

























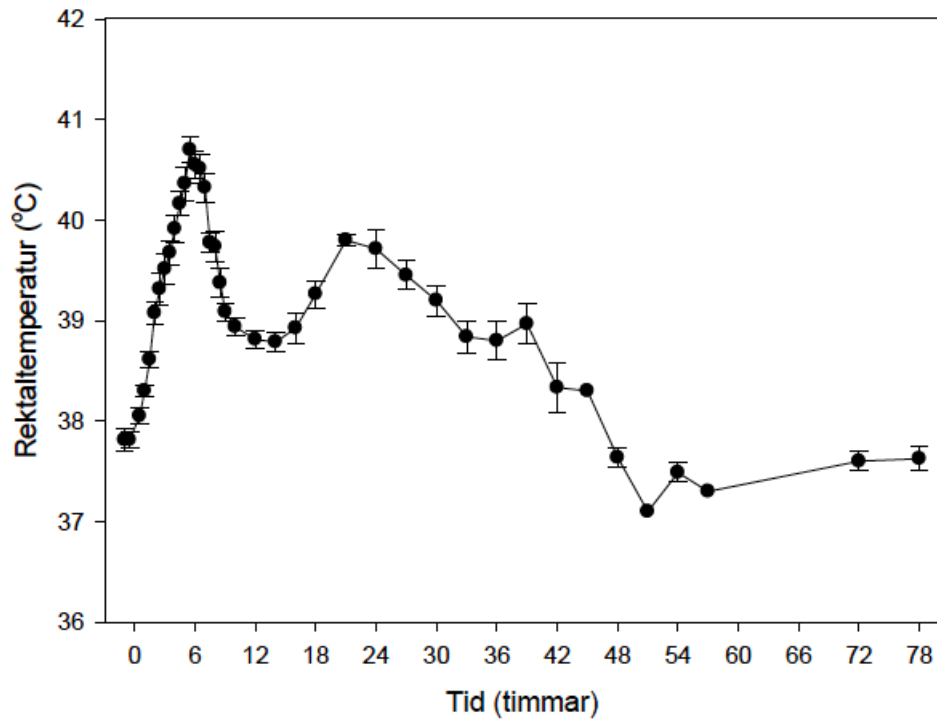






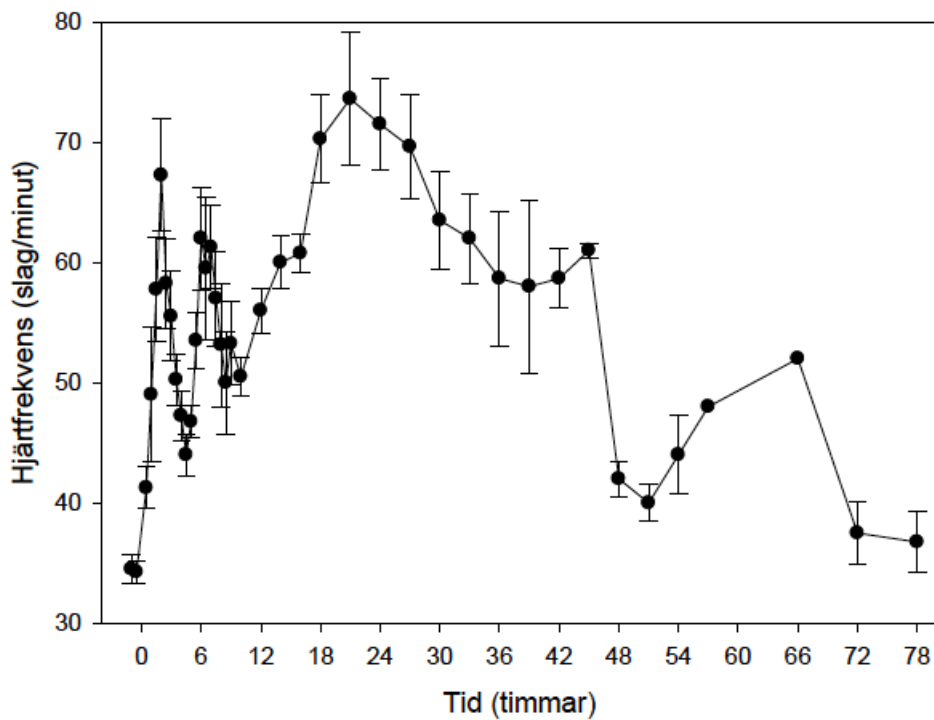


Fem av åtta hästar hade lös avföring under endotoxininfusionen. Under infusionen sågs nedsatt törst och aptit hos alla hästar. Hos en häst återkom aptiten redan under slutet av infusionen medan för fyra hästar tog det 0,5-4 timmar efter infusionens slut att återfå aptiten, för två hästar tog det ett dygn efter infusionens slut och för en häst tog det 40 timmar efter infusionens slut.



Figur 1. Graf över hästarnas rektaltemperatur (medelvärde och standardfel för medelvärde) under 78 timmar med början vid endotoxininfusionens start (= tid 0).



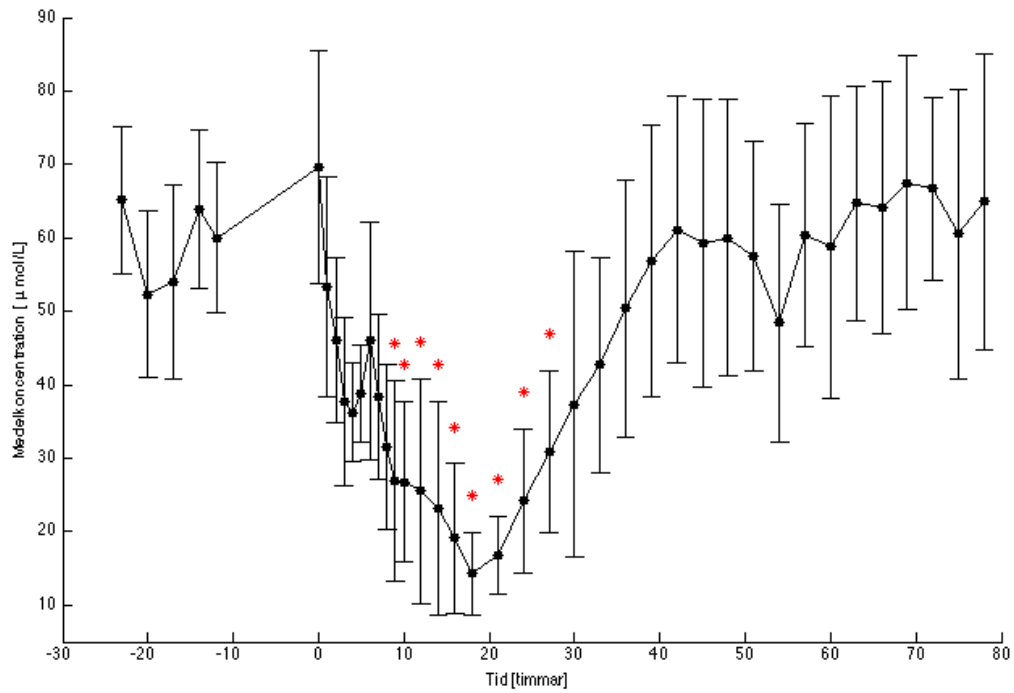


Graf 2. Graf över hästarnas hjärtfrekvens (medelvärde och standardfel för medelvärde) under 78 timmar med början vid endotoxininfusionens start (= tid 0).

## Aminosyror

### *Isoleucin*

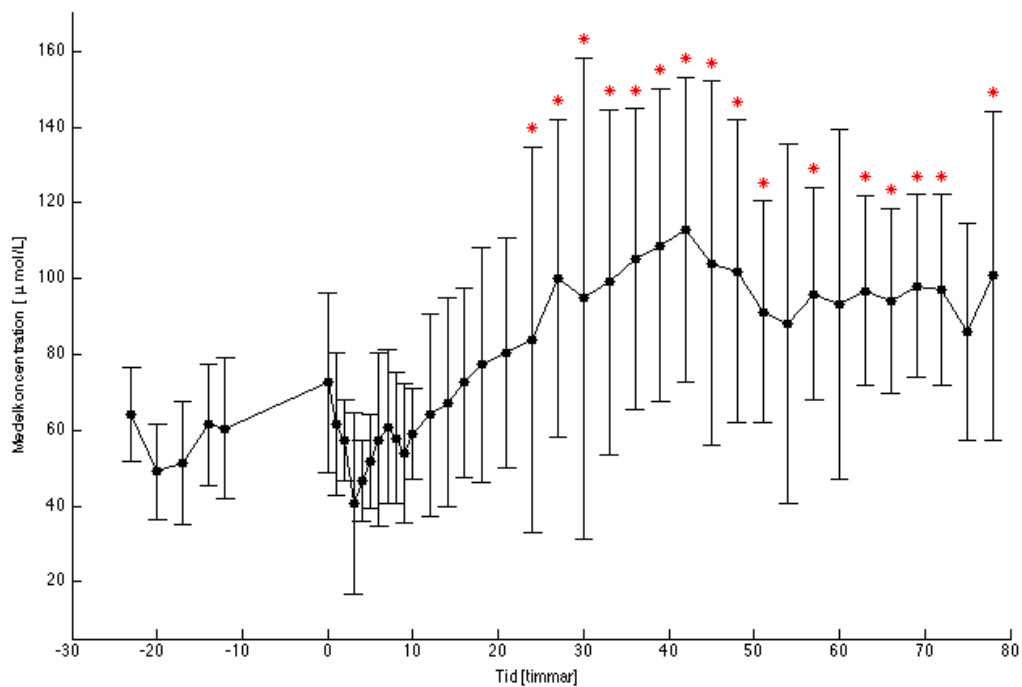
Koncentrationen av isoleucin sjönk succesivt under endotoxininfusionen och låg signifikant lägre än basproverna 2 timmar efter infusionens slut och låg kvar på dessa låga koncentrationer under de första 22 timmarna efter infusionens slut. Tjugofyra timmar efter infusionens slut var plasma isoleucinkoncentrationerna ej signifikant skilda från baskoncentrationerna.



Figur 3. Plasmakoncentrationen av isoleucin (medelvärde och standardavvikelse) under tiden före (baseline) och efter endotoxininfusionens start (tiden 0). Röd-stjärna markerar signifikant skillnad mot baskoncentrationerna ( $P < 0,05$ ).

### **Leucin**

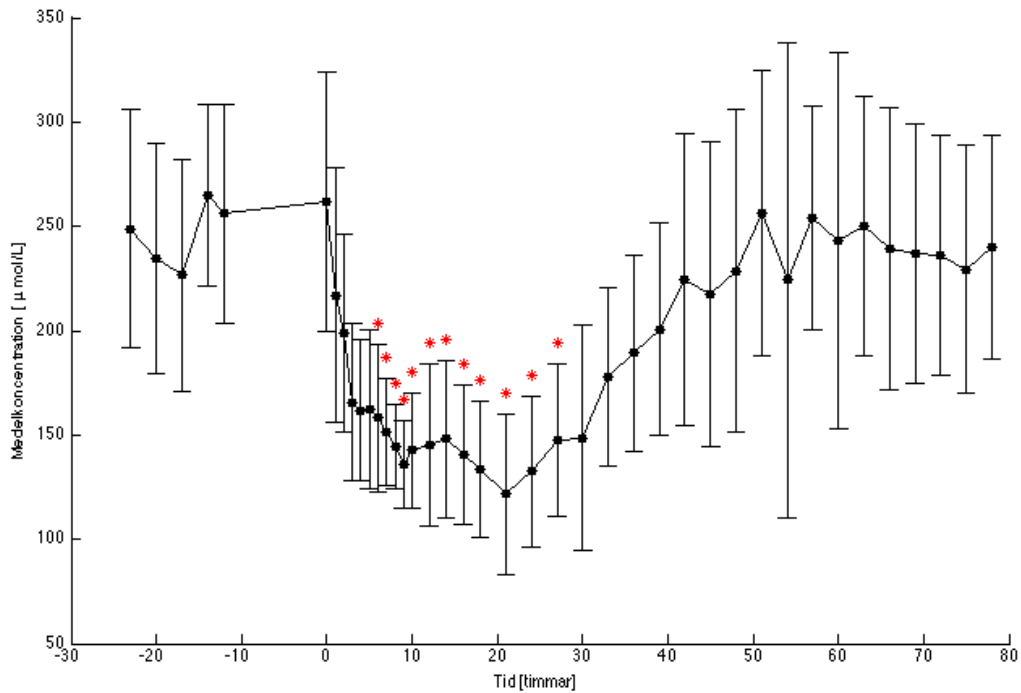
Plasmakoncentrationen av leucin steg succesivt efter infusionens slut och var signifikant högre än baskoncentrationerna knappt 18 timmar efter det att endotoxin infusionen avslutats och två dygn framåt, d.v.s så länge studien pågick.



Figur 4. Plasmakoncentrationen av leucin (medelvärde och standardavvikelse) under tiden före (baseline) och efter endotoxininfusionens start (tiden 0). Röd-stjärna markerar signifikant skillnad mot baskoncentrationerna ( $P < 0,05$ ).

### Glutamin

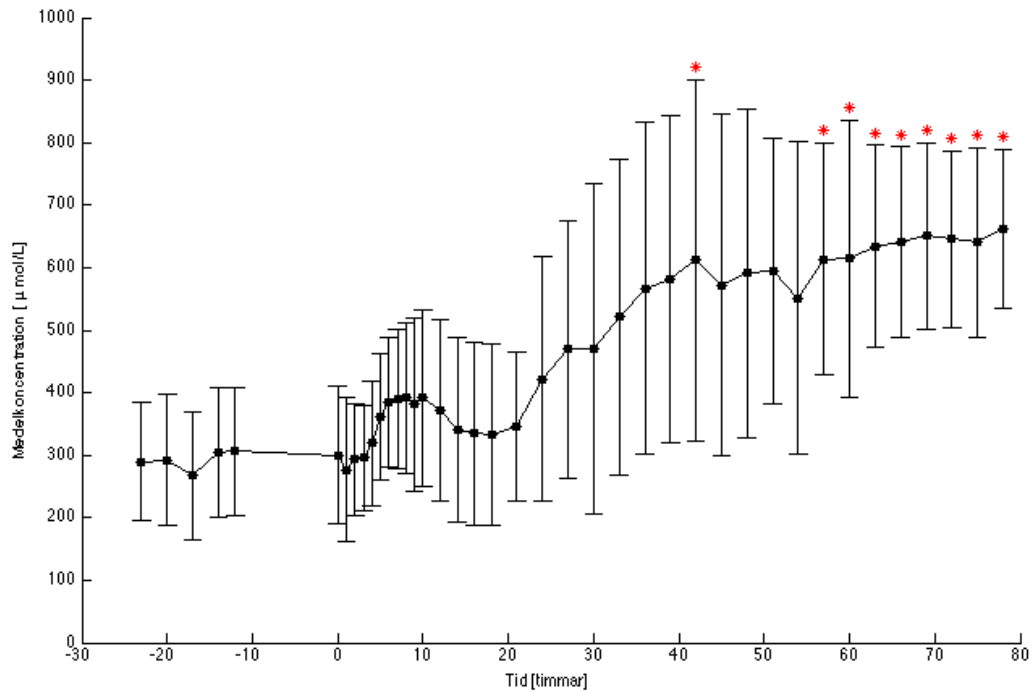
Koncentrationen av glutamin sjönk successivt under endotoxininfusionen och låg signifikant lägre än baskoncentrationerna efter 5 timmars infusion och under de första 22 timmarna efter infusionens slut. Plasmakoncentrationen av glutamin var ej signifikant skild från baskoncentrationerna 22 timmar efter infusionens slut.



Figur 5. Plasmakoncentrationen av glutamin (medelvärde och standardavvikelse) under tiden före (baseline) och efter endotoxininfusionens start (tiden 0). Röd stjärna markerar signifikant skillnad mot baskoncentrationerna ( $P < 0,05$ ).

### **Glycin**

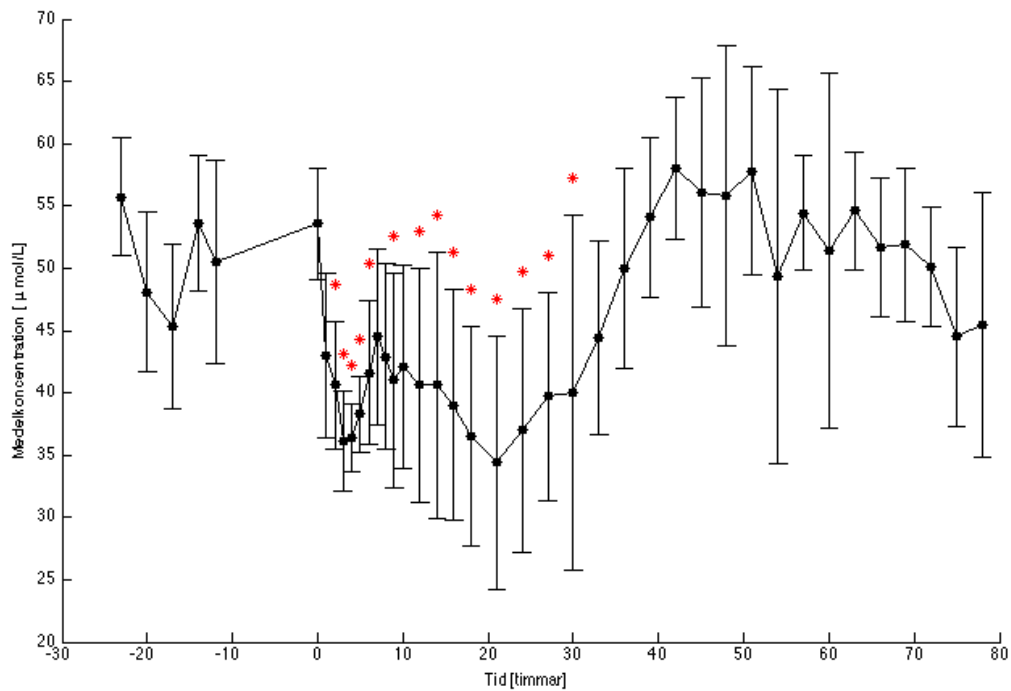
Ingen skillnad i glycin-koncentration kunde noteras under själva infusionen men glycin-koncentrationen i plasma steg gradvis efter ca ett dygn och nådde signifikant högre koncentrationer jämfört med baskoncentrationerna ca 2 dygn efter infusionens slut och låg kvar högt under det återstående sista dygnet.



Figur 6. Plasmakoncentrationen av glycin (medelvärde och standardavvikelse) under tiden före (baseline) och efter endotoxininfusionens start (tiden 0). Röd-stjärna markerar signifikant skillnad mot baskoncentrationerna ( $P < 0,05$ ).

### **Tyrosin**

Under endotoxininfusionen sjönk koncentrationen av tyrosin och låg signifikant lägre än baskoncentrationerna efter en timmes infusion samt under det första dygnet efter infusionens slut. Tjugofyra timmar efter infusionens slut var tyrosinkoncentrationerna ej signifikant skilda från baskoncentrationerna.



Figur 7. Plasmakoncentrationen av tyrosin (medelvärde och standardavvikelse) under tiden före (baseline) och efter endotoxininfusionens start (tiden 0). Röd-stjärna markerar signifikant skillnad mot baskoncentrationerna ( $P < 0,05$ ).

## DISKUSSION

Denna studie visar att hästar med experimentellt inducerad endotoxemi uppvisar liknande förändringar i plasmaaminozyrakoncentrationer som de man ser hos människor med sepsis och experimentellt orsakad endotoxemi (Vesali *et al.*, 2005; Kamisoglu *et al.*, 2013). Trots att endotoxininfusionen endast orsakade relativt milda kliniska symtom uppvisade hästarna markanta förändringar i aminosyrametabolismen med minskade koncentrationer av isoleucin, glutamin samt tyrosin i plasma (se figur 3, 5, 7). Dessa förändringar inträffade under första dygnet efter endotoxininfusionen medan plasmakoncentrationerna av leucin och glycin steg betydligt senare i förloppet (se figur 4, 6).

Isoleucin, glutamin samt tyrosin har viktiga funktioner för immunförsvaret, varför det är logiskt att dessa förändringar inträffar tidigt i sjukdomsförloppet då det är under själva endotoxininfusionen som den inflammatoriska processen är som kraftigast. Endotoxemi och sepsis leder till en ökad energiförbrukning och eftersom grenade aminosyror är viktiga för energi- och proteintillverkning vid dessa tillstånd, bidrar detta sannolikt till att isoleucinkoncentrationerna minskar under endotoxininfusionen (se figur 3). (Freund *et al.*, 1978; Platell *et al.*, 2000). Att koncentrationerna av aminosyror minskar i både plasma och muskulatur, tyder på att kroppen inte hunnit möta den ökade efterfrågan som sker (Vesali *et*

*al.*, 2005). Den nedsatta tarmmotoriken som noterades hos hästarna under och timmarna efter infusionen påverkar troligtvis också de minskade koncentrationerna av aminosyror.

Vid tidigare studier där man tagit blodprover från människor med konstaterad sepsis fann man högre totalkoncentration av aminosyror i plasma än normalt, vilket framförallt berodde på höga koncentrationer av aromatiska och sulfatiska aminosyror. De grenade aminosyror och bland annat glycin låg kvar på normala koncentrationer (Freund *et al.*, 1978). Detta kan bero på att patienter med konstaterad sepsis fått mer tid att möta den ökade efterfrågan av aminosyror än de med en tidig endotoxinemi eller sepsis. Muskelnedbrytningen har då kommit igång och bidrar till höga aminosyrakoncentrationer i plasma samt att koncentrationerna av de grenade aminosyror och glycin har hunnit normaliseras.

Minskade glutaminkoncentrationer i blod har setts hos möss med endotoxinemi och anses bero på ett minskat upptag av aminosyror i tarmen (Boutry *et al.*, 2012). Man har även sett att immunförsvarsceller förbrukar glutamin vid svår sjukdom och trauma (Newsholme & Calder, 1997), vilket kan förklara varför glutaminkoncentrationerna i plasma sjunker under endotoxininfusionen (se figur 5).

Glycin har en förmåga att motverka ischemi och celldöd, bland annat tack vare sina inflammationshämmande egenskaper (Petrat *et al.*, 2012; Hamburger *et al.*, 2013). Att glycin stadigt stiger under och efter endotoxininfusionen kan därför tolkas som att kroppen producerar mer glycin för att hämma inflammationen och de cellskador som endotoxinerna orsakar (se figur 6).

Att tyrosin sjunker under endotoxininfusionen kan associeras med att endotoxiner försämrar tyrosins effekt (se figur 7) (Ueki, Kondo & Kahn, 2004; Lehmann *et al.*, 2007). Om det katabola tillståndet bidrar till att mindre tyrosin bildas, alternativt förbrukas i större utsträckning, kan det förklara sänkningen i tyrosinkoncentration som ses. Tyrosin har en viktig roll i insulinsignaleringen och den minskade koncentrationen av tyrosin under endotoxininfusionen kan kanske bidra till den insulinresistens som ses hos hästar med endotoxinemi (Ueki, Kondo & Kahn, 2004; Tóth *et al.*, 2010; Sundström, 2011; Boroni Moreira & de Cássia Gonçalves Alfenas, 2012; Tadros *et al.*, 2013).

Hästarna i denna studie visade sena förändringar i metabolismen av leucin och glycin, med stegrade koncentrationer av dessa aminosyror ett respektive två dygn efter infusionens slut. Att koncentrationerna av dessa aminosyror stiger i plasma kan bero på en ökad nedrytning av muskelvävnad alternativt en ökad syntes från levern till följd av det ökade metabola kravet. Hos människa följs en ökad nedbrytning av muskelprotein vid endotoxinemi av ett ökat utsläpp av aminosyror från muskulatur till cirkulationen (Gamrin *et al.*, 1997; Vesali *et al.*, 2005). Denna process sker inte momentant och skulle kunna förklara de sena stegringarna vi ser. I studien mättes inte blodflödet i vena porta och vi vet heller inte hur mycket som filtreras ut via njurarna eller bryts ned från muskulatur. Detta kan också påverka resultaten och vi kan därför inte uttala oss om vad som sker i detta specifika fall. En ökning av de grenade aminosyror i cirkulationen bidrar till tillverkning av glutamin vilket i sin tur minskar nedbrytningen av de grenade aminosyror (Holeček, 2002), vilket också skulle kunna

förklara varför leucinkoncentrationerna stiger efter infusionen och når koncentrationer som ligger högre än innan försöket (se figur 4).

Vid försöket mättes även insulinkänsligheten hos hästarna och det visade sig att alla åtta hästar fick nedsatt insulinkänslighet timmarna efter endotoxin-infusionen. De fullständiga resultaten av detta går att finna i ett annat examensarbete (Sundström, 2011). Vid endotoxinemi och sepsis ses insulinresistens hos både människa och häst, vilken anses initieras av flera olika faktorer. Bland annat bidrar inflammationsfaktorer som TNF- $\alpha$  och IL-6 till försämrad insulinkänslighet (Deng & Chai, 2009; Sundström 2011; Tadros *et al.*, 2013). Endotoxiner kan även direkt bidra till nedsatt insulinkänslighet genom att de interagerar med Toll-likareceptorer (Boroni Moreira & de Cássia Gonçalves Alfenas, 2012). Dessa är potentiellt bidragande faktorer till den insulinresistens som ses i försöket.

Förhöjda plasmakoncentrationer av den grenade aminosyran leucin sammanföll med tidpunkten då hästarna blev insulinresistenta, vilket kan indikera att det finns ett samband mellan förhöjda koncentrationer av grenade aminosyror (framförallt leucin) och nedsatt insulinkänslighet hos häst, precis som man sett hos människa (Luzi, Castellino & DeFronzo, 1996; Argilés *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2006). Eftersom leucin är en potent stimulerare av insulin så kan det även vara så att leucinkoncentrationerna stiger i ett försök att stimulera insulinets effekt (Manders *et al.*, 2012).

Kopplingen mellan höga koncentrationer av de grenade aminosyrorerna och insulinresistens har framförallt setts hos människor och djur med övervikt och en felaktig nedbrytning av de grenade aminosyrorerna i fettväv tros vara en bidragande faktor (Lu *et al.*, 2013). Orsaken till de höga aminosyrakoncentrationerna hos insulinresistenta människor och djur anses bland annat bero på ett minskat uttryck/nedreglering av signalvägar i den katabola processen av aminosyrorerna (Luzi, Castellino & DeFronzo, 1996; She *et al.*, 2007). Aminotransferaset BCAT medierar de första stegen i nedbrytningen av de grenade aminosyrorerna i fettväv och muskulatur och ett minskat uttryck av BCAT-genen hos möss ger ökade koncentrationer av cirkulerande aminosyror samt ökad insulintolerans. Detta stödjer teorierna om att en felaktig proteinnedbrytning, som leder till höga koncentrationer av grenade aminosyror, kan kopplas ihop med nedsatt insulinkänslighet (She *et al.*, 2007). Insulin stimulerar cellers upptag av aminosyror, framförallt i muskulatur, och hämmar proteolys och aminosyrautsläpp från muskulatur. Hos en icke insulinresistent individ sänker således insulin aminosyrakoncentrationerna i cirkulationen och stimulerar till proteinsyntes (Felig, 1975; Bayly, Reed & Sellon, 2010). En störd proteinmetabolism på grund av den insulinresistens som ses, skulle således kunna bidra till de höga koncentrationerna av aminosyrorerna i plasma som fås efter infusionens slut (Lu *et al.*, 2013).

Grenade aminosyror stimulerar olika signalvägar, bland annat mTOR, som i sin tur stimulerar proteinsyntes och agerar signalmolekyl mellan aminosyror och insulin (Xu *et al.*, 2001; Kimball & Jefferson, 2004; Lu *et al.*, 2013). mTOR medierar aktivering av insulinreceptor substrate 1 (IRS-1), som är det primära substratet för insulinreceptorn, och möjliggör därmed insulinsignalering. Bland de grenade aminosyrorerna är leucin den som har mest aktiverande effekt på IRS-1 (Tzatsos & Kandrór, 2006). En långvarig stimulering av IRS-1 leder till en



nedbrytning av substratet, vilket i sin tur leder till minskad insulinsignalering och nedsatt insulinkänslighet (Kimball & Jefferson, 2004; Xu *et al.*, 2001). Genom att stimulera och aktivera IRS-1 kan höga koncentrationer av de grenade aminosyrorna bidra till nedsatt insulinkänslighet (Haruta *et al.*, 2000). Det som skulle kunna tala emot att det finns en koppling mellan förhöjda koncentrationer av grenade aminosyror i plasma och insulinresistens hos hästarna i denna studie är det faktum att detta samband framförallt setts hos feta insulinresistenta människor och ej i samband med sepsis och endotoxemi. Detta kan tyda på att det krävs en mer långvarig stimulering av IRS-1 innan detta tillstånd uppstår.

För en individ som drabbas av endotoxemi är det viktigt att få en behandling som bidrar med energi, upprätthåller/stimulerar immunförsvaret, hämmar inflammationen och bevarar muskelprotein (Harper, Miller, & Block, 1984). Aminosyror har flertalet egenskaper som bidrar till att de ges som parenterala supplement till den humana intensivvårdspatienten. De stimulerar proteinsyntes och hämmar proteinnedbrytning och de möjliggör även bildandet av immunförsvarsceller och bidrar således till ett fungerande immunförsvaret (Platell *et al.*, 1993; Newsholme & Calder, 1997; Platell *et al.*, 2000). Specifika aminosyraprekursorer (intermediärer för aminosyrasyntes) har visat sig kunna öka vävnadsperfusionen hos djur och som exempel har aminosyran glycin har setts minska celldöd hos möss med experimentellt inducerad endotoxemi (Hadley & Hinds, 2002; Wijnands *et al.*, 2012; Hamburger *et al.*, 2013). Huruvida aminosyrasupplement kan motverka uppkomsten av sjukdomstillstånd som endotoxemi är inte ännu fullständigt bevisat, dock bidrar aminosyrornas egenskaper till att de kan hämma fortskridandet av endotoxemi och sepsis (Platell *et al.*, 1993; Newsholme & Calder, 1997; Platell *et al.*, 2000; Wijnands *et al.*, 2012; Hamburger *et al.*, 2013).

Parenterala tillskott av aminosyror finns att tillgå även till häst men används generellt inte i Sverige. Det finns väldigt lite forskning kring vad som händer med aminosyrametabolismen hos häst i samband med svåra sjukdomstillstånd som leder till endotoxemi och parenteralterapi till häst baserar sig på humanstudier. Denna studie tyder på att hästar får förändringar i aminosyrametabolismen men fler studier i ämnet behövs. Det skulle bland annat vara intressant att utveckla användningen av parenteralterapi med aminosyror inom hästmedicinen, för att se om det kan bidra till bevarandet av muskelprotein och få en bättre prognos samt snabbare tillfrisknad vid tillstånd som endotoxemi.

Troligtvis är den nedsatta insulinkänsligheten som ses hos häst vid endotoxemi dosberoende och det skulle vara intressant att undersöka huruvida leucin, som stimulerar insulinfrisättning, skulle kunna bidra till bevarande av muskelprotein, förbättrande av immunförsvaret och sårläkning och kanske även till att mildra hyperglykemin (Bröjer *et al.*, 2012). Man har dock sett att människor med sepsis kan bli leucinresistenta (Lang, Frost & Vary, 2007). Detta skulle kunna förklara det faktum att man inte kunnat minska muskelförlusten hos människor med traumatiska skador trots att de fått parenterala tillskott med grenade aminosyror (Platell *et al.*, 2000). Om hästar också blir leucinresistenta är för tidigt att uttala sig om. Ett annat alternativ skulle kunna vara att behandla de endotoxemisjuka hästarna med insulin. Om tillräckligt höga koncentrationer av insulin fås, skulle hästarna kunna ta hand om hyperglykemin, tillgodose sig energi utan uttalad glukoneogenes

och på så vis spara muskelprotein. Detta görs på kliniken, men i dagsläget framförallt för att behandla förhöjda triglyceridkoncentrationer.

Aminosyrakoncentrationerna hos en sjuk patient kan ge information om hur patienten mår och höga koncentrationer av de grenade aminosyror har uppmätts hos människor som överlevt katabola sjukdomstillstånd (Freund *et al.*, 1978). Det skulle vara intressant att i framtiden ha någon form av markör för detta, vilket skulle kunna bidra till ett sätt att följa upp effekten av behandling och rehabilitering av hästar med endotoxemi.

Hästars metabolism är komplex och mer forskning behövs för att förstå hur aminosyrametabolismen förändras under sjukdomstillstånd som endotoxemi. Det behövs även mer forskning för att få insikt i hur aminosyror påverkar insulinkänsligheten. Huruvida det är resistensen i sig som ger höga koncentrationer av aminosyror eller om det är aminosyror som initierar insulinresistens, krävs det mer studier för att få grepp om. En förklaring till diskrepansen studier emellan kan vara att de grenade aminosyror inte bidrar direkt till insulinresistens utan snarare är medlöpare i de förändringar som sker då insulinresistens utvecklas. Hästarna i vårt försök uppvisar relativt lindriga symtom på endotoxemi som kan liknas vid ett tidigt stadium eller en lindrig form av sjukdomstillståndet. Trots detta ses förändringar i aminosyrametabolism hos samtliga hästar, vilket gör att man kan förvänta sig en än mer påverkad aminosyrametabolism med större förändringar i aminosyrakoncentrationer i plasma hos hästar med en allvarligare form av endotoxemi. Våra resultat liknar de scenarion som setts hos människa och andra djurslag vid endotoxemi och sepsis, varför vi hoppas att den här studien kan tjäna som modell för fortsatt forskning inom området i framtiden.

## KONKLUSION

En häst med endotoxemi är dödligt sjuk och kräver därför intensivvård. Utan kunskap om vad som händer med hästens metabolism vid detta tillstånd kan dock inte tillfredställande vård ges och hästen kommer få svårigheter att tillfriskna. Tidigare studier kring hur glukos- och insulinmetabolismen förändras vid endotoxemi har gjorts men ingen har tidigare studerat hur aminosyrametabolismen förändras. Våra resultat visar att hästarnas aminosyrametabolism förändras vid experimentellt inducerad endotoxemi, vilket sannolikt bidrar till den muskelförlust som ses hos svårt sjuka hästar och bidrar till svårigheter att tillfriskna. Anmärkningsvärt är också att förändringar i aminosyrakoncentrationerna ses samtidigt som sänkt insulinkänslighet hos hästarna, vilket antyder att det finns kopplingar däremellan. Mer kunskap om hästarnas aminosyrametabolism vid endotoxemi kommer sannolikt leda till bättre utvärdering och behandling av den svårt sjuka hästens förändrade proteinmetabolism, varvid prognosen för tillfrisknande förbättras.

## REFERENSER

- Argilés, J.M. et al., 1999. Mechanism for the increased skeletal muscle protein degradation in the obese Zucker rat. *The Journal of nutritional biochemistry*, 10(4), ss. 244–248.
- Baar, K. & Esser, K., 1999. Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *The American journal of physiology*, 276, ss. C120–127.
- Bayly, W.M., Reed, S.M & Sellon, D.C., 2010. *Equine Internal Medicine*. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier.
- Boroni Moreira, A.P. & de Cássia Gonçalves Alfenas, R., 2012. The influence of endotoxemia on the molecular mechanisms of insulin resistance. *Nutrición hospitalaria*, 27(2), ss. 382–390.
- Boutry, C. et al., 2012. Decreased glutamate, glutamine and citrulline concentrations in plasma and muscle in endotoxemia cannot be reversed by glutamate or glutamine supplementation: a primary intestinal defect? *Amino acids*, 43(4), ss. 1485–1498.
- Braconnot, H.M., 1820. *Sur la conversion des matières animales en nouvelles substances par le moyen de l'acide sulfurique. Annales de Chimie et Physique. Série 2*(13), ss. 113-25
- Bröjer, J.T. et al., 2012. Effect of repeated oral administration of glucose and leucine immediately after exercise on plasma insulin concentration and glycogen synthesis in horses. *American journal of veterinary research*, 73(6), ss. 867–874.
- Burrows, G.E., 1970. Hemodynamic alterations in the anesthetized pony produced by slow intravenous administration of Escherichia coli endotoxin. *American journal of veterinary research*, 31(11), ss. 1975–1982.
- Burrows, G.E. & Cannon, J., 1970. Endotoxemia induced by rapid intravenous injection of Escherichia coli in anesthetized ponies. *American journal of veterinary research*, 31(11), ss. 1967–1973.
- Buse, M.G. & Reid, S.S., 1975. Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. *Journal of Clinical Investigation*, 56(5), ss. 1250–1261.
- Busquets, S. et al., 2000. Branched-chain amino acids inhibit proteolysis in rat skeletal muscle: mechanisms involved. *Journal of cellular physiology*, 184(3), ss. 380–384.
- Champe, P.C. & Harvey, R.A., 2008. *Biochemistry*. 4. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Deng, H. & Chai, J., 2009. The effects and mechanisms of insulin on systemic inflammatory response and immune cells in severe trauma, burn injury, and sepsis. *International Immunopharmacology*, 9(11), ss. 1251–1259.
- Fahy, B.G., Sheehy, A.M. & Coursin, D.B., 2009. Glucose control in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 37(5), ss. 1769–1776.
- Felig, P., 1975. Amino Acid Metabolism in Man. *Annual Review of Biochemistry*, 44(1), ss. 933–955.

- Freund, H. et al., 1978. Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched amino acid rich infusions. *Ann Surg*, 188(3), ss. 423-30.
- Fulks, R.M., Li, J.B. & Goldberg, A.L., 1975. Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *Journal of Biological Chemistry*, 250(1), ss. 290–298.
- Gamrin, L. et al., 1997. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism: clinical and experimental*, 46(7), ss. 756–762.
- Gannon, M.C. & Nuttall, F.Q., 2010. Amino acid ingestion and glucose metabolism--a review. *IUBMB life*, 62(9), ss. 660–668.
- Greiwe, J.S. et al., 2001. Leucine and insulin activate p70 S6 kinase through different pathways in human skeletal muscle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 281(3), ss. E466–471.
- Hadley, J.S. & Hinds, C.J., 2002. Anabolic strategies in critical illness. *Current Opinion in Pharmacology*, 2(6), ss.700–707.
- Harper, A.E., Miller, R.H. & Block, K.P., 1984. Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 4(1), ss. 409–454.
- Holeček, M., 2002. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*, 18(2), ss. 130–133.
- Kamisoglu, K. et al., 2013. Temporal metabolic profiling of plasma during endotoxemia in humans. *Shock (Augusta, Ga.)*, 40(6), ss. 519–526.
- Kimball, S.R. & Jefferson, L.S., 2004. Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids. *Biochemical and biophysical research communications*, 313(2), ss. 423–427.
- Lang, C.H., Frost, R.A. & Vary, T.C., 2007. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 293(2), ss. 453–459.
- Langley, J. & Adams, G., 2007. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(3), ss. 184–192.
- Langouche, L. & Van den Berghe, G., 2006. Glucose Metabolism and Insulin Therapy. *Critical Care Clinics*, 22(1), ss. 119–129.
- Lehmann, C. et al., 2007. Tyrosine phosphorylation modulates rat vascular response to experimental endotoxemia in vivo and in vitro. *Critical Care*, 11(2), ss. 6.
- Liu, Z. et al., 2006. The Regulation of Body and Skeletal Muscle Protein Metabolism by Hormones and Amino Acids. *The Journal of Nutrition*, 136(1), ss. 212–217.
- Lu, J. et al., 2013. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids. *Frontiers of Medicine*, 7(1), ss. 53–59.

- Luzi, L., Castellino, P. & DeFronzo, R.A., 1996. Insulin and hyperaminoacidemia regulate by a different mechanism leucine turnover and oxidation in obesity. *The American journal of physiology*, 270(2), ss. 273–281.
- Manders, R. et al., 2012. Insulinotropic and Muscle Protein Synthetic Effects of Branched-Chain Amino Acids: Potential Therapy for Type 2 Diabetes and Sarcopenia. *Nutrients*, 4(12), ss. 1664–1678.
- Newsholme, P. et al., 2005. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes. *Clinical science (London, England: 1979)*, 108(3), ss. 185–194.
- Pfeiffer, R., 1892. Untersuchungen über das Cholera Gift. *Z Hyg*, Vol 11, ss. 393–411.
- Platell, C. et al., 2000. Branched-chain amino acids. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15(7), ss. 706–717.
- Rybka, J., 2010. [Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective]. *ir l ars* , 56(9), ss.977–987.
- She, P. et al., 2007. Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell metabolism*, 6(3), ss. 181–194.
- Spier, S.J. et al., 1989. Protection against clinical endotoxemia in horses by using plasma containing antibody to an Rc mutant E. coli (J5). *Circulatory shock*, 28(3), ss. 235–248
- Sundström, A. 2011. Förändringar i serumglukos och plasmainsulin vid experimentell endotoxinemi hos häst. *Sveriges Lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet* (Examensarbete 2011:36).
- Sykes, B.W. & Furr, M.O., 2005. Equine endotoxaemia--a state-of-the-art review of therapy. *Australian veterinary journal*, 83(1-2), ss. 45–50.
- Tadros, E.M. et al., 2013. Effects of intravenous lipopolysaccharide infusion on glucose and insulin dynamics in horses with equine metabolic syndrome. *American Journal of Veterinary Research*, 74(7), ss. 1020–1029.
- Tóth, F. et al., 2010. Effects of pretreatment with dexamethasone or levothyroxine sodium on endotoxin-induced alterations in glucose and insulin dynamics in horses. *American journal of veterinary research*, 71(1), ss. 60–68.
- Tzatsos, A. & Kandrór, K.V., 2006. Nutrients Suppress Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling via Raptor-Dependent mTOR-Mediated Insulin Receptor Substrate 1 Phosphorylation. *Molecular and Cellular Biology*, 26(1), ss. 63–76.
- Ueki, K., Kondo, T. & Kahn, C.R., 2004. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Molecular and cellular biology*, 24(12), ss. 5434–5446.
- Vary, T.C., 1998. Regulation of skeletal muscle protein turnover during sepsis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 1(2), ss. 217–224.

- Vesali, R.F. et al., 2005. Amino acid metabolism in leg muscle after an endotoxin injection in healthy volunteers. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 288(2), ss. 360–364.
- Wang, X. et al., 2006. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology*, 147(9), ss. 4160–4168.
- Wijnands, K.A.P. et al., 2012. Citrulline a more suitable substrate than arginine to restore NO production and the microcirculation during endotoxemia. *PloS one*, 7(5), p.e37439.
- Xu, G. et al., 2001. Metabolic regulation by leucine of translation initiation through the mTOR-signaling pathway by pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 50(2), ss. 353–360.
- Yarandi, S.S. et al., 2011. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(1), ss. 75–82.