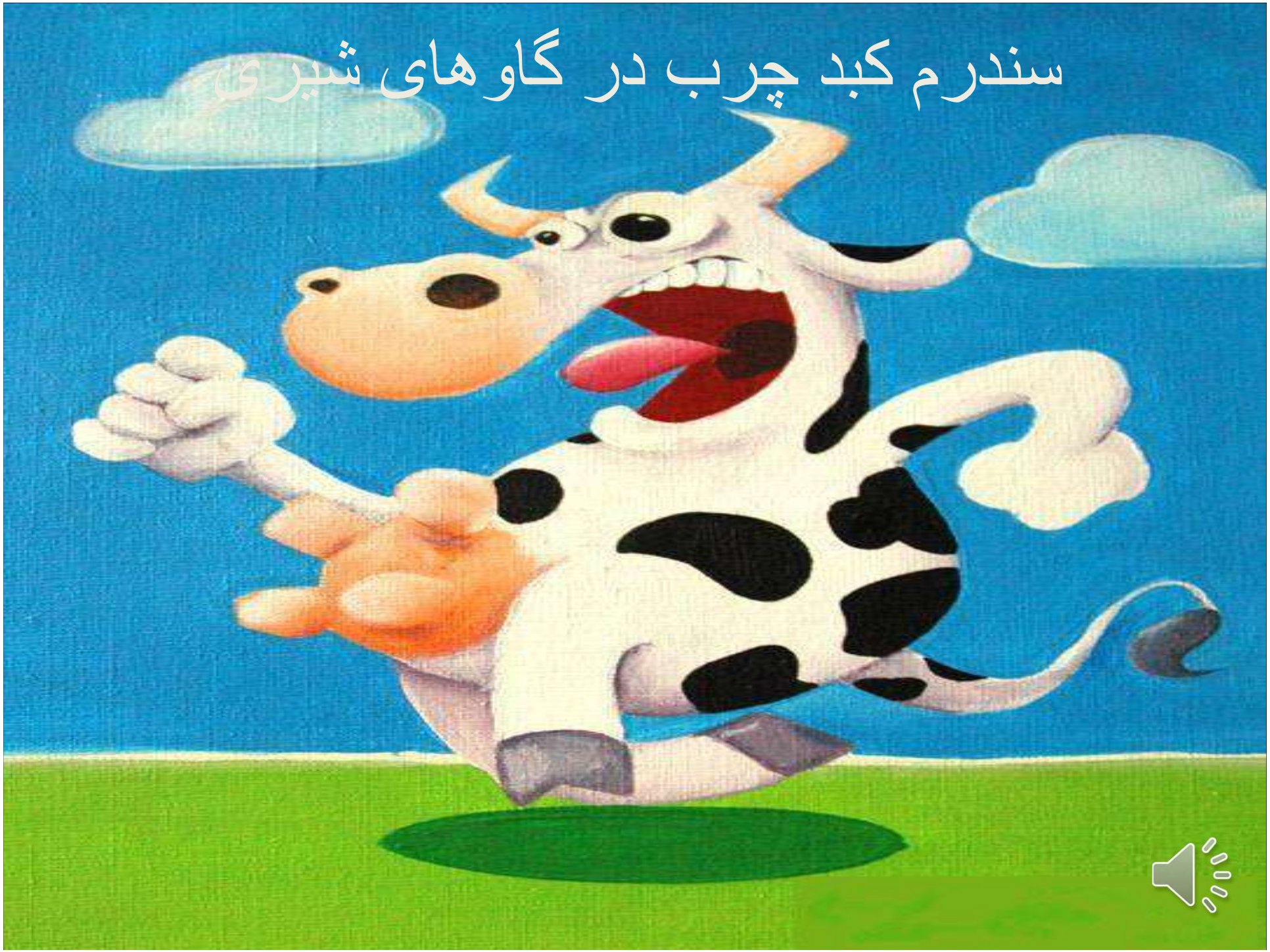
سندرم کبد چرب در گاوهای شیری



- ✓یک اختلال متابولیکی مهم گاوهای شیرده در اوایل دوره شیردهی است که همراه با تجمع چربی در کبد وکاهش
- ✓عملکرد کبد
- ✓وضعیت سلامتی وبازده تولید مثل می باشد
- ✓ در موارد شدید مرگ را به دنبال دارد.

- ✓کبد چرب هنگامی توسعه می یابد که نیاز بدن به انرژی بالا باشد(تولید شیر زیاد پس از زایش).
- ✓در بسیاری موارد،مصرف غذا و تولید شیر کاهش می یابد.
- ✓ بیماری با بسیج غلظتهای پلاسمائی بالای NEFAاز بافت چربی همراه است.
- ✓اسیدهای چرب اضافی،به صورت TAGدر کبد ذخیره شده و باعث کاهش عملکرد کبد می شوند.

کبد چرب

- کبد چرب یا تجمع چربی در کبد
- عدم توازن در ساخت و تراوش TG و خروج LP کبدی
- انسان
- پرندگان وحشی (غاز و اردک
- مرغان تخم گذار
- گاوهای شیرده

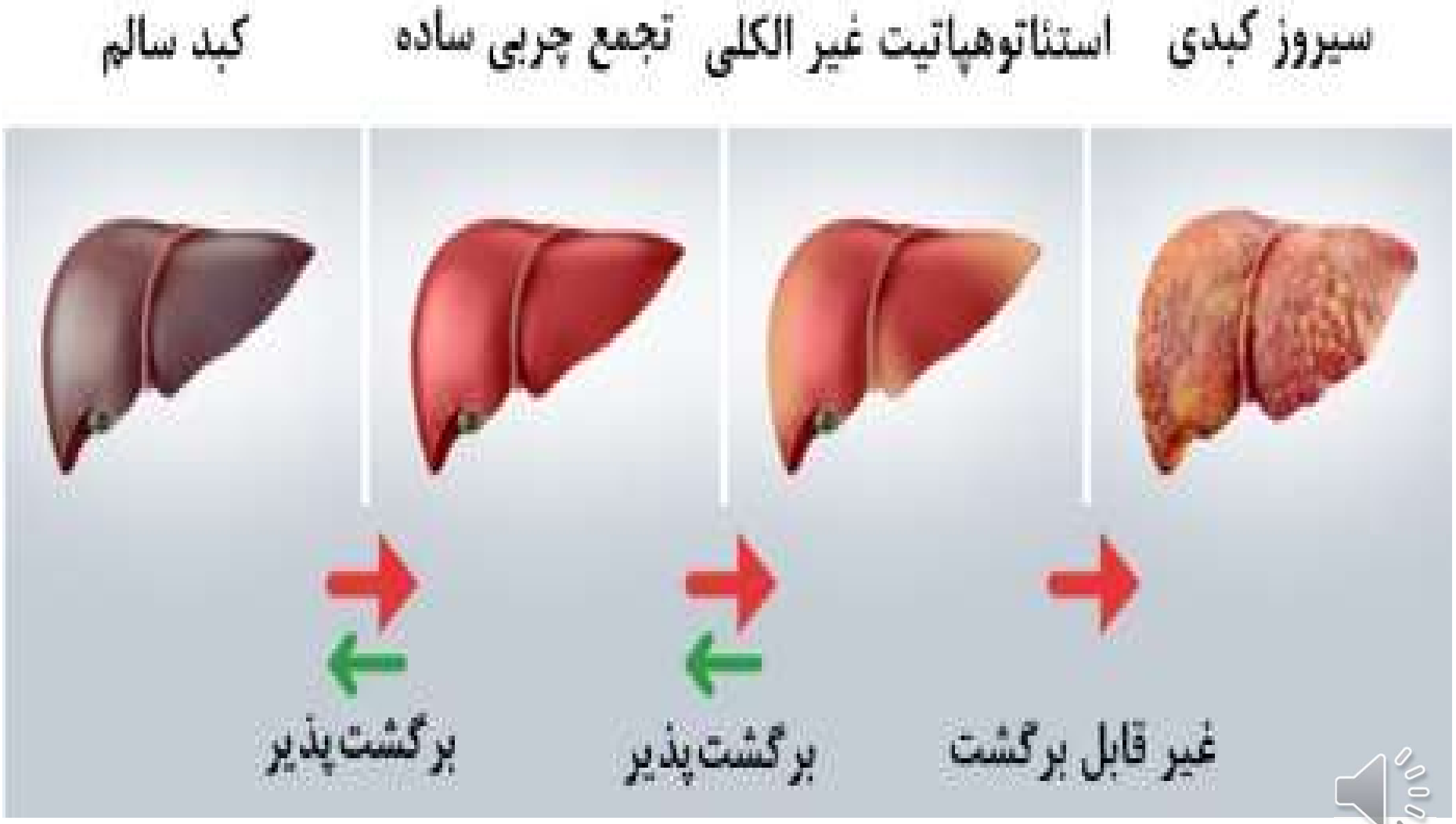
کبد چرب در انسان غیر الکلی (NASH) الکلی (ASH)

Non Alcoholic Steatohepatitis

- چاقی و پرخوری
- مقاومت به انسولین
- غذاهای چرب و فست فودها و کم تحرکی
- ناهنجاری در متابولیسم چربی و لیپوپروتئین ها
- استرس درونی و نهفته

- **نشانه ها**
- زردی چشم و خستگی زودمدت بدون درد
- سونوگرافی و آنزیم های کبدی (درجه های مختلف

درمان: جیره مناسب و تحرک، پیوند کبد


سیروز کبدی
استئاتوهپاتیت غیر الکلی
تجمع چربی ساده
کبد سالم
غیر قابل برگشت
برگشت پذیر
برگشت پذیر

کبد چرب غاز

- ✓ استفاده از غازهای با سن 9 تا 25 هفته
- ✓ طول دوره 14 تا 21 روز
- ✓ وزن کبد از حدود 80 گرم به وزن نهایی 600 تا 1000
- ✓ غذای اصلی در تغذیه اجباری ذرت
- ✓ روزی 5 تا 6 دفعه تغذیه اجباری
- ✓ عدم فعالیت غازها در دوره تغذیه
- ✓ استفاده از نژادهای ساکت

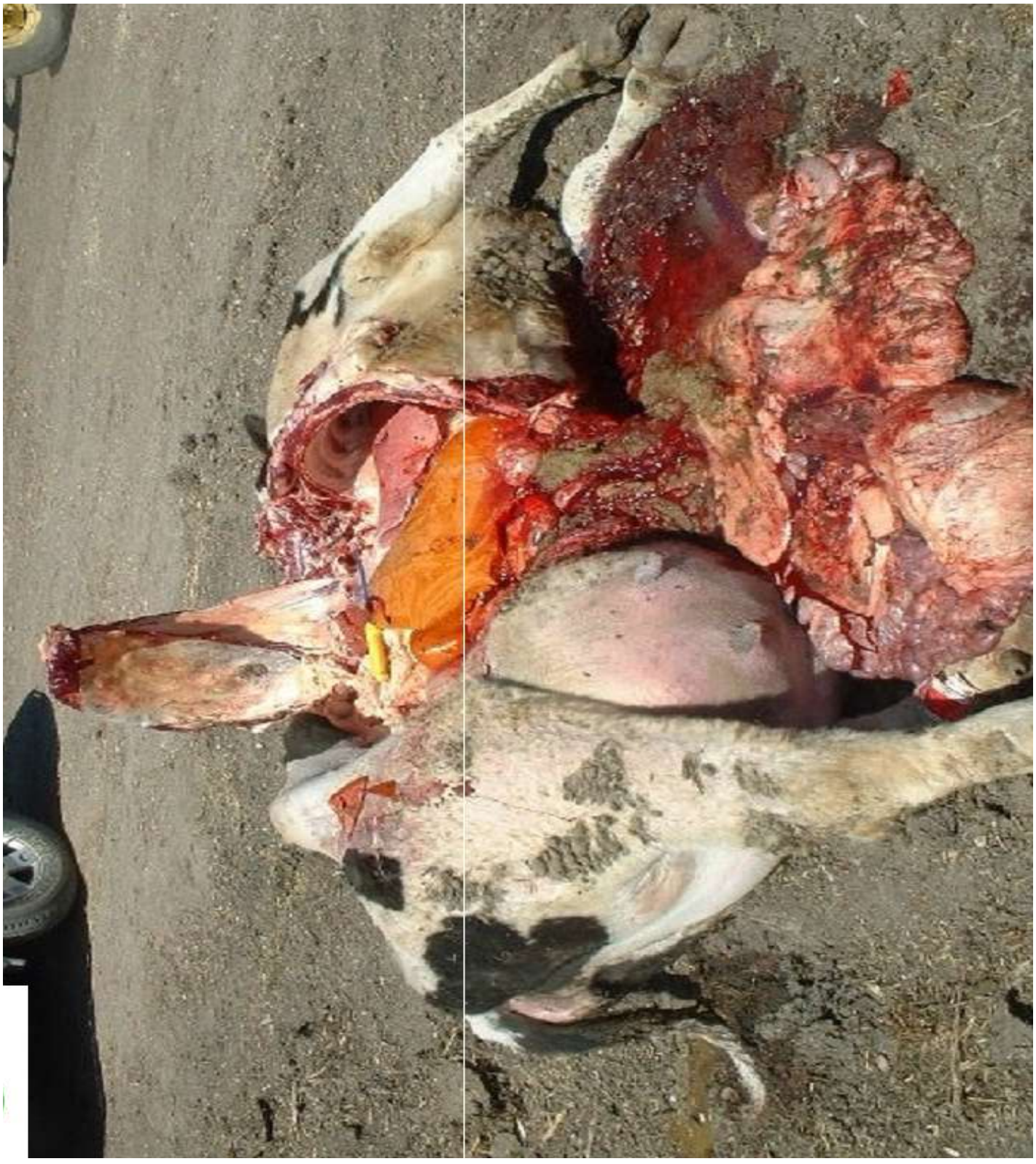
کبد چرب در مرغان تخمگذار

- ✓ افزایش چربی کبد تا ۵۰ درصد وزن خشک کبد
- ✓ تخم مرغ حدود ۶ گرم چربی دارد که نیمی از کبد منشأ می گیرد (VLDL)

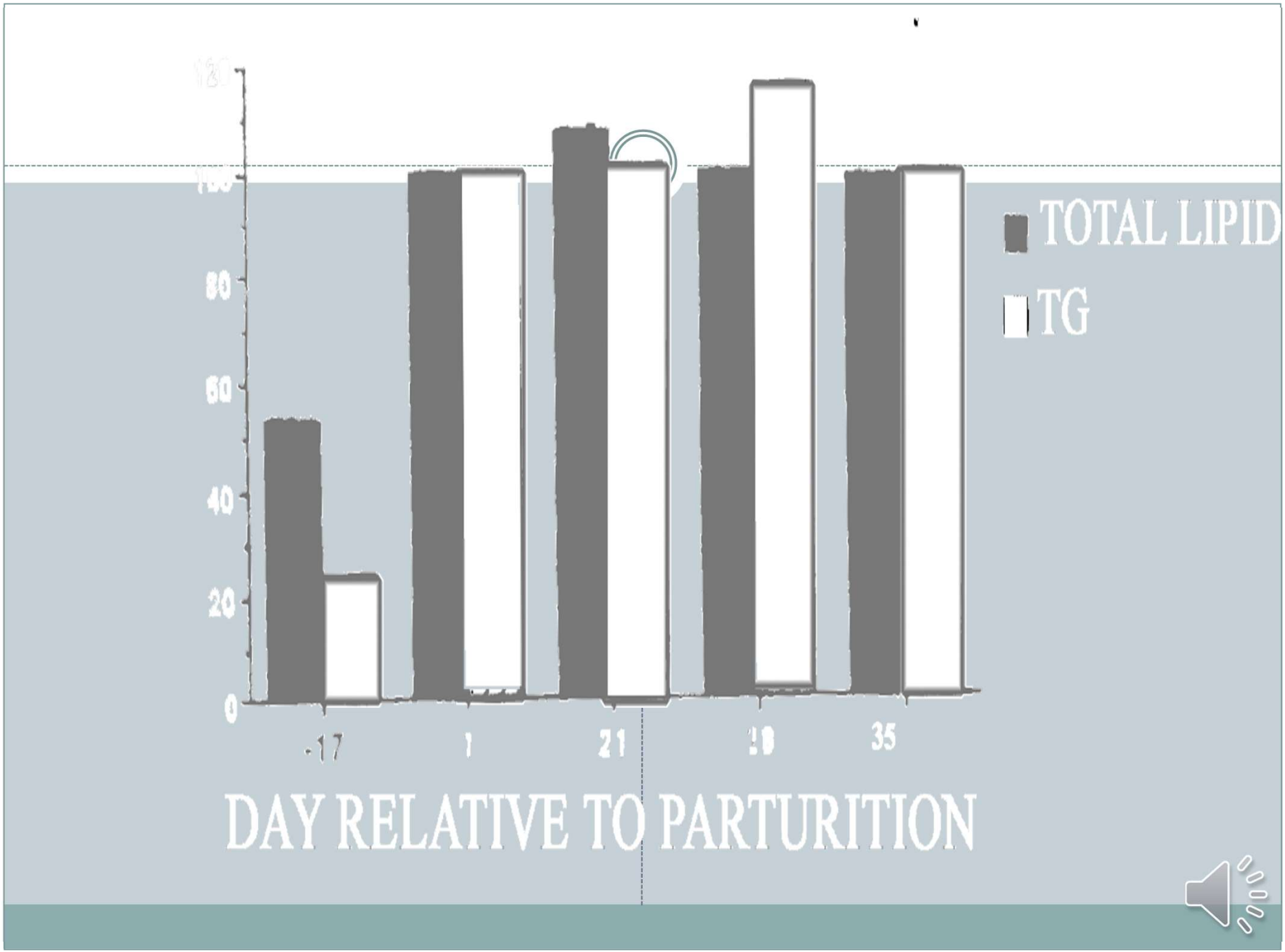
دلایل

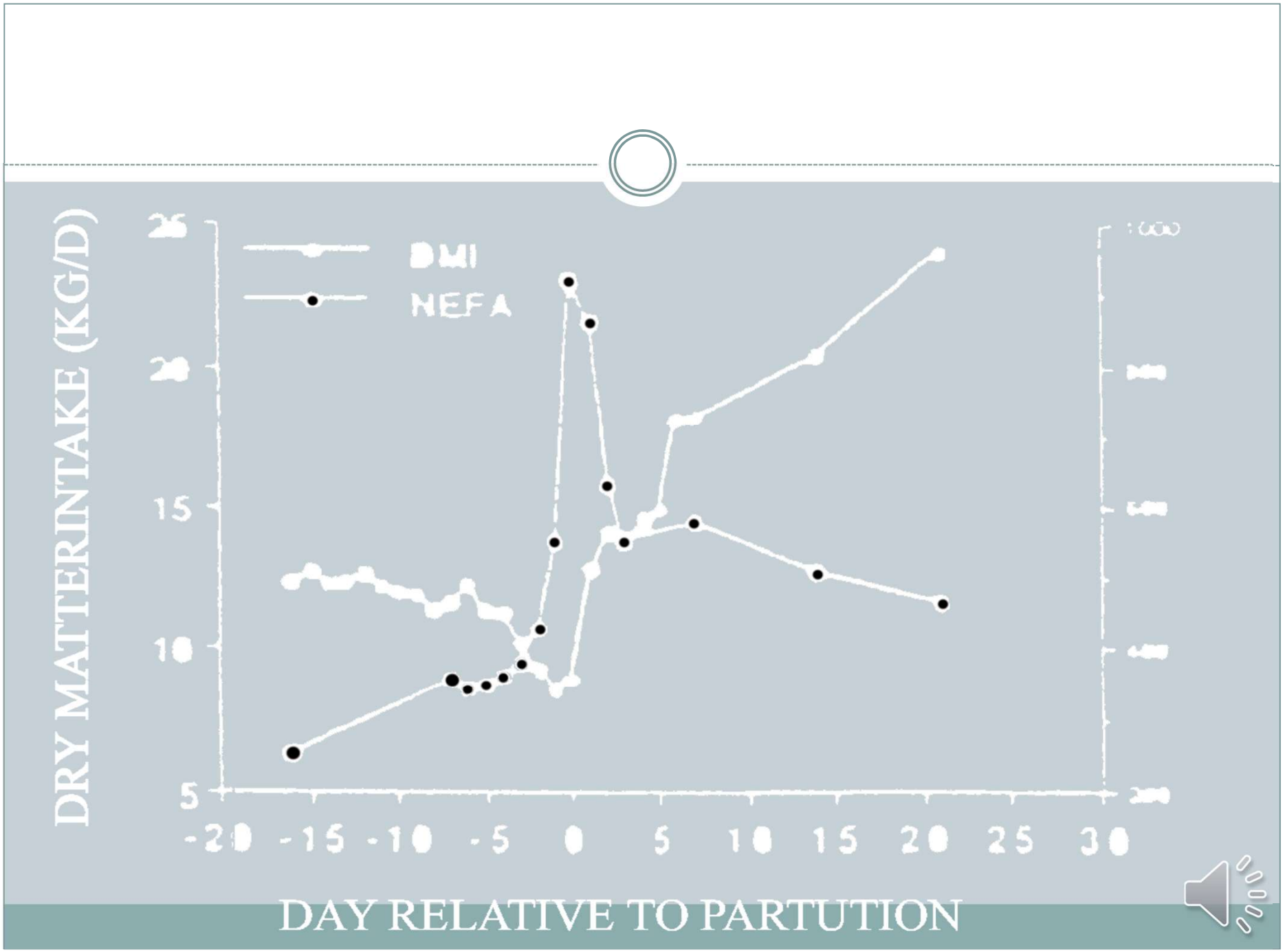
- ✓ افزایش دریافت انرژی (غذای نشاسته ای مثل ذرت و غذای پلت شده)
- ✓ کاهش عوامل لیپوتروف مانند متیونین، کولین، B12، اسیدفولیک، اینوزیتول
- ✓ مصرف سمومی مانند افلاتوکسین

سندورم کبد چرب در گاوهای شیری



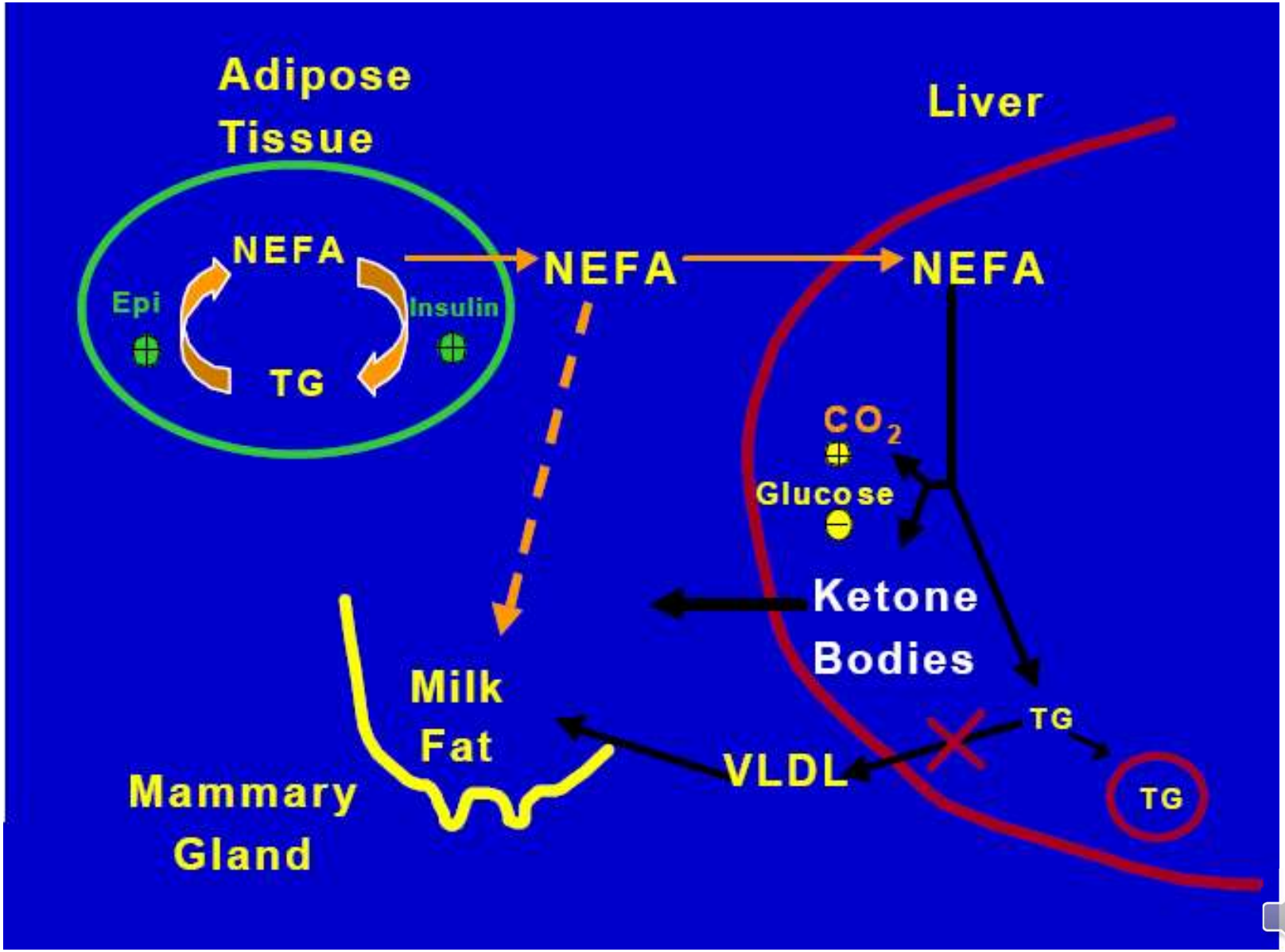
- ✓در گاوهای شیری،اصولا کبد چرب در 4 هفته اول پس از زایش اتفاق می افتد.
- ✓غلظت چربی در کبد تا هنگامی که گاو به تعادل مثبت انرژی بر نگردد، کاهش نمی یابد که این امرمی تواند تا 10 هفته پس از زایش طول بکشد.


80
60
40
20
0
-17
1
21
35
TOTAL LIPID
TG
DAY RELATIVE TO PARTURITION


DRY MATTERINTAKE (KG/D)
DMI
NEFA
25
20
15
10
5
-20
-15
-10
-5
0
5
10
15
20
25
30
DAY RELATIVE TO PARTUTION

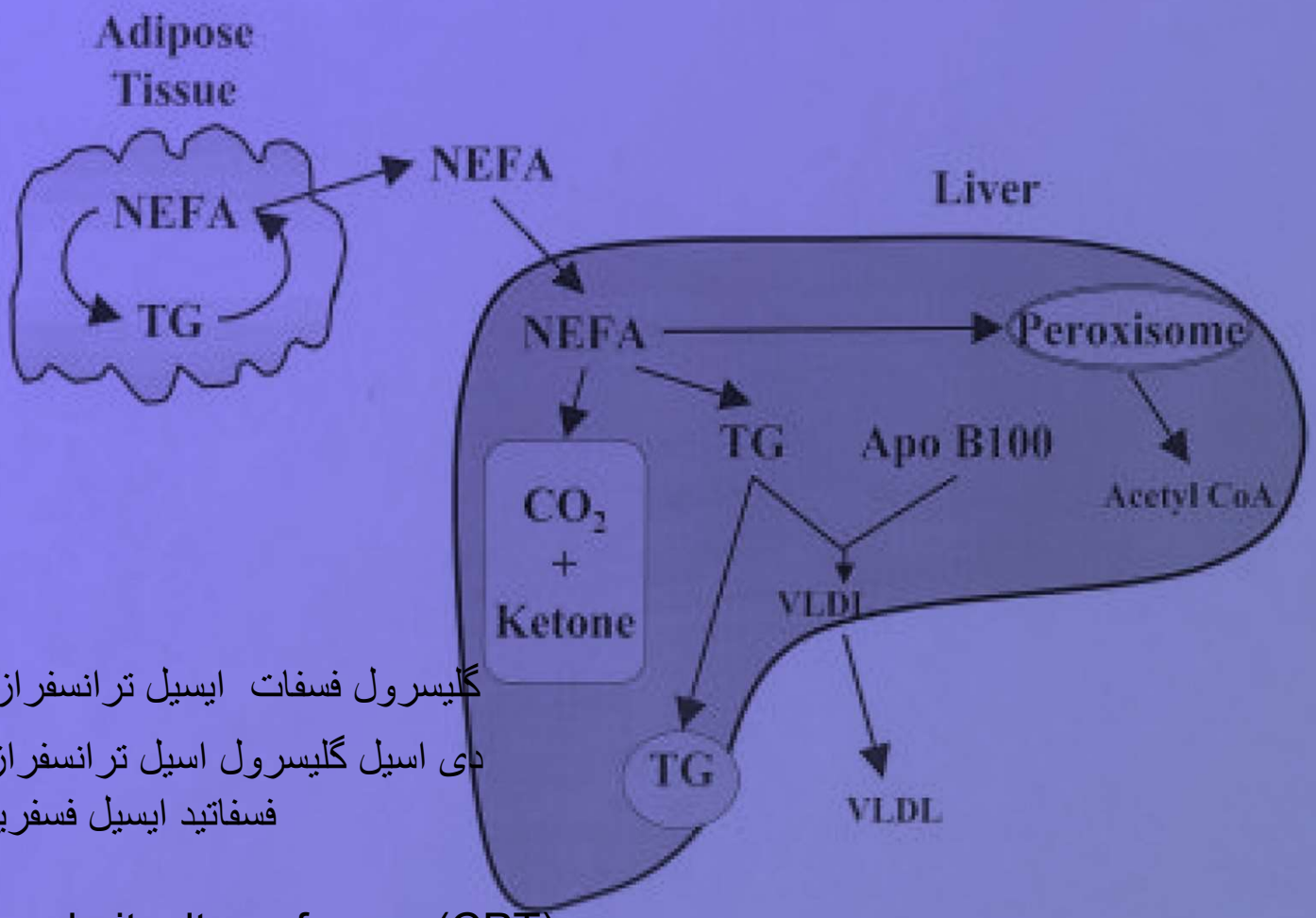
introduction

- Fatty liver (i.e., hepatic lipidosis) is a metabolic disorder that can affect up to 50% of high-producing dairy cows during the transition period(Jorritsma et al., 2000)


Adipose Tissue
NEFA
Epi
Insulin
TG
NEFA
Liver
NEFA
CO_2
Glucose
Ketone Bodies
TG
TG
VLDL
Milk Fat
Mammary Gland

سبب شناسي کبدچرب:

- ✓ افزايش مقدار NEFA در خون
- ✓ افزايش استريفه شدنNEFA به صورت TG درکبد
- ✓ کاهش خروج TG کبدي به صورت VLDL

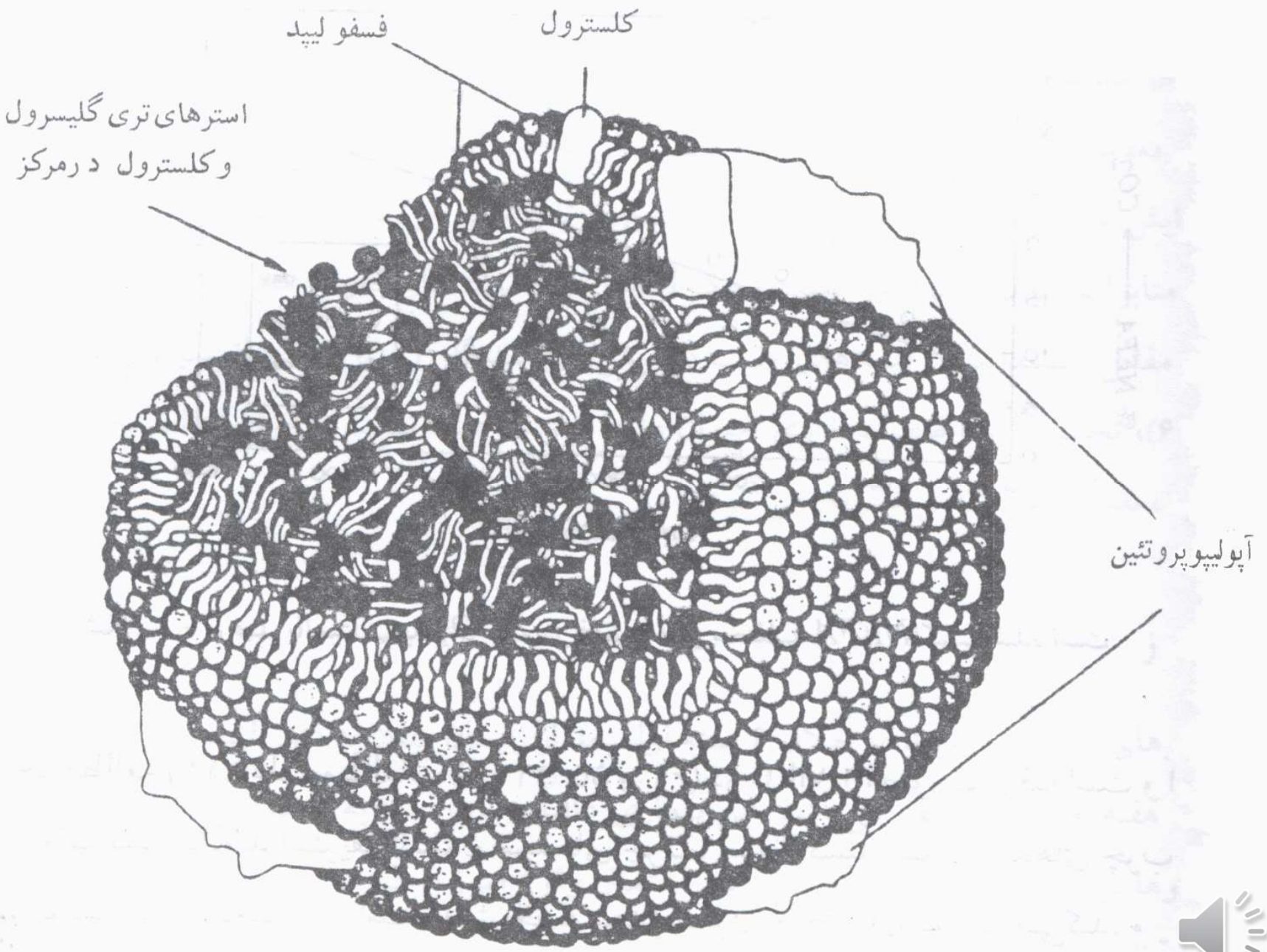


گلیسرول فسفات ایسیل ترانسفراز (GPAT)

دی اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز (DGAT)

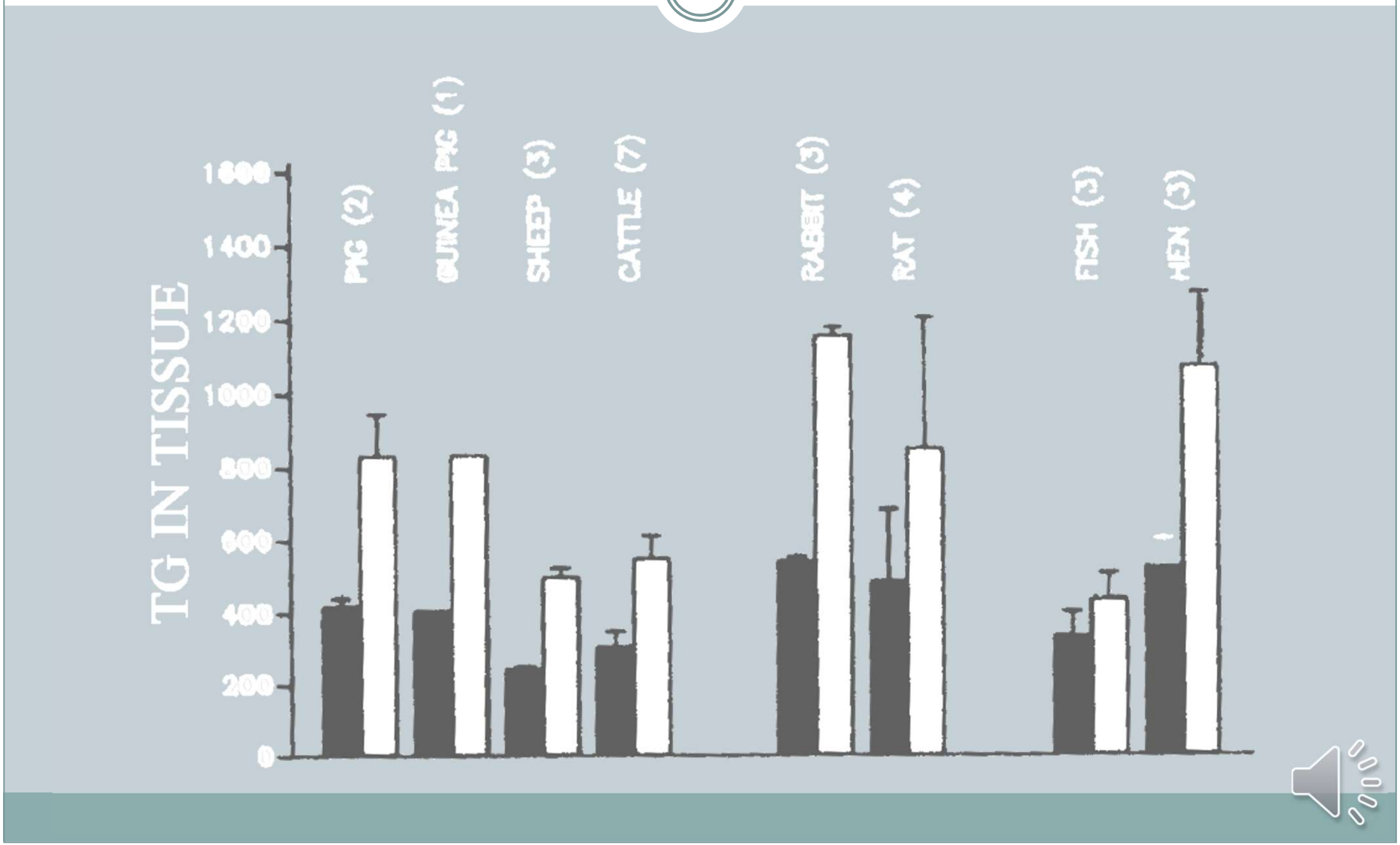
فسفاتید ایسیل فسفریلاز

Carnitine palmitoyltransferase (CPT)



ساختمان یک لیپوپروتئین

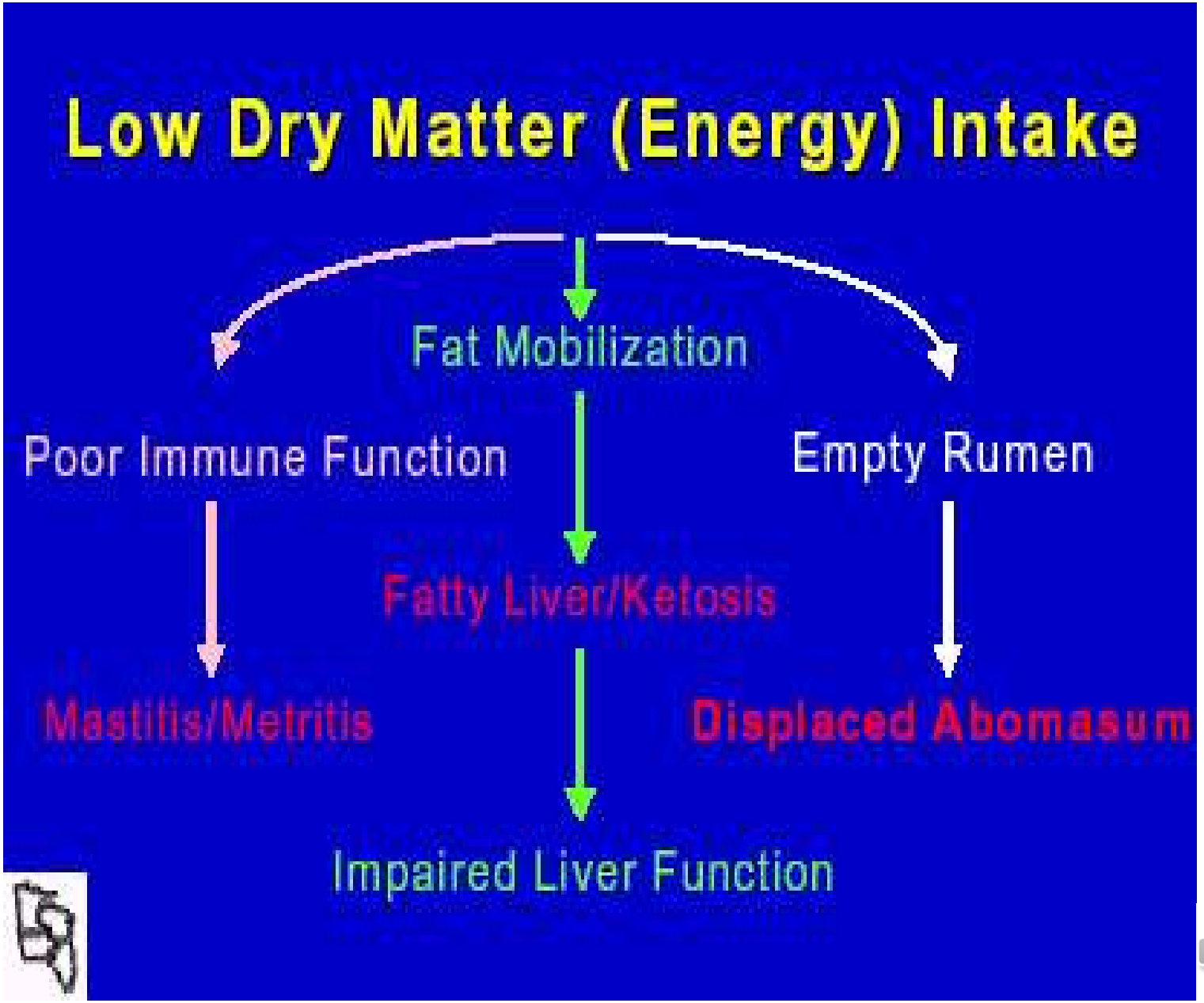
- مقايسه مستقيم بين گونه‌ها از لحاظ ميزان ترشح TG كبدي از برشهاي كبدي، كم بودن ميزان خروج در نشخوار كنندگان را تأييد مي‌كند.



Risk factor	تاثیر	Reference
قبل از زایمان		
چاقی(BCS ≥ 4.0)	++	Wensing et al., 1997
محدودیت شدید غذایی	+++	Gerloff and Herdt, 1984
جیره پر انرژی	++	Wensing et al., 1997
پس از زایمان(به خصوص در گاوهای چاق)		
بیماری ها و عفونت ها	++	Katoh, 2002
گرسنگی	+++	Brumby et al., 1975; Fu¨ rll et al., 1993
محدودیت غذایی	++	Staufenbiel et al., 1992; Drackley, 1999
تغییرات ناگهانی جیره	+	Sto¨ber and Scholz, 1991; Gerloff, 2000

Table 11. Risk factors for fatty liver in lactating dairy cows.

Journal of Dairy Science Vol. 87, No. 10, 2004


Low Dry Matter (Energy) Intake
Fat Mobilization
Poor Immune Function
Empty Rumen
Fatty Liver/Ketosis
Mastitis/Metritis
Displaced Abomasum
Impaired Liver Function

علائم کلینیکی:

1) کاهش سریع وزن پس از زایمان به خصوص درگاوهایی که هنگام زایش چاق هستند.
2) میزان زیاد وقوع بیماریهایی نظیر تب شیر،کتوز و ورم پستان پس از زایش.
3) کاهش باروری و قدرت ایمنی بدن.
4) افزایش بیماریهای عفونی مانند عفونت رحم.
5) بی اشتهایی،افسردگی،ضعف،تب،کاهش تولید شیر.
6) زردی مخاطها.
7) از دست رفتن مقادیر زیاد اسیدهای آمینه از ماهیچه های اسکلت می تواند منجر به downer cow syndrome شود.

Immunological Pathology of Fatty Liver

Milk production, health status, and reproductive performance of dairy cows with fatty liver can be decreased for weeks after concentrations of liver TAG decrease back to baseline concentrations.

It suggests that fatty liver is associated with long term histological, metabolic, and hormonal changes.

Accumulation of liver lipids in cows also is associated with increased length and severity of infectious diseases such as mastitis (Hill et al., 1985) and metritis (Haraszti et al., 1982).

Immunological Pathology of Fatty Liver

The decreased clearance of endotoxins and the increased concentrations of the acute phase proteins haptoglobulin and serum amyloid A, suggest that accumulation of liver lipids can affect the immune response directly.

by

altering the ability of the liver to synthesize and degrade compounds involved in the immune response.

Liver lipid accumulation can be preceded by increased concentrations of TNF*α* , *which increase insulin resistance* and plasma concentrations of haptoglobulin and serum amyloid A (Katoh, 2002).

Reproductive Pathology and Fatty Liver

Table 10. Association of fatty liver with reproductive performance in dairy cows.

Parameter	Association[1]	Reference
First ovarian activity	++	Reid et al., 1983; Rukkwamsuk et al., 1999c
First ovulation	+	Reid et al., 1983
First estrus	+	Paulová et al., 1990; Jorritsma et al., 2000
First insemination	+	Reid et al., 1983
Days open	++	Heinonen et al., 1987; Paulová et al., 1990
Pregnancy rate	++	Haraszti et al., 1982; Jorritsma et al., 2000
Services/cow	+	Schäfer et al., 1988; Paulová et al., 1990

Decreased pregnancy rates in cows with fatty liver can be explained by decreased numbers of oocytes that survive during early embryonic development (Wensing et al., 1997).

The much lower survival rates of oocytes collected at d 81 to 120 postpartum from cows with fatty liver (Wensing et al., 1997) suggest that the negative associations of fatty liver with reproductive performance persist until midlactation.

Reproductive Pathology and Fatty Liver

Decreased reproductive performance can be explained partly by delayed uterine involution (Higgins and Anderson, 1983).

The delayed involution can be explained by an increased incidence, length, and severity of endometritis.

It can be caused by a delayed and decreased immune response in the uterus (Zerbe et al., 2000).

Delayed initiation of ovarian activity can be explained partly by decreased and delayed synthesis of steroidogenic hormones, i.e., P4 & LH.

Another reason for the delayed initiation of ovarian activity are

severe negative energy balance
decreased concentrations of IGF-I, insulin, and lipoproteins and
elevate concentrations of ammonia, NEFA, and urea

آسیب شناسی بالینی:

- ✓ BUNمی تواند به 20mg/100mlافزایش یابد.
- ✓ افزایش NEFA(بیشتر از7mg/100ml)،کتون بادی ها(نظیرBHBA).
- ✓ کاهش گلوکز خون(کمتر از 40mg/100ml) و گلیکوژن کبد.
- ✓ کاهش گلوکوکورتیکوئیدها.
- ✓ کاهش تعداد گلبولهای سفید.
- ✓ کاهش انسولین،آلبومین،منیزیوم و فسفر خون.

- ✓افزایش بیلی روبین در خون.
- ✓کاهش قدرت سم زدایی کبد.
- ✓کاهش گلوکونئوژنز.

آسیب شناسی سلولی

- افزایش حجم سلول ها
- تخریب میتوکندری
- فشرده شدن و کاهش حجم ه
- فشرده شدن شبکه آندوپلاسم
- کیست چربی
- نکروزه شدن و نشت سلولی

در یک مطالعه،کبد چرب توسط جیره پر انرژی در ماه آخر آبستنی القا شد.

نمونه های کبد و خون 4 روز قبل از زایش و در روزهای 3،8،12،14،22،27،36پس از زایش گرفته شد

.نمونه های کبد از نظر کل چربی و نمونه های خون از نظر غلظت TNF-alpha،TAG،گلوکز وکلسترول بررسی شدند و نتایج زیر مشاهده شد:

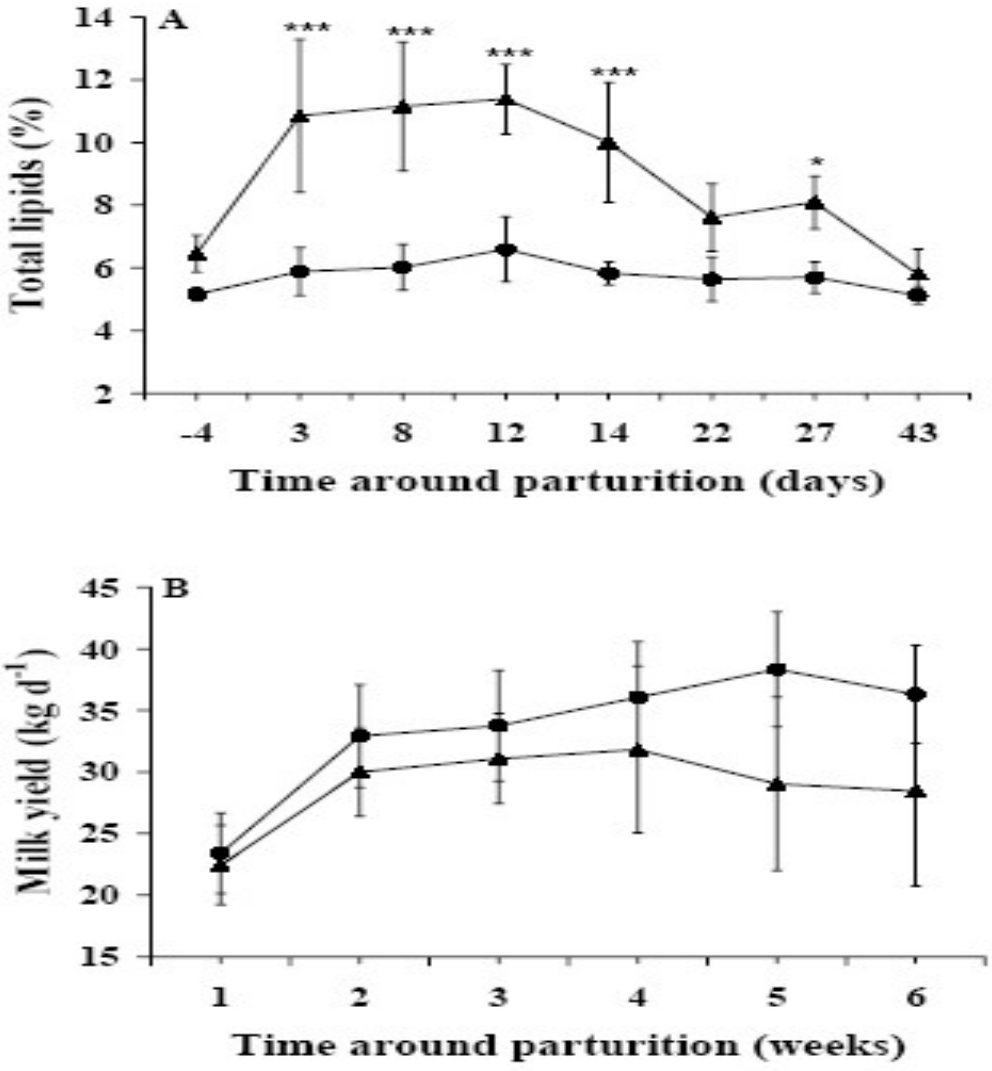


Figure 1. Liver lipids and milk yield. A. Liver total lipids (% wet weight basis) before and after calving (days -4, 3, 8, 12, 14, 22, 27, and 36), B. Milk yield (kg/day) during week 1 to 6 after calving in control (●) and fatty liver (▲) cows (n = 4 in each group; *$P < 0.1$, ** $P \leq 0.05$; *** $P \leq 0.01$).

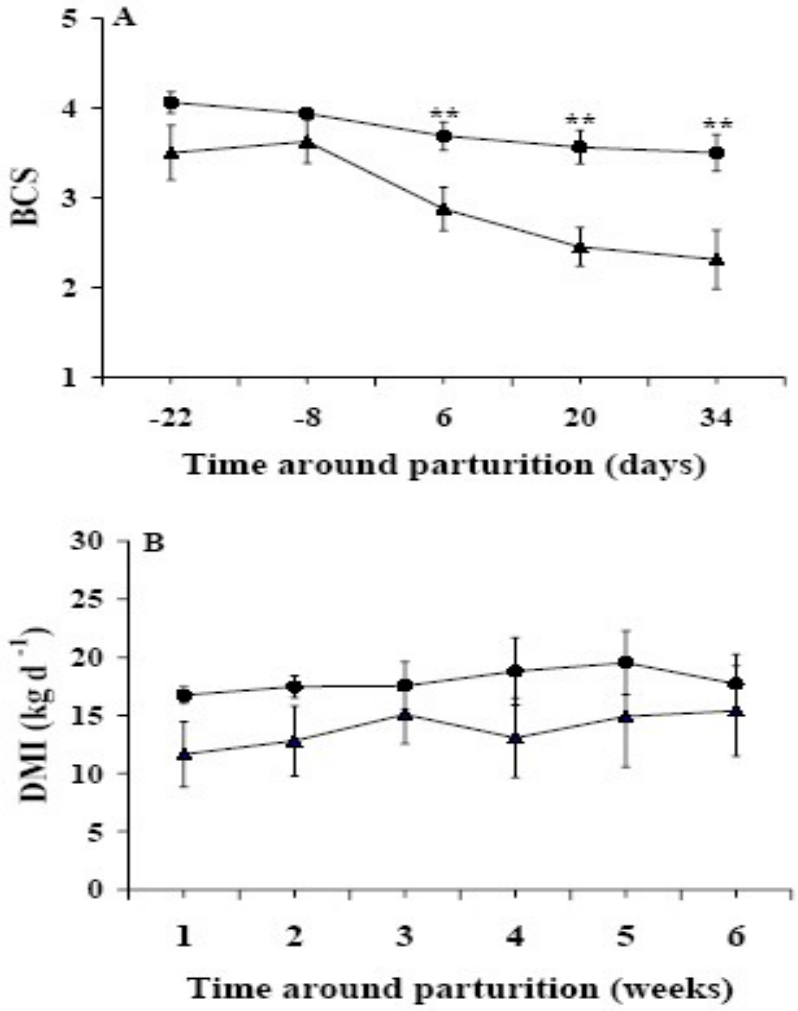
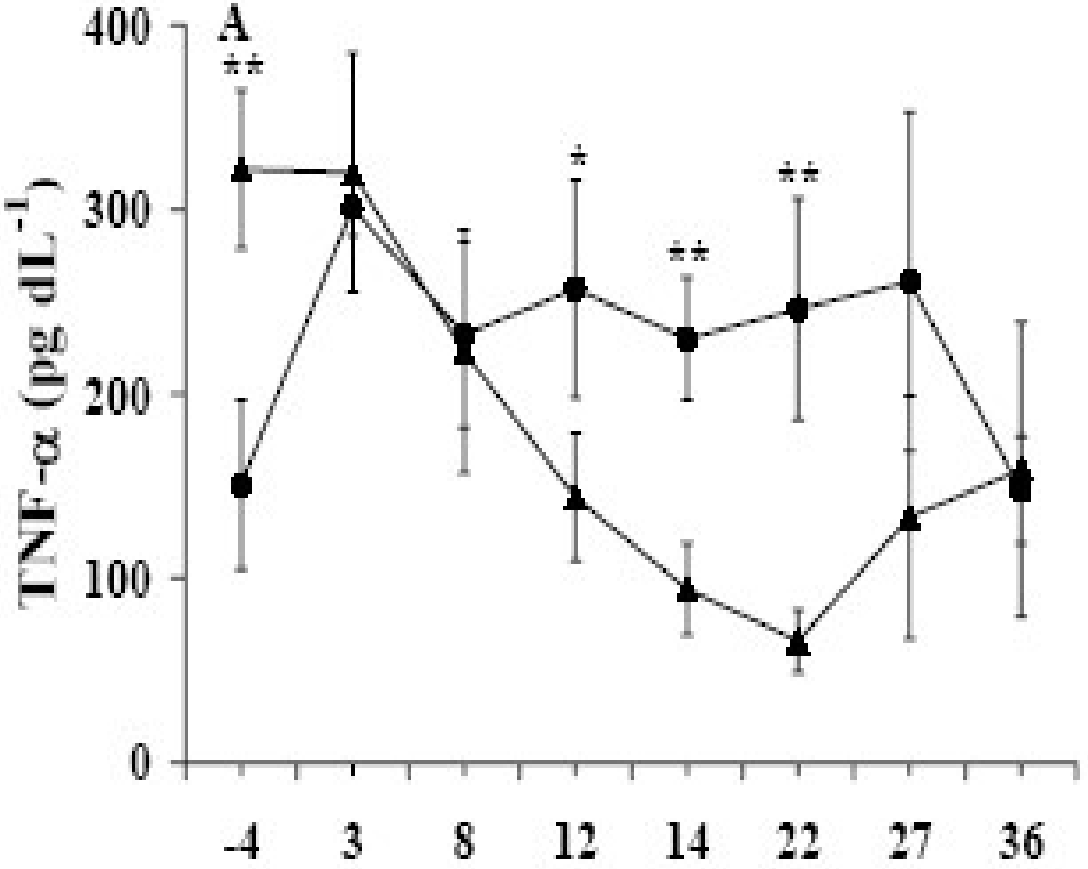


Figure 2. Body condition score and feed intake. A. Body condition score (BCS) at days 22 and 8 before calving as well as at days 6, 20, and 34 after calving, and B. DMI (kg/day) during week 1 to 6 in control (●) and fatty liver (▲) cows (n = 4 in each group; *$P < 0.1$, ** $P \leq 0.05$; *** $P \leq 0.01$).


A
400
300
200
100
0
TNF-α (pg dL-1)
**
*
**
**
-4
3
8
12
14
22
27
36

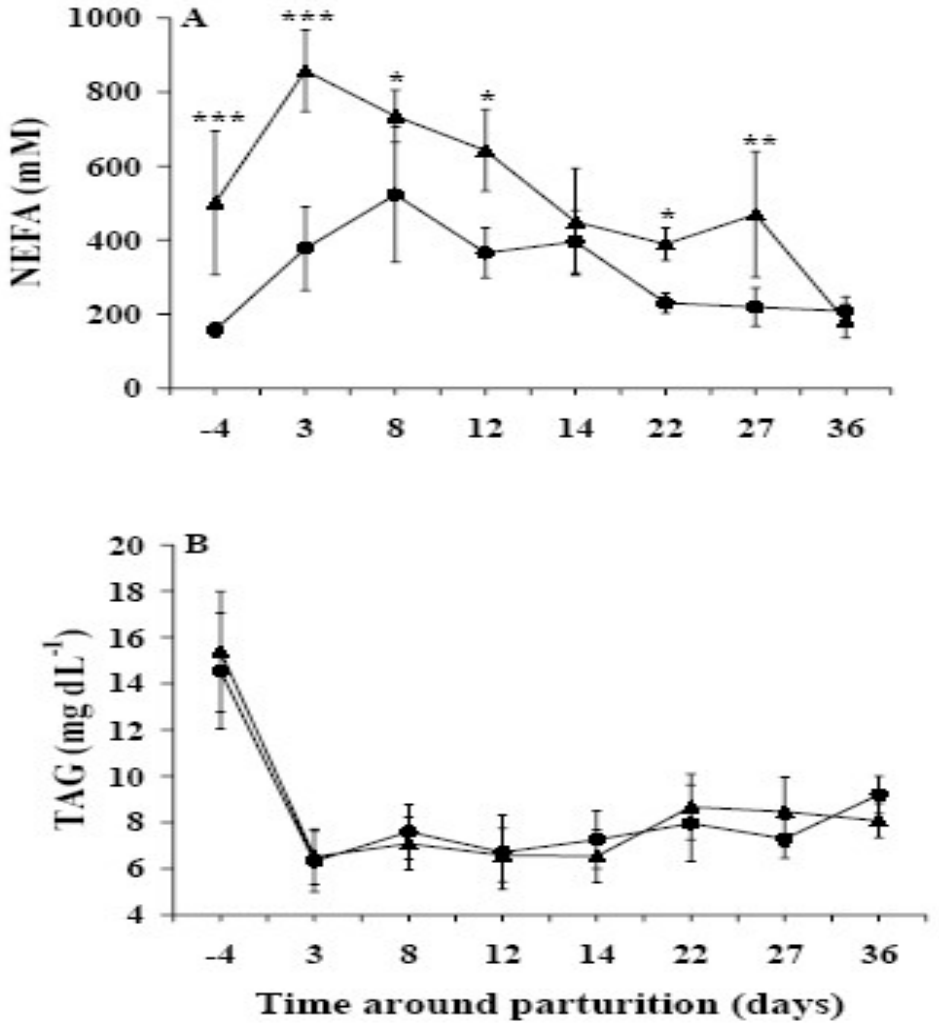
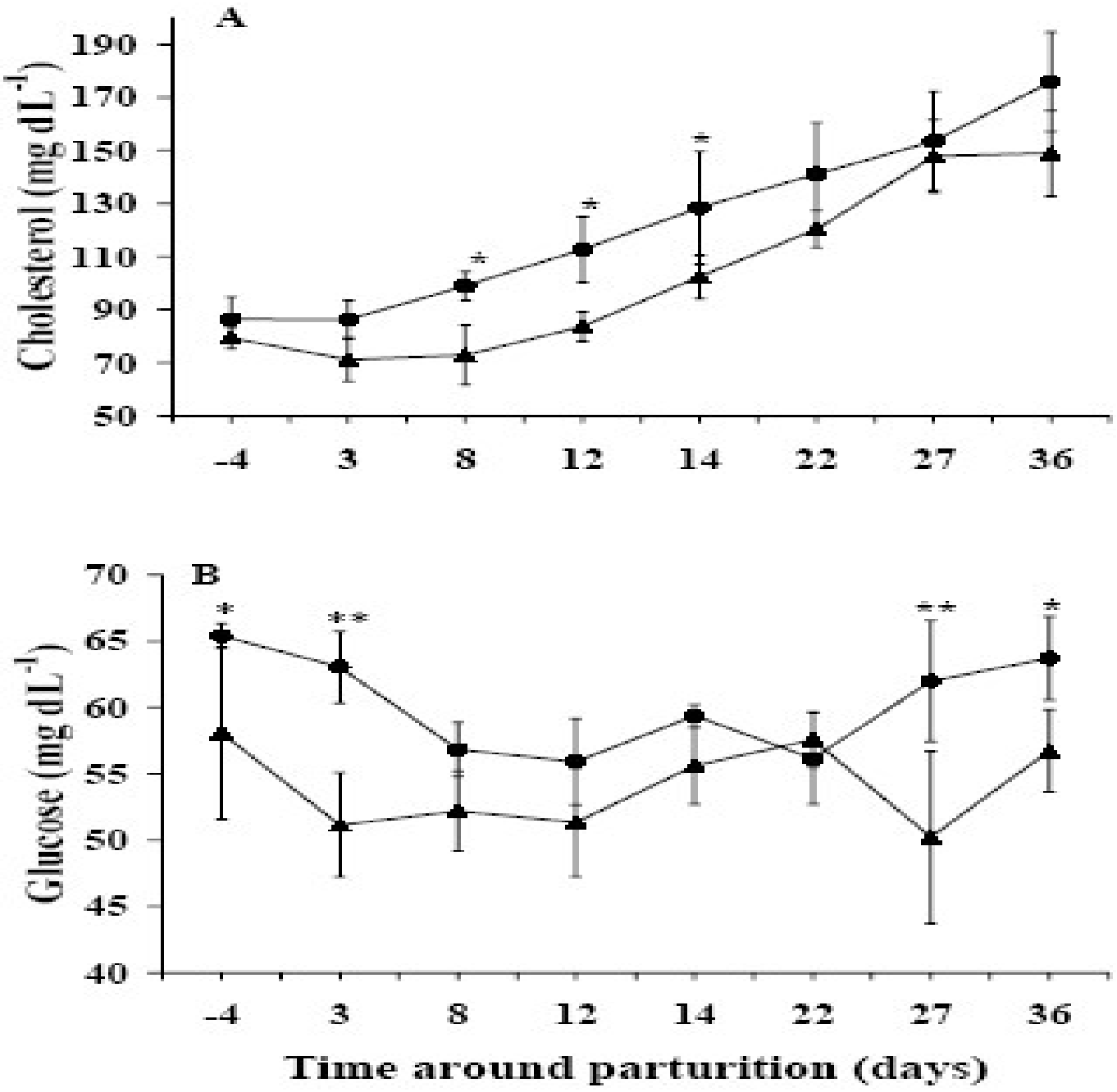
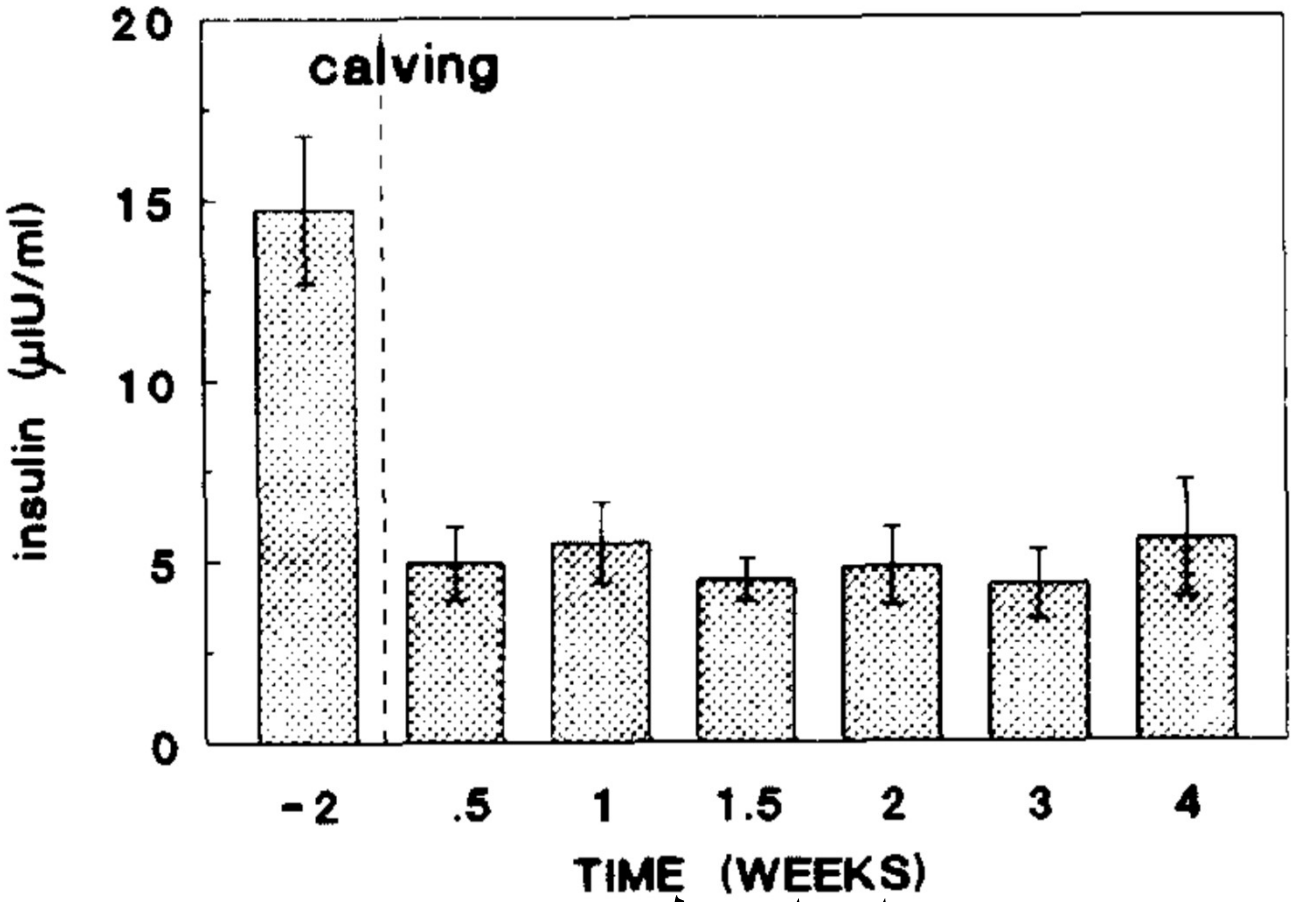


Figure 5. Plasma lipids. Concentration of A. Non-esterified fatty acids (NEFA) (mM), B. Triacylglycerols (TAG) (mg/dL), before (-4 days) and after parturition (days 3, 8, 12, 14, 22, 27, and 36) in normal (●) and fatty liver (▲) cows (n = 4 in each group; $^{*}P < 0.1$, ** $P < 0.05$, *** $P \leq 0.01$).


A
Cholesterol (mg dL-1)
190
170
150
130
110
90
70
50
-4
3
8
12
14
22
27
36
B
Glucose (mg dL-1)
70
65
60
55
50
45
40
Time around parturition (days)

تغییرات هورموني مرتبط با کبد چرب:

- ✓ ↑ استروژن و ↓ پروژسترون
- ✓ ↑ اپي‌نفرین و نوراپي‌نفرین
- ✓ ↓ انسولین و ↑ گلوکاگون



میزان انسولین خون

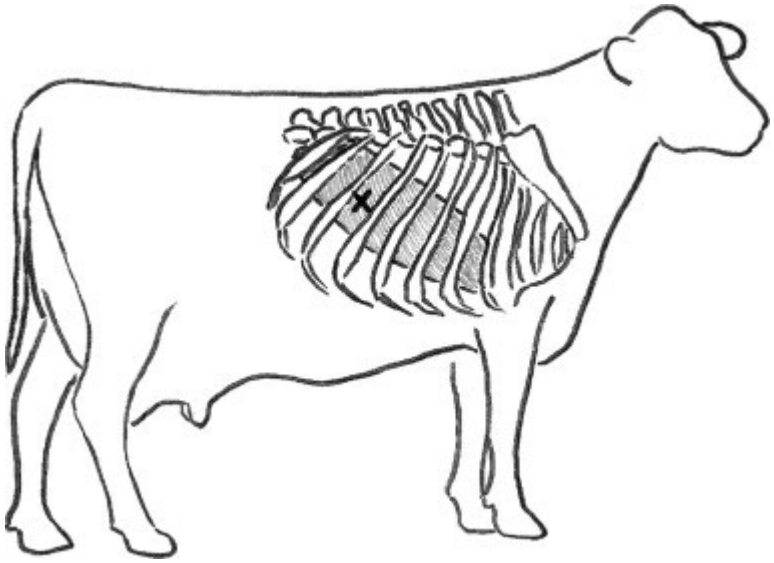
Journal of dairy science vol.78,NO.10,1995

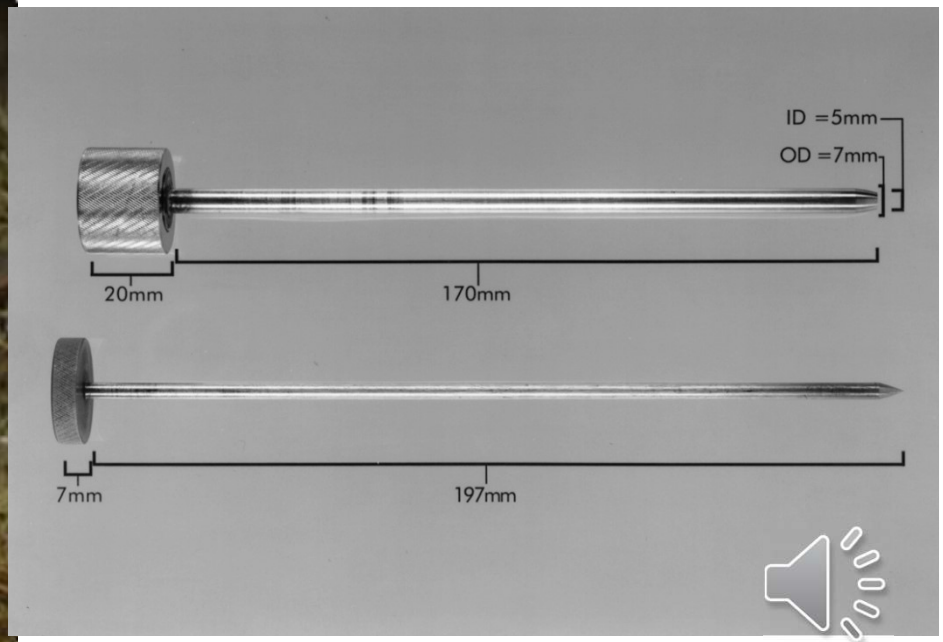
تشخیص:

- ✓ علائم کلینیکی.
- ✓ نمونه خون:افزایش NEFA،افزایش کتون بادی ها و بعضی آنزیم های کبدی.
- ✓ biopsy: بهترین و دقیقترین روش.
- ✓ روش اولتراسونیک.

Liver samples were obtained • via needle biopsy on d 6 and 17

in the standing position between the 11th and 12th ribs



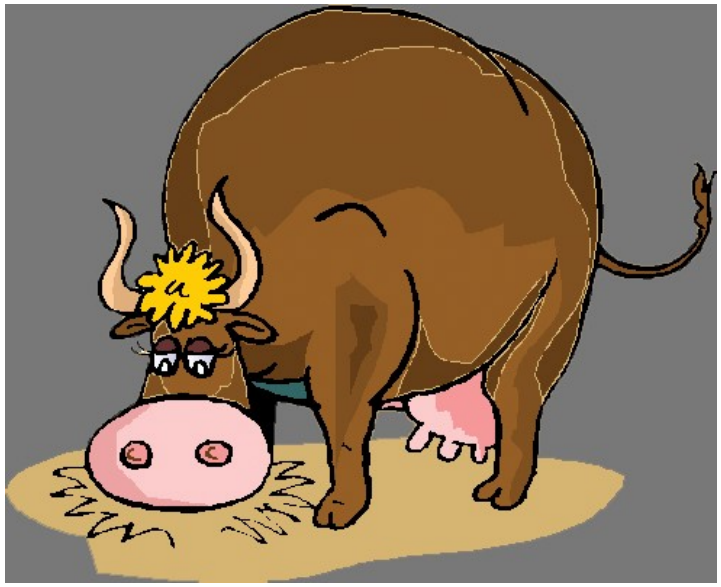


بیوپسی کبد:

$CuSO_4$ 1.050	$CuSO_4$ 1.025	وضعیت در آب	تفسیر	% Fat
معلق	معلق	معلق	شدید	> 34
معلق	معلق	فرو می رود	متوسط	25-34
معلق	فرو می رود	فرو می رود	ملایم	13-24
فرو می رود	فرو می رود	فرو می رود	نرمال	<13

J. Dairy Sci. 86:1218–1220
American Dairy Science Association, 2003.

نارسائي‌ها و بيماري‌هاي مرتبط با كبد چرب:



- کتوز
- کاهش ایمنی سلولی
- عفونت رحم
- جابه جائی شیردان
- تب شیر
- ناموزانه شدن فرآیند عصبی هورمونی
- ناباروری
- فلجی پس اززایمان
- جفت ماندگی
- لنگش
- عدم فحلی
- به درازا کشیدن زمان زایمان وآبستنی
- افزایش شمار تلقیح مصنوعی
- ورم پستان

درمان:

- ✓ کاربرد روشهای درمانی مشابه کتوز نظیر:
- ✓ تزریق محلولهای گلوکز.
- ✓ پروپیلن گلیکول.
- ✓ کورتیکوستروئید.
- ✓ نیاسین(12g/day).
- ✓ مکمل ویتامین E و سلنیوم.
- ✓ استفاده از آنتی بیوتیکها.
- ✓ تزریق داخل وریدی گلوکاگون(10mg/dayبه مدت 2هفته).

اثر پروپیلن گلیکول بر گلوکز خون

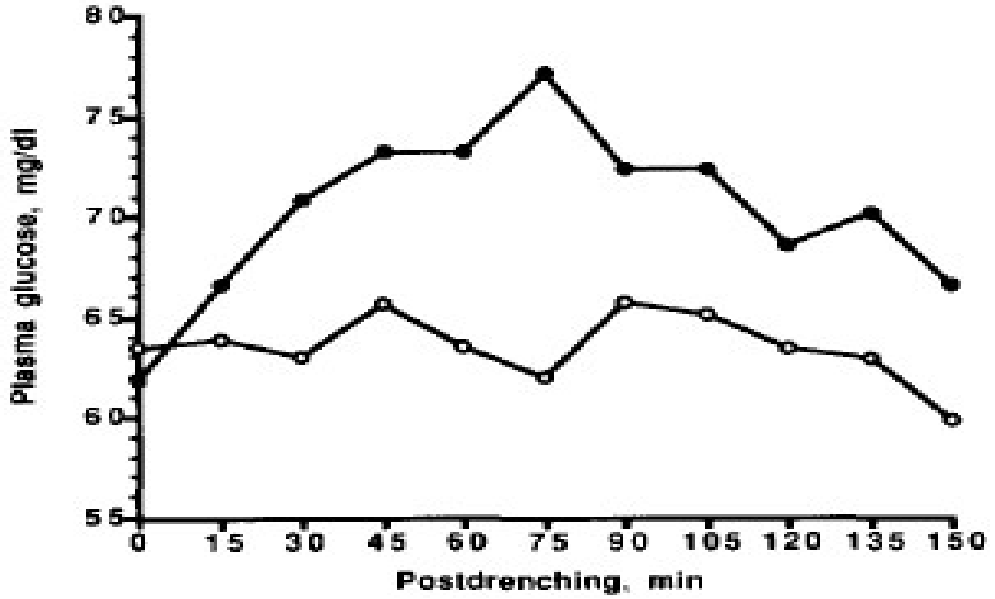


Figure 3. Plasma glucose concentration of cows given a drench of 1 L of water (○) or propylene glycol (●) on d 6 ± 1.5 ($\bar{X}$ ± SD; range, 3 to 8) prepartum for cows assigned to the control group and d 7 ± 3.8 (range, 1 to 12) prepartum for cows treated with propylene glycol (unadjusted means). A treatment effect ($P < .01$) and a treatment by time interaction ($P < .05$) occurred. The overall standard error was 1.2 mg/dl.

تاثیر پروپیلن گلیکول بر NEFA پلاسما

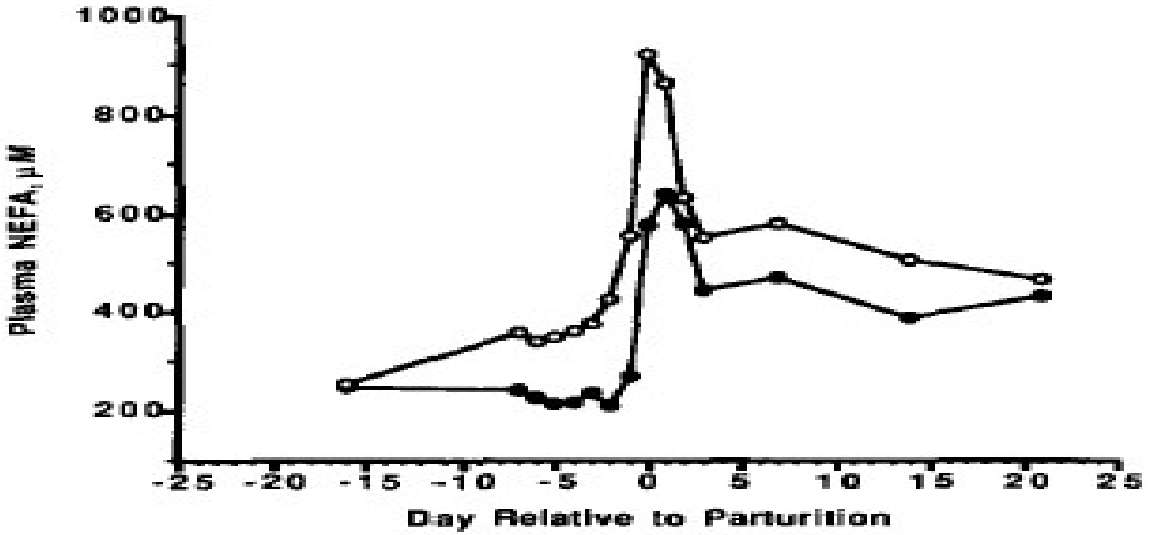


Figure 8. Plasma NEFA concentration of cows given a drench of 1 L of water (O) or propylene glycol (●) once daily beginning at an average of 8 ± 2.5 d ($\bar{X}$ ± SD; range, 2 to 11 d) prepartum for cows assigned to the control group and 10 ± 3.6 d (range, 5 to 15 d) prepartum for cows treated with propylene glycol through parturition (unadjusted means). A prepartum treatment effect ($P < .001$), a postpartum treatment effect ($P < .10$), and a postpartum treatment by time interaction ($P < .10$) occurred. The pre- and postpartum standard errors were 28.8 and 52.7 μM, respectively.

اثر استفاده از گلوکاگون بر میزان چربی کبد

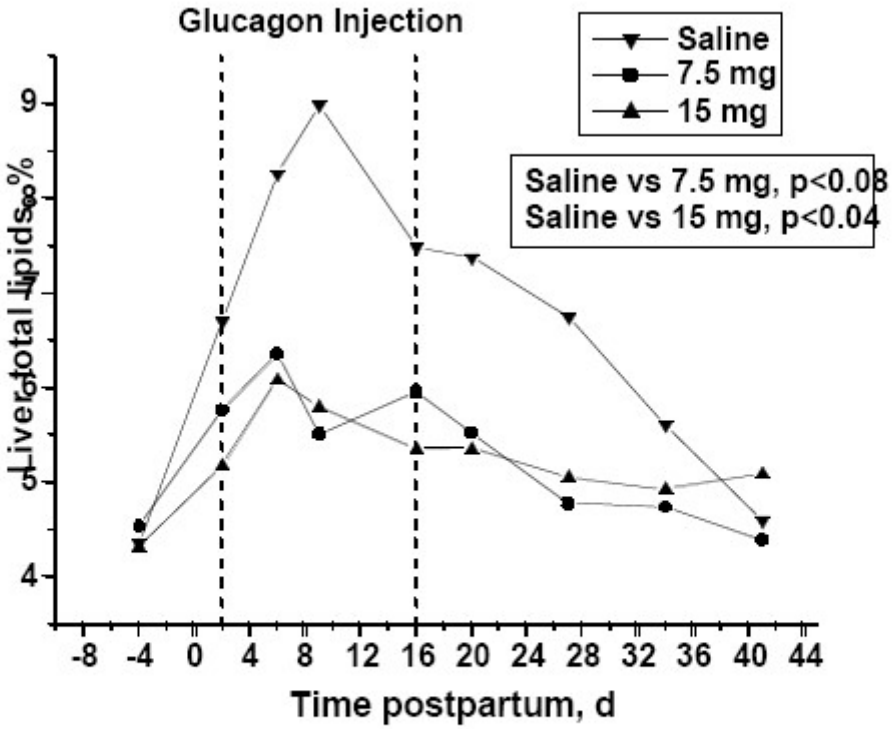


Figure 3. Prevention of fatty liver by glucagon. Glucagon (7.5 and 15 mg daily) was injected subcutaneously three times per day from day 2 to day 16.

پیشگیری:

- ✓جلوگیری از چاق شدن گاوها.
- ✓در دوره خشک،BCSگاوها را بین **3 تا 3.5** نگه داشت.
- ✓افزایش انرژی جیره در **2-4** هفته پایان آبستنی.
- ✓کاهش استرس.
- ✓مصرف 6 gr نیاسین از **2**هفته قبل از زایمان تا **10**هفته پس از آن.
- ✓مصرف روزانه **450-700 gr**مکمل چربی در جیره پس اززایمان.

- متيونين به عنوان دهنده گروه متيل براي ساخت VLDL ضروري است.

Thyroid Hormones Concentrations during the Mid-Dry Period: An Early Indicator of Fatty Liver in Holstein-Friesian Dairy Cows

SAGE-Hindawi Access to Research
Journal of Thyroid Research
Volume 2010, Article ID 897602, 6 pages
doi:10.4061/2010/897602

Horea ˇSamanc,1 Velibor Stoji´c,2 Danijela Kirovski,2 Milijan Jovanovi´c,3 Horia Cernescu,4 and Ivan Vujanac1

1Department of Farm Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade, Bulevar Oslobodjenja 18, 11000 Belgrade, Serbia

2Department of Physiology and Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade, Bulevar Oslobodjenja 18, 11000 Belgrade, Serbia

3Department of Pathomorphology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade, Bulevar Oslobodjenja 18, 11000 Belgrade, Serbia

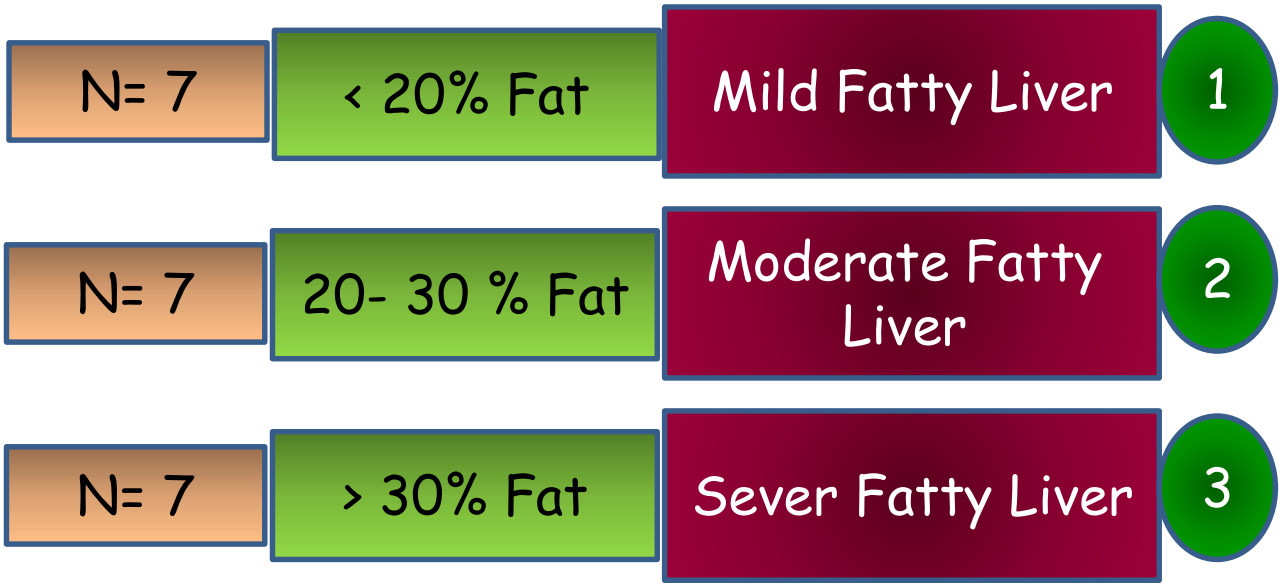
4 Faculty of Veterinary Medicine, University of Timisoara, 1900 Timisoara, Romania

- سازگاری اندوکراینی ناکافی در اوایل شیردهی ← نقش در بیماری زایی کبد چرب

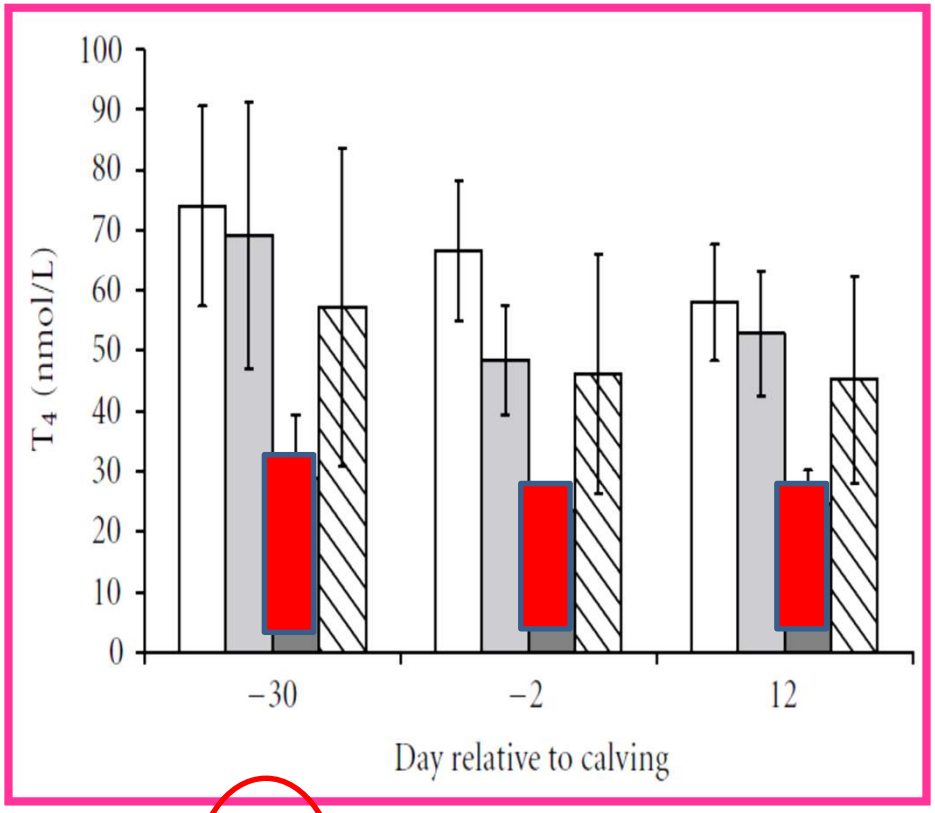
به ویژه غده تیروئید (نقش در فعالیت متابولیکی، متابولیسم CHO و لیپیدها

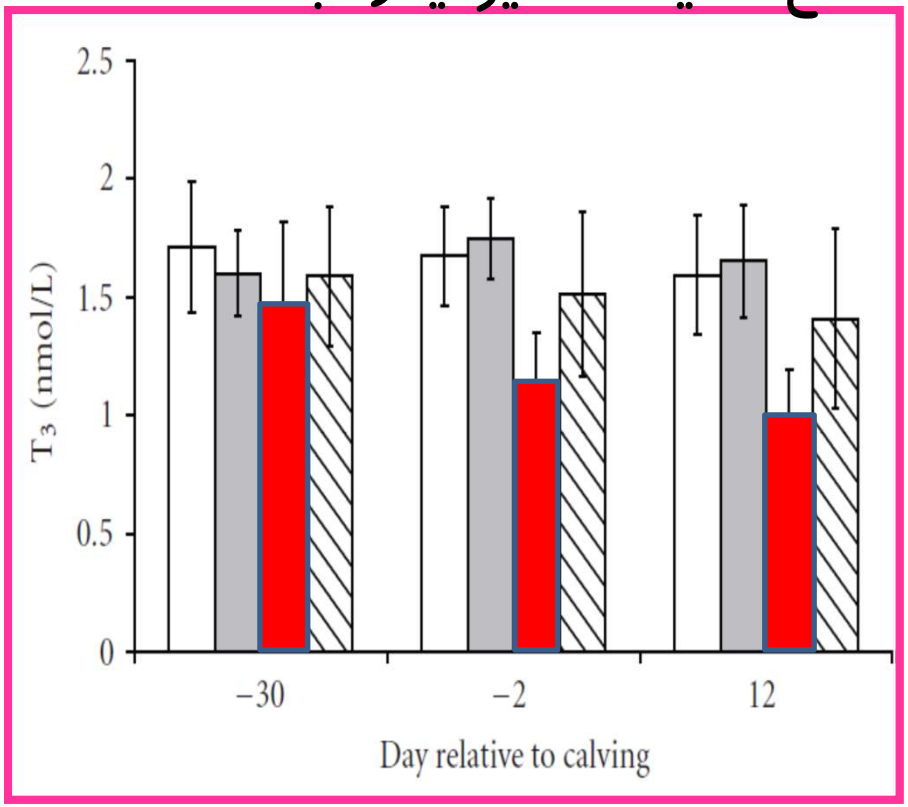
- وجود ارتباط قوی بین وضعیت هورمون تیروئید در دوره انتقال با اختلالات متابولیکی بعد زایش در گاوهای شیرده
- ↓ غلظت هورمون تیروئید در دوره انتقال به دلیل سازگاری برای NEB و شروع شیردهی
- ↓ سطوح هورمونهای تیروئید در خون ← ↓ ظرفیت میتوکندریایی برای اکسیداسیون FA ← تجمع چربی در هپاتوسایت ها ← آسیب به کبد

- ۲۱ گاو هلشتاین
- نمونه های خون در روزهای ۳۰-، ۲- و ۱۲+ زایش (تعیین (T3,T4, T3/T4
- نمونه های بافت کبد d۱۲ بعد زایش



دلیل احتمالی کاهش T3 طی کبد چرب ← تجمع FA در پارانشیم کبد ← بعضی Faها مانع فعالیت ’5 دیودیناز کبد



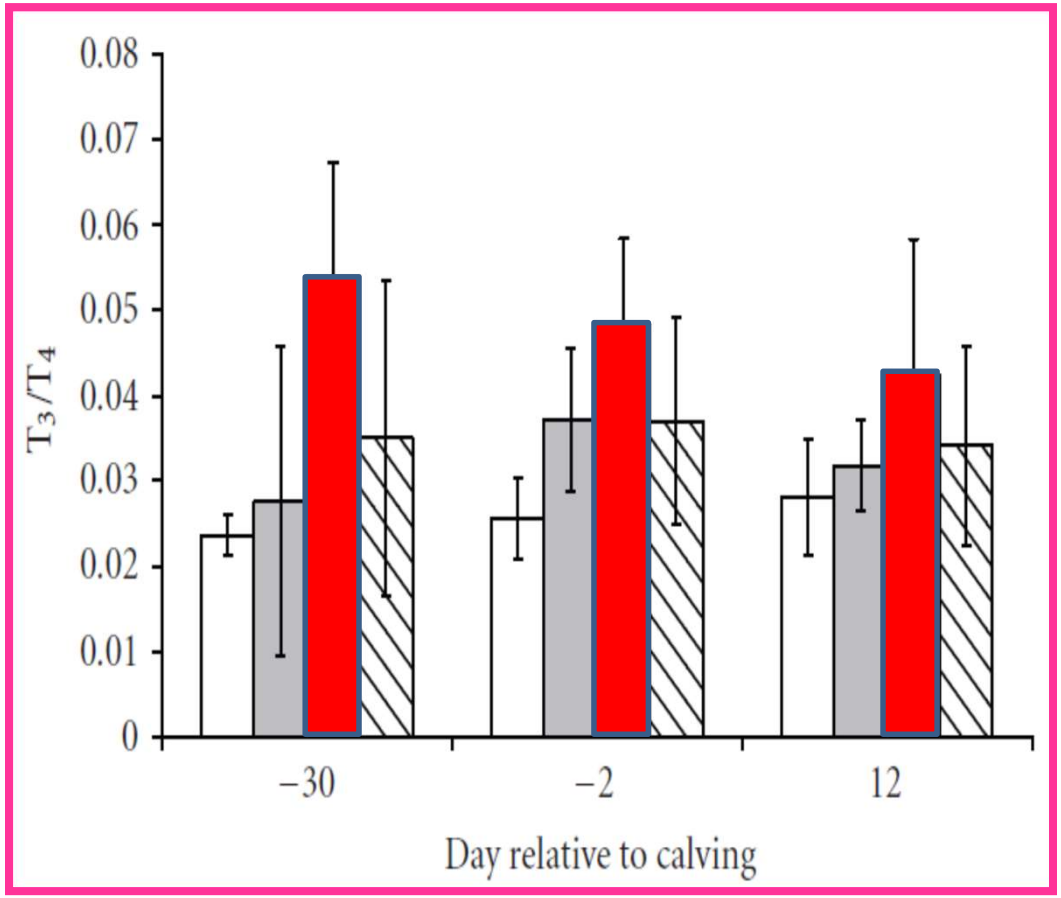


Sever <<< Moderate < Mild

Sever < Moderate , Mild

Mild
Moderate
Severe
All

1
2



Sever >> Moderate , Mild

Mild
Moderate
Severe
All

ضریب همبستگی (r) بین هورمون های تیروئید سرم (T4, T3, T3/T4) و مقدار لیپید کبد در ۱۲ روز بعد زایش

Parameter	30 days before expected calving	2 days before expected calving	12 days after calving
T_4	−0.633**	−0.898***	−0.769***
T_3	−0.334	−0.680**	−0.606**
T_3/T_4	0.606**	0.772***	0.492*

*$P < .05$; **$P < .01$, ***$P < .001$.

گاوهای شیری با کبد چرب شدید، غلظت پایین تر T4 را قبل از دوره زایش تجربه می کنند

- ارتباط داشتن کم کاری تیروئید با مقاومت انسولین
- اثر داشتن هورمون های تیروئید تقریبا روی تمام جنبه های

متابولیسم CHO

- اثر مستقیم T3 بر:
- بیان ژن های آنزیم های چرخه گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز (PEP کربوکسی کیناز و پیروات کربوکسیلاز)
- افزایش GLUT2 وخروجی گلوکز
- افزایش GLUT4 در عضله اسکلتی

نتیجه گیری

- گاوهایی که در اوایل شیردهی کبد چرب شدید دارند، در سرتاسر دوره آزمایش دچار وضعیت هایپوتیروئیدیسم بودند.
- از وضعیت هیپوتیروئید در میانه دوره خشک می توان به عنوان شاخص اولیه کبد چرب استفاده کرد.

منابع:

- 1-LOKENGA BADINGA ,KURT T.SELBERG AND CHARLESR
- 2002.HELLO TO TRANS-FATTY CID AND GOOD-BYE TO FATTY LIVER IN DAIRY COWS. STUPLES INSTITUTE OF FOOD AND AGRICULTARAL SCIENCES DEPARTMENT OF ANIMAL SCIENCES UNIVERSITY OF FLORIDA,GAINES VILLE.
- 2-JEREMY ROBERTS, C.B.V.SC,P.H.D , M.R.C.V.S.AND M .IAN. REID, B.SC.,PH.D,M.N.S1983.FAT COW SYNDROME AND SUB CLINICAL FATTY LIVER.
- 3-SANDRA,J.BER TICSAND RICR. GRUMMER.1999. EFFECTS OF FATAND METHIONINE HY DRONY ANALOG ON PREVENTION OR OALLEVIATION OF FATTY LIVER IN DUCED BY FEED RESTVICTION.DEPARTMENT OF DAIRY SCIENCE UNIVERSITY OF WISCONSIN .J.DAIRY.SCI.82:2731-2736.
- 4- ARNOLD,R.HIPPENO.2000.GLUCAGON AS A POTENTIAL THERAPY FOR KETOSIS AND FATTY LIVER. FROM THE DAIRY SCIENCE , ASUTH DA KOTA STATE UNIVERSITY .VOL: 6. N:2.
- 5- MICH,A .WATTIAUN BABACK INSTITUTE RICR.GRUMMER.2002.NUTRITION AND FEEDING . DEPARTMENT OF DAIRY SCIENCE.
- 6- DAVID ,B . CARLSON AND JAMES K. DRACKLEY .2003 . IN FLUENCE OF ABOMANSAL IN FUSION OF L_ CARNITINE ON PRODUCTION AND LIPID METABOLISM IN FEED _ RESTRICTED LACTATING COWS . DEPARTMENT OF DAIRY SCIENCE.
- 7- نا هنجاري هاي متابوليكي درگاو . تأليف قرباني ، غ .ر . مركز نشر دانشگاه صنعتي اصفهان ،1381
- 8- بيماري هاي متابوليك و تغذيه اي دام . تأليف مستغني ، خ . مركز نشر دانشگاه شيراز ، 1378

oleic acid
a long-chain, 18-carbon, monounsaturated fatty acid found in animal and vegetable fats; the double bond is located at carbons 9,10; precursor of n-9 or omega 9 fatty acids.