

16.6.2019

דו"ח מדעי סופי לתכנית מחקר # 362055318

תפוקת כבד בעיבוד מקורות אנרגיה גלוקוניים בצאן

חוקר ראשי: ד"ר חי דביר, המחלקה לחקר בקר וצאן, מכון לבע"ח, מנהל המחקר החקלאי

חוקר משנה: ד"ר עוזי מועלם, המחלקה לחקר בקר וצאן, מכון לבע"ח, מנהל המחקר החקלאי

תקציר מדעי

חקלאות אינטנסיבית, כגון זו הנפוצה בישראל, מבוססת בין היתר על מעלי גירה שהושבחו לפוריות, ולדנות ואו לתנובת חלב גבוהות במיוחד. העומסים המטבוליים על בעלי חיים אלה מגיעים לשיאם בשלהי ההיריון ועם תחילת התחלובה, והשפעתם על תחלואה ותמותה מגבילה את הפיריון החקלאי באופן משמעותי.

בהריון מתקדם של כבשות או עיזים מרובות ולדות, מתהווה חוסר איזון בין האנרגיה המסופקת מהמזון לצרכי האנרגיה המתגברים עם גדילת העוברים. במאזן אנרגיה שלילי כזה, שומנים מרקמות שומן מוסעים דרך הדם אל הכבד, בו הם מתפרקים לצורך הפקת אנרגיה ולייצור מטבוליטים אנרגטיים תחליפיים לגלוקוז המכונים קטונים. אולם, תרחיש מתמשך כזה מוביל לרמות נמוכות מידי של גלוקוז (היפוגליקמיה) ולריכוזי קטונים גבוהים מידי בדם (היפרקטונמיה) וכן להצטברות שומנים בכבד ברמות רעילות. ביחד או לחוד, גורמים אלה מעורבים במגוון כשלים מטבוליים ותסמינים קליניים המאופיינים בצאן כרעלת הריון. מחלה מטבולית זו מסכנת את חיי העוברים, האם והוולדות, ולכן היא בעלת השלכות משמעותיות על התוצרת החקלאית בישראל.

עפ"י השערת המחקר בהצעה זו, כושר העמידה של מעלי גירה במאזן אנרגיה שלילי מסוג זה תלוי ביכולת שלהם לעבד פרקורסורים של גלוקוז (גלוקוגנים) בתהליך הגלוקונאוגנזה ובהזנת מעגל קרבס המתרחשים בעיקר בכבד. כושר זה מכונה כאן תפוקת הכבד. השערה הנוספת היא שתכונה זו מאפיינת פרטים באוכלוסייה ומגדירה את פוטנציאל המטבולי שלהם, ולכן אפיון שלה יאפשר סלקציה לפרטים עמידים.

המטרה בהצעה זו היא לפתח גישה פיזיולוגית למדידה ישירה של תפוקת הכבד בעיבוד מקורות גלוקוגניים. "תפוקת" הכבד הוגדרה ככמות הגלוקוז המתהווה בדם ביחידת זמן כתגובה ליחידת חומר גלוקוגני המסופק אקסוגנית במצב של היפוגליקמיה. לצורך לכימות יעיל של תפוקת הכבד, נבחנה מידת ההתאמה של שני גלוקוגנים נפוצים, גליצרול ופרופילן גליקול, בהפחתה משמעותית של היפוגליקמיה והיפרקטונמיה.

16 טליות מגזע אפק-אספ, בנות כ-5 חודשים ובמשקל ממוצע של 45.3 ± 0.85 ק"ג, הושרו למאזן אנרגיה שלילי על ידי הגבלת המזון. כתוצאה מכך, כולן פיתחו ערכי היפוגליקמיה והיפרקטונמיה תת-קליניים. הטליות חולקו באופן רנדומלי ותוך פיזור משקלים אחיד לשני הטיפולים שכללו 170 מ"ל של 15% פרופילן גליקול או גליצרול מומסים בתמיסת סליין איזוטונית. דמים נאספו מיד לפני הטיפול ולמשך מספר שעות לאחריו.

גליצרול וגם פרופילן גליקול הפחיתו באופן משמעותי ($p < 0.0001$) את ערכי הקטונים בדם שירדו בהתאמה ב 61% ו 57% מהערכים הבזאליים בצום. לעומת זאת, גליצרול התגלה כהרבה יותר

גלוקוגני מפרופילן גליקול כפי שעולה מערכי שטח העקומה של גלוקוז כפונקציה של זמן מהטיפול (AUC of 3307 vs. 110 min x mg/dL, respectively; $P < 0.0001$). כמו כן גליצרול, בהשוואה לפרופילן גליקול, השרה רמות גבוהות של אינסולין (AUC of -4.9 vs. 14.4 min x $\mu\text{g/L}$, respectively; $P < 0.0075$), תגובה שנראית כמשנית לניצול שלו לייצור גלוקוז. לעומת גליצרול, פרופילן גליקול נוצל באופן משמעותי לייצור לקטאט (AUC of 82.4 vs. 228.4 min x mmol/L, $P < 0.0002$) ולא השפיע על רמות הגלוקוז. שני החומרים עיכבו במידה דומה את פירוק השומן כפי שניתן לראות מהירידות המשמעותיות ברמות ה NEFA בפלסמה (כ 73.6% לגליצרול ו 73.3% לפרופילן גליקול), אולם גליצרול השפיע מהר יותר. סמנים ביולוגיים לנזקי רקמה וכבד עלו באופן משמעותי בתגובה לטיפול בפרופילן גליקול לעומת גליצרול.

המחקר מצביע על גליצרול כגלוקוגן טוב יותר לכימות של תפוקת הכבד, וכאלטרנטיבה עדיפה לטיפול לדם למצבי היפוגליקמיה בכבשים ויתכן במעלי גירה נוספים. תוצאות אלה סוכמו למאמר שנמצא כעת בתהליך שיפוט.

Abstract

Intensive ruminants farming is based on animals bred for high performance in reproduction, prolificacy and high milk yield. The metabolic load on such animals are very high and peak during the transition period. As such, metabolic diseases such as pregnancy toxemia (PT) and ketosis are very frequent in high producing ruminants, and their effect on the agricultural product is significant.

Late in gestation prolific sheep and goats are highly susceptible the development of negative energy balance (NEB), characterized by insufficient dietary energy consumption that drives fat mobilization from adipose tissue for its catabolism in the liver. Biochemically it is characterized by low blood glucose concentration (hypoglycemia), high levels of blood non-esterified fatty acids (NEFA) and ketone bodies (hyperketonemia). Sever hypoglycemia and hyperketonemia lead to neurologic and metabolic pathologies collectively known in sheep & goats as PT. This major metabolic disease is highly frequent in the intensive husbandry common in Israel.

This proposal hypothesize that animal resistance to PT depends on their capacity to process glucose precursors (glucogens) in the hepatic gluconeogenesis, and in enhancing the oxidative capacity of the Krebs cycle. We call this ability as the liver capacity, which we hypothesize to vary between individuals and define their metabolic potential. Therefore, characterization of the liver capacity in young animals will enable selection and breeding for metabolically efficient animals.

The goal in this proposal was to develop the methodology for measuring the liver capacity, which we define as the amount of glucose formed in the blood in response to a given dose of exogenous glucogen at hypoglycemia. In order to quantify this efficiently, we characterized the utility of two common glucogens, glycerol and propylene glycol (PG), in reducing hypoglycemia and hyperketonemia.

Sixteen 5-month-old ewe lambs (average weight 45.3 ± 0.85) were randomly assigned to two IV treatments of 170 mL isotonic saline containing 15% glycerol or PG. NEB with steady subclinical hyperketonemia and hypoglycemia were induced prior to treatment by feed restriction. Blood and plasma samples were collected for several hours post-treatment.

Both PG and glycerol effectively reduced ($p < 0.0001$) hyperketonemia by 57% and 61%. By contrast, glycerol was significantly more glucogenic than PG (glucose AUC of 3178.2 vs. 239.0 min x mg/dL, respectively; $P < 0.0001$), and more insulinotropic (insulin AUC of 14.6 vs. -5.1 min x $\mu\text{g/L}$, respectively; $P < 0.0075$). Unlike glycerol, PG was substantially utilized for lactate formation (AUC of 71.8 vs. 239.1 min x mmol/L, respectively; $P < 0.0001$), with no apparent contribution to blood glucose formation. Tissue-damage biomarkers indicate potential hemolytic activity for PG. This study highlights glycerol as a better IV treatment for relief of acute hypoglycemia in ruminants under NEB, and as a better glucogen for quantitation of the liver capacity. These significant results were summarized in an article that is currently under revision.

מבוא ותיאור הבעיה

מעלי הגירה מהווים חלק דומיננטי מחיות המשק החקלאי בעולם בשל יכולתם לנצל מקורות מזון עתירי פחמימות סיביות מן הצומח, שאינן ניתנות לעיכול על ידי האנזימים ביונקים, ולספק לאדם מזון עשיר בחלבון. יכולת זו מושתתת על אנטומיה רב קיבתית המותאמת לעיכול מיקרוביאלי אינטנסיבי בחלל הכרס. למעשה, העיכול בכרס כל כך יעיל שכמות הסוכרים החופשיים הזמינים לספיגה ישירה במעי מעלי הגירה זניחה¹. לכן מקור הגלוקוז העיקרי במעלי הגירה הוא בסינתזה אנדוגנית שלו (גלוקונאווגנזה), ומכאן חשיבותו הגדולה של תהליך זה במטבוליזם של מעלי גירה. גלוקונאווגנזה ביונקים מתרחשת בעיקר בכבד ומבוססת על חומרי מוצא (פרקורסורים) שאינם סוכריים בעלי שלד פחמימני של שלושה אטומי פחמן לפחות, כגון גליצרול, חומצה לקטית וחלק מחומצות האמינו. מטבוליטים אילו מכונים גלוקוגנים.

תקופת המעבר (סביב ההמלטה) במעלי גירה מאופיינת לרוב במאזן אנרגיה שלילי במיוחד בבע"ח יצרניים במיוחד, כגון פרות חולבות גבוהות תנובה או עזים וכבשות הרות מרובות עוברים. פיזיולוגיה זו מאופיינת בירידה ברמות גלוקוז ואינסולין המעודדים פירוק שומן והסעתו כחומצות שומן (NEFA) דרך הדם מרקמות השומן אל הכבד לטובת מספר יעודים אפשריים: (1) הרכבה מחודשת לליפידים שיכולים לעשות דרכם חזרה אל הדם כליפופרוטאינים (VLDL) - תהליך המתרחש ברמה נמוכה יחסית במעלי גירה². (2) הרכבה לליפידים והצטברותם כשומן בכבד. (3) פירוק חלקי (beta-oxidation) ע"י חמצון קשרי הפחמן-פחמן בחומצות השומן ליצירת מולקולות דו-פחמניות הנאגרות כאצטיל קואנזים A. בהתאם לצרכי האנרגיה, אצטיל קואנזים A יכול להמשיך לפירוק מלא במעגל קרבס תוך המשך חמצון הקשר C-C ל CO₂. אולם אפשרות זו דורשת רמה מספקת של מטבוליטים גלוקוגניים (כגון אוקסלואצטאט) להנעת התהליך החמצוני במעגל קרבס, אשר מצויים בחסר בתקופת המעבר בשל ניצולם לתהליך הגלוקונאווגניזה. יתרה מכך, רמות גלוקוז ואינסולין נמוכות ואו תנגודת אינסולין, האופייניים בתקופת המעבר, מעודדים את השימוש באצטיל קואנזים A ליצירת גופי קטון (אצטון, אצטואצטאט ובטה-הידרוסי בוטיראט – BHBA), והפרשתם לדם כמקור אנרגיה חלופי לגלוקוז.

לכן, תקופת המעבר מאופיינת בעלייה ברמות ה NEFA וגופי הקטון בדם ובתכולת השומן בכבד. התמשכות יתר של פיזיולוגיה זו, למשל כתוצאה מתזונה דלת אנרגיה, עלולה להביא לרמות רעילות של קטונים בדם (hyperketonemia) ולהתפתחות תסמין הכבד השומני (fatty liver disease) העלול לפגוע בתפקודו באופן בלתי הפיך. סימפטומים אלה נמצאים בבסיס הכשל המטבולי הידוע כקטוויזיס בפרות, וכרעלת הריון בצאן וביונקים אחרים כגון באדם. הסכנה בפיזיולוגיה של מאזן אנרגיה שלילי נעוצה ביכולת של תוצרים מטבוליטים והורמונליים שלה לתרום להעצמתה. למשל, לעלייה ברמות ה NEFA בדם השפעה שלילית על התיאבון וצריכת המזון³, המעצימים את המחסור הגלוקוגני, וכך את הירידה ברמות הגלוקוז והאינסולין, את הסעת שומן והצטברותו בכבד ואו פירוקו והפרשתו כקטונים לדם וחוזר חלילה.

תכליתה של ההזנה עתירת האנרגיה בתקופת המעבר הינה אם כן כפולה; לדאוג לאספקה גלוקוגנית יציבה לתהליך הגלוקונאווגנזה המואץ ולשמור על כושר החמצוני במעגל קרבס התלוי ברמות

המטבוליטיים הגלוקוגניים. לכן, בכוחה של הזנה אנרגטית לבלום או להאט את החרפת מאזן האנרגיה השלילי⁴.

עדיין, מסיבות לא ברורות, חלק לא מבוטל מבעלי החיים המוחזקים בתנאי גידול והזנה של משק אינטנסיבי מתקשה ולעיתים קורס בעומס המטבולי, למרות ההזנה התומכת. למשל, בעוד שחלק מכבשות הרות מגיבות בחיוב לתוספים גלוקוגניים – כלומר מתאזנות על רמות נורמליות של גלוקוז וקטונים בדם, **אחרות נושלות ומפתחות רעלת הריון**. המופע הקליני של רעלת הריון במשקים אינטנסיביים עשוי להגיע ל 5%, 11% ועד ל 33% בכבשות הנושאות 3, 4 ועד 6 עוברים בהתאמה⁵. מפאת הקשר הישיר בין רעלת הריון לחיות ותחלואת האימהות, העוברים והטלאים, הרי שמופע המחלה מתורגם לירידה משמעותית בתוצרת החקלאית.

בהינתן האפשרות לצפות מראש את מסוגלותו של בע"ח לעמוד בעומס אנרגטי שלילי, הרי שניתן יהיה לבחור את ייעודה של החיה במשק (גידול או בשר) באופן מושכל, ובכך **למזער כשלים מטבוליים** בלתי הפיכים ותחלואה בצאן. למעשה, יכולת כזו תתמוך בהמשך **השבחת עדרי הצאן** מרובי הולדות על בסיס **ביצועים מטבוליים משופרים**. תצפיות ראשוניות ופרטניות בעדר המוחזק בוולקני מעידות על שונות גבוהה בתגובת טלאים בריאים לחומר גלוקוגני – כלומר בעיבודו לגלוקוז.

השערת המחקר בהצעה זו גורסת כי השונות בתגובה לגלוקוגנים בין פרטים שונים נובעת בעיקר משהשונות בכושר הכבדי שלהם לנצל אותם ביעילות להגברת הכושר החמצוני בהנעת מעגל קרבס ולתהליך הגלוקונאוגנזה. כושר זה של הכבד מכונה כאן **"תפוקת הכבד"**, ומתייחס בעצם לכלל המערכות האיבריות, הרקמתיות, התאיות והאנזימתיות הקשורות בעיבוד חומר גלוקוגני לגלוקוז ובשימוש שלו להנעת מעגל קרבס. הנחת העבודה היא מקור השונות הוא גנטי, אולם כיוון שנובעת מתפקוד של מספר מערכות מורכבות המושפעות ממספר רב יותר של גנים שלא בהכרח ידועים או שתפקידם ידוע או שלא ברור כיצד הם פועלים יחד – כלומר קיים יסוד סביר להניח שתפוקת הכבד כפי שמוגדרת כאן הינה תופעה פולי-גנטית מורכבת מאוד.

סביר להניח שהסתכלות מולקולרית על פעילות של גנים בודדים למשל המעורבים בגלוקונאוגנזה והסקה **עקיפה** מהם לגבי תפוקת הכבד כמערכת כוללת (גישת Bottom Up) לא תהיה יעילה במיוחד כי כאמור ההנחה היא שזו תכונה מורכבת במיוחד, המושפעת מאטרקציה של הרבה גורמים יחד. לכן, במקרים כאלה הסתכלות **פנוטיפית ישירה** על התכונה עצמה עשויה להיות הרבה חזקה כדי להפריד בין פרטים בעלי תפוקות כבד שונות, ורק אז לחפש את הבסיס המולקולרי לשונות זו (גישת Top Down). לפי מיטב ידיעתנו, הקונספט של תפוקת הכבד כפי שמוגדר כאן הינו חדש, ולכן כדי להשתמש בו לצורך השוואה בין פרטים שונים, ראשית יש צורך לפתח גישה לאמוד את תפוקת הכבד באופן כמותי.

הרעיון המרכזי בהצעה זו, הוא להתייחס לתפוקת הכבד כאל "קופסא שחורה" שמצידה האחד היא מוזנת בפרקוסור לגלוקוז ובצידה האחר נוצר גלוקוז. באופן אידיאלי ניתן להגדיר את הכבד כקופסא השחורה, ולהזין אותו מצד אחד בחומר גלוקוגני (דרך Portal Vein) ולמדוד את התהוות הגלוקוז Inferior vena cava, כלי הדם המנקז את ה Haptic veins אליהם הכבד מפריש את תוצריו. אולם דרך זו מלווה בפעולות כירורגיות מורכבות ולכן לא ישימה להסתכלות על מספר בעלי חיים גדול. כדי לאמוד זאת באופן פרקטי, ניתן להגדיר את כל מערכות הגוף כקופסא השחורה, כאשר גם האספקה של הפרקורסורים וגם מדידת התוצר מתרחשת בדם. למעשה, כדי לייצר מצב שבו כל או מרבית הפרקורסור

הגלוקוגני המסופק לדם ינוצל לתוצר הנמדד (למשל גלוקוז), יש צורך להשרות זרימה חד כיוונית (hemorrhetic) של מטבוליטים גלוקוגנים מהדם על הכבד ובחזרה לדם כגלוקוז. מצב זה מתרחש במאזן אנרגיה שלילי, כגון בתקופת המעבר או בפיזיולוגיה של הרעבה, בו בשל המחסור האנרגטי הכבד מנצל את הגלוקוגן באופן מירבי לטובת יצירת גלוקוז ואו הזנת מעגל קרבס⁶. מערכת המודל שנבחרה לצורך זה היא טליות המושרות למאזן אנרגיה שלילי (ע"י משטר הזנה דל). במערכת כזו מספר בעלי עם היסטוריה של נזק מטבולי תחלואתי לכבד הוא זניח, ולכן ניתן יהיה ליחס את השונות שתימדד בין פרטים לשונות הטבעית בניהם. הבחירה של טליות לעומת טלאים, תאפשר לבצע ניתוח של הקשר בין תפוקת הכבד הנמדדות, לביצועים המטבוליים שלהן ככבשות בוגרות בעדר במהלך מספר הריונות.

הצעת מחקר זו עוסקת ב**פיתוח השיטה לכימות תפוקת הכבד** על בסיס המודל לעיל, ובבחינת ההשערה שתפוקת הכבד היא 'תכונה' אינדיבידואלית המאפיינת פרטים באוכלוסייה ומשפיעה על כושרם להתמודד עם עומסים מטבוליים המאפיינים הריון מרובה בכבשים בתקופת המעבר.

מטרות המחקר

המטרה הגלובלית בהצעה זו היא **לפתח גישה לאמוד באופן כמותי את תפוקת הכבד**, כדי להשתמש בה **לחיזוי ביצועים מטבוליים** הקשורים לעומסים אנרגטיים, ולמניעת תחלואה מטבולית בצאן. כדי לבחון את השערת המחקר לעיל פותחו **המטרות הספציפיות** הבאות:

מטרה 1: להשוות את מדידת תפוקת כבד בעיבוד של שני מקורות גלוקוגניים (גליצרול ופרופילן גליקול) הנפוצים בשימוש במשקים אינטנסיביים. החומר שימצא המתאים ביותר לכימות יעיל ויציב, ישמש להמשך מדידות רחבות היקף שנבצע בטליות בריאות בגיל 4-5 חודשים המושרות למאזן אנרגיה שלילי, במטרה לאפיין את תפוקת הכבד והשונות הטבעית בעדר הולדני בוולקני.

מטרה 2: לבחון את תפוקת הכבד כתכונה אינהרנטית של הפרט, ע"י מדידות תפוקת כבד בטליות בגיל 8 חודשים והשוואתן לזו שנמדדה קודם לכן בגיל 4-5 חודשים (במטרה 1).

מטרה 3: לבחון את הקשר בתפוקת הכבד, לנטייה לכשלים מטבוליים בהריון, ע"י מדידת תפוקת הכבד בטליות (מטרות 1 ו 2) ומעכב אחריהן במשך 3 מחזורי הריון, תוך תיעוד תסמינים מטבוליים וקליניים.

תוצאות

כדי למדוד האפקט של פרופילן גליקול וגליצרול על היפוגליקמיה והיפרקטונמיה, השתמשנו בטליות בנות 5 חודשים מושרות למאזן אנרגיה שלילי על ידי הגבלת המנה לשחת חיטה למשך יומיים ולאחר מיכן לצום מלא עם גישה חופשית למים. טיפול זה השרה רמות היפוגליקמיה (כ-68% מריכוזי גלוקוז בזאליים) והיפרקטונמיה (BHBA concentration of 0.71 ± 0.17 mM) תת קליניים. בעקבות הטיפול ב-170 מ"ל של 15% גליצרול או פרופילן גליקול בתמיסת סליין איזוטונית, ערכי הקטונים ירדו משמעותית בתגובה לשני הטיפולים, כ-61% ו-51%, בהתאמה (איור 1). לעומת הדמיון באפקט הטיפולים על ההיפרקטונמיה, השפעת הגליצרול על ההיפוגליקמיה הייתה משמעותית גבוהה מזו של פרופילן גליקול - שינוי מקסימלי בשיעור של 42.3% ו-11.2% בהתאמה, $p < 0.0001$. באופן די מפתיע פרופילן גליקול לא השרה עליה ברמות הגלוקוז בדם (איור 2).

Figure 1

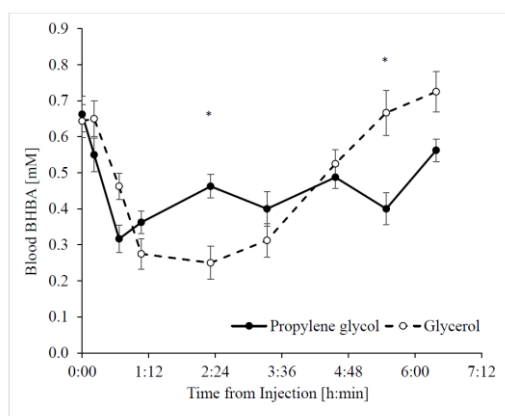


Figure 2

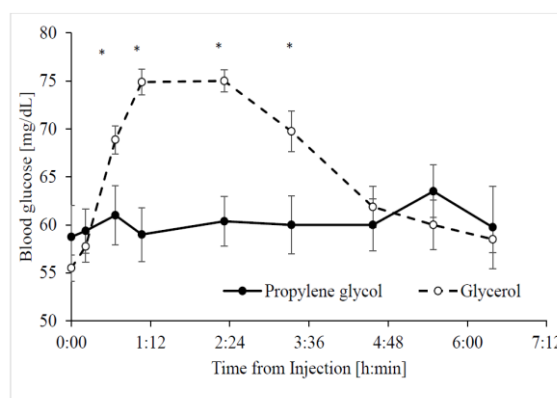


Figure 4

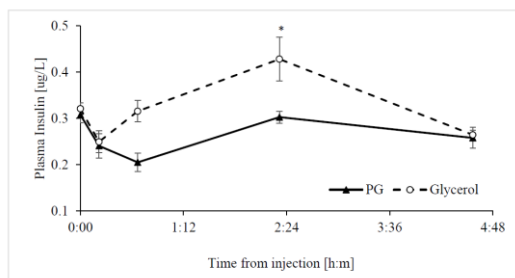
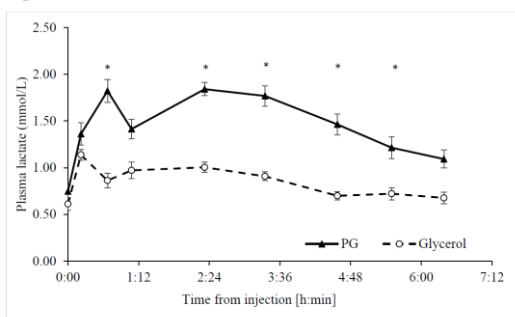


Figure 3



לעומת גליצרול, פרופילן גליקול יכול לשמש סובסטרט לסנתזת ישירה של לקטאט בקטליזה של אלכוהול ואלדהיד דהידרוגינזות. ביוכימיה זו השתקפה נאמנה בתוצאות המראות עלייה משמעותית בריכוזי הלקטאט בפלסמה בתגובה לפרופילן גליקול אך לא בתגובה לגליצרול ($P < 0.0001$). מיד עם הטיפול בפרופילן גליקול ערכי הלקטאט עלו באופן חד והגיעו לשיא לאחר 40 דקות, לעומת זאת לא נצפה שינוי ברמות הלקטאט בתגובה לגליצרול (איור 3). כצפוי מהתגובה שנצפתה ברמות הגלוקוז, גליצרול השפיע משמעותית על רמות האינסולין בפלסמה, ולעומתו פרופילן גליקול לא השרה עלייה משמעותית ברמות האינסולין. רמות האינסולין הגיעו לשיאם כשעתיים וחצי לאחר הטיפול בגליצרול (איור 4).

כעדות לעיכוב הליפוליזה ברקמות השומן, שני הטיפולים גרמו לירידה משמעותית ($p < 0.0001$) ברמות חומצות השומן בדם - ירידה של כ-73% בתגובה לגליצרול וכ-71% בתגובה לפרופילן גליקול. אולם,

התגובה לגליצרול הייתה מהירה יותר ומשמעותית יותר ($p < 0.047$, איור 5). לבסוף, מדדי נוקי כבד ורקמות עלו באופן משמעותי בתגובה לפרופילן גליקול. ביחד עם העלייה שנצפתה ברמות המוגלובין ובילירובין (איור 6), מסתמן שפרופילן גליקול השרה המוליזה בתאי הדם האדומים.

Figure 5

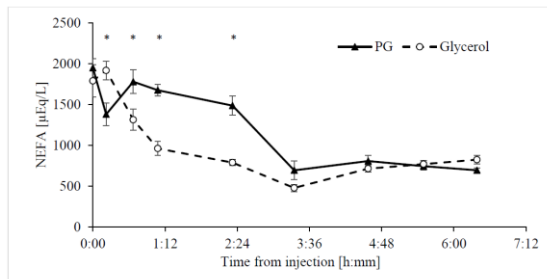
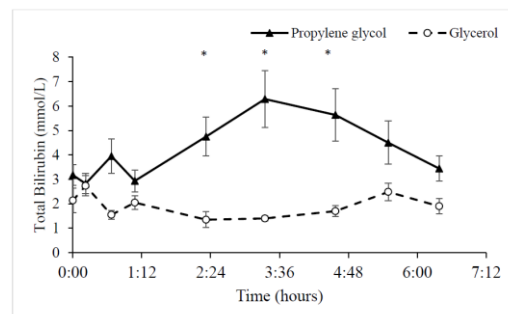


Figure 6



דיון

למרות הנפוצות של מאזן אנרגיה שלילי בהיריון, אוכלוסיית הכבשות ההרות בעדר שונות מאוד ברמות ההיפוגליקמיה וההיפרקטונמיה וכן במצב הפיזיולוגי כגון גיל, משקל גודל שגר והיסטורית הריונות. כתוצאה מכך קיימת שונות משמעותית בהרבה מדדים הקשורים למאזן האנרגיה, עובדה המגבילה את כושר ההסקה הסטטיסטית מניתוח השפעת טיפולים אנרגטיים על מאזן אנרגיה שלילי.

כדי למזער שונות זו, בחרנו כאן לבחון את טיפולי האנרגיה בגליצרול ופרופילן גליקול בטליות בוגרות באותו גיל ומשקל, המושרות באופן אחיד למאזן אנרגיה שלילי. כמו כן, כדי עקוף את השפעות מערכת העיכול, הטיפולים ניתנו ישירות לדם. אכן, גישה זו אפשרה אבחנה חדה בין התגובות לטיפולים וברמת מובהקות גבוהה.

למרות ששני החומרים הפחיתו במידה דומה את רמות ההיפרקטונמיה ופירוק השומן, באופן די מפתיע רק גליצרול התנהג כגלוקוגן והעלה את ריכוזי הגלוקוז והאינסולין בדם - אלה לא השתנו משמעותית בתגובה לפרופילן גליקול.

לפיכך, גליצרול מתאים יותר למדידות של תפוקת הכבד. כמו כן, ממצאי מחקר זה מצביעים על גליצרול כאלטרנטיבה טיפולית בהיפוגליקמיה עדיפה על פרופילן גליקול, לפחות כאשר מדובר בטיפול ישירות לדם.

לפי שעה, כיוון שהמימון לתכנית זו הוגבל לשנה, לא ניתן היה להמשיך האפיון של תפוקת הכבד באוכלוסייה באופן נרחב יותר.

אנו מודים למועצת החלב ולהנהלת ענף הצאן על תמיכתם במחקר חשוב זה!

1. Lindsay, D. B. Characteristics of the metabolism of carbohydrate in Ruminants compared with other mammals. in *Current topics in veterinary medicine and animal science* (eds. Hood, T. E. & Tarrant, P. V) 101–121 (Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, 1981).
2. Pullen, D. L., Liesman, J. S. & Emery, R. S. A species comparison of liver slice synthesis and secretion of triacylglycerol from nonesterified fatty acids in media. *J Anim Sci* **68**, 1395–1399 (1990).
3. Vandermeerschen-Doizé, F. & Paquay, R. Effects of continuous long-term intravenous infusion of long-chain fatty acids on feeding behaviour and blood components of adult sheep. *Appetite* **5**, 137–146 (1984).
4. van Knegsel, A. T., van den Brand, H., Dijkstra, J., Tamminga, S. & Kemp, B. Effect of dietary energy source on energy balance, production, metabolic disorders and reproduction in lactating dairy cattle. *Reprod Nutr Dev* **45**, 665–688 (2005).
5. Zamir, S., Rozov, A. & Gootwine, E. Treatment of pregnancy toxemia in sheep with flunixin meglumine. *Vet. Rec.* **165**, 265–266 (2009).
6. Ross, B. D., Hems, R., Freedland, R. a. & Krebs, H. a. Carbohydrate metabolism of the perfused rat liver. *Biochem. J.* **105**, 869–875 (1967).