

**Mechanisms of xylitol toxicosis in dogs**

Literature review

Á. Remport<sup>1</sup>G. Mátis<sup>2</sup>O. Juhász<sup>3</sup>Á. Kerek<sup>3</sup>Zs. Neogrády<sup>2</sup>**A xilitmérgezés kialakulásának mechanizmusa kutyában  
Irodalmi összefoglaló****Remport Ágnes<sup>1</sup>, Mátis Gábor<sup>2</sup>, Juhász Orsolya<sup>3</sup>, Kerek Ádám<sup>3</sup>,  
Neogrády Zsuzsanna<sup>2</sup>**

1. Magánállatorvos,  
Vetalitas Állatorvosi Rendelő  
H-9600 Sárvár, Selyemgyár utca 1.

\*e-mail: remport.agi@gmail.com

2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Élettani és Biokémiai  
Tanszék, Biokémiai Osztály  
H-1078 Budapest, István utca 2.

3. Állatorvostudományi Egyetem,  
egyetemi hallgató

**ÖSSZEFOGLALÁS**

A szerzők irodalmi összefoglalójukban bemutatják, hogy a napjainkban elterjedten használt édesítőszer, a xilit kutyákban kifejtett jelentős, akár életet veszélyeztető mérgező hatása számos, még nem teljesen tisztázott folyamat következménye. A kutyában különösen gyorsan és hatékonyan felszívódó xilit a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben glükóz-6-foszfáttá alakulva fokozott inzulinválasztást vált ki, amelynek révén súlyos hipoglikémiát okoz, valamint – elsősorban immunkomplexek képződése révén és energiahiányt előidézve – jelentős májkárosodást eredményez. A szerzők rámutatnak arra is, hogy a hatásmechanizmusok pontosabb megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek.

**SUMMARY**

In the present literature review, the mechanisms of xylitol toxicosis in dogs are summarized and discussed by the authors. Xylitol, which is now widely used as a sweetener in human nutrition, causes a severe, commonly life-threatening toxicosis in dogs, being an emerging issue in small animal veterinary practice. In dogs, xylitol is being absorbed especially fastly and almost completely from the small intestines by active transport mechanisms, getting metabolized in the liver and pancreatic  $\beta$  cells, mostly via the pentose phosphate pathway. At first, the toxicity of xylitol is related to its strong stimulatory action on pancreatic insulin release, causing severe hypoglycaemia. As xylitol is rapidly converted to glucose 6-phosphate, a fuel molecule for the biological oxidation, it may stimulate insulin synthesis and exocytosis in  $\beta$  cells by enhancing the intracellular calcium concentration via the increased ATP/ADP ratio. However, the exact details of the xylitol-induced intense insulin response in dogs are not fully elucidated yet. Further, xylitol can provoke necrosis and damage of liver cells, which might be in connection with the insulin-triggered hepatocellular energy deficiency, the formation of immune complexes and xylitol-associated increased oxidative stress. Concerning the toxicity of xylitol, there are enormous differences among species, which is supposed to be related to xylitol's species-dependently different kinetic and metabolic properties. The authors would like emphasise out that further investigations are needed to study the mechanisms of xylitol toxicosis more deeply, which may provide useful information for the veterinary clinical praxis, as well by possibly improving the clinical management of xylitol toxicosis in dogs.

**KISÁLLAT**

A xilit, más néven nyírfacukor a cukoralkoholok közé tartozó édesítőszer, amelyet EMIL FISCHER német kémikus azonosított elsőként 1891-ben. FISCHER a D-xilóz hidrogénezésével állította elő a xilitet, amelyet aztán csak a második világháború idején kezdtek el a kereskedelmi forgalom számára gyártani Finnországban, mert a szacharóz nem volt akkoriban elérhető (8). A háború utáni szünetet követően az 1970-es évek közepén nőtt meg iránta a piaci igény, napjainkban pedig folyamatosan egyre nagyobb teret nyer a xilit használata, amelyet az élelmiszeriparban elsősorban kukoricaszárból állítanak elő (11). A xilit előnyös tulajdonságai révén számos termékben megtalálható, leggyakrabban rágógumikban, süteményekben, italokban, rágótabletta formájú vitaminkészítményekben és fogászati termékekben (11). A kereskedelmi forgalomban kapható xilit ugyan mesterségesen előállított, azonban kis koncentrációban bizonyos gyümölcsökben, zöldségekben, gombákban is előfordul (25). Édesítőszerként egyre népszerűbb a használata, ugyanis a szacharózhhoz képest kevesebb, mint kétharmadnyi kalóriát tartalmaz, emiatt a csökkentett szénhidrátbevitelen alapuló (ún. low carb) diéták követői egyre gyakrabban választják ételeik édesítésére (11). A xilit antiketogenetikus hatású, és a sejtekbe jutáshoz nem igényel inzulint, ezért cukorbetegek számára is megfelelő energiaforrás lehet szájon át, de akár intravénásan is (25). Emberben a xilit csak kismértékű inzulinválaszt indukál és kicsi a glikémiás indexe (28). Emellett antibakteriális és antibiofilm-hatással is rendelkezik, ezért fogszuvasodás megelőzésére szolgáló termékek és endodontális kezelésekben használt irrigáló anyagok aktív összetevője (1). *In vitro* kísérleti eredmények alapján képes továbbá meggátolni bizonyos baktériumok megtapadását a nasopharyngealis sejteken, emiatt alkalmas lehet gyermekek heveny középfül-gyulladásának megelőzésére (4).

**Emberben lassan, kutyában viszont nagyon gyorsan felszívódik**

A xilit fogyasztása emberben az irodalmi adatok alapján nem jár jelentős egészségkárosító hatással. Emberben az elfogyasztott xilit lassan, 3–4 óra alatt szívódik fel (3), emiatt nagy mennyiségben (> 130 g/nap) fogyasztva ozmotikus hasmenést okozhat (3, 7). Ezzel szemben kutyában nagyon gyors a felszívódás: a plazmakoncentráció az elfogyasztás után 30 perccel eléri csúcspontját (23). A véráramba került xilit kutyában súlyos hipoglikémiát, hipokalémiát és májkárosodást okozhat, ami állatorvosi jelentőségét alapvetően meghatározza. Ezen hatások eredményeképp levertség, gyengeség, ataxia, hányás, görcsök, véralvadási zavarok léphetnek fel, előrehaladott esetben kóma és halál következhetnek be (12). A xilitmérgezéses betegek kórházi kezelést és intenzív ellátást igényelnek, amely során azonnal megkezdett májvédő terápia, glükóz- és esetleg káliumpótlás, véralvadási zavarok fellépése esetén pedig plazma- vagy vérátömlesztés is szükséges.

A xilitfogyasztás népszerűségének növekedésével számítanunk kell a mindennapi kisállatpraxisban a mérgezéses kutyaesetek megjelenésére. Jelen irodalmi összefoglalóban – áttekintve a téma gazdag XX. századi szakirodalmát és a legújabb tudományos eredményeket egyaránt – a xilitmérgezés kialakulásának eddig ismert molekuláris mechanizmusait kívánjuk összegezni, amelyek megismerése reményeink szerint a klinikus állatorvosok számára is hasznos információkkal szolgálhat.

## A XILIT FORGALMA ÉS ANYAGCSERÉJE A SZERVEZETBEN

A szájon át felvett xilit szervezeten belüli kinetikája jelentős állatfaji eltéréseket mutat. Emberben az elfogyasztott mennyiségnek csupán 25–50%-a (35), egyes források szerint 49–95%-a (11) szívódik fel, a fennmaradó hányad a vastagbélbe jutva fermentálódik, így prebiotikumnak tekinthető, és nagyobb mennyiségben ozmotikus hasmenést válthat ki (3, 7, 10). Ennek hátterében az áll, hogy a xilit emberben, valamint patkányban és lóban passzívan, egyszerű diffúzióval jut a bélhámsejtekbe, majd a portális keringésbe, ami elnyújtott és viszonylag kis hatásfokú felszívódást

**A xilit (nyírfacukor) a cukoralkoholok közé tartozó édesítőszer**

**A szacharózhhoz képest kevesebb, mint kétharmadnyi kalóriát tartalmaz**

**Emberben csak kismértékű inzulinválaszt indukál és kicsi a glikémiás indexe**

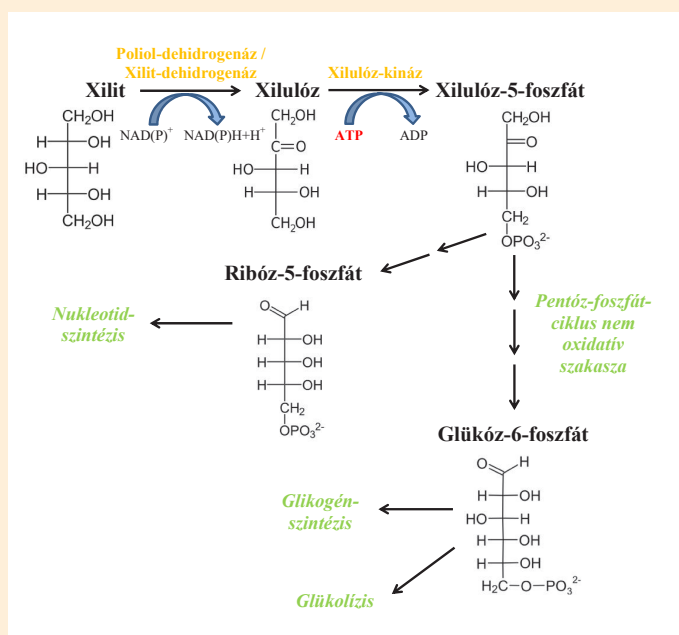
**Kutyában 30 perccel a felvételt követően már kialakul a maximális plazmakoncentráció**

tesz lehetővé (11). Ezzel szemben kutyában nagyon gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik, feltehetően aktív transzportmechanizmusok segítségével, így 30 perccel a felvételt követően alakul ki a maximális plazmakoncentráció (22).

A felszívódott xilit a májba jutva nagyrészt metabolizálódik, de emellett a vese, a zsírszövet, a vörösvérsejtek és a hasnyálmirigy endokrin sejtjei is hasznosítják (15). Állatfajtól függetlenül igaz, hogy – a glükózzal ellentétben – a felszívódott xilit legnagyobb hányadát a máj kapcsolja be az anyagcseréjébe és bontja le, ennek intenzitását a vér glükóz- és inzulinkoncentrációja nem befolyásolja (9, 29, 37). A máj és az extrahepatikus szövetek jellemzően egyaránt passzív diffúzióval veszik fel a xilitet, az tehát inzulinfüggetlen módon, gyorsan bejuthat a sejtekbe (15). Ebből fakadóan a xilit megoszlási térfogata emberben és a legtöbb állatfajban egyaránt jelentős, és nagysága nem függ a vér inzulinkoncentrációjától (5, 15).

A xilit az intermedier anyagcserébe lépve először xilulózzá oxidálódik. Ez a reakció nem specifikus,  $\text{NAD}^+$ -függő poliol-dehidrogenázok vagy egy specifikus,  $\text{NADP}^+$ -függő xilit-dehidrogenáz segítségével játszódik le; a takarmánnyal felvett xilit nagyrészt a könnyen indukálható citoplazmatikus poliol-dehidrogenáz révén metabolizálódik (15, 16). A xilit oxidációja során keletkező redukált koenzimek a vörösvérsejtekben hidrogéndonorként részt vehetnek a methemoglobin-reduktáz vagy a glutation-reduktáz enzimek működésében (15).

A xilulóz foszforilációt követően, a xilulóz-kináz hatására xilulóz-5-foszfát formájában beléphet a pentózfoszfát-ciklus nem oxidatív szakaszába, és ott glükóz-6-foszfáttá alakulhat. A keletkezett glükóz-6-foszfát a májban és a vesében bekapcsolódhat a glikogén-szintézisbe, valamint részt vehet az aerob és anaerob glükolitikus energiatermelő folyamatokban is (11, 13). A xilulóz-5-foszfátból továbbá ribóz-5-foszfát is keletkezhet, amely foszforibozil-pirfoszfáttá alakulva a nukleotid-szintézisbe kapcsolódhat be (15). A xilit anyagcseréjének legfontosabb lépéseit az **1. ábra** foglalja össze.



### 1. ÁBRA. A xilit anyagcseréjének legfontosabb lépései

A xilit a  $\text{NAD}^+$ -függő poliol-dehidrogenázok vagy a  $\text{NADP}^+$ -függő xilit-dehidrogenáz hatására xilulózzá oxidálódik, amely a xilulóz-kináz segítségével xilulóz-5-foszfáttá alakul. A xilulóz-5-foszfátból a pentózfoszfát-ciklus nem oxidatív szakaszába lépve glükóz-6-foszfát keletkezhet, amely a glükolízisbe vagy a glikogén-szintézisbe kapcsolódhat be. Emellett a xilulóz-5-foszfát két izomerizációs lépésen keresztül ribóz-5-foszfáttá alakulhat, amely nagyrészt a nukleotidok szintézisében használandó fel. Saját ábra.

A felhasznált szerkezeti képletek forrása: [www.wikiwand.com](http://www.wikiwand.com)

### FIGURE 1. Steps of xylitol metabolism

Xylitol is oxidized to xylulose by the  $\text{NAD}^+$ -dependent polyol dehydrogenases or by the  $\text{NADP}^+$ -dependent xylitol dehydrogenase. Thereafter, xylulose is getting phosphorylated by the xylulose kinase to xylulose 5-phosphate. When entering the non-oxidative part of the pentose phosphate pathway, xylulose 5-phosphate is converted to glucose 6-phosphate, being used up as the start molecule of glycolysis or glycogen synthesis. Further, xylulose 5-phosphate can be turned to ribose 5-phosphate in two isomerization steps, mostly entering the synthesis of nucleotides. Own figure.

Source of the chemical structures: [www.wikiwand.com](http://www.wikiwand.com)

A xilit szájon át történő adagolást követően a vizeletből csak viszonylag kis mennyiségben mutatható ki (18). Patkányban a szájon át 0,25 g/ttkg dózisban adott xilit mintegy 3–8%-a jelent meg a vizeletben, míg 6–10%-a a bélsárral ürült a szervezetből, a fennmaradó hányad kapcsolódott be a különböző szövetek anyagcseréjébe (24). Kutyaiban intravénás xilitbeadást (0,7–4 g/ttkg dózisban) követően az alkalmazott dózistól függően a bejuttatott xilit 16–27%-a jelent meg a vizeletben (2).

### A XILIT KIVÁLTOTTA HIPOGLIKÉMIA KIALAKULÁSÁNAK FOLYAMATA

**Kutyák xilitmérgezése során, röviddel a xilit felvételét követően jelentős inzulinszint-emelkedés figyelhető meg, ami akár életveszélyes mértékű hipoglikémia kialakulásához is vezethet**

Kutyák xilitmérgezése során, röviddel a xilit felvételét követően jelentős inzulinszint-emelkedés figyelhető meg a vérben, ami akár életveszélyes mértékű hipoglikémia kialakulásához is vezethet (11). Patkányból izolált sejteken végzett *in vitro* kísérletek eredményei alapján leírták, hogy – míg a glükóz számára a  $\beta$ -sejtek membránja teljes mértékben átjárható – a xilit kisebb mértékben, de ugyancsak bejut a  $\beta$ -sejtekbe, ahol a már ismertetett útvonalakon keresztül metabolizálódik, és fokozott inzulinszekréciót vált ki (27). A plazma inzulinszintjének xilit indukálta emelkedése patkányban hasonló mértékű a glükóz által kiváltott inzulinszint-emelkedéséhez. Kutyaiban azonban a xilit megközelítőleg hatszor nagyobb mértékben emeli meg a vér inzulinkoncentrációját az azonos dózisban adagolt glükózhoz képest (22).

A xilit  $\beta$ -sejtek inzulintermelésére és -leadására gyakorolt hatásainak mechanizmusa még nem teljes mértékben tisztázott. Korábban specifikus receptorok jelenlétét feltételezték a  $\beta$ -sejtek felületén (2), amelyekhez kapcsolódva vált ki a xilit fokozott inzulinszekréciót (21). Ezzel szemben ma már inkább a xilitből a  $\beta$ -sejtekben kialakuló metabolitok szerepét tartják meghatározónak. Valószínűsíthető, hogy a pentózfoszfát-ciklusban glükóz-6-foszfáttá alakulva – a glükóz inzulinotróp hatásához (32) hasonló módon – serkenti az inzulin szintézist és sejtekből történő leadását. A glükóz-6-foszfát az aerob glükolízisbe kapcsolódva energiaforrásként növeli a sejtben az ATP/ADP arányt, ami kiváltja a káliumion-csatornák záródását, így depolarizációhoz és a feszültségfüggő kalciumion-csatornák megnyílásával a sejtben belüli kalciumkoncentráció emelkedéséhez vezet. Ez serkenti a már kész, granulumokban tárolt inzulin leadását, valamint fokozza az inzulin szintézist is. Emellett a glükóz bontásából származó piruvátból a mitokondriumban képződő köztitermékek is hozzájárulhatnak szignálmolekulaként az inzulin exocitózisához (32). A glükóz hatásával összevetve lényeges különbség, hogy a glükóz a  $\beta$ -sejtekben a viszonylag kis aktivitású glükokináz segítségével alakul glükóz-6-foszfáttá, amely sebességhatározó lépésnek tekinthető az inzulinválasz kiváltása során. Ezzel szemben a xilit metabolizmusa a nagy aktivitású enzimek révén rövid idő alatt nagy mennyiségű glükóz-6-foszfát képződésével járhat, ami kutyaiban a gyors xilitfelszívódás miatt különösen jelentős inzulinválaszt válthat ki.

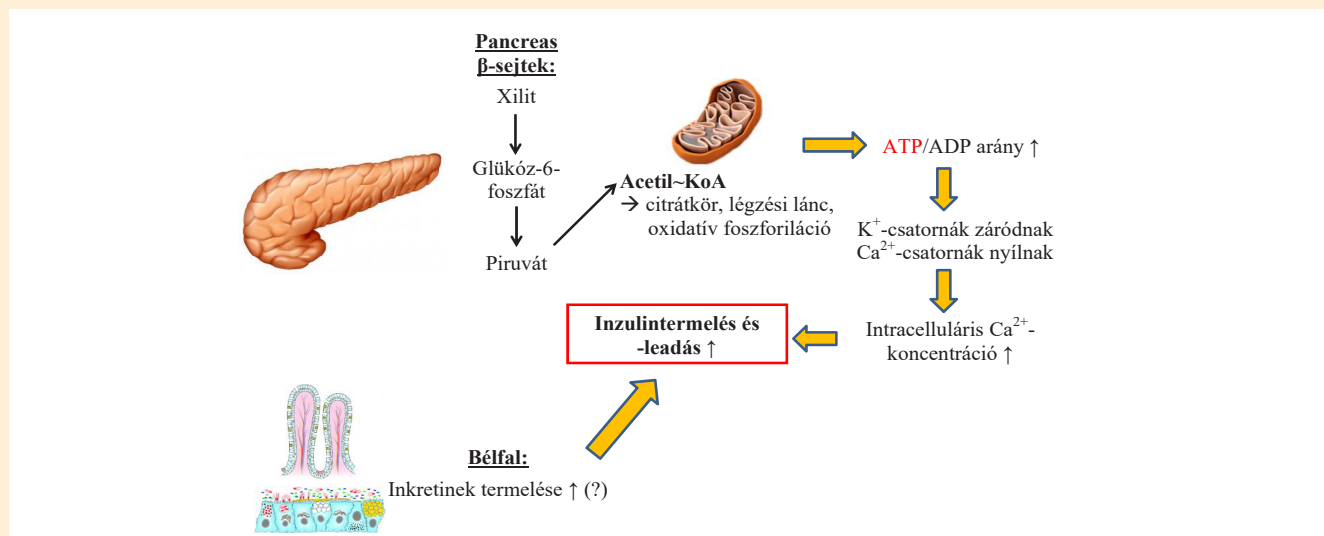
Feltételezhető továbbá, hogy a xilitre érzékeny állatokban található egy, a bélfalban termelődő, az inkretin hormonok közé tartozó GIP-hez (glucose-dependent inhibitory peptide) hasonló inzulinotróp peptid, amely már a xilit felszívódását megelőzően hozzájárulhat a plazma inzulinszintjének növekedéséhez. Emberben ugyanakkor a szájon át felvett xilit nem befolyásolta a vékonybél GIP-termelését és a hasnyálmirigy inzulinválasztását (31), növelte azonban a GLP-1 (glucagon-like peptide 1) és a kolecisztokinin elválasztását, valamint lassította a gyomorürülést (39).

További lényeges endokrin változás kutyaiban xilitmérgezése esetén, hogy a hipoglikémia kompenzálására a diabetogén hormonok termelése fokozódik, így megnőhet a vér glukagon-, adrenalin- és glükokortikoid-szintje, ezek azonban a

**A hipoglikémia kompenzálására a diabetogén hormonok termelése fokozódik**

különösen nagy inzulincsúcs miatt csak lassan képesek a vércukorszint normalizálására.

A xilit  $\beta$ -sejtek inzulintermelésére gyakorolt hatásának feltételezett folyamatát a 2. ábra mutatja be.



**2. ÁBRA.** A xilit  $\beta$ -sejtek inzulintermelésére gyakorolt hatásainak feltételezett mechanizmusai

A xilit a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben a pentózfoszfát-cikluson keresztül glükóz-6-foszfáttá alakul, amely bekapcsolódik a glükolízisbe, majd az így keletkező piruvát a mitokondriumba lépve acetil-KoA-vá oxidálódik. Az acetil-KoA a citrátkörbe lépve hozzájárul – a légzési lánc és az oxidatív foszforiláció révén – az ATP/ADP arány növekedéséhez, aminek hatására a káliumcsatornák záródnak, a feszültségfüggő kalciumcsatornák nyílnak, így az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedik. Ez serkenti az inzulin szintézisét és leadását, amit szignálmolekulaként a mitokondriumban képződő intermedierek is elősegítenek. Feltételezhető továbbá, hogy egyes inkretin hormonok bélbeli termelődésének fokozódása is hozzájárul a  $\beta$ -sejtek inzulintermelésének fokozódásához.

Saját ábra. A felhasznált illusztrációk forrásai: pancreaspictures.org, ngsslifescience.com

**FIGURE 2.** Suspected mechanisms of xylitol's stimulatory action on insulin release of pancreatic  $\beta$  cells

Xylitol is getting turned to glucose 6-phosphate in pancreatic  $\beta$  cells via the pentose phosphate pathway, subsequently entering the glycolysis. Pyruvate, the end product of glycolysis, mostly enters the mitochondria and is being oxidized to acetyl-CoA, serving as start molecule for the citric acid cycle. This xylitol-driven stimulation of the citric acid cycle – together with the enhanced action of the respiratory chain and that of the oxidative phosphorylation – increases the ATP/ADP ratio, resulting in closed potassium and thus opened voltage-dependent calcium channels, enhancing the intracellular calcium concentration. This stimulates the synthesis and exocytosis of insulin from  $\beta$  cells, also triggered by intermediary products gained from pyruvate in the mitochondria. It can be also suspected that xylitol-evoked release of intestinal incretin hormones may also contribute to the stimulated pancreatic insulin secretion.

Own figure. Source of illustrations: pancreaspictures.org, ngsslifescience.com

## A XILIT ÁLTAL OKOZOTT MÁJKÁROSODÁS KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSA

**A xilit néhány órával a felvételét követően súlyos májkárosodást okoz kutyában, amit májsejtpusztulás és zsírfelhalmozódás jellemez**

A xilit néhány órával a felvételét követően jellemzően súlyos májkárosodást okoz kutyában. A májban a multifokális májsejtpusztulás miatt kiterjedt elhalásos góccal alakulnak ki (3. ábra), a kórszövetteni képet a májsejtek kiterjedt elhalása és zsírfelhalmozódás miatti vakuolizációja jellemzi (4. ábra). A xilit hepatotoxicitása számos különböző folyamattal állhat összefüggésben, de a hatásmechanizmus nem minden részletében tisztázott. Kutya eredetű májsejttenyészeteken végzett vizsgálatok alapján a májsejtek xilittel történő *in vitro* kezelése semmilyen közvetlen károsító hatást nem fejtett ki a májsejtekre (40), tehát közvetlen toxicitásról nem beszélhetünk.

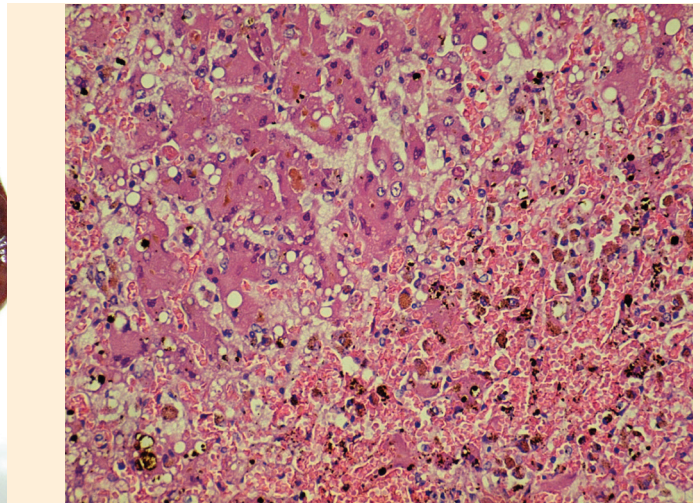


**3. ÁBRA.** Xilit okozta toxikus májfelfajulás kutyában

Dr. JAKAB CSABA felvétele

**FIGURE 3.** Xylitol induced toxic hepatopathy in a dog

Photo: Dr. CSABA JAKAB



**4. ÁBRA.** Multifokális citoplazmatikus májsejt-vakuolizáció, ill. kiterjedt májparenchyma-elhalás és -vérzés

H.-E., 400x

Dr. JAKAB CSABA felvétele

**FIGURE 4.** Multifocal cytoplasmatic liver cell vacuolization, liver parenchyma necrosis and haemorrhage

Photo: Dr. CSABA JAKAB

**A máj energiahányos állapotba kerül, a májsejtekben lassul a fehérjeszintézis és romlik a sejtmembrán integritása, ami a sejtek elhalását eredményezheti**

**A fokozódó oxidatív stressz is szerepet játszik a májsejtek károsodásában**

**A xilit kutyában – albuminhoz kapcsolódva – fokozott immunválaszt vált ki, és az ellene termelt antitestek szintén jelentős májsejtkárosító hatással rendelkeznek**

A xilit kiváltotta májkárosodás során kialakuló májsejtelhalás hátterében feltételezhetően összetett metabolikus okok és immunmediált folyamatok állnak. A hiperinzulinémia következtében a glükóz nagy része az inzulinérzékeny extrahepatikus szövetekbe, elsősorban az inzulinfüggő GLUT-4 transzporterrel rendelkező izom- és zsírszövetbe jut, az inzulin antilipolitikus hatása révén pedig kevesebb szabad zsírsav szabadul fel a zsírraktárakból. Emiatt a máj energiahányos állapotba kerül, ATP hiányában a májsejtekben lassul a fehérjeszintézis és romlik a sejtmembrán integritása, ami a sejtek elhalását eredményezheti (12, 30, 36, 38). A membránkárosodás miatt emelkedik a vér alanin-aminotranszferáz (ALT), aszpartát-aminotranszferáz (AST), alkalikus foszfatáz (ALP), laktát-dehidrogenáz (LDH) és  $\gamma$ -glutamil-transzferáz (GGT) aktivitása. Az energiahány mellett feltételezhető, hogy a fokozódó oxidatív stressz is szerepet játszik a májsejtek károsodásában (30). A xilitmérgezés esetén fokozódó prooxidáns-termelés feltételezhető magyarázata, hogy a xilit intenzív májbeli anyagcseréje a NAD<sup>+</sup>-függő enzimek működése révén viszonylag nagy mennyiségű NADH+H<sup>+</sup> keletkezésével jár, ami fokozza a reaktív oxigénvegyületek (reactive oxygen species, ROS) képződését a légzési lánchoz kapcsolódóan (6). A heveny májelégtelenséggel szövődve a csökkent fehérjeszintézis következtében véralvadási zavarok is kialakulhatnak, valamint a membránintegritás romlása miatt hipokalémia és hipofoszfatémia jöhet létre.

Újabb eredmények szerint a xilit kutyában – albuminhoz kapcsolódva – fokozott immunválaszt vált ki, és az ellene termelt antitestek szintén jelentős májsejtkárosító hatással rendelkeznek (17). Immunhisztokémiai módszerekkel kimutatták, hogy xilitmérgezés esetén a máj artériáiban és a v. portae falában anti-xilit antitestek találhatóak. Négy különböző májbeli fehérjét azonosítottak, amelyek toxikus immunkomplexeket képezhetnek az anti-xilit ellenanyagokkal. Ez alapján tehát valószínűsíthető, hogy a xilitre érzékeny állatokban ez az immunmediált folyamat nagy mértékben hozzájárul a xilit hepatotoxicitásához (17).

## A XILIT HATÁSÁNAK ÉS TOXICITÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA KÜLÖNFÉLE ÁLLATFAJOKBAN

**A xilit a különböző állatfajokban jelentősen eltérő hatásokat vált ki**

**Kutyában, nyúlban, páviánban, szarvasmarhában és kecskében jelentősen, emberben, patkányban, rhesus majmokban és lóban kevésbé vagy egyáltalán nem fokozza az inzulinszokrációt**

**Macskában a szájon át adott xilit rövid távon még nagy adagban sem okozott vércukorszint-csökkenést vagy májkárosodást**

**Kutyában már 0,1 g/ttkg xilit felvétele is súlyos hipoglikémiához vezet**

**A xilit ketózisban szenvedő szarvasmarhában folyamatos, lassú, hosszan tartó inzulin-szint-növekedést okoz**

**Japánban eredményesen használják a tejelő tehének ketózisának kezelésére**

A xilit a különböző állatfajokban jelentősen eltérő hatásokat vált ki. A legnagyobb különbségek a szájon át felvett xilit inzulinintermelésre és vércukorszintre gyakorolt hatásaiban vannak. Kutyában, nyúlban, páviánban, szarvasmarhában és kecskében a plazma inzulinkoncentráció jelentős emelkedése figyelhető meg már kis mennyiségű xilit fogyasztását követően is. Ezzel szemben emberben, patkányban, rhesus majmokban és lóban kevésbé vagy egyáltalán nem fokozza az inzulinszokrációt, és nincs hatással a vércukorszintre (22). Az eltérések hátterében részben a xilit – már említett – eltérő felszívódási mechanizmusa állhat: a xilitre nem érzékeny fajokban a felszívódás lassabb és gyengébb hatásfokú a passzív diffúzió miatt (11), míg kutyában nagyon gyors és szinte teljes mértékű (22).

Az eltérő felszívódás mellett azonban biztos, hogy további okok – így például a xilit metabolizmusának intenzitása – is szerepet játszanak az állatfaji különbségek kialakulásában, mert emberben és patkányban az iv. adott glükóz (0,2 g/ttkg adagban) jelentősen nagyobb inzulinszokrációt és következményesen kisebb vércukorszintet eredményezett, mint az azonos dózisban adagolt xilit (22). Szarvasmarhában, kecskében és nyúlban a vér inzulinszintjének növekedése mindkét esetben (0,2 g/ttkg glükóz és xilit) hasonlóan bizonyult, kutyában viszont a xilit jóval nagyobb inzulinszint-emelkedést váltott ki, mint az azonos dózisban beadott glükóz, lóban pedig ugyanilyen mennyiségben beadott xilit elhanyagolható hatással volt az inzulinválasztásra (22). Újabb kísérleti eredmények szerint macskában a szájon át adott xilit rövid távon még nagy adagban (1 g/ttkg) sem okozott vércukorszint-csökkenést vagy májkárosodást (33). Kutyában viszont már kifejezetten kevés, 0,1 g/ttkg xilit felvétele is súlyos hipoglikémiához vezet, 0,5 g/ttkg elfogyasztása pedig jelentős májkárosodást okoz, bár a mérgezés súlyossága és az elfogyasztott xilit mennyisége között nem fedezhető fel egyértelmű összefüggés (22). Érdekes, hogy a madárfajok közül fokföldi mézevőben (*Promerops cafer*) is kimutatták a kutyához hasonló mértékű vércukorszint-csökkenést és elhullást xilit felvételét követően (14).

### A XILIT KEDVEZŐ HATÁSAI, GYAKORLATI FELHASZNÁLÁSA

A xilit hatásait nem csak az állatfaj, hanem az állatok anyagcseréje és egészségi állapota is befolyásolhatja. Az iv. beadott xilit egészséges szarvasmarhában rövid idő alatt jelentős – a glükózhoz hasonló mértékű – inzulinszokrációt váltott ki, a ketózisban szenvedő állatokban viszont folyamatos, lassabb, hosszabban tartó inzulinszint-növekedést figyeltek meg (34). A hasnyálmirigy mindkét esetben hasonló mennyiségű inzulint adott le a keringésbe, a jelentős különbség az elválasztás kinetikájában mutatkozott. Az elnyújtott inzulin-fel szabadulás előnyös hatása, hogy tartósan csökkentheti a hormonszenzitív lipáz aktivitását, ezáltal a lipidmobilizációt és a vér szabadzsírsavszintjét, csökkentve a ketogenezis intenzitását és enyhítve a ketózist. A feltárt anti-ketogenetikus hatás révén a xilitet Japánban eredményesen használják a tejelő tehének ketózisának kezelésére (34).

Ehhez hasonlóan az elmúlt években vált ismertté a xilit antidiabetikus hatása rágcsálókön végzett modellkísérletekben. Leírták, hogy a xilit hatékonyan csökkenti az inzulin-rezisztenciát (20), és alkalmasnak bizonyult a II. típusú cukorbetegség kezelésére patkányban (19). Patkány eredetű sejtenyészeten kimutatták, hogy a xilit – a glükózhoz hasonlóan – transzkripció faktorokon keresztül hatva fokozza az inzulinintermelő  $\beta$ -sejtek fejlődését, differenciálót

**Antibakteriális és biofilmellenes hatásának köszönhetően a plakk-képződés csökkenésével segítheti a fogszuvasodás megelőzését emberben**

dását. A xilit továbbá antibakteriális és antibiofilm-hatásának köszönhetően a plakk-képződés csökkentésével segítheti a fogszuvasodás megelőzését emberben, például xilittartalmú rágógumi használata és xilittel édesített élelmiszerek rendszeres fogyasztása esetén (26). Emellett a humán fogászati klinikumban jól használható endodontális kezelések során átöblítőszerként a gyökércsatorna fertőtlenítésére és tisztítására, hatékonyan csökkentve a bakteriális biofilm mennyiségét (1).

A rendelkezésre álló irodalmi adatokat összefoglalva megállapítható, hogy a xilit kutyákban kifejtett toxikus hatása számos, még nem teljesen tisztázott folyamat eredménye. A kutyákban rendkívül gyorsan és hatékonyan felszívódó xilit intenzíven metabolizálódik a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben és a májban, fokozott inzulinelválasztást és következményes súlyos hipoglikémiát, valamint májkárosodást okozva. A xilit kiváltotta fokozott inzulintermelés hátterében feltételezhetően a xilitből keletkező glükóz-6-foszfát inzulintermelést és -leadást serkentő hatása áll, de a bélben termelődő inkretin hormonok inzulinotróp aktivitásának közvetítő szerepe sem zárható ki. A xilit hepatotoxicitása elsősorban a hiperinzulinémia miatt – az inzulin antilipolitikus hatása következtében – bekövetkező energiaháánnyal, valamint a fokozódó oxidatív stresszel és a xilit kiváltotta immunkomplex-képződéssel állhat összefüggésben. A hatásmechanizmusok részleteinek tisztázása, ill. az egyes állatfajok közötti jelentős különbségek pontos magyarázata azonban további vizsgálatokat igényel, amelyek vélhetően a kutyák xilitmérgezésének mind sikeresebb klinikai kezeléséhez is hozzájárulhatnak.

## IRODALOM

- ALVES, F. R. F. – NEVES, M. A. S. et al.: Antibiofilm and antibacterial activities of farnesol and xylitol as potential endodontic irrigants. *Braz. Dent. J.*, 2013. 24. 224–229.
- ASANO, T. – GREENBERG, B. Z. et al.: Xylitol, a partial homologue of  $\alpha$ -D-glucopyranose: potent stimulator of insulin release in dogs. *Endocrinology*, 1977. 100. 339–345.
- ASANO, T. – LEVITT, M. D. – GOETZ, F. C.: Xylitol absorption in healthy men. *Diabetes*, 1973. 22. 279–281.
- AZARPAZHOOH, A. – LIMEBACK, H. et al.: Xylitol for preventing acute otitis media in children up to 12 years of age. *Cochrane Db. Syst. Rev.*, 2016. 8. CD007095.
- BAESSLER, K. H. – PRELLWITZ, W.: Insulin und Verteilungsraum von Xylit bei eviszerierten Ratten. *Klin. Wochenschr.*, 1964. 42. 94–100.
- BAILEY, S. M. – CUNNINGHAM, C. C.: Acute and chronic ethanol increases reactive oxygen species generation and decreases viability in fresh, isolated rat hepatocytes. *Hepatology*, 1998. 28. 1318–1326.
- BRIN, M. – MILLER, O. N.: The safety of oral xylitol. In: Sipple, H. L. – McNutt, K. W. (editors): *Sugars in nutrition*. 1974. 591–606.
- CRONIN, J. R.: Xylitol: a sweet for healthy teeth and more. *Alternative Complementary Ther.*, 2003. 9. 139–141.
- DE KALBERMATTEN, N. – RAVUSSIN, E. et al.: Comparison of glucose, fructose, sorbitol, and xylitol utilization in humans during insulin suppression. *Metabolism*, 1980. 29. 62–67.
- DEHMEL, K. H. – FÖRSTER, H. – MEHNERT, H.: Absorption of xylitol. In: HORECKER, B. L. – LANG, K. – TAKAGI, Y. (editors): *International Symposium on Metabolism, Physiology, and Clinical Use of Pentoses and Pentitols*. 1969. 177–181.
- DUNAYER, E. K.: New findings on the effects of xylitol ingestion in dogs. *Vet. Med.*, 2006. 12. 791–796.
- DUNAYER, E. K. – GWALTNEY-BRANT, S. M.: Acute hepatic failure and coagulopathy associated with xylitol ingestion in eight dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006. 229. 1113–1117.
- FROESCH, E. R. – JAKOB, A.: The metabolism of xylitol. In: Sipple, H. L. – McNutt, K. W. (editors): *Sugars in nutrition*. 1974. 241–258.
- GARDNER, B.: Xylitol could kill sugarbirds – and pets. *Independent Online*, 2015.
- GEORGIEFF, M. – MOLDAWER, L. L. et al.: Xylitol, an energy source for intravenous nutrition after trauma. *JPEN – Parenter. Enter.*, 1984. 9. 199 – 209.
- HOLLMANN, S.: Trennung, Reinigung und Eigenschaften der mitochondrialen Xylit-Dehydrogenase zu der Meerschweinchenleber. *Z. Physiol. Chem.*, 1959. 317. 193–198.
- IMAI, A. – NISHITA, T.: Binding affinity of anti-xylitol antibodies to canine hepatic vessels. *Vet. Immunopathol.*, 2012. 149. 108–111.
- International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. Summary of toxicological data of certain food additives: WHO food additives series no. 12: Xylitol. Geneva, 1977.
- ISLAM, M. S. – INDRAJIT, M.: Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats. *Ann. Nutr. Metab.*, 2012. 61. 57–64.
- KISHORE, P. – KEHLENBRINK, S. et al.: Xylitol prevents NEFA-induced insulin resistance in rats. *Diabetologia*, 2012. 55. 1808–1812.



21. KUZUYA, T. – KANAZAWA, Y.: Studies on the mechanism of xylitol-induced insulin secretion in dogs. *Diabetologia*, 1969. 5. 248–257.
22. KUZUYA, T. – KANAZAWA, Y. et al.: Species difference in plasma insulin responses to intravenous xylitol in man and several mammals. *Endocrinol. Japon.*, 1971. 18. 309–320.
23. KUZUYA, T. – KANAZAWA, Y. – KOSAKA, K.: Stimulation of insulin secretion by xylitol in dogs. *Endocrinology*, 1969. 84. 200–207.
24. LANG, K.: Biochemie der Ernährung. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1979. 28.
25. LANG, K.: Utilization of xylitol in animals and man. In: HORECKER, B. L. – LANG, K. – TAKAGI, Y. (editors): International Symposium on Metabolism, Physiology, and Clinical Use of Pentoses and Pentitols. 1969. 151–157.
26. LY, K. A. – MILGROM, P. – ROTHEN, M.: Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatr. Dent.*, 2006. 28. 154–163.
27. MONTAGUE, W. – TAYLOR, K. W.: Islet-cell metabolism during insulin release. *Biochem. J.*, 1969. 115. 257–262.
28. NATAH, S. S. – HUSSEIN, K. R. et al.: Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997. 65. 947–950.
29. PELLATON, M. – ACHESON, K. et al.: The comparative oxidation of glucose, fructose, sorbitol and xylitol in normal man. *JPEN – Par-enter. Enter.*, 1978. 2. 627–633.
30. PISCITELLI, C. M. – DUNAYER, E. K. – AUMANN, M.: Xylitol toxicity in dogs. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 2010. 32. E1–4.
31. SALMINEN, S. – SALMINEN, E. – MARKS, V.: The effects of xylitol on the secretion of insulin and gastric inhibitory polypeptide in man and rats. *Diabetologia*, 1982. 22. 480.
32. SCHUIT, F. C. – HUYPENS, P. et al.: Glucose sensing in pancreatic  $\beta$ -cells. Model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes*, 2001. 50. 1–11.
33. SZABÓ D.: Szájon át beadott xilit hatásának vizsgálata macskán. TDK dolgozat. Állatorvostudományi Egyetem, Budapest, 2016. (Témavezető: JERZSELE Á.)
34. TOYODA, Y. – SAKO, T. et al.: A bolus infusion of xylitol solution in the treatment of cow ketosis does not cause a surge in insulin secretion. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008. 70. 1091–1093.
35. UNGÁR TAMÁS LÁSZLÓNÉ POLYÁK ÉVA: Édesítőszer hatásának vizsgálata *in vivo* biológiai rendszerekben. PhD értekezés. Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2012. 27–29.
36. VINCENT, M. F. – VAN DEN BERGHE, G. – HERS, H. G.: D-xylulose-induced depletion of ATP and Pi in the isolated rat hepatocytes. *FASEB J.*, 1989. 3. 1855–1861.
37. WANG, M. C. – MENG, H. C.: Xylitol metabolism in extrahepatic tissues. *Z. Ernährungswiss.*, 1971. 11. 8–16.
38. WOODS, H. F. – KREBS, H. A.: Xylitol metabolism in the isolated rat perfused liver. *Biochem. J.*, 1973. 134. 437–443.
39. WÖLNERHANSEN, B. K. – CAJACOB, L. et al.: Gut hormone secretion, gastric emptying and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am. J. Physiol.–Endoc. M.*, 2016. 310. E1053–E1061.
40. ZHANG, L. W. – KOCI, J. et al.: Safety assessment of potential food ingredients in canine hepatocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 2015. 78. 105–115.

Közlésre érkező: 2017. máj. 23.