

Leczenie i zapobieganie

Leczenie zakażenia układu moczowego jest w pełni skuteczne tylko wtedy, jeżeli odpowiednio wcześniej zostaną zastosowane odpowiednio dobrane antybiotyki, przede wszystkim te, które koncentrują się w nerkach: czyli aminoglikozydy (np. streptomycyna), tetracykliny (np. aureomycyna) oraz tiamulina. Zalecane są także: gentamycyna, neomycyna, spektinomycyna, jak też potencjonowane trimetoprimem sulfonamidy lub furazolidon. Przy leczeniu większej liczby zwierząt uzasadnione jest podawanie antybiotyków w paszy lub w wodzie. Ze względu na częsty udział kilku gatunków bakterii, o różnej wrażliwości na antybiotyki, wskazane jest stosowanie takich, które cechują się możliwie szerokim spektrum działania. Zakwaszenie moczu może mieć znaczenie wspomagające antybiotykoterapię (8).

Popularnym, stosowanym w paszy, w leczeniu i profilaktyce zakażenia układu moczowego, zakwaszaczem układu moczowego jest preparat Biomin pHd (prod. Biomin). W skład tego specyfiku wchodzi kwas nieorganiczny, substancje anionowe i naturalne ekstrakty roślinne. Podawanie tego preparatu lochom w ilości 5 kg/tonę paszy przez 7 dni przed i 7 dni po oproszeniu, a później przez 3–5 dni przed kryciem lub alternatywnie okresowo przez kolejne 4 tygodnie, 2–4 razy w roku, obniża pH moczu, wzmacnia mobilizację wapnia w okresie porodu oraz ogranicza

możliwości namnażania się i adhezji bakterii w układzie moczowym.

W zapobieganiu chorobie istotne jest stałe zapewnienie higieny w pomieszczeniach dla loch w czasie ciąży i porodu gdyż, jak wspomniano, kał jest głównym źródłem bakterii wywołujących tę chorobę. Ważna jest również stała kontrola zaopatrzenia loch w wodę pitną, w tym sprawności funkcjonowania poidel samoczynnych.

Ze względu na częstsze występowanie zakażenia u starszych loch należy je w odpowiednim czasie eliminować z rozrodu, zazwyczaj po 6–7 cyklu reprodukcyjnym.

Coraz częściej spotykanym problemem jest zapalenie kłębuszków nerkowych. Mechanizmy jego powstawania związane są z uszkodzeniem powodowanym przez kompleksy antygen-przeciwciała, które powodują zatory w naczyniach. Inną przyczyną uszkodzeń funkcji kłębuszków nerkowych są krążące we krwi toksyny, których źródłem są np. podawane świniom pasze zawierające mikotoksyny. Zapalenia kłębuszków nerkowych stwierdzane są też w przypadkach zakażenia cirkwirusem typu 2 (PCV-2). Występuje również w przypadkach zespołu rozrodczo-oddechowego (PRRS), czyli dwóch bardzo ważnych aktualnie chorobach trzody chlewnej.

Reasumując, zakażenia układu moczowego u loch stają się coraz poważniejszym problemem zdrowotnym, co związane jest przede wszystkim ze zmieniającymi się dynamicznie zasadami intensywnego chowu świń. Konieczne jest zwracanie większej

uwagi na ten upowszechniający się, trudny do opanowania, nawracający problem zdrowotny u samic. Schorzenie to jak na razie sprawia spore trudności zarówno w diagnostyce, jak i w leczeniu. Odpowiednia higiena pomieszczeń, w których przebywają lochy oraz zakwaszanie paszy w zdecydowany sposób wpływają na ograniczenie występowania tego zakażenia u loch.

Piśmiennictwo

1. Martineau G.P., Almond G.: Urinary tract infections in female pigs. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, 2008, 3, s.1-7.
2. Carr J., Walton J.R.: Bacterial flora of the urinary tract of pigs associated with cystitis and pyelonephritis. *Vet. Rec.* 1993, 131, 575-577.
3. Spillane P.: Cystitis and endometritis in a 1000 sow unit. *Pig J.* 1999, 44, 162-182.
4. Fairbrother J. M.: Urinary tract infection. W: B. E. Straw, J. J. Zimmerman, S. D'Allaire, D.J Taylor: *Swine Diseases*. Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2006, s. 671-674.
5. Bayon-Anboyer M. H., Moisan J. C., Morvan H.: Evolution de la sensibilité d'*Escherichia coli* urinares et fecaux chez le porc. *Proc. Zeme Colloque Internat. Francophone de Bacteriologie Veterinaire*. 5-6 September, 2002 Ploufragan, France, s. 75.
6. Kokot F., Kokot S.: *Badania laboratoryjne, zakres norm i interpretacja*. PZWL, Warszawa, 2005.
7. Neumester B., Besenthal I., Liebich H.: *Diagnostyka laboratoryjna*. Urban i Partner, Wrocław, 2001
8. Done S. H., Carr J.: *Pathology of the Pig*. L.D. Sims, J. R. W Glastonbury, Australia, 2006.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl

Feline diabetes mellitus.

Part I. Etiology and pathogenesis

Gadomska J.¹, Gójska-Zygnier O.²,
Wieczorek M.¹, Jaros S.¹, Research
an Development Center Mabion SA, Łódź¹,
Small Animals Health Center Multiwet
in Warsaw²

Diabetes mellitus is among the most common metabolic diseases in humans and animals. In cats, insulin resistant type 2 of diabetes mellitus is the most prevalent. Since this is a complex disease with numerous multisystemic significant disorders and consequences to the animal, this review has been divided into two parts. Part I aims at the presentation of feline diabetes type 2 etiology and pathogenesis. In the part II the diagnostic procedures and feline diabetes type 2 methods of treatment will be presented.

Keywords: feline diabetes mellitus, insulin resistance, etiology, pathogenesis.

Cukrzyca u kotów. Część I. Etiologia i patogenez

Julieta Gadomska¹, Olga Gójska-Zygnier², Maciej Wieczorek¹, Sławomir Jaros¹

z Centrum Badawczo-Rozwojowego Mabion SA w Łodzi¹ oraz Centrum Zdrowia Małych Zwierząt Multiwet w Warszawie²

Cukrzyca jest jedną z najczęściej występujących chorób metabolicznych u kotów. Z roku na rok rejestruje się coraz więcej przypadków tej choroby. W latach 60–70. ubiegłego wieku jeden na tyśiąc pięćset kotów chorował na cukrzycę, natomiast w latach 90. już jeden na dwieście pięćdziesiąt (1). Według najnowszych dostępnych danych, w Wielkiej Brytanii jeden na dwieście kotów ma zdiagnozowaną cukrzycę. W USA natomiast pod koniec XX wieku 1,2% kotów leczonych w klinikach uniwersyteckich miało zdiagnozowaną cukrzycę. Obecnie szacuje się, że

w USA około miliona kotów ma cukrzycę (2, 3). Według aktualnej definicji WHO cukrzyca jest chorobą (a właściwie grupą chorób o złożonej etiologii) związaną z niedostatecznym wytwarzaniem i/lub działaniem insuliny oraz stanami hiperglikemii. Cukrzyca pierwotna obejmuje typy 1 oraz 2 (3).

Cukrzyca typu 1, odpowiadająca cukrzycy określonej według starego podziału choroby jako cukrzyca insulinozależnej, jest spowodowana niedoborem insuliny, wynikającym z braku lub niedostatecznej wydzielania przez trzustkę. Przyczyną

takiego stanu mogą być zakażenia, przeciwciała skierowane przeciwko komórkom β trzustki lub uwarunkowania genetyczne. Ten typ cukrzycy występuje bardzo rzadko u kotów (4). Markerami immunologicznego zniszczenia komórek β trzustki są m.in. przeciwciała skierowane przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, fosfatazom tyrozyny (IA-2, IA-2 β) lub endogennej insulinie. U ponad 80% ludzi cierpiących na cukrzycę typu 1 stwierdza się obecność wyżej wymienionych przeciwciał. Badania przeprowadzone z udziałem zdiagnozowanych, niepoddanych terapii kotów, nie wykazały obecności żadnego z wymienionych czynników immunologicznych, wskazujących na fakt ich udziału w rozwoju choroby (5). Cukrzyca typu 1 znacznie częściej jest diagnozowana u psów, u których stanowi co najmniej 50% wszystkich zachorowań na cukrzycę [4].

Cukrzyca typu 2 (typ odpowiadający cukrzycy insulinoniezależnej) związana jest z niekontrolowanym wydzielaniem insuliny oraz obniżoną wrażliwością lub opornością tkanek na działanie tego hormonu. Przyczynami mogą być m.in.: otyłość, czynniki genetyczne, dieta, zaawansowany wiek, brak aktywności fizycznej. U kotów, podobnie jak u ludzi, zapadalność na cukrzycę typu 2 występuje z częstością między 80 a 95% wszystkich przypadków cukrzycy (4). Pomimo że u zdecydowanej większości kotów występuje cukrzyca typu 2, Feldman i Nelson (6) proponują stosowanie podziału cukrzycy u kotów na insulinozależną i insulinoniezależną, co związane jest z możliwością kontrolowania stężenia glukozy we krwi oraz zapobieganiu kwasicy ketonowej za pomocą egzogennej insuliny. Warto tutaj podkreślić fakt, że pomimo występowania u zdecydowanej większości kotów cukrzycy odpowiadającej cukrzycy typu 2 u ludzi (związanej z insulinopornością) większość kotów chorych na cukrzycę (około 70%) poddaje się leczeniu insuliną egzogenną, mają zatem cukrzycę insulinozależną. Insulinoniezależna cukrzyca kotów dotyczy natomiast około 30% przypadków cukrzycy u tego gatunku zwierząt (6).

Wtórna cukrzyca jest następstwem pierwotnej choroby, np. zapalenia trzustki, nowotworu trzustki, nadczynności tarczycy, akromegalii lub stosowania leków, takich jak glikokortykosteroidy lub progestageny. Ten typ cukrzycy, definiowany również jako typ 3 (7), łącznie z typem 1 cukrzycy, występuje u około 15–20% kotów, a najczęstszymi przyczynami obniżenia liczby komórek β trzustki u kotów są zapalenie trzustki oraz jej gruczolakoraki (4).

Najczęściej diagnozowany kot chorujący na cukrzycę to osobnik w średnim wieku (lub starszy), zwykle starszy niż 6 lat, kastrowany, płci męskiej, bardzo często

z nadwagą, prowadzący mało aktywny tryb życia (2).

Etiologia choroby

Etiologia cukrzycy u kotów jest złożona, a na rozwój choroby wpływa wiele czynników, do których należą między innymi predyspozycje genetyczne, płeć męska, kastracja, otyłość, brak aktywności fizycznej, występowanie innych chorób oraz stosowanie niektórych leków.

Predyspozycje uwarunkowane genetycznie

Cukrzyca jest w pewnym stopniu uwarunkowana genetycznie. Wykazano zależność częstości występowania choroby w związku z rasą. Koty burmańskie (burskie) są bardziej narażone na rozwój choroby w porównaniu do kotów innych ras (co pięćdziesiąty kot tej rasy choruje na cukrzycę; 2). Kolejnym czynnikiem predysponującym do cukrzycy (bądź otyłości) może być mutacja w sekwencji genu kodującego receptor melanokortyny 4, która została zidentyfikowana w genomowym DNA kotów. Polimorfizm podobnego regionu tego genu u ludzi jest związany z predyspozycją do otyłości. Zakłada się, że podobna geneza otyłości lub/i rozwoju cukrzycy może być charakterystyczna również dla kotów (2). Na częstość występowania insulinoporności i cukrzycy duży wpływ ma poziom ekspresji genów dla białek: IRS-1, IRS-2 oraz PI3-K. Białka IRS-1 i IRS-2 są białkami substratowymi ufosforylowanymi przez receptor insulinowy, odgrywającymi kluczową rolę w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnału z receptora insulinowego. Ponadto duże znaczenie ma również fosfatydiloinozyto-3-kinaza, biorąca także udział wspólnie z białkami IRS w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnału z receptora insulinowego (3, 8, 9).

Badania przeprowadzone z udziałem kotów pozwalają przypuszczać, iż obniżony poziom ekspresji genów IRS-1, IRS-2 oraz PI3-K przyczynia się do obniżenia wrażliwości tkankowej na insulinę i nierzadko prowadzi do rozwoju oporności tkanek na insulinę (8). Analiza poziomu ekspresji genu kodującego transporter glukozy GLUT4 w tkankach mięśniowej i tłuszczowej u kotów otyłych i z nadwagą wykazała jednoznacznie jej obniżenie w porównaniu do osobników zdrowych (2). U ludzi cukrzyca pod względem predyspozycji genetycznych dzielona jest na dwie grupy, takie jak cukrzyca monogeniczna i poligeniczna, choć niektórzy autorzy wyróżniają trzecią grupę określaną jako cukrzyca mitochondrialna (10, 11). Cukrzyca monogeniczna ujawnia się jako choroba w wyniku

zmiany dotyczącej tylko jednego genu powodującej upośledzenie wydzielania insuliny i dotyczy około 5–10% populacji. Z kolei cukrzyca poligeniczna stanowiąca zdecydowaną większość przypadków cukrzycy typu 2 dotyczy zmian w wielu genach, a choroba ujawnia się jako sumaryczny efekt zmian w poszczególnych genach dotyczących produkcji i działania insuliny, natomiast na ujawnienie się choroby wpływają głównie czynniki ryzyka, takie jak otyłość, dieta wysokotłuszczowa oraz niska aktywność fizyczna. Cukrzyca mitochondrialna, zaliczana według niektórych autorów do cukrzycy monogenicznej, jest z kolei związana z mutacjami w genomie mitochondrialnym i ujawnia się jako jeden z defektów zespołu chorób o podłożu dziedzicznym (10, 11).

Otyłość

Otyłość u kotów jest definiowana jako przekroczenie średniej, przyjętej jako optymalna, masy ciała powyżej 30%. Nadwaga natomiast określana jest jako przekroczenie normalnej masy ciała powyżej 15% (1, 12). Zarówno u ludzi, jak i u kotów otyłość jest jednym z czynników związanych z rozwojem insulinoporności i w dalszej konsekwencji z rozwojem cukrzycy typu 2 (1, 3). Ryzyko zachorowania na cukrzycę wzrasta 2-krotnie u kotów z nadwagą, natomiast prawie 4-krotnie u kotów otyłych (13, 14). Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż otyłość typu brzusznej związana z rozwojem insulinoporności u ludzi obserwowana jest również częściej u kotów z nadwagą rasy burmańskiej, które uważane są za rasę predysponowaną do rozwoju cukrzycy typu 2 (4). Obecnie problem otyłości narasta zarówno u ludzi, jak i u zwierząt domowych. Dane statystyczne zebrane z różnych części świata szacują częstość występowania otyłości u kotów na poziomie 25% populacji dorosłych, hospitalizowanych kotów w północno-wschodnich Stanach Zjednoczonych do 40% populacji dorosłych, hospitalizowanych kotów w Danii (15). W przypadku kotów na rozwój otyłości wpływają m.in.: depresja, nieregularne karmienie, mało aktywny tryb życia, nieprawidłowo dobrana dieta (12). Obecnie wiadomo, iż tkanka tłuszczowa odgrywa rolę złożonego narządu wydzielania wewnętrznego, a produkowane i uwalniane przez komórki tłuszczowe hormony nazywane są adipokinami (np. leptyna, rezystyna czy adiponektyna), których rolą jest regulacja między innymi przemian metabolicznych. Otyłość prowadzi do zaburzenia produkcji i wydzielania tych adipokin (u osobników otyłych wzrasta stężenie krążącej rezystyny i leptyny, natomiast obniża się stężenie krążącej adiponektyny odgrywającej rolę

w obniżaniu insulinooporności), co związane jest z kolei z rozwojem insulinooporności i cukrzycy typu 2, czego przykładem może być udział podwyższonego stężenia rezystyny we krwi w rozwoju insulinooporności, czy też wyższe stężenie leptyny u kotów z insulinoopornością (16, 17, 18).

Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, iż nie wszystkie otyłe koty chorują na cukrzycę i nie wszystkie koty chorujące na cukrzycę są otyłe (7).

Kastracja

Kastracja zwierząt indukuje wiele zmian w ich podstawowym metabolizmie. Zarówno u osobników męskich, jak i żeńskich usunięcie gonad związane jest ze wzrostem masy ciała. Znacząco zwiększa się prawdopodobieństwo otyłości, i co za tym idzie rozwoju cukrzycy (2). Według Reichler (19) ryzyko rozwoju otyłości u kotów kastrowanych wzrasta względem kotów niekastrowanych 3,4-krotnie. Z kolei ryzyko wystąpienia cukrzycy u kotów kastrowanych jest 2–9-krotnie wyższe niż u kotów niekastrowanych (19). Zmiany w gospodarce hormonów płciowych mają wpływ na podwzgórze, które jest odpowiedzialne między innymi za kontrolowanie uczucia głodu i sytości. Wykazano, iż gonadektomia u szczurów redukuje hamujący wpływ estrogenów na łaknienie. W związku z tym wydaje się prawdopodobne, że hormony płciowe również u kotów mogą wpływać na odczuwanie uczucia głodu i sytości (2). Wykazano również, że surowicze stężenie leptyny (jednej z adipokin) związanej z otyłością było wyższe u kotów kastrowanych niż u kotów niekastrowanych (16).

Płeć

Osobniki płci męskiej kotów chorują na cukrzycę częściej niż osobniki żeńskie, co związane jest z większą predyspozycją samców kotów do rozwoju otyłości w porównaniu do samic. Wykazano, że wrażliwość tkanek na insulinę u zdrowych kotów płci męskiej jest o 37% niższa niż u zdrowych samic, co wpływa na rozwój otyłości u samców. Podobne różnice względem płci obserwowano u kotów otyłych. Ponadto samce kotów karmione *ad libitum* szybciej przybierają na wadze od samic karmionych w ten sam sposób, a u otyłych samców kotów występuje wyższe bazowe stężenie insuliny niż u otyłych samic (4). Wykazano również różnice w stężeniach adiponektyny odgrywającej rolę w obniżaniu insulinooporności względem płci. Adiponektyna jest białkiem występującym w postaci trimerów, heksamerów oraz multimerów o wysokiej masie molekularnej (tzw. forma HMW – high molecular weight

multimers) składających się z 4–6 niekowalentnie związanych trimerów adiponektyny. Forma HMW adiponektyny występuje w wyższym stężeniu u samic niż u samców, co również może mieć potencjalny wpływ na rozwój insulinooporności i otyłości (16). Warto również wspomnieć, iż u kotów zaobserwowano predykcję płciową względem zachorowalności na akromegalię (na tę chorobę znacznie częściej zapadają samce kotów), która jest jedną z chorób przyczyniających się do rozwoju insulinooporności i cukrzycy (20).

Patogeneza

Cukrzyca u zdecydowanej większości kotów odpowiada cukrzycy typu 2 u ludzi, a patogeneza jest zbliżona. Zarówno u ludzi, jak i u kotów dochodzi do obniżenia liczby komórek β wysp trzustki, czego konsekwencją jest obniżenie wydzielania insuliny, względem której dodatkowo rozwija się insulinooporność szczególnie w mięśniach, wątrobie i tkance tłuszczowej (3, 21).

Insulinooporność

Insulinooporność określana jest jako obniżona odpowiedź tkanek obwodowych na działanie insuliny, czemu na ogół towarzyszy podwyższone jej stężenie we krwi. W wyniku rozwoju insulinooporności dochodzi do upośledzenia transportu i zużycia glukozy w mięśniach szkieletowych oraz komórkach tłuszczowych (22). Oporność tkanek (obniżenie wrażliwości) na działanie insuliny jest główną cechą cukrzycy typu 2. U kotów z cukrzycą występuje około 6-krotnie niższa wrażliwość na insulinę w porównaniu z kotami zdrowymi (23). Przyczyną insulinooporności u kotów najczęściej jest obniżenie powinowactwa receptorów insulinowych do insuliny (przyczyna receptorowa) oraz upośledzenie sygnału przekazywanego za pośrednictwem receptora insulinowego po jego związaniu się z insuliną (przyczyna postreceptorowa). Czynniki przyczyniające się do rozwoju insulinooporności to m.in.: otyłość, stosowanie glikokortykosteroidów lub progestagenów oraz choroby, takie jak: zapalenie trzustki, zakażenia bakteryjne (dróg moczowych, jamy ustnej lub posocznica), choroby nerek i wątroby, akromegalia, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga oraz guz z komórek chromochłonnych (24). Ponadto, do rozwoju insulinooporności (jak również obniżonego wydzielania insuliny) przyczyniać się mogą zarówno u ludzi, jak i u zwierząt niedobory witaminy D₃ (25). Według Cook (26) większość klinicystów diagnozuje insulinooporność u kotów w przypadku, gdy insulina stosowana w dawce 1,5 U/kg m.c.

nie powoduje obniżenia stężenia glukozy poniżej wartości 300 mg/dl. Insulinooporność należy również uwzględnić u kotów, u których pomimo zastosowania dawki insuliny wynoszącej 1,5 U/kg m.c. utrzymuje się hiperglikemia lub u kotów z utrzymującym się stale wysokim stężeniem insuliny (24).

Otyłość

Wrażliwość tkanek na insulinę obniża się o ponad 50% u kotów otyłych w porównaniu do zdrowych osobników (24). Nishii i wsp. (27) wykazali, że hiperlipidemia u kotów indukuje insulinooporność. Tkanka tłuszczowa wykazuje zdolność do produkcji i sekrecji wielu białek, uczestniczących w procesach metabolicznych komórek. Zalicza się do nich wymienione wcześniej adipokiny oraz cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α oraz IL-6. Poziom ekspresji wymienionych białek w przypadku otyłości jest zmodyfikowany u osobników otyłych i może być podwyższony lub znacznie obniżony, w zależności od białka. W warunkach fizjologicznych leptyna stymuluje β -oksydację kwasów tłuszczowych oraz hamuje obwodową lipogenezę. Jednakże w przypadku otyłości podwzgórzowe komórki docelowe dla leptyny stają się odporne na jej działanie, przez co dochodzi do obniżenia przemian metabolicznych i dalszego przybierania na wadze. Przewlekłe podwyższonego poziomu leptyny wywołuje stan zapalny i apoptozę komórek β trzustki. Z kolei poziom adiponektyny biorącej udział w zwiększaniu wrażliwości tkanek na insulinę u kotów otyłych obniża się. Ponadto, zarówno u otyłych ludzi, jak i zwierząt, stężenie TNF- α i IL-6 we krwi ulega podwyższeniu. Cytokiny te hamują działanie insuliny w adipocytach poprzez serynową fosforylację białek substratowych receptora insulinowego, co prowadzi do obniżenia ich aktywności i w konsekwencji hamowania transportu glukozy za pośrednictwem białka transportujących glukozy GLUT4 (2). Ponadto, według Zoran (18) prozapalne cytokiny, takie jak TNF- α i IL-6, prowadzą do obniżenia ekspresji genów dla adiponektyny w tkance tłuszczowej u osobników otyłych, przez co dodatkowo obniża się u tych osobników wrażliwość tkanek na insulinę.

Omawiając wpływ otyłości na rozwój insulinooporności oraz cukrzycy typu 2, warto również zwrócić uwagę na udział niedoborów witaminy D₃ w rozwoju tej choroby. Według niektórych badaczy u otyłych osobników znaczne ilości witaminy D₃ zgromadzone w tkance tłuszczowej biologicznie skutkują niedoborem tej witaminy. Według tej hipotezy w konsekwencji niedoboru witaminy D₃ (zatrzymywanej w tkance tłuszczowej) dochodzi do zwiększonego wydzielania parathormonu, który hamuje

produkcję i uwalnianie insuliny z komórek β trzustki oraz obniża wrażliwość tkanek na insulinę (28). Warto również wspomnieć, iż sama witamina D_3 wiąże się ze swoimi receptorami na komórkach β , stymulując uwalnianie insuliny (28). Ponadto wykazano redukcyjny wpływ witaminy D_3 na stężenie cytokin pozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6, odgrywających rolę w rozwoju insulinooporności (25).

Glikokortykosteroidy i progestageny

Zarówno glikokortykosteroidy, jak i progestageny są antagonistami insuliny (26). Według Scott-Moncrieff (24) następujące mechanizmy działania tych leków mogą prowadzić do rozwoju insulinooporności: glikokortykosteroidy obniżają zużycie glukozy przez komórki, obniżają powinowactwo insuliny do receptorów insulinowych, redukują ilość oraz powinowactwo transporterów glukozy oraz zwiększają poziom glukagonu i wolnych kwasów tłuszczowych. Z kolei progestageny według tego samego autora mogą przyczynić się do rozwoju insulinooporności poprzez redukcję wiązania insuliny do receptora oraz transport glukozy do tkanek (24).

Inne choroby

Jak wyżej wspomniano, do rozwoju insulinooporności, a następnie cukrzycy jako wtórnej choroby, może przyczynić się również inna pierwotna choroba. Mechanizmy, w zależności od pierwotnej choroby prowadzące do rozwoju insulinooporności i następnie do rozwoju cukrzycy, są różne. Przykładowo w przypadku akromegalii nadprodukcja somatotropiny prowadzi do zwiększonej produkcji i wydzielania przez wątrobę insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), którego efektem anabolicznego działania jest proliferacja w obrębie kości, chrząstek i tkanek miękkich (6). Nadmiar krążącego we krwi hormonu wzrostu prowadzi do obniżenia liczby receptorów insulinowych oraz ich powinowactwa do insuliny. Ponadto utrzymujące się wysokie stężenie hormonu wzrostu powoduje upośledzenie sygnału przekazywanego za pośrednictwem receptora insulinowego. Z kolei ten postreceptorowy mechanizm prowadzi do zwiększonego wydzielania insuliny i następnie obniżenia liczby receptorów dla insuliny (29). W efekcie tych działań dochodzi do zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę, obniżonego zużycia glukozy i rozwoju hiperглиkemii (24, 29).

Kolejną grupą chorób, które mogą przyczynić się do rozwoju insulinooporności, są zakażenia bakteryjne (najczęściej związane z układem moczowym, jamą ustną, skórą oraz drogami żółciowymi), w przebiegu których dochodzi do zwiększenia wydzielania hormonów diabetogennych,

takich jak: glukagon, kortyzol, katecholaminy czy hormon wzrostu (23, 24).

Inną chorobą o podłożu endokryjnym u kotów jest nadczynność tarczycy, która również może przyczynić się do rozwoju wtórnej cukrzycy. U kotów z nadczynnością tarczycy spoczynkowe stężenie glukozy oraz stężenie insuliny we krwi są prawidłowe, jednakże występuje upośledzona tolerancja glukozy. Hormony tarczycy najprawdopodobniej powodują obniżenie produkcji i wydzielania insuliny, obniżają zdolność wiązania insuliny do receptora, zwiększają wydzielanie proinsuliny oraz powodują upośledzenie sygnału przekazywanego za pośrednictwem receptora insulinowego (23, 24).

Zaburzenia wydzielania insuliny

Zaburzenie działania komórek wysp trzustki jest drugim istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój cukrzycy typu 2. Masa komórek wysp trzustki u osobników z typem 2 cukrzycy zredukowana jest od 40 do 60% na skutek ich śmierci na drodze apoptozy (7). Efektem tego jest obniżenie produkcji i wydzielania insuliny, co z kolei prowadzi do zmniejszonego wykorzystania w tkankach glukozy, aminokwasów i wolnych kwasów tłuszczowych (23).

Nadmierna eksploatacja komórek β

Zaistnienie insulinooporności powoduje, że komórki β wysp trzustki muszą produkować i wydelać więcej insuliny, aby utrzymać właściwe stężenie glukozy we krwi. W tej sytuacji dochodzi do wyczerpania i niewydolności części komórek β wysp trzustki, co doprowadza do obniżenia lub całkowitej redukcji produkcji insuliny, a finalnie do ich uszkodzenia. Spadek wydzielania insuliny, który temu towarzyszy, prowadzi do rozwoju cukrzycy (4, 23). Dysfunkcja komórek β jest w dużym stopniu powodowana toksycznym działaniem glukozy. U ludzi z cukrzycą typu 2 apoptozie komórek β wysp trzustki nie towarzyszy odpowiednia regeneracja tych komórek, czego efektem jest obniżenie ich liczby. Przyczyną apoptozy u ludzi z tym typem cukrzycy jest przewlekłe narażenie na stan hiperglykemii, które prowadzi do przerosu komórek β wysp trzustki i ostatecznie ich apoptozy. Zmianom tym towarzyszy również wydzielanie prozapalnej IL-1 β (nazywanej również IL-1F2). Ponadto do rozwoju apoptozy tych komórek przyczynia się również przewlekłe podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. Mechanizm obniżenia liczby komórek β w wyspach trzustki u kotów jest podobny, choć nie wykazano u nich jednak komponenty prozapalnej oraz wpływu podwyższonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych na stężenie insuliny, pomimo

faktu, iż hiperglykemia i hiperlipidemia mogą u kotów indukować uogólnione reakcje zapalne (2).

Amyloidoza

Komórki β trzustki, oprócz insuliny wydzielają również inny hormon peptydowy – amylinę. Poziom obydwu hormonów jest proporcjonalny, co jest następstwem ich równoległej syntezy i sekrecji. Amylina pełni istotną rolę w kontrolowaniu przyjmowania pokarmu i poziomu glukozy we krwi poprzez hamowanie wydzielania glukagonu, stymulowanie uczucia sytości oraz redukcję tempa opróżniania żołądka z treści pokarmowej (30, 31). Terapia insulinowa normalizuje poziom glukozy we krwi, ale do pełnej optymalizacji homeostazy glukozy niezbędne jest jeszcze kontrolowanie poposiłkowej hiperglykagonemii, co uzyskano u kotów po zastosowaniu u nich szczurzej nieamyloidogennej amyliny (30). Amylina u kotów (podobnie jak u ludzi i małp) posiada w swojej aminokwasowej sekwencji region o właściwościach amyloidogennych, który predysponuje amylinę u kotów, małp i ludzi do odkładania się i formowania amyloidu w wyspach trzustki. Odkładające się w wyspach trzustki złogi amyloidu prowadzą z kolei do utraty komórek β , przyczyniając się w ten sposób dodatkowo do obniżenia produkcji i wydzielania insuliny. Odkładanie amyloidu w wyspach trzustki u kotów chorych na cukrzycę przyczynia się do redukcji masy komórek β o około 50%, złogi amyloidowe w wyspach trzustki występują prawdopodobnie u ponad 80% kotów chorych na cukrzycę typu 2 (2).

Podsumowanie

Powyżej przedstawiono najważniejsze czynniki predysponujące do rozwoju insulinooporności, a następnie cukrzycy oraz mechanizmy powodujące zaburzenia wydzielania insuliny związane ze zmniejszeniem liczby komórek β oraz amyloidozą trzustki. Jak widać z powyższego zestawienia, na rozwój insulinooporności oraz cukrzycy u kotów wpływa wiele czynników. Poznanie czynników predysponujących do rozwoju cukrzycy oraz zrozumienie mechanizmów jej powstawania pomocne jest zarówno w rozpoznaniu, jak i leczeniu tej choroby u kotów. W drugiej części artykułu przedstawione zostaną metody diagnostyczne i ich ograniczenia oraz możliwości terapii.

Piśmiennictwo

1. Mazzaferro E.M., Greco D.S., Turner A.S., Fettman M.J.: Treatment of feline diabetes mellitus using an α -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *J. Feline Med. Surg.* 2003, 5, 183-189.

2. Osto M., Zini E., Reusch C.E., Lutz T.A.: Diabetes from humans to cats. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013, **182**, 48–53.
3. Reusch C.E., Robben J.H., Kooistra H.S.: Endocrine pancreas. W: Rijnberk A., Kooistra H.S.: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text*. 2nd ed. Schlüter-sche Verlagsgesellschaft, Hannover 2010, s. 155–185.
4. Rand J.S., Fleeman L.M., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R.: Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.* 2004, **134**, 2072S–2080S.
5. Hoening M., Reusch C., Peterson M.E.: Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2000, **77**, 93–102.
6. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed., Saunders Elsevier, St. Louis 2004.
7. Feldman E.C.: Diabetes remission in cats: which insulin is best? *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2009, **31**, 7(Suppl), A.
8. Mori A., Lee P., Takemitsu H., Sako T., Arai T.: Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Vet. Res. Commun.* 2009, **33**, 211–226.
9. Knight Z.A., Gonzalez B., Feldman M.E., Zunder E.R., Goldenberg D.D., Williams O., Loewith R., Stokoe D., Balla A., Toth B., Balla T., Weiss W.A., Williams R.L., Shokat K.M.: A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110 α in insulin signaling. *Cell* 2006, **125**, 733–747.
10. Tusié Luna M.T.: Genes and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2005, **36**, 210–222.
11. Malecki M.T.: Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005, **68S1**, S10–S21.
12. German A.J.: The growing problem of obesity in dogs and cats. *J. Nutr.* 2006, **136** (7 Suppl), 1940S–1946S.
13. Scarlett J.M., Donoghue S.: Associations between body condition and disease in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **212**, 1725–1731.
14. Laflamme D.P.: Companion animals symposium: obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? *J. Anim. Sci.* 2012, **90**, 1653–1662.
15. Lund E.M., Armstrong P.J., Kirk C.A., Klausner J.S.: Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2005, **3**, 88–96.
16. Radin M.J., Sharkey L.C., Holycross B.J.: Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet. Clin. Pathol.* 2009, **38**, 136–156.
17. German A.J., Ryan V.H., German A.C., Wood I.S., Trayhurn P.: Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet. J.* 2010, **185**, 4–9.
18. Zoran D.L.: Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2010, **40**, 221–239.
19. Reichler I.M.: Gonadectomy in cats and dogs: a review of risks and benefits. *Reprod. Domest. Anim.* 2009, **44** (Suppl. 2), 29–35.
20. Slingerland L.L., Voorhout G., Rijnberk A., Kooistra H.S.: Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008, **35**, 352–361.
21. O'Brien T.D.: Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002, **197**, 213–219.
22. Giorgino F., Laviola L., Leonardini A.: Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005, **68** (Suppl. 1), S22–S29.
23. Rios L., Ward C.: Feline diabetes mellitus: pathophysiology and risk factors. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2008, **30**, E1–E7.
24. Scott-Moncrieff J.C.: Insulin resistance in cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2010, **40**, 241–257.
25. Moreira T.S., Hamadeh M.J.: The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. e-SPEN, *Eur J Clin Nutr. Metab.* 2010, **5**, e155–e165.
26. Cook A.K.: Discovering the reasons underlying difficult-to-control diabetes in cats. *Vet. Med.* 2010, **105**, 106.
27. Nishii N., Maeda H., Murahata Y., Matsuo A., Hikasa Y.: Experimental hyperlipemia induces insulin resistance in cats. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, **74**, 267–269.
28. Mezza T., Muscogiuri G., Sorice G.P., Priolella A., Salomone E., Pontecorvi A., Giaccari A.: Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann. Nutr. Metab.* 2012, **61**, 337–348.
29. Peterson M.E. Acromegaly. W: Mooney C.T., Peterson M.E.: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3rd ed. BSAVA, Gloucester 2004, 187–192.
30. Furrer D., Kaufmann K., Reusch C.E., Lutz T.A.: Amylin reduces plasma glucagon concentration in cats. *Vet. J.* 2010, **184**, 236–240.
31. Lutz T.A.: Pancreatic amylin as a centrally acting satiety hormone. *Curr. Drug Targets* 2005, **6**, 181–189.

Julita Gadomska, e-mail: j.gadomska@mabion.eu

Feline granulocytic anaplasmosis

Dzięgiel B., Adaszek Ł., Staniec M., Winiarczyk S., Department of Epizootiology and Clinic of Infectious Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The aim of this paper was to describe anaplasmosis in cats. *Anaplasma phagocytophilum* is an emerging pathogen of cat transmitted by *Ixodid* ticks. Recent studies suggest that multiple strains of *A. phagocytophilum* may be circulating in wild and domestic animal populations and these strains may have different host tropism and pathogenicity. Co-infection with other tick-borne pathogens especially *Borrelia burgdorferi* may also occur. The organism infects, propagates and survives within neutrophils and/or eosinophils. *A. phagocytophilum* causes febrile disease in cats with lethargy, inappetence, pale mucous membranes, epistaxis, swollen and painful joints. Diagnosis is based on morulae presence within peripheral granulocytes and detection of *A. phagocytophilum* DNA using specific polymerase chain reaction. Most reports indicate that feline anaplasmosis is a self-limiting disease and that it responds well to a tetracycline therapy.

Keywords: *Anaplasma phagocytophilum*, cats, tick-borne disease.

Anaplazmoza granulocytarna jest transmisyjną, wielonarządową chorobą ludzi i zwierząt, przebiegającą z trombocytopenią (1, 2, 3, 4, 5, 6). Choroba występuje w okresie wiosennym i jesiennym – sezonie

Anaplazmoza granulocytarna u kotów

Beata Dzięgiel, Łukasz Adaszek, Marta Staniec, Stanisław Winiarczyk

z Katedry Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

aktywności kleszczy (7). Czynnikiem etiologicznym granulocytarnej anaplazmozy kotów (feline granulocytic anaplasmosis – FGA) jest *Anaplasma phagocytophilum*. Jest to niewielka, Gram-ujemna bakteria o sferoidalnym lub pleomorficznym kształcie utrzymująca się w zakażonym organizmie wewnątrz granulocytów (2, 4). Klasyfikuje się ją w obrębie rodzaju *Anaplasma*, w rzędzie Rickettsiales. Rząd Rickettsiales powstał z połączenia rodzin Anaplasmataceae i Rickettsiaceae. Na podstawie wyników badań molekularnych do *A. phagocytophilum* zaliczono patogeny uważane wcześniej za odrębne gatunki: *Ehrlichia phagocytophila*, *E. equi* i czynnik HGE (*human granulocytic ehrlichiosis agent* – HGE agent; 3, 8).

Epidemiologia

Anaplasma phagocytophilum wykazuje zmienność antygenową, dzięki której zdolna jest zakażać różne gatunki zwierząt. Heterogeniczność wariantów genetycznych sprawia, że żywicielami riketsji mogą być zarówno bezkręgowce, jak i kręgowce (9).

Wektorem *A. phagocytophilum* w Europie jest *Ixodes ricinus* (10, 11). Ponieważ kleszcze te mogą przenosić również *Borrelia burgdorferi* i *Babesia* spp., anaplazmozie często towarzyszą takie jednostki chorobowe, jak borelioza czy piroplazmoza (12).

W populacji kleszczy *A. phagocytophilum* przekazywana jest transstadialnie (7). Pajęczaki ulegają zakażeniu podczas pasażowania na zwierzętach stanowiących rezerwuar zarazka. Stanowiącym mogą go zwierzęta domowe i dziko żyjące, w tym gryzonie (10, 13, 14). By doszło do transmisji patogena z zakażonych kleszczy na ssaki, konieczne jest utrzymywanie się tego ostatniego w powłokach ciała żywiciela 2–36 godzin (15, 16).

U kotów zakażenia na tle *Anaplasma* spp. są rzadkością (2, 17). W Stanach Zjednoczonych seroprewalencja *A. phagocytophilum* w populacji tych zwierząt wynosi 4,3%, natomiast w Hiszpanii 8,4±1,1% (17, 18). W Niemczech Hamel i wsp. (19) wykryli przeciwciała przeciwko *A. phagocytophilum* u 16,2% badanych kotów, podczas gdy wyniki badań Morgenthal i wsp.