

Ketoosi (asetonemia, asetonitauti)

Märehtijän energia-aineenvaihdunta

Märehtijällä glukoosi hajoaa pötsissä ja pääosa siitä saadaankin tärkkelyksenä (polysakkaridi). Märehtijä on sopeutunut tähän ja kykenee tuottamaan glukoosinsa glukoneogeneenin kautta. Glukoneogeneesi tarkoittaa glukoosin valmistamista maksassa molekyyleistä, jotka eivät ole hiilihydraatteja, kuten aminohapoista, laktaatista ja glyserolista.

Lehmän tärkein glukoosin prekursori on propionaatti, jota se valmistaa pötsissä tärkkelyksestä, kuidusta ja proteiinista. Pötsissä muodostuvat pääasialliset haihtuvat rasvahapot (VFA) ovat asetaatti (70 %), propionaatti (20 %) ja butyraatti (10 %). Asetaatti ja butyraatti, jotka muutetaan suoraan β -hydroksivoihapoksi pötsin epiteelissä, ovat ketogeenisiä, propionaatti glukogeeninen. Suurin osa glukoosista muodostuu propionaatista maksan glukoneogeneesissä. Propionaatti menee sitraattisykliin (trikarboksyylihapposykli, Krebsin sykli). Laktaatti on tärkeä glukoneogeneenin prekursori, jota tulee suoraan rehusta tai sitä muodostuu propionaatista, glukoosista tai eräistä aminohapoista. Glyseroli on peräisin rasvakudoksesta ja se voidaan muuttaa glukoosiksi, päinvastoin kuin rasvahapot. Lehmä tuottaa glukoosista noin 9 % aminohapoista ja ne ovat lähinnä lihaksistosta tähän tarkoitukseen saatava hätävara. Maidonrasvasynteisiin käytetään paljon asetaattia, joka on maitorasvan tärkein prekursori. Butyraatti konvertoituneena β -hydroksivoihapoksi käytetään maidon rasvaan sekä asetoasetyl-CoA:ksi, josta valmistuu edelleen ketoaineita tai asetyl-CoA:na sitraattisykliin. Ketoaineet (asetetikkahappo, asetoni, ja β -hydroksivoihappo) ovat märehtijällä tärkeä energianlähde. Ne menevät asetaatin kautta sitraattisykliin, ja vastaavat laktaation aikana huomattavasta osuudesta (kymmeniä prosentteja) energiantuotannosta, mikä säästää glukoosia.

Energia-aineenvaihdunta on erilaisten hormonien säätelämä. Insuliini stimuloi glukolyysiä, inhiboi glukoneogeneesiä, lipolyysiä (estää vapaiden rasvahappojen vapautumisen rasvakudoksesta) ja ketogeneesiä, sekä lisää ketoaineiden käyttöä kudoksissa. Glukagoni stimuloi glukoneogeneesiä ja ketogeneesiä. Gukokortikoidit inhiboivat insuliinia, stimuloivat glukoneogeneesiä eli niillä on katabolinen vaikutus, lisäävät aminohappojen vapautumista lihaksesta ja niiden konvertointia glukoosiksi maksassa ja ehkä myös tehostavat muiden hormonien rasvaa mobilisoivia vaikutuksia. Katekolamiinit (adrenaliini) stimuloivat glukoneogeneesiä ja rasvahappomobilisaatiota. Kasvuhormoni (BST = bovine somatotrophin) stimuloi rasvahappojen vapautumista rasvakudoksesta ja propionaatin muuttumista glukoosiksi maksassa, ketogeneesiin sillä ei ole vaikutusta. BST on tärkein maidon tuotannon ohjaaja lehmällä. Poikimisen lähestyessä endokrinologiset muutokset lisäävät glukoneogeneesiä, ketogeneesiä ja rasvahappomobilisaatiota ja seerumin insuliini laskee, glukagoni nousee ja glukokortikoiditaso nousee.

Ketoosin etiologia

Ketoosi tarkoittaa kohonnutta ketoainepitoisuutta ruumiin nesteissä ja kudoksissa. Se on metabolinen häiriö, joka johtuu poikimisen jälkeisestä negatiivisesta energiataseesta, veren ja maksan glukoosin puutteesta ja rasvan mobilisaation lisäyksestä. Syntyy hypoglykemia ja vapaita rasvahappoja (FFA) kertyy verenkiertoon (rasvahapot, joissa on alle kuusi hiiltä, ovat vesiliukoisia). Ketoaineita muodostuu normaalisti maksassa, utareessa ja pötsin seinämässä; ketoosissa niitä ei muodostu pötsin seinämässä, mutta utareessa sitäkin enemmän. Kliininen

ketoosi syntyy, kun eläimellä on hypoglykemia ja ketonemia, ketouria, ketolaktia ja maksan pienentynyt glykogeenivarasto. Lehmällä on myös alhaisemmat insuliiniarvot (johtaa lipolyysiin tätäkin kautta), mikä taas aluksi lisää ruokahalua. Joskus insuliiniresistenssi saattaa olla mukana ketoosin synnyssä. Kudosten hajottamisen seurauksena syntyy metabolinen asidoosi (mekanismi ei selvä).

Ketoosi voi olla primaari (energiavaje) tai sekundaarinen (muun sairauden takia alentunut energiansaanti). Tietynasteinen ketonemia on alkulaktaation aikana fysiologista ja lypsylehmällä on tällöin aina negatiivinen energiatase, joka on maksimissaan toisella viikolla. Primaari ketoosi voi olla suhteellinen (tarve suurempi kuin rehunotto-kyky) tai absoluuttinen (hiilihydraattia ei ole käytössä riittävästi). Mikä tahansa tauti voi aiheuttaa sekundaarisen ketoosin. Onko ketoosi subkliininen vai kliininen, riippuu ketoaineiden tasosta ja oireiden näkymisestä ja pienikin häiriö kääntää taudin kliiniseksi.

Lypsylehmän maidontuotanto on huipussaan 4 viikkoa post partum, mutta syöminen (DMI = dry matter intake) vasta 7-8 viikkoa post partum. Päivittäinen glukoosin tarve nousee laktaation alussa ylläpitotarpeeseen nähden 100 %. Lehmä, joka tuottaa 40 kg/vrk maitoa, tarvitsee glukoosia 3 kg/vrk; tästä pääosasta tulee maitosokeria, mutta osa menee maidon triglyseridien glyseroliosaksi. Energiasta vain 10 % saadaan glukoosina, jotkut elimet tarvitsevat sitä (keskushermosto, verisolut, lihakset) ja loput tarjotaan maksalle haihtuvina rasvahappoina, mikrobiproteiinina ja vähän ohitusglukoosina ja -proteiinina. Vaikka rehustus on riittävä, lehmän on mobilisoitava kehon rasvaa ja proteiineja triglyserideinä ja aminohappoina energiaksi. Ketoosille altistaa säilörehun voimakas voi-happokäyminen (suora vaikutus ja maittavuuden lasku). Joskus mukana voi olla kobolttin puute, koska B12, kobolamiini, stimuloi propionaatin osallistumista sitraattisykliin.

Esiintyminen

Ketoosi on jalostuksen aikaansaama tuotantosairaus lypsylehmillä. Suomessa lypsylehmien eläinlääkärinhoidoista suuri osa on ollut ketooseja, jonka hoitoinsidenssi on ollut parikymmentä vuotta sitten noin 8 %, mutta nykyisin laskenut 1,6 %:n tasolle. Ketoosia kutsutaan kolmen viikon taudiksi ja sen yleisin esiintymisaika on noin 3 viikkoa post partum. Ketoosi alentaa tuotantoa ja voi pilata koko lypsykauden.

Ketoosin prevalenssi karjoissa vaihtelee. Ketoosi lisääntyy iän mukana ja on huipussaan 5.-6. laktaation vaiheilla. Hiehot ovat myös alttiita, koska tarvitsevat energiaa vielä kasvamiseen, ja hiehoilla subkliininen ketoosi voi näkyä alentuneena fertiilitettinä. Tässä pitää paikkansa sanonta: kerran sairas, usein sairas, sillä sairastuminen heijastelee digestion ja metabolian perinnöllistä kapasiteettia. Lihavat lehmät ovat alttiita (kuntoluokka >3-3,5), koska maksan kapasiteetti on niillä heikentynyt ja syöntikyky on laihoja huonompi. Ketoosilehmistä 30-40 % sairastaa jotain muuta (abomasumin sairaudet, metriitti, laminiitti) eli ketoosi on sekundaarinen.

Oireet

Ketoosin oireita ovat ruokahalun lasku (tietyssä järjestyksessä: ensin jauhot, sitten säilörehu ja viimeisenä heinä), laihtuminen, eläin on kuivannäköinen ja voi esiintyä picaa. Maidontuotanto laskee ja uloste on kuivaa ja kiiltävää. Eläin voi juoda paljon ja virtsa on väritöntä. Tyypillistä on myös depressio sekä asetoinen haju hengityksessä, virtsassa ja maidossa. Ketoosin

hermomuotoa (aivoketoosi) on noin 10 % tapauksista. Siihen liittyy erikoisia oireita: salivaatio, tetania, nuoleskelu, esineisiin painautuminen, sokeus ja ataksia. Joskus esiintyy aggressiota episodeina, jotka kestävät 1-2 tuntia ja uusivat 8-10 tunnin välein. Teorian mukaan aggressio johtuu isopropyylialkoholin (voi muodostua β -hydroksivoihaposta tai asetonista) vaikutuksesta aivoihin. Ketoosi heikentää fertiiliteettiä: lehmät, joilla asetonipitoisuus maidossa on koholla, siemennetään myöhemmin. Subkliininen ketoosi yhdistetään kystaan, anestrukseen ja subestrukseen.



Kuva 6. Lypsylehmän pitkälle kehittynyt primääri ketoosi.



Kuva 7. Tyypillinen ketoosilehmän uloste, ns. veriletut.

Diagnostiikka

Anamneesin ja oireiden perusteella päästään diagnoosiin. Ketoaineiden havaitsemiseen maidossa voidaan käyttää pikatestejä. Ketoaineiden pitoisuus on maidossa puolet veren pitoisuudesta ja virtsassa 4 (-20) kertaa korkeampi kuin veressä. Markkinoilla on ollut testejä, jotka perustuvat asetonin tai beta-hydroksivoihapon osoittamiseen. Virtsan testaamista (Multistix-liuskat) voi käyttää ketoosin poissulkemiseen, mutta muuten virtsatesti on liian herkkä. Ketoainetestit perustuu asetetikahapon ja asetonin reaktioon natriumnitroprussidin kanssa (ns. Rotheran reaktio), jolloin syntyy sinipunainen väri. Kliinisessä ketoosissa veren glukoosipitoisuus on alhainen (20-40 mg/dl, normaali 52 mg/dl). Normaalisti β -hydroksivoihapon suhde muihin ketoaineisiin on korkea, mutta ketoosissa suhdeluku on yksi. Asetoni on hyvä testiaine, koska se ei metaboloitu elimistössä, tosin se on haihtuva aine. Yksittäisten lehmien maidosta on määritetty asetonin meijerin palveluna. Asetonitauti on piilevä, jos asetonin on 2,5-5 (-10) mg/100 ml maitoa ja terveellä lehmällä on asetonin määrittäminen maidossa <2,5 mg. Suositus näytteiden ottamiselle on 2, 4 ja 6 viikkoa poikimisesta.

Differentiaalidiagnooseina ketoosille ovat juoksumahan sairaudet, traumaattinen retikuloperitoniitti, primaari indigestio, kystiitti ja pyelonefriitti. Hermomuodossa lisäksi listerioosi, rabies, hypomagnesemia (laidunhalvaus), akuutti lyijymyrkytys sekä BSE.

Hoito

Kliinisen tutkimuksen avulla määritetään, onko tauti primaari vai sekundaari. Hoidon tavoitteet ovat 1) palauttaa glukoosivaranto 2) lisätä oksaloasetatin tuottoa, jolloin rasvasta mobiilisoituvat vapaat rasvahapot oksidoituvat kunnolla ja ketoaineiden tuotto vähenee ja 3) rehun glukogeenisten prekursorien lisäys (propionaatti). Ketoosin perushoito on glukokortikoidi injektiona, esim. deksametasoni 10-15 mg. Valmisteilla on pitkä varoaika, joka on yleensä maidolle 3-6 vrk ja lihalle 35-40 vrk. Syömättömälle lehmälle sekä aivoketoosissa annetaan glukoosia (dekstroosia) i.v. (40 % liuosta 400 ml). Glukoosi-infuusion verensokeria nostava teho on hyvin lyhytaikainen (2 tuntia), koska se aiheuttaa diureesin ja tulee virtsassa pois. Israelissa tehdyssä kokeessa todettiin, että ketoositapaukset uusivat harvemmin, kun deksametasoni tai flumetasoni yhdistettiin glukoosi-infuusion; tulos voi selittyä sillä, että lehmät ovat

siellä erittäin korkeatuottoisia. Glukoosi ei ole antiketogeeninen eli ketoaineiden tasot eivät alene. Fruktoosia on joskus käytetty pidentämään vaikutusta, mutta se saattaa aiheuttaa sivuvaikutuksia (hengitysfrekvenssi nousee, vapina, ym.). Kortisoni lisää kaikkia sitraattisyklin aineksia, nostaa veren glukoosia 6-9 vrk ajaksi ja alentaa maidon tuotantoa 1-7 vrk ajan. Kortisonin liika-annostusta on vältettävä, koska se alentaa ruokahalua ja voi pahentaa rasvamaksaa. Deksametasoni yksin tai yhdistettynä prednisoloniin on samanveroinen ja saa aikaan veren sokerin nousun hitaasti 2 vrk aikana useiksi päiviksi. Kortikosteroidit ovat katabolisia ja ne lisäävät rasva- ja proteiinikataboliaa eli aminohapot lihaksista ovat tässä ilmeisesti tärkeitä energianlähteitä.

Jatkohoitona on aina propyleeniglykoli per os noin 150 g kahdesti päivässä. Joihinkin propyleeniglykoli-valmisteisiin on lisätty kobolttia. Propyleeniglykolin antoa on jatkettava, kunnes lehmä syö kunnolla. Liika propylenglykoli on haitallista, koska se voi aiheuttaa ripulia ja alentaa pötsiflooran aktiiviteettia, eikä ole maittavaa. Propylenglykolin puoliintumisaika pötsissä on 1 tuntia eikä se hajoa, vaan imeytyy. Se metaboloituu laktaatin kautta sitraattisyklissä ja maksa syntetisoi siitä glukoosia. Muita mahdollisia suun kautta annettavia valmisteita ovat natriumpropionaatti ja -laktaatti, jotka käyvät vaihtoehtoisista glukoosilähteistä.

Joissakin maissa käytetään insuliinia glukoosin lisänä. Se alentaa rasvahappomobilisaatiota ja lisää kudosten glukoosinottoa lisäämällä maksan glykolyysiä. Insuliinipitoisuus on ketoosilehmällä alhainen, koska veren sokeri on alhainen. Insuliinin on eräässä tutkimuksessa todettu hidastavan abomasumin tyhjenemistä, joten sillä voi olla epäedullinen vaikutus. Anaboliset steroidit eivät käy tuotantoeläimille. Maksan rasvan mobilisaatiota lisäävät koliini ja L-metioniini, jota on suositeltu, mutta vaikutusta ei ole todistettu. Aineet saattavat olla haitallisia, jos eläimellä on maksavaurio. Kobolttin (ja B12-vitamiinin) puute on yhdistetty ketoosiin. Koboltti on tärkeä propionaatin metaboliassa, kun propionaatti käytetään sitraattisyklissä ja sama koskee nikotinamidia (niasiinia).

Suun kautta ei sokeria kannata antaa, sillä se käy pötsissä 100 %:sesti vapaiksi rasvahapoiksi, eikä märehittäjä voi hyödyntää sitä. B-monivitamiinin antaminen tukihoidona on turhaa, koska lehmällä ei ole pötsihäiriötä. Vanha konsti on käyttänyt lypsyrajoitusta, mutta silloin pitää muistaa mastiitin riski eli solulehmille tämä hoitomuoto ei käy. Hoidon tulee tehoa viimeistään kahdessa päivässä, eli lehmä alkaa syödä ja tuotos palautuu, tosin ei ehkä potentiaaliselle tasolle saakka. Hoidottakin 50 % ketoosilehmistä parantuu itsestään noin viikossa. Lehmät, jotka joudutaan hoitamaan toisen kerran, on tutkittava tarkoin, ettei niillä vain ole juoksumahan dislokaatiota.

Ehkäisy

Korkeatuottoisen lehmän ruokintaan on kiinnitettävä huomiota. Esimerkiksi 12 000 kg/v tuotoksella lehmä tarvitsee noin 22 kg kuiva-ainetta/pv. Poikimisen jälkeen lehmän syöntikyky lisääntyy hitaammin kuin tuotos. Rehussa on oltava riittävästi ja monipuolisesti energiaa, riittävästi kuitua (myös sulavaa esim. leike tai vehnänlese) ja proteiinia, josta osa on pötsissä hajoavaa (säilörehu) ja osa hajoamatonta (soija- tai rypsirouhe).

Ruokintataulukon soveltaminen tehdään mieluummin tuotosta hieman ylemmäksi kuin alemmaksi. Tunnutus (challenge feeding) aloitetaan noin 2 viikkoa ennen poikimista. Siirtyminen lypsykauden ruokintaan tehdään pehmeästi. Ihanne olisi noin 0,5 kiloa kahdesti päivässä ennen poikimista ja poikiessa väkirehun määrä olisi noin 1 % elopainosta, tosin nykysuositukset ja -rehut sallivat jo selvästi korkeampiakin tasoja. Lihavuuden välttäminen (poikiessa kuntoluokka 3-3,5) on tärkeää, mutta korkeatuottoinen saa olla lihavampi, koska pystyy mobilisoimaan paremmin rasvaa. Säilörehussa ei saa olla paljon voihappoa. Eläimiä

tarkkaillaan huolellisesti ja jos tarvetta ilmenee, hoitoon ryhdytään aikaisessa vaiheessa. Jos tilalla on paljon ketoosia, koko karjan ruokinta on tarkistettava. Vanhan säännön mukaan märehitijällä väkirehuprosentti ei saisi olla yli 60 % kuiva-aineesta, eikä kerta-annos yli 3,5 kg. Väkirehua on jaettava useita kertoja päivässä ja fysiologiselta kannalta terveellistä olisi antaa heiniä ensin (minimi 2 kg heinää/olkea päivässä). Puskurit ovat joskus tarpeellisia pötsin toiminnan parantamiseksi. Alemmalla tuotoksella määritetyt rehuarvot voivat olla matalia hyvin korkeatuottoiselle lehmälle, jolla rehu viipyy suolistossa vähemmän aikaa.

Kirjallisuutta

Vanhamäki, T., Pyörälä, S. & Kaartinen, L. Glukokortikoidien käyttö naudalla – kirjallisuuskatsaus. Suom. Eläinlääkäril. 106, 2000, s. 85-89.

Andrews, Tony. Ketosis and fatty liver in cattle. In Practice, October 1998, s. 509-513.

Smith, B.P. (toim.). Large animal internal medicine. 3. painos. Mosby Inc., Missouri, 2002. 1735 s.