**Poruchy energetického metabolismu dojnic v okoloporodním období**

Pavlata, L.

Poruchy energetického metabolismu dojnic patří k nejčastějším zdravotním poruchám, které se u dojnic vyskytují. Největší frekvence jejich výskytu je v okoloporodním období – zejména v prvních šesti až osmi týdnech po otelení. Tato skutečnost je způsobena celou řadou fyziologických změn, ke kterým v období kolem porodu dochází. Zatímco v období konce gravidity, resp. v období přípravy na porod krávy ohrožuje syndrom ztučnění, v poporodním období dochází k negativní energetické bilanci (**NEB**), která je doprovázena syndromem lipomobilizačním, vznikem ketóz a tukovou degenerací jater (steatózou) (Pechová a kol. 2009). V poruchách energetického metabolismu krav má zásadní význam metabolismus tukové tkáně. V ní se kontinuálně odehrávají procesy lipogeneze (tvorba zásobních tuků/triglyceridů z glycerolu a volných mastných kyselin) a lipolýzy (odbourávání/štěpení triglyceridů). Procesy lipogeneze jsou podporovány zvýšenou hladinou inzulinu a nízkými hladinami růstového hormonu a glukagonu. Lipolýza je stimulována nízkou hladinou inzulinu a zvýšenými hladinami růstového hormonu a glukagonu. V časné laktaci hormonální signály (vysoký růstový hormon a glukagon a nízký inzulin) stimulují lipolytickou aktivitu enzymů tukové tkáně (lipázy). Triglyceridy se jejím působení štěpí na 3 molekuly mastných kyselin a 1 molekulu glycerolu (Contreras a kol. 2018).

**Syndrom ztučnění** je nadměrné vytváření tukových rezerv, ke kterému dochází v důsledku příjmu většího množství energie, než jsou potřeby organismu ve vztahu k aktuální produkci, růstu nebo březosti. Nejrizikovějším faktorem je překrmování energeticky bohatými krmivy (sacharidy a tuky) při současném nedostatku dusíkatých látek. Při tomto typu krmné dávky se v předžaludku vytváří velké množství těkavých mastných kyselin – zejména kyseliny propionové. Z ní se v játrech vytváří glukóza, jejíž produkce tedy stoupá, což vede ke zvýšení koncentrace inzulinu. Tento hormon zvyšuje vstup mastných kyselin z transportních lipoproteinů do tukových buněk, podporuje syntézu mastných kyselin a jejich esterifikaci na zásobní tuky (triglyceridy/triacylglyceroly). Naopak odbourávání tuku je inzulinem sníženo, a proto dochází k hromadění tuku ve tkáních a v podkoží. Velmi nepříznivou skutečností je to, že tuk se ukládá také v jaterních buňkách, protože se netvoří dostatek transportních forem tuků (lipoproteinů). Komplikací syndromu ztučnění tak bývá jaterní steatóza. Z praktického hlediska však u dojnic žádné klinické příznaky narušení zdravotního stavu nepozorujeme a zásadním příznakem je velmi dobrá až tučná kondice charakterizovaná BCS 4 až 5 – tedy nepřiměřeně velkými zásobami tuku v organismu (obezitou). Tento stav však dojnice predisponuje k zásadnějším poruchám metabolismu vznikajícím v poporodním období, kdy se v období NEB, začne uložený tuk masivně odbourávat. Nadměrná lipomobilizace (odbourávaní tukové tkáně, kdy se triacylglyceroly odbourávají na neesterifikované mastné kyseliny a glycerol) způsobí zaplavení organismu uvolňovanými neesterifikovanými mastnými kyselinami (**NEMK**), které nestačí tkáně a zejména játra metabolizovat a dochází ke ketóze a steatóze jater.

**Lipomobilizační syndrom** (Fat Cow Syndrome) je tedy charakterizován nadměrným odbouráváním tukové tkáně, ke kterému dochází v absolutní většině případů v poporodním období, když vznikne NEB. Energetická bilance je rozdíl mezi příjmem energie z krmiv a potřebou energie na záchovu, produkci a březost. Na začátku laktace je vylučování živin a energie produkcí vyšší, než je příjem energie z krmiva, což vede ke vzniku negativní energetické bilance s využívaním tělesných rezerv pro zajištění produkce mléka. Regulace metabolismu v okoloporodním období somatotropinem a fyziologickou rezistencí tkání na inzulín vede ke snížení příjmu glukózy tkáněmi a usměrňování živin do metabolicky aktivních tkání jako je mléčná žláza a děloha (Vajda a Maskaľová 2018). Nedostatečný příjem živin v okoloporodním období vzniká také díky snížení příjmu krmiva, ke kterému dochází v důsledku hormonálních změn vyvolávajících porod (rychlý pokles progesteronu a přechodné zvýšení estrogenů a glukokortikoidů), které snižují žravost krav a tím i příjem sušiny. Vysoká spotřeba glukózy mléčnou žlázou zvyšuje odbourávání tuku (lipolýzu), která se v krvi projeví zvýšením koncentrace NEMK. Tyto mastné kyseliny mohou být využity mléčnou žlázou k tvorbě mléčného tuku, ale podstatná část jich je metabolizována v játrech. Hubnutí krav je proto často doprovázeno zvýšením tučnosti mléka u otelených krav majících NEB. V játrech jsou NEMK v procesu beta-oxidace oxidovány na acetyl-CoA, který následně vstupuje do Krebsova cyklu, kde další metabolizací tohoto produktu oxidace mastných kyselin dojde k uvolnění a získání potřebné energie. Pokud je však NEB výrazná a uvolňuje se značné množství NEMK, játra nezvládají mastné kyseliny metabolizovat a z acetyl-CoA se v procesu ketogeneze začnou tvořit ketolátky. Dalším důsledkem pokračující lipomobilizace je opětovná syntéza triglyceridů v jaterních buňkách, což navozuje vznik jaterní steatózy. Koncentrace NEMK v krvi tak vypovídají o intenzitě odbourávání tukových zásob, zatímco koncentrace ketolátek (acetoacetát, beta-hydroxybutyrát – **BHB**, aceton) dokladují úplnost, resp. neúplnost oxidace mastných kyselin v játrech a vznik ketózy. Metabolicky nekompenzovaná lipomobilizace s hodnotami NEMK v krevním séru otelených dojnic nad 0,7 mmol/l a zvýšení hodnot BHB nad 1,2 mmol/l (hranice subklinické ketózy dojnic) zvyšuje pravděpodobnost výskytu produkčních metabolických onemocnění, jako jsou klinická ketóza, dislokace slezu, záněty dělohy, steatóza jater, mastitidy apod. Z výše uvedeného je zřejmé, jak významné je udržovat výživný stav dojnic v optimálním rozmezí tak, aby jejich tukové rezervy byly přiměřené. Důležitá je i prevence všech dalších onemocnění, protože výskyt jakéhokoli jakékoli onemocnění významně zvyšuje riziko NEB a souvisejících poruch energetického metabolismu (Smith a kol. 2017).

**Ketóza dojnic** je tak jedním z nejčastějších onemocnění spadajících mezi poruchy energetického metabolismu a jedním z nejčastějších produkčních onemocnění (nemocí souvisejících s vysokou produkcí – v tomto případě dojivostí). Ketóza je multifaktorové onemocnění, u kterého se v rámci genetických studií zjišťuje jen nízká heritabilita. Nicméně aktuálně se provádí výzkum kandidátních genů majících vztah k patogenezi ketózy v souvislosti se snahou využívat genetické markery rezistence ke ketózám ve šlechtitelských programech (Kroezen a kol. 2018). Výskyt ketózy dojnic se na úrovni stáda uvádí ve velmi širokém rozmezí 4 až 75 %. Ketóza dojnic je charakteristická hyperketonemií, tzn. zvýšenou koncentrací ketolátek v krvi. Hlavními ketolátkami v krvi jsou BHB, acetoacetát (**AA**) a aceton. Ketóza je doprovázena také zvýšenou koncentrací NEFA a poklesem krevní koncentrace glukózy (hypoglykémie). Jako hranice hypoglykémie je používána koncentrace glukózy nižší než 2,2 mmol/l. Obecně se se za univerzálně uznávaný indikátor ketózy považuje zvýšení koncentrace BHB nad 1,2 mmol/l, i když někteří autoři jako hranici hyperketonemie využívají hodnotu o 0,2 mmol/l vyšší, tedy 1,4 mmol/l. Měřením hodnot ketolátek (BHB) a koncentrace glukózy však bylo zjištěno, že současné zvýšení BHB a hypoglykemie není příliš časté. Ve studii Dubuc a Buczinski (2018) byla hypoglykémie zjištěna pouze u 31 % krav s hyperketonemií. Přesto, že tato porucha energetického metabolismu je známá velmi dlouho (Overton a kol. 2017), je jí i v posledních letech věnována ve vědecké literatuře značná pozornost.

Intenzivně je studována problematika souvislosti ketózy s oxidativním stresem a mechanismy poškození jaterních buněk. Vysoké hladiny ketolátek v játrech mj. zvyšují tvorbu reaktivních forem kyslíku, čímž dochází k oxidativnímu poškození buněk – způsobí strukturální změny bílkovin, nukleových kyselin a buněčných organel. Dochází k akumulaci tuků v jaterních buňkách. Následně dochází k apoptóze (programované buněčné smrti) a vzniku zánětlivé reakce. Buněčná smrt je významně indukována zvýšenou koncentrací AA. Jeho negativní dopady na stav jaterních buněk lze omezit aplikací antioxidantů (Du a kol. 2017a). Při tomto jaterním poškození dochází k akumulaci tuku v hepatocytech. Oxidativní poškození jaterní tkáně krav s ketózou lze dokumentovat vzestupem hladin malondialdehydu, při současném poklesu aktivity antioxidačních enzymů jako je kataláza, superoxiddismutáta a glutathionperoxidáza. V důsledku oxidativního poškození jaterních buněk v krvi stoupají aktivity enzymů, které jsou považovány za indikátory jaterního poškození. Mezi hlavní patří aspartátaminotransferáza (**AST**), alaninaminotransferáza (**ALT**), gama-glutamyltransferáza (**GGT**) a glutamátdehydrogenáza (**GLDH**). K dalším parametrům, které jsou v souvislosti s diagnostikou ketózy a jaterní steatózy studovány patří také paraoxonáza-1 (**PON-1**) neboli arylesteráza. Při ketóze se její aktivita snižuje, zatímco aktivita AST a koncentrace BHB se zvyšují. Právě s těmito parametry PON-1 u dojnic s ketózou průkazně negativně koreluje (Cao a kol. 2017). PON-1 je na vápníku závislá esteráza, která se vytváří v játrech a následně je secernována do krve, kde je asociována s lipoproteiny. Má významnou roli v antioxidační ochraně. Je považována za specifický marker diagnostiky jaterní steatózy.

Spolu s těmito změnami pokračuje rozvoj zánětlivé reakce, která je doprovázena vzestupem hodnot zánětlivých markerů jako jsou haptoglobin a sérový amyloid A (Du a kol. 2017b). S hladinou haptoglobinu pozitivně koreluje methylglyoxal (**MGO**), což je metabolit acetonu, který se jeví jako možný biomarker ve studiu patogeneze lipomobilizace, resp. prozánětlivého působení subklinické ketózy (Li a kol. 2018). Vyšší jsou také hodnoty dalšího z proteinů akutní fáze – lipopolysacharid vázajícího proteinu (**LPS**). To naznačuje možnost, že pro vznik a vývoj ketózy může být významné zvýšení střevní propustnosti, resp. narušení slizniční bariéry, protože tento protein reaguje na přítomnost komponent původem z buněčné stěny G- bakterií. V experimentech byl popsán vzestup LPS ještě před vznikem klinických příznaků ketózy (Abuajamieh a kol. 2016). U krav s ketózou jsou alterovány také markery buněčné složky zánětu. Stoupá koncentrace zánětlivých cytokinů (interleukin-6 (**IL**-6), IL-1β) a TNF-α jejichž zdrojem jsou bílé krvinky (konkrétně neutrofilní granulocyty). Bylo popsáno, že stav zvýšené produkce prozánětlivých cytokinů a rozvoj zánětlivé reakce u krav s klinickou ketózou navozuje vysoká koncentrace NEMK (Zhang 2018). Intenzivní lipolýza spouští také zánětlivou reakci tukové tkáně charakterizovanou infiltrací tukové tkáně makrofágy (De Koster a kol. 2018). V metabolismu tukové tkáně a adaptaci energetického metabolismu při NEB hrají významnou roli také hepatokiny jako jsou angiopoetinu podobný protein 4 (**ANGPTL4**) a fibroblastický růstový faktor 21 (**FGF21**), které se tvoří v játrech a tukové tkáni. Většina cirkulujících hepatokinů je u dojnic tvořena v játrech. ANGPTL4 je glykoprotein, který může inhibovat aktivitu lipoproteinlipázy a stimulovat lipolýzu. FGF21 je hormonální faktor podílející se na metabolické adaptaci při energetickém deficitu. U dojnic bylo zjištěno, že sérové hladiny uvedených hepatokinů pozitivně korelují s koncentrací NEMK. U krav s ketózou a jaterní steatózou jsou hladiny hepatokinů průkazně vyšší než u zdravých dojnic (Wang a kol. 2018).

Během ketózy v důsledku negativní energetické bilance nedochází pouze k odbourávání tkáně tukové, ale i odbourávání bílkovin. Hlavními odbourávanými bílkovinami jsou bílkoviny svalové tkáně. Proteolýzou získané aminokyseliny jsou využívány k syntéze mléčných bílkovin a v procesu syntézy glukózy (glukoneogeneze) v játrech. U dojnic s ketózou tak dochází i ke změnám v koncentracích různých aminokyselin v krvi. Bylo popsáno (Marczuk a kol. 2018), že u ketózních krav jsou nízké hladiny ketogenních aminokyselin (Leu, Lys) a některých z glukogenních aminokyselin (Ala, Asn, His, Met).

V prevenci ketóz a dalších poruch energetického metabolismu je důležitá optimalizace výživy a energetického metabolismu. Hlavními bohatými zdroji energie v krmných dávkách dojnic jsou cukry, škrob a tuky. Tato krmiva však mají určitá rizika. Vysoký podíl sacharidů v dietě může způsobit vznik acidózy bachorového obsahu, čímž dochází ke vzniku zánětlivých změn bachorového epitelu, poruch trávení a nevyužití nepřijatých živin. Také vysoké dávky tuku bachorovou fermentaci ovlivňují negativně (Useni a kol. 2018). Aby se negativní vliv vyšších dávek tuku snížil, je možno využívat inertní tuky jako jsou vápenaté soli mastných kyselin, které jsou v bachoru nerozpustné (bypass) a k jejich trávení dochází až v dalších úsecích trávicího traktu. Vzhledem k tomu, že vznik NEB souvisí s vysokým výdejem energie prostřednictvím mléčného tuku, jsou zkoumány možné efekty látek, které mají potenciál produkci mléčného tuku snížit. K takovým látkám patří konjugovaný kyselina linolová (**CLA**), jejíž metabolit vznikající v předžaludku (*trans*-10, *cis*-12 isomer) přímo inhibuje syntézu mléčného tuku mléčnou žlázou. V některých experimentech s aplikací konjugované kyseliny linolové však bylo zjištěno, že její přídavek snižuje příjem sušiny, a tím i energie krmné dávky, což způsobilo, že ani pokles tučnosti mléka stav NEB nezlepšil (Schafers a kol. 2017). Naproti tomu v jiných experimentech bylo prokázáno, že aplikace CLA nejen snížila tučnost mléka, ale pokud byla aplikace zahájena již u krav před otelením, byla u dojnic prokázána i nižší koncentrace NEMK, BHB, nižší incidence subklinických ketóz a dokonce i nižší kumulace tuků v játrech (Galamb a kol. 2017). K dalším strategiím možného snížení energetického výdaje mlékem, a tím snížení rizika vzniku NEB a prevence ketózy, je omezení dojení v prvních 5 dnech laktace. Pokud se porovnávala skupina dojnic dodojovaných se skupinou krav s jen částečným vydojením (maximálně 10 – 14 l mléka/den), pak bylo zjištěno, že dojnice nekompletně dojené mají nižší výskyt ketóz (Morin a kol. 2018).

Další cestou prevence a terapie ketóz je perorální aplikace tzv. glukoplastických látek, které podporují tvorbu glukózy v játrech. K těmto látkám patří především glycerol, propylen glykol, ale i propionáty (Pechova a kol. 2014, Contreras a kol. 2018). V terapii ketóz se využívá také aplikace inzulinu, vitaminu B12, butafosfanu (Gordon a kol. 2017), ale také kombinace propylen glykolu s karnitinem a metioninem. Karnitin hraje důležitou funkci v řadě metabolických funkcí, mj. v oxidaci mastných kyselin v mitochondriích a podpoře glukoneogeneze v játrech. Je spojován s efektem v prevenci jaterní steatózy. Metionin je významný v podpoře transportu tuků z jaterních buněk, protože podporuje syntézu fosfolipidu fosfatidylcholinu, který je důležitý pro tvorbu transportních forem lipidů (Sun a kol. 2016). Např. Jeong a kol. (2018) popisují pozitivní efekt této kombinace na dojnice s ketózou spočívající v poklesu hodnot BHB a zvýšení koncentrace glukózy. Terapeutické protokoly a výzkumné práce zahrnují také aplikaci glukokortikoidů, bovinního somatotropinu, niacinu a glukózy (van der Drift a kol. 2015, Gohary a kol. 2015, Mann a kol. 2018, Youssef a kol. 2018), ale pozitivní průkaznost výsledků jejich použití není jednoznačná. Uvádí se, že suplementace dojnic v tranzitním období niacinem snižuje koncentraci NEFA, protože niacin má antillipolytické účinky – redukuje lipolýzu tukové tkáně podporou glukoneogeneze. V souvislosti s možnostmi dietního a medikamentózního ovlivnění či prevence ketóz jsou studovány také vitaminy skupiny B a cholin. Je uznáváno, že dojnice si jsou schopné v bachoru syntetizovat dostatek vitaminu B do denní produkce mléka 35 l. Suplementace vitaminu B12 a kyseliny listové zlepšuje vstup propionátů do Krebsova cyklu, což je důležité pro následnou syntézu glukózy z tohoto prekurzoru. Kyselina listová je důležitá i pro syntézu mléčných bílkovin a ovlivňuje reprodukci (Preynat a kol. 2009). Cholin je důležitý pro syntézu fosfatidylcholinu, který je důležitou součástí membrán transportních forem lipidů, které jsou zásadní pro transport tuků z jaterních buněk a prevenci jaterní steatózy. Aplikovaný cholin je však nutno chránit před degradací bachorovou mikroflórou. Výsledky použití bachorově chráněných vitamínů skupiny B či cholinu nejsou ale jednoznačné. Sun a kol. (2016) popisují pozitivní efekty cholinu (a metioninu), ale existují i studie, které pozitivní efekt suplementace cholinu (a vitaminů B) nepotvrzují (Morrison a kol. 2018).

Další používanou metodou prevence ketózy je intraruminální aplikace ionoforního antibiotika monensinu, který svým vlivem na bachorovou mikroflóru zvyšuje produkci kyseliny propionové, a tím i množství dostupné energie, protože v játrech se z této kyseliny vytváří glukóza. Efekt monenzinu spočívá ve snížení rozmanitosti zastoupení bakteriálních druhů. Po jeho aplikaci dochází k navýšení zastoupení bakterií produkujících kyselinu propionovou a poklesu zastoupení bakterií s její nízkou produkcí (Scharen a kol. 2017). Aplikace antibiotik v prevenci onemocnění je však odbornou veřejností vnímána negativně, a proto se hledají možné alternativy používání monensinu. K testovaným látkám patří např. rostlinné bioaktivní sloučeniny lipidů, tzv. esenciální oleje (např. thymol, vanilín, eugenol), protože některé z nich mají potenciál vlivem na bachorovou mikroflóru stimulovat produkci kyseliny propionové. Tyto esenciální oleje jsou testovány v kombinaci s dalšími látkami, např. biotinem. Ten je totiž kofaktorem enzymů (propionyl-CoA-katboxyláza, pyruvátkarboxyláza), které podporují syntézu glukózy. Ve studii porovnávající efekt aplikace monensinu vs. aplikace esenciálních olejů a biotinu bylo zjištěno, že kombinace esenciálních olejů a biotinu má na vznik ketózy dojnic obdobný efekt jako monensin. Použití této alternativní kombinace látek dokonce vedlo k menším ztrátám živé hmotnosti dojnic v poporodním období než u krav, kterým byl aplikován monensin (Hausmann a kol. 2018).

Nastíněný přehled aktuální literatury představuje aktuální trendy výzkumu poruch energetického metabolismu se zaměřením na ketózu a možnosti jejího řešení. Díky novým metodám došlo k významnému pokroku v poznání metabolismu tukové tkáně při NEB a dalších mechanismů souvisejících s patogenezí ketózy a jaterní steatózy. Z přehledu je zřejmé, že je nadále zkoumána celá řada látek, které mají potenciál v prevenci a terapii ketóz přinést zlepšení situace. Znalost mechanizmů vyvolávajících studované metabolické poruchy poskytuje cestu k lepšímu pochopení významu dietních, medikamentózních a dalších opatření, která jsou dnes k dispozici a především k zavádění výsledků výzkumu do praxe.

**Použitá literatura:**

Abuajamieh M., Kvidera S. K., Fernandez M. V. S., Nayeri A., Upah N. C., Nolan E. A., Lei S. M., DeFrain J. M., Green H. B., Schoenberg K. M., Trout W. E., Baumgard L. H. 2016: Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE 109: 81-85, DOI: 10.1016/j.rvsc.2016.09.015

Cao Y., Zhang J., Yang W., Xia C., Zhang H. Y ., Wang Y. H., Xu C. 2017: Predictive value of plasma parameters in the risk of postpartum ketosis in dairy cows. JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH 61: 91-95, DOI: 10.1515/jvetres-2017-0011

Contreras G. A., Strieder-Barboza C., De Koster J. 2018: Modulating adipose tissue lipolysis and remodeling to improve immune function during the transition period and early lactation of dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 2737-2752, DOI: 10.3168/jds.2017-13340

De Koster J., Strieder-Barboza C., de Souza J., Lock A. L., Contreras G. A. 2018: Short communication: Effects of body fat mobilization on macrophage infiltration in adipose tissue of early lactation dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 7608-7613, DOI: 10.3168/jds.2017-14318

Dubuc J., Buczinski S. 2018: Short communication: Cow- and herd-level prevalence of hypoglycemia in hyperketonemic postpartum dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 3374-3379, DOI: 10.3168/jds.2017-13773

Du X., Chen L., Huang D., Peng Z., Zhao C., Zhang Y., Zhu Y., Wang Z., Li X., Liu G. 2017b: Elevated apoptosis in the liver of dairy cows with ketosis. CELLULAR PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY 43: 568-578, DOI: 10.1159/000480529

Du X., Shi Z., Peng Z., Zhao C., Zhang Y., Wang Z., Li X., Liu G., Li X. 2017a: Acetoacetate induces hepatocytes apoptosis by the ROS-mediated MAPKs pathway in ketotic cows. JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY 232: 3296-3308, DOI: 10.1002/jcp.25773

Galamb E., Faigl V., Keresztes M., Csillik Z., Troscher A., Elek P., Kulcsar M., Huszenicza G., Febel H., Husveth F. 2017: Effect of pre- and post-partum supplementation with lipid-encapsulated conjugated linoleic acid on milk yield and metabolic status in multiparous high-producing dairy cows. JOURNAL OF ANIMAL PHYSIOLOGY AND ANIMAL NUTRITION 101: 1026-1035, DOI: 10.1111/jpn.12544

Gohary K., Leslie K. E., Ford J., Capel M., LeBlanc S. J., Duffield T. F. 2015: Effect of administration of recombinant bovine somatotropin on health and performance of lactating dairy cows diagnosed with hyperketonemia. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 98: 4392-4400, DOI: 10.3168/jds.2014-8235

Gordon J. L., Duffield T. F., Herdt T. H., Kelton D. F., Neuder L., LeBlanc S. J. 2017: Effects of a combination butaphosphan and cyanocobalamin product and insulin on ketosis resolution and milk production. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 100: 2954-2966, DOI: 10.3168/jds.2016-11925

Hausmann J., Deiner C., Patra A. K., Immig I., Starke A., Aschenbach J. R. 2018: Effects of a combination of plant bioactive lipid compounds and biotin compared with monensin on body condition, energy metabolism and milk performance in transition dairy cows. PLOS ONE 13,  Article Number: e0193685, DOI: 10.1371/journal.pone.0193685

Jeong J. K., Choi I. S., Moon S. H., Lee S. C., Kang H. G., Jung Y. H., Park S. B., Kim I. H. 2018: Effect of two treatment protocols for ketosis on the resolution, postpartum health, milk yield, and reproductive outcomes of dairy cows. THERIOGENOLOGY 106: 53-59, DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.09.030

Kroezen V., Schenkel F. S., Miglior F., Baes C. F., Squires E. J. 2018: Candidate gene association analyses for ketosis resistance in Holsteins. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 5240-5249, DOI: 10.3168/jds.2017-13374

Li C., Dai S. H., Lu J. Y., Zhao B. Y., Wang J. G., Li P. P., Wu Z. Z., Mu Y. Y., Feng C. X., Dong Q. 2018: Methylglyoxal: A newly detected and potentially harmful metabolite in the blood of ketotic dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 8513-8523, DOI: 10.3168/jds.2018-14448

Mann S., Yepes F. A. L., Wakshlag J. J., Behling-Kelly E., Mcart J. A. A. 2018: The effect of different treatments for early-lactation hyperketonemia on liver triglycerides, glycogen, and expression of key metabolic enzymes in dairy cattle. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 1626-1637, DOI: 10.3168/jds.2017-13360

Marczuk J., Brodzki P., Brodzki A., Kurek L. 2018: The concentration of free amino acids in blood serum of dairy cows with primary ketosis. POLISH JOURNAL OF VETERINARY SCIENCES 21: 149-156, DOI: 10.24425/119033

Morin P. A., Krug C., Chorfi Y., Dubuc J., Lacasse P., Roy J. P., Santschi D. E., Dufour S. 2018: A randomized controlled trial on the effect of incomplete milking during early lactation on ketonemia and body condition loss in Holstein dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 4513-4526, 10.3168/jds.2017-13151

Morrison E. I., Reinhardt H., Leclerc H., DeVries T. J., LeBlanc S. J. 2018: Effect of rumen-protected B vitamins and choline supplementation on health, production, and reproduction in transition dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 101: 9016-9027, DOI: 10.3168/jds.2018-14663

Overton T. R., McArt J. A. A., Nydam D. V. 2017: A 100-Year Review: Metabolic health indicators and management of dairy cattle. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 100: 10398-10417, DOI: 10.3168/jds.2017-13054

Pechová A., Pavlata L., Dirksen G., Hofírek B., Dvořák R. 2009: Poruchy metabolismu. In: Hofírek B., Dvořák R. Němeček L., Doležel R., Pospíšil Z. a kol. Nemoci skotu, Česká buiatrická společnost, Brno, 1149 s. ISBN: 978-80-86542-19-5

Pechova A., Pecinka R., Kudrnacova J., Pavlata L. 2014: The comparison of propylene glycol and glycerol as feed additives in early lactation of high producing dairy cows. JOURNAL OF ANIMAL AND FEED SCIENCES 23: 285-292, DOI: 10.22358/jafs/65662/2014

Preynat A. Lapierre H., Thivierge M. C., Palin M. F., Matte J. J., Desrochers A., Girard C. L. 2009: Effects of supplements of folic acid, vitamin b12, and rumen-protected methionine on whole body metabolism of methionine and glucose in lactating dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 92: 677-689, DOI: 10.3168/jds.2008-1525

Schafers S., von Soosten D., Meyer U., Drong C., Frahm J., Kluess J., Raschka C., Rehage J., Troscher A., Pelletier W., Danicke S. 2017: Influence of conjugated linoleic acid and vitamin E on performance, energy metabolism, and change of fat depot mass in transitional dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 100: 3193-3208, DOI: 10.3168/jds.2016-11882

Scharen M., Drong C., Kiri K., Riede S., Gardener M., Meyer U., Hummel J., Urich T., Breves G., Danicke S. 2017: Differential effects of monensin and a blend of essential oils on rumen microbiota composition of transition dairy cows. JOURNAL OF DAIRY SCIENCE 100: 2765-2783, DOI: 10.3168/jds.2016-11994

Smith G. L., Friggens N. C., Ashworth C. J., Chagunda M. G. G. 2017: Association between body energy content in the dry period and post-calving production disease status in dairy cattle. ANIMAL 11: 1590-1598, DOI: 10.1017/S1751731117000040

Sun F. F., Cao Y. C., Cai C. J., Li S. X., Yu C., Yao J. H. 2016: Regulation of nutritional metabolism in transition dairy cows: energy homeostasis and health in response to post-ruminal choline and methionine. PLOS ONE 11, Article Number: e0160659, DOI: 10.1371/journal.pone.0160659

Useni B. A., Muller C. J. C., Cruywagen C. W. 2018: Pre- and postpartum effects of starch and fat in dairy cows: A review. SOUTH AFRICAN JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE 48: 413-426, DOI: 10.4314/sajas.v48i3.2

Vajda V., Maskaľová I. 2018: Úloha výživy při tvorbe produkčního zdravia dojníc. In: Zborník prednášok Lazarove dni výživy a veterinárnej dietetiky XIII., Košice, 12-17

van der Drift S. G. A., Houweling M., Bouman M., Koets A. P., Tielens A. G. M., Nielen M., Jorritsma R. 2015: Effects of a single glucocorticoid injection on propylene glycol-treated cows with clinical ketosis. VETERINARY JOURNAL 204: 144-149, DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.01.016

Wang J. G., Zhu X. Y., She G. H., Kong Y. Z., Guo Y. Z., Wang Z., Liu G. W., Zhao B. Y. 2018: Serum hepatokines in dairy cows: periparturient variation and changes in energy-related metabolic disorders. BMC VETERINARY RESEARCH 14, Article Number: 236, DOI: 10.1186/s12917-018-1560-7

Youssef M. A., El-Ashker M. R., Younis M. S. 2018: Effect of prepartum supplementation with niacin, choline and cod liver oil on postpartum insulin sensitivity and the redox status in cows with subclinical ketosis. ANIMAL PRODUCTION SCIENCE 58: 1847-1853, DOI: 10.1071/AN16842

Zhang Y., Li X., Zhang H., Zhao Z., Peng Z., Wang Z., Liu G., Li X. 2018: Non-esterified fatty acids over-activate the TLR2/4-NF-kappa b signaling pathway to increase inflammatory cytokine synthesis in neutrophils from ketotic cows. CELLULAR PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY 48: 827-837, DOI: 10.1159/000491913

**Zpracoval**: prof. MVDr. Leoš Pavlata, Ph.D., Ústav výživy zvířat a pícninářství, Agronomická fakulta, Mendelova univerzita v Brně, leos.pavlata@mendelu.cz