

DOI 10.5937/FeMeSPRumNS24010D  
UDC 577.175.72

Article  
Originalni rad

**POVEZANOST GLUKOZE, INSULINA, NEFA I INDEKSA INSULINSKE REZISTENCIJE SA  
METABOLIČKOM ADAPTACIJOM KRAVA U PERIODU PRE I POSLE TELJENJA**

**THE RELATIONSHIP OF GLUCOSE, INSULIN, NEFA AND INDEX OF INSULIN RESISTANCE  
WITH THE METABOLIC ADAPTATION OF COWS IN THE PERIOD BEFORE AND AFTER  
CALVING**

**Maja Došenović Marinković<sup>a</sup>, Biljana Delić Vujanović<sup>a</sup>, Marko Cincović<sup>b</sup>,  
Siniša Grubač<sup>c</sup>, Radojica Đoković<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Academy of applied studies Šabac, Dobropoljska 5, 15000 Šabac, Serbia;

<sup>b</sup>University of Novi Sad, Faculty of Agriculture, Department of veterinary medicine, Novi Sad, Serbia

<sup>c</sup>Scientific veterinary institute Novi Sad, Serbia

<sup>d</sup>Faculty of Agronomy, Čačak, Serbia

\*Correspondence: [maja\\_2511@yahoo.com](mailto:maja_2511@yahoo.com)



M.D.M. <https://orcid.org/0009-0007-8904-0197>, M.C. <https://orcid.org/0000-0002-5683-8983>, S.G. <https://orcid.org/0000-0002-8967-1358>,  
R.Dj. <https://orcid.org/0000-0003-0900-3227>

**SAŽETAK**

Metabolički pokazatelji lošeg energetskeg statusa krava su: snižena koncentracija glukoze i insulina i povišena koncentracija NEFA uz porast insulinske rezistencije. Ovakav metabolički profil karakterističan je za peripartalni period kod krava i nastaju usled smanjenog unosa hrane i povećanog usmeravanja glukoze ka mlečnoj žlezdi i gravidnom uterus. Cilj ovog istraživanja je da se ispituju razlike u insulinskoj rezistenciji kod krava u zasušenju i ranoj laktaciji i ispita veza između pokazatelja insulinske rezistencije i parametara metaboličkog profila u ranoj laktaciji. Dobijena je statistički značajna korelacija između metaboličkih parametara i pokazatelja insulinske rezistencije, a ove veze su najizraženije u postpartalnom periodu. RQUICKI indeks ima vrlo slabu prediktivnu vrednost za metaboličke parametre, dok vrednosti insulina, glukoze i NEFA imaju značajnu prediktivnu vrednost za veliki broj parametara. Vrednosti NEFA i insulina u antepartalnom periodu koreliraju sa pojedinim metaboličkim parametrima, ali je broj statistički značajnih korelacija značajno manji. Pojedinačne vrednosti insulina, glukoze i NEFA imaju mnogo značajniju povezanost sa metaboličkim parametrima u odnosu na RQUICKI indeks insulinske rezistencije koji se izračunava iz navedena tri parametra.

Ključne reči: krave, metabolički status, insulinska rezistencija, glukoza, insulin, NEFA.

**ABSTRACT**

Metabolic indicators of poor energy status of cows are: decreased glucose and insulin concentration and increased NEFA concentration with increased insulin resistance. This metabolic profile is characteristic of the peripartum period in cows and is caused by reduced food intake and increased glucose directing towards the mammary gland and the pregnant uterus. The aim of this research is to examine the differences in insulin resistance in cows in dry and early lactation and examine the relationship between indicators of insulin resistance and metabolic profile parameters in early lactation. A statistically significant correlation was obtained between metabolic parameters and indicators of insulin resistance, and these relationships are most pronounced in the postpartum period. The RQUICKI index has a very weak predictive value for metabolic parameters, while the values of insulin, glucose and NEFA have a significant predictive value for a large number of parameters. The values of NEFA and insulin in the antepartum period correlate with certain metabolic parameters, but the number of statistically significant correlations is significantly lower. The individual values of insulin, glucose and NEFA have a much more significant association with metabolic

parameters compared to the RQUICKI index of insulin resistance, which is calculated from the three parameters.

Key words: cows, metabolic status, insulin resistance, glucose, insulin, NEFA.

## PERIPARTALNE METABOLIČKE ADAPTACIJE

Peripartalni period karakteriše negativan energetska bilans, potrošnja masti u energetske svrhe perifernog tkiva i potrošnja glukoze za potrebe vimena i proizvodnju mleka. Sve ovo uslovljava pad koncentracije glukoze i povećanje koncentracije neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA). Preterana upotreba neesterifikovanih masnih kiselina dovodi do stvaranja ketonskih tela u jetri dok se u krvi povećava koncentracija beta hidroksibutirata (BHB). Ove metaboličke promene omogućavaju da glukoza (energija) bude preusmerena ka plodu i mlečnoj žlezdi. U ovom periodu periferna tkiva povećano koriste masti kao izvor energije. Da bi zadovoljila potrebe za glukozom, jetra troši rezerve glikogena. Kao posledica povećanog metabolisanja masti, stvaraju se i akumuliraju ketonska tela i trigliceridi. U peripartalnom periodu raste koncentracija oksitocina i estradiola i drugih polnih hormona, koji omogućuju ponovnu aktivaciju jajnika. Smanjena osetljivost na insulin i homeoretsko delovanje hormona raste, uz povećanu koncentraciju neesterifikovanih masnih kiselina i ketona dovode do smanjenog apetita kod krava (1). Sve ove metaboličke adaptacije nastaju u cilju podrške laktaciji. Sve hranljive materije se usmeravaju ka mlečnoj žlezdi. Mlečna žlezda koristi glukozu za proizvodnju laktoze, mlečnog šećera, koji je higroskopan, te povećava volumen proizvedenog mleka. Proces stvaranja mlečnih proteina se odvija upotrebom amino-kiselina iz krvi. Masne kiseline utiču na proizvodnju mlečne masti. Negativan energetska bilans kod krava dovodi do povećane koncentracije mlečne masti (zbog povećanog korišćenja masnih metabolita iz krvi) i snižene koncentracije proteina (zbog manjka energije i nedostatka prekursora za proizvodnju dovoljne koncentracije proteina) (2). Optimalno snabdevanje vimena glukozom je neophodno za perzistentnu proizvodnju mleka. Kada bi se glukoza povećano trošila za potrebe perifernog tkiva, kao što je slučaj prilikom toplotnog stresa kod krava, došlo bi do znatnog smanjenja u proizvodnji i kvalitetu mleka (3). Mlečna žlezda ima prioritet prilikom upotrebe

glukoze u organizmu krava, obzirom da je glukoza značajan prekursor laktoze. Mlečna žlezda u peripartalnom periodu povećano troši glukozu, jer poseduje receptore, koji su insulinnezavisni u procesu usvajanja glukoze u ćelije, u odnosu na ostalo periferno tkivo, koje je bogato insulinzavisnim receptorima čija gustina u laktaciji opada (4,5). Upravo je ovo uzrok za nastanak svih adaptacionih procesa, koji su prisutni u peripartalnom periodu. Rađena su istraživanja u kojima restrikcija hrane u periodu zasušenosti, nije pokazala uniformne rezultate. Izvođeni su ogledi u kojima restrikcija pokazuje pozitivan efekat na postpartalni unos hrane, proizvodnju mleka i metaboličku adaptaciju, međutim, u mnogim ogledima su dobijeni suprotni rezultati (6,7). Restrikcija hrane u periodu laktacije dovodi do pada u proizvodnji mleka i povećane lipidne mobilizacije. Nastaje ketogeneza uz pad koncentracije glukoze i promenjena senzitivost na insulin. Stadijum laktacije i mlečnost značajno utiču na adaptacionu sposobnost krava prilikom restrikcije hrane u toku laktacije (8).

Rezistencija na insulin je u humanojoj populaciji okarakterisana metaboličkom acidozom, hiperglikemijom, smanjenom tolerancijom na glukozu, glukozurijom, ketonemijom, ketonurijom, pojačanom diurezom, hipovolemijom, dehidracijom, polidipsijom i depresijom centralnog nervnog sistema (9). Većina ovih poremećaja je uočena i kod preživara u uslovima indukovane ili spontane hepatične lipidoze (masne jetre) (10-12). Zapaženo je da su činioci odgovorni za nastanak insulinske rezistencije kod ljudi, isti ili slični onima, koji se dovode u vezu sa nastankom masne jetre i ketoze kod preživara. Ovi činioci uključuju kasni graviditet, gojaznost, hiperinsulinemiju, ishranu lipidima, hiperlipidemiju, pothranjenost, hormonalnu konstelaciju, genetske faktore i inflamaciju.

Metabolički pokazatelji lošeg energetskog statusa krava su: snižena koncentracija glukoze, povišena koncentracija NEFA i povišena koncentracija BHB. Ovakav metabolički profil karakterističan je za peripartalni period kod krava, pri čemu se kod većeg broja krava ovi parametri nalaze znatno preko referentnih vrednosti (13).

Glukoza, NEFA i BHB su u korelaciji sa negativnim energetske bilansom tokom perioda laktacije. Hipoglikemija kod krava nastaje usled smanjenog unosa hrane i povećanog usmeravanja glukoze ka mlečnoj žlezdi i gravidnom uterusu (14). Vrednost glikemije pokazuje tendenciju akutnog pada u periodu oko partusa. Na početku laktacije potebe za glukozom se povećavaju. Smatra se da hranom krave mogu podmiriti oko 10% svojih potreba za glukozom, pa samim tim glukoneogeneza predstavlja ključni mehanizam održavanja glikemije u organizmu krava (15). Homeoretsku adaptaciju metabolizma glukoze u laktaciji predstavlja porast hepatične glukoneogeneze. U prepartalnom periodu propionat, laktat, alanin i glicerol u velikoj meri imaju uticaj na proizvodnju glukoze u jetri. Propionat vodi poreklo iz reakcija ruminalne fermentacije, laktat iz Korijevog ciklusa, aminokiseline potiču od katabolizma proteina, dok glicerol potiče iz katabolisanog masnog tkiva. U peripartalnom periodu njihovo učešće je sledeće: propionat u neto proizvodnji glukoze učestvuje 50-60%, amino-kiseline učestvuju 20-30%, laktat 15-20%, dok glicerol učestvuje 2-4% (16). Intravenskom aplikacijom propionata kod zdravih krava nastaje višestruki porast koncentracije glukoze (2-2,5 puta) kod zdravih krava u prvom satu nakon intravenske aplikacije. Kod nekih bolesti krava u kojima biva zahvaćena jetra, kao što je to slučaj kod ketoze, dolazi do značajno slabije produkcije glukoze. Upravo ovo, ukazuje na značaj jetre u glukoneogenetskom procesu (17). Upravo iz ovog razloga aplikacija propionata može biti od velike pomoći u optimizaciji metabolizma u peripartalnom periodu (18).

U peripartalnom periodu koncentracija glukoze obrnuto je proporcionalna koncentraciji NEFA i BHB. Neesterifikovane, slobodne masne kiseline su u cirkulaciji prisutne u vidu kompleksa sa albuminima. Predstavljaju alfa-lipoproteinsku frakciju. NEFA se sastoji od 12 slobodnih masnih kiselina. Među slobodnim masnim kiselinama su najzastupljenije palmitinska, stearinska, oleinska i linoleinska (17). Merenjem protoka palmitinske kiseline utvrđeno je da krave u peripartalnom periodu mogu da mobilizuju i do 2,9 kg masti (19). Obezbeđivanje masnih kiselina kao izvora energije predstavlja najznačajniji homeoretski mehanizam u ranoj laktaciji. NEFA u krvi uglavnom vode poreklo iz lipidne mobilizacije koja nastaje u procesu katabolizma masnog tkiva, koja se javlja usled endokrinih izmena i smanjenog unosa hrane.

Smanjen unos hrane sam po sebi nije dovoljan da pokrene postupak lipidne mobilizacije (20). Neesterifikovane masne kiseline mogu da se metabolišu u svim tkivima, što je težište na jetri koja je centralni organ metabolizma. Metabolički procesi u kojima učestvuje NEFA su: a) potpuna oksidacija masnih kiselina do vode i ugljenik-4-oksida, b) delimična oksidacija do acetil koenzima A i sinteza ketonskih tela (BHB), c) formiranje triglicerida iz NEFA u procesu resinteze i njihov transport iz jetre putem VLDL lipoproteina, d) resinteza triglicerida u jetri, njihova akumulacija i masna degeneracija jetre. NEFA i BHB su slabo varijabilni i shodno tome pokazuju veliki dijagnostički značaj u proceni metaboličkog i zdravstvenog statusa krava. Koncentracija glukoze je srednje varijabilna vrednost, te shodno tome ima srednju vrednost u dijagnostici. Koncentracija NEFA preko 0.4 mmol/l odnosno 0.8 mmol/l u prvoj nedelji nakon partusa i koncentracija BHB veća od 1,2 mmol/l u prvoj i/ili drugoj nedelji nakon partusa češće je prisutna kod krava kod kojih su prisutne peripartalne bolesti. Koncentracija glukoze se nije pokazala kao statistički značajan pokazatelj zdravlja i produktivnosti krava obzirom na njenu srednju varijabilnost. Njena orijentaciona vrednost ispod 2.3 mmol/l može da ukaže na nastanak različitih oboljenja (21-24). Adaptacioni kapacitet krava je u korelaciji sa glikemijom i koncentracijom NEFA u ranoj laktaciji. U slučaju da je koncentracija glukoze niska, intenziviraće se hipotalamo-hipofizni odgovor. Visoka koncentracija NEFA usloviće umanjen odgovor nadbubrega na ACTH. Sve navedene činjenice upućuju na zaključak da ovi metaboliti imaju uticaj na adaptacionu sposobnost krava u peripartalnom periodu (25).

#### **POVEZANOST METABOLIČKIH PARAMETARA I FAKTORA INSULINSKE REZISTENCIJE**

Cilj ovog istraživanja je da se ispituju razlike u insulinskoj rezistenciji kod krava u zasušenju i ranoj laktaciji i ispita veza između pokazatelja insulinske rezistencije i parametara metaboličkog profila u ranoj laktaciji. Postavljene su sledeće hipoteze: -postoji značajna veza između koncentracije insulina, glukoze, NEFA i RQUICKI indeksa insulinske rezistencije kod krava u zasušenju i ranoj laktaciji; -postoji značajna veza između pokazatelja insulinske rezistencije i

metaboličkog statusa krava u ranoj laktaciji; - ispitivanje mogućnosti da se rano tokom zasušenja prepoznaju krave koje mogu ući u veliku insulinsku rezistenciju u periodu rane laktacije, pa se na njih mora obratiti pažnja i uvesti posebne mere ishrane.

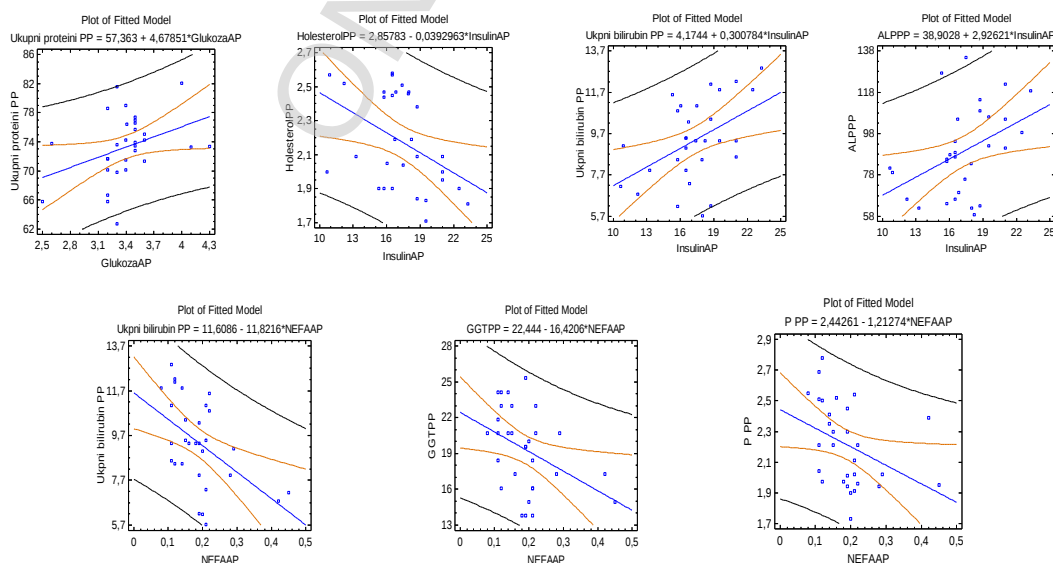
Ogled je izvršen na 30 krava Holštajn-frizijske rase u drugoj i trećoj laktaciji, bez znakova poremećaja zdravlja, uz proizvodnju mleka  $7500 \pm 950$  litara. Krave su gajene u slobodnom sistemu, na dubokoj prostirci, ali su u tranzicionom periodu bile u porodilištu, gde je postojao vezani sistem. Krave su hranjene miksovanim obrokom (TMR, total mixed ration) kojim se zadovoljavaju kompletne potrebe krava. U početku je u ogled bilo uključeno 40 krava, ali je 10 krava isključeno usled različitih peripartalnih problema (težak porođaj, inapetencija, ketoza, dugotrajno ležanje posle partusa, problem sa započinjanjem laktacije).

Krv je uzimana venepunkcijom v.coccigea kod krava u periodu pre jutarnjeg hranjenja, da bi se izbegao prandijalni efekat na vrednost metabolita. Krv je uzeta 4-6 nedelja pre teljenja (zasušenje) i 1-2 nedelje posle teljenja (rana laktacija). U uzorcima dobijenim tokom zasušenja određena je koncentracija glukoze, insulina, NEFA i izračunata je vrednost RQUICKI indeksa. U uzorcima krvi uzetim posle teljenja određena je vrednost parametara kao u zasušenju uz određivanje

metaboličkog profila. Korišćene su fotometrijske reakcije i fotometar proizvođača Rayto (RT1904c).

Dobijena je statistički značajna korelacija između metaboličkih parametara i pokazatelja insulinske rezistencije u PP periodu. Metabolička adaptacija krava povezana je i sa intenzitetom promena vrednosti (delta vrednosti) pokazatelja insulinske rezistencije. Međutim, nisu utvrđene značajne korelacije između metaboličkog profila PP i pokazatelja insulinske rezistencije AP. Korelacija između parametara i njihova statistička značajnost prikazane su u tabeli. Regresione analize (dijagram regresione linije i regresiona jednačina) za sve statistički značajne korelacije prikazane su u grafikonima. Uopšteno govoreći zaključujemo da PP vrednosti pokazatelja insulinske rezistencije i promena u njihovoj vrednosti (AP-PP) značajno utiču na vrednost metaboličkih parametara. RQUICKI indeks ima vrlo slabu prediktivnu vrednost za metaboličke parametre, dok vrednosti insulina, glukoze i NEFA imaju značajnu prediktivnu vrednost za veliki broj parametara. Pojedinačne vrednosti insulina, glukoze i NEFA imaju mnogo značajniju povezanost sa metaboličkim parametrima u odnosu na RQUICKI indeks insulinske rezistencije koji se izračunava iz navedena tri parametra.

**Grafikon 1.** Regresiona analiza povezanost pokazatelja insulinske rezistencije AP i metaboličkih parametara PP

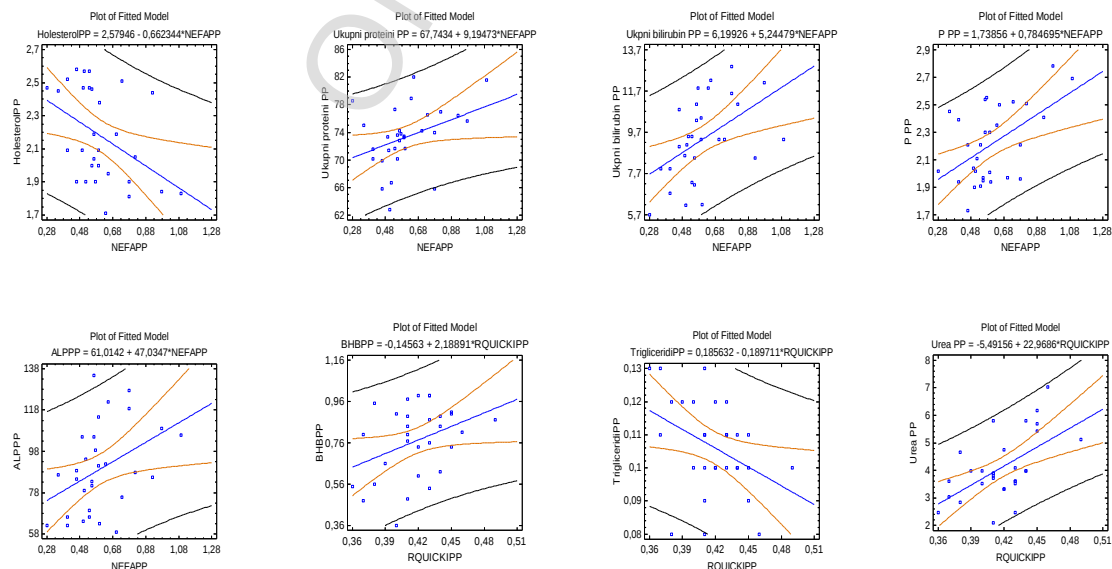


**Tabela 1.** Korelacija između vrednosti faktora insulinske rezistencije AP i PP i parametara metaboličkog profila PP

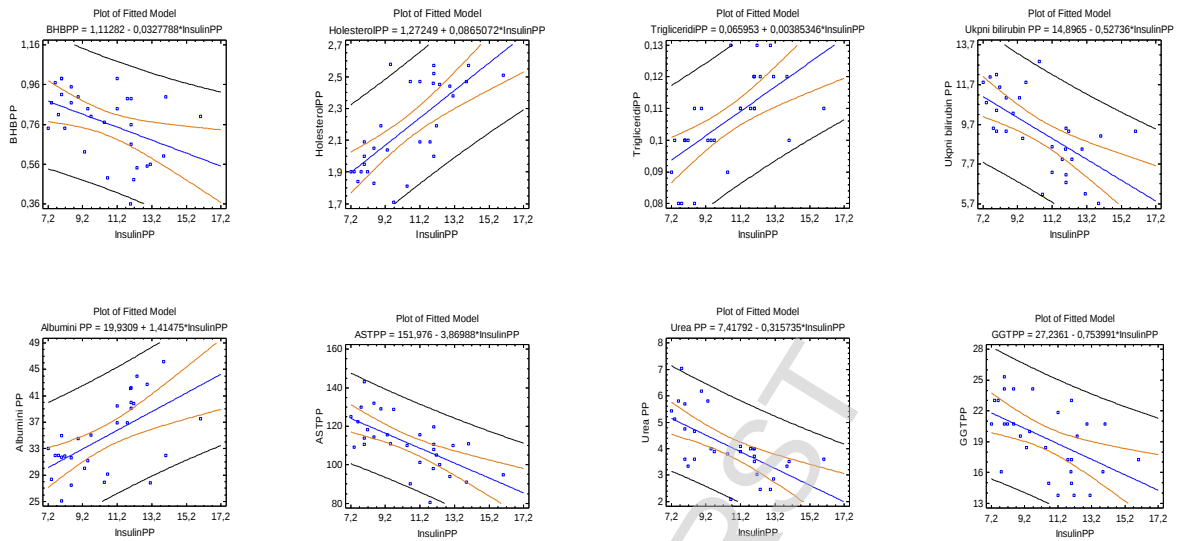
|                | Glukoza<br>AP       | Insulin<br>AP | NEFA<br>AP | RQUICKI<br>AP | Glukoza<br>PP        | Insulin<br>PP | NEFA<br>PP | RQUICKI<br>PP |
|----------------|---------------------|---------------|------------|---------------|----------------------|---------------|------------|---------------|
| BHBPP          | 0,2312 <sup>a</sup> | 0,0545        | 0,0507     | -0,0409       | -0,6528 <sup>a</sup> | -0,4403       | 0,1841     | 0,3692        |
|                | 0,2190 <sup>b</sup> | 0,7747        | 0,7903     | 0,8301        | 0,0001 <sup>b*</sup> | 0,0149*       | 0,3301     | 0,0446*       |
| TrigliceridiPP | 0,2379              | -0,2828       | 0,1593     | -0,0722       | 0,6612               | 0,6412        | -0,3379    | -0,3965       |
|                | 0,2055              | 0,1299        | 0,4005     | 0,7046        | 0,0001*              | 0,0001*       | 0,0678     | 0,0301*       |
| HolesterolPP   | 0,0586              | -0,4225       | 0,2495     | -0,0857       | 0,6225               | 0,7183        | -0,4293    | -0,3355       |
|                | 0,7582              | 0,0200*       | 0,1836     | 0,6526        | 0,0002*              | 0,0000*       | 0,0179*    | 0,0699        |
| Uk.bil. PP     | -0,1325             | 0,4650        | -0,5073    | 0,3422        | -0,6402              | -0,6296       | 0,4888     | 0,2372        |
|                | 0,4853              | 0,0096*       | 0,0042*    | 0,0642        | 0,0001*              | 0,0002*       | 0,0061*    | 0,2070        |
| ASTPP          | -0,0084             | 0,2603        | -0,2570    | 0,1258        | -0,5475              | -0,6428       | 0,2572     | 0,3597        |
|                | 0,9649              | 0,1648        | 0,1703     | 0,5078        | 0,0017*              | 0,0001*       | 0,1701     | 0,0509        |
| ALPPP          | 0,0748              | 0,4181        | -0,3586    | 0,2065        | -0,6286              | -0,6288       | 0,4051     | 0,3025        |
|                | 0,6946              | 0,0215*       | 0,0517     | 0,2735        | 0,0002*              | 0,0002*       | 0,0264*    | 0,1042        |
| GGTPP          | 0,2463              | 0,3227        | -0,4020    | 0,2580        | -0,3678              | -0,5136       | 0,3361     | 0,1964        |
|                | 0,1895              | 0,0820        | 0,0277*    | 0,1686        | 0,0456*              | 0,0037*       | 0,0693     | 0,2984        |
| Uk.prot. PP    | 0,3676              | 0,3057        | -0,2975    | 0,0849        | 0,1572               | -0,0917       | 0,3744     | -0,2720       |
|                | 0,0456              | 0,1004        | 0,1104     | 0,6555        | 0,4069               | 0,6297        | 0,0415*    | 0,1459        |
| Albumini PP    | 0,0526              | -0,3188       | 0,2689     | -0,1374       | 0,4872               | 0,5913        | -0,3457    | -0,2460       |
|                | 0,7825              | 0,0860        | 0,1507     | 0,4691        | 0,0063*              | 0,0006*       | 0,0613     | 0,1900        |
| Urea PP        | -0,1292             | 0,2144        | -0,1645    | -0,0224       | -0,6483              | -0,6288       | 0,0808     | 0,5744        |
|                | 0,4963              | 0,2552        | 0,3851     | 0,9065        | 0,0001*              | 0,0002*       | 0,6714     | 0,0009*       |
| CaPP           | -0,0335             | 0,0182        | -0,1254    | 0,0952        | -0,0331              | 0,0180        | -0,1252    | 0,0952        |
|                | 0,8606              | 0,9239        | 0,5092     | 0,6170        | 0,8606               | 0,9239        | 0,5092     | 0,6170        |
| P PP           | -0,0400             | 0,2803        | -0,3713    | 0,3013        | -0,3157              | -0,2713       | 0,5217     | -0,0293       |
|                | 0,8337              | 0,1335        | 0,0434*    | 0,1056        | 0,0893               | 0,1471        | 0,0031*    | 0,8778        |

a-koefficient korelacije, b-statistička značajnost, \*- statistički značajna korelacija

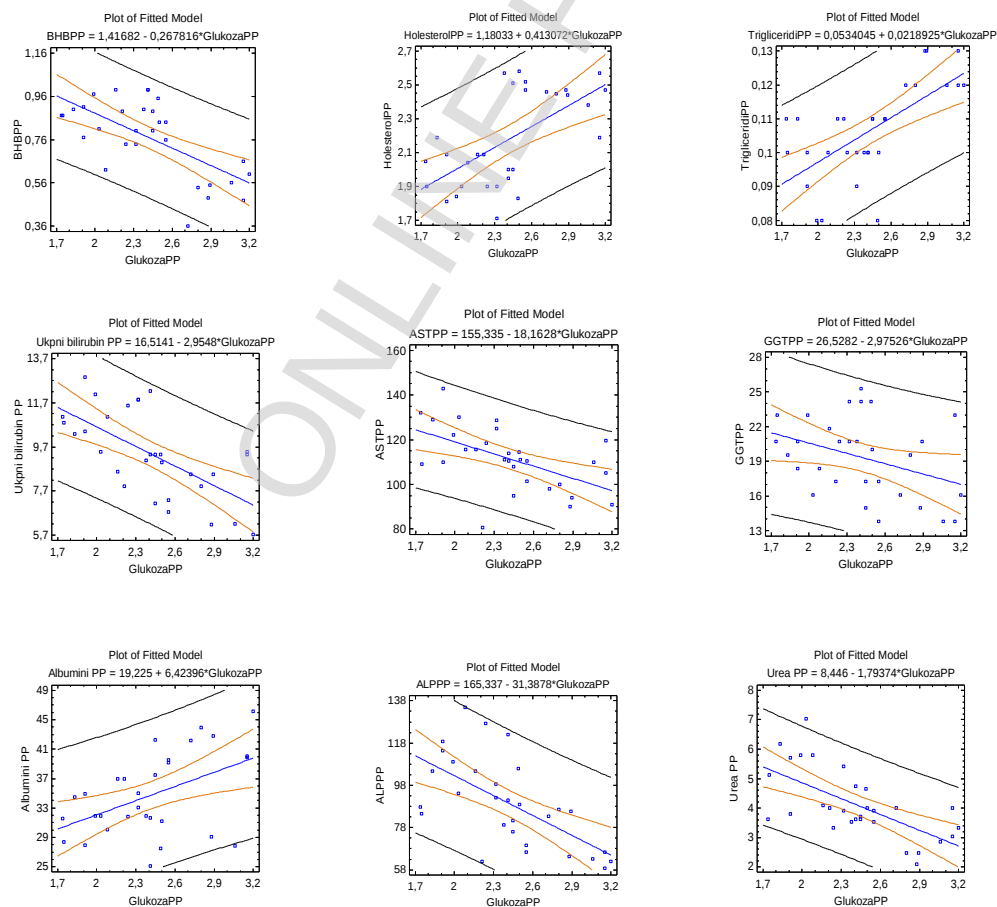
**Grafikon 2.** Regresione linije NEFA i RQUICKI PP parametara na metaboličke parametre



**Grafikon 3.** Regresione linije glukoze PP parametara na metaboličke parametre



**Grafikon 4.** Regresione linije glukoze PP parametara na metaboličke parametre



Sve promene koje su prisutne u metaboličkoj adaptaciji krava nastaju kao posledica njihove genetske predispozicije, telesne kondicije, ishrane i sastava hraniva u obroku. U periodu oko teljenja, veliku važnost ima stanje uhranjenosti krava odnosno telesna kondicija. Stanje uhranjenosti u značajnoj meri deluje uzajamno sa stepenom osetljivosti tkiva na insulin i/ili sposobnost krava da se adaptiraju na buduću laktaciju. Poremećaji energetskog metabolizma krava su najčešće posledica neadekvatne pripremljenosti životinja u periodu zasušenja na ono što sledi, a to je porast u proizvodnji mleka uslovljen početkom laktacije. Ovo se prevashodno odnosi na pozitivan bilans energije i preteranu gojaznost krava u prepartnom periodu. Gojaznost se veoma često dovodi u vezu sa sposobnošću krava da se adaptiraju na povećane energetske potrebe na početku laktacije obzirom da se kod ugojenih krava smanjuje osetljivost tkiva na insulin (26). Gojazne krave imaju smanjen apetit u periodu oko teljenja (27). U takvim uslovima negativnog energetskog bilansa nedostatak energije se nadoknađuje iz sopstvenih rezervi, prevashodno lipomobilizacijom. Smanjenje apetita se dalje produbljuje, obzirom da sa porastom lipomobilizacije raste i koncentracija NEFA. Nekontrolisana mobilizacija masnih kiselina iz telesnih depoa može postati samoodrživ proces kada NEFA počne uticati na sekreciju insulina u beta ćelijama pankreasa i na insulinsku senzitivnost. Njihova oksidacija deluje na centar za glad. Centar za glad dobija signal da je jetra dobro snabdevena energijom iako se organizam nalazi u stanju negativnog energetskog bilansa, koji pokušava kompenzovati mobilizacijom telesnih rezervi (28). Obzirom da se maksimalno konzumiranje hrane uspostavlja tek nakon 10 do 15 dana od teljenja, period rane laktacije upravo karakteriše negativan bilans energije i posledično slabljenje kondicije i smanjenje masnog tkiva. Dakle, smanjena ili suprimirana funkcija beta ćelija pankreasa je jedan od uzroka koji može izazvati razistenciju. Promene na nivou receptora takođe mogu biti uzrok smanjenja inulinskog odgovora ali i promene na postreceptorskom nivou, kad nastaju greške u transdukciji insulinskog signala i/ili translokaciji GLUT molekula na membranama ciljnih ćelija (29). Insulin je pozitivan regulator procesa transkripcije i translokacije GLUT 4 molekula u insulin zavisnim tkivima. Razlika u nivou ekspresije GLUT 4 molekula na membranama mišićnih ćelija različitih jedinki nastaje upravo kao posledica razlike u

vrednosti insulina u krvi. Kod gojaznih krava se zapaža znatno veća koncentracija glukoze u krvi, što ukazuje na poremećaje na nivou translokacije GLUT 4 molekula na membranama mišićnih ćelija kod ovih jedinki. Ovakav nalaz se može zapaziti i kod ljudi obolelih od dijabetesa tip 2 (30). On je primarni razlog smanjene senzitivnosti tkiva na insulin. Smanjena efikasnost insulina u procesu stimulisanja iskorišćavanja glukoze od strane perifernih tkiva se tumači time da se kod krava koje su u periodu zasušenja hranjene većom količinom krmnih smeša i / ili ugojenih krava poremećaji metabolizma glukoze posledica dugotrajne hiperinsulinemije koja u toku perioda zasušenja mehanizmom negativne povratne sprege reguliše ekspresiju protein insulinskih receptora. Više masne kiseline i inflamatorni citokini (TNF alfa i IL-6) su na početku laktacije kod gojaznih krava prisutni u većim koncentracijama u krvi i mogu uticati na prenošenje insulinskog signala, samim tim i na regulaciju metaboličkih procesa u ćelijama (31,32). Masno tkivo infiltrirano makrofagima je znatno aktivnije u proizvodnji TNF-alfa i drugih proinflamatornih citokina. Citokini blokiraju insulinske signalne puteve u hepatocitima. Kod gojaznih jedinki se proces lipomobilizacije odvija intenzivnije u odnosu na stvarne energetske potrebe u uslovima NEB. Ovakav slučaj je i kod ljudi obolelih od dijabetesa tip 2 (33). U uslovima insulinske rezistencije, smanjena je mogućnost korišćenja nepotrebno mobilisanih većih količina masnih kiselina u telesnim tkivima, prvenstveno mišićnom. Zato se suvišne masne kiseline usmeravaju ka jetri koja je odgovorna za regulaciju energetskog metabolizma i prometa masnih kiselina. Ovo ima za posledicu smanjeno iskorišćavanje energije i pojačavanje NEB (34). Ovo je razlog veće mogućnosti za nastanak masne infiltracije jetre kod gojaznih krava. Promene vrednosti glukoze posle teljenja u vidu njenog pada, je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom glukoze pre teljenja. Ovo nam ukazuje da će kod krava sa višom glikemijom u periodu pre teljenja, biti intenzivniji pad posle teljenja. Obzirom da ketonska tela predstavljaju alternativni izvor energije za organe, njihov blagi porast u krvi predstavlja normalan mehanizam adaptacije na NEB u ranoj laktaciji (35). BHBA predstavlja dominantnu formu ketonskih tela, i njegova koncentracija u krvi predstavlja indeks oksidacije masnih kiselina (36). Kao posledica smanjenja energije a prisustva veće koncentracije proteina u obroku, dolazi do povećanja

koncentracije uree. Usled energetskog deficita dolazi i do povećane mobilizacije masnih kiselina koje dospevaju u jetru i uzrokuju njeno metaboličko opterećenje praćeno porastom koncentracije ukupnog bilirubina. Hipoglikemija, hipoalbuminemija i hipoholesterolemija ukazuju na smanjenu sintetsku sposobnost jetre, dok znatno povećanje koncentracije ukupnog bilirubina i aktivnost AST u serumu ukazuje na oštećenje jetre i narušen morfološki integritet hepatocita (37). Ove promene se javljaju kao posledica akumulacije lipida u hepatocitima koja je proizvod povećane upotrebe masti u energetske svrhe usled neadekvatne ishrane i negativnog energetskog bilansa. Jetra je glavni organ koji učestvuje u adaptaciji metabolizma pa izmenjene vrednosti ovih parametara upravo upućuju na metaboličko opterećenje krava. Usled promena u metabolizmu kao posledica smanjenog unosa proteina putem hrane i pojačanog katabolizma proteina, dolazi do smanjenja ukupnih proteina u serumu sveže otejenih krava. Albumini se tokom puerperijuma prevashodno koriste za sintetske procese, te je njihova koncentracija u krvi u tom periodu smanjena (38). Koncentracija albumina u krvi često prati koncentraciju proteina (39). U ranoj laktaciji se povećava unošenje proteina putem hrane, što posledično utiče na porast koncentracije albumina. Porast albumina nije odmah značajan nakon porasta

proteinemije kod krava, obzirom da je za sintezu proteina potrebno izvesno vreme. Zato se smatra da urea predstavlja trenutni pokazatelj unosa proteina hranom a albumini su pokazatelj ne trenutnog, nego dugoročnog proteinskog statusa krava. U periodu posle teljenja se kao posledica povećanja koncentracije parathormona i povećane osetljivosti kostiju na njegovo dejstvo odvija povećana mobilizacija Ca iz kostiju pri čemu on biva transportovan u mleko. U istraživanju je dobijena očekivano niža vrednost koncentracije Ca koja je upravo uslovljena smanjenim unosom hranljivih materija na početku laktacije i smanjenom resorpcijom Ca u crevima, kao i izlučivanjem putem mleka. Dakle, koncentracija Ca u krvi opada sa otpočinjanjem laktacije, što su utvrdili i drugi istraživači (40). Pad koncentracije triglicerida i porast koncentracije NEFA u krvi su znak intenzivnog metabolizma masnih kiselina koji dovodi do posledičnog zamašćenja jetre. Ukoliko je nakupljanje triglicerida intenzivno, oni ometaju i potpuno blokiraju rad hepatocita. Dakle, upravo je energetski bilans taj koji je ključ adaptacije metabolizma u peripartalnom periodu. S toga ishranu u ovom periodu treba prilagoditi energetskim potrebama jedinki sa hranivima, koja omogućavaju lako usvajanje energije i sprečiti njen pad nakon partusa da bi metabolizam bio izbalansiran.

## ACKNOWLEDGEMENT

This paper was created as a result of research within the "Agreement on the transfer of funds for the financing of scientific research work of teaching staff at accredited Higher Education Institutions in 2024, contract registration number: 451-03-65/2024-03/ 200117".

## LITERATURA

1. Ingvarstsen K.L., Andersen H.R. Integration of Metabolism and Intake Regulation: A Review Focusing on Periparturient Animals. *J.Dairy Sci.* 2000, 83: 1573-1597.
2. Šamanc H., Kirovski D., Dimitrijević B., Vujanac I., Damjanović Z., Polovina M. Procena energetskog statusa krava u laktaciji određivanjem koncentracije organskih sastojaka mleka. *Veterinarski glasnik* 2006, 60(5-6): 283-297.
3. Belić B., Cincović M.R., Popović-Vranješ Anka, Pejanović R., Krajinović M. Metaboličke promjene i iskorištavanje metabolita u proizvodnji mlijeka kod krava u toplinskom stresu. *Mljekarstvo* 2011, 61(4): 309-318.
4. Komatsu T., Itoh F., Mikawa S., Hodate K. Changes in gene expression of glucose transporters in lactating and nonlactating cows. *J. Anim. Sci.* 2005, 83: 557-564.
5. Cant J.P., Trout D.R., Qiao F., Purdie N.G. Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of arterial glucose. *J. Dairy Sci.* 2002, 85, 494-503.
6. Mashek DG, Grummer RR. The ups and downs of feed intake in prefresh cows. *Proc Four-State Nutr Conf LaCrosse, WI. Midwest Plan Service publication MWPS- 4SD16.* pp. 153-158, 2003.
7. Dann H.M., Morin D.E., Bollero G.A., Murphy M.R., Drackley J.K. Prepartum Intake, Postpartum Induction of Ketosis, and Periparturient Disorders Affect the Metabolic Status of Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 2005, 88:3249-3264.

8. Bjerre-Harpøth V., Friggens N.C., Thorup V.M., Larsen T., Damgaard B.M., Ingvarsen K.L., Moyes K.M. Metabolic and production profiles of dairy cows in response to decreased nutrient density to increase physiological imbalance at different stages of lactation. *J.Dairy Sci* 2012, 95(5): 2362-2380.
9. McCance K.L., Huether S.E. Alterations of hormonal regulations. *Pathophysiology* 2nd edn., Mosby, St Louis, pp. 674–692, 1994.
10. DeBoer G., Trenkle A., Young J.W. Glucagon, insulin, growth hormone and some blood metabolites during energy restriction ketonemia of lactating cows. *J Dairy Sci* 1985, 68:326–337.
11. Veenhuizen J.J., Drackley J.K., Richard M.J., Sanderson T.P., Miller L.D., Young W.J. Metabolic changes in blood and liver during development and early treatment of experimental fatty liver and ketosis in cows. *J Dairy Sci* 1991, 74:4238–4253.
12. Drackley J.K. Biology of dairy cows during the transition period: the final Frontier. *J Dairy Sci* 1999, 82:2259–2273.
13. Cincović M.R., Belić B., Vidović B., Krčmar L.J. Reference values and frequency distribution of metabolic parameters in cows during lactation and in pregnancy. *Contemporary agriculture* 2011, 60(1-2): 175-182.
14. Bell A., Bauman D. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 1997, 2(3): 265-278.
15. Đoković R.D. Endokrini status mlečnih krava u peripartalnom periodu. *Agronomski fakultet, Čačak*, 2010.
16. Reynolds C.K., Aikman P.C., Lupoli B., Humphries D.J., Beever D.E. Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *J. Dairy Sci.* 2003, 86:1201–1217.
17. Đoković R., Šamanc H., Nikolić Z., Bošković-Bogosavljević S. Changes in blood values of glucose, insulin and inorganic phosphorus in healthy and ketotic cows after intravenous infusion of propionate solution. *Acta Veterinaria Brno* 2007, 76:533-539.
18. Overton T.R., Waldron M.R. Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health. *J Dairy Sci* 2004, 87:(E.Suppl.):E105–E119.
19. Husveth F., Karsai F., Gaal T. Peripartal fluctuations of plasma and hepatic lipid components in dairy cows. *Acta Vet Acad Sci Hung* 1982, 30(1-3): 97-112.
20. Friggens N.C. Body lipid reserves and the reproductive cycle: towards a better understanding. *Livest. Prod. Sci.* 2003, 83: 219-236.
21. Roberts T., Chapinal N., LeBlanc S.J., Kelton D.F., Dubuc J., Duffield T.F. Metabolic parameters in transition cows as indicators for early-lactation culling risk. *J. Dairy Sci.* 2012, 95(6): 3057-3063.
22. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. Associations of elevated nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations with early lactation reproductive performance and milk production in transition dairy cattle in the northeastern United States. *J. Dairy Sci.* 2010, 93(4): 1596-1603.
23. Ospina P.A., Nydam D.V., Stokol T., Overton T.R. Evaluation of nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the northeastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *J. Dairy Sci.* 2010, 93(20): 546-554.
24. Nowroozi Asl A., Nazifi S., Rowshan Ghasrodashti A., Olyaei A. Prevalence of subclinical ketosis in dairy cattle in the Southwestern Iran and detection of cutoff point for NEFA and glucose concentrations for diagnosis of subclinical ketosis. *Prev.Vet. Med.* 2011, 100(1): 38-43.
25. Beerda B., Kornalijnslijper J.E., van der Werf J.T.N., Noordhuizen-Stassen E.N., Hopster H. Effects of Milk Production Capacity and Metabolic Status on HPA Function in Early Postpartum Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 2004, 87: 2094–2102.
26. Rukkwamsuk T., Wensing T., Geelen M.J. Effect of overfeeding during the dry period on regulation of adipose tissue metabolism in dairy cows during the periparturient period. *J Dairy Sci* 1998, 81:2904–2914.
27. Ingvarsen K.L., Andersen J.B. Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *J Dairy Sci* 2000, 83: 1573–1597.
28. Emery R.S., Liesman J.S., Herdt T.H. Metabolism of long chain fatty acids by ruminant liver. *J Nutr* 1992, 122: 832-837.
29. Vernon R.G., Clegg R.A., Flint D.J. Metabolism of sheep adipose tissue during pregnancy and lactation. *Adaptation and regulation. Biochem. J.* 1981, 200, 307-314.
30. Zierath J.R., Krook A., Wallberg-Henriksson H. Insulin action in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Mol Cell Biochem* 1998, 182:153-160.
31. Oikawa S., Oetzel G.R. Decreased insulin response in dairy cows following a four day fast to induce hepatic lipodosis. *J Dairy Sci* 2006, 89:2999-3005.
32. Pires J.A.A., Souza H., Grummer R.R. Induction of hiperlipidemia by intravenous infusion of tallow emulsion causes insulin resistance in Holstein cows. *J Dairy Sci* 2007, 90:2735-2744.

33. Jin H.B., Gu Z.Y., Yu C.H., Li Y.M. Association of nonalcoholic fatty liver disease with type -2 diabetes: clinical features and independent risk factors in diabetic fatty liver patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005, 4:389-392.
34. Blaak E.E. Fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Proc Nutr Soc* 2003, 62: 753-760.
35. McArt J.A.A, Nydam D.V, Oetzel G.R. Dry and parturient predictors of early lactation of hyperketonemia in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 2012c, 96:198-209.
36. Puppel K., Kuczyńska B. Metabolic profiles of cow's blood; a review. *Journal of Science of Food and Agriculture* 2016, doi: 10.1002/jsfa.7779.
37. Kalaitzakis E., Roubies N., Panousis N., Pourliotis K., Kaldrymidou E., Karatzias H. Evaluation of ornitin carbamoyl transferase and other serum and liver-derive analytes in diagnosis of fatty liver and postsurgical outcome of left –displaced abomasums in dairy cows, *J.Am Vet Med Assoc.* 2006, 229, 1463-71.
38. Lofthammer K.H. Posledice neizbalansiranog obroka na zdravlje I reprodukciju krava (Einflüsse und Folgen unausgeglichener Fütterung auf Gesundheit und Fruchtbarkeit des Milchrindes). *Zbornik predavanja XX seminara za inovacije znanja veterinara*, 71-120 Beograd, 1991.
39. Kaneko J.J., Harvey J.W., Bruss M.: *Clinical biochemistry of domestic animals*. Ed.6th, Academic Press, 2008.
40. Goff J.P., Horst R.L. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci* 1997, 80, 1260-1268.

ONLINE FIRST