

Impact van calcitriol-glycoside op de calciumspiegels in het bloedplasma en de levensprestaties bij melkkoeien, en de voordelen van het gebruik van een unieke gepatenteerde Green bolus met vertraagde vrijstelling

Melkziekte is een stofwisselingsstoornis of productieziekte bij melkkoeien die in het algemeen net voor of kort na het afkalven optreedt als gevolg van een laag calcium (Ca) gehalte in het bloed. Het wordt geassocieerd met de afvoer van calcium in de foetus en melk tijdens respectievelijk de zwangerschap en het afkalven. Melkziekte heeft zowel directe als indirecte economische gevolgen in de zuivelindustrie. De belangrijkste directe economische verliezen als gevolg van melkziekte zijn: verminderde melkproductie, behandelingskosten, verlies van dieren door sterfte en ruiming. Bovendien kan de excessieve daling van het calciumgehalte rond het afkalven leiden tot een langdurig Ca-tekort, wat de economische winstgevendheid verder bedreigt. Daarom is het voorkomen van melkziekte en langdurig Ca-tekort essentieel in de zuivelindustrie.

Door Maurice Verschaeve (Dierenarts), Kathleen Verschaeve (Apotheker), Jonas De Roo (Bioloog) en Glenn Verstraete (Doctor, Apotheker).

www.emma.be

Melkkoorts

Melkziekte (ook wel parturiënparese of parturiënhypocalciëmie genoemd) is een van de productieziekten die vooral voorkomt bij oudere hoogproductieve melkkoeien in de periode rond het afkalven. De toegenomen vraag naar calcium (Ca) bij de partus als gevolg van het begin van de lactatie kan resulteren in een Ca-deficiëntiesituatie die mogelijk de uitbraak van melkziekte bij melkkoeien kan uitlokken. Melkziekte treedt meestal op wanneer de Ca-bloedplasmaconcentratie lager is dan 8 mg/dL (i.e., 2,2 mmol/L). Een dergelijke lage calciumconcentratie in het bloedplasma heeft gevolgen voor veel zenuw- en spierfuncties (Horst et al., 1994).

Melkziekte is een economisch belangrijke ziekte als gevolg van melkafscheiding die het productieve leven van een melkkoe kan verminderen (Horst et al., 1997). De incidentie van melkziekte is in sommige landen stabiel gebleven op ongeveer tien procent (Fleischer et al. 2001, Rehage et al. 2002). Volgens de National Animal Health Monitoring Survey van 1996 treft ongeveer zes procent van de melkkoeien in de Verenigde Staten elk jaar melkziekte. Indien onbehandeld, kan ongeveer 60 tot 70% van de aangetaste koeien sterven (McDowell, 2003).

Er zijn enkele factoren die de incidentie en ernst van melkziekte beïnvloeden. Dit zijn: leeftijd (oudere koeien zijn gevoeliger dan jongere), melkgift (koeien met een hogere opbrengst

hebben meer aanleg dan koeien met een lagere opbrengst) (Fleischer et al., 2001; Rehage en Kaske, 2004; Taylor et al., 2001), ras, lichaamsconditie, duur van de droogteperiode en voedingssamenstelling (zie voor meer details beoordelingen door Horst et al., 1994, 1997).

Hypocalciëmie op lange termijn

Zoals eerder vermeld, ervaren melkkoeien met een hoge opbrengst tijdens het werpen plotseling een grote behoefte aan calcium. Calcium is nodig voor de samentrekking van de baarmoederwandspier en de melkproductie. De natuurlijke regelsystemen in de melkkoe kunnen deze plotselinge toename van de calciumbehoefte niet altijd aan. Als gevolg hiervan kunnen de calciumspiegels in het bloed aanzienlijk dalen.

Afhankelijk van de ernst van deze daling van het calciumgehalte kan dit leiden tot een langdurig Ca-tekort en dus een aanhoudend gebrek aan eetlust, overgevoeligheid, zwakte en, indien onbehandeld, zelfs tot verlamming en mortaliteit. Hypocalciëmie heeft op lange termijn ook een aantal wijdverspreide effecten die melkkoeien vatbaar maken voor andere periparturiënte ziekten zoals mastitis, ketose, verplaatste leibmaag en vastgehouden placenta (Curtis et al., 1983; Fleischer et al., 2001).

Zelfs als er geen zichtbare symptomen worden waargenomen, kan langdurige hypocalciëmie leiden tot een afname van de productie en vruchtbaarheid. Zelfs een succesvolle behandeling van hypocalciëmie elimineert geen verdere complicaties die gepaard gaan met melkziekte, wat resulteert in verdere economische verliezen.

Dit benadrukt de vraag naar een effectieve preventie: toediening van calcitriol.

De rol van calcitriol

Calcitriol of 1,25-dihydroxyvitamine D3 is een metabooliet van vitamine D3. In tegenstelling tot vitamine D3 dat in de lever en de nieren moet worden omgezet, werkt calcitriol rechtstreeks in op de vitamine D3-receptoren in de darmwand, botten en nieren en heeft de volgende effecten:

1. Darmwand: calcitriol is in staat de calciumbindende eiwitten te activeren, waardoor de calciumabsorptiesnelheid van de darmen naar de bloedvaten toeneemt.
2. Botten: calcitriol activeert de vitamine D-receptoren in de botcellen, waardoor de Ca-afzetting of afgifte uit de botten wordt verhoogd, afhankelijk van de concentratie Ca in het bloedplasma.
3. Nier: calcitriol stimuleert de resorptie van Ca uit de urinewegen naar de bloedvaten (Hoenderop J. et al., 2001).

Rekening houdend met al het bovenstaande, kan worden gesteld dat calcitriol de absorptie- en regulatiesnelheid van calcium kan verhogen, waardoor een optimaal calciumgehalte in het bloedplasma gehandhaafd blijft.

Bovendien is bekend dat calcitriol een soortgelijk effect heeft op de opname en regulatie van fosfor, een positieve invloed heeft op het immuunsysteem en de onderdrukking van pathogenen verbetert (Yue Y., 2016 en Research uitgevoerd aan de Universiteit Gent, 2015).

Voordelen van Calcitriol-glycoside

Het is bekend dat de binding van calcitriol aan een glycoside de stabiliteit verbetert en de biologische beschikbaarheid verhoogt (door betere opname door de darmwand). Calcitriol-glycoside komt voor in gedroogde bladeren van de plant *Solanum glaucophyllum* (met een gestandaardiseerde concentratie).

Studies met plantaardig calcitriol-glycoside (toegevoegd aan het voer van herkauwers) laten een significante toename van calcitriol in de bloedspiegels zien (Ishii J., et al. 2015). Bovendien werd opgemerkt dat één enkele hoge dosis calcitriol-glycoside rond het afkalven zou kunnen resulteren in een aanzienlijke toename van zowel calcium- als fosfor-bloedspiegels.

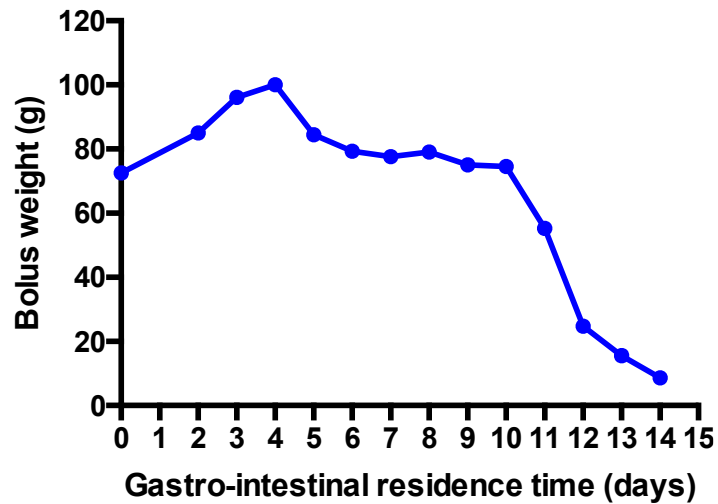
Green Bolus™: langzaam vrijkomende calcitriol-glycoside

Gezien calcitriol-glycoside heel effectief blijkt te zijn om hypocalciëmie te voorkomen, was het voor Emma Nutrition van het grootste belang om te zoeken naar een eenvoudige toedingsvorm. Zoals weergegeven in figuur 1 en 2, ontwikkelde Emma Nutrition een langzaam uiteenvallende bolus die slechts één keer mag worden toegediend (ongeveer 1-2 dagen voor het afkalven).

Figuur 1: Green bolus™: tablet met gereguleerde afgifte van calcitriol-glycoside.



Figuur 2: Impact van gastro-intestinale verblijftijd (dagen) op bolusgewicht (g).

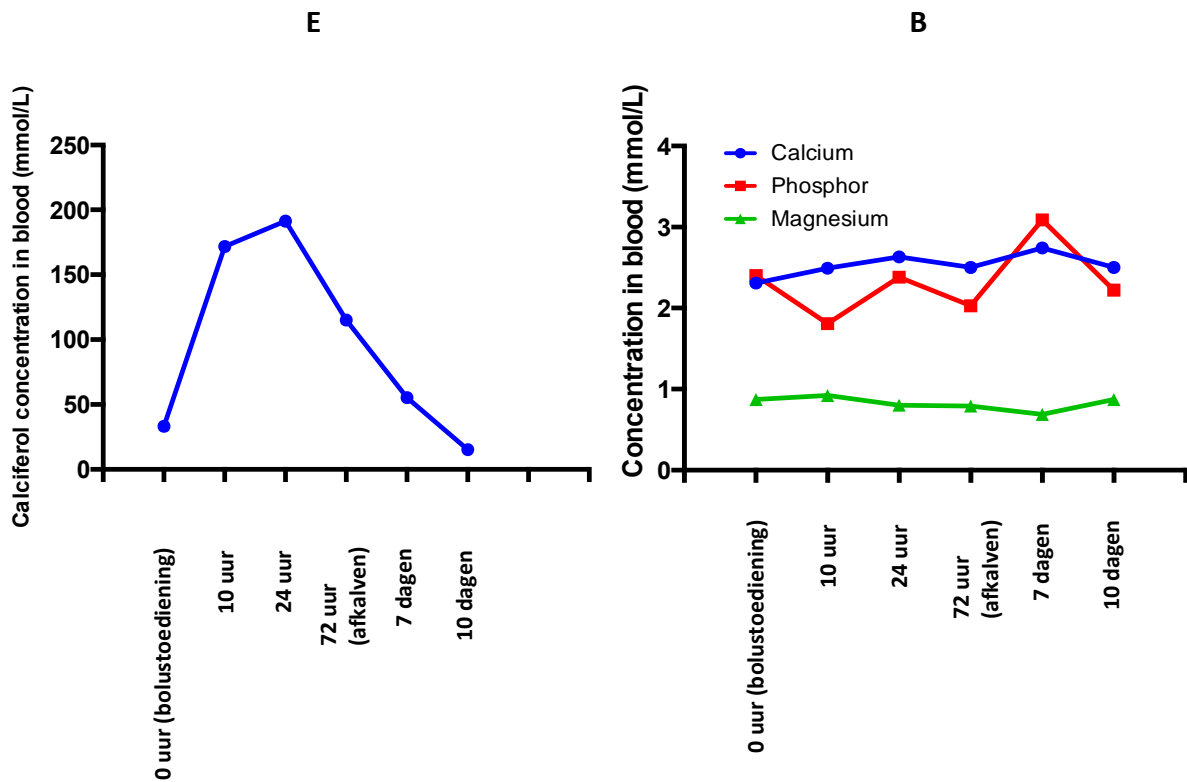


Zoals vermeld in tabel 1 en weergegeven in figuur 3, stelt deze unieke gepatenteerde formule landbouwers in staat om de calcitriolconcentratie in het bloed al te verhogen binnen de 8-10 uur na orale toediening. Bovendien werd vastgesteld dat de calciumconcentratie in het bloed boven 2,2 mmol/L kon worden gehouden (i.e., 8,8 mg/dL, wat de aanbevolen minimumconcentratie van calcium in het bloed is om melkziekte en langdurige hypocalciëmie te voorkomen). Bijgevolg wordt aangenomen dat hypocalciëmie nog steeds kan worden tegengegaan, zelfs als de Green Bolus™ net voor of na het afkalven wordt toegediend. Ten slotte werd opgemerkt dat de toediening van Green Bolus™ een positieve invloed kan hebben op de fosforspiegels.

Tabel 1: Impact van toediening van Green Bolus™ op de calciumconcentratie in het bloed van Holstein-Friesian runderen.

Calciumconcentratie in bloed (mmol / L)			
	Koe	T0 (bij het toedienen van een bolus)	T1 (24 uur na kalven)
Controle	1	2,33	2.13
	2	1,93	1,83
Groene Bolus™	3	1,87	2,47
	4	1,98	2.16
	5	1,96	2.16
	6	2,51	2.16
	7	2.10	2.21
	8	2,20	2,25
	9	2.24	2,33

Figuur 3: Impact van toediening Green bolus™ op (A) cholecalciferol; (B) calcium-, fosfor- en magnesiumgehaltenes.



Conclusie

Emma Nutrition heeft met succes een éénmalige doseervorm (Green bolus™) ontwikkeld ter voorkoming/behandeling van hypocalciëmie en melkziekte bij melkkoeien. De Green bolus™ is officieel erkend als diervoeder en kan professionele melkveebedrijven helpen in het nastreven van een hogere economisch rendement.