

## Wybrany artykuł

### **Endokrynopatie u koni. Cukrzyca. Część I. Cukrzyca pierwotna**

**Andrzej B. Ślebodziński**

z ENDO-CANIS w Poznaniu

#### **Endocrinopathies in horses. Diabetes mellitus. Part I. Primary diabetes mellitus. Ślebodziński A. B., ENDO-CANIS, Poznań.**

**An etiologically and clinically heterogeneous syndrome leading to insulin deficiency, characterized by hyperglycemia and known as diabetes mellitus is uncommon in horses. According to recent classification based on etiological rather than clinical signs and effects of treatment, exists as type 1, previously classified as insulin-dependent diabetes mellitus and primarily due to  $\beta$ -cell destruction resulting in decreased insulin levels and which requires exogenous insulin for treatment, and type 2 (or secondary diabetes mellitus), previously classified as noninsulin-dependent diabetes mellitus – namely due to insulin resistance or  $\beta$ -cell malfunction associated with endocrinopathies, drugs or pancreatic damage. While the primary diabetes mellitus in horses is thought to be extremely rare condition, the most of equine diabetes mellitus presented in the literature is of the type 2 or secondary. Organ systems involved in diabetes mellitus, laboratory diagnostic aids, and the blood insulin measurements have been discussed.**

**Keywords:** horse, diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin.

Zaburzenie znane u ludzi jako zespół cukrzycowy lub **cukrzyca** zostało opisane już w dokumentach datowanych 1500 lat przed naszą erą jako choroba manifestująca się wielomoczem. W II w. pojawił się grecki termin diabetes (oznaczający przeciekać lub zasysać) odnoszący się do szczególnego objawu choroby – zwiększonego wypijania wody i częstego oddawania moczu, określanego jako „miodowy”. Stąd wywodzi się późniejsza nazwa, która przetrwała do naszych czasów – *diabetes mellitus*. W XIX w. ustalono, że mocz cukrzyków zawiera glukozę (1). Jeszcze przed wprowadzeniem terminu hormon i powstaniem endokrynologii jako wyodrębnionej dyscypliny naukowej Oskar Minkowski i Joseph von Mehring (1889)\* wykryli, że u psów operacyjne usunięcie trzustki powoduje pojawienie się glukozy w moczu, podobnie jak w przypadkach znanych z obserwacji klinicznych. Odkrycie to znacznie przyspieszyło powiązanie roli wysp trzustki, opisanych wcześniej przez Langerhansa,

\* W publikacjach naukowych zwykle wymienia się nazwiska tych badaczy w kolejności: von Mehring i Minkowski. Wiadomo jednak, że o tej kolejności zdecydował nie wkład pracy, lecz alfabetyczny porządek nazwisk, co według współczesnych zasad nie jest prawidłowe. Obecnie przyjmuje się (przynajmniej w teorii), iż uszeregowanie nazwisk autorów publikacji zależy od ich wkładu intelektualnego. Jednak nie tak dawno, bo w początkach lat sześćdziesiątych, autor tego artykułu zetknął się z redakcyjnym wymogiem wymieniania nazwisk w porządku alfabetycznym. Odmierna kolejność wymagała uzasadnienia!

z hipotetycznym hormonem trzustki nazwanym insuliną. Świadomość tych faktów pozwoliła także dostrzec, że wiele gatunków zwierząt może chorować na cukrzycę, jakkolwiek w początkowym okresie badań była ona najdokładniej rozpoznana i opisana u psów.

Badania nad trzustką jako narządem wewnątrzwydzielniczym i jej rolą w patogenezie cukrzycy od dawna prowadzone były bardzo intensywnie. Trwając przez dziesięciolecia, wyróżniały się licznymi odkryciami, także terapeutycznymi i diagnostycznymi, będąc i pozostając do dzisiaj w czołówce badań endokrynologicznych. Wiadomo, że część **wewnątrzwydzielnicza trzustki**, której masa wynosi w przybliżeniu 3% masy całego narządu, zawiera kilka rodzajów komórek wydzielających hormony, w tym trzy podstawowe: **komórki beta (B) – insulinę, komórki alfa (A) – glukagon** oraz **komórki delta (D) – somatostatynę** – polipeptyd o znacznym rozprzestrzenieniu w tkankach, znany głównie jako hormon podwzgórza hamujący sekrecję somatotropiny, prolaktyny i TSH z przysadki.

Wraz z rozwojem endokrynologii i postępowaniem nauki o hormonach prace prowadzone w drugiej dekadzie XX wieku były ukierunkowane głównie na wykrycie hipotetycznej substancji hormonalnej trzustki, co ciekawe, jeszcze niewyizolowanej, a już nazwanej insuliną. Po licznych nieudanych próbach poszukiwań prace uwieńczyli sukcesem Charles Herbert Best i Frederic Grant Banting w 1921 r. (w Kanadzie, w zakładzie Johna Jamesa R. MacLeoda), ogłaszając rok później wykrycie insuliny. Za odkrycie, które spowodowało przewrót w leczeniu cukrzycy, otrzymał Banting wraz z MacLeodem Nagrodę Nobla, którą podzielił się z Bestem, pominiętym przez Komitet Noblowski. Należy zwrócić uwagę na to, że insulina była pierwszym poznanym białkiem o właściwościach hormonu! Ci sami badacze, wraz z Jamesem Bertramem Collipem, opracowali także metodę ekstrakcji hormonu z trzustki bydłowej, co było rzeczą wielkiej wagi, gdyż metoda ta okazała się przydatna w przemyśle farmaceutycznym do uzyskiwania insuliny w celach terapeutycznych. Prace nad insuliną nabrały od tej chwili znacznego tempa i wkrótce uzyskano także insulinę w stanie krystalicznym. Jednak dopiero w latach 1954–1955 Frederic Sanger i współpracownicy określili sekwencję aminokwasów, a w 1958 r. Sanger opisał budowę strukturalną cząsteczki insuliny, za co między innymi otrzymał Nagrodę Nobla. Kolejna Nagroda Nobla przypadła Rosalyn Yalow (1977 r.) za wcześniejsze badania również związane z hormonem trzustki; w szczególności za wprowadzenie metody radioimmunologicznej, która umożliwiła oznaczanie stężenia insuliny we krwi. Dodajmy, że insulina była też pierwszym białkiem hormonalnym uzyskanym na drodze rekombinacji genetycznej.

## Działanie hormonów trzustki

Stężenie insuliny we krwi i jej oddziaływanie na tkanki docelowe pozostaje w funkcjonalnej zależności od poziomu glukozy. Insulina bowiem w przypadku podwyższonego poziomu glukozy (hiperglikemii) powoduje obniżenie poziomu cukru, natomiast glukagon, w przypadku obniżenia poziomu glukozy (hipoglikemii), podwyższa jej poziom. Somatostatyna wywiera hamujący wpływ na sekrecję zarówno insuliny, jak i glukagonu. W cukrzycy dominująca rola przypada insulinie, dokładniej skutkom jej bezwzględnej lub względnej niedoboru. W najprostszym ujęciu cukrzycę lub zespół cukrzycy można określić jako niedobór insuliny. Zespół objawów wywołanych niedoborem insuliny charakterystyczny i patognomiczny dla cukrzycy jest następujący:

- hiperglikemia (na czczo)
- zwiększona diureza, wielomocz
- glikozuria
- obniżone wykorzystanie cukrów
- wzrost katabolizmu tłuszczów i kwasica ketonowa
- zwiększony metabolizm białka, połączony z utratą azotu
  - glukoneogeneza, jako skutek rekompensującego wzrostu aktywności sekrecyjnej komórek alfa
- spadek masy ciała, mimo wzrostu łaknienia
- zejście w śpiączkę cukrzycową, jeśli nie nastąpi wcześniej z innych przyczyn, z uwagi na zwiększoną w przebiegu cukrzycy podatność na zachorowanie.

Z wyjątkiem hiperglikemii i glikozurii (wielomocz jest zjawiskiem wtórnym, wymuszonym przechodzeniem glukozy bezpośrednio z krwi do moczu, co pociąga za sobą diurezę osmotyczną – utratę znacznej ilości wody i konieczność częstego jej uzupełniania), reszta objawów może występować okresowo, w zależności od nasilenia i przebiegu choroby oraz czasu jej trwania, jako objawy dodatkowe, pojedynczo lub w zespole, w rozmaitych konfiguracjach.

Zespół objawów rozwiniętej cukrzycy insulinozależnej, lecz niekomplikowanej innymi przypadłościami, nie ma cech gatunkowych. Oznacza to, że jest podobny u wszystkich ssaków. Podobieństwo przyczyn i objawów klinicznych pozwala więc na uproszczenie opisu przez pominięcie niektórych podstawowych wiadomości, pod warunkiem odwołania się do znajomości podstaw patofizjologii wewnątrzwydzielniczej czynności trzustki u zwierząt towarzyszących (2).

Wśród zwierząt towarzyszących zaburzenia hormonalne trzustki występują najczęściej u psów, z wyraźną predylekcją do płci. Psy samce chorują dwukrotnie częściej niż suki, natomiast suki kastrowane około siedmiokrotnie częściej niż kastrowane samce. Według statystyk z końca lat siedemdziesiątych, spośród endokrynopatii u kotów na pierwsze miejsce wybija się właśnie cukrzyca, podczas gdy u psów plasuje się na drugim miejscu po hipotyreozy (zestawienie na podstawie częstości diagnozowanych przypadków endokrynologicznych w klinikach amerykańskich). Relatywnie znacznie mniejszą wykrywalność cukrzycy obserwuje się u przeżuwaczy, przy czym sądzi się, że przebieg choroby jest u przeżuwaczy łżejszy (1).

## **Cukrzyca u koni**

Piśmiennictwo na temat cukrzycy u koni jest bardzo skromne. Do niedawna w podręcznikach uniwersyteckich, w rozdziałach omawiających przemianę cukrową i rolę insuliny w patogenezie cukrzycy, brakowało nawet odniesienia do faktu, że choroba ta może występować u koni, bądź sprowadzono do ogólnikowego stwierdzenia, że – tak jak u krów, świń czy owiec – cukrzyca zdarza się też u koni (1, 3, 4, 5, 6).

We współczesnych podręcznikach pojawiają się już kilkunastu wzmianki lub krótkie podrozdziały poświęcone problemowi cukrzycy u koni, lecz są zwykle ukierunkowane bardziej na patofizjologię choroby, aniżeli na klinikę.

Odnotujmy dla porządku, że wyspy trzustki konia zostały dobrze poznane i wiadomo, że tak jak u innych gatunków zwierząt udomowionych wydzielają do krwi insulinę. Jej metaboliczny efekt w organizmie jest podobny. Nie ma żadnych przesłanek pozwalających sądzić, że konie na cukrzycę nie chorują. Istniejące informacje mogą zatem nasuwać szereg uzasadnionych pytań, czy na przykład sporadyczne opisy przypadków cukrzycy u koni odpowiadają liczbie faktycznie diagnozowanych przypadków? Czy liczba opisanych przypadków odzwierciedla rzeczywisty stan zachorowań na cukrzycę? Czy stan diagnostyki laboratoryjnej, w tym dostępność oznaczania insuliny we krwi są adekwatne do potrzeb? Czy nie byłoby celowe podejmowanie badań przesiewowych ukierunkowanych na wykrywanie przypadków podklinicznych postaci cukrzycy koni?

To tylko kilka z wielu pytań uzasadnionych zwłaszcza okolicznością, iż współczesne doniesienia rzadko nawiązują do cukrzycy pierwotnej (typu 1) u koni, a coraz częściej donoszą o wykrywalności wtórnej postaci cukrzycy u koni (typu 2). W tym miejscu celowe jest rozważenie współczesnej klasyfikacji cukrzycy, która w przypadku zwierząt towarzyszących jest adaptacją klasyfikacji rekomendowanej dla kliniki człowieka.

## **Klasyfikacja postaci cukrzycy**

Według współczesnej terminologii i nazewnictwa związanego z cukrzycą, które ewoluuje odpowiednio do rozwoju poglądów na etiologię i patogenezę cukrzycy, klasyfikacja cukrzycy u ludzi rekomendowana przez Światową Organizację Zdrowia jest następująca.

**1. Cukrzyca insulinozależna**, w przebiegu której przeżycie pacjenta zależy od podawania egzogennej insuliny. Jest to postać nazywana **cukrzycą typu 1** (IDDM – insulin dependent diabetes mellitus) lub cukrzycą młodzieńczą.

**2. Cukrzyca insulinoniezależna**, dawniej typu dorosłych, a teraz nazywana **cukrzycą typu 2** (NIDDM – non-insulin dependent diabetes mellitus) lub **cukrzycą wtórną** (niekiedy określaną jako **typu S** – secondary). Dodajmy, że określenie cukrzyca wtórna, zwłaszcza w klinice zwierząt, bywa często odnoszone do hiperglikemii i obecności glukozy w moczu spowodowanej chorobami gruczołów wewnątrzwydzielniczych. W postaci typu 2 pojawia się często także insulinooporność, podobnie jak w stanach upośledzonej tolerancji glukozy (patrz dalej, pkt 3a). Podanie insuliny egzogennej w przebiegu którejkolwiek postaci cukrzycy insulinoniezależnej ma na celu monitorowanie i podtrzymywanie prawidłowej przemiany cukrowej.

**3. Cukrzyca wynikająca z upośledzonej regulacji stężenia glukozy we krwi** wykrywana jest testem tolerancji glukozy, stąd określana jest jako **stan upośledzonej tolerancji glukozy** (3a), często w wyniku **nabytej insulinooporności** czy też wykrywana podwyższoną glikemią na czczo (wynik nasilonej glukoneogenezy), stąd określana jako **stan hiperglikemii na czczo** (3b).

**4. Cukrzyca ciężarnych**. W odróżnieniu od innych postaci dotychczas nie została opisana u zwierząt. U ludzi oznacza cukrzycę, która pojawia się w czasie ciąży i mija po porodzie. Diagnostycznie sprawa może być skomplikowana w przypadkach uprzednio nierozpoznanej cukrzycy przedciążowej (typów 1 lub 2). Wszystkie te postaci wymagają kontroli metabolicznej ciężarnych kobiet, nierzadko konieczności podawania egzogennej insuliny w celu zapewnienia urodzenia zdrowego dziecka i zmniejszenia śmiertelności okołourodzeniowej. Charakterystyczną cechą przebiegu cukrzycy u ciężarnych jest stopniowy wzrost zapotrzebowania na insulinę, stąd konieczność dostosowania dawki hormonu z każdym kolejnym trymestrem ciąży.

Z punktu widzenia epidemiologicznego i analityki diagnostycznej klasyfikowanie glikemii na: glikemię cukrzycy, glikemię stanu upośledzonej tolerancji glukozy i glikemię prawidłowego stanu tolerancji glukozy (jak w pkt. 3) jest mało czytelne. Dlatego próby połączenia jednolitą klasyfikacją klinicznych objawów i mechanizmów patogennych w tych stanach bywa krytykowane. Według Keena (7) określenie typ 1 powinno odnosić się do zdefiniowanych etiologicznie procesów, a nie do klinicznych cech cukrzycy. Keen zwraca uwagę, że typy 1 i 2 to terminy kliniczno-opisowe stanów, które mogą być wywołane odmiennymi mechanizmami patogennymi, a więc z natury heterogennymi. Z tego względu uważa, że te postacie cukrzycy powinny zostać w przyszłości sklasyfikowane poprzez rozpoznanie ich etiologii. Podobne zastrzeżenia podnosi w stosunku do kategorii cukrzyca ciężarnych. Natomiast uważa, że dla celów porównawczych „glikemiczne” definicje cukrzycy należy akceptować.

Krytyczna opinia Keena z 1985 r. zbieżna jest ze współczesnymi wywodami Hamosa z 2002 r. (8). Autor ten uważa, że klasyfikacja zbudowana na koncepcji rozpoznania etiologicznego, w odróżnieniu od wcześniejszej, bazującej głównie na efektach terapeutycznych, powinna obowiązywać. Jednakże w celu uniknięcia pomyłek akronimy IDDM i NIDDM powinny zostać zarzucone na rzecz używania wyłącznie określeń typ 1 i typ 2. Typ 3 powinien obejmować inne postacie cukrzycy, ale zdefiniowane etiologicznie. Termin cukrzyca ciężarnych może być utrzymany.

Piśmiennictwo weterynaryjne postępuje się zwykle przedstawionymi elementami klasyfikacji cukrzycy u ludzi. Mimo oczywistej celowości w dążeniu do postępowania się ujednoczoną terminologią, istnieją obiektywne trudności postępowania się nią, co wynika z banalnie prostej przyczyny, jaką jest bardzo skąpa dokumentacja przypadków cukrzycy u zwierząt gospodarskich, a przede wszystkim u koni. Przeniesienie rozbudowanej klasyfikacji cukrzycy u ludzi na przypadki cukrzycy u koni będzie możliwe lub ułatwione dopiero wtedy, kiedy będziemy dysponowali dostatecznie dużą ilością definitywnie rozpoznanych przypadków, etiologicznie różnych postaci cukrzycy.

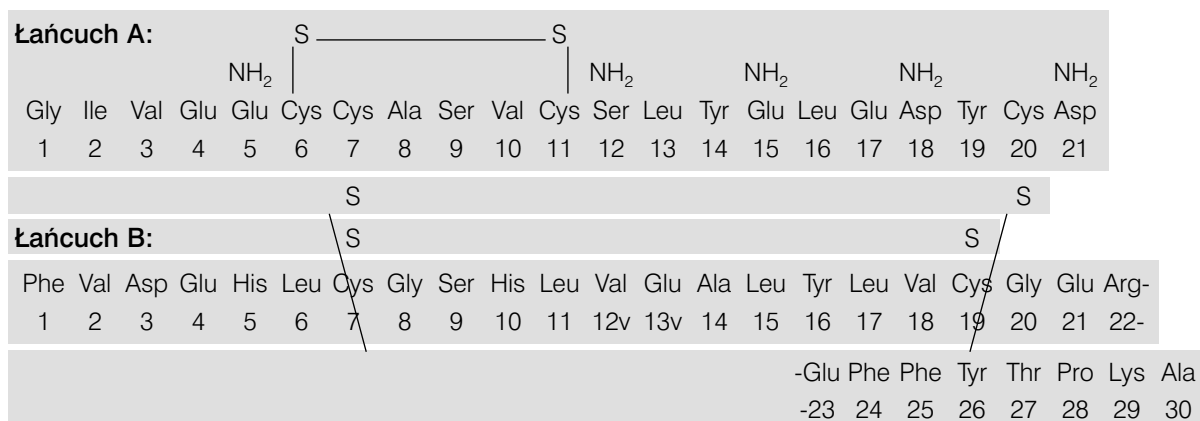
W odniesieniu do psów sprawa wygląda prościej, gdyż już wiadomo, że połowa zachorowań na cukrzycę daje się zakwalifikować do typu 1, część do cukrzycy wtórnej, a część odpowiada typowi 2. U kotów, według wczesnych ustaleń, przeważa cukrzyca typu 1 (9). Jak jednak

wynika z nowszych badań, u kotów, podobnie jak i u ludzi, dochodzić może także do wystąpienia cukrzycy typu 2 w związku z hormonopodobnym polipeptydem wysp trzustki, zwanym amyliną (10). Amylina trzustki ma nie tylko zmniejszać sekrecję insuliny, ale nasilać insulinooporność. W rezultacie jest czynnikiem, który może przyczyniać się do wywołania cukrzycy typu 2. Opis związku amyloidozy z cukrzycą znaleźć można we wcześniej opublikowanym artykule (11).

## Budowa insuliny koni

Cząsteczka insuliny wytwarzana jest w procesie wieloetapowym. Jest pochodną długiego łańcucha peptydowego skróconego ostatecznie do 86 aminokwasów, zwanego proinsuliną, który nie ma jeszcze działania biologicznego. Dopiero cząsteczka insuliny złożona z 51 aminokwasów jest biologicznie czynna. Tak samo jest u człowieka i zwierząt, a wśród nich konia.

Cząsteczka insuliny zbudowana jest z dwóch łańcuchów. Jeszcze w fazie proinsuliny, do pierwszego aminokwasu łańcucha A przyłączony jest łańcuch peptydu C. Krótszy łańcuch A złożony jest z 21, a dłuższy z 30 aminokwasów; oba łączą dwa mostki dwusiarczkowe. Uwolnieniu jednej cząsteczki insuliny towarzyszy odszczepienie cząsteczki peptydu C. Nie wykazuje on aktywności biologicznej, lecz jego obecność we krwi ma pewne znaczenie w diagnostyce laboratoryjnej, gdyż nie cechuje się swoistością gatunkową i ma znacznie dłuższy czas półtrwania we krwi od insuliny. W klinice diabetologicznej bywa oznaczany niezależnie od insuliny. Różnice w budowie samej cząsteczki insuliny występują między gatunkami tylko w łańcuchu A, na krótkim odcinku objętym mostkiem dwusiarczkowym od aminokwasu 6 do 11, jak przedstawiono na ryc. 1 (12).



Ryc. 1. Sekwencja aminokwasów w cząsteczce insuliny bydła, wg Sanger (12)

Różnice gatunkowe łańcucha A: w poz.:	8	9	10
Bydło	Ala	Ser	Val
Świnia	Thr	Ser	Ile
Koń	Thr	Gly	Ile
Człowiek	Thr	Ser	Ile
Pies	Thr	Ser	Ile

Cząsteczka prekursorowa i insulina mają strukturę podobną do relaksyny i insulinopodobnych czynników wzrostu. Homologia występuje zwłaszcza w obszarach N- i C-terminalnych cząsteczki insuliny. Schemat pokazuje, że łańcuch A insuliny konia różni się od łańcucha insuliny ludzkiej tylko jednym aminokwasem w pozycji 9, a od insuliny świni podobnie tylko jednym aminokwasem, również w pozycji 9. Natomiast insulina świni i człowieka ma identyczny łańcuch A, różniąc się jedynie ostatnim aminokwasem w łańcuchu B. Tak znaczne podobieństwo strukturalne ma znaczenie w diagnostyce laboratoryjnej, gdyż stwarza możliwości oznaczania insuliny w surowicy wszystkich wymienionych gatunków jednym rodzajem pomiarowego zestawu immunologicznego, po wstępnej walidacji metody.

## Glikemia i insulinemia

Najsilniejszym stymulatorem wydzielania insuliny jest niskie stężenie glukozy we krwi. Rozróżnia się **dwa typy sekrecji insuliny: podstawową** obserwowaną w warunkach na czczo i **stymulowaną** na przykład spożytym pokarmem. U psów, dla których mamy więcej danych eksperymentalnych, aniżeli dla koni (w odniesieniu do patofizjologii i diagnostyki klinicznej trzustki), wiadomo że prawidłowy stosunek stężeń insuliny na czczo do stężeń w okresie po nakarmieniu jest w przybliżeniu jak 1 do 5–10. Sekrecja podstawowa insuliny utrzymuje stężenie glukozy we krwi na czczo na poziomie podobnym u ludzi, koni i psów, to jest w zakresie od 60 do 120 mg/100 ml. Te wartości stężeń glukozy mogą się stosunkowo znacznie wahać u tego samego pacjenta w zależności od czasu pobrania krwi w stosunku do ostatniego posiłku.

Po nakarmieniu stężenie glukozy we krwi z reguły wzrasta, lecz nie przekracza fizjologicznego progu nerkowego dla glukozy, który określony poziomem cukru we krwi odpowiada stężeniu około 180 mg/dl. Poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi z reguły nie przekracza granic normy fizjologicznej. Glikemia na czczo, wyższa niż 120 mg/dl może być niekiedy zwiastunem zmniejszonej tolerancji glukozy i wczesnego stadium rozwoju jednej z postaci cukrzycy insulinoniezależnej (typu 2).

## Stężenie glukozy we krwi koni podczas treningu

U koni dość często dokonuje się oznaczeń stężenia glukozy we krwi. Zwykle są to pomiary stężenia spoczynkowego, które nie powinny być mylone z pomiarem stężenia glukozy na czczo. Na **spoczynkowy poziom glukozy we krwi** może mieć wpływ trening, proces ujeżdżania, próby sprawnościowe lub wytrzymałościowe. Ponieważ zainteresowanie takimi pomiarami dotyczy koni zdrowych, a koncentruje się na efektach sprawnościowych, kontrolą dla grupy poddanej wysiłkowi bywają z reguły te same konie przed i po wysiłku (lub inne konie w spoczynku – niepoddane próbie). Kilka przykładów z łatwo dostępnych publikacji krajowych ilustruje ten problem. W procesie ujeżdżania ogierów rasy arabskiej objętych dwutygodniowym treningiem wstępnym (niewysiłkowym), poziom glukozy we krwi mierzony w mmol/l dnia pierwszego i dnia ostatniego – po jednodniowej przerwie w pracy, nie zmienił się istotnie, oscylując wokół 5,0 mmol/l, podczas gdy wzrósł z 5,4 do 6,6 ( $P < 0,001$ ) w grupie poddanej wysiłkowi intensywnemu po 14 dniach (13). W przypadku treningu wytrzymałościowego w otwartym terenie (trwającego około trzech miesięcy), odnotowano nieznaczne obniżenie poziomu glukozy po zakończeniu wysiłku, które ustępowało już w okresie 30-minutowego odpoczynku. W próbie treningu szybkościowego, po zakończeniu biegu, obserwowano, przeciwnie, wzrost stężenia glukozy, a spadek po 30 minutach, nieosiągający jednak wartości spoczynkowych; średni poziom w spoczynku u 3-letnich koni arabskich wynosił  $6,08 \pm 0,98$  mmol/l (14). Długość wysiłku wytrzymałościowego łączy się z reguły z obniżeniem poziomu glukozy w 30 minucie, a także ze zwiększonym poziomem spoczynkowym w 24 godzinie po zakończeniu rajdu. Jednak zmiany te ukazywały co najwyżej tendencje, gdyż nie były statystycznie istotne (15). W warunkach wysiłku ekstremalnego różnice średnich poziomu glukozy z okresu przed i po obniżeniu, także nie wykazały statystycznej istotności (16).

Sumując, różne formy treningu i aktywności fizycznej konia mogą mieć krótkotrwały wpływ na poziom glukozy we krwi. Wahania są raczej niewielkie i diagnostycznie niewymierne, zwłaszcza przy porównaniu z naturalną okołodobową oscylacją stężenia glukozy. W ustalonych porach karmienia, przykładowo około 8 rano i 20 wieczorem, u koni stabilizuje się okołodobowa zmienność stężenia glukozy z charakterystycznie niskim poziomem przed posiłkami rano i wieczorem, a podwyższonym na kilka godzin (po około czterech godzinach od posiłku), co daje szczytowy wzrost glukozy we krwi po południu i ponownie w godzinach nocnych. Rezultatem rytmu okołodobowego są zmiany poziomu glukozy we krwi znacznie mocniej wyrażone niż wywołane różnymi formami treningu.

U koni istnieje silny związek między stężeniem glukozy a insuliny we krwi. Stężenie glukozy we krwi ściśle koreluje z jej zawartością w płynie śródmiąższowym, dzięki czemu, przy zastosowaniu odpowiednich czujników wprowadzanych pod skórę, stało się możliwe opracowanie systemu ciągłego monitoringu zmian koncentracji glukozy bez konieczności pobierania krwi. Metoda określona skrótem CGMS (continuous glucose monitoring system) sprawdzona została między innymi u koni zdrowych i chorych na cukrzycę (17).

**Stężenie insuliny we krwi konia na czczo wynosi od 5 do 30  $\mu$ U/ml surowicy.** Takie stężenie pozwala na oznaczenie insuliny z pomocą większości współczesnych analizatorów wieloczynnościowych mierzących tak zwaną insulinę immunoreaktywną. Należy mieć na uwadze, że analitycznie oznacza się tylko część tak zwanej aktywności insulinowej we krwi, bowiem reszta pochodzi od licznych immunoreaktywnych białek insulinopodobnych, lecz pozbawionych biologicznej aktywności hormonu. Pomiar jest do pewnego stopnia ograniczony krótkim czasem półtrwania insuliny we krwi, który wynosi około 5–10 minut. Jest więc wielokrotnie krótszy od okresu półtrwania we krwi peptydu C, co powoduje, że oznacza się wyższe stężenia peptydu C aniżeli samej insuliny.

Tkankami docelowymi dla insuliny są głównie: tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe i wątroba. W stosunku do dwóch pierwszych rola insuliny sprowadza się głównie do usprawnienia transportu glukozy do wnętrza komórek. Transport transbłonowy glukozy w wątrobie nie podlega wpływowi insuliny. Procesem limitującym w tym przypadku jest samo stężenie glukozy we krwi. Przy wzroście stężenia glukozy we krwi powyżej 150 mg/dl wątroba nie wychwytuje glukozy z krwiobiegu. Ten graniczny poziom bywa niekiedy nazywany poziomem glukostatycznym i charakteryzuje się równowagą między wychwytem a uwalnianiem glukozy. Poniżej poziomu 150 mg/dl glukoza jest bardziej wychwytywana, aniżeli wydzielana. Tak dzieje się w większości okresów wspomnianego wcześniej cyklu okołodobowego glukozy we krwi.

Tkankami, które nie korzystają z ułatwionego insuliną transportu glukozy, są: eryocyty, komórki mózgowia (z wyjątkiem części podwzgórza), komórki wątroby, częściowo nerek, nabłonka jelit i komórki beta trzustki. W każdym razie insulina nie jest bezwzględnie konieczna, aby doszło do wniknięcia glukozy do wnętrza tych komórek i zapoczątkowania cyklu glikolitycznego. Insulina jedynie znacznie ułatwia albo usprawnia przejście glukozy i jej fosforylację.

Utrzymanie normoglikemii wynika nie tylko z działania insuliny, ale także licznych jej antagonistów. Głównymi hormonalnymi antagonistami insuliny są: hormon wzrostu, kortyzol, adrenalina, glukagon, tyroksyna, estrogeny i progestageny. Ich nadmiar wiąże się często ze stanami hiperglikemii lub stanami chorobowymi, których jednym z objawów jest zaburzenie homeostazy glukozy we krwi. Może to być przyczyną zaburzeń określanych u koni jako cukrzyca wtórna, która będzie omówiona w drugiej części artykułu.

#### Piśmiennictwo

1. McDougal L. E.: *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 2<sup>nd</sup> ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1976.
2. Ślebodziński A. B.: Patofizjologia wewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki psów i kotów. Część I. *Życie Wet.* 1998, **73**, 258–261.
3. Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N.: *Pathology of Domestic Animals*, vol. 3, 3<sup>rd</sup> ed., Academic Press, San Diego 1985.
4. *The Merck Veterinary Manual*. Merck & Co. Inc. 6<sup>th</sup> ed., Whitehouse Station, N.J., USA 1986.
5. Kaneko J. J.: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4<sup>th</sup> ed., Academic Press, San Diego 1989.
6. *The Merck Veterinary Manual*. Merck & Co. Inc. 8<sup>th</sup> ed., Whitehouse Station, N.J., USA 1998.
7. Keen H.: Limitations and problems of diabetes classification from an epidemiological point of view. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1985, **189**, 31–46.
8. Halmos T.: New diagnostic and classification system in diabetic syndrome. *Orv. Hetil.* 2002, **143**, 2533–2541.
9. Stogdale L.: Definition of diabetes mellitus. *Cornell Vet.* 1986, **76**, 156–174.
10. Lutz T. A., Rand J. S.: A review of new developments in type 2 diabetes in human beings and cats. *Br. Vet. J.* 1993, **149**, 527–536.

11. Ślebodziński A. B.: Cukrzyca u kotów. Cz. I. Rozpoznanie. *Życie Wet.* 2002, **77**, 342–346.
12. Sanger F.: Chemistry of insulin. *Brit. Med. Bull.* 1960, **16**, 183–188.
13. Kędzierski W., Podolak M.: Zmiany metaboliczne u koni w procesie ujeżdżania. *Medycyna Wet.* 2001, **57**, 207–209.
14. Kędzierski W., Podolak M.: Wpływ treningu koni rasy arabskiej na poziom parametrów biochemicznych związanych z gospodarką węglowodanowo-lipidową. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 788–791.
15. Szarska E.: Zmiany wybranych parametrów krwi koni rajdowych w zależności od długości dystansu. *Medycyna Wet.* 2001, **57**, 522–526.
16. Stopyra A.: Wskaźniki gospodarki tlenowej i aktywność wybranych enzymów surowicy koni w warunkach ekstremalnego wysiłku. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 543–548.
17. Wiedmeyer C. E., Johnson P. J., Cohn L. A., Meadows R. L.: Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats and horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **223**, 987–999.

---

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