

Endokrynopatie u koni. Cukrzyca.

Część II. Cukrzyca wtórna

Andrzej B. Ślebodziński
z ENDO-CANIS w Poznaniu

Endocrinopathies in horses. Diabetes mellitus. Part II. Secondary diabetes. Ślebodziński A.B., ENDO-CANIS, Poznań.

The most common form of diabetes mellitus (DM) in horses is type 2 or secondary diabetes. It is characterized by persistent hyperglycaemia often accompanied by glucosuria and hyperinsulinaemia. The most frequently secondary DM in horses results from:

- (a) the pituitary adenomas associated with equine Cushing's syndrome (ECS);**
- (b) hyperadrenocorticism,**
- (c) pancreatic diseases leading to destruction of the insulin secreting β -cells of the islet of Langerhans.**

Other reported causes of the secondary diabetes mellitus as: adrenal and iatrogenic hyperadrenocorticism, granulose cell tumors and pheochromocytoma (tumor of the chromaffin cells of the adrenal medulla) are sporadic and rare. Depending on the primary underlying background of DM, its clinical signs may differ, as well as the diagnostic procedures. The signs, associated with the pituitary lesions (pars intermedia tumors), include polyuria/polydipsia, depression, weight loss, tissue insensitivity to insulin (insulin resistance) and impaired glucose tolerance. Ponies which more often than horses suffer from insulin deficiency are likely to show hyperlipemia syndrome (hypertriglyceridemia) in association with obesity, hyperinsulinaemia and pancreatic dysfunction. Diagnostic procedures of DM include determination of the blood glucose and insulin levels, as well as glucose and insulin tolerance tests, and the dexamethasone suppression test.

Keywords: horse, secondary diabetes, hyperinsulinaemia, diagnosis.

Współczesna klasyfikacja postaci cukrzycy wyróżnia **cukrzycę wtórną, czyli typu 2**, w piśmiennictwie anglosaskim, w odniesieniu do koni określaną jako typu S (secondary; 1), która nie wynika z zaburzeń wysp trzustki, lecz z chorób innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i niekoniecznie wymaga leczenia insuliną. Cukrzyca typu 2 jest porównywana do cukrzycy insulinoniezależnej według klasyfikacji stosowanej u ludzi, w przebiegu której wydzielanie insuliny przez trzustkę jest zmniejszone lub opóźnione.

U koni cukrzyca typu 2 występuje najczęściej w powiązaniu z chorobami układu wewnątrzwydzielniczego lub mało zdefiniowanymi innymi przypadłościami. Ponieważ statystyka zaburzeń endokrynologicznych wskazuje, że u koni najczęstszą endokrynopatią jest zespół zaburzeń odpowiadający chorobie Cushinga (ECS – equine Cushing syndrome), przeważająca liczba przypadków cukrzycy typu 2 kojarzy się u nich z zespołem Cushinga lub szeroko pojętym hiperadrenokortycyzmem (HAC – hiperadrenocorticism).

Wykrywalnym skutkiem ECS jest współistniejące zaburzenie funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki, które charakteryzuje zespół polyurii i polydipsji, hiperglikemia i hiperinsulinemia, ta ostatnia w związku z narastaniem oporności tkanek na insulinę (2). To istotny, chociaż nie jedyny powód, dla którego w praktyce klinicznej bywa wykrywana pewna liczba przypadków hiperglikemii u koni. Można dodać, że liczba ta jest przypuszczalnie znacznie mniejsza od faktycznej zachorowalności, bowiem wykrywalność ECS/ HAC u koni nie jest zadowalająca.

Pochopny i nieuzasadniony byłby jednak pogląd, że cukrzyca należy do nieodłącznych elementów choroby Cushinga u koni. Statystycznie, hiperglikemia połączona z ECS występuje w 25 do 85% przypadków tej choroby. Można sądzić, że tak znaczna rozpiętość występowania pozostaje w związku ze znacznego stopnia zróżnicowaniem obrazu ECS w chwili rozpoznania, jak i z nieznanymi dotąd przyczynami hiperglikemii skojarzonej z tym zespołem.

Odmiany cukrzycy wtórnej

Guzy przysadki a cukrzyca

Od wczesnych lat sześćdziesiątych uważa się, że hiperglikemia pojawia się w przebiegu ECS w związku z **guzami przysadki i przerostem *pars intermedia*** (3, 4), jak i nasilającej się **insulinooporności** (5). Ta ostatnia sprawia, że niedobór insuliny ma względny charakter. Diagnostyka kliniczna zdaje się potwierdzać ten pogląd, bowiem hiperinsulinemii towarzyszy nieprawidłowa odpowiedź w próbie tolerancji glukozy. Pomiar stężenia insuliny we krwi koni podejrzanych o ECS w świetle tych ustaleń stał się elementarnym wymogiem postępowania diagnostycznego. Doniesienie Taskera i wsp. z 1966 r., w piśmiennictwie anglojęzycznym odnotowywane jest jako pionierski przyczynek na temat cukrzycy u koni. W trzecim wydaniu znanego podręcznika „Pathology of Domestic Animals” z 1985 r. (6), w podrozdziale cukrzyca, jedynym odwołaniem do tej przypadłości cukrzycy u koni jest wymieniona praca Taskera (4).

Cukrzyca w zapaleniu trzustki

W 1968 r. ukazało się doniesienie o cukrzycy wtórnej na tle zapalenia trzustki u kucy (7), a kilka lat później kolejne o przypadku cukrzycy na tle martwiczego zapalenia trzustki u kucy, u którego nie stwierdzono oznak nowotworzenia przysadki (8).

Należy zwrócić uwagę, że kuce bardziej od koni podatne są na zaburzenia czynności trzustki, co manifestuje się występowaniem u nich cukrzycy typu 2, w starszym piśmiennictwie określanej skrótem NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus – cukrzyca insulinoniezależna). Jest ona powiązana ze wzrostem insulinooporności, co w rozpoznaniu endokrynologicznym może manifestować się hiperinsulinemią (9, 10). Progностycznie ważną cechą tych zaburzeń jest okoliczność, iż u otyłych kuców ten rodzaj hiperinsulinemii może ustąpić pod wpływem treningu i diety obniżającej masę ciała (11). Interesujący jest fakt, iż u ludzi związek cukrzycy insulinoniezależnej w większości przypadków kojarzy się z właśnie z otyłością.

Guzy warstwy ziarnistej jajnika kłaczy

Guzy te u kłaczy należą do najczęściej wykrywanych. W 1986 r., McCoy (12) opisał przypadek cukrzycy typu 2 u dziesięcioletniej kłaczy, na tle obustronnych guzów

wywodzących się z komórek warstwy ziarnistej jajnika (zidentyfikowanych histochemicznie). W rozpoznaniu różnicowym ustalono, że klacz, z wyjątkiem zaburzeń rozrodczych, nie wykazywała zmian chorobowych przysadki i trzustki. Wykryta w tych okolicznościach hiperglikemia oraz insulinooporność uzasadniała przypuszczenie, że pierwotną przyczyną cukrzycy była nadmierna sekrecja hormonów przez guz jajników. Dodajmy, że w tym samym roku u klaczy wykryto cukrzycę powiązaną z hiperinsulinemią i insulinoopornością (13), przy braku zaburzeń ze strony przysadki i nadnerczy oraz przy prawidłowym stężeniu hormonu wzrostu we krwi. W późniejszym komentarzu do tego przypadku zidentyfikowaną insulinooporność sklasyfikowano jako **insulinooporność idyopatyczną**, co może być trafne, lecz w świetle ograniczonego zakresu rozpoznania nie do końca uprawnione.

Cukrzyca hipoinsulinemiczna

Najczęściej wykrywana cukrzyca typu 2 u koni z reguły charakteryzuje się **hiperglikemią i hiperinsulinemią**. Ta ostatnia z uwagi na towarzyszącą chorobie insulinooporność. Natomiast cukrzyca przebiegająca z objawami **hipoinsulinemii** uważana jest za postać występującą u koni niezmiernie rzadko i jedynie w okolicznościach prowadzących do obniżenia dostępności insuliny do tkanek, np. w wyniku destrukcji komórek β trzustki. Określenie „cukrzyca hipoinsulinemiczna” nie jest więc terminem klasyfikacji cukrzycy, a jedynie wyróżnieniem na tle powszechnie rozpoznawanej odmiany cukrzycy insulino niezależnej, podkreślającym okoliczność, że u koni insulinozależna, choć rzadka, winna być brana pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym, np. u zwierząt młodych dotkniętych inwazją *Strongylus equinus*. Cukrzyca wywołana strongyloidozą nie jest rezultatem odpowiedzi organizmu na obecność larw pasożytów, lecz wynikiem ich migracji w połączeniu z uszkodzeniem trzustki, głównie wysp trzustki odpowiedzialnych za produkcję i sekrecję insuliny. Przypadki takie obserwowano i opisano u kuców (13, 14).

Guz rdzenia nadnerczy

Jakkolwiek **trwała hiperglikemia** (poziom glukozy we krwi powyżej 100–120 mg/dl) jest u koni zjawiskiem wyjątkowym i przypisanym cukrzycy lub warunkom sprzyjającym wzrostowi stężenia glukozy (np. zwiększonej aktywności czynników antagonizujących działanie insuliny), **to okresowa hiperglikemia** jest zjawiskiem nierzadkim. Wystąpić może

między innymi w przebiegu czynnego guza rdzenia nadnerczy – barwiaka chromochłonnego (*phaeochromocytoma*) wydzielającego nadmierne ilości adrenaliny lub/i noradrenaliny. Katecholaminy te w gospodarce węglowodanowej działają antagonistycznie w stosunku do insuliny. Działanie adrenaliny sprzyja wzrostowi poziomu glukozy we krwi. W warunkach prawidłowych działanie to jest hamowane przez insulinę. Czynniki guza rdzenia nadnerczy, pośród groźnych klinicznie objawów (wzmoczona akcja serca i oddechy, drżenie mięśni, niepokój, poty), manifestuje się dodatkowo zespołem polyurii i polydipsji, hiperglikemią oraz cukromoczem i z tych względów bywa w niektórych opracowaniach wymieniany jako przyczyna cukrzycy typu 2 u koni.

Rozpoznanie cukrzycy

Z dokonanego przeglądu przypadków cukrzycy u koni wynika jasno, że w praktyce klinicznej prawdopodobnie nie spotyka się przypadków cukrzycy insulinozależnej typu 1, którą charakteryzuje znaczny niedobór lub brak insuliny i która wymaga leczenia insuliną egzogenną. Natomiast przy wnikliwej obserwacji wspomaganej diagnostyką laboratoryjną, można rozpoznać którąś z licznych odmian cukrzycy typu 2.

Objawy

Kierując się przesłankami epidemiologicznymi i statystycznymi, z niewielkim stopniem ryzyka można przyjąć, że **podstawowymi diagnostycznie objawami cukrzycy koni są:**

- 1) **utrzymująca się hiperglikemia;**
- 2) **glukozuria;**
- 3) **hiperinsulinemia (spoczynkowa).**

Jednorazowa analiza biochemiczna krwi może wykryć hiperglikemię, lecz nie daje podstaw do odróżnienia hiperglikemii trwałej od chwilowej. Ta ostatnia może pojawić się w wyniku nadmiernego spożycia węglowodanów, wzrostu glikogenolizy stymulowanej adrenaliną, stresu, czynników jatrogennych (podanie glikokortykosteroidów). Intensywność hiperglikemii wywołanej takimi czynnikami może nie wykraczać poza granice zmienności wywołanej rytmem okołobowym (15). Podobne uwagi dotyczyć mogą także diagnostycznej wartości wykrywanej analitycznie glukozurii. Aby nie popełnić błędu w sztuce hiperglikemii, glukozurii a także hiperinsulinemii należy zawsze potwierdzić ponownym (drugim lub trzecim) pomiarem, w celu wyeliminowania wpływu losowych zdarzeń przypadkowych.

Rozpoznanie różnicowe

W ustalaniu rozpoznania w pierwszej kolejności należy mieć na uwadze okoliczność, iż **cukrzyca typu 2 koni najczęściej bywa wywołana:**

- 1) **nowotworzeniem w obrębie przysadki;**
- 2) **guzami kory nadnerczy;**
- 3) **guzami jajników;**
- 4) **uszkodzeniami komórek wysp trzustki (np. na tle strongyloidozy).**

Wymienionym przypadłościom, prowadzącym do zachwiania równowagi hormonalnej, towarzyszy zakłócenie gospodarki cukrowej, a nade wszystko nasilająca się z czasem insulinooporność tkanek. Nie można przy tym wykluczyć istnienia przypadków insulinooporności samoistnej.

Podejrzanie o cukrzycę nasuwać powinny zawsze te przypadki, w których, w okolicznościach nie uzasadniających stan kliniczny, koń wykazuje objawy polyurii i polydipsji, postępujący spadek masy ciała (mimo łaknienia, a nawet zwiększonego pobierania karmy) oraz zmiany w okrywie włosowej. Taki zespół objawów, łącznie z ujawnioną hiperglikemią, zdaje się typowy w zachorowaniach wywołanych czynnikiem przysadki, chociaż może pojawić się również w cukrzycy na tle innych chorób związanych z insulinoopornością (rzadko na tle hipoinsulinizmu). Kierując się tą przesłanką, pacjent ze wstępnie potwierdzoną trwałą hiperglikemią i glukozurią powinien być badany celem wykrycia lub wyeliminowania obecności guza przysadki, najlepiej testami czynnościowymi – hamowania deksametazonem lub testem stymulacji tyreoliberyną – omówionymi poprzednio (2, 16). Wykluczenie tła przysadkowego lub nadnerczowego, daje racjonalną podstawę do wnikliwszego rozpoznania patogenezy, w tym potwierdzenia cukrzycy na tle rzadziej spotykanych czynników, jak również rozpoznania stanu cukrzycy w relacji z insulinoopornością. Takim celom służyć może oznaczanie insuliny we krwi, jak i próba tolerancji glukozy.

Hiperglikemia na tle zaburzeń trzustki

Zaburzenie bardzo rzadko rozpoznawane, ponieważ konie rzadko chorują na zapalenie trzustki. Przewlekłe zapalenie trzustki może przebiegać wśród objawów polyurii i polydipsji, spadku masy ciała, hiperglikemii i glukozurii, którym towarzyszy hipoinsulinemia. Jeśli wcześniejsze postępowanie diagnostyczne wyeliminowało udział zaburzeń przysadki, pomiar insuliny we krwi ma fundamentalne znaczenie dla ostatecznego potwierdzenia cukrzycy insulinozależnej. Dodajmy, że przypadki cukrzycy

hipoinsulinemicznej u kuców (o czym była już mowa wcześniej) zdają się jedynymi, w przebiegu których stosowano do celów terapeutycznych iniekcje insuliny. W jednym z doniesień (7) sześciotygodniowe podawanie insuliny niwelowało objawy, a przerwa w leczeniu powodowała nawrót choroby. W kontekście leczenia insuliną należy mieć na uwadze, że u koni po iniekcjach insuliny stosunkowo łątwo o wstrząs hipoglikemiczny (7, 17).

Piśmiennictwo

1. Stogdale L.: Definition of diabetes mellitus. *Cornell Vet.* 1986, **76**, 156–174.
2. Ślebodziński A.B.: Endokrynopatie u koni. Choroba Cushinga (hiperadrenokortycyzm). Część II. Epidemiologia, objawy kliniczne i rozpoznanie laboratoryjne. *Życie Wet.* 2002, **77**, 508–511.
3. King J.M., Kavanaugh J.F., Bentick-Smith J.: Diabetes mellitus with pituitary neoplasm in a horse and a dog. *Cornell Vet.* 1962, **52**, 133–134.
4. Tasker J.B., Whiteman C.E., Martin B.R.: Diabetes mellitus in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1966, **149**, 393–399.
5. Garcia M.C., Beech J.: Equine intravenous glucose tolerance tests: glucose and insulin response of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *Am. J. Vet. Res.* 1986, **47**, 570–572.
6. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N.: Pathology of Domestic Animals. vol. 2., Academic Press Inc., San Diego 1985, s. 313–327.
7. Jeffrey J.R.: Diabetes secondary to chronic pancreatitis in a pony. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1968, **153**, 1168–1175.
8. Riggs W.L.: Diabetes mellitus secondary to necrotizing pancreatitis in a pony. *Southwest Vet.* 1972, **25**, 149–152.
9. Jeffcott L.B., Field J.R., McLean J.G., O'Dea K.: Glucose tolerance and insulin sensitivity in ponies and Standardbred horses. *Equine Vet. J.* 1986, **18**, 97–101.
10. Freestone J.F., Shoemaker K., Bessin R., Wolfsheimer K.J.: Insulin and glucose response following oral glucose administration in well conditioned ponies. *Equine Vet. J.* 1992, **Suppl. 11**, 17.
11. Freestone J.F., Beadle R., Shoemaker K., Bessin R.T., Wolfsheimer K.J., Church C.: Improved insulin sensitivity in hiperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. *Equine Vet. J.* 1992, **24**, 187–190.
12. McCoy D.J.: Diabetes mellitus associated with bilateral granulosa cell tumors in mare. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **188**, 733–735.
13. Ruoff W.W., Baker D.C., Morgan S.J.: Type II diabetes mellitus in a horse. *Equine Vet. J.* 1986, **1**, 143–144.
14. Bulgin M.S., Anderson B.C.: Verminous arteritis and pancreatic necrosis with diabetes mellitus in a pony. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1983, **5**, S482–S485.
15. Ślebodziński A.B.: Endokrynopatie u koni. Cukrzyca. Część I. Cukrzyca pierwotna. *Życie Wet.* 2004, **79**, 498–501.
16. Ślebodziński A.B.: Endokrynopatie u koni. Choroba Cushinga (hiperadrenokortycyzm). Część III. Rozpoznanie różnicowe i leczenie. *Życie Wet.* 2002, **77**, 559–561.
17. Meirs D.A., Taylor B.C.: Insulin induced shock. *Equine Pract.* 1980 **2**, 47–49.

Prof. dr hab. A.B. Ślebodziński, ENDO-CANIS, Skr. poczt. 19 P, 60-968 Poznań 47