

D-vitamin és metabolitjai az állategészségügy szolgálatában

Heinrich Bachmann, Herbonis AG, Basel / SVÁJC

19. DERZSY NAPOK,
2011. június 2-3.



húshasznú állományok termelése

Növekedés, életképesség és takarmányhasznosítás

1957-ben és 1991-ben jellemző broilereknél

1957 és 1991 években használatos átlagos takarmánnyal táplálva.

Havenstein et al. Dept. of Poultry Science, North Carolina State University, USA

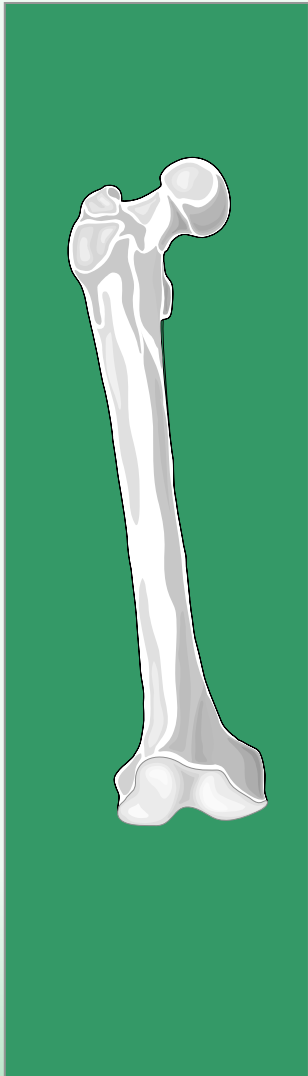
Fajta	Tak.	Tömeg [g]		Tak. konv.	M[%]	TD [%] (1991diet)	TD [%] (1957diet)
		nap 42	nap 84				
1957	1957	508	1400	3.00	3.3	1.2	1.2
1991	1991	2132	4498	2.04	9.1	48.6	25.6

1957 Athens-Canadien Random breed (egy tipikus 1957-es fajta)

1991 Arbor Acres (egy 1991-es fajta)

M Mortalitás

TD Tibial Dyschondroplasia



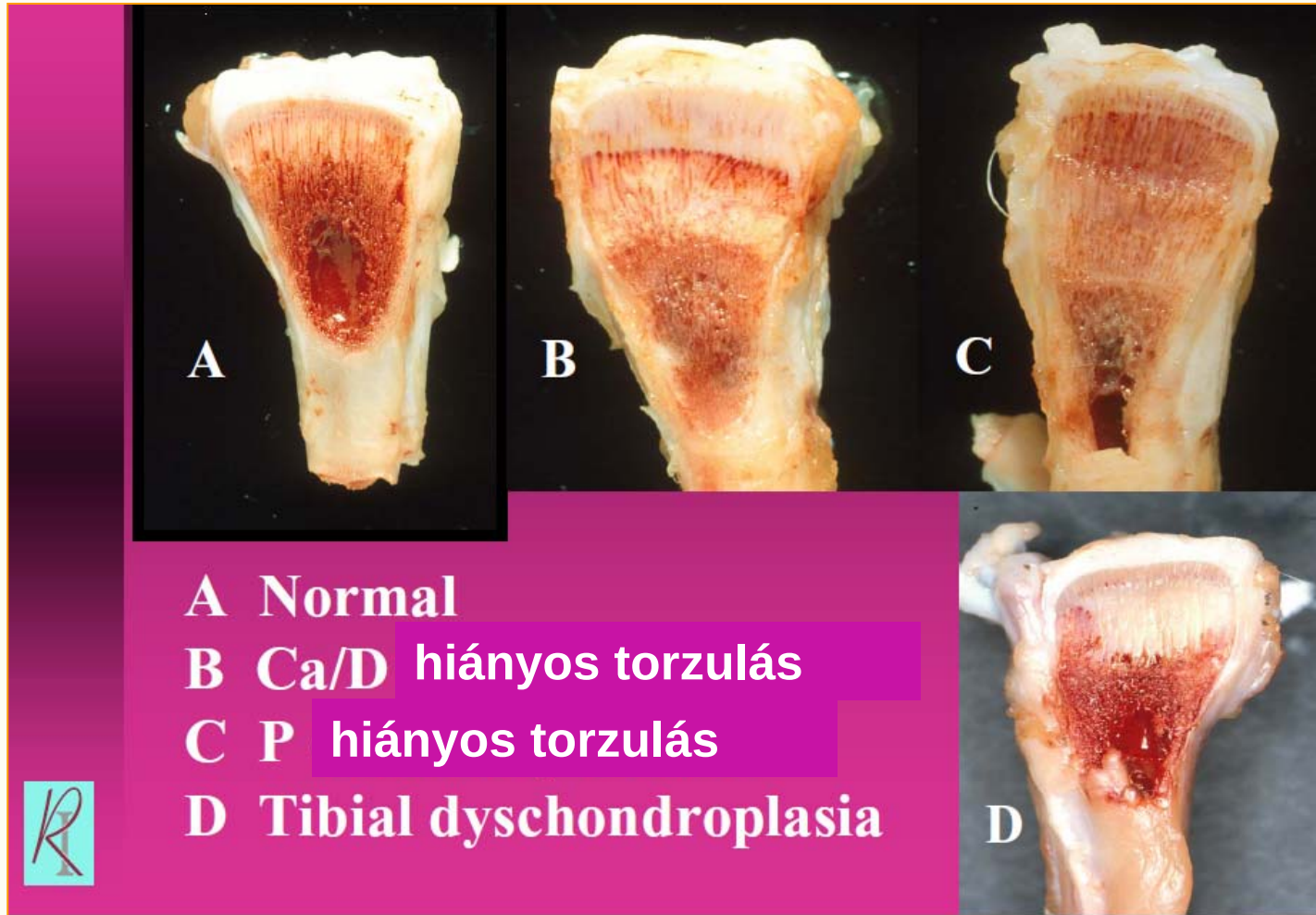
Kálcium és jelentősége a csont minőségében

- Kéreg és trabekuláris váz : teherviselő funkció
- Szivacsos csontállomány: ásványi anyagraktár jelentős anyagforgalommal

Lábgyengeségek

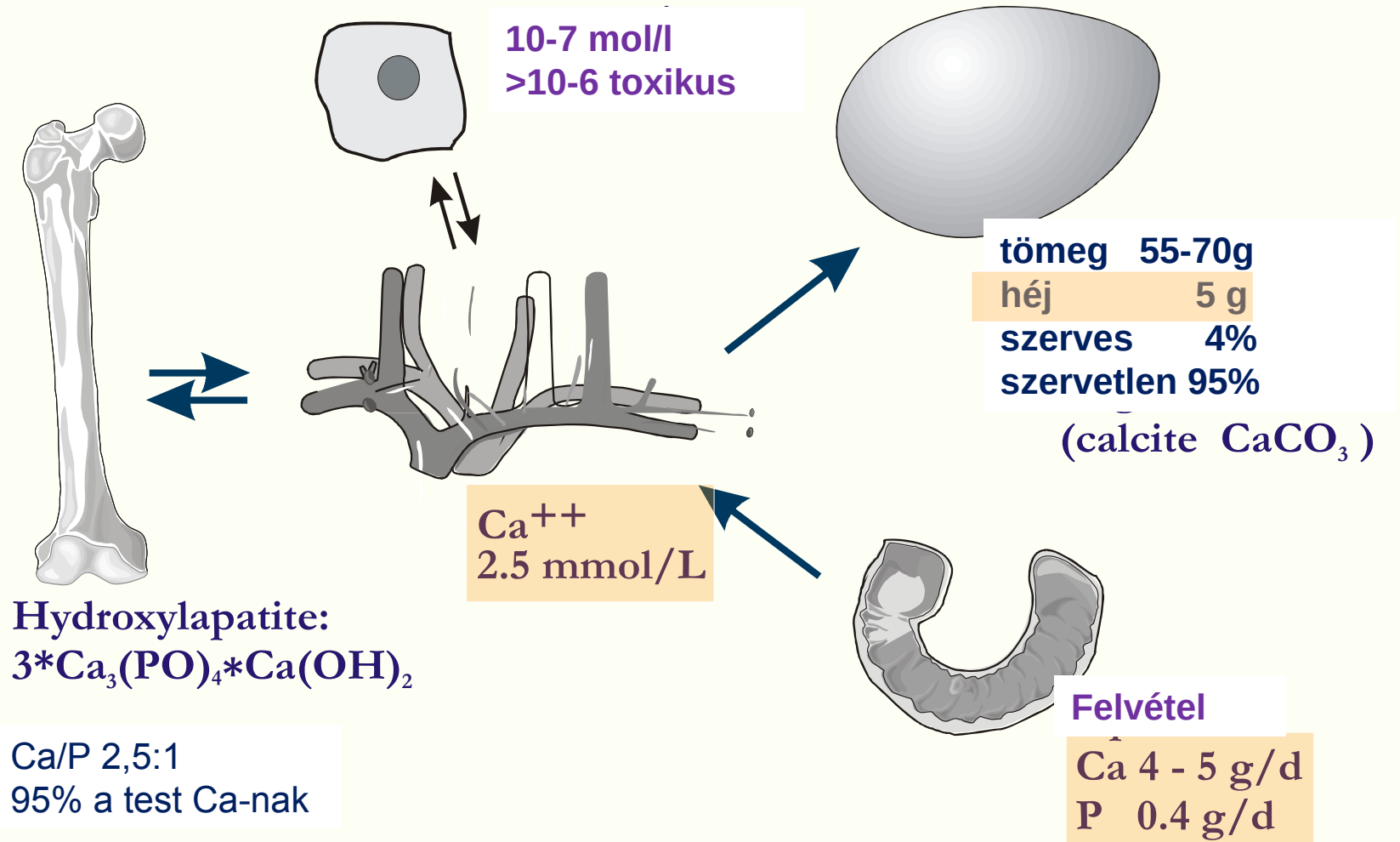
- Különböző okok (genetikai, takarmányozási, környezeti)
 1. Csontfejlődési zavarok fiatal gyorsan növő baromfiakban, pl.: tibial dyschondroplasia
 2. Osteoarthritis (degeneratív folyamatok okozta csont és ízületi rendellenesség)
 3. Osteoporosis okozta csonttörések tojótyúokban

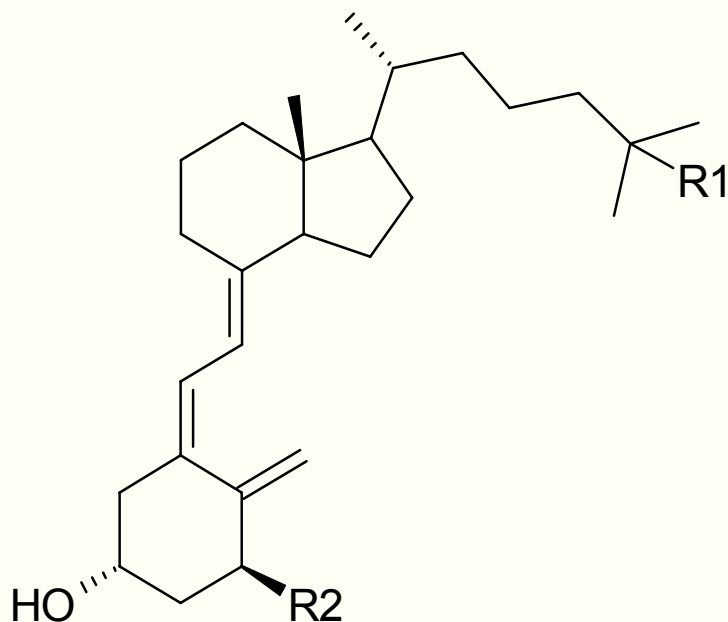
Lábproblémák a baromfinevelésben



Courtesy by Prof. C. Whitehead

Kalcium forgalom tojótyúkban





R ₁	R ₂	
H	H	Vitamin D ₃ ; Cholecalciferol
OH	H	25(OH)D ₃ , Calcidol
OH	OH	1α,25(OH) ₂ D ₃ , Calcitriol
OH	O-[Gly] _n	Calcitriol-glycosides (n = 1 - 10)

Aktivitás:

Cholecalciferol (Vitamin D₃)

25-Hydroxyvitamin D₃

1,25-Dihydroxyvitamin D₃

Ergocalciferol (Vitamin D₂)

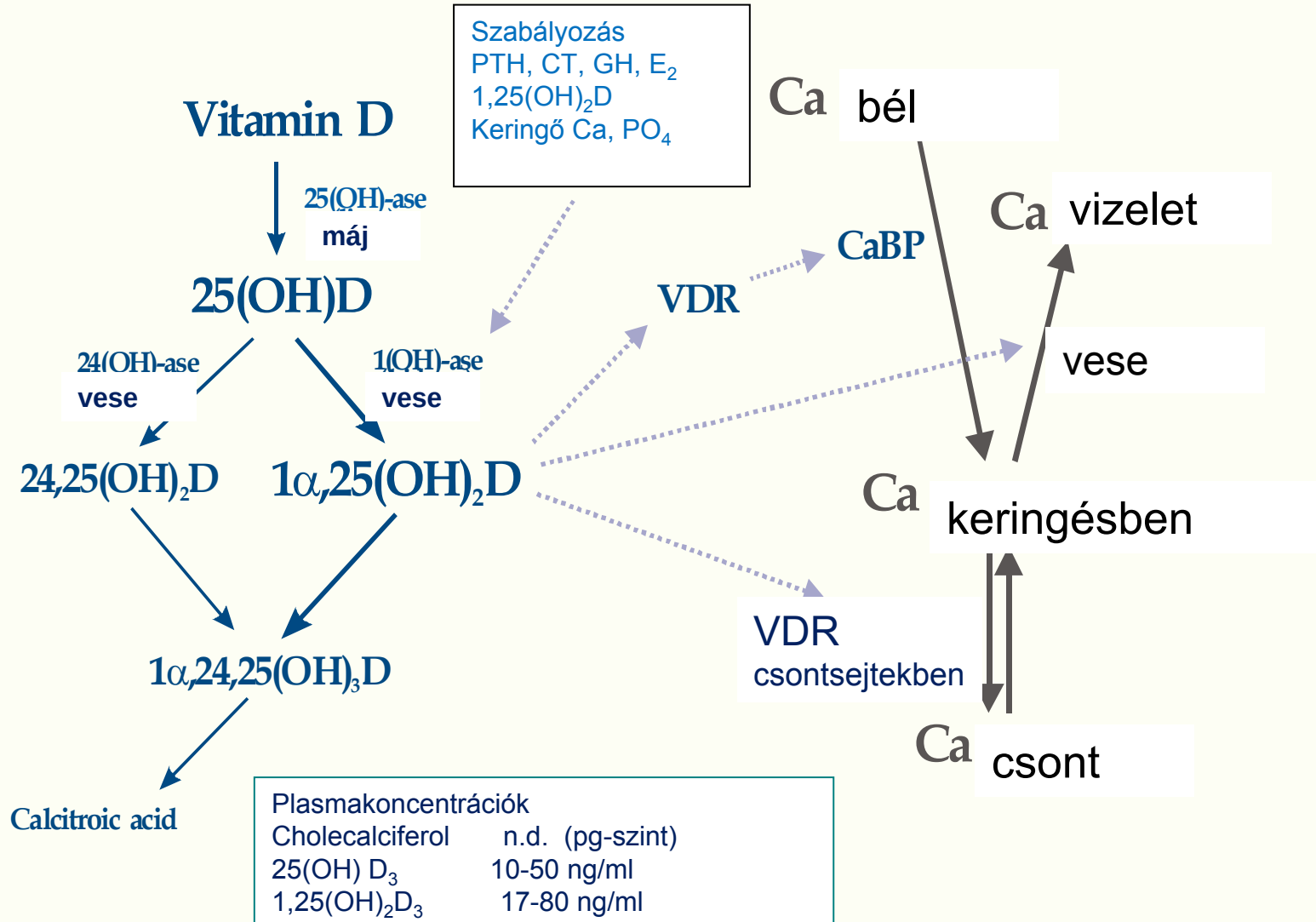
1 IU = 25 ng tömeg – aktivitás arányos

12 ng (2x aktívabb, biológiai vizsgálatról függően)

(5x aktívabb, biológiai vizsgálatról függően)

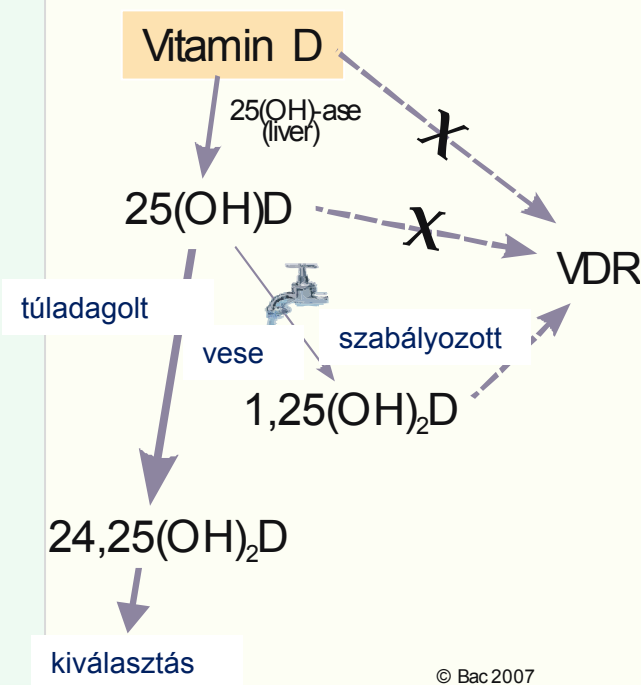
(egyítizede madarakban)

D-vitamin metabolizmusa



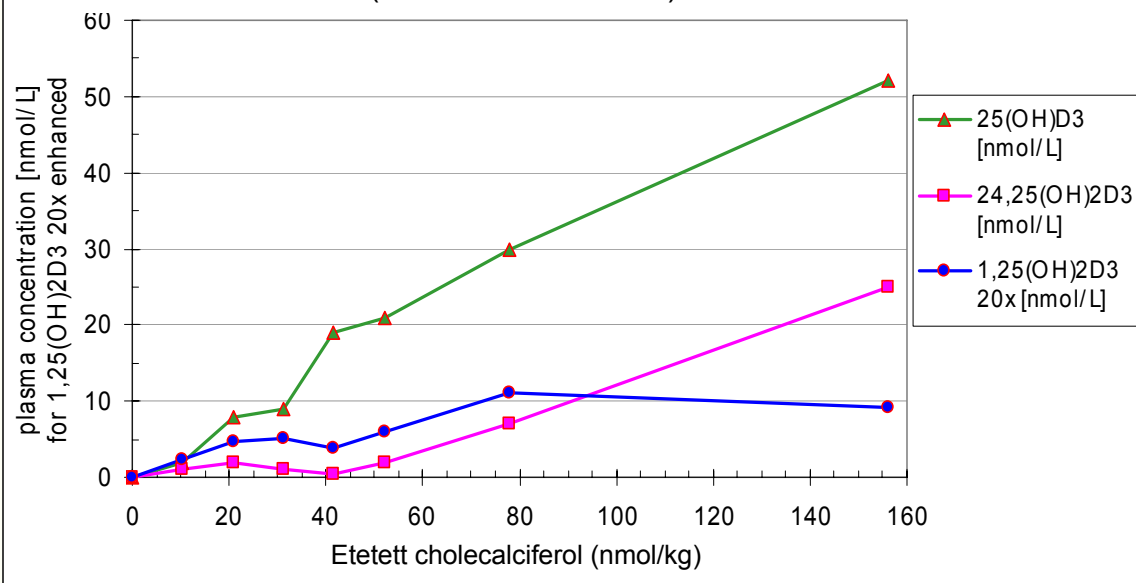
Vitamin D₃

- Megelőzi és kezeli az angolkórt
- De a tibialis dyschondroplasia-t nem



© Bac 2007

D-vitamin metabolitok plazmakoncentrációja cholecalciferol etetési kísérletben csirkében (Goff and Horst 1995)



a raktározott forma

25-Hidroxi D₃ vitamin (raktározott forma)

- Megelőzi és kezeli a csontelváltozásokat
- Javítja a teljesítményt
- **tibial dyschondroplasia-t csak részlegesen**
- Publikált adatok (független szakértői csoportok által értékelt újságokból)
 - 75µg/kg equipotens 2µg/kg 1,25(OH)₂D₃ al (64%-ról 10%-ra csökkentette az előfordulást)
 - kísérletek hatás nélkül

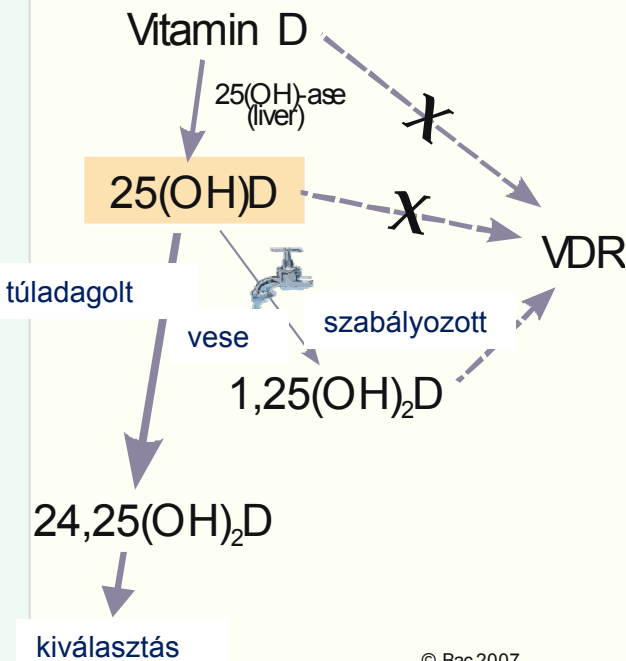


Fig. 3: Plasma levels of 25-hydroxy vitamin D (trial C0195)

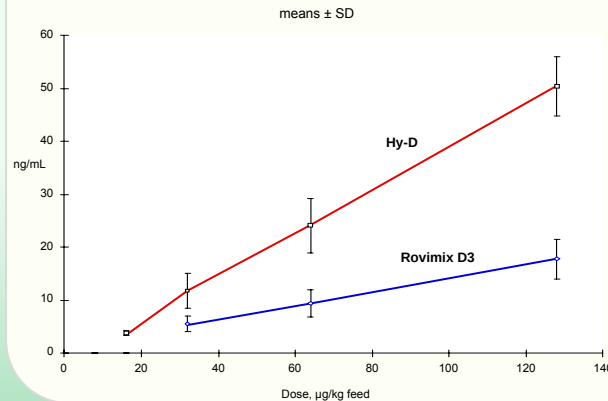
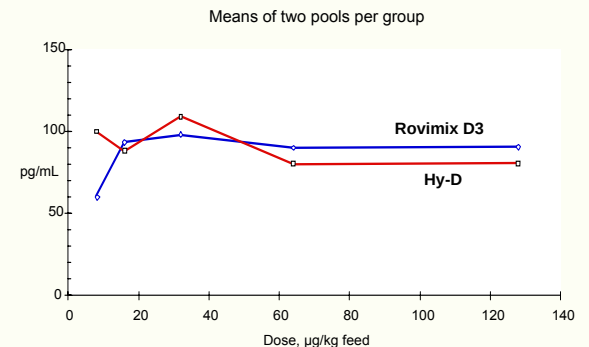


Fig. 4: Plasma levels of 1,25-dihydroxy vitamin D (trial C)



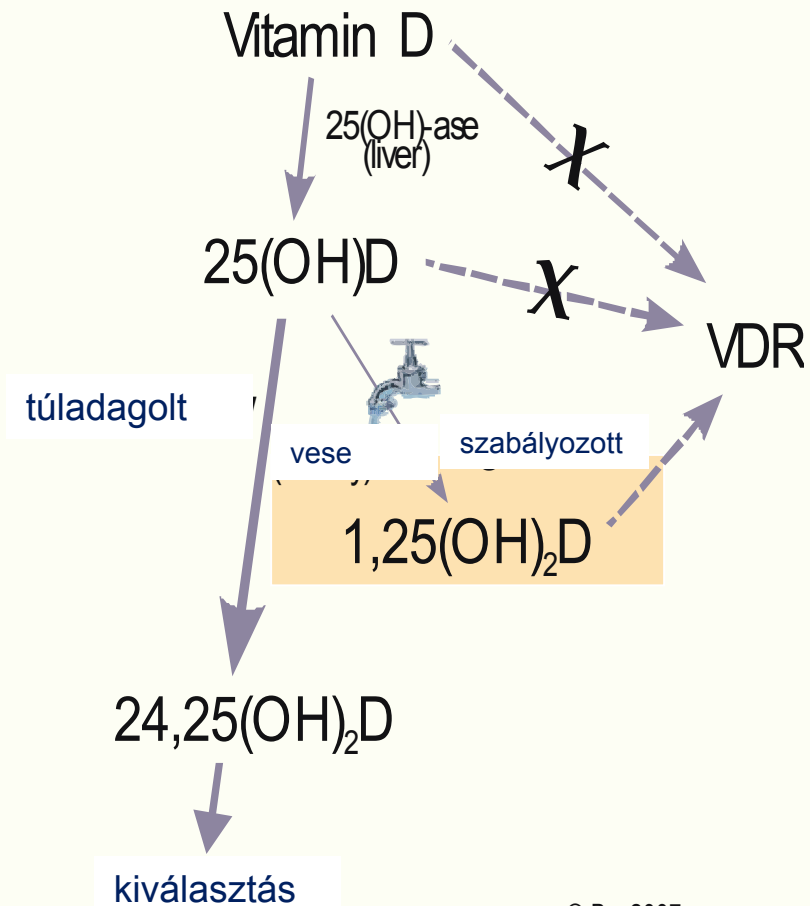
1,25-Dihidroxi D₃ vitamin (szintetikus Calcitriol)

legaktívabb VDM, szigorúan szabályozott termelődés
a genom aktiválása a bél VD-Receptorán keresztül
non-genomic ("gyors") hatás az izmokban és más szövetekben

- Gyógyítja az angolkórt
- Legaktívabb összetevő a TD kezelésében és megelőzésében
 - Edwards et al. 10 µg/kg megelőzi a TD-t
 - Whitehead et al. 2 µg/kg csökkenti a TD előfordulását 25% -> 0%
- Javítja a tojáshéj szilárdságát
- Segít leküzdeni a ketrecfáradtságot és az osteoporózist (Whitehead et al.)

⇒ **Nincs ilyen termék takarmányozási céllal**

az aktív forma



Megelőzi a
tibial dyschondroplasi-t
vagy az osteoporosist,
Tojáshéj minősége

A lassú kis változásokkal járó
folyamatokat esetleg nem
ismeri fel a homeosztatisz
szabályozás

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, az aktív
metabolit, más
minőségű hatása van

D-vitamin természetes forrásokból:

Ritka, halmáj-olaj egyike a leggazdagabb forrásoknak, mert a tengeri tápláléklánc alapját képező zoo- és fitoplanktonok a napfény hatására termelik

Egyebek (1980-as évekből):

Solanum glaucophyllum (Ebszőlő)

Cestrum diurnum (kalapázcserje)

Nicotiana sp. (dohány fajok)

Nierembergia veichtii(hegyicsucor) *Solanum lycopersicum*(Ebszőlő)

Trisetum flavescens (Aranyzab) *alfaalfa* (lucerna)

legtöbb

10-50 x kevesebb

nyomokban

nincs a könyvekben: természetes alternatíva

Solanum glaucophyllum a természetben





Solanum glaucophyllum

Vad és egy termesztett változat, magas és egységes aktív anyagra szelektálva: Hervit[®] (non-GMO)

Hatóanyag tart.: vad: VDM 0–20 ppm (as 1,25-Dihydroxyvitamin D₃)

termesztett: VDM 25-30 ppm

>90% glycosidhoz kötött formában

<5% szabad 1,25-Dihidroxi D₃

<5% 25(OH)D₃; vitamin D₃

Egyéb anyag tart.: elsődleges növényi metabolitok, flavonoidok

Toxikus összetevők: Jain et al.: alkaloid- Solasodine

⇒ Hervit ellenőrzött alacsony alkaloid, peszticid és nehézfém tartalom és megfelelő mikrobiológiai tisztaság

Termékjellemzők :

Hatóanyag tart.: 1,25-dihydroxy vitamin D₃ specs; CoA

Egyéb tart: Weende analízis specs; CoA

Specifikus szennyezők: pesticide maradványok HPLC
nehézfémek AA
baktériumok bacteriol.
alkaloidák HPTLC, HPLC/MS
egyebek HPTLC

Panbonis – Herbal Vitamin D₃

Standardizált, formulált termék takarmánykiegészítés céljára
10 ppm (1,25-Dihydroxyvitamin D₃)

Terméktulajdonságok :

Világos zöld por, szemcsenagyság 100-500 µm (92%)

Jó keverhetőség a takarmánnyal

Stabilitás (0/20/40 °C): 36hó >90%

Hőstabilitás, extrudálás, pelletálás >90%

Non-GMO termék, ellenőrzött nehézfémekre, peszticid
maradványokra, és bakteriális szennyezettségre nézve

Jogi státusz:

CH	Regisztrált takarmányadalék 'Herbal Vitamin D'
EU	Bejegyzett Regulation EC767/2009 alapján as SG standardized leaves
Asia	(Taiwan, Thailand, Malaysia, Japan) 'herbal FA' (növényi takarmányadalék)
SA	Brazil, Argentina, Chile, Mexico 'herbal FA' (növényi takarmányadalék)

Solbone-A-cws

Standardizált, formulált kivonat jó hidegvíz oldhatósággal

Hatóanyag: 50 ppm (1,25-Dihydroxyvitamin D₃)

Alkalmazás módja: ivóvízen át, baromfi és sertés részére

Tulajdonságok: Világosbarna maláta jellegű por

Szemcsenagyság 60-300 µm (90%)

Vízoldhatóság max. 30% w/v

Stabilitás: 0/20/40°C: 24hó >90%

Hőstabilitás: 100°C >90%

Stabilitás oldatban: 20°C (5 %), 3 nap >90%

Oldat 1g/l hőstabilitása 120°C/3 min >80%

Regisztráció:	CH	regisztráció folyamatban
	EU	regisztrációs anyag készül
	Asia	regisztrált Japan, Thaiföld- más országokban folyamatban
	SA	regisztrált Brazília

Biológiai hatások

Növényi D₃ vitamin

(1,25(OH)₂D₃-glycosides)

- stabil (tárolás, hő)
- vízoldékony (Solbone-A-cws)

A bélcsatornában
emésztő enzimek hatására

- 'slow release'
- jobb tolerancia

szabad aktív D-vitamin

- természetes aktív VDM
- gyors hatás

Felszívódás a máj és a vese túlterhelése nélkül

Direkt hatás a csontokra → - jobb Ca + P hasznosítás

ásványianyag forgalommal összefüggő állapotok

Baromfi

- Lábgyengeség a gyorsan növekedő broilereknél
- Tojáshéj-minőség és osteoprosis az idősebb tojóknál

Sertés

- kalcium-ellátással összefüggő problémák az ellés körül
 - szoptató koca
 - malacok túlélése

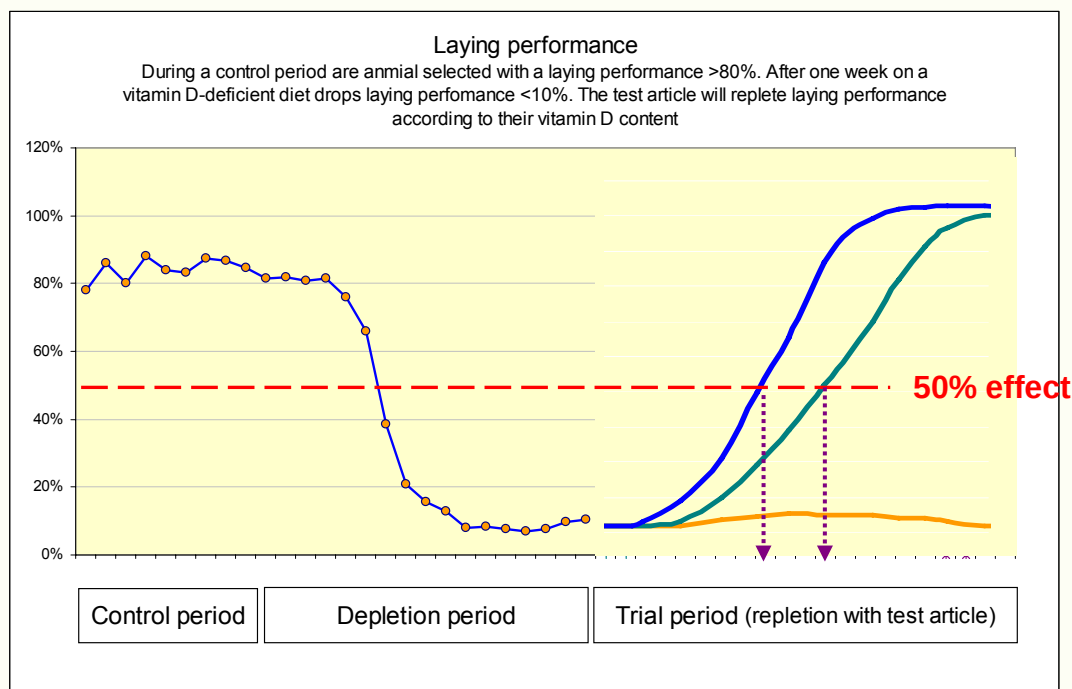
Kérődzők

- kalcium-ellátással összefüggő problémák az ellés körül
 - tejláz
 - húsminőség

Egyebek társállatok, ló (csont növekedés, osteoporosis, veseelégtelenség)

D-vitamin aktivitás biológiai meghatározása: Japán fürj tojáshéj vizsgálat

Elve: tojástermelő fürjek D-vitaminhiányos diétát kapnak, amíg a tojástermelés <10 %-t esik. Az állatok ekkor a vizsgált takarmányt kapják 3 (LMU Munich, Germany)



D Vitamin

Solbone
A

Máj

$25(\text{OH})\text{D}_3$

Vese

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Csont

Csont



48 – 72 óra



24 óra



Broiler kísérlet: láb-elváltozások megelőzése

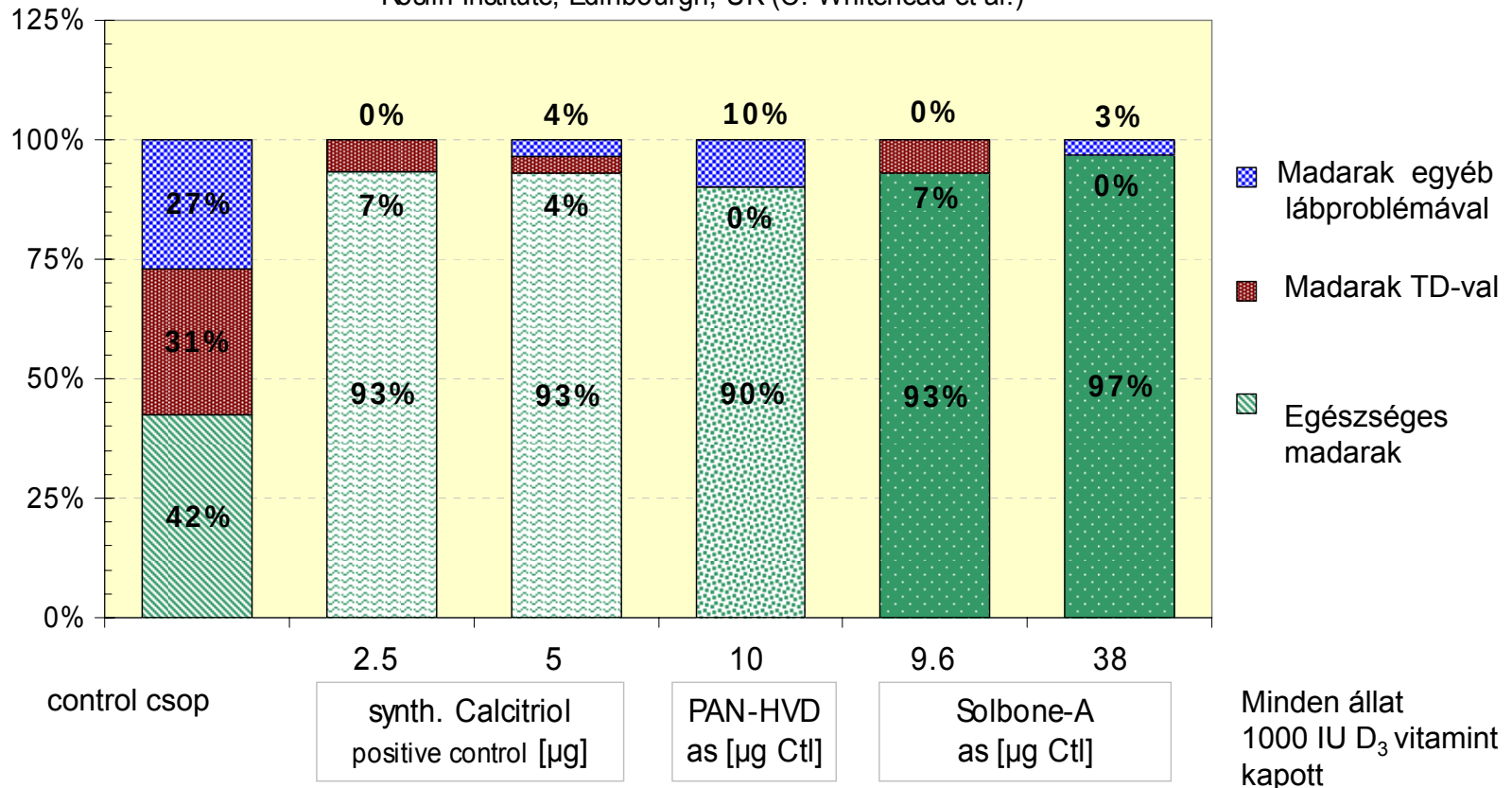
- Hely: Roslin Institute, Edinburgh, Scotland, Whitehead C et al.
- Cím: D-vitamin metabolitok csontokra gyakorolt hatása
- Cél: Különböző D-vitamin metabolit készítmények csontfejlődésre gyakorolt hatásának összehasonlítása
- Eljárás: 240 napos broiler (Ross 308) kakas. Alap (control) táp: növényi broiler starter 8 g Ca, 6g emészthető P és 1000 IU D-vitamin/kg tartalommal. A vizsgált tápok a megfelelő kiegészítő anyagot tartalmazzák. A madarakat 1-14 napig tartották, majd a tibia proximális részét feltárták a TD előfordulásának és súlyosságának meghatározása céljából. A tibia törési szilárdságát is mérték.

hatások: lábgyengeség

Lábproblémák csökkentése broiler csirkében

Tibial dischondroplasia modell Ross 308 csirkében 1-14 napig

Roslin Institute, Edinburgh, UK (C. Whitehead et al.)



P és Ca egyensúly broiler csirke vizsgálat. 12-17 / 17-22 nap

kezelés	Ca % digest	P % digest	Ca % excret	P % excret
Normal Kontroll ($P_{\text{tot}} = 0.66\%$)	0.51 ^a	0.43 ^a	0.47 ^a	0.40 ^a
$P_{\text{csökk.}}$ Kontr. ($P_{\text{tot}} = 0.50\%$)	0.37 ^b	0.47 ^b	0.46 ^a	0.22 ^b
$P_{\text{csökk.}}$ ($P_{\text{tot}} = 0.50\%$)+ Panbonis 75 g/ft	0.43 ^c	0.42 ^c	0.42 ^b	0.20 ^b

kezelés	Ca _{ret} g/kg f	P _{ret} g/kg f	Pyt-P _{ret} g/kg f	kül.
Normal Kontroll ($P_{\text{tot}} = 0.66\%$)	4.55 ^a	2.83 ^a	1.29 ^a	
$P_{\text{csökk.}}$ Kontr. ($P_{\text{tot}} = 0.50\%$)	3.32 ^b	2.37 ^b	1.46 ^a	-
$P_{\text{csökk.}}$ ($P_{\text{tot}} = 0.50\%$)+ Panbonis 75 g/ft	3.87 ^c	2.62 ^c	1.52 ^b	11%

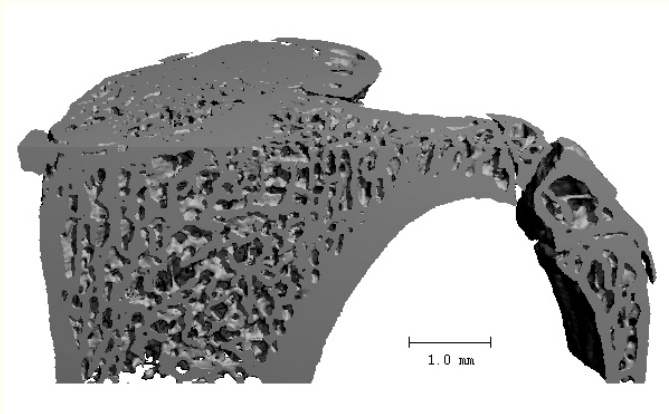
Különböző betűk $p < 0.05$

Hasonló hatásról számolt be: Cheng et al. 1996

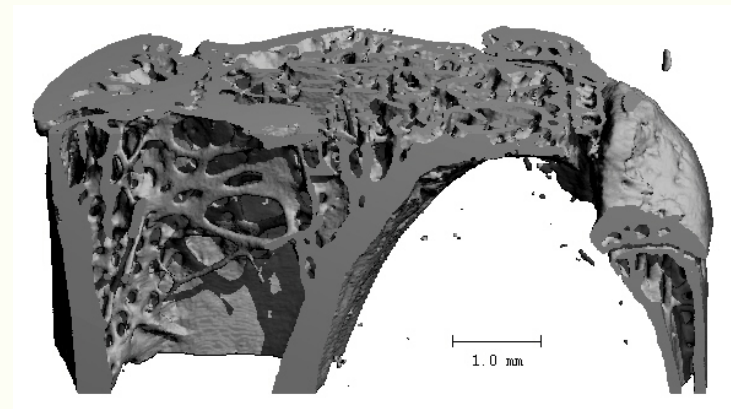
Egyéb állatmodellek

Növényi D₃ vitamin hatása osteoporosisra patkány modellben

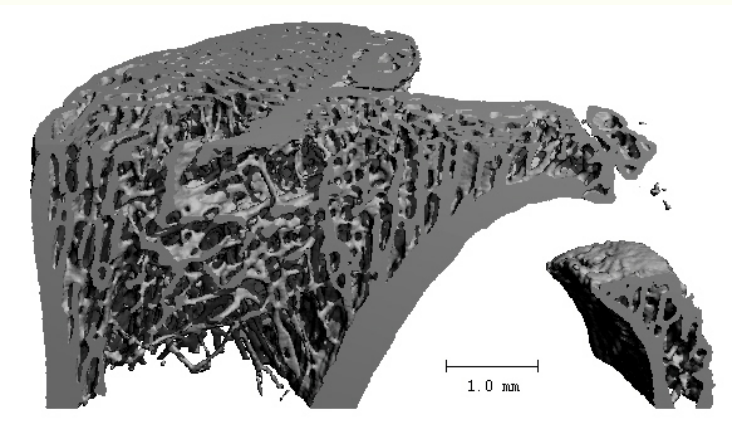
Normal (ál-operáció)



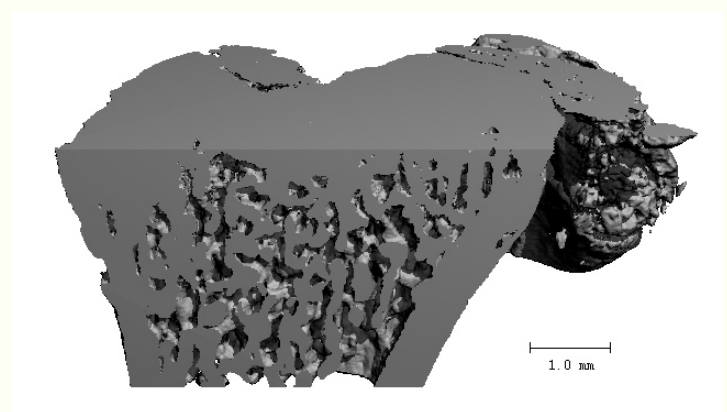
ovariectomizált



Fosamax



Solbone



Biztonságosság

Növényi D₃ vitamin biztonságossága:

broilerben:

Ajánlott dózis: a szokásos D₃ vitaminon felül:

<2'000 IUD/kg: 0,2 to 0,5 g/kg tak.

>2'000 IUD/kg: 0,1 to 0,2 g/kg tak.

5 g/kg nincs nemkívánatos mellékhatás

12 g/kg jelentkező mellékhatás szintje

- 14 nap után: csökkent súlygyarapodás az állatok felében

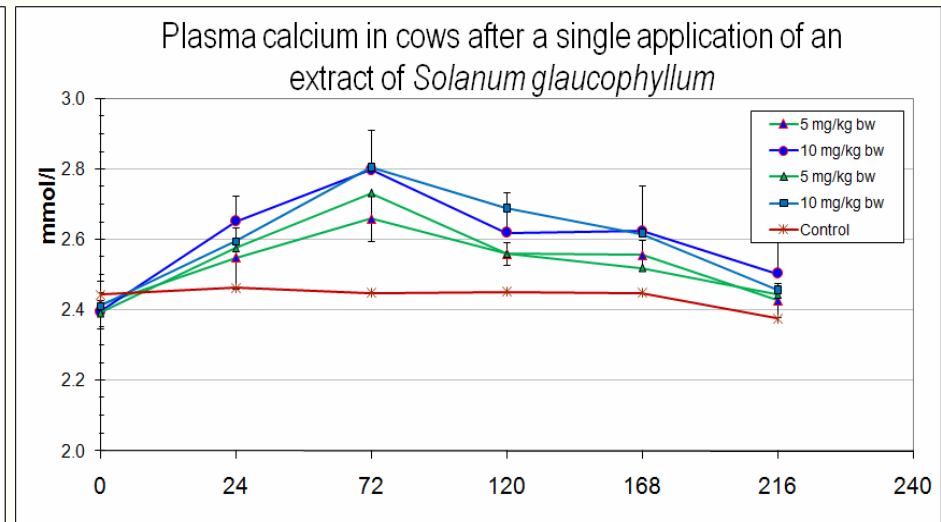
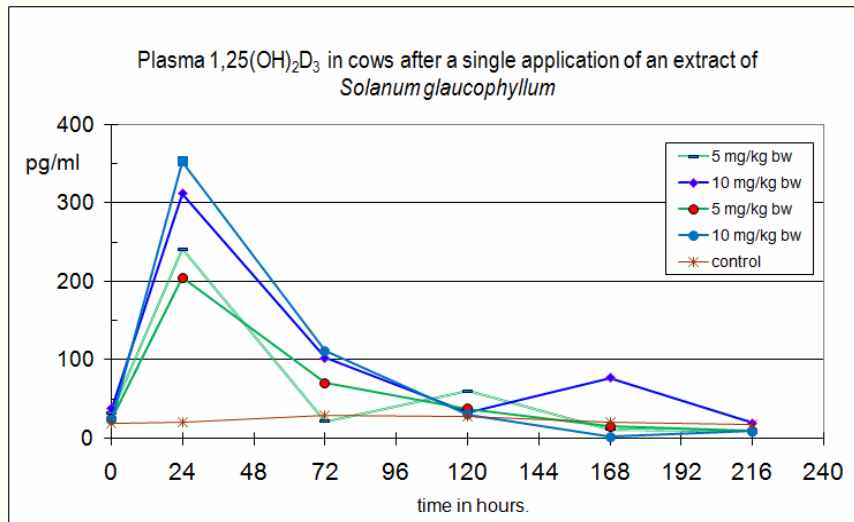
- 25 nap: hypercalcemia
vér kalcium +38%
testtömeg -36%
mortalitás 1,4 ⇒ 5,7%

- 38 nap: felépülés normál vér kalcium,
és a növekedési görbe visszatért,
amikor normál takarmányra váltottak

Plazmakinetika egyszeri, egy dózis *Solanum glaucophyllum* kivonat adagolása után teheneknek

1,25(OH)₂D₃

Ca



biztonságosság

	Biológiai hatások				Molekuláris tulajdonságok				Bizt.
	VD aktivitás	R	TD ¹⁾	OP ²⁾	Kém stab ⁶⁾	Lipo ³⁾	Tissue acc ⁴⁾	Half-life ⁵⁾	Tolerancia ⁷⁾
Vitamin D ₃	teljes	Y	-	-	köz.	magas	magas	2 hó	20-50x
25(OH)D ₃	teljes	Y	-	-	köz.	köz.	köz.	2 hét	5-10x
1,25(OH) ₂ D ₃	teljes	Y	Y	Y	alacsony	alacsony	alacsony	16 ó	5x
Herbal active VD	teljes	Y	Y	Y	magas	alacsony	alacsony	16 ó	10-25x

1) TD: tibial dyschondroplasia

2) OP: osteoporosis

3) Lipophilicity: a zsírolékonyság mértéke – ellentéte a vízlékonyság.

4) Szöveti felhalmozódás: egy lipofil molekula azon tulajdonsága, ahogy eloszoljon egy magas zsírtartalmú szövetben, és ezért felhalmozódik a testben

5) Felezési idő: Az az idő, amíg a vizsgált összetevő(szöveti) koncentrációja a felére csökken

6) Kémiai stabilitás: meghatározza a tárolási stabilitást és a tak. feldolgozás során a más takarmányösszetevőkkel szembeni reakció készséget

7) Tolerancia A toxikus mellékhatások kezdetének szintje. Az ajánlott dózis 2500 IU/kg VD₃ - ra, 69µg/kg 25(OH)D₃ - ra, 5µg/kg 1,25(OH)₂D₃ és 250, resp. 100mg/kg tak.Panbonis-ra.)

Növényi aktív D₃ vitamin

Hatóanyag 1,25-dihidroxivitamin D₃, a legaktívabb természetes VDM ¹⁾
emberben és állatban bizonyított hatással:

Csonttal összefüggő hatások

Kezeli a D-vitamin hiányt (angolkórt), gyorsabban megelőzi a
lábgyengeséget (tibial dyschondroplasia)

Egyéb hasznos hatások

Javítja a foszfor felszívódást

Javítja a teljesítményt (1-8 %, tömeggyarapodás és takarmányhasznosítás)

Javítja a hús porhanyósságát (hízómarhában, Foote et al. 2004)

A jelenlegi glikozilált D₃ vitamin jobb biztonságossági tulajdonságokkal
rendelkezik, mint a szabad 1,25-dihydroxyvitamin D₃,

A standardizált és formulált termék kiváló stabilitású (3 év)

¹⁾ Glikozilált forma természetes stabilizált formája

Kedvező tulajdonságaik alapján 3 különböző D₃ vitamin közül választhatunk

Vitamin D ₃	Olcsó, élettani igényeket kielégíti, angolkór
25-Hydroxyvitamin D ₃	Speciális feltételek mellett előnyös, nagy teljesítmény, ásványi anyag ellátottság, angolkór
Herbal active vitamin D ₃	Speciális feltételek mellett előnyös: kalcium felvétel, csont problémák, foszfor hasznosítás, angolkór

Köszönöm megtisztelő figyelmüket!