

Inverkan av β -agonister (ractopamine) på grisars tillväxt och köttansättning



Sofia Lindkvist

Examensarbete, 15 hp

Agronomprogrammet – Husdjur, examensarbete för kandidatexamen

Institutionen för husdjursgenetik, **499**

Uppsala 2016

Inverkan av β -agonister (ractopamine) på grisars tillväxt och köttansättning

The impact of β -agonists (ractopamine) on growth performance and carcass composition of finishing pigs

Sofia Lindkvist

Handledare:	Nils Lundeheim, SLU, Institutionen för husdjursgenetik
Examinator:	Jan Erik Lindberg, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård
Omfattning:	15 hp
Kurstitel:	Kandidatarbete i husdjursvetenskap
Kurskod:	EX0553
Program:	Agronomprogrammet - Husdjur
Nivå:	Grund, G2E
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2016
Serienamn, delnr:	Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik,
Omslagsbild:	Frida Henriksson
Nyckelord:	Ractopamine, tillväxt, köttansättning, köttkvalitet, beteendepåverkan, TTIP
Key words:	Ractopamine, growth performance, carcass composition, meat quality, behavior, TTIP

Abstract

Both authorities and consumer demands require a high standard for today's food production. A product has to be of good quality, have an affordable price and be nutritious. A solution for pig production in the US is a feed additive that provides the opportunity to market heavier pigs with a high percentage of muscle and a low proportion of adipose tissue. The feed additive is marketed under the name Paylean[®] with the active substance called Ractopamine Hydrochloride (RAC), with similar characteristics as of β -adrenergic agonists. β -adrenergic agonists are banned as feed additive for animals within the EU and a hundred other countries around the world. This report will summarize whether the addition of RAC in the diet has effects on fattening pig's physiological effects, affecting their meat quality and if it does lead to unwanted side effects. In the chemical group in which RAC is included, there are several known substances; for example epinephrine and amphetamine. There is very little research of possible health risks that RAC residues could have on humans. Some research has explained that pigs that are feed RAC receive a behavioral change as a side effect. The pigs are more active and alert and in some cases more aggressive towards other individuals. An increased heart rate and elevated levels of the hormones norepinephrine and epinephrine have also been revealed. Several scientists highlight the positive effects of RAC on daily growth, increased feed efficiency and a better carcass grading. The EU and the US have been negotiating for a trade agreement since 2013. A trade agreement between the EU and the US could lead to that EU will import pork that is produced under conditions that are not approved within the EU.

Sammanfattning

Kraven från konsumenter och myndigheter är i dagens samhälle höga för produktion av livsmedel. Produkten ska vara av god kvalitet, prisvärd och näringsriktig. I USA har man tagit fram ett fodertillskott som ger möjlighet att producera mer snabbvuxna grisar med hög andel muskler och låg andel fett. Fodertillskottet säljs under namnet Paylean[®] där den aktiva substansen är Ractopamine hydroklorid (RAC) som har egenskaper liknande β -adrenerga agonister. β -adrenerga agonister är förbjudna som fodermedel till djur inom EU och ett hundratal fler länder världen över. Rapporten kommer undersöka om ett tillskott av RAC i fodret har någon effekt på slaktsvins fysiologiska effekter och köttkvalitet samt om det kan ge några biverkningar. Inom den kemiska grupp där RAC ingår finns flera kända substanser exempelvis adrenalin och amfetamin och det saknas forskning på eventuella hälsorisker som restsubstanser av RAC kan ha på människor. Det har upptäckts förändringar i beteende hos grisar som fått tillskott av RAC i fodret. Grisarna är framförallt mer aktiva och oroliga samt i vissa fall aggressiva mot andra grisar. En ökad hjärtfrekvens och förhöjda värden av hormonerna noradrenalin och adrenalin har också påträffats. Flera forskare framhäver de positiva effekterna av ett tillskott av RAC på daglig tillväxt, ökat foderutnyttjande samt en bättre klassificering av slaktkroppen. Sedan 2013 har det pågått förhandlingar mellan EU och USA för bildandet av ett frihandelsavtal som skulle underlätta handeln mellan de två världsekonomierna. Det kan innebära att EU i framtiden importerar griskött som är producerat under förhållanden som inte är godkända inom EU.

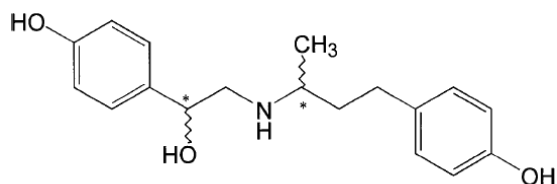
Introduktion

Konsumenternas medvetenhet om hur deras matvanor påverkar hälsan har ökat under de senaste åren och därmed även kravet på framställning av magrare kött (Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2009). Under den sista perioden av slaktsvinens tillväxt avtar foderutnyttjandet vilket innebär att en stor andel av det konsumerade fodret går till underhåll och fettansättning. Vid försäljning av slaktsvin är det tunga svin med hög andel muskler och låg andel fettansättning som ger bäst ekonomisk ersättning (Crome *et al.*, 1996). Det innebär att den extra ansättningen fett ökar foderkostnaden för producenten och ger också en minskad intäkt vid försäljning. Sedan mitten av 1980-talet har det gjorts försök, huvudsakligen i USA, på ett fodertillskott till slaktsvin som ska minska fettansättningen och samtidigt öka foderutnyttjandet under den sista perioden av tillväxt. Den kemiska gruppen β -hydroxy-fenyl-etyl-amin har visats ge en ökad köttansättning samt minskad fettansättning hos slaktsvinskroppar (Crome *et al.*, 1996). Av β -hydroxy-fenyl-etyl-amin har Ractopamine hydroklorid (RAC) visats ha störst effekt på gris (Anderson *et al.*, 1987) genom att förändra fördelningen av det dagliga energiintaget från kosten mellan kött- och fettvävnad (Watkins *et al.*, 1990). Omfördelningen som leder till ökad köttansättning minskar foderkostnaderna per kg tillväxt samt ökar försäljningspriset på slaktsvinen (Crome *et al.*, 1996) och det kan leda till ekonomiska fördelar för slaktsvinsproduktionen (Stites *et al.*, 1991). RAC marknadsförs främst under namnet Paylean[®] och är godkänt som fodertillskott till slaktsvin i USA, Kanada, Japan och ett tjugotal andra länder. Det är förbjudet att använda i bland annat EU, Kina, Ryssland och ett hundratal fler länder (Liu *et al.*, 2014).

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka om ett tillskott av β -agonister (ractopamine) i fodret har någon effekt på slaktsvins fysiologiska effekter och köttkvalitet samt om det kan leda till några biverkningar. Kan djurskyddsbestämmelserna i EU påverkas av att detta tillskott ges till slaktsvin i USA?

Kemisk sammansättning och struktur

Den kemiska substansen RAC ingår i gruppen β -hydroxy-fenyl-etyl-amin med egenskaper av β -adrenerga agonister (β AA) (Almeida *et al.*, 2015). RAC består av två kirala kolföreningar, se figur 1, och fyra möjliga stereoisomerer (Smith, 1998). En kiral förening innebär att isomererna har en viktig symmetriegenskap där spegelbilderna skiljer sig åt (Smith, 1998; Ricke *et al.*, 1999). Vid de båda kirala kolföreningarna kan två strukturer antas, S- och R-form, vilket leder till en mix av fyra möjliga isomerer, RR, RS, SR, SS (Mills, 2002). För att isomeren ska vara direktverkande och biologiskt aktiv måste den vara vänstervriden vid båda kolföreningarna, se figur 1 (Ricke *et al.*, 1999; Mills, 2002), för enligt Ruffolo (1991) är de högervridna stereoisomererna antingen inaktiva eller mindre kraftfulla.



Figur 1. Den kemiska strukturen av Ractopamine Hydroklorid. De båda kirala kolföreningarna är markerade med en asterisk där de olika strukturerna S- och R-form kan antas (Ricke *et al.*, 1999).

Liknande strukturer

Inom gruppen β -hydroxy-fenyl-etyl-amin finns flera kända substanser som är både naturligt förekommande i kroppen och i medicinska preparat. De kemiska skillnaderna mellan substanserna är av stor vikt farmakokinetiskt (Smith, 1998), vilket innebär hur substansen omsätts i kroppen. Dopamin, noradrenalin och adrenalin är exempel på β -hydroxy-fenyl-etyl-amin i centrala och perifera nervsystem hos däggdjur (Mersmann, 1998). Gruppen omfattar även ett par centralstimulerande och hallucinogena narkotiska preparat exempelvis amfetamin, metamfetamin och ecstasy. Den kemiska strukturella likheten mellan RAC och amfetamin kan vara en anledning till att ökade dopaminnivåer i hjärnan har observerats hos grisar som fått tillskott av RAC (Liu *et al.*, 2014). Liu *et al.* (2014) menar att både RAC och amfetamin kan vara agonister till human trace amine-associated receptor 1 (hTAAR1) vilket kan utgöra en hälsorisk för människor om spår av RAC finns i livsmedel. Resultaten av eventuella hälsoeffekter på människor är fortfarande osäkra eftersom det endast finns ett fåtal studier utförda på människor (Liu *et al.*, 2014).

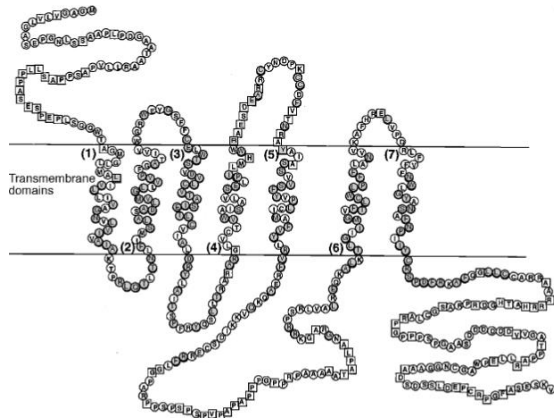
Fysiologiska funktioner

β -hydroxy-fenyl-etyl-amin med egenskaper av β AA binder till β -adrenerga receptorer (β AR) i cellmembranen. β AR är cellytereceptorer som finns på en stor andel celltyper i kroppen och kan reglera flera olika fysiologiska och metaboliska funktioner. Dessa är exempelvis hjärtats frekvens och kontraktionskraft, blodtryck samt glykogen och lipidnedbrytning (Mersmann, 2001). Vid samspel mellan β AR och det stimulerande G-proteinet (G_s) aktiveras enzymet adenylatcyklas (AC) vilken i sin tur omvandlas till cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). cAMP är en intracellulär sekundär budbärare åt β AR hos signalsubstansen noradrenalin och hormonet adrenalin (Mersmann, 2001).

Funktionen hos β -adrenerga receptorer

β ARs endogena agonister, vilket betyder kroppsegna komponenter som binder och aktiverar receptorn, inkluderar bland annat noradrenalin och adrenalin. Noradrenalin är en signalsubstans i det sympatiska nervsystemet, ett blodburet hormon samt ett förstadium till adrenalin. Adrenalin är ett stresshormon som produceras i binjuremärgen som svar på stimulering från det sympatiska nervsystemet (Moody *et al.*, 2000). β AR inkluderas i det membranbundna G_s -protein som har en speciell karaktäristisk transmembrandomänstruktur, se figur 2 (Moody *et al.*, 2000; Mills, 2002). Hittills har forskning utförts på tre receptortyper av β AR (β_1 AR, β_2 AR, β_3 AR) som tagits fram genom kloning av flera olika arter (Mills,

2002). Dessa subtyper är homologa till 30-50 % och likheten är störst i de sju transmembrandomänsegment där den ligandbindande slingan bildas (Moody *et al.*, 2000), se figur 2. Olikheter mellan receptortyperna ger större möjlighet att kontrollera metaboliska processer och ökar möjligheten att definiera metaboliska mål genom olika typer av fodertillskott (Mills, 2002).



Figur 2. Den primära strukturen av β_1 AR. Inom transmembrandomänen syns de sju (1-7) ligandbindande slingorna (Moody *et al.*, 2000).

Enligt Mills (2002) visar studier att ligandens affinitet för en β AR skiljer sig mellan arter. Detta påverkar ligandens förmåga att signalera genom G_s -proteiner och influeras av aminosyrasekvensen. β_1 AR är den dominerande undergruppen hos både gris och människa. Undergrupperna av β AR kan påvisa olika selektivitet för ligandbindning, exempelvis för noradrenalin lyder rangordningen β_1 AR > β_2 AR > β_3 AR och för adrenalin är rangordningen densamma men affiniteten för β_2 AR är större (Mills, 2002).

Isomerernas inverkan på fysiologiska funktioner hos RAC

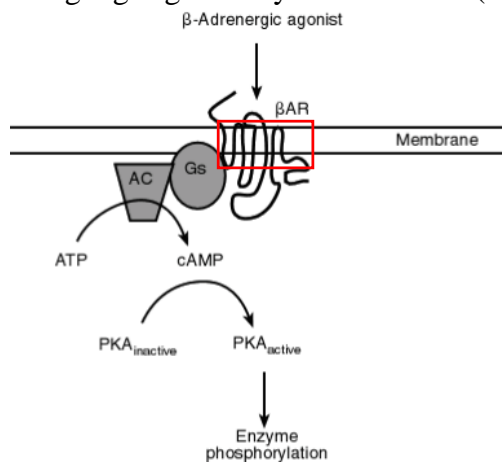
RAC har fyra möjliga isomerer och de benämns RR, RS, SR, och SS, där RR är den isomer som har visats ha lipolytisk effekt (Mills, 2002). Det innebär att RR med störst sannolikhet kan binda in till β AR (Smith, 1998; Ricke *et al.*, 1999; Mills, 2002). Rangordningen för RAC isomerers affinitet är RR > RS > SR > SS. RR har lika stor affinitet för β_1 AR som β_2 AR medan RS, SR, och SS enbart har högre affinitet för β_2 AR. För RR-isomeren är troligtvis signaleringen mellan β_1 AR och β_2 AR lika stor men effekten av signaleringen är konstaterad större genom β_2 AR för grisar (Liu *et al.*, 2014). Mills (2002) påpekar att det är enkelt att förevisa bindning och signalering av β AA via β AR, dock är det svårare att bevisa exklusiviteten till den här specifika receptorklassen. Det kan finnas möjlighet att binda till andra receptorklasser (Mills, 2002).

Metabolism av RAC

Fettvävnadsmetabolism

En direkt aktivering av β AR i fettvävnad ger en ökning av cAMP som i sin tur aktiverar proteinkinase A (PKA), se figur 3. Detta sätter igång fosforylering av det hormonkänsliga lipas med efterföljande hydrolys av triglycerider. Det betyder att fettsyrorerna är frigjorda och kan

transporteras bort från fettvävnaden för att kunna användas som energi av andra vävnader (Mersmann, 2001; Mills, 2002). Enligt Mersmann (2001) blir fettsyrsyntesen och esterifikationen av fettsyror till triglycerol inhiberade av β AA. Triglycerol är den primära energilagringmolekylen i fettceller (Mersmann, 2001).



Figur 3. Mekanismen för signaltransduktion från β AR. β -Adrenerga agonister aktiverar β AR som samspelar med G_s -proteiner. Markeringen visar transmembrandomänen från figur 2 där de olika receptortyperna finns. G_s -proteiner stimulerar och aktiverar i sin tur enzymet adenylylcyklas (AC) som omvandlas till den sekundära budbäraren cAMP. Ökade nivåer av cAMP aktiverar proteinkinasa A (PKA_{aktiv}) som då fosforylerar det hormonkänsliga lipas med efterföljande hydrolys av triglycerider (Moody *et al.*, 2000).

Forskning visar på variationer i slaktkroppsfett hos svin som fått tillskott av RAC i fodret vilket kan härledas till att RAC isomerer har en begränsad möjlighet att aktivera β AR (Mills, 2002). Mersmann (2001) antyder att vid tillskott av RAC i fodret sker det en ökning av katabola lipidmetabolismerna samtidigt som det sker en minskning av de anabola lipidmetabolismerna i fettcellerna. Det kan leda till en minskad andel förstoring av fettceller och då även en minskad inlagring av fett. Mills (2002) anser att denna minskning av fettmängd kan visa sig genom en ökad proteinmängd istället för en direkt effekt på fettvävnaden. Mersmann (2001) och Mills (2002) anger flera forskare som överens om att däggdjur som tillförts RAC i fodret har en lägre fettmassa på slaktkroppen än djur utan tillskott av RAC. Det indikeras av tjockleken på ryggefettet och en minskad fettmängd på styckesdetaljer (Mersmann, 2001; Mills, 2002).

Metabolism i muskler

Det finns flera olika teorier för den ökade tillväxten hos djur med ett tillskott av RAC i fodret. Mersmann (1998) och Mills (2002) påpekar att blodflödet till skelettmusklerna ökar tillfälligt vilket skulle kunna påverka tillväxten, eftersom det sker en förändring av hormonkoncentrationerna i blodet som kan leda till ett ökat utbud av näringsämnen. Den önskade primära effekten av β AR-ligander är att orsaka förstoring hos muskelfibrerna utan att få en ökning av DNA. Detta ger indikation på att proteinsyntesen och proteinnedbrytningen påverkas (Mersmann, 1998; Mills, 2002).

Det har även visats att β AR kan påverka förändringar i proteinsyntes och proteinnedbrytning genom en direkt koppling mellan cAMP och transkriptionell reglering av generna för myosin i kardiomyocyter, hjärtats muskelceller (Mills, 2002). Mills (2002) påpekar bristen på forskning för att bevisa om det är den ensamma genen för myosin som verkar hastighetsbegränsande för tillväxten samt om detta skulle vara tillräckligt för att modifiera den komplicerade proteinmetabolismen. β AR har även visats aktivera alternativa signaleringskaskader (MAP-kinas) tillsammans med insulin (Mills, 2002), vilket även påvisats av Dennis *et al.* (1999) som beskriver att insulin främjar proteinsyntesen och hämmar proteinnedbrytningen. Forskning har framhåvt att β AA ökar proteinmassan i skelettmuskler vilket vanligtvis även ger en minskning av fettvävnad. Resultaten kan skilja sig mellan olika individer vilket kan bero på genetiska anlag, kön eller dosering av RAC (Mersmann, 2001).

Utfodringsrekommendationer i USA

RAC är godkänt i USA som ett fodertillskott till slaktsvin som väger minst 68 kg och ges under deras sista viktökning på 20 – 40 kg fram till slakt. Det innebär i praktiken ett tillskott av RAC under grisens sista 28 dagar fram till slakt (Puls *et al.*, 2015). Enligt FDA (1999) avbryts alltid utfodring med tillskottet minst 12 timmar innan slakt och därmed finns ingen risk att RAC återfinns i livsmedel. Efter godkännandet 1999 var den rekommenderade dosen 5 – 20 mg RAC per kg foder (FDA, 1999), detta reviderades 2006 till 4,5 – 9,0 mg RAC per kg foder med förklaringen att en dos utanför det nya intervallet inte ökar effekten av tillskottet (FDA, 2006). Det visades även i studien av Crome *et al.* (1996) där ingen skillnad i daglig tillväxt kunde upptäckas mellan de djur som fått 10 mg eller 20 mg RAC tillskott i fodret.

Skillnader mellan slaktvikter

I studien utförd av Crome *et al.* (1996) jämfördes tillväxthastigheten vid tillskott av tre olika doser av RAC. Det gjordes även en jämförelse på slaktkroppens sammansättning och köttkvaliteten mellan olika start- och slaktvikter. Vid starten av försöket hade grisarna en medelvikt på 68 kg. Halva gruppen av grisarna gavs tre olika doserna av RAC, 0 mg, 10 mg eller 20 mg RAC per kg foder och alla inom gruppen slaktades när en medelvikt på 107 kg uppnåts. Den andra halvan av grisarna fick sitt första tillskott av RAC när de nått en medelvikt på 85 kg. Även dessa delades in i grupper med tre olika doser av RAC, 0 mg, 10 mg eller 20 mg RAC per kg foder. Den senare gruppen av djur slaktades när de nått en medelvikt på 125 kg. Alla djur i studien som fått ett tillskott av RAC (10 mg eller 20 mg) hade en ökad daglig tillväxt jämfört med kontrollgruppen vilket visades vid en individuell vägning. Inom gruppen med startvikten på 85 kg ökade även det dagliga foderintaget hos djuren som fått ett tillskott av RAC (10 mg eller 20 mg). Efter slakt utfördes jämförelser på slaktkroppens sammansättning och köttkvaliteten där inga skillnader kunde upptäckas mellan de olika slaktvikterna oavsett dosering av RAC (0 mg, 10 mg eller 20 mg). Författarnas slutsats var att slaktsvin kan produceras upp till 20 kg tyngre än normalt utan några negativa effekter på tillväxt, slaktkroppens sammansättning samt köttkvaliteten med hjälp av ett tillskott av RAC i fodret. De belyste även att ingen signifikant skillnad kunde upptäckas mellan ett tillskott av 10 mg eller 20 mg RAC i fodret (Crome *et al.*, 1996).

Mills *et al.* (1990) gjorde en studie med två förutbestämda slaktvikter på 100 kg respektive 127 kg och med startvikter på 59 kg respektive 87 kg. Inom varje slaktviktsgrupp delades grisarna upp i två grupper där den ena gruppen fick 20 mg RAC per kg foder och den andra gruppen inte fick något tillskott av RAC. I gruppen med den högre start- och slaktvikten var tillväxthastigheten signifikant högre hos de djur som fått tillskott av RAC. Gruppen med den lägre start- och slaktvikten hade också en ökad daglig tillväxt men resultatet var inte signifikant gentemot kontrollgruppen och effekten var mindre påtaglig. I analyser efter slakt kunde studien visa att ett tillskott av RAC ökade kapaciteten för lipolys i fettvävnad hos bägge slaktviktsgrupperna (Mills *et al.*, 1990).

Köttkvaliteten

Flertalet studier visar att RAC ger positiva effekter på daglig tillväxt och foderutnyttjande samt en bättre klassificering av slaktkroppen (Watkins *et al.*, 1990; Gu *et al.*, 1991; Stites *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2005; Carr *et al.*, 2009; Puls *et al.*, 2015). Den största skillnaden upptäcktes hos ryggmuskeln (*Musculus longissimus dorsi*) som ökade kvadratisk jämfört med en kontrollgrupps ryggmuskel (Watkins *et al.*, 1990; Stites *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2005; Carr *et al.*, 2009; Puls *et al.*, 2015) vilket enligt Carr *et al.* (2005) kan bero på hypertrofi, en förstoring av muskelfibrerna. Ett par försök visar även en minskning av fettets tjocklek vid det 10:e revbenet (Watkins *et al.*, 1990; Gu *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2009) medan Carr *et al.* (2005) inte kunde se någon skillnad i fettansättningen inom det området.

Flera författare är överens om att grisar som fått ett tillskott av RAC inte skiljer sig från kontrollgruppens grisar efter slakt vad gäller köttets färg, marmorering, fasthet eller kvalitet (Stites *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2005; Carr *et al.*, 2009). I försöket av Carr *et al.* (2009) visades att slaktsvin kan produceras till 136 kg utan signifikanta skillnader på köttets marmorering och kvalitet. Enligt Rincker *et al.* (2007) finns farhågor om att RAC kan påverka marmoreringen i köttet och därmed även smakkvaliteten. De visar motsatsen i sin studie där slutsatsen är att mängden intramuskulärt fett inte är korrelerat med köttets smakkvalitet. Rincker *et al.* (2007) hävdar dock att marmoreringen kan hänga ihop med andra faktorer som fiberkvalitet och ras snarare än fettsammansättning.

Färgskillnader

Carr *et al.* (2005) undersökte eventuella färgskillnader i köttet och kunde upptäcka en antydning till färgskillnader i en av de bakre lårmusklerna (*Musculus semimembranosus*) hos grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret. Författarna antyder att skillnaderna kan bero på ett skift mellan proportionerna av muskelfibrer från intermediära fibrer typ IIa till vita fibrer typ IIb. Det kan betyda att grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret har en större andel vita fibrer typ IIb (Carr *et al.*, 2005). Det styrks även av Aalhus *et al.* (1992) som kunde se att andelen intermediära fibrer typ IIa minskade signifikant medan andelen vita fibrer typ IIb ökade signifikant efter ett tillskott av RAC i fodret. Carr *et al.* (2005) antyder att färgskillnaden kan indikera ett lägre värde av oxymyoglobin i muskeln som kan vara ett resultat av hypertrofi.

Spår av RAC i kött

Många studier påpekar riskerna för spår av RAC i griskött (Halsey *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014) och det har under flera år försökts ta fram metoder för att lokalisera dessa spår av RAC (Yang *et al.*, 2013). Yang *et al.* (2013) framhäver att eftersom RAC innehåller två fenoliska hydroxylgrupper borde substansen vara elektrokemiskt aktiv och därmed kunna oxideras vid en elektrodyta. Tidigare studier har antytt att en låg elektrokemisk aktivitet kan vara orsaken till en begränsning av metoder utförda med hjälp av elektrokemiska tekniker (Yang *et al.*, 2013). I studien utförd av Yang *et al.* (2013) testades en elektrokemisk sensor med högre känslighet och resultaten var framgångsrika. De kunde studera att oxidation av RAC sker genom att två elektroner samt två protoner lämnar de två fenoliska hydroxylgrupperna. För att testa om metoden fungerade vid lokalisering av spår i kött injicerade de RAC direkt in i köttbitar. Efter injektionen kunde spår av RAC upptäckas med stor säkerhet vilket visade att den elektrokemiska sensorn fungerade. Däremot hittades inga spår av RAC i köttbitar från djur som fått tillskott av RAC i fodret. Det kan ge en indikation på att metoden är bra men inte tillräckligt känslig (Yang *et al.*, 2013). Enligt FDA (2006) bryts RAC ned inom 12 timmar efter intag och kan därför inte hittas i styckningsdetaljer eftersom utfodring med RAC avbryts i god tid innan slakt.

RACs påverkan på beteende och djurhälsa

Det finns studier som visar ett resultat av ett förändrat beteende hos grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret (Marchant-Forde *et al.*, 2003; Poletto *et al.*, 2010a; Peterson *et al.*, 2015; Puls *et al.*, 2015). Både Marchant-Forde *et al.* (2003) och Poletto *et al.* (2010a) fann att grisarna som fått ett tillskott av RAC i fodret var mer oroliga och aktiva än grisarna i kontrollgruppen. Marchant-Forde *et al.* (2003) kunde även se att grisarna låg mer på magen/bröstit istället för på sidan samt att det tog längre tid för dessa att lugna ner sig efter ett störningsmoment. I studien av Marchant-Forde *et al.* (2003) fick grisarna i en grupp 10 mg RAC per kg foder under fyra veckor innan slakt och grisarna i kontrollgruppen fick inget tillskott utöver sin ordinära foderstat. Deras beteende studerades under samtliga kvarstående veckor av produktionen. De största skillnaderna i beteende kunde ses under de två första veckorna efter tillskottet av RAC, därefter avtog avvikande beteenden. Djurskötarna i studien upplevde att grisarna som fått ett tillskott av RAC i fodret var svårare att hantera, exempelvis tog det längre tid för dessa att frivilligt förflytta sig ifrån sin box samt att de behövde mer påtryckning vid vägning. Beteenden sammankopplade med hanteringen kvarstod under alla fyra veckorna. Författarna betonar att beteenden vid hanteringen kan kvarstå på grund av att grisarna väger mer och därmed upplever förflyttningen som arbetsam. Det kan i sin tur leda till problem vid lastning på slaktbilen då de ovilliga djuren kan få en tuffare hantering från skötarna (Marchant-Forde *et al.*, 2003).

Aggressiva beteenden

I studien av Poletto *et al.* (2010a) fick grisarna ett tillskott av RAC under de sista fyra levnadsveckorna. Under vecka ett och två tillsattes 5 mg RAC per kg foder och under vecka 3 och 4 höjdes dosen till 10 mg RAC per kg foder. De största skillnaderna i beteende upptäcktes

från och med slutet av vecka två (Poletto *et al.*, 2010a). Till skillnad från studien av Marchant-Forde *et al.* (2003) kunde Poletto *et al.* (2010a) upptäcka aggressiva beteenden. Det visades genom offensiva bemötanden mellan individer samt bitmärken speciellt hos gyltor i tvåkönade boxar. Detta styrks av Peterson *et al.* (2015) som upptäckte en ökning av antalet skador hos de grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret. Enligt Poletto *et al.* (2010a) kan det bero på den förändrade mängden av noradrenalin och serotonin vilket påverkar funktionen för att kontrollera aggression i det centrala nervsystemet.

Poletto *et al.* (2010b) påpekar att flera studier har konstaterat att gyltor som fått tillskott av RAC i fodret uppvisat fler aggressiva beteenden mot andra individer än kastrater. I studien av Poletto *et al.* (2010a) hade gyltorna fler sociala interaktioner vilket även resulterade i fler bitmärken på gyltor än på kastrater. Studier har även visat att aggressiva beteenden hos djur som fått ett tillskott av RAC framkommer främst hos dominanta djur som i dessa försök även hade högre värden av noradrenalin i plasman (Poletto *et al.*, 2010a; Poletto *et al.*, 2010b).

Till skillnad från de ovan nämnda beteendestudierna antyder Puls *et al.* (2015) att förändringarna i beteende i deras studie var signifikant låga jämfört med de positiva effekterna som uppvisades på tillväxten och köttansättningen. I studien av Puls *et al.* (2015) utfodrades en grupp med 10 mg RAC per kg foder de 28 sista dagarna innan slakt. Även i den här studien fanns en kontrollgrupp med grisar som inte fick något tillskott av RAC i fodret. Ingen särskiljning av kön eller dominanta djur utfördes. Studien visade något ökade svårigheter vid hantering av de grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret.

Förändrade hormonnivåer

I studien av Peterson *et al.* (2015) gavs två grupper av slaktsvin 5 mg respektive 7,5 mg RAC per kg foder. Gruppen som fick 7,5 mg RAC per kg foder hade signifikanta förändringar i kroppstemperatur och blodkoncentration, jämfört med både kontrollgruppen och gruppen som fick 5 mg RAC per kg foder. Marchant-Forde *et al.* (2003) kunde i deras studie med hjälp av en pulsmätare upptäcka indikationer på en kronisk förhöjd hjärtpuls hos de grisar som fått ett tillskott av RAC i fodret. Tillskottet av RAC gavs i fyra veckor och dagarna innan slakt visade blodprov förhöjda värden av hormonerna noradrenalin och adrenalin. Marchant-Forde *et al.* (2003) skriver att de förhöjda värdena kan bero på att kroppen har reagerat genom en nedreglering av β AR efter tillskott av RAC. Det kan innebära att det sympatiska nervsystemet ökar produktionen av både noradrenalin och adrenalin för att optimera deras bindning till de färre disponibla β AR. Genom optimeringen av noradrenalin och adrenalin kan de upprätthålla sin förmåga att effektivt reglera det sympatiska nervsystemet (Marchant-Forde *et al.*, 2003).

Handelsrestriktioner

Sedan 2013 har det pågått förhandlingar mellan EU och USA för bildandet av ett frihandelsavtal som kallas för Transatlantiskt partnerskap för handel och investeringar (TTIP). Det är ett avtal för att underlätta handel och utbyte av varor och tjänster mellan de två stora världsekonomierna. Den första åtgärden skulle vara att tullar och handelsavgifter tas bort samt

att parterna godtar varandras regler och standarder. Inom jordbruket hoppas USA på att öka försäljningen av råvaror medan EU vill öka exporten av bearbetade livsmedel (Europeiska kommissionen, 2015a). Förslaget är omdiskuterat där ena sidan framhäver de ekonomiska fördelarna med frihandel medan andra är oroliga för sänkta miljö-, hälso- samt djurskyddsstandarder (Europeiska kommissionen, 2015b). Europeiska kommissionen (2015a) betonar att EU:s standarder inte kommer att påverkas eller förändras av avtalet. Gällande djurskydd vill EU inrätta en formell dialog med USA:s reglerande djurskyddsmyndighet för ett bilateralt avtal som strävar efter de högsta möjliga normerna inom djurskydd (Europeiska kommissionen, 2015b). Skillnaderna mellan regelverken inom djurskydd är stora mellan EU och USA, exempelvis för transporter, slakt samt användning av läkemedel och prestationshöjande substanser (Rees *et al.*, 2014). β AA är en av substanserna som är förbjuden i EU men godkänd i USA att användas som fodertillskott till slaktsvin och även nötkreatur samt kalkoner.

När RAC godkändes i USA efter en bedömning av FDA (1999) fastställdes att substansen inte ökar risken för cancer efter studier utförda på möss och råttor. FDA (1999) fastställde även att kvarstående substanser i kött var tillräckligt låga efter 12 timmars fasta före slakt för att vara under gränsvärdena för livsmedel. Dock förbehåller de sig rätten om att det kan finnas en större mängd substans kvar i andra ätliga organ. Enligt Europeiska kommissionens (1996) direktiv 96/22/EC är β AA förbjudna som fodertillskott till produktionsdjur inom EU på grund av risken för felaktigt användande som kan påverka människors hälsa.

Diskussion

Fysiologiska effekter av RAC

RAC ingår i gruppen β -hydroxy-fenyl-etyl-amin dit flera andra drogklassificerade preparat tillhör. Även om Smith (1998) hävdar att deras kemiska skillnader är av stor farmakokinetisk vikt kan likheterna framhäva rädsla hos konsumenter och myndigheter när det finns en risk att RAC återfinns i livsmedel. Avsaknaden av forskning om exklusiviteten för bindning och signalering till de olika β AR ökar osäkerheten huruvida de kemiska skillnaderna ger fysiologiska effekter (Mills, 2002). Enligt Liu *et al.* (2014) kan RAC och amfetamin vara agonister till receptortypen hTAAR1, vilket markerar att mer djupgående och omfattande forskning behövs för att kartlägga de fysiologiska effekterna. Angående effekterna hos slaktsvin visar flera studier på olika resultat som kan bero på genetiskt material, kön eller dosering (Mersmann, 2001). Det stärker Liu *et al.* (2014) och Mills (2002) åsikter om att mer omfattande forskning efterfrågas. Nya metoder för att hitta eventuella spår av RAC i kött är under utveckling och efter resultaten i studien av Yang *et al.* (2013) borde fler intressera sig för detta. Eventuella hälsoeffekter på människor är långt ifrån kartlagda eftersom det endast finns ett fåtal studier utförda på människor (Lie *et al.*, 2014).

Det finns många teorier om den ökade tillväxten hos grisar med ett tillskott av RAC i fodret med varierande resultat. Många studier påvisar en minskad fettmängd (Watkins *et al.*, 1990; Gu *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.* 2005; Carr *et al.*, 2009) även om de inte är

övervägande överens om vilken specifik påverkan RAC har på slaktsvinen. Mills *et al.* (1990) kunde dock fastställa att RAC minskar kapaciteten för lipolys i fettvävnad vilket borde visa sig som en minskning av fettmassa (Mills, 2002). Enligt Mersmann (2001) finns det tydliga bevis som visar att β AA ökar proteinmassan i skelettmusklerna vilket även borde ge resultat för en minskning av fettvävnad. Mer forskning inom det här området borde vara av intresse för beslutsfattare och konsumenter. Både för effekterna och biverkningarna hos det levande djuret samt följderna av eventuella spår av RAC i livsmedel.

Beteendepåverkan

Under en längre tid var det störst fokus på hur RAC påverkade köttkvaliteten, tillväxt och foderutnyttjande hos slaktsvin. Marchant-Forde *et al.* (2003) var den första som upptäckte negativa beteendeeffekter hos slaktsvin som fått ett tillskott av RAC i fodret. Där framhövdes att de tyngre djuren blev mer motvilliga vid hantering samt att de var mer oroliga och aktiva. Det upptäcktes även förhöjda värden av noradrenalin och adrenalin som troligtvis berodde på en påverkan av RAC på det sympatiska nervsystemet (Marchant-Forde *et al.*, 2003). Studien av Marchant-Forde *et al.* (2003) styrks av både Poletto *et al.* (2010a) och Peterson *et al.* (2015) där resultaten visade förändrat beteende och mer oroliga grisar. Båda tror att störningarna beror på hormonförändringar som påverkar nervsystemen (Poletto *et al.*, 2010a; Peterson *et al.*, 2015). I beteendestudien utförd av Puls *et al.* (2015) kunde endast små förändringar i beteende upptäckas och de framhäver RACs positiva effekter för tillväxt och köttansättning. Poletto *et al.* (2010a) & (2010b) påpekar betydelsen av att särskilja könen vid beteendebedömning eftersom deras resultat visar att gyltornas beteende hade större förändring efter ett tillskott av RAC i fodret än kastraternas. Resultaten i studien av Puls *et al.* (2015) kan bero på att de inte särskilde kön eller dominanta djur vid bedömning av beteenden. En annan orsak kan vara att de vägde de negativa effekterna på djurhälsan mot deras positiva resultat för tillväxt och köttansättning.

Marchant-Forde *et al.* (2003) nämner även den ökade viktens negativa effekter på grisarnas beteende. En tyngre vikt kan göra att djuren är mer ovilliga till förflyttning och får då en tuffare hantering av skötarna. Det vore intressant med studier som visar på andra effekter av den ökade vikten, exempelvis benkvaliteten och hjärtats förmåga att försörja den större griskroppen med syre.

TTIP

Flertalet studier från USA är överens om att ett tillskott av RAC är positivt för slaktsvinsproduktionen ur en ekonomisk synvinkel (Stites *et al.*, 1991; Crome *et al.*, 1996; Carr *et al.*, 2009;) eftersom djuren växer snabbare, kan säljas vid en tyngre vikt med en bibehållen god köttkvalitet. Enligt Crome *et al.* (1996) och Carr *et al.* (2009) ger ett tillskott av RAC en möjlighet att möta konsumenternas krav på ett magrare kött. När RAC godkändes som ett tillskott för livsmedelsproducerande djur i USA år 1999 var studier som var utförda på möss och råttor underlag för att RAC är ofarligt för människor. Inom EU är β AA förbjudna på grund av deras hälsoeffekter på människor (Europeiska kommissionen, 1996). Om EU och USA ska kunna komma överens om TTIP måste även dessa bestämmelser diskuteras. Att

USA godkänner en substans som säker för livsmedel samtidigt som EU bedömer den som hälsofarlig trots avsaknaden av forskningsresultat ger en indikation på hur olika åsikter samt bedömningar de två parterna har.

Idag importerar Sverige livsmedel från EU som är producerade på ett sätt som inte uppfyller de svenska lagarna. Kommer det i framtiden se likadant ut mellan EU och USA som det gör idag mellan Sverige och EU? EU garanterar att deras standarder inte kommer att förändras via TTIP men samtidigt skulle de vara villiga att importera livsmedel producerade efter USA:s standarder. Skillnaderna för djurproduktion mellan EU och USA är betydligt större än skillnaderna mellan Sverige och EU. Det kan påverka åsikterna inom EU och kraven på djurskydd kan eventuellt förenklas.

Slutsats

Forskning tyder på att tillskott av β -agonister (ractopamine) i fodret inte ger någon försämring av slaktsvinens köttkvalitet. Det kan dock leda till oönskade biverkningar som exempelvis aggressivitet och förhöjd hjärtfrekvens hos slaktsvinen. Vetskapen om de fysiologiska effekterna är fortfarande osäkra och fler studier behövs för att kunna kartlägga inverkan på djuret samt en eventuell påverkan hos människor som konsumerat griskött där djuret fått tillskott av RAC i fodret. Djurskyddsbestämmelserna i EU skulle påverkas om frihandelsavtalet med USA träder i kraft eftersom det kan ha inflytande på åsikterna för djurproduktion inom EU och kraven för djurskydd kan förenklas

Litteraturförteckning

- Aalhus, J.L., Schaefer, A.L., Murray, A.C. and Jones, S.D.M. (1992). The effect of ractopamine on myofibre distribution and morphology and their relation to meat quality in swine. *Meat Science*, vol. 31, ss. 397-409.
- Almeida, V.V., Nuñez, A.J.C., Schnickel, A.P., Ward, M.G., Andrade, C., Sbardella, M., Berenchein, B., Coutinho, L.L. and Miyada, V.C. (2015). Gene expression of beta-adrenergic receptors and myosin heavy chain isoforms induced by ractopamine feeding duration in pigs nor carrying the ryanodine receptor mutation. *Livestock Science*, vol. 172, ss. 91-95.
- Anderson, D.B., Veenhuizen, E.L., Waitt, W.P., Paxton, R.E. and Young, S.S. (1987). The effect of dietary protein on nitrogen metabolism, growth performance and carcass composition of finishing pigs fed ractopamine. *Federation Proceedings*, vol. 46, ss.1021.
- Carr, S.N., Ivers, D.J., Anderson, D.B., Jones, D.J., Mowrey, D.H., England, M.B., Killefer, J., Rincker, P.J. and McKeith, F.K. (2005). The effects of ractopamine hydrochloride on lean carcass yields and pork quality characteristics. *Journal of Animal Science*, vol. 83, ss. 2886-2893.
- Carr, S.N., Hamilton, D.N., Miller, K.D., Schroeder, A.L., Fernández-Dueñas, D., Killefer, J., Ellis, M. and McKeith, F.K. (2009) The effect of ractopamine hydrochloride (Paylean®) on lean carcass yields and pork quality characteristics of heavy pigs fed normal and amino acid fortified diets. *Meat Science*, vol. 81, ss. 533-539.
- Crome, P.K., McKeith, F.K., Carr, T.R., Jones, D.J., Mowrey, D.H. and Cannon, J.E. (1996). Effect of Ractopamine on growth performance, carcass composition, and cutting yields of pigs slaughtered at 107 and 125 kilograms. *Journal of Animal Science*, vol. 74, ss. 709-716.
- Dennis, P.B., Funagalli, S. and Thomas, G. (1999) Target of rapamycin (TOR): Balancing the opposing forces of protein synthesis and degradation. *Current opinion in Genetics & Development*. vol.9, ss. 49-54.
- Europeiska kommissionen (1996-04-29). *Rådets direktiv 96/22/EC*. Tillgänglig: http://www.bfr.bund.de/cm/343/96_22_ec.pdf 2016-04-03
- Europeiska kommissionen (2015-03-15a). *Frågor och svar om TTIP*. Tillgänglig: http://ec.europa.eu/trade/policy/in-focus/ttip/about-ttip/questions-and-answers/index_sv.htm [2016-04-02]
- Europeiska kommissionen (2015b). *Livsmedelssäkerhet. Food safety and animal and plant health*. Tillgänglig: [http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2015/january/tradoc_153004.3%20Food%20safety,%20a+p%20health%20\(SPS\).pdf](http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2015/january/tradoc_153004.3%20Food%20safety,%20a+p%20health%20(SPS).pdf) [2016-04-02]
- FDA (1999-12-22). *Freedom of information summary original new animal drug application*. Tillgänglig: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIA/DrugSummaries/ucm049990.pdf> 2016-04-03
- FDA (2006-04-25). *Freedom of information summary supplemental new animal drug application*. Tillgänglig: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIA/DrugSummaries/ucm115647.pdf> 2016-04-03
- Gu, Y., Schnickel, A.P., Forrest, J.C., Kuei, C.H. and Watkins, L.E. (1991). Effects of ractopamine, genotype, and growth phase on finishing performance and carcass value in swine: 1. Growth performance and carcass merit. *Journal of Animal Science*, vol. 69, ss. 2685-2693.

- Halsey, C.H.C., Weber, P.S., Reiter, S.S., Stronach, B.N., Bartosh, J.L. and Bergen, W.G. (2011). *Journal of Animal Science*, vol. 81, ss. 1011-1019.
- Liu, X., Grandy, D.K. and Janowsky, A. (2014). Ractopamine, a livestock feed additive, is a full agonist at trace amine-associated receptor 1. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 350, ss. 124-129.
- Marchant-Forde, J.N., Lay Jr, D.C., Pajor, E.A., Richert, B.T. and Schnickel, A.P. (2003). The effects of ractopamine on the behavior and physiology of finishing pigs. *Journal of Animal Science*, vol. 81, ss. 416-422.
- Mersmann, H.J. (1998). Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *Journal of Animal Science*, vol. 76, ss. 160-172.
- Mersmann, H.J. (2001). Beta-Adrenergic receptor modulation of adipocyte metabolism and growth. *Journal of Animal Science*, vol. 80, (E. Suppl. 1) ss. E24-E29.
- Mills, S.E., Liu, C.Y., Gu, Y. and Schnickel, A.P. (1990). Effects of ractopamine on adipose tissue metabolism and insulin binding in finishing hogs. Interaction with genotype and slaughter weight. *Domestic animal endocrinology*, vol. 7(2), ss. 251-264.
- Mills, S.E. (2002). Biological basis of the ractopamine response. *Journal of Animal Science*, vol. 80, (E. Suppl. 2) ss. E28-E32.
- Moody, D.E., Hancock, D.L. and Anderson, D.B. (2000). Phenethanolamine repartitioning agents. In D'Mello, J.P.F (ed.) *Farm Animal Metabolism and Nutrition*. pp. 65-96. CAB International, Wallingford, Oxon, U.K. Tillgänglig: <http://site.ebrary.com/lib/slub/reader.action?docID=10256989> [2016-04-09]
- Poletto, R., Meisel, R.L., Richert, B.T., Cheng, H.W. and Marchant-Forde, J.N. (2010a). Behavior and peripheral amine concentrations in relation to ractopamine feeding, sex, and social rank of finishing pigs. *Journal of Animal Science*, vol. 88, ss. 1184-1194.
- Poletto, R., Cheng, H.W., Meisel, R.L., Garner, J.P., Richert, B.T. and Marchant-Forde, J.N. (2010b). Aggressiveness and brain amine concentration in dominant and subordinate finishing pigs fed the β -adrenoreceptor agonist ractopamine. *Journal of Animal Science*, vol. 88, ss. 3107-3120.
- Peterson, C.M., Pilcher, C.M., Rothe, H.M., Marchant-Forde, J.N., Ritter, M.J., Carr, S.N., Puls, C.L. and Ellis, M. (2015). Effect of feeding ractopamine hydrochloride on growth performance and responses to handling and transport in heavy-weight pigs. *Journal of Animal Science*, vol. 93, ss. 1239-1249.
- Puls, C.L., Trout, M.J., McKeith, F.K., Carr, S.N. and Ellis, M. (2015). Impact of ractopamine hydrochloride on growth performance, carcass and pork quality characteristics, and responses to handling and transport in finishing pigs. *Journal of Animal Science*, vol. 93, ss. 1229-1238.
- Rees, E., Mayhew, A., Swabe, J. and Kalinina, M. (2014). Transatlantic trade and investment partnership; Pig production in the EU and the US. Tillgänglig: http://www.hsi.org/assets/pdfs/ttip_briefing_pork.pdf [2016-04-02]
- Ricke, E.A., Smith, D.J., Feil, V.J., Larsen, G.L. and Caton, J.S. (1999). Effects of ractopamine HCl stereoisomers on growth, nitrogen retention and carcass composition in rats. *Journal of Animal Science*, vol. 77, ss. 701-707.
- Rincker, P.J., Killefer, J., Matzat, P.D., Carr, S.N. and McKeith, F.K. (2007). The effect of ractopamine and intramuscular fat content on sensory attributes of pork from pigs of similar genetics. *Journal of Muscle Foods*, vol. 20, ss. 79-88.

- Ruffolo, R.R. (1991). Chirality in α - and β -adrenoreceptor agonists and antagonists. *Tetrahedron*, vol. 47, ss. 9953-9980.
- Smith, D.J. (1998). The pharmacokinetics, metabolism, and tissue residues of β -adrenergic agonists in livestock. *Journal of Animal Science*, vol. 76, ss. 173-194.
- Stites, C.R., McKeith, F.K., Singh, S.D., Bechtel, P.J., Mowrey, D.H. and Jones, D.J. (1991). The effect of ractopamine hydrochloride on the carcass cutting yields of finishing swine. *Journal of Animal Science*, vol. 69, ss. 3094-3101.
- Yang, X., Feng, B., Yang, P., Ding, Y., Chen, Y. and Fei, J. (2014). Electrochemical determination of toxic ractopamine at an ordered mesoporous carbon modified electrode. *Food Chemistry*, vol. 145, ss. 619-624.
- Watkins, L.E., Jones, D.J., Mowrey, D.H., Anderson, D.B. and Veenhuizen, E.L. (1990). The effect of various levels of ractopamine hydrochloride on the performance and carcass characteristics of finishing swine. *Journal of Animal Science*, vol. 68, ss. 3588-3595.

Förkortningslista

RAC	Ractopamine Hydroklorid
β AA	β -adrenerga agonister
hTAAR1	Human trace amine-associated receptor 1
β AR	β -adrenerga receptor
G _s	Stimulerande G-protein
AC	Adenylatcyklas
cAMP	Cykliskt adenosinmonofosfat
PKA	Proteinkinase A
TTIP	Transatlantiskt partnerskap för handel och investeringar