

# Mechanizmy oddziaływania zespołu stłuszczenia wątroby na funkcję osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej i płodność bydła

MARCIN BIGOSZEWSKI, TOMASZ JANOWSKI

Katedra Rozrodu Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UWM, ul. M. Oczapowskiego 13, 10-719 Olsztyn

Bigoszewski M., Janowski T.

## Mechanisms of the influence of Fatty Liver Syndrome on hypothalamo-pituitary-ovarian axis functioning and fertility in cows

### Summary

This review article describes mechanisms and consequences of fatty liver for the hypothalamo-pituitary-ovarian axis and fertility in cows. Massive lipolysis in dairy cattle which occurs post partum as a result of an inappropriate feeding strategy ante partum is connected with the progressive deprivation of lipid metabolism, increasing plasma level of non-esterified fatty acid, negative energy balance, a decreasing body condition score followed by fatty liver development. All these changes trigger hormonal and metabolic status mediator imbalance that affects reproduction. Low glucose, insulin, leptin, and Insulin-like Growth Factor – I post partum have an influence on pulsatile secretion of GnRH/LH, influence ovarian responsiveness to FSH and LH, and impair steroidogenesis. Metabolic status mediators not only influence the hypothalamo-pituitary-ovarian axis, but also each other. Consequently, delayed first ovulation, a prolonged calving to conception period, and an increased insemination rate are noticed.

**Keywords:** reproduction, fatty liver, hypothalamo-pituitary-ovarian axis, GnRH, LH

W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się drastyczny spadek płodności w stadach bydła holsztyńsko-fryzjskiego o wysokiej wartości genetycznej, który powoduje wymierne straty ekonomiczne. Ostatnio trwają próby poprawy tej sytuacji przez ich krzyżowanie ze zwierzętami innych ras. Wysokoprodukcyjne bydło tej rasy było dotychczas selekcionowane pod względem wysokiej wydajności związanej ze zdolnością do mobilizacji tłuszczu i mięśni do podtrzymania produkcji, jednakże nadmierne uwalnianie rezerw tłuszczowych w okresie obniżonego pobierania dawki pokarmowej może dość łatwo prowadzić do ketozy i stłuszczenia wątroby (SW). Schorzenie to charakteryzuje się wysokim stężeniem trójglicerydów w wątrobie, a w surowicy krwi wolnych kwasów tłuszczowych, ciał ketonowych, haptoglobiny (20, 29, 31, 33, 40), obniżoną zawartością glukozy, acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (lecithin:cholesterol acyltransferase – LCAT) (30), spadkiem kondycji (BCS) oraz innych hormonów metabolicznych (leptyna, IGF-I). Zmiany te zostały wcześniej szczegółowo opisane (4, 12, 15, 19, 20). Ketoza, jako stan przejściowy, nie wydaje się mieć dużego wpływu na płodność (14), natomiast zespół stłuszczenia wątroby ma duże negatywne oddziaływanie na rozród (4). Zmiany wyżej wymienionych wskaźników

metabolicznych wiążą się z opóźniającym się terminem pierwszej inseminacji i wzrastającym indeksem inseminacyjnym oraz wydłużającym się okresem międzyciążowym (1, 5, 17, 25, 33, 34).

Stłuszczenie wątroby można wywołać już czterodniowym głodzeniem (15, 28), jednakże większość badań nad wydzielaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej w warunkach głodu prowadzona była w stanie przejściowego niedożywienia. Oba te stany mają podobne konsekwencje metaboliczne. W badaniach nad ostrym niedożywieniem brak owulacji zawsze związany jest z brakiem przedowulacyjnego wylewu LH i FSH, choć niekoniecznie z zaburzeniami przedrujowego wzrostu estradiolu. Jeśli afunkcja zaczyna się 4-5 dni po zastosowaniu restrykcyjnej dawki pokarmowej (0,4 dawki bytowej), brak wyrzutu LH nie zawsze współistnieje z zaburzeniami przedrujowego wzrostu estrogenów. Jeśli brak owulacji pojawia się po dłuższym czasie (13-15 dni), zawsze związany jest z brakiem wzrostu stężenia estrogenów. Sugeruje to niedostateczną sekrecję LH, przez co brak jest pobudzenia produkcji androgenów, a przez to, wtórnie, wydzielania estradiolu. Poprzez brak pozytywnego sprzężenia zwrotnego z LH niska koncentracja estradiolu może hamować wydzielanie GnRH w fazie pęcherzykowej i obniżyć go

do wartości poniżej poziomu niezbędnego do indukcji wylewu gonadotropin (3, 10, 23). Krowy żywione dietą restrykcyjną uwalniają więcej LH w odpowiedzi na egzogenne GnRH niż krowy żywione dawką umiarkowaną. Mają też podwyższone stężenie GnRH w strukturach podwzgórza, co sugeruje, że zwiększona kumulacja LH w przednim płacie przysadki i zmniejszona sekrecja LH u zwierząt niedożywionych jest spowodowana obniżonym uwalnianiem GnRH (39). Dlatego wydaje się, że wywołana czynnikami żywieniowymi supresja LH może być, co najmniej w części, modulowana przez czynniki wpływające na wyzwianie pulsów GnRH. Spadek częstotliwości pulsów LH i afunkcja pojawiają się nagle, prawdopodobnie po przekroczeniu krytycznych ilości metabolizowanego tłuszczu. Zwiększona koncentracja wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, wskaźnik tego procesu, ma związek z późniejszym czasem wystąpienia pierwszej owulacji po porodzie (34).

Być może, jednym z mediatorów tych mechanizmów jest leptyna. Oddziaływanie tego hormonu ilustruje przykład dwu szczepów myszy: ob/ob pozbawionych genu leptyny i db/db – genu receptora. Wykazują one żarłoczność (hyperphagia) z postępującą otyłością (obesity), oba szczepy zwierząt są przy tym bezpłodne. Iniekcje leptyny u szczepów myszy ob/ob przywracają im płodność. Wykazano, że podawanie leptyny myszom ob/ob powoduje wzrost bazalnego poziomu LH. U zwyczajnych myszy, u których głód obniża obwodowe stężenie tego białka oraz zaburza podstawowy poziom LH i cykl płciowy, temu efektowi można przeciwdziałać przez podawanie leptyny egzogennej. Obwodowe iniekcje omawianego hormonu wpływają na wydzielanie GnRH, ponieważ leptyna może zmieniać częstotliwość pulsów LH. Mann i wsp. (25) dowiedli, że obniżone stężenie leptyny u krów po porodzie nie opóźnia powrotu cyklu, ale jest ściśle związane z wystąpieniem jego zaburzeń, a przez to także z wydłużeniem okresu międzyciążowego u krów. W okresie przedporodowym stężenie leptyny jest związane z wartością BCS u bydła oraz zawartością tkanki tłuszczowej w ciele u ludzi (36), przez co może być wskaźnikiem ilości tkanki tłuszczowej dostępnej do późniejszego metabolizowania. Dlatego zawartość trójglicerydów, związanych z tymi przemianami oraz z aktualnym poziomem apetytu, jest najważniejszą determinantą zawartości leptyny we krwi i ekspresji jej genów (22). U wieloródek wysokie stężenia leptyny przed ocieleniem są wartościowym prognostykiem opóźnienia pierwszej owulacji i mają związek z przedłużającym się okresem pomiędzy pierwszą inseminacją a zapłodnieniem (38).

Istnieje pozytywna korelacja pomiędzy poziomem osoczym kortyzolu i leptyny (22), a także kortyzolu i haptoglobiny, której wzrost stężenia w surowicy zwykle towarzyszy SW (31, 37, 40). Możliwy jest mechanizm, w którym niedożywienie powoduje obniżenie stężenia leptyny, które z kolei stymuluje podwyższenie koncentracji kortyzolu. Kortyzol nasila metaboliczne adaptacje do niedożywienia (mobilizację białek, glukoneogenezę etc.) oraz pobudza zwiększenie pobiera-

nia dawki pokarmowej. Wszystko to łącznie stymuluje wydzielanie insuliny, która przy wysokiej kortyzolemii pobudza wydzielanie leptyny. Wysoki poziom leptyny normalizuje poziom kortyzolu i insuliny w kierunku nowej równowagi homeostaticznej (9). Wysoki poziom kortyzolu przez receptory GR $\alpha$  wpływa z kolei na neutrofile. Receptor ten kontroluje geny związane z CD62L oraz z programowaną śmiercią komórki. Ostatecznie prowadzi to do wytwarzania zwiększonej ilości neutrofilów o podwyższonej przeżywalności, lepszej zdolności do przebudowy tkanek, lecz osłabionej funkcji przeciwbakteryjnej (7). Taki stan neutrofilów wydaje się pożądanym w czasie porodu, jednak wydłużająca się kortyzolemia może niebezpiecznie hamować przeciwbakteryjną czynność neutrofilów i być pośrednią przyczyną ciężkich zapaleń w okresie okołoporodowym powodowanych nawet przez patogeny oportunistyczne. Z drugiej jednak strony, wysoki poziom leptyny blokuje steroidogenezę, utrudnia owulację oraz utrudnia rozwój oocytu, przyczyniając się do zaburzeń płodności u osobników otyłych, co jest przedmiotem intensywnych badań u ludzi (36).

Leptyna nie działa bezpośrednio na neurony GnRH. Jej wpływ może być związany z działaniem przez galaninę, endogenne opioidy, ghrelinę, kisspeptynę oraz neuropeptyd Y (NPY). Peptydy te wpływają na apetyt i wydzielanie LH, pełniąc funkcję mediatorów między statusem żywieniowym oraz wydzielaniem GnRH. Odpowiedź na ujemny bilans energetyczny jest po części przenoszona przez zmniejszenie ujemnego sprzężenia zwrotnego NPY i leptyny. Ta ostatnia powoduje obniżenie ekspresji genu i stężenia NPY w podwzgórze (18). Grelina wykazuje *in vivo* działanie odwrotne do leptyny, zaś stężenie kisspeptyny obniża się wraz ze stężeniem leptyny w czasie głodzenia. U szczurów podawanie egzogennej kisspeptyny może powodować podtrzymanie pulsowania GnRH, mimo braku leptyny (26). Leptyna może również wpływać na funkcję podwzgórza przez regulację dostępności glukozy poprzez regulację transportu molekularnego tego cukru i wpływ na wydzielanie insuliny (36).

Stężenie glukozy we krwi jest odwrotnie proporcjonalne do ilości przyswajanej energii i jest zmniejszone u krów wysoko wydajnych, w stosunku do krów o mniejszej produkcji. Glukoza jest jednak nie tylko substratem do produkcji mleka, bowiem jej stężenie w surowicy wpływa także bezpośrednio na procesy rozrodu. Bucholtz i wsp. (6) sugerują, że dostępność glukozy wpływa na wydzielanie LH, działając przez centralny układ nerwowy. U owiec dokomorowe podanie 2-dezoksyglukozy (2DG), jako antagonisty metabolizmu glukozy, powoduje zmniejszenie częstotliwości pulsów LH (6). Podobny efekt uzyskuje się także po podaniu dokomorowym przeciwciała przeciwko leptynie (36). Wykazano, że różna dostępność glukozy, prawdopodobnie przez swoje działanie na GnRH, reguluje pośrednio fizjologiczne lub patologiczne wydzielanie LH. Owce przejściowo hipoglikemiczne po podaniu insuliny opóźniały wydzielanie LH, ale zwierzęta, którym podano insulinę z glukozą, zachowywały normalną sekrecję LH

pod wpływem estrogenów. Glukoza może być więc metabolicznym sygnałem uczestniczącym w kontroli wydzielania GnRH (10).

W czasie chronicznego niedożywienia i *anoestrus* żywieniowego oraz ponownego odżywiania (*refeednig*), wzorce wydzielania FSH określono w okresie pojawiania się następujących po sobie fal pęcherzyków. Stwierdzono przy tym, że są one bardzo do siebie podobne, chociaż u zwierząt niedożywionych obserwuje się tendencję do wyższego stężenia FSH (3, 23, 24). W odróżnieniu od LH, FSH jest gromadzone w przysadce w niewielkim stopniu i po biosyntezie stopniowo uwalniane (8, 23, 26). Większość badań dotyczących wpływu żywienia na FSH jasno wskazuje, że synteza oraz wydzielanie FSH nie są zaburzone przez chroniczne lub ostre niedożywienie. Wykazano także, że brak FSH nie jest czynnikiem limitującym owulację u zwierząt niedożywionych (10, 27).

U krów mlecznych opisywane są trzy główne wzory rozwoju pęcherzyków w zależności od losu pierwszej ich fali. Pierwszy to owulacja aktywnego pod względem syntezy estrogenów pęcherzyka dominującego (PD) w czasie pierwszej fali po porodzie. Drugi sposób wiąże się z rozwojem pierwszej fali nieaktywnych estrogenowo pęcherzyków bez owulacji, a PD tworzy się i owuluje w wyniku dodatkowych fal pęcherzyków nieowulujących. Trzecia możliwość to rozwój pierwszej fali PD, aktywnych estrogenowo, które stają się torbielami. Badania wskazują, że 46% krów cechuje się pierwszym wzorem, 31% – drugim, a 23% tworzy cysty. Wzrost pęcherzyków zaczyna się w ciągu 10 dni po porodzie u krów ras mięsnych i mlecznych. Rozpoczęcie dojrzewania fali pęcherzyków po porodzie następuje bez względu na status energetyczny, jednakże wielkość pęcherzyka przed owulacją i prawdopodobieństwo tego zjawiska zmniejsza się przy niskim BCS i opisywanych wcześniej zaburzeniach metabolicznych (38).

Jałówki ras mięsnych, żywione dawkami stanowiącymi 0,7%, 1,1% i 1,8% masy ciała dziennie, około 5 tygodni po wprowadzeniu diety reagują zmniejszeniem maksymalnej średnicy i długości trwania PD, chociaż ciągle owulują. W dalszym etapie zmniejszają szybkość wzrostu PD, jego maksymalną średnicę oraz długość trwania, aż do wystąpienia afunkcji jajników. Natomiast krowy w okresie poporodowym ujemny bilans energii manifestują zmniejszeniem średnicy pęcherzyka. W czasie ujemnego bilansu energetycznego, powodowanego ograniczeniem dawki pokarmowej, zwierzęta, które zachowują cykliczność, nie wykazują zmian długości cyklu oraz proporcji pomiędzy ilością zwierząt z dwu- lub trójfalowym dojrzewaniem pęcherzyków. Ponadto ultrasonograficzne pomiary ciała żółtego w czasie przewlekłego niedożywienia wykazują liniową zależność pomiędzy zmniejszoną wielkością ciała a spadkiem masy ciała z najmniejszą średnicą w cyklu poprzedzającym afunkcję (11).

U krów mlecznych, u których pierwszy PD owuluje po dwóch tygodniach od porodu, stwierdza się wyższe stężenie IGF-I (Insulin-like growth factor – I) niż u krów, u których pierwszy PD nie owuluje (10). Wy-

dzielanie IGF-I przez wątrobę jest wprost proporcjonalne do osoczonego poziomu insuliny. IGF-I jest czynnikiem wpływającym na rozwój i różnicowanie różnych komórek organizmu. W badaniach *in vitro* dodanie go do podłoża przyspiesza rozwój oocyta i zarodka, natomiast niewytwarzanie przez płody IGF I i II powoduje ich śmierć przed lub krótko po porodzie. Podanie dożylnie IGF-I zdrowym pacjentom powoduje u nich hipoglikemię, a u ludzi skrajnie opornych na insulinę redukuje hiperglikemię (35). IGF-I wydaje się mieć bezpośredni wpływ na funkcje przysadki, nasilając wydzielanie gonadotropin (26). Czynnikiem ten stymuluje proliferację komórek ziarnistych pęcherzyka oraz współdziała z LH w nasilaniu steroidogenezy (dehydrogenaza 3 $\beta$ -hydroksysteroidowa), potęgując ją w porównaniu do samodzielnego działania LH (1, 16, 27). Ponadto IGF-I wpływa na metabolizm tłuszczów, zwiększając dostępną do biosyntezy hormonów steroidowych pulę cholesterolu (21, 35), być może aktywując uczestniczące w tych procesach enzymy. Jednym z takich enzymów jest LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase), katalizujący estryfikację cholesterolu, co czyni związek ten dostępnym dla tkanek produkujących hormony. U prawie wszystkich zwierząt ze SW notuje się spadek aktywności tego enzymu (30).

Chociaż poziom IGF-I w płynie pęcherzykowym odpowiada jego stężeniu ogólnemu (10), to jest jednak bardziej prawdopodobne, że wpływ tego czynnika odbywa się raczej przez podniesienie ogólnego metabolizmu, zwiększanie wrażliwości na insulinę, nasilenie przemian cholesterolu, a także rozwój oocyta. Wydaje się, że prosty wpływ podwyższonego stężenia tego czynnika w krążeniu ma mniejsze znaczenie dla różnicowania PD. Poziom IGF-I w płynie pęcherzykowym jest związany ze stężeniem niskocząsteczkowych białek wiążących (IGFBP 2, -4 i -5), który z kolei wpływa na ilość proteiny (pregnant-associated plasma protein-A – PAPP-A), której poziom jest najwcześniejszym sygnałem dominacji pęcherzyka (13). Wykazano, że na ekspresję genów IGF-I i IGF-II w jajniku oraz ich białek wiążących (IGFBP) i receptorów (IGFR) wpływają gonadotropiny. Transkrypcja IGF-I mRNA w obrębie pęcherzyka zachodzi tylko w komórkach somatycznych i wpływa na komórki wzgórek w sposób parakryny (32). Spadające nagle po porodzie stężenie IGF-I jest związane z dłuższą przerwą pomiędzy porodem i pierwszą owulacją, jak również wyższym indeksem inseminacyjnym (11, 38). U krów w późnej laktacji obserwuje się wyższe i bardziej stabilne stężenie IGF-I niż u zwierząt krótko po porodzie cechujących się negatywnym bilansem energetycznym (1).

Wykazano także bezpośredni wpływ insuliny na funkcję jajników. Brak odpowiedzi tego organu na zwiększone wydzielanie pulsów LH może być spowodowane brakiem receptorów LH w komórkach ziarnistych, które są zależne od wpływu FSH i 17 $\beta$ -estradiolu. Z kolei zaś 17 $\beta$ -estradiol jest wynikiem stymulowanej przez LH produkcji androgenów przez komórki osłonki, te zaś wydają się być pobudzane przez insulinę i IGF-I. Dlatego niski poziom osoczy insuliny może zmniej-

sząć produkcję androgenów i estradiolu, w ten sposób zmniejszając zdolność pęcherzyków do nabywania receptorów LH (10).

Reasumując, SW i metaboliczne zmiany z nim związane niekorzystnie wpływają na mechanizmy regulacji rozrodu. Od poziomu WKT zależy w dużym stopniu poziom leptyny, odpowiedzialnej z kolei za uwalnianie GnRH i pośrednio LH, co przekłada się na późniejsze pojawienie się pierwszej po porodzie rui oraz dłuższy okres międzyciążowy. Niski przy SW poziom glukozy ogranicza fizjologiczny wylew LH i powoduje jego zaburzenia, obniża także stężenie insuliny i IGF-I. Kortyzol, który jest istotnym induktorem stłuszczenia wątroby u szczurów, wzrastający pod wpływem leptyny, zmienia czynności neutrofilów. Jajniki u krów, z obniżonym w dużym stopniu apetytem po porodzie, mają tendencję do ograniczania tempa wzrostu PD i zmniejszania ich średnicy aż do wystąpienia afunkcji. Opisane w artykule mechanizmy często pogłębiają wzajemnie swoje działanie. Często kilka czynników zaburza wspólnie jedno z pięter osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej. Z punktu widzenia weterynaryjnego przeciwdziałanie tym efektom jest niezwykle skomplikowane lub czasami wręcz niemożliwe. Z tych powodów wydaje się, że zaburzenia metabolizmu tłuszczów i odpowiednie przeciwdziałanie im powinno być brane pod rozwagę w zwalczaniu problemów z rozrodem w wysoko wydajnych stadach.

### Piśmiennictwo

- Argov N., Arav A., Sklan D.: Number of oocytes obtained from cows by OPU in early, but not late lactation increased with plasma insulin and estradiol concentrations and expression of mRNA of the FSH receptor in granulosa cells. *Theriogenology* 2004, 61, 947-962.
- Bobe G., Ametaj B. N., Young J. W., Anderson L. L., Beitz D. C.: Exogenous glucagon effect on health and reproductive performance of lactating dairy cows with mild fatty liver. *Anim. Reprod. Sci.* 2007, 102, 194-207.
- Bossis I., Wettemann R. P., Welty S. D., Vizcarra J. A., Spicer J. L., Diskin M. G.: Nutritionally induced anovulation in beef heifers: ovarian and endocrine function preceding cessation of ovulation. *J. Anim. Sci.* 1999, 77, 1536-1546.
- Bronicki M.: Patofizjologiczne uwarunkowania profilaktyki i leczenia zespołu stłuszczenia wątroby u krów mlecznych. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 543-546.
- Bronicki M., Dembiński Z.: Evaluation of the post-natal fertility in dairy cows with lipid metabolism disturbances at various intensities. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 1995, 39, 39-42.
- Bucholtz D. C., Vidwans N. M., Herbosa C. G., Schillo K. K., Foster D. L.: Metabolic interfaces between growth and reproduction. V. Pulsatile luteinizing hormone secretion is dependent on glucose availability. *Endocrinology* 1996, 137, 2, 601-607.
- Burton J. L., Madsen S. A., Chang L., Weber P. S. D., Buckham K. R., van Dorp R., Hickey M. C., Earley B.: Gene expression signatures in neutrophils exposed to glucocorticoids: A new paradigm to help explain „neutrophil dysfunction” in parturient dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopatol.* 2005, 105, 197-219.
- Butler S. T., Pelton S. H., Knight P. G., Butler W. R.: Follicle-stimulating hormone isoforms and plasma concentrations of estradiol and infibin A in dairy cows with ovulatory and non-ovulatory follicles during the first postpartum follicle wave. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008, 35, 112-119.
- Chilliard Y., Bonnet M., Delavaud C., Faulconnier Y., Leroux C., Djiane J., Bocquier F.: Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domestic Animal Endocrinol.* 2001, 21, 271-295.
- Diskin M. G., Mackey D. R., Roche J. F., Sreenan J. M.: Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2003, 78, 345-370.
- Diskin M. G., Murphy J. J., Sreenan J. M.: Embryo survival in dairy cows managed under pastoral conditions. *Anim. Repr. Sci.* 2006, 96, 297-311.
- Emery R. S., Liesman J. S., Herdt T. H.: Metabolism of long chain fatty acids by ruminant liver. *J. Nutr.* 1992, 122, 832-837.
- Fortune J. E., Rivera G. M., Yang M. Y.: Follicular development: the role of the follicular microenvironment in selection of the dominant follicle. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 109-126.
- Fourichon C., Seegers H., Malher X.: Effect of disease on reproduction in the dairy cow: a meta-analysis. *Theriogenology* 2000, 53, 1729-1759.
- Grummer R. R.: Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 1993, 76, 3882-3896.
- Hunter M. G., Robinson R. S., Mann G. E., Webb R.: Endocrine and paracrine control of follicular development and ovulation rate in farm species. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 461-477.
- Huszenicza G., Jánosi S., Gáspárdy A., Kulcsár M.: Endocrine aspects in pathogenesis of mastitis in postpartum dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 2004, 82-83, 389-400.
- Ingvarstsen K. L., Andersen J. B.: Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *J. Dairy Sci.* 2000, 83, 1573-1597.
- Jorritsma R., Jorritsma H., Schukken Y. H., Bartlett P. C., Wensing Th., Wentink G. H.: Prevalence and indicators of post partum fatty infiltration of the liver in nine commercial dairy herds in The Netherlands. *Livestock Prod. Sci.* 2001, 68, 53-60.
- Katoh N., Oikawa S., Oohashi T., Takahashi Y., Itoh F.: Decreases of apolipoprotein B-100 and A-I concentrations and induction of haptoglobin and serum amyloid A in nonfed calves. *J. Vet. Med. Sci.* 2002, 64, 51-55.
- Khamasi F., Roberge S., Yavas Y., Lacanna I. C., Zhu X., Wong J.: Recent discoveries in physiology of insulin-like growth factor-1 and its interaction with gonadotropins in folliculogenesis. *Endocrine* 2001, 16, 151-165.
- Kulcsár M., Jánosi Sz., Lehtolainen T., Kátai L., Delavaud C., Balogh O., Chilliard Y., Pyörälä S., Rudas P., Huszenicza Gy.: Feeding-unrelated factors influencing the plasma leptin level in ruminants. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2005, 29, 214-226.
- Mackey D. R., Sreenan J. M., Roche J. F., Diskin M. G.: Effect of acute nutritional restriction on incidence of anovulation and periovulatory estradiol and gonadotropin concentration in beef heifers. *Biol. Reprod.* 1999, 61, 1601-1607.
- Mackey D. R., Wylie A. R., Sreenan J. M., Roche J. F., Diskin M. G.: The effect of acute nutritional change on follicle wave turnover, gonadotropin, and steroid concentration in beef heifers. *J. Anim. Sci.* 2000, 78, 429-442.
- Mann G. E., Mann S. J., Blache D., Webb R.: Metabolic variables and plasma leptin concentrations in dairy cows exhibiting reproductive cycle abnormalities identified through milk progesterone monitoring during the post partum period. *Anim. Reprod. Sci.* 2005, 88, 191-202.
- Martin B., Golden E., Carlson O. D., Egan J. M., Mattson M. P., Maudsley S.: Caloric restriction: Impact upon pituitary function and reproduction. *Ageing Res. Rev.* 2008, 7, 209-224.
- Mihm M., Bleach E. C. L.: Endocrine regulation of ovarian antral follicle development in cattle. *Anim. Reprod. Sci.* 2003, 78, 217-237.
- Mohamed T., Oikawa S., Iwasaki Y., Mizumuma Y., Takehana K., Endoh D., Kurosawa T., Sato H.: Metabolic profiles and bile acid extraction rate in the liver of cows with fasting-induced hepatic lipidosis. *J. Vet. Med.* 2004, A, 113-118.
- Murata H., Shimada N., Yoshika M.: Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet. J.* 2004, 168, 28-40.
- Nakagawa H., Oikawa S., Oohashi T., Katoh N.: Decreased serum lecithin: cholesterol acyltransferase activity in spontaneous cases of fatty liver in cows. *Vet. Res. Com.* 1997, 21, 1-8.
- Nakagawa H., Yamamoto O., Oikawa S., Higuchi H., Watanabe A., Katoh N.: Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res. Vet. Sci.* 1997, 62, 137-141.
- Nuttinck F., Charpigny G., Mermillod P., Loosfelt H., Meduri G., Freret S., Grimard B., Heyman Y.: Expression of components of the insulin-like growth factor system and gonadotropin receptors in bovine cumulus-oocyte complexes during oocyte maturation. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2004, 27, 179-195.
- Petersen H. H., Nielsen J. P., Heegaard P. M. H.: Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 2004, 35, 163-187.
- Rukkamsuk T. i wsp.: Relationship between triacylglycerol concentration in the liver and first ovulation in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 1999, 51, 1133-1142.
- Shmid C.: Insulin-like growth factors. *Cell Biol. Int.* 1995, 19, 445-457.
- Smith G. D., Jackson L. M., Foster D. L.: Leptin regulation of reproductive function and fertility. *Theriogenology* 2002, 57, 73-86.
- Uchida E., Katoh N., Takahashi K.: Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *J. Vet. Med. Sci.* 1993, 55, 893-894.
- Wathes D. G., Fenwick M., Cheng Z., Bourne N., Llewellyn S., Morris D. G., Kenny D., Murphy J., Fitzpatrick R.: Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology* 2007, 68S, S232-S241.
- Whisnant C. S., Kiser T. E., Thompson F. N., Hall J. B.: Effect of nutrition on the LH response to calf removal and GnRH. *Theriogenology* 1985, 24, 5, 565-573.
- Yoshino K., Katoh N., Takahashi K., Yuasa A.: Purification of a protein from serum of cattle with hepatic lipidosis, and identification of the protein as haptoglobin. *Am. J. Vet. Res.* 1992, 53, 951-956.

Adres autora: dr Marcin Bigoszewski, ul. M. Oczapowskiego 14, 10-719 Olsztyn; e-mail: marbig@poczta.onet.pl