

# Patofizjologiczne uwarunkowania profilaktyki i leczenia zespołu stłuszczenia wątroby u krów mlecznych

MICHAŁ BRONICKI

Zakład Profilaktyki Niepłodności Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, ul. Poznańska 35, 62-020 Swarzędz k/Poznań

Bronicki M.

## Pathophysiological conditions of the prophylaxis and treatment of fatty liver in dairy cows

Summary

Fatty liver and ketosis are metabolic disorders that usually develop during the periparturient period. Both syndromes are regarded as a result of the failure to adapt to milk production. Fatty liver is caused by an exaggerated generalised mobilisation of fat, which occurs in high yielding dairy cows in which the demands for energy exceed the supply. Increased blood levels of free fatty acids have been suggested as the cause of the increased incidence of milk fever, because they effectively reduce plasma magnesium and calcium. The metabolic changes near parturition which adjust the cow's metabolic effort to cope with the demands of lactation are thought to be coordinated by homeorhetic hormones one of which is bovine somatotrophin. Although several strategies for the prevention of fatty liver have been proposed, the present limitations in the knowledge of hepatic fatty acid metabolism preclude effective implementation of some strategies. The paper reviews therapeutic possibilities and limitations of the fatty liver in dairy cows.

**Keywords:** lipid metabolism, fatty liver, growth hormone

Zespół stłuszczenia wątroby u krów mlecznych, obok ketozy należy do najczęstszych zaburzeń przemiany węglowodanowo-tłuszczowej u przeżuwaczy. Do jego rozwoju dochodzi w warunkach nadmiernego odkładania trójglicerydów w wątrobie, przekraczającego możliwości ich usuwania z tego narządu, w postaci lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Schorzenie to nabiera szczególnego znaczenia u wysoko wydajnych krów mlecznych, których wątroba posiada mało sprawny system usuwania tych lipidów, a jej komórki szczególnie łatwo ulegają zwyrodnieniu w przypadku zaburzenia gospodarki tłuszczowej (4, 32). Doskonalenie metod zapobiegania temu schorzeniu podobnie jak i jego leczenia napotyka wiele trudności wobec ciągle występujących ograniczeń wiedzy na temat specyfiki przemiany węglowodanowo-tłuszczowej u tych zwierząt (11).

### Fizjologia i patologia przemiany tłuszczowej u krów mlecznych

Krowa mleczna, która wydziela z mlekiem około 2 kg tłuszczu dziennie, 40% tej puli wytwarza w wymieniu z lotnych kwasów tłuszczowych, pozostałe 60% czerpie z rezerw energetycznych, głównie w postaci wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Szacuje się, że krowa traci z mlekiem około 25% energii w postaci zawartego w nim białka, 35% w formie laktozy oraz 40% z wydzielanym tłuszczem. W zależności od bieżącego zapotrzebowania na energię, kwasy tłuszczowe zamieniane są w tłuszcz obojętny, bądź po związaniu w 2/3 z albuminami i 1/3 z lipoproteinami o wysokiej gęstości – HDL (high density lipoproteins), transportowane drogą krwi na miejsce rozkładu, głównie do

wątroby. Tam, w procesie beta-oksydacji zostają zamienione na aktywny octan (Ac CoA), a następnie w cyklu Krebsa spalone jako źródło energii. Nadmiar kwasów tłuszczowych po restryfikacji do trójglicerydów i związaniu z odpowiednią apolipoproteiną jest odtransportowywany z wątroby i uwalniany z powrotem do krwi (4, 24, 26). Dzięki temu tkanki mają stały dostęp do WKT, odzyskiwanych z lipoprotein, przy udziale lipazy lipoproteinowej, zlokalizowanej w naczyńkach włosowatych większości tkanek i narządów, z wyjątkiem wątroby (28). W warunkach eutrofii i zrównoważenia energetycznego WKT ulegają przeważnie zmagazynowaniu w tkance tłuszczowej, służąc głównie jako źródło energii oraz związków niezbędnych dla syntezy fosfolipidów i estryfikacji cholesterolu (17, 35).

Niezakłócony metabolizm lipidów stanowi jeden z podstawowych czynników warunkujących przystosowanie ustroju do procesów w nich zachodzących podczas ciąży i porodu, a następnie obciążenia energetycznego, związanego z podejmowaną laktacją. Do zaburzeń dochodzi w warunkach rozwijającego się niedoboru energetycznego, wynikającego głównie z nieprawidłowego żywienia lub niemożności pobrania paszy w ilości bilansującej potrzeby organizmu, w związku z genetycznie uwarunkowaną wysoką produkcją mleka (4, 29, 34). Zwierzęta o ponad przeciętnej i wysokiej wydajności, przy prawidłowym żywieniu oraz zachowanym łaknieniu, zwykle spontanicznie wyrównują powstały niedobór energii, którego odzwierciedleniem jest przejściowy wzrost zawartości tłuszczu w wątrobie, dochodzący po porodzie nawet do 20%. Prawidłowo zmiany takie, wyłącznie o charakterze nacie-

czenia, ulegają cofnięciu, zwykle w pierwszym tygodniu laktacji (1, 24). Pogłębieniu deficytu energii sprzyja naturalne zachwianie dynamicznej równowagi ustrojowej przemiany materii, związane z jej przestawieniem w momencie porodu ze stanu przewagi anabolizmu, występującego w okresie ciąży i zasuszenia na stan zwiększonego katabolizmu w czasie laktacji (4, 15). Odzwierciedleniem tego jest zakłócenie regulacji hormonalnej przemiany tłuszczowej, stanowiącej nierozdzielny system, oparty głównie na współdziałaniu adrenaliny i insuliny, które wskutek słabnącego wpływu progesteronu oraz wzrostu aktywności hormonu laktogennego przestawiają stan przemiany materii z lipogenicznego na lipolityczny (24, 27). Nagły wzrost zapotrzebowania na materiały energetyczne, przy stymulującym wpływie zmiany profilu hormonalnego, polegającym na zwiększeniu syntezy i wydzielania hormonów lipolitycznych oraz aktywacji hormono-zależnej lipazy trójglicerydowej, powoduje gwałtowne uwolnienie do krwi wolnych kwasów tłuszczowych. Głównym mediatorem tej reakcji są aminy katecholowe, które poprzez cykliczny AMP stymulują rozpad tkanki tłuszczowej (23). Istotnym przejawem zachodzących zmian jest również obniżenie aktywności lipazy lipoproteiновой w tkance tłuszczowej oraz jej wzrost w gruczole mlekowym. W tych warunkach dochodzi do uruchomienia szeregu mechanizmów patofizjologicznych, jako wynik oddziaływania zwiększonego stężenia WKT we krwi, w połączeniu z rozchwianiem sprawności licznych układów adaptacyjnych (12, 15, 23) i w konsekwencji do hiperlipidemii oraz zmian ogólnoustrojowych prowadzących do rozwoju zespołu chorobowego, określanego zespołem nadmiernej mobilizacji tłuszczu lub zespołem stłuszczenia wątroby (2, 4). Proces inicjowany niekontrolowaną lipolizą jest ściśle związany z upośledzeniem przemiany białkowej oraz ograniczeniem wytwarzania lipoprotein, głównie o niskiej gęstości – VLDL (very low density lipoproteins), warunkujących sprawny transport trójglicerydów z komórek wątrobowych do krwi (24, 33). Przy wysyceniu wolnymi kwasami tłuszczowymi odpowiednich receptorów, zlokalizowanych na powierzchni hepatocytów, dalszy wzrost stężenia tych kwasów sprzyja ich przenikaniu do cytoplazmy komórkowej (13). Istotne znaczenie wątrobowego receptora LDL (low density lipoproteins), powstającego z VLDL, po odłączeniu trójglicerydów, poznane zostało w pracach wykorzystujących zwierzęcy model hiperlipidemii u królików (8). Dowiedziono, że przy niedoborze receptora zahamowany jest nie tylko katabolizm LDL, ale zmniejsza się także usuwanie pobieranych zwykle z dużą szybkością przez komórki wątrobowe, lżejszych lipoprotein (VLDL) – prekursorów LDL (18, 19). Procesy te wpływają upośledzająco na metabolizm lipoprotein VLDL w hepatocytach, odgrywających istotną rolę w katabolizmie endogennych trójglicerydów, również poza wątrobą (22). Przypuszcza się także, że jeżeli wytwarzanie trójglicerydów przekracza ilościowo biosyntezę pozostałych składników komponenty tłuszczowej lipoprotein tj. fosfolipidów i cholesterolu, wówczas cały mechanizm trans-

portu lipidów z tego narządu przestaje być wydolny (22, 28). W tych warunkach, uwalniane w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe, nie mogąc być zmetabolizowane w wątrobie, ulegają w obrębie siateczki endoplazmatycznej reestryfikacji do trójglicerydów oraz zatrzymaniu w hepatocytach, prowadząc do ich zwyrodnienia.

Wolne kwasy tłuszczowe, uwalniane w nadmiarze, obok swego oddziaływania na komórki wątrobowe, mogą niekorzystnie wpływać na organizm, uruchamiając szereg mechanizmów prowadzących do zmian ogólnoustrojowych. Nieliczne obserwacje, poczynione w trakcie badań doświadczalnych, potwierdziły zdolność WKT do łączenia się z wapniem i magnezem w kompleksy ograniczające dostęp tych pierwiastków do komórki (25). W przypadku nałożenia się stanu niekontrolowanej lipolizy oraz zespołu zaburzeń towarzyszących porażeniu poporodowemu lub ciężyzki, może to prowadzić do nieodwracalności tych zmian. Tłumaczy to w części rezultaty obserwacji klinicznych, z których wynika, że w warunkach wzmożonej lipolizy, wymienione choroby najczęściej pozostają nieuleczalnymi. Łączenie się tych pierwiastków we wspomniane kompleksy z WKT, ogranicza ich przenikanie do wnętrza siateczki sarkoplazmatycznej, prowadząc tym samym do upośledzenia kurczliwości włókien mięśnia sercowego. Inna hipoteza sugeruje niekorzystne oddziaływanie WKT na estryfikację strukturalnych fosfolipidów błon komórkowych, przez co mogą one być przyczyną gromadzenia się lizofosfolipidów, które przez wywierany efekt detergentowy powodują dalsze uszkodzenie błony komórkowej i zaburzenia rytmu mięśnia sercowego.

### **Ograniczenia w profilaktyce i terapii zespołu stłuszczenia wątroby u wysoko wydajnych krów mlecznych**

Do mitów należy opinia, że stłuszczenie wątroby u krów mlecznych jest łagodnym zaburzeniem, nie wymagającym leczenia, natomiast faktem jest, że w ostatnich latach, w związku z nieustannym dążeniem do zwiększania wydajności mlecznej, stale rośnie liczba tych przypadków. Stąd zapobieganie oraz efektywne leczenie stłuszczenia wątroby staje się nowym, ważnym wyzwaniem praktyki weterynaryjnej (2, 4, 14). Fakt, iż rezultaty zarówno profilaktyki jak i terapii zespołu stłuszczenia wątroby u krów mlecznych wciąż pozostają niezadowolające wynika głównie ze specyfiki procesu trawienia jak i przemiany materii tych zwierząt (11). Jak wiadomo do stłuszczenia wątroby dochodzi w warunkach nadmiernej lipolizy na skutek zaburzenia proporcji między reestryfikacją trójglicerydów w hepatocytach oraz ich usuwaniem z tego narządu. U przeżuwaczy, w odróżnieniu od zwierząt monogastrycznych, w wątrobie nie zachodzi proces hydrolizy trójglicerydów, a więc ich zatrzymanie w tym narządzie, o ile zostaną przekroczone możliwości ich usuwania, jest nieodwracalne. W tym kontekście wciąż aktualnym i stosunkowo mało poznanym zagadnieniem pozostaje zagadnienie roli związków lipotropowych w przemianie lipidowej u bydła (4, 9, 11, 30). Często zalecanym związkiem lipotropowym jest cholina, prekursor lecy-

tyny, niezbędnej w procesie biosyntezy apolipoprotein, a także karnityny. Ponieważ wiadomo, że wskutek częściowego rozkładu choliny w żwaczu, ilość tego związku docierająca do jelit jest niewspółmiernie niższa, aniżeli u zwierząt monogastrycznych zaleca się jej podawanie w postaci kapsulek odpornych na degradację w przedżołądkach bądź drogą parenteralną. Pomimo, że nieliczne badania histopatologiczne potwierdzają ograniczający wpływ choliny, podawanej dożylnie wraz z wit. B<sub>12</sub> na zawartość tłuszczu w wątrobie, udział niedoboru choliny w rozwoju stłuszczenia tego narządu nie został dokładnie poznany (11). Innym związkiem chroniącym komórki wątrobowe w stanach zaburzonej przemiany tłuszczowej jest inozytol. Gerloff (9) stwierdził odwrotną korelację pomiędzy podażą tego związku oraz zawartością trójglicerydów w wątrobie. Na tej podstawie wysunął hipotezę, że inozytol jako związek o właściwościach lipotropowych może u krów mlecznych występować w niedostatecznej ilości, co mogłoby sprzyjać stłuszczeniu tego narządu. Związek ten, występujący u zwierząt w niewielkich ilościach, jest prekursorem fosfatydyloinozytolu, ważnego składnika lipoprotein, warunkującego ich niezakłóconą biosyntezę. Wykazano, że niedobór tego składnika w diecie prowadzi do stłuszczenia wątroby (7). Okazuje się jednak, że inozytol występujący w dostatecznej ilości w częściach generatywnych roślin nie jest składnikiem deficytowym w żywieniu krów mlecznych i dlatego nie wydaje się on mieć istotnego znaczenia w patogenezie zespołu stłuszczenia wątroby u tych zwierząt. Przypuszcza się nawet, że ze względu na inherentną niewydolność układu, zapewniającego usuwanie trójglicerydów z komórek wątrobowych, przydatność związków lipotropowych w zapobieganiu i leczeniu stłuszczenia wątroby, bezsporna u innych zwierząt, u przeżuwaczy napotyka istotne ograniczenia. Doświadczalnie wykazano, że podawanie krowom mlecznym analogu metioniny nie tylko nie usprawnia endogennej biosyntezy lipoprotein, ale wręcz może indukować zwiększone odkładanie trójglicerydów w hepatocytach, inhibując wytwarzanie apolipoprotein (27, 30). Stąd przy stosowaniu związków lipotropowych u tych zwierząt należy pamiętać o tym, że to nie ich niedobór upośledza syntezę VLDL, lecz uwarunkowania genetyczne. W tym kontekście większego znaczenia w ochronie komórek wątrobowych przed odkładaniem w nich złogów tłuszczu nabiera karnityna. Warunkuje ona sprawne spalanie tłuszczów, zapewniając wydolny transport WKT bezpośrednio do układu mitochondrialnego, co stanowi wstępny etap ich usuwania z komórek wątrobowych tą drogą (35). Ponieważ biosynteza karnityny prawie wyłącznie odbywa się w wątrobie, skąd po przedostaniu się do krwi stanowi ona źródło dla innych tkanek, wszelkie zaburzenia czynności tego narządu prowadzą do jej niedoboru w organizmie.

Jednym z głównych kierunków leczenia zaburzeń przemiany tłuszczowo-węglowodanowej jest dążenie do przywrócenia oraz utrzymania fizjologicznego poziomu cukru we krwi. W tym celu zaleca się dożylnie podawanie glukozy oraz intensyfikowanie procesu glu-

koneogenezy. Tymczasem spostrzeżenia własne, jak też niektórych innych autorów, potwierdzają występowanie u krów o ponad przeciętnej i wysokiej wydajności mlecznej, ze wzmożonym procesem lipolizy tkankowej, normo a nawet hiperglikemii (6, 14). Obecnie wiadomo, że hipoglikemia, związana z deficytem energii, częściej występuje u krów o niższej wydajności mlecznej, w porównaniu ze zwierzętami wysoko wydajnymi, ponieważ łatwiej wyrównują one rozwijający się niedobór w tym zakresie ograniczeniem wytwarzania mleka. Istotny wpływ na te procesy wywiera także niski poziom insuliny, występujący u krów po porodzie. Stan ten pogłębia się w miarę wzrostu wydajności mlecznej, co sprawia, że udział tego hormonu w regulowaniu poziomu cukru w krwi u wysoko wydajnych krów mlecznych staje się ograniczony (16, 21, 24). Pogląd ten jest zgodny ze stwierdzeniem, że u zwierząt o ponad przeciętnej wydajności mlecznej, wskutek obniżonej reakcji sekrecyjnej trzustki na metabolity krwi, dopiero dłużej utrzymujący się deficyt energii, w połączeniu z wysoką produkcją mleka, może prowadzić do obniżenia poziomu glukozy w krwi (2). Tak więc stosowanie glukozy oraz związków glukoplastycznych w leczeniu stłuszczenia wątroby u wysoko wydajnych krów mlecznych musi zawsze towarzyszyć równoległe podawanie insuliny. W przeciwnym razie leczenie takie jest całkowicie nieefektywne. Niezależnie od tego Studer i wsp. (31) podając *per os* glukoplastyczny glikol propylenowy, w ciągu 10 dni poprzedzających poród, uzyskali 43% ograniczenie zawartości tłuszczu w komórkach wątrobowych w pierwszych dniach po porodzie. Fakt ten potwierdza profilaktyczną przydatność związków glukoplastycznych w ograniczaniu u krów zmian o charakterze stłuszczenia wątroby.

Przytoczone uwarunkowania stwarzają potrzebę prowadzenia badań nad nowymi sposobami zapobiegania oraz leczenia zmian zachodzących w wątrobie w przebiegu zespołu stłuszczenia tego narządu. Od pewnego czasu podejmowane są próby zastosowania w tym celu rekombinowanej somatotropiny bydłowej (rbST) (20). W latach 80. stosując nowoczesne biotechnologie, oparte na rekombinowanym DNA, skutecznie włączanym do genomu bakterii *E. coli* udało się rozpocząć wytwarzanie aktywnych somatotropin swoistych gatunkowo dla poszczególnych zwierząt. RbST jako swoisty analog somatotropiny, odnoszący się swym działaniem wyłącznie do bydła, a także jego wrażliwość na wyższą temperaturę (gotowanie) oraz słaba przyswajalność z przewodu pokarmowego sprawiają, że jego stosowanie u zwierząt jest całkowicie bezpieczne dla zdrowia człowieka. Jak wykazano rbST oddziałując na organizm zwierzęcia dostosowuje jego metabolizm tkankowy do zwiększonych potrzeb energetycznych (homoerthetic hormone) (3, 21). Jednym z efektów tej właściwości jest korzystne przeciwdziałanie skutkom zaburzonej przemiany tłuszczowej, poprzez ograniczenie wychwytu glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową oraz zwiększenie zawartości glikogenu w hepatocytach. W stanie zwiększonej podaży wolnych kwasów tłuszczowych, wynikającym z aktywności katabo-

licznej komponenty somatotropiny, rbST zapewnia pełne ich spalanie w komórkach wątrobowych oraz zabezpiecza cały narząd przed stłuszczeniem (3, 4, 11). Anaboliczna aktywność somatotropiny realizowana jest za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), produkowanego pod jej wpływem w wątrobie (36). Jest to działanie korzystne zwłaszcza, że u krów zagrożonych zespołem stłuszczenia wątroby występuje niedobór tego związku. Jak wiadomo obecność tej somatomedyny jest niezbędna w oddziaływaniu gonadotropin na komórki jajnika, a więc jej niezaburzona biosynteza w wątrobie decyduje o płodności (10, 30).

Ważną zaletą somatotropiny jest także jej nieszkodliwość wobec wątroby (5). Właściwość ta nabiera szczególnego znaczenia w leczeniu stłuszczenia wątroby, gdzie jak wykazały badania kliniczne, w warunkach hiperlipidemii, osłabiającej odtruwającą funkcję wątroby podanie niektórych leków, takich jak glikokortykoidy czy antybiotyki, zwykle doprowadza do dalszego ograniczenia procesów detoksykacyjnych i śmierci zwierzęcia (4). Wszystko to wskazuje, że rbST może skutecznie zwiększać możliwości dostosowawcze organizmu zwierzęcia w początkowym okresie laktacji, zabezpieczając je przed zagrożeniem zespołu stłuszczenia wątroby, a także jego częstym powikłaniem jakim jest upośledzenie płodności. Obiecujące jak się wydaje rezultaty zastosowania rbST w tym celu wymagają potwierdzenia licznymi, jak dotąd, badaniami klinicznymi.

Podsumowując należy stwierdzić, iż występujące u wysoko wydajnych krów mlecznych uwarunkowania genetyczne istotnie ograniczają postępowanie lecznicze, sprawiając, że jest ono trudne i mało efektywne. Dlatego też dokładne poznanie mechanizmów regulacji przemiany tłuszczowej, szczególnie w komórkach wątrobowych jest jedyną drogą do wypracowania skutecznego postępowania zapobiegawczego oraz właściwego leczenia zaburzeń przemiany tłuszczowej u tych zwierząt.

## Piśmiennictwo

1. *Acorda J. A., Yamada H., Ghamsari S. M.*: Evolution of fatty infiltration of the liver in dairy cattle through digital analysis of hepatic ultrasonograms. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 1994, 35, 120-123.
2. *Andrews A. H., Laven R., Maisey I.*: Treatment and control of an outbreak of fat cow syndrome in a large dairy herd. *Vet. Rec.* 1991, 129, 216-219.
3. *Borland C. A., Travers M. T., Barber M. C., Vernon R. G.*: Studies on the mechanism of the inhibition of lipogenesis by growth hormone in sheep adipose tissue. *Biochem. Soc. Trans.* 1992, 20, (3) abstract.
4. *Breuking H. J., Wensing Th.*: Pathophysiology of the liver in high yielding dairy cows and its consequences for health and production. *Isr. J. Vet. Med.* 1997, 52, 66-72.
5. *Bronicki M.*: Przydatność rekombinowanej somatotropiny bydłej w zapobieganiu zaburzeniu przemiany lipidowej u krów mlecznych. *Medycyna Wet.* 2000, (praca w druku).
6. *Bronicki M., Dembiński Z.*: Evaluation of post-natal fertility in dairy cows with lipid metabolism disturbances at various intensivities. *Bull. vet. Inst. Pulawy* 1995, 39, 39-42.
7. *Burton L. E., Wells W.*: Myo – inositol metabolism during lactation and development in the rat. The prevention of lactation – induced fatty liver by dietary myo – inositol. *J. Nutr.* 1986, 106, 1617-1624.
8. *Dietschy J. M.*: Cholesterol synthesis in vitro and in vivo in the WHHL rabbit animal with defective low density lipoprotein receptors. *J. Lipid Res.* 1993, 24, 469-471.
9. *Gerloff B. J., Herdt T. H., Emery R. S., Wells W.*: Inositol as a lipotropic agent in dairy cattle diets. *J. Anim. Sci.* 1984, 59, 806-812.
10. *Gong J. G., Wilmut L., Brambley T. A., Webb R.*: Pretreatment with recombinant bovine somatotropin enhances the superovulatory response to fsh in heifers. *Theriogenology*, 1996, 45, 611-622.
11. *Grummer R. R.*: Etiology of lipid – related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy sci.* 1993, 76, 3882-3896.
12. *Hall J. B., Biser T. E., Baggs D. L., Lowery R. S.*: Effects of dietary energy level on luteinizing hormone and adrenal function in the postpartum beef cow. *Theriogenology* 1991, 31, 107-116.
13. *Havel R. J., Hamilton R. L.*: Hepatocytic lipoprotein receptors and intracellular lipoprotein catabolism. *Hepatology* 1988, 8, 1689-1692.
14. *Holtenius P., Hjart M.*: Studies on the pathogenesis of fatty liver in cows. *Bovine Pract.* 1990, 25, 91-96.
15. *Holtenius P.*: Disturbances in the regulation of energy metabolism around parturition in cows. *Mh. Vet.-Med.* 1991, 46, 795-798.
16. *Hussain A. M., Daniel R. C.*: Bovine normal and abnormal reproductive and endocrine functions during the postpartum period. A review. *Reprod. Domest. Anim.* 1991, 26, 101-111.
17. *Jolly P. D., Mc Dougall S., Fitzpatrick L. A., Macmillan K. L., Entwistle K. W.*: Physiological effects an undernutrition on postpartum anaemiosis in cows. *J. Reprod. Fert., suppl.* 1995, 49, 477-492.
18. *Katoh W., Minoura S., Uchida E., Takahashi K.*: Effect of estradiol administration and subsequent non feeding on liver estrogen receptor, serum apolipoprotein B-100 and serum triglycerides concentration in steers. *Am. J. vet. Res.* 1993, 54, 1476-1482.
19. *Kleppe B. B., Aiello R. J., Grummer R. R., Armentano L. E.*: Triglyceride accumulation and very low density lipoprotein secretion by rat and goat hepatocytes in vitro. *J. Dairy Sci.* 1988, 71, 1813-1816.
20. *Laven R. A., Andrews A. H.*: Control of fatty liver syndrome in Jerej herd by a change of diet and the use of recombinant bovine somatotropin. *Vet. Rec.* 1998, 142, 36-39.
21. *Maisey I., Andrews A. H., Laveri R.*: Efficacy of recombinant bovine somatotropin in the treatment of fat cow syndrome. *Vet. Rec.* 1993, 132, 292-296.
22. *Mazur A., Ayrault-Jarrier M., Chilliard Y., Rayssiquier Y.*: Lipoprotein metabolism in fatty liver dairy cows. *Diebete. Metab.* 1992, 18, 145-148.
23. *McNamara J. P.*: Regulation of bovine adipose tissue metabolism during lactation. 4. Doseresponsiveness to epinephrine as altered by stage of lactation. *J. Dairy Sci.* 1988, 71, 643-649.
24. *McNamara J. P.*: Regulation of adipose tissue metabolism in support of lactation. *J. Dairy Sci.* 1991, 74, 706-711.
25. *Michorowski B.*: Współczesne poglądy na rolę wolnych kwasów tłuszczowych w chorobie niedokrwiennej serca. *Pol. Tyg. Lek.* 1989, 34, 1468-1470.
26. *Pullen D. L., Emery R. S., Ames N. K.*: Turnover of hepatic and plasma triacylglycerol in sheep. *J. Anim. Sci.* 1988, 66, 1538-1539.
27. *Pullen D. L., Palmquist D. L., Emery R. S.*: Effect of days of lactation and methionine hydroxy analog on incorporation of plasma fatty acids into plasma triglycerides. *J. Dairy Sci.* 1989, 72, 49-56.
28. *Rayssiquier Y., Mazur A., Gueux E.*: Plasma lipoproteins and fatty liver in dairy cows. *Res. vet. Sci.* 1988, 45, 389-393.
29. *Senatore E. M., Butler W. R., Oltenacu P. A.*: Relationship between energy balance and post partum ovarian activity and fertility in first lactation dairy cows. *Anim. Sci.* 1996, 62, 17-23.
30. *Spicer L. J., Tucker W. B., Adams G. D.*: Insulin – like growth factor – 1 in dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 1990, 73, 929-938.
31. *Studer V. A., Grummer R. R., Bertics S. J.*: Effect of prepartum propylene glycol administration on periparturient fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 75 (Suppl. 1), 184 (Abstr.), 1992.
32. *Top A. M.*: Diet and lipid metabolism in ruminants with particular reference to fatty liver development. Thesis. Utrecht 1995.
33. *Uchida E., Katoh N., Takahashi K.*: Induction of fatty liver in cows by ethionine administration and concomitant decreases of serum apolipoproteins B-100 and A-I concentrations. *Am. J. vet. Res.* 1992, 53, 2035-2042.
34. *Véga J. R., Gibson C. A., Skaar T. C., Hadsell D. L., Baumrucker C. R.*: Insulin – like growth factor (IGF-1) in serum and mammary secretions during the dry period and early lactation in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 1991, 69, 2538-2549.
35. *Vernon R. G., Finley E., Watt P. W.*: Adenosine and the control of adrenergic regulation of adipose tissue lipolysis during lactation. *J. Dairy Sci.* 1991, 74, 695-705.
36. *Waterman D. F., Silvia W. J., Hemken R. W., Heersche G., Swenson T. S., Eggert R. G.*: Effect of bovine somatotropin on reproductive function in lactating dairy cows. *Theriogenology* 1993, 40, 1015-1028.