

Hyperglykemi hos kor med löpmagsdislokation

Fredrik Mathias Weel Haraldsen

Handledare
Madeleine Tråvén
Institutionen för Idisslarmedicin och Epidemiologi

Biträdande handledare
Rauni Niskanen
Institutionen för Idisslarmedicin och Epidemiologi

Biträdande handledare
Kjell Holtenius
Institutionen för Husdjurens utfodring och vård

Examensarbete 2004:5
Veterinärprogrammet
Veterinärmedicinska fakulteten
SLU
ISSN 1650-7045
Uppsala 2004

Abstract

Haraldsen, F.M.W. 2004. Hyperglycaemia in cows with abomasal displacement. M.Sc. in ruminant medicine. 2004:5. ISSN 1650-7045.

The main interest of this study was to investigate whether there is hyperglycemia or hypoglycemia in cows suffering from abomasal displacement and to evaluate the effect of transport on blood glucose. Thirty-six cows with left- or right-sided abomasal displacement were included in the study together with 17 cows with other diseases for comparison. Fifteen cows with abomasal displacement and 7 cows with other diseases were sampled before transport.

One third of the cows with abomasal displacement had hyperglycemia when the transport effects were corrected for. Separating this group in left- and right-sided abomasal displacement we found significantly higher blood glucose and insulin levels among cows with right-sided abomasal displacement. An explanation for this difference may be a strong stress response secondary to the right-sided dislocation. Twenty-five percent of the cows were above available reference interval for fructosamine, indicating a long-term rise in blood glucose. This prolonged hyperglycemia may be a result of stress from other diseases prior to or concurrent with the abomasal displacement. Peripheral insulin resistance, however, may have contributed to these findings.

A group of cows showed high β -hydroxybutyrate levels concurrent with elevated blood glucose, possibly indicating insulin resistance in liver cells and adipose tissue.

There was a significant rise in blood glucose during transport, we also found that 6.0 mmol/l may be used as an upper limit for blood glucose in cases where only blood samples after transport are available.

Results from the cows with other diseases were difficult to interpret because of their heterogeneity.

Author's address: Fredrik Mathias Weel Haraldsen, Gustaf Kjellbergsväg 10, 756 43 Uppsala, Sweden. E-mail: mathias.haraldsen@telia.com

Innehållsförteckning

Inledning	7
Litteraturoversikt	7
Syfte	8
Material och metoder	8
Djuren	8
Provtagning och diagnos	8
Analys	9
Glukosvärdets stabilitet i blodprover	9
Statistiska metoder	10
Resultat	10
Glukos	10
<i>Stabilitet i prover</i>	10
<i>Förekomst av hyperglykemi</i>	10
<i>Transportens effekt</i>	14
Insulin	15
Fruktosamin	16
β-hydroxybutyrat (BHB)	17
Diskussion	18
Konklusion	20
Referenser	20

Inledning

Litteraturoversikt

Löpmagsdislokation (LD) karakteriseras av att löpmagen fylls med gas och förskjuts dorsalt antingen till höger, högersidig löpmagsdislokation (HLD), eller vänster, vänstersidig löpmagsdislokation (VLD). Det anses huvudsakligen vara våmmens fyllnadsgrad som avgör riktningen på dislokationen, normal våmvolym utgör en effektiv barriär mot dislokation åt vänster så att det blir en HLD medan en liten våm ger VLD (Constable et al., 1992). Cirka 80 % av LD fallen är vänstersidiga (Varden, 1979; Stengärde & Pehrson, 2000). Löpmagsdislokation är vanligast hos högproducerande mjölkkor mellan 4-7 år, som är i den första månaden postpartum, som insjuknar under vårvintern och som samtidigt lider av någon annan sjukdom (Constable, 1992; Fleisher et al., 2001).

Löpmagsdislokation har en multifaktoriell etiologi. Det råder enighet om att förutsättningen är en atoni eller hypotoni av löpmagen i kombination med ackumulering av gas som ger dilatation. Hypocalcemi har framförts som en orsak till minskad löpmagstonus (Massey et al., 1993), det har även påvisats ett samband mellan LD och kalvningsförflämning (Rohrbach et al., 1999; Stengärde & Pehrson, 2000). Å andra sidan konkluderade Geishauser et al (2000) att hypocalcemi har en begränsad betydelse för utvecklingen av LD. Samma konklusion hade också Stengärde & Pehrson (2000) i sin fältundersökning. Flera epidemiologiska studier har visat ett statistiskt samband mellan LD och postpartala sjukdomar som metrit, endometrit och kvarbliven efterbörd (Shaver, 1997; Rohrbach et al., 1999; Stengärde & Pehrson, 2000). Endotoxinemi som hämmar tömningen av löpmagen anses vara en möjlig förklaring till dessa statistiska samband (Vlaminck et al., 1985; Geishauser, 1995).

Ett starkt samband finns mellan ketos och LD (Constable et al., 1992; Rohrbach et al., 1999; Stengärde & Pehrson, 2000). I en studie av Geishauser et al. (1998) framkom det att kor i perioden före LD diagnos hade höga koncentrationer med β -hydroxybutyrat (BHB) i blodet, vilket ledde till slutsatsen att ketos sannolikt är en riskfaktor i patogenesen. Mekanismen bakom hur ketos ger LD är dock oklar, men Itoh et al. (1998) kunde visa att den biokemiska mekanismen bakom ketogenesen till LD var olik den hos kor med primär acetoneemi. LD korna i studien hade hyperglykemi i kombination med hyperketonemi vilket liknar typ II ketogenes beskrivet av Holtenius & Holtenius (1996). Typ II ketos innebär en minskad kapacitet att utnyttja glukos på grund av en hormonell störning i regleringen av metabolismen. Hyperglykemi i kombination med hyperinsulinemi hos LD kor har även observerats i andra studier (Muyllé et al., 1990; Cupere et al., 1991). I en experimentell studie av Holtenius et al. (2000) på friska kor gav hyperglykemi reducerat utflöde från löpmagen, således kan förhöjda plasmaglukosnivåer vara en potentiell riskfaktor i patogenesen till LD. I motsats till detta har det i undersökningar av kor som senare utvecklat LD påvisats lägre glukos- och insulinnivåer än normalt (Geishauser et al., 1998; Van Winden et al., 2003). Vidare hade över 60 % av korna hypoglykemi i en fältundersökning av Stengärde & Pehrson (2000), författarna anser att smärtinducerad stress och icke-

registrerade stressmoment är sannolika förklaringar till förhöjda glukosvärden hos resterande kor. Samma förklaring tror de ligger bakom de förhöjda glukosvärdena i andra studier då blodproven togs efter det att djuren hade transporterats till klinik. Steven et al. (2002) har dock en hypotes om att låga glukos- och insulinvärden predisponerar för LD, medan höga glukos- och insulinvärden uppkommer sekundärt till sjukdomen.

Fruktosaminkoncentrationen i blodet kan användas för att studera plasmaglukosnivåerna. Fruktosamin är kolhydrat-proteinkomplex som bildas genom en irreversibel reaktion mellan glukosmolekyler och serumproteiner (Armbruster, 1987) och denna reaktion är huvudsaklig avhängig av glukoskoncentrationen i blodet (Willms & Lehmann, 1990). Fördelen med denna parameter är att den kan användas för att studera hur plasmaglukosnivåerna har varit retrospektivt för de senaste 1-3 veckorna då fruktosamin påverkas minimalt av snabba förändringar i blodglukoskoncentrationerna (Jensen et al., 1993).

Syfte

En målsättning med denna studien var att undersöka om kor med löpmagsdislokation har hyperglykemi och onormala insulinivåer. Genom att provta korna på gården och sedan på klinken undersöktes också transportens inverkan på glukosnivåerna. Som jämförelsegrupp användes kor med annan sjukdom.

Material och metoder

Djuren

I studien inkluderades 36 kor med löpmagsförskjutning och 17 kor med andra diagnoser. Under 2002-2003 provtogs 22 kor med löpmagsdislokation varav 10 av rasen SRB och 2 av SLB hade vänstersidig löpmagsförskjutning och 6 SRB och 4 SLB hade högersidig löpmagsförskjutning. Tjugo av korna var multipara och 2 var förstakalvare. Intervallet från kalvning till ankomst till klinik för 19 av korna var i medeltal c:a 2,5 veckor (variationsvidd 1 till 5 veckor). Två kor med VLD var 4 resp. 6 månader postpartum (klinik nummer 03-26 resp. 02-81) och en med HLD var 5 månader antepartum (klinik nummer 02-75). Som jämförelse användes 14 kor med annan diagnos än löpmagsdislokation, varav 8 SRB, 4 SLB och 2 köttor. Av dessa var en kviga och resterande i varierande laktationsstadium.

Under 2001-2002 provtogs 5 SRB och 3 SLB med VLD, 5 SRB och 1 SLB med HLD, och 2 SRB och 2 SLB kor med annan diagnos. Alla var multipara utom en kviga (02-44) som hade HLD.

Provtagning och diagnos

Under 2002-2003 provtogs 15 av korna med LD och 7 av korna med annan sjukdom på gården före transport, medan alla korna blev blodprovtagna på klink

vid ankomst. Blodproven samlades med vacutainer i natriumheparinrör från svansvenen i de flesta fall. Endast undantagsvis togs prov från jugularvenen. Det tog maximum 4 timmar från blodprovtagning på gården till centrifugering av dessa för att urskilja plasma, medan blodproverna från klinken centrifugerades inom 2 timmar.

Från korna som inkom under 2001/2002 analyserades plasmaglukos direkt efter provtagning i Na-heparin rör, medan de andra parametrarna analyserades från serumprover tagna utan tillsats. Insulin kunde inte analyseras för 4 kor med VLD och 3 kor med annan diagnos pga. begränsad provmängd.

Remitterande veterinär diagnostiserade korna på gården och efter transport utfördes en klinisk undersökning på korna av veterinär på klinken för IME. Diagnosen LD verifierades vid operation för de flesta korna. Annan diagnos innefattade tex vasst, diarré, vagusskada, caecumdilatation och endocardit, flera av korna hade också två eller tre diagnoser.

Analyser

Provrören centrifugerades i 10-12 minuter vid 3000 rpm för att tillvarata plasma. Vid tillfällena där analyser inte kunde utföras direkt förvarades plasman vid -20°C . Glukos analyserades med hjälp av torrkemisk teknik (Kodak Ectachem DT60, Medinor AB, Lidingö, Sverige) och för analys av fruktosamin användes kolorimetrisk test med nitroblue tetrazolium (Cobas Mira, KONE Instruments Corporation, Espoo, Finland). Insulinnivåerna framtoogs med hjälp av radioimmunoassay teknik (RIA 100, Pharmacia and Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Sverige), medan β -hydroxybutyrat analyserades med enzymatisk metod (Konelab 30, KONE Instruments Corporation, Espoo, Finland).

Glukosvärdets stabilitet i blodprover

Hur mycket glukosvärdet förändrar sig i provrör med Na-heparin från provtagning till centrifugering för att urskilja plasma och vid olika lagringstemperaturer är inte kvantifierat. För att utvärdera detta sederades två kor med xylazin (Rompun® vet) med dosen 0,05 mg/kg intramuskulärt då detta höjer glukoskoncentrationen i blodet. Därefter lades en permanentkanyl in i jugularvenen till vilken en förlängningsslang anslöts och fästes ovanför kon. På detta viset kan man provta korna utan onödig stress. Kanyl och slang spolades igenom med en heparinlösning och blodproven togs efter c:a 20 minuter när korna var lugna. Från varje ko fylldes 7 Na-heparinrör med blod, där det ena centrifugerades direkt, 3 placerades i kyl ($+4^{\circ}\text{C}$) och 3 placerades i rumstemperatur ($+20^{\circ}\text{C}$). Ett rör från kylan och ett rör från rumstemperatur centrifugerades sedan vid 1, 2 och 4 timmar efter provtagningen och heparinplasman analyserades direkt för glukosinnehåll. Provtagningsrören centrifugerades vid 3000 rpm i 12 minuter och heparinplasman analyserades för glukos med hjälp av torrkemisk teknik (Kodak Ectachem DT 60, Medinor AB, Lidingö, Sverige).

Statistiska metoder

Beskrivande statistik för glukos, fruktosamin, insulin och β -hydroxybutyrat fördelat på kor med VLD, HLD eller AD räknades ut i statistikprogrammet Minitab. Samma program användes för att analysera resultaten för de olika parametrarna med hjälp av t-test.

Resultat

Glukos

Stabilitet i prover

Plasmaglukosvärdena sänktes obetydligt (5-7%) vid upp till 4 timmars lagring av prover i kyl eller rumstemperatur före centrifugering (Tabell 1).

Tabell 1. Förändringar av glukosvärdet i provrör med Na-heparin efter centrifugering vid lagring i kyl eller rumstemperatur

Ko nr	Tid (h)	Glukos (mmol/l) kyl	Glukos (mmol/l) rum
1003	0		7,5
1003	1	7,4	7,4
1003	2	7,3	7,4
1003	4	7,2	7,1
875	0		8,4
875	1	8,5	8,5
875	2	8,1	8,3
875	4	8,0	7,8

Förekomst av hyperglykemi

Glukoskoncentrationerna i blodet påverkas av vilket laktationsstadium kon befinner sig i, före kalvning låg normalt plasmaglukos på c:a 3,0 mmol/l medan korna låg runt 2,6 mmol/l den första månaden efter kalvning (Holtenius et al., 2003). Majoriteten av korna med löpmagsdislokation i denna studien låg inom 40 dagar efter kalvning vilket gör att blodglukoskoncentrationer i gråzonen mellan 3,5 och 4,0 mmol/l eventuellt kan tolkas som förhöjda.

Fem av 15 kor (33 %) med löpmagsförskjutning som provtogs före transporten till klinik hade hyperglykemi med en övre normalgräns för plasma glukos på 4,0 mmol/l, varav 2 kor hade VLD och 3 HLD. Ytterligare två kor (14 %), båda med VLD, hade ett glukosvärde i gråzonen mellan 3,5 och 4,0 mmol/l. Två kor med VLD hade hypoglykemi, < 2,0 mmol/l (Tabell 2). Bland kor med annan diagnos som provtogs före transport hade 4 av 7 (57 %) ett glukosvärde >4,0 mmol/l. Ytterligare en ko (14 %) hade ett glukosvärde i gråzonen.

För att kunna bedöma om hyperglykemi förelåg hos kor som enbart provtogs efter transport extrapolerades en övre normalgräns efter transport på 6,0 mmol/l från den transporteffekt på glukosvärdet som uppmättes på de kor som provtogs både före och efter transport (se nedan). Bland kor med löpmagsdislokation som enbart provtogs efter transport hade 7 av 21 (33 %) ett glukosvärde >6,0 mmol/l (Tabell 2 och 3). Samtliga dessa hade HLD. Fyra av 10 kor (40 %) med annan diagnos som enbart provtogs efter transport hade ett glukosvärde >6,0 mmol/l. För alla korna med HLD låg plasma glukos signifikant högre efter transport ($10,7 \pm 7,9$ mmol/l, Tabell 5) än för korna med VLD ($4,8$ mmol/l \pm $1,6$ mmol/l, $p < 0,01$, Tabell 4). Korna med HLD hade också signifikant högre plasmaglukos efter transport än kor med annan diagnos ($5,3 \pm 2,6$ mmol/l, $p < 0,05$, Tabell 6).

Kraftigt förhöjda glukosvärden, >10 mmol/l efter transport, sågs hos 8 kor med HLD och en ko med vagusskada och peritonit (Tabell 2 och 3).

Tabell 2. Plasmaglukosvärden före och efter transport, fruktosamin-, β -hydroxybutyrat (BHB)- och insulinvärden efter transport hos kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD), högersidig löpmagsdislokation (HLD) och annan diagnos (AD) provtagna 2002-2003

Klinik nummer	Glukos (mmol/l) före transport	Glukos (mmol/l) efter transport	Differens glukos före/efter transport	BHB (mmol/l)	Fruktosamin (μ mol/l)	Insulin (μ IU/ml)	Diagnos
02-81	3,6	5,0	1,4	0,83	258	11,9	VLD
02-83	5,8	8,7	2,9	0,16	303	23,0	VLD
02-99	4,4	6,5	2,1	5,00	272	7,1	VLD
03-05	3,4	6,3	2,9	0,80	218	4,7	VLD
03-16	*	1,9	*	6,20	218	41,2	VLD
03-18	1,9	1,6	-0,4	7,60	229	2,8	VLD
03-26	3,4	4,4	1,0	0,36	272	22,4	VLD
03-28	1,4	3,4	2,0	6,60	270	13,7	VLD
03-29	*	5,3	*	0,46	246	35,3	VLD
03-41	2,1	4,3	2,2	3,00	243	1,8	VLD
03-51	*	2,7	*	5,60	218	1,7	VLD
03-79	3,9	4,4	0,5	0,88	227	4,5	VLD
02-75	8,9	12,2	3,3	0,45	490	23,8	HLD
03-12	*	6,0	*	1,10	229	11,4	HLD
03-21	2,7	3,1	0,4	0,45	284	49,6	HLD
03-23	*	2,1	*	1,50	229	11,5	HLD
03-24	2,6	2,2	-0,4	1,60	236	5,4	HLD
03-27	*	15,8	*	0,96	372	40,1	HLD
03-30	10,5	17,8	7,3	1,60	384	21,5	HLD
03-76	4,3	5,4	1,1	0,42	196	44,5	HLD
03-81	*	3,0	*	0,35	203	19,3	HLD
03-83	3,5	4,2	0,7	0,99	201	5,6	HLD
02-110	5,5	5,6	0,1	0,41	219	49,4	AD
03-04	*	4,1	*	0,46	211	6,2	AD
03-14	3,4	5,8	2,4	0,57	250	8,2	AD
03-19	*	2,5	*	0,31	256	16,7	AD
03-20	*	2,4	*	0,19	208	5,9	AD
03-22	4,3	4,0	-0,3	0,30	293	11,8	AD
03-25	*	9,2	*	0,62	433	8,3	AD
03-34	*	4,0	*	3,80	235	2,5	AD
03-35	4,3	4,8	0,5	0,36	274	30,6	AD
03-39	3,6	4,2	0,6	1,00	242	29,0	AD
03-42	1,8	2,8	1,0	4,10	196	6,7	AD
03-49	*	13,1	*	0,70	446	37,5	AD
03-64	4,8	6,8	2,0	0,37	254	48,3	AD
03-80	*	3,8	*	0,69	233	8,4	AD

* ej provtagna före transport.

Tabell 3. *Glukos-, fruktosamin-, insulin- och β -hydroxybutyratvärden i plasma efter transport hos kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD), högersidig löpmagsdislokation (HLD) och annan diagnos (AD) provtagna under 2001/2002*

Kliniknummer	Glukos (mmol/l)	BHB (mmol/l)	Fruktosamin (μ mol/l)	Insulin (μ IU/ml)	Diagnos
02-08	5,5	1,20	258	-	VLD
02-16	5,9	2,40	208	-	VLD
02-18	4,1	1,30	247	19	VLD
02-40	5,3	3,70	235	-	VLD
02-42	3,9	2,80	212	2	VLD
02-47	5,3	0,72	223	-	VLD
02-49	6,0	4,70	215	26	VLD
02-57	4,7	2,10	151	7	VLD
01-118	10,5	2,70	248	>50	HLD
02-07	25	1,00	235	>50	HLD
02-31	25	7,00	227	11	HLD
02-32	10,9	2,30	232	>50	HLD
02-41	7,8	0,72	198	>50	HLD
02-44	20	0,50	274	3	HLD
02-43	6,3	0,90	213	16	AD
02-45	5,5	1,30	240	-	AD
02-48	4,4	1,10	266	-	AD
02-53	6,5	0,46	286	-	AD

Tabell 4. *Glukos (mmol/l), fruktosamin (μ mol/l), insulin (μ IU/ml) och β -hydroxybutyrat (BHB) i plasma från kor med vänstersidig löpmagsdislokation provtagna efter transport*

	Glukos	Fruktosamin	Insulin	BHB
n	20	20	16	20
x	4,8	236	14,0	2,82
sd	1,6	32	12,6	2,36
range	1,6 – 8,7	151 – 303	1,7 – 41,2	0,16 – 7,60

Tabell 5. *Glukos (mmol/l), fruktosamin (μ mol/l), insulin (μ IU/ml) och β -hydroxybutyrat (BHB) (mmol/l) i plasma från kor med högersidig löpmagsdislokation provtagna efter transport*

	Glukos	Fruktosamin	Insulin	BHB
n	16	16	16	16
x	10,7	265	27,9*	1,48
sd	7,9	82	19,0*	1,63
range	2,1 - 25	196 - 490	3,0 - >50*	0,35 – 7,00

*Insulinvärdena var för 4 av korna >50 μ IU/ml

Tabell 6. *Glukos (mmol/l), fruktosamin (μ mol/l), insulin (μ IU/ml) och β -hydroxybutyrat (BHB) (mmol/l) i plasma från kor med annan diagnos provtagna efter transport*

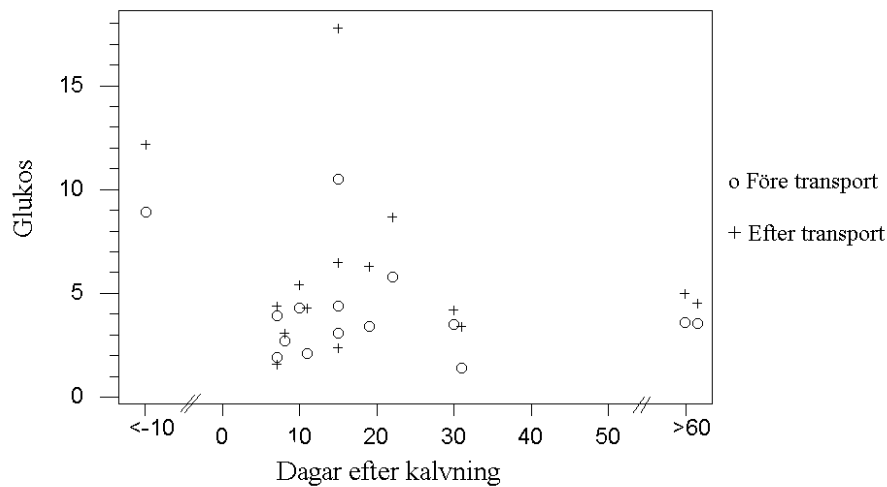
	Glukos	Fruktosamin	Insulin	BHB
n	18	18	15	18
x	5,3	264	19,0	0,98
sd	2,6	69	15,9	1,12
range	2,4 – 13,1	196 - 446	2,5 – 49,4	0,19 – 4,10

Transportens effekt

Plasmaglukos var signifikant högre efter, jämfört med före transport hos korna med löpmagsdislokation ($p < 0,01$) och för delgruppen med VLD ($p < 0,01$, Tabell 7, Figur 1). Delgruppen kor med HLD visade den kraftigaste numeriska ökningen av glukosvärdet efter transport, men skillnaden var inte statistiskt signifikant ($p = 0,136$) pga. det låga antalet kor i gruppen. Ökningen i plasmaglukos var inte heller statistiskt signifikant för korna med annan diagnos ($p = 0,052$). De kor som hade högst glukosvärden före transport visade också den kraftigaste ökningen efter transport (Tabell 2).

Tabell 7. Plasmaglukosvärden i mmol/l från kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD), högersidig löpmagsdislokation (HLD) och annan diagnos (AD) före och efter transport

	VLD	HLD	AD
n	9	6	7
x före transport	3,3	5,4	4,0
x efter transport	4,9	7,5	4,9
differens	1,6	2,1	0,9

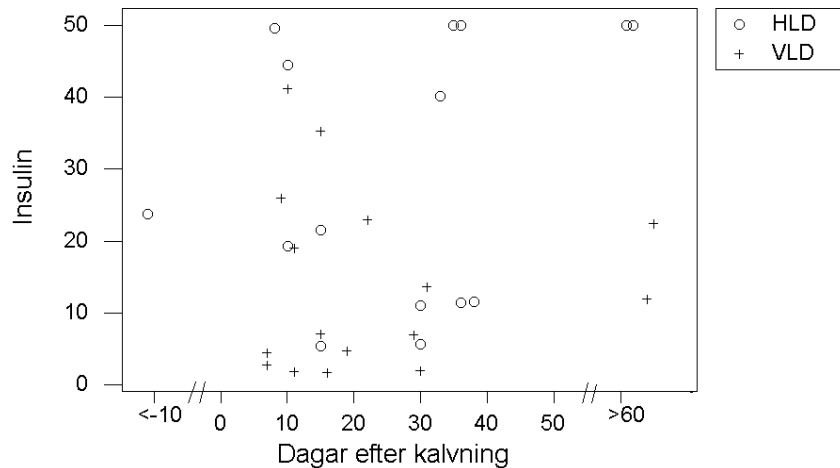


Figur 1. Glukos (mmol/l) i plasma före och efter transport i förhållande till dagar efter kalvning för varje enskild ko med löpmagsdislokation (LD).

Insulin

Tjugonio kor hade ett insulinvärde $>10 \mu\text{IU/ml}$, vilket antagits som en övre normalgräns baserat på resultaten i studien av Holtenius et al. (2003). Hyperinsulinemi sågs hos 8 av 16 kor (50 %) med VLD (Figur 2), 13 av 16 kor (81 %) med HLD (Figur 2) och hos 8 av 15 kor (53 %) med annan sjukdom. Korna med HLD hade signifikant högre plasmainsulin ($27,9 \pm 19,0 \mu\text{IU/ml}$, Tabell 5) än korna med VLD ($14,0 \pm 12,5 \mu\text{IU/ml}$, $p < 0,05$, Tabell 4). Skillnaden i plasmainsulin mellan kor med HLD och kor med annan diagnos ($19,0 \pm 15,9 \mu\text{IU/ml}$, Tabell 6) var däremot inte statistiskt signifikant.

Totalt 13 kor låg mycket högt i insulin ($>30 \mu\text{IU/ml}$), varav 7 med HLD, 2 med VLD och 4 med annan diagnos. Tio av korna hade förhöjt glukos (4,3 - 25 mmol/l). Alla korna låg normalt i fruktosamin utom 03-27 med HLD (Tabell 2) och 03-49 med annan diagnos (Tabell 2). En ko med VLD hade kraftigt förhöjt plasmainsulin ($41,2 \mu\text{IU/ml}$) och samtidigt hypoglykemi och kraftigt förhöjt BHB.

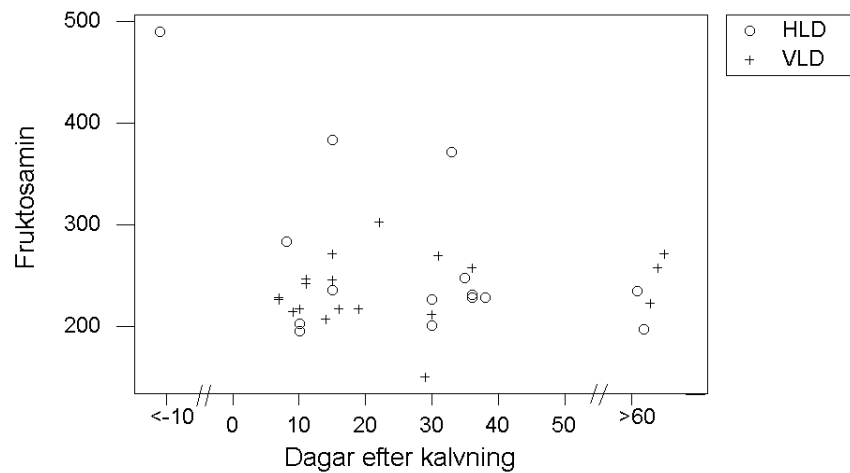


Figur 2. Insulin ($\mu\text{IU/ml}$) i plasma i förhållande till dagar efter kalvning hos kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD) och högersidig löpmagsdislokation (HLD). Fyra kor med VLD utgår då det inte finns några insulin värden på dessa och ett djur med HLD utgår då det var en kviga.

Fruktosamin

Utifrån referensintervallet hos Jensen et al (1993) där normala gränser i ett begränsat material fastställdes till 213 till 265 $\mu\text{mol/l}$, var det 9 av 36 kor (25 %) med löpmagsdislokation som hade förhöjt fruktosamin i plasma. Av dessa hade 4 kor VLD och 5 HLD (Figur 3). Sex kor av 18 (33 %) med annan diagnos hade förhöjt fruktosamin. Tre kor med VLD, 4 kor med HLD och 3 kor med annan diagnos hade fruktosaminvärden under referensnivån.

Sex kor, varav tre med HLD, en med VLD och två med annan diagnos hade kraftigt förhöjt plasmafruktosamin, över 300 $\mu\text{mol/l}$. Samtliga dessa hade också högt glukos (5,8 - 15,8 mmol/l) och 5 av korna hade högt insulin (21,5 - 40,1 $\mu\text{IU/ml}$). Alla 6 korna hade normala β -hydroxybutyratvärden.

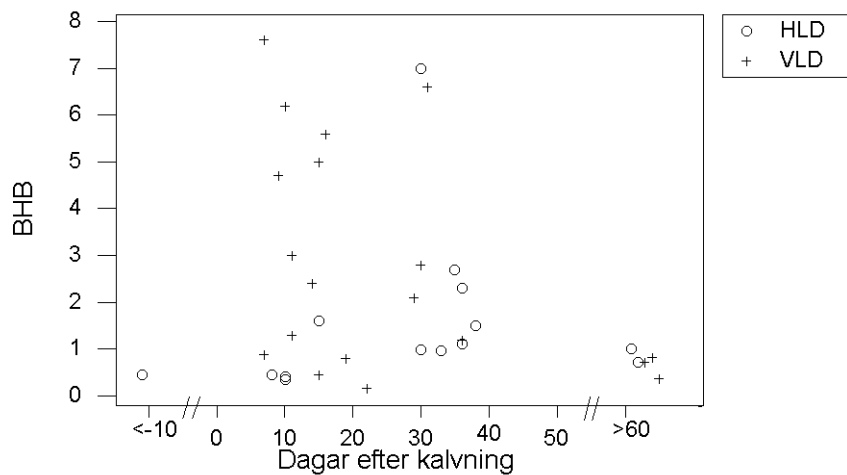


Figur 3. Fruktosamin ($\mu\text{mol/l}$) i plasma i förhållande till dagar efter kalvning hos kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD) och högersidig löpmagsdislokation (HLD). Ett djur med högersidig löpmagsdislokation utgår då det var en kviga.

β -hydroxybutyrat (BHB)

Baserat på resultaten i studien av Holtenius et al. (2003) kan 2,0 mmol/l antas som övre normalgräns. Av korna med löpmagsdislokation låg 14 (39 %) över denna nivå, varav 11 kor hade VLD (Figur 4). Med samma övre gräns hade 2 kor med annan diagnos (11 %) för höga plasma BHB nivåer, där den ena kora (03-34) hade primär acetonemi och den andra (03-42) hade hjärtproblem med återkommande acetonemi (Tabell 2). Korna med VLD hade signifikant högre BHB ($2,82 \pm 2,36$ mmol/l) i förhållande till kor med AD ($0,98 \pm 1,12$ mmol/l, $p < 0,05$), dock inte i förhållande till korna med HLD ($1,48 \pm 1,63$ mmol/l, $p = 0,052$).

Åtta kor, varav sex med VLD, en med HLD och en med annan diagnos låg mycket högt ($>4,00$ mmol/l) i BHB. Av dessa hade 5 låga plasma glukos nivåer medan 3 låg högt.



Figur 4. β -hydroxybutyrat (BHB, mmol/l) i plasma i förhållande till dagar efter kalvning hos kor med vänstersidig löpmagsdislokation (VLD) och högersidig löpmagsdislokation (HLD). Ett djur med HLD utgår då det var en kviga.

Diskussion

Det är omdiskuterat om kor med LD har hyperglykemi eller hypoglykemi, några kliniska studier har visat att korna har hyperglykemi vid diagnos (Muyllé et al, 1990; Cupere, et al 1991) medan andra har visat att det föreligger en hypoglykemi antingen före diagnos (Geishauser et al., 1998; Van Winden et al., 2003) eller vid diagnos (Stengärde & Pehrson, 2000). I denna studien förelåg det en hyperglykemi ($> 4,0$ mmol/l) hos 1/3 del av korna före transport in till kliniken, samma andel erhålls även bland korna som enbart provtogs efter transport (efter extrapolering av övre normalgräns till 6,0 mmol/l för att korrigera för transportens effekt). Tre kor (8 %) visar en hypoglykemi ($< 2,0$ mmol/l), men ytterligare tre kor (8 %) med glukosvärden strax över 2,0 mmol/l efter transport hade sannolikt hypoglykemi före transport. Resterande ligger inom normalt intervall. Detta står i kontrast till studien av Stengärde & Pehrson (2000) där över 60 % av korna hade hypoglykemi. En förklaring till den stora skillnaden kan vara att deras studie baserades på LD kor ute i fält medan materialet i denna studien består av kor som skickats till klinik och således kan ha en längre framskriden sjukdom. Resultaten av deras studie kan också ifrågasättas då de använde en nedre gräns för plasma glukos på 3,0 mmol/l, men eftersom de flesta korna i den studien var inom en månad post partum var nog denna gräns för hög. I en studie av Holtenius et al. (2003) låg plasmaglukosnivåerna lägre de första veckorna postpartum, av detta skäl hade säkert färre kor med LD sänkta glukosvärden om gränsen 2,0 mmol/l hade använts i studien av Stengärde & Pehrson (2000). Deras provtagningsrör med natriumfluorid förvarades också upp till 48 timmar i kylskåp innan centrifugering, vilket kan ha gett falskt låga glukosvärden. I vår studie användes provrör med natriumheparin som centrifugerades inom 4 timmar vilket påverkade glukos innehållet obetydligt (5-7 % sänkning).

Jensen et al. (1993) har visat att fruktosamin speglar plasmaglukosnivåerna 1-3 veckor retrospektivt. Eftersom 25 % av korna hade förhöjd halt av fruktosamin är det troligt att hyperglykemin förelåg redan innan diagnos hos en andel av korna med LD. En långvarig sjukdomsstress kan ha orsakat denna varaktiga hyperglykemin, flera av korna med höga fruktosaminvärden hade samtidigt andra sjukdomar som peritonit, vagusskada eller ledbandsskada. Möjligen har de höga plasmaglukosnivåerna gett ett reducerat utflöde från löpmagen och därmed givit upphov till dislokationen (Holtenius et al., 2000). Det var framför allt bland korna med högersidig löpmagsdislokation som plasmaglukosnivåerna låg högt, signifikant högre än både för kor med VLD och annan sjukdom. Korna med HLD låg också signifikant högre i insulin än kor med VLD. Sju av 11 kor med HLD och hyperglykemi hade dock inte förhöjd halt av fruktosamin, vilket kan tyda på att en akut stresspåverkan i samband med själva lägesförändringen är orsak till hyperglykemin hos dessa kor. Detta kan förklara den stora skillnaden mellan kor med VLD och HLD.

Transporten gav en signifikant ökning i plasmaglukos hos kor med löpmagsdislokation, även om det inte blev en signifikant ökning hos korna med HLD, efter gruppering i undergrupper, är det sannolikt även signifikant bland

dessas om antalet hade varit större. Orsaken till ökningen är troligen den stress själva transporten utgör på kon, det ger en kortisol- och katecholaminfrisättning som bl.a. stänger av mjölkproduktionen och därmed ökar glukoshalten i blodet. Det är i överensstämmelse med hypoteserna hos Stengärde & Pehrson (2000). Samma andel kor med LD hade hyperglykemi med en gräns på 4,0 mmol/l före transport som 6,0 mmol/l efter transport. Det talar för att den extrapolerade övre normalgränsen 6,0 mmol/l kan användas för att bedöma om det föreligger en hyperglykemi hos kor där endast ett blodprov efter transport är tillgängligt. Korna som hade högst plasmaglukosnivåer före transport fick också den kraftigaste ökningen efter transport, dessa korna låg även mycket högt i insulin och fruktosamin. Möjligen är det en insulinresistens som ligger till grund för att dessa korna hade svårare för att balansera den ytterligare plasmaglukoshöjningen som transportstressen då utgör. Det är normalt med en måttlig insulinresistens i fett- och muskelvävnad under tidig laktation (Bell, 1995), men hos dessa korna föreligger det i såfall en mer uttalad insulinresistens.

Trettionio procent av korna med LD låg högt i β -hydroxybutyrat, som tyder på ketonemi, det är i överensstämmelse med flera andra studier som har visat ett samband mellan LD och ketonemi (Shaver, 1997; Rohrbach et al., 1999; Stengärde & Pehrson, 2000). Av dessa 14 kor var det endast 4 som samtidigt hade hypoglykemi, vilket stämmer med Typ I ketonemi som innebär att ketonkroppar produceras på grund av brist på glukos (Holtenius & Holtenius, 1996). Å andra sidan låg plasmaglukosnivåerna normalt eller var förhöjda hos övriga kor och det stämmer med Typ II ketonemi som är beskrivet av Holtenius & Holtenius (1996) och orsakas av minskad kapacitet att utnyttja glukos på grund av hormonella störningar hos kon. Samma metaboliska bild fann Itoh et al (1998) i sin undersökning av kor med LD och ketonemi. Insulin och glukagon är två hormoner som är involverade i regleringen av ketogenesen (McGarry & Foster, 1980). Möjligen var det störningar i insulinets verkan på levercellerna som låg till grund för ketonkroppsbildningen bland korna med LD. Tio kor (31 %), 1 med VLD och 9 med HLD, låg högt både i glukos och insulin. Det är dock möjligt att detta var sekundära förändringar orsakat av sjukdomsstress sedan det nästan bara var kor med HLD som visade sådan metabolisk bild, detta stämmer i så fall med hypotesen till Steven et al. (2002).

Gruppen kor med annan diagnos blev mycket heterogen med många olika sjukdomar. Därför var det svårt att använda den som jämförelsegrupp. Generellt hade de flesta av dessa kor svåra sjukdomsproblem med många olika typer av störningar i deras metabolism, detta bekräftas av att hela 12 kor av 18 avlivades eller självdög.

Konklusion

Det föreligger en hyperglykemi hos 1/3 del av korna med löpmagsdislokation, även efter det att transportens effekt på plasmaglukosnivåerna tagits hänsyn till. Fruktosaminvärdena indikerar att hyperglykemin har pågått en tid före diagnosen ställdes för 25 % av korna, orsaken kan vara stress från en annan sjukdom före själva löpmagsdislokationen. Efter uppdelning av gruppen i vänstersidig- och högersidig löpmagsdislokation har korna med högersidig löpmagsdislokation signifikant högre nivåer av glukos och insulin i blodet jämfört med dem som hade vänstersidig löpmagsdislokation. En möjlig förklaring till detta kan vara att dessa korna utsattes för en kraftig stresspåverkan i samband med lägesförändringen.

Transporten ger en signifikant ökning av plasmaglukosnivåerna till kor med LD och för att bedöma om det föreligger en hyperglykemi när endast ett blodprov efter transport är tillgängligt, kan 6,0 mmol/l användas som övre normalgräns.

Studien visade också att många av korna hade höga plasma β -hydroxybutyrat nivåer samtidigt med normala eller förhöjda glukosnivåer och att det möjligen är en insulinresistens som ligger till grund för detta.

Referenser

- Armbruster, D.A. 1987. Fructosamine: structure, analysis and clinical usefulness. *Clinical Chemistry* 33, 2153-2163.
- Bell, A. & Bauman, D.E. 1997. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *Journal of Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2, 265-278.
- Constable, P.D., Miller, G.Y., Hoffsis, G.F., Bruce, L.H. & Rings, D.M. 1992. Risk factors for abomasal volvulus and left abomasal displacement in cattle. *American Journal of Veterinary Research* 53, 1184-1192.
- Cupere, F., Muyelle, E., Van Den Hende, C. & Oyaert, W. 1991. Metabolic Profile Tests in High Yielding Normal Cows and in Cows Suffering From Abomasal Displacement. *The Bovine Practitioner* 26, 129-130.
- Fleischer, P., Metzner, M., Beyerbach, M., Hoedemaker, M. & Klee, W. 2001. The relationship between milk yield and the incidence of some diseases in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 84, 2025-2035.
- Geishauser, T. 1995. Abomasal Displacement in the Bovine—a Review on Character, Occurrence, Aetiology and Pathogenesis. *Journal of Veterinary Medicine A*. 42, 229-251.
- Geishauser, T., Leslie, K. & Duffield, T. 2000. Metabolic aspects in the etiology of displaced abomasum. *Veterinary clinics of North America: Food animal practice* 16, 255-265.
- Geishauser, T., Leslie, K., Sandals, D., & Edge, V. 1998. The association between selected metabolic parameters and left abdominal displacement in dairy cows. *Journal of Veterinary Medicine A* 45, 499-511.
- Holtenius, K., Agenäs, S., Delevald, C. & Chilliard, Y. 2003. Effects of Feeding Intensity During the Dry Period. 2. Metabolic and Hormonal Responses. *Journal of Dairy Science* 86, 883-891.
- Holtenius, K., Sternbauer, K & Holtenius, P. 2000. The effect of plasma glucose level on the abomasal function in dairy cows. *Journal of Animal Science* 78, 1930-1935.

- Holtenius, P. & Holtenius, K. 1996. New aspects of ketone bodies in energy metabolism of dairy cows: a review. *Journal of Veterinary Medicine A* 43, 597-587.
- Itoh, N., Koiwa, M., Hatsugaya, A., Yokota, H., Taniyama, H., Okada, H. & Kudo, K. 1998. Comparative Analysis of Blood Chemical Values in Primary Ketosis and Abomasal Displacement in Cows. *Journal of Veterinary Medicine A* 45, 293-298.
- Jensen, A.L., Petersen, M.B. & Houe, H. 1993. Determination of the Fructosamine Concentration in Bovine Serum Samples. *Journal of Veterinary Medicine A*, 40, 111-117.
- Massey, C.D., Wang, C., Donovan, G.A & Beede, D.K. 1993. Hypocalcemia at parturition as a risk factor for left displacement of the abomasum in dairy cows. *Journal of American veterinary medical association* 203, 852-853.
- McGarry, J. D. & Foster, D. W. 1980. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann. Rev. Biochem.* 49, 395-420.
- Muyllé, E., Van Den Hende, C., Sustronck, B. & Deprez, P. 1990. Biochemical profiles in cows with abomasal displacement estimated by blood and liver parameters. *Journal of Veterinary Medicine A* 37, 259-263.
- Rohrbach, B.W., Cannedy, A.L., Freeman, K. & Slenning B.D. 1999. Risk factors for abomasal displacement in dairy cows. *Journal of American veterinary medical association* 214, 1660-1663.
- Shaver, R.D. 1997. Nutritional risk factors in the etiology of left displaced abomasum in dairy cows: a review. *Journal of Dairy Science* 80, 2449-2453.
- Stengårde, L. & Pehrson, B. 2000. Löpmagsdislokation – orsaker och behandlingsresultat. En fältundersökning. *Svensk Veterinärtidning* 52, 189-197.
- Steven, C.L., Van Winden, S.C.L & Kupier, R. 2003. Left displacement of the abomasum in dairy cattle: recent developments in epidemiological and etiological aspects. *Vet. Res* 34 (2003), 47-56.
- Van Winden, S.C.L, Jorritsma, R., Müller, K.E. & Noordhuizen, J.P.T.M. 2003 Feed intake, milk yield and metabolic parameters prior to left displaced abomasum in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 86, 1465-1471.
- Vlaminck, K., Van Meirhaeghe, H., Van den Hende, C., Oyaert, W. & Muyllé, E. 1985. Einfluss von Endotoxinen auf die Labmagenentleerung beim Rind. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 92, 392-395.
- Varden, S.A. 1979. Displacement of the abomasum in the cow. Incidence, etiological factors and results of treatment. *Nord. Vet. Med.* 31, 106-113.
- Willms, B. & Lehmann, P. 1990. A new fructosamine-test as a routine parameter in diabetes monitoring. *Wiener Klin. Wochenschr. Supplementum* 180, 43-47.