

Wpływ niedoborów mineralnych na parametry czerwonokrwinkowe u bydła

BEATA KACZMAREK¹, ŁUKASZ ADASZEK², KLAUDIA MIĘTKIEWSKA¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt; ²Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Otrzymano 17.05.2021

Zaakceptowano 15.06.2021

Kaczmarek B., Adaszek Ł., Miętkiewska K.

Effect of mineral deficiencies on the red blood cell parameters in cattle

Summary

Mineral deficiencies are a common problem in dairy herds around the world. Currently, they most often occur in a subclinical form or with atypical symptoms, which makes their diagnosis difficult. New methods and possibilities of identifying mineral deficiencies are being sought. Hematological changes may occur in the early stages of the development of deficiency diseases, and their detection may be helpful in the early diagnosis of diseases. The aim of the article is to present the most important information on disorders in the red blood cell system in the course of mineral deficiencies in dairy cattle. Hematological tests should become one of the most important elements facilitating the determination of the health condition of cows and enabling the correct diagnosis and therapy of cattle diseases. Copper, iron, magnesium and phosphorus deficiencies cause changes in hematological parameters. In iron and copper deficiency, there are microcytic, hypochromatic or normocytic, normochromic anemia. On the other hand, in the deficiency of magnesium and phosphorus, there is normocytic, normochromic anemia.

Keywords: mineral deficiencies, dairy cattle, red blood cell parameters

Choroby metaboliczne w wysokoprodukcyjnych stadach bydła mlecznego są wciąż głównym problemem zdrowotnym, mimo coraz dokładniejszego bilansowania dawki pokarmowej oraz stosowania ukierunkowanej profilaktyki. Zauważalna jest tendencja coraz rzadszego występowania ostrych i klinicznych postaci tych chorób, podczas gdy nadal dużym problemem w stadach bydła mlecznego jest rozwój form podklinicznych. Tego typu zaburzeń zazwyczaj nie rozpoznaje się w rutynowym badaniu klinicznym, a do ich wykrycia dochodzi najczęściej przy okazji występowania problemów z mlecznością, zapłodnieniem czy chorobami ortopedycznymi. Objawy te są jednak nietypowe i niespecyficzne dla niedoborów mineralnych. Kompleksowa kontrola stanu zdrowia stada krów powinna uwzględniać regularnie wykonywane badania laboratoryjne. W monitorowaniu stanu zdrowia stad bydła mlecznego coraz częściej wykorzystuje się badanie hematologiczne, jako jeden z elementów umożliwiających skuteczne zarządzanie stadem. Zmiany hematologiczne mogą występować już w początkowym stadium rozwoju chorób niedoborowych, a ich wczesne wykrycie daje szansę na ułatwienie określenia toku postępowania lekarskiego.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie najistotniejszych informacji na temat zmian w układzie czerwonokrwinkowym w przebiegu niedoborów mineralnych najczęściej występujących u bydła mlecznego.

Wpływ niedoboru miedzi i żelaza na parametry hematologiczne

Obniżone stężenie miedzi (Cu) jest często obserwowane w stadach bydła na całym świecie (16, 18). Dostępna literatura podaje, że niedobór tego pierwiastka występuje u około 50% krów w badanych stadach (12). Przyczyny niedoboru Cu w przypadkach klinicznych są niejednokrotnie wieloczynnikowe i mogą być trudne do diagnozowania, szczególnie w początkowych stanach niedoboru, kiedy objawy kliniczne mogą być trudne do zaobserwowania (18).

W niedoborze Cu produkcja hemoglobiny jest nieefektywna, mimo prawidłowego stężenia żelaza (Fe) w surowicy krwi. Mechanizm niedokrwistości w niedoborze miedzi nie został w pełni wyjaśniony (9). Miedź jest niezbędna do utrzymania homeostazy Fe, ponieważ jest składnikiem białek biorących udział w hematopoizie, takich jak: ceruloplazmina i hefajstyna. Ceruloplazmina katalizuje reakcję utleniania

żelaza Fe^{2+} do Fe^{3+} , co umożliwia jego wiązanie z transferyną i transport w osoczu krwi. Ponadto jest konieczna do mobilizacji żelaza z wątroby, jego transportu do szpiku kostnego i dalszego wykorzystywania do erytropoezy. W przypadku niedoboru miedzi żelazo jest magazynowane w wątrobie, a jego biodostępność zmniejsza się. Hefajstyna działa jako czynnik ułatwiający transport Fe z enterocytów do krwi. Niedobór tego białka w organizmie prowadzi do niedobarwliwej niedokrwistości mikrocytarnej i akumulacji żelaza w nabłonku jelitowym (10, 29, 30). Bierze również udział w wytwarzaniu i dojrzewaniu erytrocytów w szpiku kostnym oraz w syntezie hemu poprzez aktywowanie ferrochelatazy. Dane piśmiennictwa zawierają niewiele informacji na temat zmian hematologicznych w niedoborze miedzi u bydła.

Najczęstszymi opisywanymi konsekwencjami hipokupremii (obniżonego stężenia miedzi we krwi) u bydła są: zmniejszenie liczby erytrocytów (RBC), stężenia hemoglobiny (Hgb), wskaźnika hematokrytu (Htc), średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) i średniej masy hemoglobiny w erytrocycie (MCH) oraz średniego stężenia hemoglobiny w krwince (MCHC). Obniżenie tych parametrów wskazuje na niedokrwistość mikrocytarną, niedobarwliwą (19, 24), jednakże pojawiają się doniesienia (1, 2), że przy niedoborze miedzi może wystąpić niedokrwistość normocytarna, normobarwliwa lub niedobarwliwa (tab. 1). Podobne zmiany opisywane są u ludzi (14, 17). Halfdanarson i wsp. (14) u 97,5% badanych pacjentów z niedoborem miedzi stwierdzili niedokrwistość mikrocytarną, normocytarną i makrocytarną.

Długotrwały niedobór miedzi w organizmie zmniejsza wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i prowadzi do obniżenia jego stężenia w surowicy krwi (10). Z obserwacji własnych i danych piśmiennictwa wynika, że niedobór żelaza u zwierząt dorosłych występuje rzadko i najczęściej dotyczy krów żywnych przemysłowo przygotowanymi mieszankami pełnoporcjowymi z nieodpowiednią suplementacją makro- i mikropierwiastków (22). Zawartość w diecie wysokiego stężenia antagonistów żelaza (np. fosforanów, manganu, niklu, seleniu) zaburza wchłanianie Fe w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Niedobór żelaza najczęściej pojawia się u cieląt w okresie jednostronnego żywienia mlekiem (15). Joerling i wsp. (15) stwierdzili występowanie niedokrwistości normocytarnej niedobarwliwej u cieląt z niedoborem tego pierwiastka (tab. 2).

W dostępnej literaturze (15, 19, 24) znajdują się prace opisujące zmiany w parametrach hematologicznych przy niedoborze miedzi lub żelaza. Abramowicz i wsp. (1) opisali równoczesny niedobór obu mikroelementów u krów mlecznych, u których rozpoznano niedokrwistość normocytarną, niedobarwliwą (tab. 3).

Tab. 1. Wartości parametrów czerwonych w niedoborze Cu u bydła wg Abramowicz i wsp. (1, 2)

Parametry	Zakres norm referencyjnych wg Baumgartner (7)	Niedokrwistość normocytarna niedobarwliwa (2)	Niedokrwistość normocytarna normobarwliwa (1)
RBC $\times 10^{12}/l$	5-7	6,53	6,04
Hgb g/l	105-140	89,5	86,95
Htc l/l	0,30-0,40	0,27	0,26
MCV fl	40-60	42,18	43,26
MCH fmol	0,9-1,5	0,86	0,90
MCHC mmol/l	16-21	19,95	20,82

Tab. 2. Parametry hematologiczne u cieląt z niedoborem Fe wg. Joerling i wsp. (15)

Parametry	Wartości prawidłowe	Niedobór Fe
RBC T/L	5-10	6,91
Hgb mmol/L	5,6-8,7	< 5,6
Htc L/L	0,28-0,38	< 0,28
MCV fL	27,0-36,1	> 27
MCH fmol	0,66-0,84	< 0,66
MCHC mmol/l	20,2-24,18	< 20,2

Tab. 3. Średnie wartości parametrów czerwonych w równoczesnym niedoborze Cu i Fe u bydła wg Abramowicz i wsp. (1)

Parametry	Zakres norm wg Baumgartner (7)	Niedobór Cu i Fe
RBC $\times 10^{12}/l$	5-7	5,87
Hgb g/l	105-140	84,75
Htc l/l	0,30-0,40	0,25
MCV fl	40-60	42,25
MCH fmol	0,9-1,5	0,89
MCHC mmol/l	16-21	20,12

Wpływ niedoboru magnezu na parametry hematologiczne

Niedobór magnezu (Mg) jest często spotykanym zaburzeniem w stadach bydła mlecznego. Występuje głównie wiosną u 14-30% badanych krów mlecznych, a w postaci ciężkiej hipomagnezemicznej u 1-4% zwierząt (27). Stosowane w profilaktyce niedoborów mineralnych preparaty najczęściej ukierunkowane są na wyrównanie niedoboru wapnia w organizmie i zawierają zbyt małe zawartości Mg, co powoduje konieczność wielomiesięcznej doustnej suplementacji tego makroelementu. Piomelli i wsp. (21) zaobserwowali u badanych krów z hipomagnezemią łagodną niedokrwistość, której towarzyszyła reticulocytoza. Wystąpiło również obniżenie stężenia hemoglobiny i wskaźnika hematokrytu, a liczba krwinek czerwonych mieściła się w zakresie norm referencyjnych. Abramowicz i wsp. (3, 4) stwierdzili u krów z niedoborem magnezu obniżenie parametrów czerwonych

Tab. 4. Średnie wartości parametrów czerwonych krwi u krów mlecznych wg Abramowicz i wsp. (4)

Parametry	Zakres norm wg Baumgartner (7)	Postać kliniczna niedoboru Mg	Postać przewlekła niedoboru magnezu
RBC $\times 10^{12}/l$	5-7	4,65	6,60
Hgb g/l	105-140	73,5	94,30
Htc l/l	0,30-0,40	0,23	0,29
MCV fl	40-60	49,25	45,86
MCH fmol	0,9-1,5	0,98	0,90
MCHC mmol/l	16-21	19,86	19,58

Tab. 5. Parametry hematologiczne u krów z hipofosfatemią (z poporodową hemoglobinurią) wg Ok i wsp. (20)

Parametry	Wartości prawidłowe	Niedobór fosforu
RBC $\times 10^6/mm^3$	5,0-8,0	4,33
Hgb g/dl	8,0-14,0	7,93
PCV %	26-42	22,83
MCV fl	37-57	53,30
MCHC g/dl	26-36	30,48

kowych (RBC, Hgb, Htc) we krwi (tab. 4). Ponadto w rozmazie krwi zaobserwowano polichromazję i ciała Howell-Jolly (4). Podobne rezultaty otrzymano u ludzi i szczurów dotkniętych hipomagnezją (21, 25, 31).

Patomechanizm wpływu magnezu na występowanie anemii nie jest jasny. Magnez jest aktywatorem i kofaktorem ponad 300 enzymów biorących udział w niemalże wszystkich przemianach metabolicznych w organizmie (28). Piomelli i wsp. (21) wykazali, że niedokrwistość hemolityczna w przebiegu hipomagnezji może być wynikiem zaburzeń metabolizmu energetycznego w erytrocytach. Niedobór Mg powodował skrócony czas przeżywania erytrocytów w krwiobiegu, przyczyniał się także do odwodnienia erytrocytów i powstawania komórek sierpowatych. Suplementacja magnezu *per os* znacznie obniżała odwodnienie krwinek u zwierząt dotkniętych anemią sierpowatą.

Inną teorię na temat niszczenia erytrocytów w krwiobiegu przedstawili Elin i wsp. (11). Obserwowali oni krwinki czerwone zdrowych zwierząt w mikroskopie elektronowym. Na powierzchni erytrocytów widoczne były ziarnistości, które z czasem przekształcały się w złogi powodujące pęknięcie błony komórkowej i rozpad erytrocytów. Przy niedoborze Mg krwinki czerwone szybciej ulegały starzeniu i obserwowano zmianę ziarnistości na złogi, co skracało żywotność erytrocytów w krwiobiegu. Ponadto u badanych zwierząt obserwowano zwiększoną liczbę retikulocytów. W innych badaniach (1, 6) nie oznaczano retikulocytów, ale w rozmazach krwi zaobserwowano niedokrwistość hemolityczną, liczne ciała Howella-Jollego i znaczną anizocytozę erytrocytów. Zmiany te wskazują na odnowę układu czerwonego krwi.

Wpływ niedoboru fosforu na parametry hematologiczne

Hipofosfatemia (niedobór fosforu) jest często spotykanym problemem w gospodarstwach wysokoprodukcyjnych bydła mlecznego, szczególnie w okresie okołoporodowym i wczesnej laktacji. Zapada na nią od 10% do 50%, a nawet 70% zwierząt w stadzie (8, 13, 26). U bydła mlecznego w okresie 2-3 tygodni po porodzie obserwuje się między innymi hemoglobinurię poporodową (PPH), będącą kliniczną postacią niedoboru fosforu. Ok i wsp. (20) u badanych zwierząt stwierdzili obniżenie RBC, Hgb i Htc, natomiast MCV i MCHC były nieznacznie wyższe u zwierząt z PPH niż u krów zdrowych i po leczeniu, jednakże we wszystkich przypadkach mieściły się w zakresie norm referencyjnych. Zmiany te wskazują na niedokrwistość normocytarną, normobarwliwą. Ponadto w manualnym rozmazie krwi często występują reticulocyty, anizocytoza i makrocytoza, co wskazuje na niedokrwistość regeneratywną (23).

Patomechanizm powodujący niszczenie erytrocytów wewnątrz naczyń w trakcie hipofosfatemii nie został w pełni wyjaśniony (20). Fosfor organiczny (Pn) odpowiada za integralność błon komórkowych (składnik fosfolipidów), dlatego jego niedobór prowadzący do spadku zawartości fosfolipidów przyczynia się do uszkodzenia komórek erytrocytów. Istnieje hipoteza, że spadek stężenia fosforu w organizmie prowadzi do zmniejszonej produkcji ATP w komórkach, co z kolei zmniejsza zdolność obrony komórkowej przed stresem oksydacyjnym (23). Uszkodzenie komórek może być również związane z niedostatecznym stężeniem wewnątrzkomórkowego ATP, który jest niezbędny do utrzymania integralności błon komórkowych. Przy znacznej hipofosfatemii wewnątrzkomórkowe stężenie fosforanu i wewnątrzkomórkowego ATP spada, w wyniku czego dochodzi do hemolizy wewnątrznaczyniowej (5, 23).

Niedobory Cu, Fe, Pn, Mg wpływają na parametry czerwonych krwi u bydła. W niedoborze żelaza i miedzi spotyka się niedokrwistość mikrocytarną, niedobarwliwą lub normocytarną, normobarwliwą. W niedoborze magnezu i fosforu występuje niedokrwistość normocytarną, normobarwliwą. Wprowadzenie badań hematologicznych do rutynowego panelu diagnostycznego w stadach bydła mlecznego może przyczynić się do wczesnego wykrywania zaburzeń rozwijających się na tle niedoborowym. Zmiany w układzie czerwonego krwi mogą stać się istotnym wskaźnikiem rozwoju i stopnia zaawansowania procesów niedoborowych u bydła.

Piśmiennictwo

1. Abramowicz B., Kurek Ł., Chalabis-Mazurek A., Lutnicki K.: Copper and iron deficiency in dairy cattle. J. Elem. 2021, 26, 241-248.
2. Abramowicz B., Kurek Ł., Dębiak P., Madany J., Lutnicki K.: Hematological parameters in dairy cows with copper deficiency. J. Elem. 2019, 24, 501-510.

3. Abramowicz B., Lutnicki K., Kurek L.: Hematologiczne konsekwencje niedoborów mineralnych u bydła. *Lecznica Dużych Zwierząt. Nowo pojawiające się i nawracające choroby bydła we współczesnej hodowli* – Monografia, XV Międzynarodowa Konferencja Bujatryczna 2019, 37-38.
4. Abramowicz B., Lutnicki K., Kurek L.: The influence of clinical and chronic forms of magnesium deficiency on the haematological parameters of dairy cows. *Vet. Arhiv.* 2021, 91, 117-124.
5. Adams L. G., Hardy R. M., Weiss D. J., Bartges J. W.: Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1993, 7, 266-271.
6. Bain B. J.: Howell-Jolly bodies in acute hemolytic anemia. *Am. J. Hematol.* 2017, 92, 473.
7. Baumgartner W.: Clinical propaedeutic of internal diseases and skin diseases of domestic animals. 6th ed., Parey, Berlin, Germany 2005, 207-226.
8. Cohrs I., Grünberg W.: Suitability of oral administration of monosodium phosphate, disodium phosphate, and magnesium phosphate for the rapid correction of hypophosphatemia in cattle. *J. Vet. Intern. Med.* 2018, 32, 1253-1258.
9. Collins J. F., Prohaska J. R., Knutson M. D.: Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutr. Rev.* 2010, 68, 133-147.
10. D'Angelo G.: Copper deficiency mimicking myelodysplastic syndrome. *Blood Res.* 2016, 51, 217-219.
11. Elin R. J., Utter A., Tan H. K., Corash L.: Effect of magnesium deficiency on erythrocyte aging in rats. *Am. J. Pathol.* 1980, 100, 765-778.
12. Fazio L. E., Mattioli G. A., Picco S. J., Rosa D. E., Minatel L., Gimeno E. J.: Diagnostic value of copper parameters to predict growth of suckling calves grazing native range in Argentina. *Pesq. Vet. Bras.* 2010, 30, 827-832.
13. Grünberg W., Scherpenisse P., Cohrs I., Golbeck L., Dobbelaar P., van den Brink L. M., Wijnberg I. D.: Phosphorus content of muscle tissue and muscle function in dairy cows fed a phosphorus-deficient diet during the transition period. *J. Dairy Sci.* 2019, 102, 4072-4093.
14. Halfdanarson T. R., Kumar N., Li C. Y., Phylly R. L., Hogan W. J.: Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *Eur. J. Haematol.* 2008, 80, 523-531.
15. Joerling J., Doll K.: Monitoring of iron deficiency in calves by determination of serum ferritin in comparison with serum iron: A preliminary study. *Open Vet. J.* 2019, 9, 177-184.
16. Kurek L., Olech M., Lutnicki K., Riha T., Brodzki P., Gołyński M., Abramowicz B.: Long-term subclinical copper deficiency and its influence on functions of parenchymal organs and the serum macro-element deficiency in dairy cows. *J. Elem.* 2017, 22, 1415-1425.
17. Lazarchick J.: Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr. Opin. Hematol.* 2012, 19, 58-60.
18. Menzir A., Dessie D.: Review on copper deficiency in domestic ruminants. *Int. J. Ad. Res. Pub.* 2017, 1, 101-110.
19. Mohammed A., Campbell M., Youssef F. G.: Serum copper and haematological values of sheep of different physiological stages in the dry and wet seasons of central Trinidad. *Vet. Med. Int.* 2014, doi: 10.1155/2014/972074.
20. Ok M., Guzelbektes H., Sen I., Coskun A., Ozturk A. S.: Post-parturient haemoglobinuria in three dairy cows. A case report. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2009, 53, 421-423.
21. Piomelli S., Jansen V., Dancis J.: The hemolytic anemia of magnesium deficiency in adult rats. *Blood* 1973, 41, 451-459.
22. Radwińska J., Żarczyńska K.: The effects of mineral deficiency on the health of young ruminants. *J. Elem.* 2014, 19, 915-928.
23. Resum R. S., Kour P., Singh H., Sharma N.: Post-Partum Hemoglobinuria (PPH) in Bovine. *Theriogenology Insight* 2017, 7, 51-59.
24. Roland L., Drillich M., Iwersen M.: Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2014, 26, 592-598.
25. Shi Z., Hu X., He K., Yuan B., Garg M.: Joint association of magnesium and iron intake with anemia among Chinese adults. *Nutrition* 2008, 24, 977-984.
26. Singh J., Hundal J. S., Sharma A., Singh U., Sethi A. P. S., Singh P.: Phosphorus Nutrition in Dairy Animals: A Review. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2018, 7, 3518-3530.
27. Suttle N. F.: Mineral Nutrition of Livestock. The British Library, London, UK 2010, 92-121.
28. Swaminathan R.: Magnesium metabolism and its disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003, 24, 47-66.
29. Wierzbicka D., Gromadzka G.: Ceruloplasmin, hephaestin and zyklopen: the three multicopper oxidases important for human iron metabolism. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2014, 68, 912-924.
30. Wu J., Ricker M., Muench J.: Copper deficiency as cause of unexplained hematologic and neurologic deficits in patient with prior gastrointestinal surgery. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006, 19, 191-194.
31. Zhan Y., Chen R., Zheng W., Guo C., Lu L., Ji X., Chi Z., Yu J.: Association between serum magnesium and anemia: china health and nutrition survey. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014, 159, 39-45.

Autor korespondencyjny: lek. wet. Klaudia Miętkiewska, Głęboka 30, 20-512 Lublin; e-mail: mietklau963@wp.pl