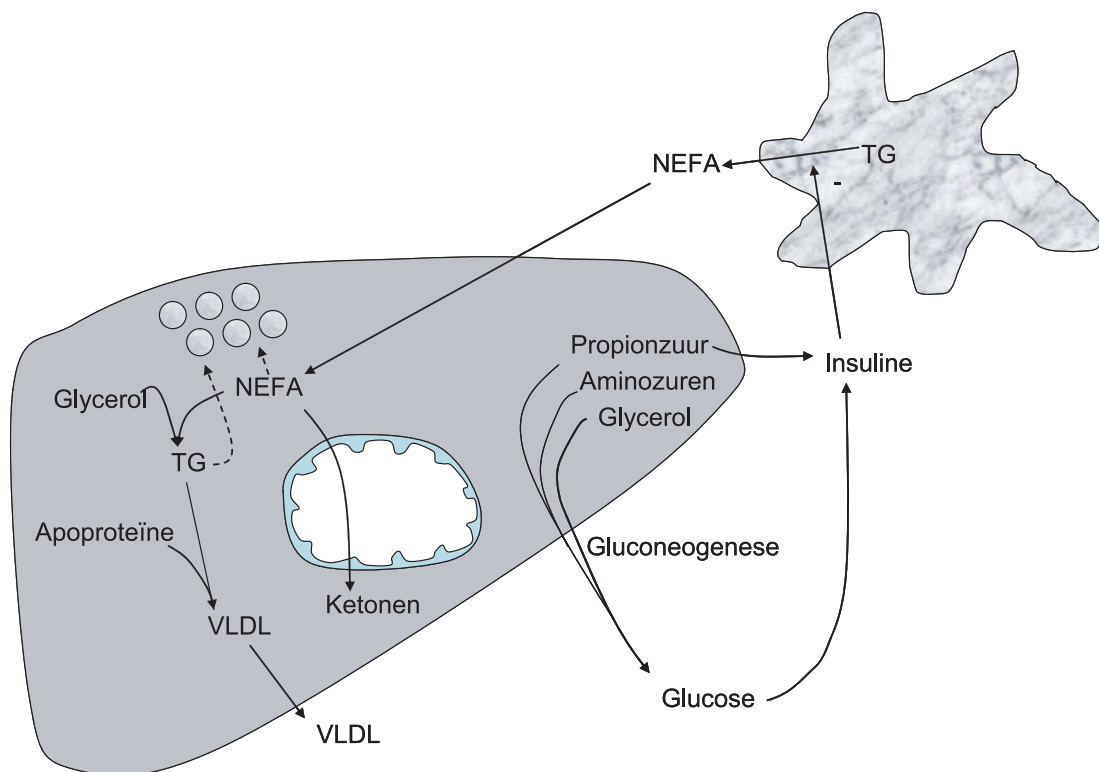
Morfologische veranderingen in de lever

Macroscopisch wordt leververvetting gekenmerkt door een graduele zwelling en een geelverkleuring van

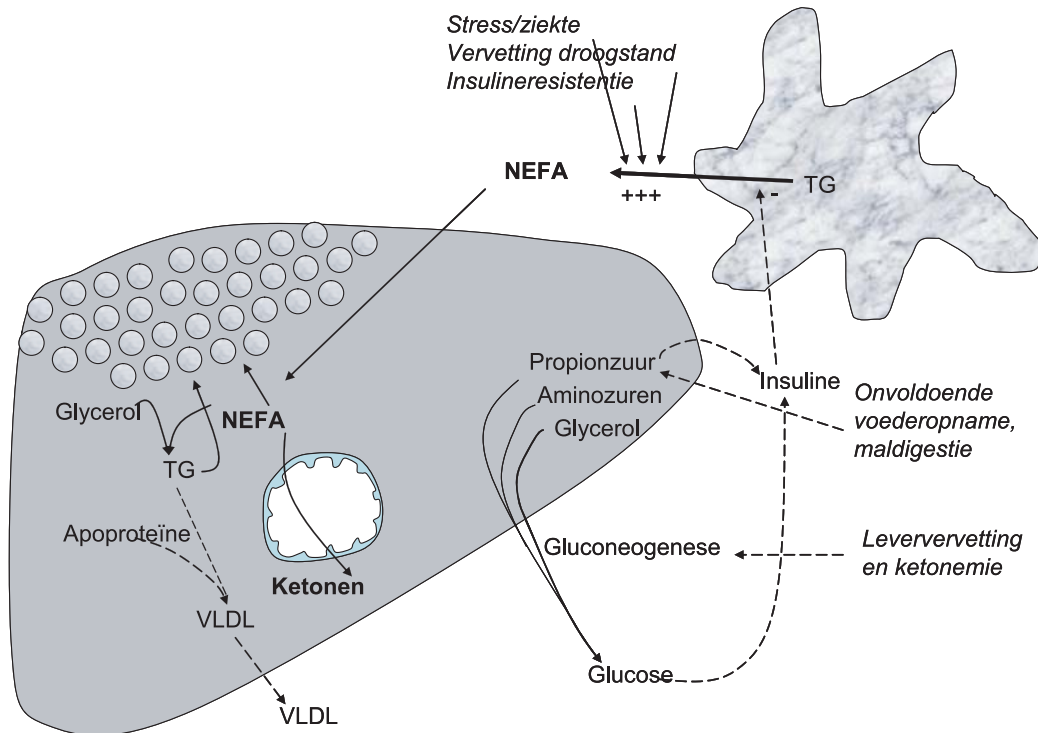
de lever. Histologisch ziet men achtereenvolgens het verschijnen van vetglobulen in het parenchym, een toename van het celvolume van de individuele hepatocyten, een beschadiging van de mitochondriën, een verkleining van de kern en de organellen en het verminderen van het aantal organellen (Veenhuizen *et al.*, 1991; Bobe *et al.*, 2004). De vervetting begint in het centrolobulaire gedeelte rond de *vena hepatica* en deint van daar verder uit naar de periferie. Bij gevorderde vetinfiltratie ziet men een lekkage en necrose van de hepatocyten, wat resulteert in een verhoging van de leverenzymen (Bobe *et al.*, 2004). Longitudinaal onderzoek van leverbiopten heeft bovendien uitgewezen dat de lever slechts zeer traag herstelt van vervetting (Veenhuizen *et al.*, 1991).

Functionele veranderingen in de lever

Een aantal enzymsystemen van de lever wordt onderdrukt bij leververvetting. Ten eerste worden de enzymen van de gluconeogenese verstoord, waardoor de glucose- en insulineconcentraties nog verder dalen (Rukkwamsuk *et al.*, 1999; Bobe *et al.*, 2004; Murrondoti *et al.*, 2004). Een aantasting van de leverfunctie gaat ook gepaard met een daling van de eetlust. Ook de enzymsystemen die instaan voor de verestering van NEFA's zijn onderdrukt. Bovendien ziet men bij leververvetting een lager gehalte van apoproteïne en proteïnekinase C, die belangrijk zijn voor de redistributie van TG als lipoproteïnen (Marcos *et al.*, 1990; Bobe *et al.*, 2004). In de literatuur wordt ook een verlaagde activiteit of gevoeligheid van het carnitine pal-



Figuur 1. Milde leververvetting. Vrijwel alle hoogproductieve koeien maken na de kalving een episode van negatieve energiebalans, verhoogde vetmobilisatie en ketonemie door. Zolang het energietekort niet te extreem is en de glucose- en insulinespiegels aanvaardbaar blijven, is de leverbelasting beperkt en komt het niet tot duidelijke klinische symptomen.



Figuur 2. Bij ernstige en langdurige energietekorten is de leververvetting meer uitgesproken. De risicofactoren worden cursief weergegeven. De streepjespijlen duiden aan welke stappen van het metabolisme in het gedrang komen. Door de intense aanvoer van vetzuren naar de lever kunnen verschillende leverfuncties, zoals de gluconeogenese en de herverdelingscapaciteit van vetten, onderdrukt worden en kan de situatie escaleren in klinische symptomen.

mitoyltransferase 1 (CPT1) gesuggereerd als risicofactor. Deze transporteur is verantwoordelijk voor de opname van NEFA's in de mitochondriën. Het is dus aannemelijk dat, als het systeem verstoord wordt, de aangevoerde vetten in de lever minder vlot verwerkt worden. Men zag dat de activiteit van CPT1 daalde bij *ad libitum* voeding tijdens de droogstand, maar een daling van de activiteit van CPT1 kon postpartum niet geassocieerd worden met metabole stoornissen (Dann en Drackley, 2005). Andere auteurs (Mizutani *et al.*, 1999) vonden echter wel een verband tussen een gedaalde CPT1-activiteit en de ontwikkeling van leververvetting.

METABOOL PROFIEL VAN DE PRODUCTIEZIEKTEN

Productieziekten worden meestal gekenmerkt door een vaag of aspecifiek ziektebeeld. Om dit probleem te omzeilen hebben tal van onderzoekers getracht om metabole parameters te vinden die rechtstreeks verbonden zijn met deze aandoeningen. De resultaten van deze studies spreken elkaar echter vaak tegen. De metabole karakteristieken van ketonemie en leververvetting worden hieronder afzonderlijk besproken. Dit onderscheid is louter theoretisch aangezien beide aandoeningen in de praktijk meestal hand in hand gaan.

Ketonemie

Het metabole profiel van ketonemie wordt als volgt beschreven (Veenhuizen *et al.*, 1991): het gelijktijdig

aanwezig zijn van enerzijds een hyperketonemie, een stijging van glucagon, NEFA's, hepatische TG en anderzijds een hypoglycemie, hypoinsulinemie en een daling van leverglycogeen. Hoe erger de aandoening is, hoe duidelijker de veranderingen. Er is wel een relatief sterke variatie. Voor de bloedconcentratie van β -hydroxyboterzuur (BOHB) bijvoorbeeld varieert de grens tussen subklinische en klinische ketonemie naargelang de publicatie op 1,2 mmol/l (Nielen *et al.*, 1994; Enjalbert *et al.*, 2001) en 1,4 mmol/l (Geishauer *et al.*, 2000; Hagmüller, 2004). Ook bij ketonemie ziet men *in vitro* een reductie van de gluconeogenetische capaciteit van leverbiopten (Mills *et al.*, 1986; Veenhuizen *et al.*, 1991).

Leververvetting

Ook voor leververvetting zijn de meeste praktisch meetbare parameters te variabel of onvoldoende specifiek om de ernst van de aandoening goed in te schatten. Zo zijn de leverenzymen bij leververvetting gewoonlijk verhoogd (Bobe *et al.*, 2004) maar vallen deze waarden meestal toch nog binnen de fysiologische grenzen. Er kan ook een leukopenie met een linksverschuiving gezien worden. Dit is echter ook niet specifiek voor leververvetting. Het serumgehalte van NEFA's (verhoogd), TG en cholesterol (verlaagd) en het TG-gehalte van de lever (verhoogd) vertonen tevens een grote variatie en zijn slecht gecorreleerd met de ernst van de ziekte tekenen. Ter illustratie: Reid en Roberts (1982) beschreven een gemiddeld verloop van het hepatisch vetgehalte postpartum. In de eerste week

postpartum werd een stijging tot 24% opgemerkt, gevolgd door een zeer geleidelijke daling tot basale waarden op 26 weken postpartum. De variatie op dit profiel was echter enorm. Het vetgehalte in de lever varieerde in die eerste week postpartum van net boven 0% tot meer dan 70%. Het is moeilijk om aan te geven vanaf welk vetgehalte er problemen optreden. Herdt (2000) zag geen klinische symptomen bij een TG-gehalte van 15%. Naargelang de publicatie worden grenswaarden van 20% (Reid en Roberts, 1982) tot 34% (Smith, 2002) vermeld. Muylle *et al.* (1990) beschreven een geval van leververvetting met dodelijke afloop waarbij het vetgehalte in het leverbiopt 40% bedroeg. Hier waren de gehalten van bilirubine, SGOT en γ GT ook sterk verhoogd.

KLINIEK

Inleiding

Het onderkennen van klinische productieziekten is niet eenvoudig. In de meeste gevallen verlopen metabole stoornissen immers subklinisch of vertonen de dieren vage en aspecifieke symptomen. Er kunnen meerdere orgaansystemen aangetast worden, waardoor een zeer grote diversiteit van symptomen mogelijk is. Metabole aandoeningen kunnen dus het best als een syndroom beschouwd worden, waarbij klinische symptomen zich in een continu spectrum van gradaties en combinaties kunnen voordoen. Elke koe heeft dus wel een zekere graad van metabole belasting. Vanaf een bepaalde drempelwaarde treden subklinische stoornissen op. Bij sommige koeien is de belasting nog iets hoger, waardoor subtiele problemen

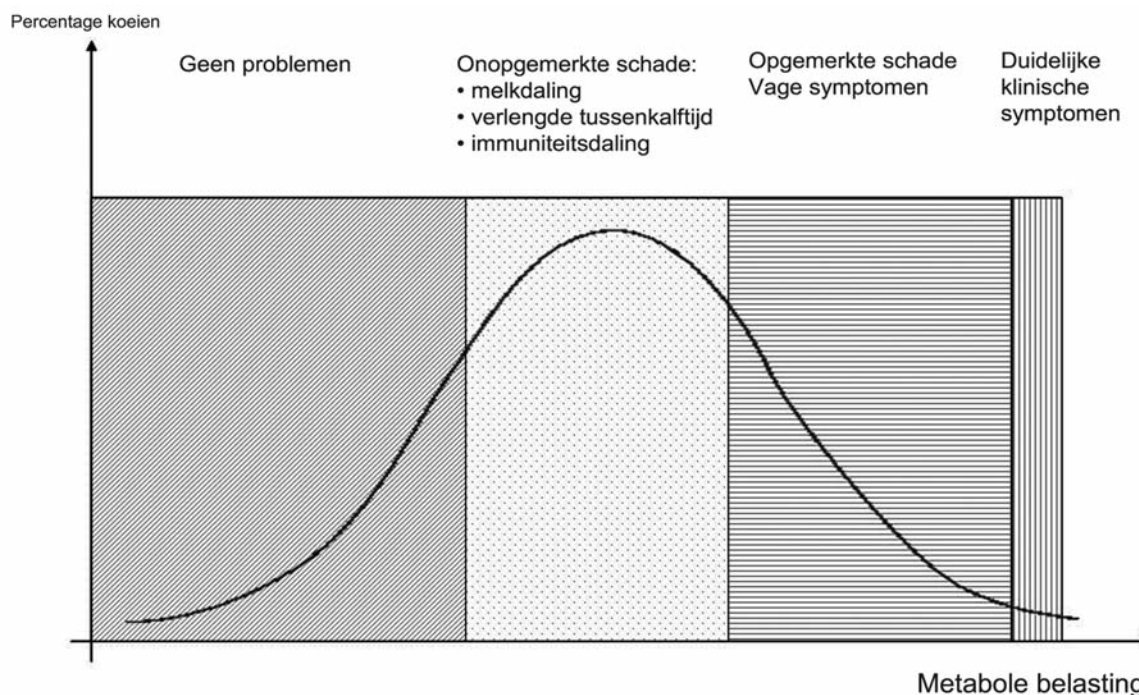
kunnen optreden die wel opgemerkt worden. Bij een klein percentage van de koeien is de belasting zo extreem dat de situatie escaleert in een ernstig en duidelijk ziektebeeld. Een theoretische voorstelling van de klinische symptomen in functie van de NEB wordt weergegeven in Figuur 3.

Duidelijk ziektebeeld

Een kleine minderheid van de koeien vertoont een zeer opvallend symptomenbeeld. Soms kan er sprake zijn van een hypofagie, een sterke daling van de melkproductie, een groot gewichtsverlies, lethargie en hyperexcitatie. Als de situatie evolueert naar nerveuze ketonemie of hepato-encefalopathie, kan er nog een reeks andere symptomen optreden. Runderen met nerveuze ketonemie vertonen centrale zenuwstoornissen, die een effect hebben op enerzijds het gedrag (agressie, pica, overdreven vocalisatie, paresthesie, hyperesthesie) en anderzijds de motoriek (tremor, ataxie, verminderde proprioceptie, neerliggen). Dieren met hepato-encefalopathie vertonen grotendeels dezelfde symptomen. Enkele extra ziekte-tekens kunnen nog vermeld worden: bruxisme, headpressing, coma, convulsies, trismus, blindheid en rectumprolaps (Rosenberger, 1979; Smith, 2002).

Vager ziektebeeld

In de meeste gevallen worden echter vagere of geen symptomen gezien. Aangezien metabole problemen verschillende orgaanfuncties kunnen aantasten, is een erg breed scala van symptomen mogelijk in alle denkbare combinaties en gradaties.



Figuur 3. Hypothetische voorstelling van de metabole belasting van melkkoeien. Iedere koe lijdt aan een zekere graad van energetisch onevenwicht. Alhoewel slechts een klein percentage van de koeien duidelijke klinische symptomen vertoont, kan er ook in de subklinische gevallen sprake zijn van een onopgemerkte eetlust- of melkproductiedaling en een verhoogd risico op infectieziekten en fertiliteitsstoornissen.

Daling van de melkproductie

Koeien met leververvetting en ketonemie kunnen een meer of minder duidelijke daling van de melkgift doormaken. Dit is ondermeer te wijten aan de verminderde eetlust (Schultz, 1968; Baird, 1982) en een onderdrukking van de gluconeogenetische capaciteit van de lever. Of de productiedaling wordt opgemerkt door de veehouder of dierenarts, hangt af van de ernst van de situatie. De koe kan plotseling uit de melk vallen, maar kan diezelfde daling ook over een periode van 14 dagen doormaken waardoor deze minder in het oog springt.

Evolutie naar andere metabole stoornissen

Zoals reeds vermeld, hebben leververvetting en ketonemie steeds de neiging om te escaleren en maken zij het dier dus erg gevoelig voor andere metabole stoornissen. Dit is te wijten aan de gedaalde eetlust, de chronisch lage insulinespiegels, de perifere IR en de mogelijk verminderde activiteit van de enzymen en co-factoren die instaan voor de gluconeogenese, de mitochondriale opname van vetzuren en de redistributie van TG. Zo lopen koeien met ketose of leververvetting een sterk verhoogd risico op lebmaagdislocaties (Van Winden *et al.*, 2003a en b), zelfs in het subklinische stadium.

Immunitetsdaling

Hoge gehalten van ketolichamen en NEFA's kunnen zowel het aantal als de chemotaxis, de fagocytose en de cytokineproductie van de leukocyten onderdrukken (Suriyasathaporn, 2000; Ohtsuka *et al.*, 2001, Scalia *et al.* 2006). Samen met een vermindering van het detoxificerend vermogen van de lever zorgt dit voor een daling van de algemene afweer van het dier en voor een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Vruchtbaarheid

Uit een groot aantal *in vitro* en *in vivo* studies blijkt dat dezelfde metaboliëten en hormonen die productieziekten kenmerken, schadelijk zijn voor de kwaliteit van de follikel, de eicel en het embryo (Leroy *et al.*, 2005; Vanholder *et al.*, 2005). Erge leververvetting kan de tussenkalftijd significant doen stijgen (Reid en Roberts, 1982).

Andere orgaansystemen

Naast de lever kan er ook vervetting optreden van de nieren, de hartspier en de spieren (Reid en Roberts, 1982).

CONCLUSIE

Metabole stoornissen liggen in het verlengde van de normale adaptatiemechanismen van de koe door de verhoogde energiebehoefte tijdens de lactatie. De verschillende bekende risicofactoren hebben gemeen-

schappelijk dat zij de energievoorziening van het dier verlagen en de aanvoer van NEFA's naar de lever verhogen. Vanaf een bepaald moment leidt dit tot een verstoring van leverfuncties en een verdere daling van de energiestatus, waardoor de koe in een vicieuze cirkel terechtkomt. Leververvetting en ketonemie worden zelden gekenmerkt door een opvallend ziekteverloop, maar kunnen een weerslag hebben op een groot aantal lichaamsfuncties, zoals de vruchtbaarheid en de immuniteit, waardoor zij ook onopgemerkt veel economische schade kunnen veroorzaken. Men moet zich dus realiseren dat de NEB nu eenmaal onlosmakelijk met de lactatie verbonden is. Hoogproductieve melkkoeien balanceren dus constant op het scherp van de snede en hebben, om hun uitzonderlijke prestaties zonder problemen waar te maken, ook een uitzonderlijk goede verzorging nodig.

REFERENTIES

- Baird G.D. (1982). Primary ketosis in the high-producing dairy cows: clinical and subclinical disorders, treatment, prevention, and outlook. *Journal of Dairy Science* 65, 1-10.
- Bell A.W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *Journal of Animal Science* 73, 2804-2819.
- Beever D.E. (2006). The impact of controlled nutrition during the dry period on dairy cow health, fertility and performance. *Animal Reproduction Science* 96(3-4), 212-226.
- Berry D.P., Buckley F., Dillon P., Evans R.D., Rath M., Veerkamp R. F. (2002). Genetic parameters for level and change of body condition score and body weight in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 85, 2030-2039.
- Bobe 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., Cools S., Van Loo H., de Kruijff A., Opsomer G. (2008). De metabole adaptatiemechanismen bij hoogproductieve melkkoeien. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 77, 207-218.
- Coffey M.P., Simm G., Oldham J.D., Hill W.G., Brotherstone S. (2004). Genotype and diet effects on energy balance in the first three lactations of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 87, 4318-4326.
- Dann H.M., Drackley J.K. (2005). Carnitine Palmitoyl-transferase 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.
- Drackley J.K. (1999). Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier? *Journal of Dairy Science* 82, 2259-2273.
- Enjalbert F., Nicot M.C., Bayourthe C., Moncoulon R. (2001) Ketone bodies in milk and blood of dairy cows: relationship between concentrations and utilization for detection of subclinical ketosis. *Journal of Dairy Science* 84, 583-589.
- Geishauer T., Leslie K., Tenhag J., Bashiri A. (2000). Evaluation of eight cow-side ketone tests in milk for detection of subclinical ketosis in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 83, 296-299.

- Goff J.P., Horst R.L. (1997). Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *Journal of Dairy Science* 80, 1260-1268.
- Hagmüller W. (2004). Subklinische Ketose-zur Spezifität und Sensitivität des Ketostix-Harnteststreifen. *Der praktische Tierarzt* 85, 266-272.
- 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, 215-230.
- 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., Kruip T.A.M., Vos P.L.A.M., Noordhuizen J.P.T.M. (2003). Metabolic changes in early lactation and impaired reproductive performance in dairy cows. *Veterinary Research* 34, 11-26.
- Kim I.H., Suh G.H. (2003). Effect of the amount of body condition loss from the dry to near calving periods on the subsequent body condition change, occurrence of post-partum diseases, metabolic parameters and reproductive performance in Holstein dairy cows. *Theriogenology* 60, 1445-1456.
- Leblanc S.J., Leslie K.E., Duffield T.F. (2005). Metabolic predictors of displaced abomasum in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 88, 159-170.
- Leroy J.L.M.R., Vanholder T., Mateusen B., Christophe A., Opsomer G., de Kruif A., Genicot G., Van Soom A. (2005). Non-esterified fatty acids in follicular fluid of dairy cows and their effect on developmental capacity of bovine oocytes in vitro. *Reproduction* 130, 485-495.
- Marcos E., Mazur A., Cardot P., Rayssiguier Y. (1990). Serum apolipoproteins B and A-I and naturally occurring fatty liver in dairy cows. *Lipids* 25, 575-577.
- Mizutani H., Sako T., Toyoda Y., Kawabata T., Urumuhang N., Koyama H., Motoyoshi S. (1999). Preliminary Studies on Hepatic Carnitine Palmitoyltransferase in Dairy Cattle with or without Fatty Liver. *Veterinary Research Communications* 23, 475-480.
- Mills S.E., Beitz D.C., Young J.W. (1986). Evidence for impaired metabolism in liver during induced lactation ketosis of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 69, 362-370.
- Muyllé E., van den Hende C., Sustronck B., Deprez P. (1990). Biochemical profiles in cows with abomasal displacement estimated by blood and liver parameters. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 37, 259-263.
- Murondoti A., Jorritsma R., Beynen A.C., Wensing T., Geelen M.J. (2004). Activities of the enzymes of hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows with induced fatty liver. *Journal of Dairy Science* 71, 129-134.
- Nielen M., Aarts M.G.A., Jonkers A.G.M., Wensing T., Schukken Y.H. (1994). Evaluation of two cow-side tests for the detection of subclinical ketosis in dairy cows. *The Canadian Veterinary Journal* 35, 229-232.
- Ohtsuka H., Koiwa M., Hatsugaya A., Kudo K., Hoshi F., Itoh N., Yokota H., Okada H., Kawamura S. (2001). Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *The Journal of Veterinary Medical Science* 63, 1021-1025.
- Patton J., Kenny D.A., Mee J.F., O'Mara F.P., Wathes D.C., Cook M., Murphy J.J. (2006). Effect of milking frequency and diet on milk production, energy balance and reproduction in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 89, 1478-1487.
- 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.
- Reid I.M., Roberts J. (1982). Fatty liver in dairy cows. *In Practice* 4, 164-169.
- Rosenberger G. (1979). Normal values for serum constituents in cattle, and the significance of deviations from normal; suitability of serum enzyme tests for the diagnosis of liver diseases in cattle; normal and abnormal contents of bovine urine and their diagnostic significance (Tables). In: Rosenberger G. (editor). *Clinical Examination of Cattle*. 2nd Edition Berlin: Parey, 136-137, 247, 278.
- Rukkamsuk T., Wensing T., Geelen M.J. (1998). Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *Journal of Dairy Science* 81, 2904-2911.
- Rukkamsuk T., Wensing T., Geelen M.J.H. (1999). Effect of fatty liver on hepatic gluconeogenesis in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 82, 500-505.
- Scalia D., Lacetera N., Bernabucci U., Demeyere K., Duchateau L., Burvenich C., (2006). In vitro effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *Journal of Dairy Science* 89, 147-154.
- Schultz L.H. (1968). Ketosis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 51, 1133-1140.
- Smith B. P. (2002). *Large Animal Internal Medicine*. Third Edition. Missouri (US), Mosby, 810.
- Suriyasathaporn W., Heuer C., Noordhuizen-Stassen E. N., Schukken Y.H. (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Veterinary Research* 31, 397-412.
- van Arendonk J.A.M., Liinamaa A. (2003). Dairy cattle production in Europe. *Theriogenology* 59, 563-569.
- Vanholder T., Leroy J.L.M.R., Van Soom A., Opsomer G., Maes D., Coryn M., de Kruif A. (2005). Effect of non-esterified fatty acids on bovine granulosa cell steroidogenesis and proliferation in vitro. *Animal Reproduction Science* 87, 33-44.
- Van Winden S.C.L., Jorritsma R., Müller K.E., Noordhuizen J.P.T.M. (2003 a). Feed intake, milk yield, and metabolic parameters prior to left displaced abomasum in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 86, 1465-1471.
- Van Winden S.C.L., Kuiper R. (2003 b). Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Veterinary Research* 34, 47-56.
- 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, 4238-4253.