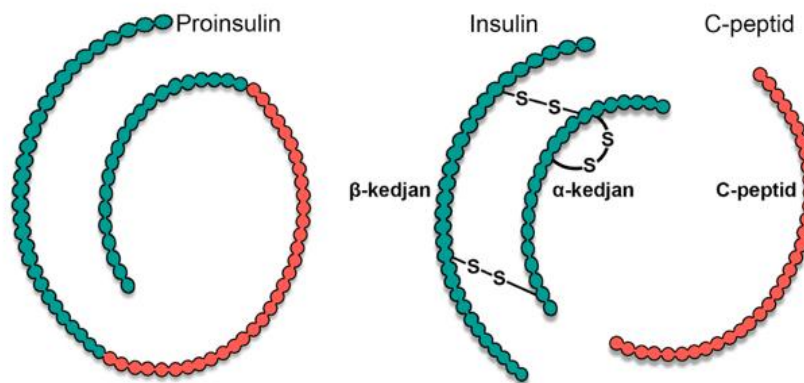


Insulinets påverkan på mjölkproduktionen



Lisa Pettersson

Insulinets påverkan på mjölkproduktionen

The effect of insulin on milk production

Lisa Pettersson

Handledare: Mikaela Patel, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Examinator: Sigrid Agenäs, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Husdjursvetenskap - kandidatprogram

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn, delnr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens utfodring och vård, 581

Omslagsbild: Modifierad från Sjaastad, 2010.

Nyckelord: insulin, mjölkproduktion, mjölkkor, mjölkfett, mjölkprotein

Keywords: insulin, milk production, dairy cows, milk fat, milk protein

Sammanfattning

Det är mjölkkörtlarna som från näringsämnen i blodet bygger upp mjölkens fett, laktos och det mesta av proteinet. Mjölksöndringen regleras bland annat av hormonella koncentrationer i blodet, lokala förhållanden i alveolen, näringsämnen i blodet samt blodflödet till juvret. Hormonet insulin är den viktigaste anabola signalmolekylen i kroppen men nötkreaturs juver är inte beroende av insulin för upptag av glukos. Trots det är insulin ett viktigt hormon när det gäller syntesen av mjölk och mjölkens komponenter. Syftet med denna litteraturstudie var att ta reda på hur insulin påverkar mjölkproduktionen hos nötkreatur med fokus på mjölkavkastning samt mängd mjölkfett och mjölkprotein. Effekten av insulin påverkas av laktationsstadiet och energibalans. Experimentell insulinbehandling i tidig laktation kan eventuellt minska mjölkavkastningen medan den inte påverkas när kon är i mitten av laktationen. Överlag kan en ökning ses i mängden mjölkprotein vid experimentell insulinbehandling, men ökningen begränsas av aminosyratillgången. Mjölkfettsinnehållet förblir oförändrat i de flesta fall av experimentell insulinbehandling, men en minskning kan ske och det främst då kon är i negativ energibalans.

Abstract

It is the mammary glands that synthesise milk fat, lactose and most of the protein found in milk from nutrients in the blood. Milk secretion is regulated by hormonal blood levels, local conditions in the alveoli, blood flow and nutrient content in blood. The hormone insulin is the most important anabolic signal molecule in the body, but the bovine udder does not depend on insulin for glucose uptake. However, insulin has other effects on synthesis of milk and milk components. The purpose of this study was to investigate how insulin affects milk production in cattle with respect to milk yield and the amount of milk fat and milk protein. The effects of insulin depend on stage of lactation and energy balance. In mid lactation milk yield is not affected by changes in plasma insulin, but yield may be reduced when insulin is high during early lactation. Overall, an increase in insulin is shown in the amount of milk protein when insulin is increased experimentally. The increase is limited by the amino acid availability. Milk fat content remains unchanged in most cases of experimental insulin treatment, but there are also reports of reduced milk fat content when insulin is elevated. This milk fat reduction happens mainly when the cows are in the presence of a negative energy balance.

Introduktion

Vid kalvning prioriteras näringsförsörjning till juvret för att säkerställa att kalven får näring, vilket bland annat innebär att mjölkproduktionen prioriteras över viktuppgång. Detta sker genom att hormonkoncentrationerna i blodet och vävnadskänsligheten för vissa hormoner förändras, bland annat känsligheten för insulin. Vävnadskänsligheten ändras genom ändrade hormonkoncentrationer eller på grund av ett förändrat antal receptorer för hormonet (Collier *et al.*, 1984). Mjölkbildningen är livsavgörande för den nyfödda kalven då mjölken från modern ska täcka hela dess näringsbehov. Sedan länge har mjölken dessutom använts av människan som ett livsmedel. Den ger bland annat konsumtionsmjölk, grädde och ost. Utöver detta är den även en viktig inkomstkälla för många av de svenska bönderna. Mängden mjölkfett och mjölkprotein är prisgrundande och är därför tillsammans med mjölkavkastningen viktiga faktorer i mjölkproduktionen. Det är med tanke på detta eftertraktansvärt att ha kunskap kring vad som påverkar mjölkens sammansättning.

Syftet med denna litteraturstudie var att ta reda på hur insulin påverkar mjölkproduktionen hos nötkreatur med avseende på mjölkavkastning samt mängd mjölkfett och mjölkprotein.

Mjölkbildning

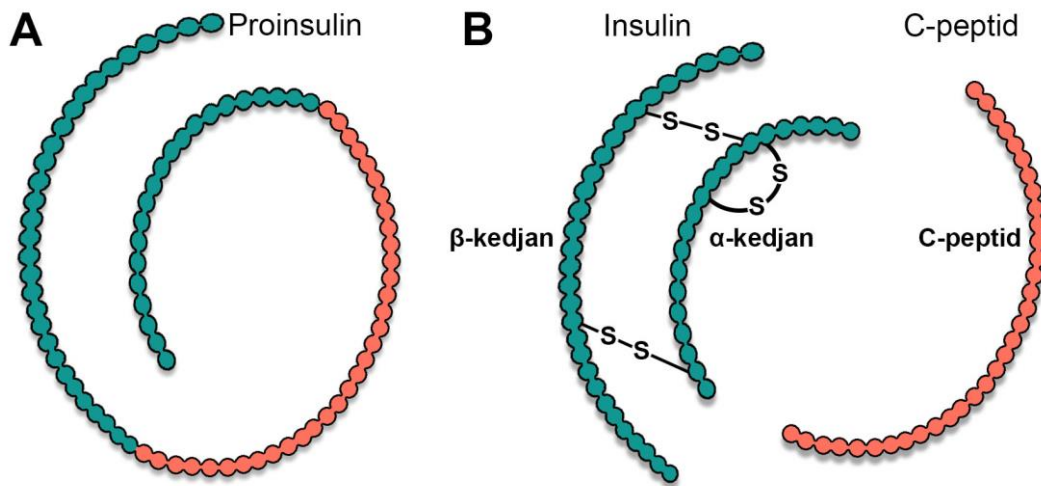
Det är mjölkkörtlarna som från näringsämnen i blodet bygger upp mjölkens fett, laktos och det mesta av proteinerna. Därför beror mjölkbildningshastigheten på blodflödet i juvret och mjölkkörtlarnas näringsupptag (Collier *et al.*, 1984). Sympatiska nervsystemet reglerar blodflödet och har därigenom en indirekt påverkan på mjölkproduktionen. Mjölksöndringen regleras av hormonella koncentrationer, blodflödet till juvret, tiden som det tar för blodet att passera genom juvervävnaden, koncentrationen av näringsämnen i blodet och lokala förhållanden i alveolen (Collier *et al.*, 1984; Sjaastad *et al.*, 2010).

För mjölksyntes behöver mjölkkörteln vatten, glukos, aminosyror, acetat, β -hydroxybutyrat och långkedjiga fettsyror. Acetat och aminosyror absorberas via blodet direkt från våmmen och tarmen (Bines & Hart, 1982; Collier *et al.*, 1984). Kasein är det dominerande mjölkprotein (Kon & Cowie, 1961). *De novo* fettsyrasyntesen i juvret bildar de korta fettsyror (C4 till C14) och en del av C16, medan en del av C16 samt alla långa fettsyror (C18) kommer via blodet från foder och nedbrytning av kroppsvävnader. Både korta och långa fettsyror blir en del av mjölkfettet genom fettsyrasyntesen (Barber *et al.*, 1997). Disackariden laktos är karaktäristisk för mjölk och syntetiseras från galaktos och glukos i mjölkkörtlarna (Kon & Cowie, 1961).

Insulin

Insulin är ett peptidhormon som består av två polypeptidkedjor, α och β . Det utsöndras vid ökade koncentrationer glukos och aminosyror i blodet, efter foderintag. Utsöndringen sker från β -celler i de langerhanska cellöarna i bukspottkörteln. Det produceras först i form av ett pro-hormon; pro-insulin. Direkt före sekretionen omvandlas pro-insulinet till ett biologiskt aktivt insulin. Detta genom att en inaktiv peptid kallad C-peptid spjälkas bort (Figur 1)

(Hedeskov, 1980).



Figur 1. Insulin produceras först som ett proinsulin (A). Direkt före sekretion spjälkas den inaktiva C-peptiden bort och det biologiskt aktiva insulinet bildas (B). Modifierad från Sjaastad *et al.* (2010).

Insulin är den viktigaste anabola signalmolekylen i kroppen, och när det gäller regleringen av glukos-, aminosyra- och lipidmetabolismen är insulin ett viktigt hormon. Insulin motverkar höjningar i plasmaglukoskoncentrationen genom att hormonet ökar bildningen av glykogen och minskar bildningen av glukos (Sjaastad *et al.* 2010). Vid höga koncentrationer av insulin, så som efter foderintag, kommer tillväxt och/eller viktökning att gynnas genom att proteinsyntesen och fettsyntesen stimuleras (Brockman & Laarveld, 1986).

Mellan koncentrationen av insulin i blodet och mjölkavkastningen finns naturligt en negativ korrelation. När mjölkproduktionen är som högst är koncentrationerna av insulin som lägst (Lomax *et al.*, 1979). Juvrets upptag av glukos är inte beroende av insulin (McGuire *et al.*, 1995a) utan påverkas av synteshastigheten i epitelcellerna (Laarveld *et al.*, 1985). Dock gör insulinets roll i metabolismen att det är ett viktigt hormon i syntesen av mjölk och mjölkens komponenter (Brockman & Laarveld, 1986). Mjölkkörtlarnas metabolism verkar inte regleras direkt av insulin. Dock kan insulin ha en indirekt påverkan då det påverkar näringsupptaget i muskler och fettvävnad. Därigenom verkar mjölkkörtlarna ha en fördel gentemot insulin-känslig vävnad när det gäller konkurrensen kring näringsämnen vid tidig laktation då insulin-koncentrationerna är låga (Laarveld *et al.*, 1985).

Metoder för att mäta insulinets effekter

Det finns flera metoder för att studera insulinets effekter. För studier av insulin-känslighet hos människa kan en metod kallad Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (RQUICKI) användas. Holtenius och Holtenius (2007) menar att denna metod även kan användas för att identifiera kor med en störd insulinfunktion. Metoden baseras på plasmakoncentrationer av glukos, insulin samt fria fettsyror och innebär en värdering av den homeostatiska energibalansen. Exempel på andra typer av test är Intravenous Glucose Tolerance test (IVGTT), Intravenous Insulin Tolerance Test (IVITT) och Hyperinsulinemic

euglycemic clamp test (HEC) (De Koster & Opsomer, 2013). I artiklarna som använts i denna litteraturstudie är HEC den dominerande metoden för att mäta insulinets effekter.

Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Test

Hyperinsulinemic euglycemic clamp test är en laborativ metod och ger ett mått på perifera vävnaders respons på insulin samt att insulinets effekter kan testas utan att effekterna av hypoglycemi (lågt blodsocker) påverkar resultatet (DeFronzo *et al.*, 1979). Den största fördelen med HEC är att den direkt mäter hela kroppens användning av glukos vid en given mängd insulin (Muniyappa *et al.*, 2008).

Hyperinsulinemi (hyperinsulinemic) innebär att insulinkoncentrationen i blodet är förhöjd och euglykemisk (euglycemic) innebär normala blodsockernivåer. Under HEC test höjs koncentrationen av insulin i plasman drastiskt genom en konstant injicering av insulin. Om inte annat anges är den injicerade mängden insulin i de olika studierna i denna litteraturstudie 1 µg/kg kroppsvikt per timme. För att blodsockernivåerna ska bevaras på normalnivå injiceras glukos samtidigt. Mängden injicerad glukos beror på den dåvarande blodsocker-nivån, vilken mäts genom regelbundna blodprov. Efter en tid kommer insulinkoncentrationen nå en stabil nivå (steady-state insulin concentration; SSIC) och inga eller små ändringar gällande glukosinjektionen behövs för att bevara blodsockernivån normal (steady-state glucose infusion rate; SSGIR). Mängden injicerad glukos kommer då vara lika med den mängd som tas upp av perifervävnad. Detta kan användas som ett mått på perifervävnads känslighet för injicerat insulin. Vid ett högt SSGIR tas mycket glukos upp per insulinenhet, vilket innebär låg insulinresistens. Vid ett lågt SSGIR tas lite glukos upp per insulinenhet, vilket innebär hög insulinresistens (DeFronzo *et al.*, 1979; Muniyappa *et al.*, 2008).

Insulinets effekter

Effekt på mjölkavkastning

Vad gäller effekten av insulinbehandling på mjölkavkastningen råder det skilda meningar, detta även när forskargrupper har gjort liknande experiment. I en studie av McGuire *et al.* (1995a) med syftet att studera insulinets effekt på mjölkavkastningen samt mjölksammansättningen rapporterades att insulin inte har en mjölkproducerande effekt. I studien bibehölls en HEC i fyra dagar. Griinari *et al.* (1997a; 1997b) kombinerade HEC med infusion av 0,5 kg kasein/dag, med vatten som kontroll, i löpmagen på fistulerade kor under fyra dagar. Behandlingen med HEC och vatten gav ingen mjölkproducerande effekt och mjölkavkastningen förblev relativt konstant. Vid behandling med kombination av HEC och kasein observerades en trend mot högre mjölkavkastning. Mackle *et al.* (1999) kombinerade under fyra dagar HEC med infusion av 0,5 kg kasein/dag och 88g grenade aminosyror (BCAA)/dag, med vatten som kontroll, på fyra fistulerade kor. Insulinklamperna ökade mjölkavkastningen och kombinationen med kasein och BCAA gav högst ökning. I studien utgjorde den injicerade glukosen 20 % av kornas totala nettoenergi under HEC. Glukosen tros inte vara anledningen till den ökade mjölkavkastningen då studier visat att injicerad glukos inte stimulerar en ökad mjölkavkastning hos väl utfodrade kor (Léonard & Block, 1997) samt att insulin inte ökade

mjölkkörtlarnas upptag av glukos (McGuire *et al.*, 1995a). Mackle *et al.* (1999) menar att HEC gav en stimulerande effekt på de sekretoriska mjölkkörtelcellerna, möjligen genom IGF-systemet (Mackle *et al.*, 1999). Insulin-like growth factor (IGF) är en grupp tillväxtfaktorer; somatomediner. Somatomediner är peptidhormoner med insulin- och tillväxthormonliknande effekter (NE, 2016a).

Mashek *et al.* (2002) undersökte skillnader i insulinets effekter beroende på var i laktationen kon befann sig. I försöket utfördes HEC fyra (tidig laktation) respektive 17 (mitten av laktationen) veckor efter kalvning på fyra kor. Med ökad insulin-koncentration i blodet minskade mjölmängden hos kor i tidig laktation medan mjölmängden var oförändrad hos kor i mitten av laktationen. Mängden injicerad glukos för att bibehålla euglykemiskt blodsocker var högre i tidig laktation jämfört med i mitten av laktationen, vilket kan indikera att vävnadskänsligheten för insulin är högre i tidig laktation jämfört med i mitten av laktationen (Mashek *et al.*, 2001).

Flera studier har rapporterat ett minskande foderintag vid insulinbehandling (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a; b; Mackle *et al.*, 1999; Mashek *et al.*, 2002). I studierna av McGuire *et al.* (1995a) och Griinari *et al.* (1997a) förblev mjölkavkastningen konstant trots det minskade foderintaget. I studien av Mackle *et al.* (1999) där HEC kombinerades med kasein och BCAA, ökades mjölkavkastningen medan Mashek *et al.* (2002) som enbart utförde en HEC såg en minskning i mjölkavkastningen.

Effekt på mjölkprotein

Flera studier har visat att insulin ökade mjölkproteinsyntesen hos kor som är i mitten av laktationen (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a; Mackle *et al.*, 1999; Molento *et al.*, 2002), dessutom på flera nivåer inom nötkreaturs mjölkkörtlar. Detta då insulin hade både en direkt och indirekt effekt på mjölkkörtlarna (Menzies *et al.*, 2008). I en studie av McGuire *et al.* (1995a) där en HEC bibehölls under fyra dagar visades insulin stimulera mjölkproteinsyntesen indirekt genom IGF-systemet. Plasmakoncentrationerna av tillväxtfaktorn IGF-1 regleras av tillväxthormon (GH) genom att GH binder till dess receptorer i levern och sätter igång bildningen av IGF-1 (Mashek *et al.*, 2001). I en studie av Mashek *et al.* (2001) ökade koncentrationen av IGF-1 vid HEC trots en sänkning i GH-koncentrationen. Dessa resultat tyder på att insulin har en direkt effekt på IGF-1 koncentrationen genom att kopplingen mellan IGF-1 och GH bryts. Detta genom att insulin kan ha en direkt stimulerande effekt på IGF-1 produktionen eller korrigerande effekt på en defekt i GH-signalerings. I en senare studie av Menzies *et al.* (2008) visades insulin ha en direkt effekt på nötkreaturs mjölkkörtel genom att insulin hjälper till att framkalla mjölkproteingenernas uttryck. Insulin har en lika viktig roll i mjölkproteinsyntesen som kortisol och prolaktin, vilka är två laktogena hormoner (Menzies *et al.*, 2008).

Ökningen av mjölkproteinbildningen skedde gradvis vid HEC i studien av McGuire *et al.* (1995a). Under den fjärde dagen i studien fanns en måttlig ökning av mängden mjölkprotein samt en trend mot en högre koncentration protein i mjölken. Mjölkproteinsammansättningen

påverkades inte av den ökade proteinsyntesen som insulinbehandling medför i studierna av Griinari *et al.* (1997a) och Mackle *et al.* (1999).

Insulinets effekt på proteinmängden i mjölken beror på var i laktationen kon befinner sig. Mashek *et al.* (2002) kom fram till att utförandet av HEC på kor i mitten av laktationen gradvis ökade proteinmängden under försökets gång, medan proteinmängden var oförändrad för kor i tidig laktation vid HEC. För att ta bort effekten av laktationsstadie gjorde Molento *et al.* (2002) ett försök utan kontrollperiod. Kontrollperioden är en period innan försöket utan någon behandling och eftersom mjölk mängden minskar och proteinmängden ökar under laktationens gång (Molento *et al.*, 2002) kan denna kontrollperiod ge en missvisande jämförelse. Molento *et al.* (2002) använde en Latin square design med två grupper bestående av fyra kor, fyra perioder och fyra behandlingar. Behandlingarna var i) intravenös injektion av saltlösning, ii) intravenös injektion av saltlösning och subkutan injektion av 40 mg recombinant bovin somatotropin (rbST)/dag, iii) intravenös injektion av 12 mg insulin/dag och varierande mängd glukos (HEC), iv) subkutan injektion av 40 mg rbST/dag kombinerat med intravenös insulin- och glukosinjektion. Varje period var 14 dagar varav de första sex dagarna bestod av behandlingar och de resterande åtta dagarna var behandlingsfria. Endast vid behandlingen där en HEC bibehölls i 6 dagar ökade insulinbehandlingen mjölkprotein-koncentrationen.

Molento *et al.* (2002) såg även ett samspel mellan insulin och tillväxthormonet bovin somatotropin (bST). Nivåerna av glukos, insulin, rbST och IGF-1 mättes genom blodprover. I studien injicerades rbST men bST produceras naturligt av hypofysen och samspelet kan därav finnas även utan injektion av rbST (Bauman & Vernon, 1993). I tidig laktation samverkade insulin och bST för att öka mjölmängd och mjölkprotein syntes. Detta antagligen genom en kombination av att bST inducerade insulinresistens i perifervävnad samt ökade näringsmobiliseringen och glukoneogenesen. Även på grund av en samverkan mellan bST och insulin som ökade sekretionen av IGF-1 samt den metaboliska aktiviteten i juvervävnaden (Molento *et al.*, 2002). Recombinant bovin somatotropin ökade plasmanivåerna av IGF-1 (Molento *et al.*, 2002; McGuire *et al.*, 1995b) vilket även injektion av insulin gjorde, vid både låga bST nivåer (McGuire *et al.*, 1995b) och höga rbST nivåer (Léonard & Block, 1997). Den ökade koncentrationen av cirkulerande IGF-1 kan vara en direkt eller en indirekt effekt av insulin på transkriptionen av IGF-1 genen eller som en konsekvens av förändring i IGF-bindande proteiner (IGFBP). Insulin kan dessutom direkt eller indirekt minska IGF-II och därigenom skapa fler bindingsställen på IGFBP för IGF-1 (McGuire *et al.*, 1995b).

Insulinets effekter i kombination med aminosyror

I en studie av Griinari *et al.* (1997a) ökade mängden mjölkprotein i mjölken vid tillsättning av extra aminosyror, i form av kasein, tillsammans med insulin. Ökningen visar att insulin-responsen begränsas av aminosyratillförseln. I en studie av Mackle *et al.* (2000) ökade varken mjölkavkastningen eller mängden och koncentrationen av mjölkprotein när enbart kasein tillsammans med grenade aminosyror (BCAA) tillfördes i våmmen. Även andra studier visade detta resultat (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a). Om kasein samt BCAA tillfördes

i våmmen samtidigt som insulin tillfördes via en HEC, skedde däremot en ökning i både mängden och koncentrationen av mjölkprotein. Om även den ökade mjölkavkastningen räknades med ökade mjölkprotein med 25 % när kasein och BCAA tillsattes samtidigt som insulin. Detta jämfört med kontrollen, där vatten tillfördes i våmmen samtidigt som insulinet injicerades (Mackle *et al.*, 1999). I ett annat försök sågs enbart en liten ökning i mjölkproteinmängden samtidigt som den cirkulerande plasmakoncentrationen av aminosyror, ureakväve och proteiner minskade. Även här kunde slutsatsen dras att mjölkproteinsyntesen begränsades av en brist i tillgängliga aminosyror (McGuire *et al.*, 1995a). Injicering av insulin tillsammans med aminosyror gav ett högre blodflöde än injicering av enbart insulin eller aminosyror (Metcalf *et al.*, 1991).

Alla studier med insulinbehandling tillsammans med aminosyror har däremot inte visat sig öka mängden mjölkprotein. Metcalf *et al.* (1991) utförde en studie där insulin och aminosyror (treonin, metionin, leucin, fenyylalanin och lysin) injicerades arteriellt i tre dagar, var för sig eller tillsammans. Ingen av behandlingarna gav en signifikant ökning i mjölkprotein-koncentrationen eller mjölkproteinmängden. Injicering av insulin tillsammans med aminosyror tenderade att öka upptaget av de injicerade aminosyrorna medan injicering av enbart insulin tenderade att minska upptaget av aminosyror.

Effekt på mjölkfett

I en studie av Griinari *et al.* (1997b) där syftet var att undersöka effekterna på mjölkfett-syntesen och fettsyrasammansättningen användes HEC tillsammans med kaseintillförsel i våmmen. Insulin hade ingen effekt på mängden mjölkfett. En tendens till högre mjölkavkastning bidrog till en lägre mjölkfettskoncentration på grund av en spädnings-effekt. Andra studier har inte heller sett någon effekt på mängden mjölkfett (McGuire *et al.*, 1995a). Griinari *et al.* (1997b) fann inga större förändringar i fettsyrasammansättningen efter insulinbehandling, men rapporterade en minskning i andelen långa fettsyror och motsvarande ökning i andelen kortare fettsyror. Troligen berodde denna förändring på det minskande foderintaget som noterades i studien, vilket medförde en begränsad tillgång på fettsyror i blodet. Ökningen i andelen korta fettsyror, vilka bildas i mjölkkörtlarna, visade att tillgången på acetat påverkades mindre än fettsyror som togs upp från blodet. Möjligtvis på grund av en ökad användning av glukos som oxidationskälla.

I ett försök av Mashek *et al.* (2002) minskade mjölkfettskoncentrationen både för kor i tidig laktation och i sen laktation vid insulinbehandling. För korna i tidig laktation sjönk inte mjölkfettet signifikant förrän under den tredje och fjärde dagen i det fyra dagar långa försöket. Korna i sen laktation hade en signifikant sänkning under hela försöket. I studien var nivåerna av fria fettsyror i plasma högre för kor i tidig laktation jämfört med kor i mitten av laktationen innan HEC. Utförandet av HEC sänkte nivåerna av fria fettsyror i plasma för kor i tidig laktation, medan minskningen var mindre för kor i mitten av laktationen. Dock verkar insulinets verkan på mjölkfettet bero på i vilken energibalans kon befinner sig i. Detta då insulin har en inhiberande effekt på mobiliseringen av kroppsfettreserver (Molento *et al.*, 2005). I studierna av McGuire *et al.* (1995a) och Griinari *et al.* (1997b) hade korna en positiv

energibalans och effekten på mjölkfettet var väldigt liten. Vid negativ energibalans och begränsad mängd fettsyror i blodet hade insulinet en större effekt (Molento *et al.*, 2005). Energibalansen i tidig laktation påverkas av kons hull vid kalvning (Agenäs *et al.*, 2003; Holtenius *et al.*, 2003). Feta kor har mindre effektivt energiutnyttjande i tidig laktation. Detta då kroppsreserver mobiliseras i tidig laktation och feta kor mobiliserar mer fett varje dag jämfört med normalviktiga och smala kor. Detta utan motsvarande energioutput i mjölken hos feta kor (Agenäs *et al.*, 2003). Den negativa energibalansen kan ses i höga halter av fria fettsyror i plasman (Mashek *et al.*, 2001).

Då insulin i de flesta fall inte ger någon effekt gällande mjölkfettmängden hos kor i mitten av laktationen antas mjölkkörtlarna upprätthålla en relativt konstant hastighet i mjölkfettsyntesen trots de utmaningar som hyperinsulinemi bidrar med (Griinari *et al.*, 1997b).

Diskussion

Vid experimentell insulinbehandling förblir mjölkfettsmängden och mjölkavkastningen i de flesta fall oförändrad. Däremot kan det stimulera mjölkproteinsyntesen vilket kan anses positivt för mjölkens värde i och med den ökade mjölkproteinmängden. Det är många faktorer som kan påverka resultaten i de studier som använts i denna litteraturstudie, till exempel var i laktationen korna befinner sig då försöket utförs. I och med att mjölmängden minskar och proteinhalten i mjölken naturligt varierar under laktationen (Molento *et al.*, 2002) har tidpunkten för testet en betydelse. Många försök har en inledande kontrollperiod (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a; b; Mackle *et al.*, 1999). I och med att denna kontrollperiod genomförs i början av studierna medan själva testen genomförs senare, kan det ge felaktiga slutsatser. Molento *et al.* (2005) utförde en studie utan kontrollperiod och istället använde sig av en Latin square design där studiens åtta kor delades upp i två grupper med fyra kor, fyra perioder och fyra behandlingar. Studiens resultat avvek inte från studier med kontrollperiod. Utifrån detta kan man dra slutsatsen att försök med kontrollperiod ändå ger ett korrekt resultat, så länge laktationsstadiet finns med i beräkningen.

Tiden för försöket har också betydelse då insulinet kan påverka mjölkbildningen olika beroende på var i laktationen kon befinner sig. Majoriteten av studierna i denna litteraturstudie omfattar kor i mittlaktation men försök finns även med kor i tidig laktation (Mashek *et al.*, 2001; 2002). När det gäller förändringen av mjölmängd, proteinmängd och fettmängd vid insulinbehandling skiljde resultaten för alla dessa beroende på om kon var i tidig laktation eller mitt i laktationen (Mashek *et al.*, 2002). Insulinbehandling med HEC minskade mjölmängden och mjölkfettet hos kor i tidig laktation medan mängden mjölkprotein förblev oförändrad. Detta i kontrast till att mjölkproteinmängden ökade hos kor i mitten av laktationen medan mjölkfettet minskade och mjölmängden förblev oförändrad (Mashek *et al.*, 2002). Man kan här möjligtvis dra slutsatsen att insulin har en mer negativ påverkan gällande mjölkproduktionen på kor i tidig laktation, då de vid insulinbehandling i studien av Mashek *et al.* (2002) gav en lägre mjölkavkastning som dessutom hade en lägre fetthalt. Ur kons eget perspektiv är dock detta positivt då insulinet signalerar att kroppen ska

lagra in energi istället för att prioritera mjölkproduktionen. I den här litteraturstudien hittades dock ingen studie på kor sent i laktationen.

Man kan också koppla skillnaden i insulinets effekter till kons energibalans. Energibalansen har betydelse för vilken effekt insulinet har på mjölkfettet då insulin har en inhiberande effekt på mobiliseringen av kroppsfettreserver (Molento *et al.*, 2005). Vilket foder och vilken mängd som utfodras har därför betydelse både i de studier som denna litteraturstudie grundar sig på samt i praktiken. När kon är i positiv energibalans, då enbart en liten del av fettsyror kommer från kroppsfettreserver, har insulinet en liten effekt på mängden mjölkfett. Om kon är i negativ energibalans och har en begränsad mängd fettsyror i blodet kommer insulinet ha en större effekt och mängden mjölkfett minskar (Molento *et al.*, 2005). Kor med en positiv energibalans är mer eftersträvaransvärt än kor med negativ energibalans, då den negativa energibalansen tillsammans med insulin troligen kan ge en mjölkfettssänkning. Detta är ett problem då kor i tidig laktation ofta har en negativ energibalans (Bauman & Griinari, 2001). I studien av Mashek *et al.* (2002) hade korna i tidig laktation en negativ energibalans och mängden mjölkfett minskade vid insulinbehandling. I studien var nivåerna av fria fettsyror i plasma innan HEC högre för kor i tidig laktation jämfört med kor i mitten av laktationen. Detta antagligen på grund av negativ energibalans, och då högre koncentrationer av fria fettsyror i plasma, innan HEC. Behandling med HEC gav en större minskning i nivåerna av fria fettsyror i plasma för kor i tidig laktation jämfört med kor i mitten av laktationen, sannolikt på grund av den högre startnivån för kor i tidig laktation (Mashek *et al.*, 2001). Insulinets immobiliserande effekt på kroppsfettreserverna (Molento *et al.*, 2005) kan därav möjligtvis dölja en negativ energibalans då nivåerna av fria fettsyror i plasma sänks.

Flera studier har kommit fram till att insulin stimulerar mjölkprotein syntesen men att denna stimulering begränsas av mängden tillgängliga aminosyror (Metcalf *et al.*, 1991; McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a). I studien av Metcalf *et al.* (1991) ökades däremot inte mängden mjölkprotein. Detta tyder på att en del av de injicerade aminosyror utnyttjades som energi. En liten höjning i mängden aminosyror är alltså inte tillräcklig för att höja proteininnehållet i mjölken. För att få ett ökat mjölkproteininnehåll bör därför även mängden energi i fodret ökas. Samma studie rapporterade även att insulinbehandling tillsammans med aminosyror gav ett ökat blodflöde. Detta är av stor betydelse då mjölmängden påverkas starkt av blodflödet.

I flera studier noterades ett minskande foderintag under HEC, men (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a; b; Mackle *et al.*, 1999; Mashek *et al.*, 2002) att mjölkavkastningen förblev konstant (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997a) samt till och med ökade (Griinari *et al.*, 1997b) vilket bekräftar att mjölkproduktionen prioriteras över viktuppgång.

Insulin har även en påverkan på mjölkavkastningen då det har visats att insulin och tillväxthormonet bST påverkar varandra. Detta samspel kan i tidig laktation ge en ökad mjölmängd samt mjölkproteinmängd (Molento *et al.*, 2002). Tillväxthormonet bST kan också injiceras i kon med syfte att öka mjölkavkastningen (Bauman & Vernon, 1993). Eftersom hormon-

behandling med syftet att höja produktionen är förbjudet i Sverige genomförs inte denna behandling här. Behandlingen är dock tillåten i vissa länder utanför EU.

En testmetod som använts av flera (McGuire *et al.*, 1995a; Griinari *et al.*, 1997b; b; Mashek *et al.*, 2002; Molento *et al.*, 2002) forskare som refererats i denna litteraturstudie var HEC. Nackdelar med denna metod är att den är tidskrävande då flera timmar behövs för varje insulininjicering. Den är dessutom dyr, arbetskrävsintensiv och det krävs en del erfarenhet då rätt mängd glukos måste injiceras för att blodsockernivån ska hållas normal (Muniyappa *et al.*, 2008).

Slutsats

Insulinets effekt på mjölkproduktionen påverkas av kons laktationsstadie och energibalans. I de flesta fall av experimentell insulinbehandling påverkas inte mjölkfettsmängden och mjölkavkastningen. Vid negativ energibalans kan en sänkning av mängden mjölkfett ske. Vad gäller insulinets påverkan av mjölkproteinbildningen ger experimentell insulinbehandling en ökning i mängden mjölkprotein, som dock begränsas av aminosyratillgången.

Litteraturförteckning

- Agenas, S., Burstedt, E. & Holtenius, K. (2003). Effects of feeding intensity during the dry period. 1. Feed intake, body weight, and milk production. *Journal of Dairy Science*, 86(3), pp 870–882.
- Barber, M. C., Clegg, R. A., Travers, M. T. & Vernon, R. G. (1997). Lipid metabolism in the lactating mammary gland. *Biochimica et Biophysica Acta* 1347, pp 101–126.
- Bauman, D. E. & Griinari, J. M. (2001). Regulation and nutritional manipulation of milk fat: low-fat milk syndrome. *Livestock Production Science*, 70(1–2), pp 15–29 (Fifth International Workshop on the Biology of Lactation in Farm Animals).
- Bauman & Vernon, and R. G. (1993). Effects of Exogenous Bovine Somatotropin on Lactation. *Annual Review of Nutrition*, 13(1), pp 437–461.
- Bines, J. A. & Hart, I. C. (1982). Metabolic Limits to Milk Production, Especially Roles of Growth Hormone and Insulin. *Journal of Dairy Science*, 65(8), pp 1375–1389.
- Brockman, R. P. & Laarveld, B. (1986). Hormonal regulation of metabolism in ruminants; a review. *Livestock Production Science*, 14(4), pp 313–334.
- Collier, R., Mcnamara, J., Wallace, C. & Dehoff, M. (1984). A Review of Endocrine Regulation of Metabolism During Lactation. *Journal of Animal Science*, 59(2), pp 498–510.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D. & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 237(3), pp G214–G223.
- De Koster, J. D. & Opsomer, G. (2013). Insulin Resistance in Dairy Cows. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice*, 29(2), p 299–+.
- Griinari, J. M., McGuire, M. A., Dwyer, D. A., Bauman, D. E., Barbano, D. M. & House, W. A. (1997a). The role of insulin in the regulation of milk protein synthesis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 80(10), pp 2361–2371.
- Griinari, J. M., McGuire, M. A., Dwyer, D. A., Bauman, D. E. & Palmquist, D. L. (1997b). Role of insulin in the regulation of milk fat synthesis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 80(6), pp 1076–1084.
- Hedekov, C. J. (1980). Mechanism of Glucose-Induced Insulin Secretion. *Physiological reviews*, 60(2), pp 442–509.
- Holtenius, K., Agenäs, S., Delavaud, C. & Chilliard, Y. (2003). Effects of Feeding Intensity During the Dry Period. 2. Metabolic and Hormonal Responses. *Journal of Dairy Science*, 86(3), pp 883–891.
- Holtenius, P. & Holtenius, K. (2007). A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. *Acta*

Veterinaria Scandinavica, 49(1), pp 1–3.

Kon, S. K. & Cowie, A. T. (1961). *Milk: the Mammary Gland and Its Secretion*. Vol 2. Storbritannien: The aberdeen university press.

Laarveld, B., Chaplin, R. K. & Brockman, R. P. (1985). Effects of insulin on the metabolism of acetate, β -hydroxybutyrate and triglycerides by the bovine mammary gland. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 82(2), pp 265–267.

Léonard, M. & Block, E. (1997). Effects on Nutrient and Hormonal Profile of Long-Term Infusions of Glucose or Insulin Plus Glucose in Cows Treated with Recombinant Bovine Somatotropin Before Peak Milk Yield. *Journal of Dairy Science*, 80(1), pp 127–143.

Lomax, M. A., Baird, G. D., Mallinson, C. B. & Symonds, H. W. (1979). Differences between lactating and non-lactating dairy cows in concentration and secretion rate of insulin. *Biochemical Journal*, 180(2), pp 281–289.

Mackle, T. R., Dwyer, D. A., Ingvarsten, K. L., Chouinard, P. Y., Lynch, J. M., Barbano, D. M. & Bauman, D. E. (1999). Effects of Insulin and Amino Acids on Milk Protein Concentration and Yield from Dairy Cows¹. *Journal of Dairy Science*, 82(7), pp 1512–1524.

Mackle, T. R., Dwyer, D. A., Ingvarsten, K. L., Chouinard, P. Y., Ross, D. A. & Bauman, D. E. (2000). Effects of insulin and postruminal supply of protein on use of amino acids by the mammary gland for milk protein synthesis. *Journal of Dairy Science*, 83(1), pp 93–105.

Mashek, D. G., Ingvarsten, K. L., Andersen, J. B., Vestergaard, M. & Larsen, T. (2001). Effects of a four-day hyperinsulinemic-euglycemic clamp in early and mid-lactation dairy cows on plasma concentrations of metabolites, hormones, and binding proteins. *Domestic Animal Endocrinology*, 21(3), pp 169–185.

Mashek, D. G., Norup, L. R., Andersen, J. B. & Ingvarsten, K. L. (2002). Effects of 4-day hyperinsulinemic–euglycemic clamps during early and mid-lactation on milk yield, milk composition, feed intake, and energy balance. *Livestock Production Science*, 77(2–3), pp 241–251.

McGuire, M., Griinari, J., Dwyer, D. & Bauman, D. (1995a). Role of Insulin in the Regulation of Mammary Synthesis of Fat and Protein. *Journal of Dairy Science*, 78(4), pp 816–824.

McGuire, M. A., Dwyer, D. A., Harrell, R. J. & Bauman, D. E. (1995b). Insulin regulates circulating insulin-like growth factors and some of their binding proteins in lactating cows. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 269(4), pp E723–E730.

Menzies, K. K., Lefèvre, C., Macmillan, K. L. & Nicholas, K. R. (2008). Insulin regulates milk protein synthesis at multiple levels in the bovine mammary gland. *Functional & Integrative Genomics*, 9(2), pp 197–217.

Metcalf, J. A., Sutton, J. D., Cockburn, J. E., Napper, D. J. & Beever, D. E. (1991). The Influence of

Insulin and Amino Acid Supply on Amino Acid Uptake by the Lactating Bovine Mammary Gland. *Journal of Dairy Science*, 74(10), pp 3412–3420.

Molento, C. F. M., Block, E., Cue, R. I., Lacasse, P. & Petitclerc, D. (2005). Effects of insulin, recombinant bovine somatotropin (rbST) and their interaction on DMI and milk fat production in dairy cows. *Livestock Production Science*, 97(2–3), pp 173–182.

Molento, C. F. M., Block, E., Cue, R. I. & Petitclerc, D. (2002). Effects of insulin, recombinant bovine somatotropin, and their interaction on insulin-like growth factor-I secretion and milk protein production in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 85(4), pp 738–747.

Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H. & Quon, M. J. (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294(1), pp E15–26.

Nationalencyklopedin (2016a). Somatomediner. Tillgänglig:

<http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/somatomediner> [2016-05-02]

Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals. 2nd edition*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN 978-82-91743-07-3.