

Schütze-Segen
Pharmazeutik

Hepagen®
Reg. SAGARPA Q-7804-041

Uso en Becerros
Monografía para Médicos Veterinarios

Termogénesis en Becerros

La restricción en el consumo de proteína al posparto, el deficiente metabolismo de los ácidos grasos hepáticos, así como diversos aspectos del tejido adiposo perirenal restringe la termogénesis en el recién nacido.

La mortalidad neonatal ocupa el **segundo lugar en las pérdidas económicas** de un rancho precedido solamente por los factores que contribuyen a la infertilidad y los bajos niveles de eficiencia reproductiva.

La mortalidad debido a pérdida de becerros neonatos durante el periodo neonatal varía del 3 al 14% y puede en ocasiones alcanzar el 25% (Cundiff et al. 1986). Una de las etiologías primarias de la mortalidad neonatal es la hipotermia inducida por la temperatura ambiental fría. (asma et al. 1993). Un mecanismo de termorregulación importante para la sobrevivencia de los rumiantes recién nacidos durante estrés fríos es la producción de calor por el tejido adiposo café peri renal (brown adipose tissue, BAT) y la β oxidación de los ácidos grasos hepáticos.

Los rumiantes recién nacidos son capaces de generar calor del BAT durante las 2-3 primeras semanas de vida al desacoplar la fosforilación oxidativa de la respiración mitocondrial (Carsten 1994), pero la generación de calor mas importante durante las primeras horas de vida provienen de la oxidación β hepática mediada por peroxisomas. La respuesta máxima de termorregulación al frío es mas del doble que aquella correspondiente al metabolismo termoneural en los recién nacidos. (Robinson and Young 1988) y vara por especie ya que aproximadamente la mitad de la máxima respuesta termogénica en corderos recién nacidos se deriva de una termogénesis diferente a la producida por escalofrío o temblor muscular. (Stott and Slee 1985) como sucede en lechones.

Los becerros recién nacidos están particularmente en riesgo al nacer ya que son expuestos al frío inmediatamente al nacer y su reserva de tejido adiposo es muy baja. La producción de calor en base al temblor o escalofrío dificulta más la situación al exigir una mayor demanda de energía basada en el metabolismo de lípidos escasos.

La utilización óptima de sustratos de energía a partir de fibras musculares es un requisito de gran importancia en el éxito de la adaptación para la vida extrauterina. En este contexto, el cambio de combustible a base de carbohidratos en el útero a una dieta alta en grasa y calostro, bajo en carbohidratos al momento del nacimiento, incrementa la capacidad de la oxidación de los ácidos grasos. La utilización de un calostro liofilizado que aporte un excelente contenido de grasa y ácidos grasos ayuda en manera notable a la termogénesis, ya que el calostro materno es bajo en estas sustancias. Se ha demostrado extensivamente que la utilización de los lípidos se incrementa progresivamente después del nacimiento y a su vez la cuota respiratoria disminuye. Los datos de investigadores como Chang et al y Herpin et al demuestran que la oxidación de los ácidos grasos en el recién nacido contribuyen al 16% de la energía requerida para el mantenimiento termo neutral durante las primeras 12 horas de vida y al 47.5% para las subsecuentes 12 horas.

En el hígado del recién nacido es el primer lugar en donde se incrementa la capacidad oxidativa de los ácidos grasos mitocondriales, y la oxidación se incrementa en forma drástica en los siguientes primeros cinco días de vida. La importancia de la oxidación de ácidos grasos hepáticos por mediación peroxisomal en los becerros y lechones es de vital importancia para la termogénesis en los primeros 15 días de vida.

La presencia de los peroxisomas en el proceso de oxidación de los ácidos grasos es de gran importancia para la integración de estos a ciclos metabólicos productores de energía, se ha demostrado que la oxidación beta en los músculos es mayor en condiciones de frío y varía en cada músculo conforme pasan los días posparto, pero al momento del nacimiento se ha demostrado que la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético es muy limitado y aunque varía su variación es muy limitada en climas calidos o fríos, de aquí la importancia del metabolismo hepático en el recién nacido ya que depende en gran medida de esa víscera para poder metabolizar y oxidar los ácidos grasos y mantener y producir una adecuada temperatura. (Martin et al. 1997)

Aparentemente la termogénesis y la oxidación beta se producen a partir de niveles plasmáticos de albúmina y en tejidos elaboradores de carnitina como el hígado y el músculo. Durante el proceso de oxidación se liberan cantidades considerables de factor liberador de los peroxisomas, los cuales son parte esencial para llevar a término la oxidación y la liberación de energía, como se analizará mas adelante.

En lechones se ha demostrado que conforme transcurren los días después del nacimiento los músculos pueden incrementar su habilidad para usar los ácidos grasos como fuente de energía. En becerros sucede lo mismo pero se equilibra en mayor medida con la capacidad hepática de producir energía a partir de la β oxidación de los ácidos grasos hepáticos. La habilidad de movilizar lípidos se incrementa simultáneamente y es probable el evento más importante para la utilización de lípidos en los primeros cinco días de vida para generar calor corporal.

Nuevo activo químico modulador de los peroxisomas.

Hepagen® es un producto clasificado farmacológicamente como Fibrato el cual es un activador de los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales**.

Hepagen contiene 2,2-di-methyl-phenoxil-acetic acid en su formulación el cual es un Fibrato y actúa como agente hipolipidémico-termorregulador al estimular a los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales, (PPAR α)** los cuales pertenecen a una clase de receptores intracelulares que modulan el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y la diferenciación del tejido adiposo.

La denominación farmacológica de “Fibrato” deriva de la siguiente contracción en las sustancias que contienen o son:

Phenoxisobutyrate (Phibrate).

La homeostasis de los lípidos depende de “Factores”, (“Activadores”) que son capaces de transducir parámetros metabólicos en eventos regulatorios representando los componentes fundamentales del control general del sistema.

Estos factores, que también se denominan activadores, actúan modulando la actividad catalítica tanto de las enzimas individuales por interacciones alostericas, como también la actividad de el citrato y el palmitol-coenzima A (CoA) la cual activa e inhibe la enzima lipogénica Acetil-CoA carboxilasa, respectivamente. *También participan directamente en la transcripción genética de las proteínas involucradas en los niveles de lípidos en las células animales.*

La “Determinación y Diferenciación de los Adipositos” (DDA) y el “Elemento-Unión de Proteínas de Esteroles” (EUPE) son factores de diferenciación en las uniones de la membrana intracelular cuya actividad esta regulada por el contenido de ésteres tipo intracelular. En situaciones de falta o disminución de esteroides, la actividad de la porción EUPE se libera por un proceso proteolítico, entra al núcleo de la célula y estimula la transcripción genética participando en tres diferentes formas de acción del metabolismo de los lípidos:

Primero, la biosíntesis de colesterol, incremento de la circulación de ácidos grasos y colesterol y de la biosíntesis de los ácidos grasos, en *segundo* término se involucra una transcripción de los X

receptores hepáticos. (LXRs, NR1H3) y en *tercero* estas uniones se manifiestan como oxidaciones derivadas del colesterol (oxisteroides). Está demostrado que cuando existe una deficiencia de LXR α en ratones, ésta señala una falla en el censor de colesterol dietética en el hígado y una falla en la regulación de la homeostasis de la regulación del colesterol.

Finalmente, otro factor y el más importante para lo señalado en este escrito, son los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPARs)**, el cual regula desde el núcleo celular, a través de actividad genética, la actividad lipídica de los receptores y controla una variedad de genes que están involucrados en varios procesos del

metabolismo de los lípidos, incluyendo el transporte de ácidos grasos, el ingreso de lípidos a la célula, la unión y activación intracelular, así como en el catabolismo (β -oxidación y ω -oxidación) o almacenaje de éstos.

Las sustancias fármaco químicas clasificadas como activadores de los receptores de PPAR (Hepagen) incrementan el factor de transcripción genética produciendo el factor denominado: “Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales” conocidos como PPARs.

PPAR:

Los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR)** son receptores de tipo nuclear ácido graso activado que juega un papel determinante en la transcripción de la regulación de los genes involucrados en los lípidos celulares y en el metabolismo de la energía.

Se ha realizado un gran progreso sobre la biología de los **PPAR**, los cuales señalan nuevos mecanismos de regulación del metabolismo, la inflamación y las funciones de los lípidos.

Interacción de los PPAR α , productos Ligantes, el metabolismo lípido y la inflamación.

- El factor **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPARs)** es una subfamilia de los receptores nucleares, de los cuales se encuentran **tres isotipos**; los **PPAR α** , **PPAR β** y el **PPAR γ** , los cuales controlan una gran variedad de funciones celulares como los lípidos y el metabolismo lipoproteico, la oxidación de los ácidos grasos, el metabolismo de la glucosa, la adipogénesis y la diferenciación celular.
- También los PPARs controlan la inflamación vascular asociada con la aterogénesis.

El Receptor de la Activación y Proliferación de Peroxisomas *alfa*, denominado **PPAR α** es el más importante y está involucrado en el control de la utilización celular de los lípidos, el **PPAR *gama* (PPAR γ)** es un componente necesario para la diferenciación de los adipositos y la función del **PPAR *beta* (PPAR β)** no es conocida aun.

- Actualmente se conoce que los genes en donde actúa el PPAR α están involucrados en células de oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de lípidos, de aquí su importancia en el control de lípidos.

Distribución tisular y enlaces del PPAR α

El PPAR α se produce principalmente en tejidos que tienen altos rangos de **β oxidación** como el hígado, corazón, riñones y el músculo, pero también en varios procesos y funciones inmunológicas y en células con pared tipo vascular, como los monocitos-macrófagos y macrófagos celulares, linfocitos, células endoteliales y en células de músculo liso. También se encuentran los PPAR α en las placas ateroscleróticas.

Los PPAR α pueden ser activados por una gran variedad de compuestos que ocurren en forma natural. Estos se unen a los ácidos grasos y a los compuestos derivados de éstos, como los eicosanoides derivados del ácido araquidónico a través del metabolismo de la lipooxigenasa, entre los cuales se encuentran los leucotrienos B₄ (LTB₄) y el ácido 8-S-hidroxi-eicosatetraenoico (8-S-HETE), los mediadores de la inflamación como el ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE) que se produce vía el mecanismo de 12/15 lipooxigenasa o derivado de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. (oxLDL) Finalmente, también las sustancias denominadas Fibratos, utilizadas en el tratamiento de dislipidemias, son uniones sintéticas de los PPAR α .

Mecanismo de acción molecular del PPAR α

El PPAR α es un factor de transcripción que una vez activado heterodimeriza con el receptor de X retinoico y regula la transcripción genética uniéndose a los elementos de respuesta de los PPAR localizados en las regiones de los genes. Sin embargo el PPAR α puede también reprimir la expresión en un DNA independientemente unido lo que produce una interferencia con diversos caminos metabólicos, como el Activador Proteico-1 (AP-1), con el Factor Nuclear Kappa B (NF κ B) y otros.

El PPAR α y la regulación del metabolismo lípido

Altos niveles de triglicéridos, elevación del colesterol de baja densidad y disminución del colesterol de alta densidad son factores encontrados en las cerdas con problemas de hígado graso o desordenes metabólicos hepáticos así como pueden ser también alterados por afectaciones en el metabolismo de la glucosa.

El PPAR α incrementa la entrada de los ácidos grasos (FA) a los hepatocitos y favorece su activación, transporte celular y el catabolismo vía el ciclo de la oxidación β , por lo que disminuye la concentración de ácidos grasos y la producción de triglicéridos. El PPAR α también incrementa la síntesis de cuerpos cetónicos y la eliminación de triglicéridos al modular la expresión de los genes implicados en la lipólisis de los triglicéridos. Además el PPAR α influencia la producción de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en el hepatocito al regular la apolipoproteína A-I y A-II. El PPAR α controla el transporte reversible de colesterol al incrementar el flujo de colesterol de los macrófagos. El efecto neto sobre la

síntesis de los ácidos biliares no está todavía muy bien definido pero está demostrado que el **PPAR α** actúa evitando la absorción del colesterol a nivel intestinal.

El **PPAR α** y la inflamación vascular

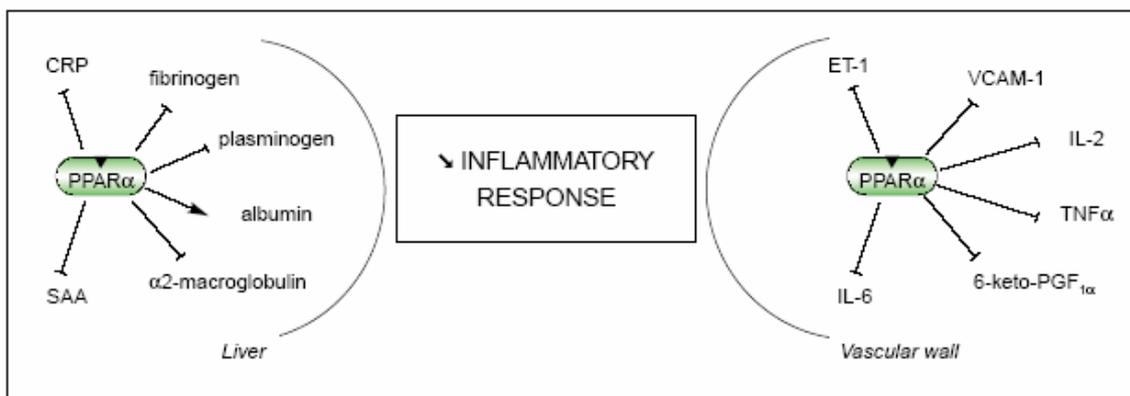
Se ha demostrado que cuando existe una deficiencia de **PPAR α** se prolonga la inflamación inducida por leucotrieno B4 (LTB4) en ratones.

Esto demuestra que el **PPAR α** interfiere con los diferentes mecanismos de respuesta inflamatoria modulada por citoquinas, receptores de citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, adhesión molecular y proteínas de fase aguda. No está demostrado actualmente pero se puede inferir, debido al efecto en la liberación de **PPAR α** , producido por el Hepagen, el que éste producto puede ser de ayuda en los procesos inflamatorios como mastitis, metritis, cólicos intestinales, laminitis, etc., es necesario el realizar mas estudios clínicos para demostrar su eficacia en los procesos inflamatorios en glándula mamaria ya que actualmente este efecto se ha demostrado a nivel hepático y vascular.

Al inhibir estos caminos inflamatorios, el **PPAR α** puede reprimir la expresión inflamatoria de los mediadores, por ejemplo, el **PPAR α** inhibe la expresión de la citoquina sobre la adhesión celular de la molécula-1 (VCAM-1) y de la trombina inducida por la endotelina-1 en células endoteliales. También, en la aorta del humano, el **PPAR α** activado por los Fibratos previene la secreción de Interleucina-1 derivada de la Interleucina-6 y de la producción de 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ al inhibir la expresión del gen de la producción de la interleucina-6 y el COX-2.

Mas aún, en el caso de los T- linfocitos, el **PPAR α** disminuye la secreción de interleucina-2 y de TNF α

En conclusión, el **PPAR α** interfiere con diferentes pasos de la respuesta inflamatoria al modular la expresión genética de las citoquinas, los receptores de las citoquinas, las moléculas de adhesión y las proteínas de fase aguda.



PPAR α y el control de la respuesta inflamatoria.

El PPAR α interviene en la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y disminuye la expresión de los mediadores de la inflamación y/o de las citoquinas directamente en la pared vascular, provocando un efecto general en el sistema y en la inflamación local.

Utilización clínica de un “Ligante de los Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPAR)” formulado a base de 2,2-di-methyl-phenoxil-acetic acid en veterinaria.

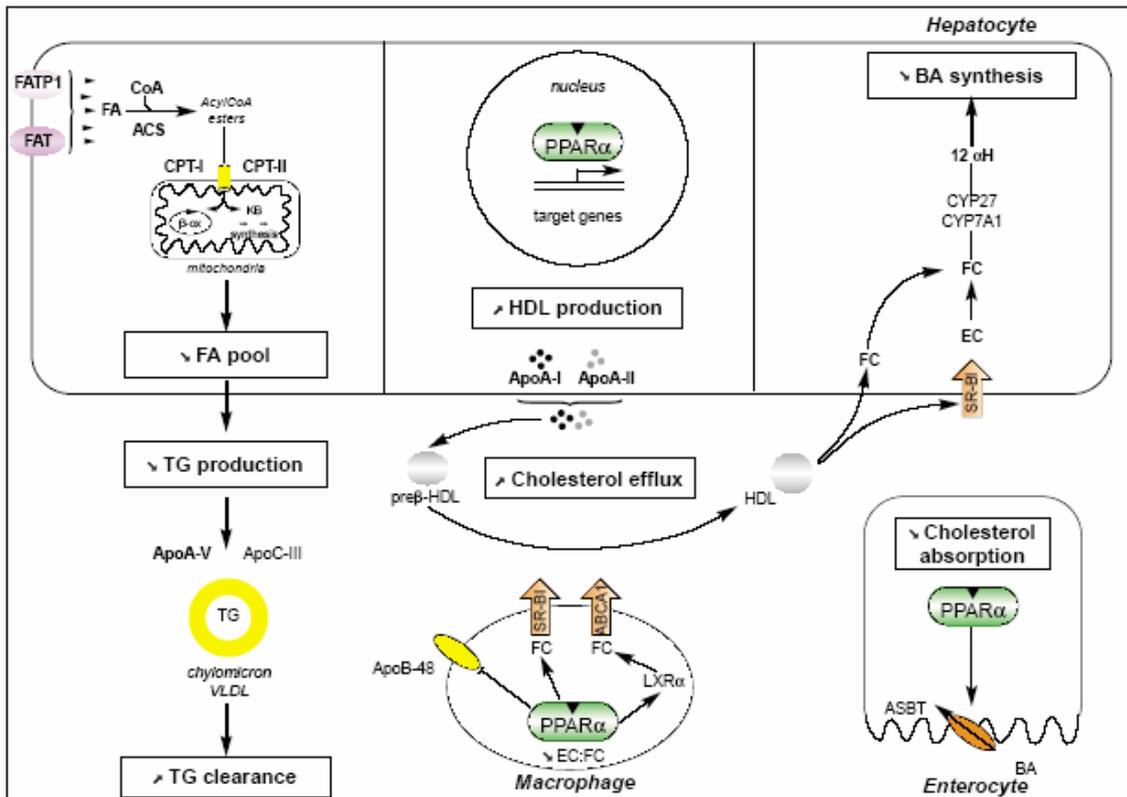
Hepagen® es el único “ligante o activador de los **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales**” que contiene **fenoxil-2-metil-2-propiónico sódico** en su formulación y que estimula a los receptores de PPAR α el cual ya es comercializado en medicina veterinaria y su uso terapéutico está indicado para el tratamiento del hígado graso en bovinos adultos, termogénesis en becerras recién nacidas, hepatitis subclínica, intoxicaciones hepáticas, intoxicaciones amoniacales, y estrés oxidativo.

Mecanismo de acción del 2,2 di-metil-phenoxil-acetic acid

Existen estudios realizados en ratones, humanos, bovinos y cerdos, entre otras especies, que implican diversos mecanismos mayores que regulan la modulación fenotípica de la lipoproteína con el uso de los Activadores del PPAR.

Hepagen® es el nombre comercial del producto que contiene 2,2-di-methyl-phenoxil-acetic acid el cual pertenece a la clasificación de sustancias denominadas Ligantes o Activadoras de los PPAR, (Peroxisome proliferator activated receptors, en inglés) definiéndose en español como **Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales**, los cuales pertenecen a una clase de receptores intracelulares que modulan el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y la diferenciación del tejido adiposo.

La activación del PPAR α en particular provoca una transcripción del número de genes en el DNA que facilita el metabolismo lípido, reduce la infiltración grasa hepática y combate el hígado graso reduciendo el daño causado por excesiva movilización de ácidos grasos. Hepagen es único en el tratamiento de desordenes metabólicos en ganado lechero, los cuales repercuten en todo el metabolismo en general incluyendo producción de leche, reproducción, producción, producción y estabilidad de la temperatura (termogénesis), etc.



PPARα y el control del metabolismo de los lípidos.

El PPARα incrementa la entrada de ácidos grasos (FA) en el hepatocito y favorece su activación, su transporte celular y su catabolismo vía ciclo oxidación β por lo que disminuye el almacén de FA y la producción de triglicéridos (TG). El PPARα también incrementa la síntesis de los cuerpos cetónicos (KB) y la disminución de TG al modular la expresión de genes implicados en la lipólisis de triglicéridos. Adicionalmente, la influencia de PPARα el transporte reversible de colesterol al incrementar el flujo de salida de colesterol de los macrófagos. El efecto neto sobre la síntesis de ácidos biliares (BA) por el hígado es menos claro. Finalmente, el PPARα actúa en la absorción del colesterol en el intestino.

Hepagen actúa a nivel de la expresión genética, a través de la activación intracelular de los receptores **PPAR**.

Hepagen actúa al:

1. Inducir la lipólisis lipoproteica. El incremento en la lipólisis puede ser un reflejo en la actividad de los cambios intrínsecos de la lipoproteína lipasa.
2. Inducir el incremento de los ácidos grasos hepáticos y la reducción de la producción de triglicéridos hepáticos.
3. Incrementar la remoción de las partículas de colesterol de baja densidad (LDL). El tratamiento con Hepagen resulta en la formación de LDL con alta afinidad por los receptores de LDL, los cuales se catabolizan mas rápido disminuyendo en esta forma el total en plasma.

4. Ayudar a la reducción de lípidos neutros (ésteres de colesterol y triglicéridos) y al intercambio entre LDL y el HDL el cual es el resultado del decremento en plasma de los niveles de triglicéridos.

5. Incrementar la producción de colesterol de alta densidad (HDL) y la estimulación del transporte reversible de colesterol. Esto se logra incrementando la producción de Apo A-I y Apo A-II en el hígado lo que contribuye al incremento en plasma de las concentraciones de HDL y a incrementar el transporte reversible de colesterol.

6. Incrementar la producción de bilis y la excreción de colesterol por esta vía.

7. Incrementar la excreción de bilis lo que ayuda a una mejor digestión y asimilación de nutrientes.

8. Potencializa los niveles de insulina, lo que mantiene los niveles de azúcar sanguíneos.

9. Estabilidad de la temperatura corporal en los becerros recién nacidos. (termogénesis)

Los becerros recién nacidos así como otros mamíferos neonatos enfrentan un cambio metabólico o nutricional muy fuerte inmediatamente después del nacimiento debido al cambio dramático de su entorno; uno de los mayores cambios es el mantener la temperatura corporal. La oxidación β peroxisomal se cree que juegue un papel fundamental en la termogénesis debido a que el paso de la primera oxidación no se adiciona a la producción de ATP y la energía se disipa como calor. Los becerros, como muchos otros neonatos, utilizan los ácidos grasos para sobrevivir, ya que éstos constituyen mas del 60% del total de la energía en la leche materna. Sin embargo, la capacidad de cetogenesis derivada de los ácidos grasos así como la β -oxidación mitocondrial derivada de los ácidos grasos ha sido demostrado que es limitada en los becerros.

La β -oxidación puede ser inducida en los becerros recién nacidos mediante la aplicación de un liberador de peroxisomas como el Hepagen o el clofibrato. La β -oxidación peroxisomal de los ácidos grasos juega un papel muy importante en la termogénesis y en el catabolismo lípido.

Los proliferadores o activadores de los peroxisomas presentan un efecto calorigenico y estimulan las enzimas involucradas en el metabolismo lipidico, por lo tanto la administración de 2,2-di-methyl-phenoxil-acetic acid (Hepagen®) en becerros recién nacidos o directamente a la vaca 15 días antes del parto incrementan en forma sustancial la capacidad de la β -oxidación mitocondrial en el becerro, mejorando la sobrevivencia y el crecimiento.

El uso de un fibrato como Hepagen en las vacas 15 días antes del parto y al momento del parto, ha demostrado una mejoría en la función hepática.

La dosis recomendada de Hepagen en vacas es de 25 ml por vía intramuscular 15 días antes del parto y 25 ml al momento del parto.

En becerras la dosis es de 1 ml por cada 10 kg de peso al primer día de nacida durante dos días.

Hepagen es atoxico y no presenta sobre dosificación ni efectos secundarios.

Referencias:

1. Gail S. martin, Gordon E. Carstens, Travis L. Taylor, Craig R. Sweatt, Alana G. Eli, David K. Lunt and Stephen B. Smith: ***Prepartum Protein Restriction does not alter Norepinephrine-induced Thermogenesis or Brown Adipose Tissue Function in Newborn Calves.*** Department of Animal Science, Texas A&M University, College Station Tx. Biochemical and Molecular Roles of Nutrients, 1929-1937, 1997.
2. Steven D. Clarke: ***Polyunsaturated Fatty Acid Regulation: A Molecular Mechanism to Improve the Metabolic Syndrome.*** American Society for Nutritional Sciences. University of Texas at Austin. Recent Advances in Nutritional Sciences. 1129-1132, 2001.
3. Pasha Lyvers Peffer, Xi Lin & Jack Odle: ***Hepatic β -oxidation and carnitine palmitoyltransferase I en neonatal pigs after dietary treatments of clofibric acid, isoproterenol, and medium-chain triglycerides.*** Am. J. Physiol reg. integr. Comp. Physiol The American Physiological Society 2288 R1518-R1524, 2005
4. Xing Xian Yu, Jack Odle, & James Drackley: ***Differential induction of peroxisomal β -oxidation enzymes by clofibric acid and aspirin in piglets tissues.*** Am. J. Physiol reg. integr. Comp. Physiol The American Physiological Society 281: R1553-R1561, 2001
5. Philip N. Howles, Grant N. Stemmerman, Cecilia M. Fenoglio-Preiser & David Y. Hui: ***Carboxyl ester lipase activity in milk prevents fat-derived intestinal injury in neonatal mice.*** Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio 45267-0529, 1999. Gastrointestinal and liver Physiology- GI 277: 653-661,1999.
6. D.Y.Hui & P.N. Howles: ***Carboxyl ester lipase: structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis.*** J.lipid res., December 1, 2002;43 (12): 2017-2030
7. Susan A. Mathews, William T. Oliver, Oulayvanh T. Phillips, jack Odle, Deborah A. Diersen-Schade & Robert J. Harrell: ***Comparison of Triglycerides and Phospholipids as Supplemental Sources of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Piglets.*** North Carolina State University, Raleigh, N.C. American Society for Nutritional Sciences, 2002
8. Jack Odle, pasha Lyvers-Peffer, Xi Lin: ***Hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis in young pigs*** Department of Animal Science, North Carolina University, Raleigh, NC 27695, USA
9. Joseph L. Dixon, Siming Shen, James P. Vucehtich, Elzbieta Wyscocka, Grace Y. Sun & Michael Sturek: ***Increased atherosclerosis in diabetic dyslipidemic swine: protection by atorvastatin involves decreased VLDL triglycerides but minimal effects on the lipoprotein profile.*** Journal of Lipid Research Vol. 43, 1618-1629, 2002.

10. Elson CE, Benevenga, NJ, Canty DJ, Grummer RH, Lalich JJ, Porter JW, Johnston AE: ***The influence of dietary unsaturated cis and trans and saturated fatty acids on tissue lipids of swine.*** Atherosclerosis. (2) 115-37 1981
11. Cho BH, Egwim PO, Fahey GC Jr.: ***Plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in swine. Modification of protein-induced response by added cholesterol and soy fiber.*** Atherosclerosis. (1) 39-49 1985
12. Pownall HJ, Jackson RL, Roth RI, Gotto, AM, Patsch JR, Kummerow FA: ***Influence of an atherogenic diet on the structure of swine low density lipoproteins.*** Journal Lipid Res. (8): 1108-1115, 1980.
13. Dove CR, Worley RE, Dove SK: ***The effect of pecans in the diets of growing pigs on growth performance and serum cholesterol.*** US Animal & Dairy Science. Annual Report 264-267,1998.
14. Ying Yao, John Eshum, Song Lu, Helen Berschneider & Dennis Black: ***Regulation of triacylglycerol and phospholipids trafficking by fatty acids in newborn swine enterocytes.*** Gastrointestinal and liver physiology GI 282:817-824, 2002
15. Song Lu, Mark Huffman, Ying Yao, Charles Mansbach II, Xiangying Cheng, Songmai Meng, Dennis Black: ***Regulation of MTP expression in developing swine.*** Journal of Lipid research Vol. 43. 1303-1311, 2002.
16. Ruwe PJ, Wolverton CK, White ME, Ramsay TG: ***Effect of maternal fasting on fetal and placental lipid metabolism in swine.*** The Ohio State University and the Ohio Agricultural Research and Development Center, Columbus 43210-1095.J. Anim. Sci. 69: 1935-1944. 1991.
17. Song Lu, Ying Yao, Songmai Meng, Xianging Cheng & Dennis Black: ***Overexpression of apolipoprotein A-IV enhances lipid transport in newborn swine intestinal epithelial cells.*** The Journal of Biological Chemistry. Vol 277, No 35 31929-31937, 2002

