

## Šećerna bolest (Diabetes mellitus)

Doc. dr. sc. Vesna Matijatko

Šećerna bolest je kronični endokrini poremećaj karakteriziran neuravnoteženošću metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina koji rezultira trajnom hiperglikemijom. Ta hiperglikemija je rezultat relativnog ili apsolutnog pomanjkanja inzulina koji je kombiniran s relativnim ili apsolutnim viškom glukagona. Do pomanjkanja inzulina dovodi smanjena produkcija, smanjena osjetljivost ciljnih tkiva ili problemi u transportu inzulina (tablica 1.). Diabetes mellitus ne treba smatrati jedinstvenom bolešću s jednim uzrokom, već ga treba promatrati kao manifestaciju različitih patofizioloških procesa, odnosno on ujedinjuje etiološki nepovezane bolesti i uključuje različite uzroke koji dovode do poremećaja kontrole razine glukoze u krvi.

Inzulin je najvažniji anabolički hormon u organizmu jer omogućava glukozu kao najvažnijem izvoru energije da uđe u stanicu i tamo biva pretvoren u mast, bjelančevine ili glikogen. Lučenje inzulina kontrolira razina glukoze u krvi, pa se u fiziološkim uvjetima inzulin luči kada razina glukoze u krvi poraste. Kada se djelovanjem inzulina spusti razina glukoze u krvi unutar referentnih vrijednosti (za pse 3,3-6,6 mmol/L), gušterača prestaje lučiti inzulin. Kao antagonisti inzulinu u organizmu djeluju brojni hormoni koji potiču razgradnju glikogena, masti i bjelančevina u glukozu (ACTH, glukagon, kortizol, adrenalin), a svrstavaju se u skupinu dijabetogenih hormona. Dijabetogeni hormoni podižu razinu glukoze u krvi čime se povećavaju potrebe za inzulinom. Međutim porastom razine inzulina u krvi, broj inzulinskih receptora na ciljnim stanicama se smanjuje, pa se vezanje inzulina reducira čime dolazi do relativnog manjka inzulina. Na relativni manjak inzulina organizam reagira daljnjim povećanjem proizvodnje inzulina čime dolazi do iscrpljivanja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače što u konačnici rezultira apsolutnim manjkom inzulina. Apsolutni ili relativni manjak inzulina rezultira hiperglikemijom, a kada razine glukoze u krvi pređu bubrežni prag reapsorpcije glukoze (10-12 mmol/L) dolazi do pojave glukozurije.

Šećerna bolest se dijeli na tri osnovna tipa:

- tip 1 – primarni ili dijabetes melitus ovisan o inzulinu (nastaje zbog apsolutnog manjka inzulina),
- tip 2 – sekundarni ili dijabetes melitus neovisan o inzulinu (neosjetljivost na inzulin, odnosno relativan manjak inzulina), i
- tip 3 – supklinički ili poremećena tolerancija glukoze.

Kod pasa se javlja gotovo uvijek tip 1 dijabetesa melitusa, dok se kod mačaka najčešće javlja tip 1, no u manjem postotku mačke oboljevaju o dijabetesa tipa 2. Točan uzrok dijabetesa do danas nije poznat, no smatra se da na njegovu pojavu mogu utjecati: kod pasa genetska predispozicija, autoimuni poremećaji, pankreatitis, suvišak hormona u diestrusu kod kuja, hiperadrenokorticism, hipotireoza itd.; kod mačaka: amiloidoza Langerhansovih otočića, debljina, hiperadrenokorticism, akromegalija i hipertireoza.

Od dijabetesa oboljevaju uglavnom psi starosti između 3 i 14 godina, najučestalija je pojava između 7 i 9 godina. Češće oboljevaju ženke i smatra se da je odnos oboljelih 2:1 u korist ženki. Također, među ženkama češće oboljevaju nekastirane životinje (odnos 1:6). Za razvoj šećerne bolesti u pasa postoji pasminska predispozicija, pa tako najčešće oboljevaju pudli, terijeri, jazavčari, koker španijeli i patuljasti gubičari.

Tablica 1. Faktori koji mogu pridonijeti razvoju ili pogoršati postojeći dijabetes melitus kod pasa

Smanjena produkcija inzulina	Nemogućnost transporta inzulina	Neosjetljivost ciljnih tkiva na inzulina
autoimunost na beta-stanice gušterače	protuinzulinska protutijela	debljina
hipoplazija stanica Langerhansovih otočića		hormonalni antagonizam: ➤ glukagon (infekcija), glukagonom, uremija) ➤ glukokortikoidi (stres, Cushingova bolest, jatrogeno) ➤ katekolamini (stres, feokromocitom) ➤ ACTH (akromegalija, progestageni) ➤ progesteron (endogeno, egzogeno)
toksični učinak lijekova		
staračka degeneracija Langerhansovih otočića		
pankreatitis		
ozljede pankreasa		
parcijalna pankreatektomija		
neoplazije pankreasa		

### Klinički znakovi:

- Sindrom poliurije/polidipsije
- Gubitak težine
- Polifagija
- Anoreksija
- Depresija
- Slabost
- Povraćanje

Glukozurija uzrokuje osmotsku diurezu što rezultira dehidracijom i posljedičnom polidipsijom. Gubitak glukoze u urinu dovodi do gubitka energije i zbog toga i do gubitka tjelesne mase, pa se posljedično javlja polifagija. Dijabetes je stanje potpunog izgladnjivanja organizma zbog nemogućnosti korištenja glukoze, pa se počinju koristiti drugi dostupni izvori energije. U nedostatku glukoze ketonska tijela mogu od strane mnogih tkiva tijekom kraćeg vremena služiti kao energetska izvor pa se zbog toga slobodne masne kiseline prevode u ketonska tijela. Međutim, nakon nekog vremena ovaj proces rezultira nakupljanjem ketonskih tijela u krvi što nadvlada puferski kapacitet organizma i rezultira dijabetičkom ketoacidozom. Kada se razvije ketoacidoza umjesto polifagije razvija se anoreksija. Također, ketoacidozu prate i depresija, slabost, povraćanje, miris na aceton. Najvažniji simptomi dijabetesa su sindrom poliurije/polidipsije, gubitak težine i polifagija. Međutim, u različitim životinja sa dijabetesom simptomi mogu biti potpuno oprečni, ovisno o trajanju bolesti prije nego što je životinja dovedena veterinaru. Tako životinje oboljele od šećerne bolesti mogu biti kahetične ili debele, živahne i normalnog ponašanja ili letargične sve do komatozne (pr. kod hiperosmolarne kome).

## **Dijagnoza**

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se na temelju prisutnosti kliničkih znakova kompatibilnih sa šećernom bolešću uz trajnu hiperglikemiju i glukozuriju.

Sami klinički znakovi mogu često zavarati jer se slični znakovi javljaju kod brojnih drugih bolesti, pr. polifagija i gubitak težine kod egzokrine insuficijencije gušterače, sindrom poliurije/polidipsije, gubitak mišićne mase i gubitak težine kod zatajenja bubrega itd.

Prisutstvo hiperglikemije također prati mnoga druga stanja osim šećerne bolesti (tablica 2.). Osobito je važno istaknuti pojavu tzv. stresne hiperglikemije u mačaka (koncentracija glukoze u krvi do 24 mmol/L). Takav oblik hiperglikemije se javlja u velikog broja mačaka u stresu, a boravak veterinara i uzimanje uzorka krvi predstavlja izraziti stres za mačke. Stresna hiperglikemija u mačaka je kratkotrajna i ne rezultira posljedičnom glukozurijom.

Glukozurija također prati i neke druge bolesti (tablica 2.).

Upravo je zbog svega navedenog za postavljanje dijagnoze nužna prisutnost kombinacije kliničkih znakova s perzistirajućom hiperglikemijom i glukozurijom. Postavljanje dijagnoze dijabetesa melitusa u većini slučajeva nije problem. Izuzetak su slučajevi granične hiperglikemije koja se obično otkrije rutinskim laboratorijskim testiranjem. Psi kod kojih se koncentracija glukoze u krvi stalno kreće između 6,66 i 11,1 mmol/L predstavljaju izazov za

kliničara jer pri tim koncentracijama glukoza ne prelazi bubrežni prag, pa se i ne može naći u mokraći. Za postavljanje dijagnoze u takvim slučajevima potrebno je provesti test opterećenja glukozom.

Tablica 2. Diferencijalna dijagnostika hiperglikemije i glukozurije u pasa

<b>HIPERGLIKEMIJA</b>	<b>GLUKOZURIJA</b>
šećerna bolest	šećerna bolest
dijabetogeni hormonalni poremećaji: ➤ hiperadrenokortizamž ➤ akromegalija ➤ feokromocitom ➤ glukagonom	jatrogeno: ➤ iv. aplikacija tekućina koje sadržavaju glukozu
jatrogeno: ➤ aplikacija tekućina koje sadržavaju glukozu ➤ glukokortikoidi ➤ progestageni ➤ alfa2-antagonisti (pr. ksilazin)	disfunkcija bubrežnih tubula: ➤ toksini ➤ primarna renalna glukozurija ➤ Fanconijev sindrom
stres	pogreške u izvođenju testa: ➤ kontaminacija uzorka ➤ salicilati ili vitamin C u urinu

## Terapija šećerne bolesti

Ciljevi koje pokušavamo postići liječenjem šećerne bolesti su:

- eliminacija znakova DM na koje se vlasnik žali (prvenstveno poliurije)
- prevencija nastanka komplikacija nekontroliranog ili loše kontroliranog DM
- kontrola DM što znači što dulja kontrolirana umjerena hiperglikemija (7/8-13 mmol/L)

a postižu se primjenom raznih sredstava i metoda koje se mogu svrstati u četiri osnovne skupine:

- edukacija vlasnika
- režim dijetalne prehrane
- aplikacija inzulina
- kastracija ženki (zbog rezistencije na inzulin u diestrusu).

Pri provođenju edukacije vlasnika važno ga je upozoriti da je kontrola DM režim, odnosno da se mijenja režim života životinje i vlasnika. To uključuje konstantan režim prehrane sa istom vrstom i istom količinom hrane, konstantno vrijeme aplikacije iste vrste i iste količine

inzulina uz konstantnu tjelesnu aktivnost jer pojačana tjelesna aktivnost troši glukozu, a doza inzulina je konstantna, te se može razviti hipoglikemija. Životinje sa DM su kronični bolesnici, koji zahtijevaju konstantni nadzor od strane vlasnika i redovite kontrole kod veterinara.

Prehrana dijabetičara se bazira na gotovoj medicinskoj hrani za dijabetičare kod koje je povećan udio vlakana uz odnos topivih i netopivih vlakana koji omogućava sporije probavljanje hrane, a time i održavanje konstantnije koncentracije GUK (slika 1.).



Slika 1. Neke od komercijalnih vrsta hrane za dijabetičare

Količina hrane se određuje prema tjelesnoj težini pacijenta i dijeli se u dva dnevna obroka uz koje se aplicira inzulin. Važno je da obrok bude uvijek isti (isti proizvođač, dakle i identičan sastav, isti oblik hrane suho/vlažno, ista količina) jer je i doza inzulina ista. Aplikaciji inzulina mora prethoditi obrok, ukoliko životinje ne jede nema niti aplikacije inzulina. Ukoliko životinja obrok nakon aplikacije inzulina povrat, vlasnik se sa životinjom mora hitno javiti veterinaru. Naglasiti vlasniku da nikada na svoju ruku ne smije mijenjati dozu ili vrstu inzulina, te ga educirati o simptomima i hitnoj pomoći kod hipoglikemije. Najčešći su simptomi hipoglikemije slabost, ataksija, gubitak svijesti i veslanje nogama, a ukoliko se pojave potrebno je odmah životinji dati na usta neki oblik šećera (med, otopinu šećera, čokoladu) i nakon toga što prije otići veterinaru.

Inzulin je osnova terapije u pasa i mačaka s šećernom bolešću. Na tržištu danas postoje brojne vrste inzulina s obzirom na podrijetlo i duljinu učinka.

Po podrijetlu su danas na tržištu dostupni:

- inzulin svinjskog podrijetla – identičan psećem
- inzulin goveđeg podrijetla – jednu aminokiselinu različit od mačjeg
- inzulin tzv. humanog rekombinantnog podrijetla - jednu aminokiselinu različit od psećeg.

Po duljini učinka su na tržištu dostupni:

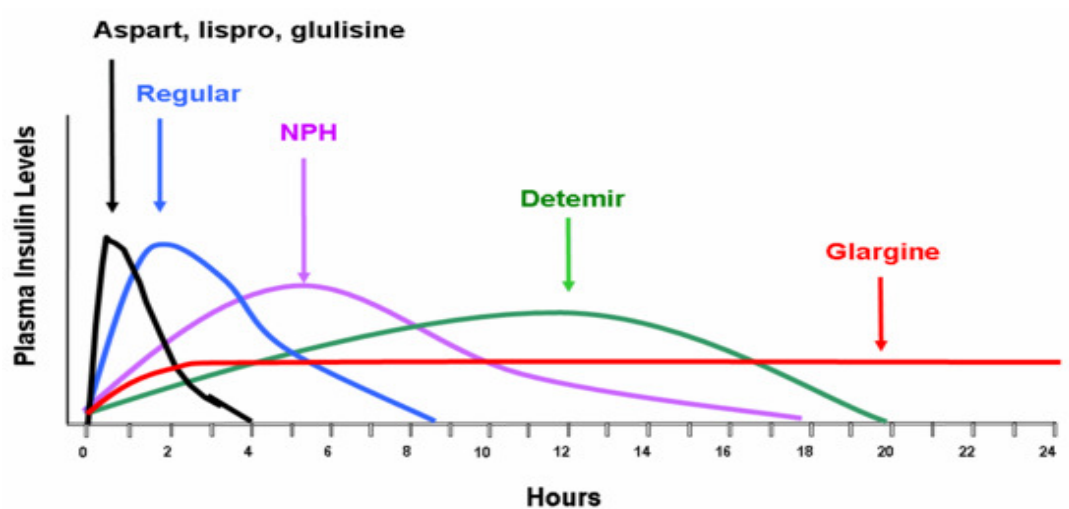
- inzulin kratkog učinka: kristalinični (čisti, regular, “brzi”), semilente
- inzulin srednje dugog učinka: NPH, lente
- inzulin dugog učinka: PZI (protamin cink), ultralente, glargin.

Početak djelovanja i duljina učinka prikazani su u tablici 3. i na slici 2.

Tablica 3. - Početak djelovanja i duljina učinka inzulina

TIP INZULINA	NAČIN APLIKACIJE	POČETAK DJELOVANJA	VRIJEME MAKSIMALNOG DJELOVANJA APLIKACIJI (h)		TRAJANJE PODJEOVANJA	
			PAS	MAČKA	PAS	MAČKA
<i>Obični (kristalinični)</i>	Intravenski	Odmah	½ - 2	½ - 2	1 - 4	1 - 4
	Intramuskularno	10 - 30minuta	1 - 4	1 - 4	3 - 8	3 - 8
	Supkutano	10 - 30 minuta	1 - 5	1 - 5	4 - 10	4 - 10
<i>NPH</i>	Supkutano	½ - 2 sata	2 - 10	2 - 8	6 - 18	4 - 12
<i>Lente</i>	Supkutano	½ - 2 sata	2 - 10	2 - 10	8 - 20	6 - 18
<i>Ultralente</i>	Supkutano	½ - 8 sati	4 - 16	4 - 16	8 - 24	6 - 24
<i>PZI</i>	Supkutano	½ - 4 sata	---	4 - 14	---	6 - 20
<i>Glargin</i>	Supkutano	2 - 3 sata	2-3	16 - 18	13-15	23 - 24

Slika 2. Početak djelovanja i duljina učinka inzulina



Za primarnu stabilizaciju šećerne bolesti koristi se isključivo obični kristalinični inzulin brzog djelovanja, dok se za kontrolu stabilizirane šećerne bolesti u pasa koriste NPH i lente inzulini, a u mačaka PZI, ultralente i glargin inzulini.

### Stabilizacija šećerne bolesti

Stabilizaciju uvijek započinjemo nadoknadom tekućine, gdje je tekućina izbora fiziološka otopina. Naime, kako inzulin djeluje na način da uvlači kalij u stanicu, a životinje koje boluju od šećerne bolesti imaju manjak inzulina, one su zbog toga vrlo često hiperkalemične, Paralelno s hiperkalemijom u takvih pacijenata se javlja i hiponatremija, a zbog osmotske diureze i dehidracija, pa je zbog svega navedenog fiziološka otopina koja sadrži natrij, ne sadrži kalij i za pola sata prelazi u intersticijalni prostor i time korigira dehidraciju, po svom sastavu idealan izbor za pacijente koji boluju od šećerne bolesti.

Nakon toga počinjemo s aplikacijom inzulina.

Ako je glukoza >20 mmol/L:

- infuzija NaCl (dehidrirane životinje sa manjkom Na i viškom kalija)
- 0,2 UI regularnog inzulina im.

i onda svakih sat vremena:

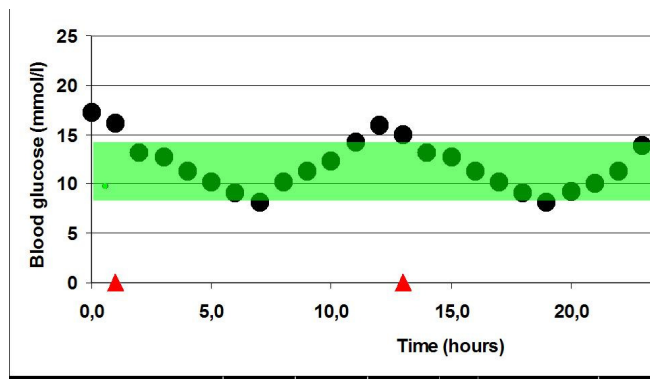
- izmjeriti GUK
- aplicirati 0,1 UI regularnog inzulina im,

sve dok glukoza ne padne na koncentraciju 8-13 mmol/L.

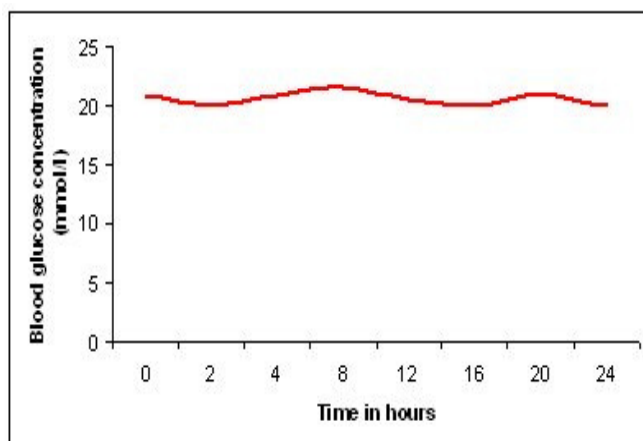
Kada nam GUK padne na koncentraciju između 8 i 13 mmol/L, životinji se daje obrok i supkutano se aplicira inzulin u dozi za pse 0,25-2 UI/kg, a za mačke 0,5 UI/kg. Za pse se uvijek započinje s najnižom dozom NPH ili lente inzulina, dok se mačkama daje uvijek 0,5 UI/kg glargina. U pasa se inzulin daje najčešće dva puta dnevno uz obrok, a samo iznimno jednom dnevno, a u mačaka se glargin daje uvijek samo jednom dnevno. Vlasniku je potrebno objasniti supkutanu aplikaciju inzulina (pr. postoje različite brizgalice: od 40 IU i 100 IU, obratiti oprez da se ne perforira koža na suprotnoj strani itd.), te s njim više puta pomoću aplikacije fiziološke otopine izvježbati zahvat.

U svrhu kontrole šećerne bolesti potrebno je činiti 24-satne krivulje glukoze. Naime, šećerna bolest se smatra dobro kontroliranom ukoliko je u većem dijelu dana GUK unutar idealnih vrijednosti od 8-13 mmol/L. Primjeri 24-satnih krivulja glukoze prikazani su na slikama 3. do 7.

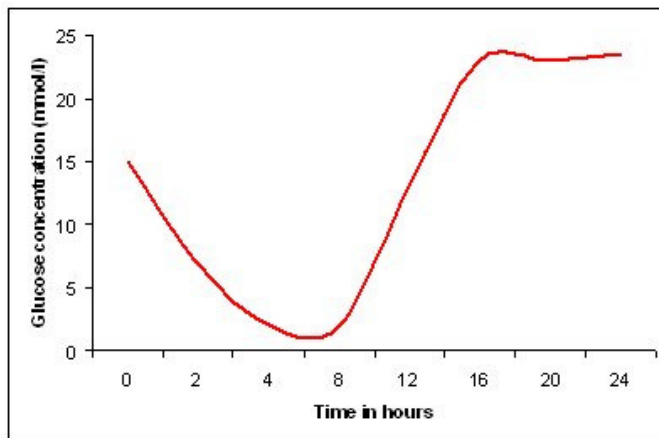
Slika 3. Idealna 24-satna krivulja glukoze



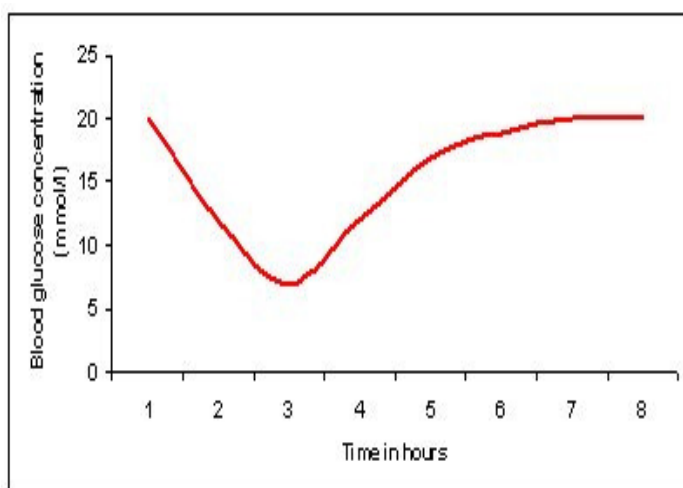
Slika 4. Krivulja kod koje je GUK konstantno previsoka



Slika 5. Krivulja kod koje je vidljiv Somogyijev skok



Slika 6. Krivulja s prekratkim učinkom inzulina



24-satne krivulje GUK-a nam služe da bismo pomoću njih identificirali probleme i našli im adekvatno rješenje. Tako na slici 4. možemo problem konstantne pretjerane hiperglikemije pripisati nedovoljnoj količini inzulina, a rješenje ja povećati dozu inzulina. Na slici 5. je tipična krivulja koja nam prikazuje posljedicu previsoke doze inzulina. Naime, na njoj je vidljivo da je u šestom satu nakon aplikacije inzulina razvila hipoglikemija, a odgovor organizma na to je kasnije posljedična znatna hiperglikemija. Upravo se na primjeru ove krivulje jasno vidi zašto je potrebno uvijek izrađivati 24-satne krivulje, jer kada bismo ovom pacijentu izvadili krv natašte prije obroka i aplikacije inzulina, dobili bismo GUK od preko 20 mmol/L, pa bismo po tome mogli zaključiti da nam je doza inzulina preniska. Početna

koncentracija glukoze slična je krivuljama na slikama 4. i 5., no uzrok hiperglikemije je različit (radi se o Somogyijevom skoku ili učinku). Dakle, povećavanje doze inzulina u slučaju prikazanom na krivulji na slici 5. moglo bi biti nepovoljno, pa čak i fatalno za pacijenta, odnosno dozu inzulina treba sniziti. Na slici 6. prikazana je krivulja glukoze na kojoj je očigledan prekratak učinak inzulina, pa nam je rješenje ovoga problema promjena vrste inzulina.

Dakle, uvijek započinjemo sa najnižom dozom inzulina koju na temelju 24-satne krivulje GUK-a postupno povisujemo, a u praksi se doze inzulina najčešće kreću (grubi orijentiri):

- veliki psi (> 30 kg): 1 do 2 IU
- mali i srednje veliki psi (< 30 kg): 0,5 do 1 IU
- mačke i patuljasti psi: 0,5 IU.

#### Nadzor šećerne bolesti

##### 1. Od strane vlasnika:

- povlačenje simptoma poliurije/polidipsije,
- kontrola glukoze i ketona pomoću trakica za urin; obraćamo pažnju na perzistirajuću ketonuriju (odmah se javiti veterinaru) i odsutstvo glukozurije u tri uzastopna mjerenja (također se odmah javiti veterinaru).

##### 2. Od strane veterinara:

- određivanje 24-satne krivulje glukoze
- određivanje koncentracije fruktozamina u serumu (tablica 4.).

Tablica 4. Interpretacija koncentracije fruktozamina u serumu

INTERPRETACIJA	KONCENTRACIJA $\mu\text{mol/L}$
Referentne vrijednosti	pas: 225-365 mačka: 190-365
Izvršno kontrolirani DM	350 - 400
Dobro kontrolirani DM	400 - 450
Umjereno kontrolirani DM	450 - 500
Loše kontrolirani DM	>500
Hipoglikemije!!!!	<300

## Komplikacije šećerne bolesti

Najčešće komplikacije šećerne bolesti su dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, akutni pankreatitis, hiperosmolarna koma, katarakte i usporeno cijeljenje rana.

Dijabetička ketoacidoza je po život opasna komplikacija šećerne bolesti kod koje uslijed nakupljanja ketonskih tijela u organizmu dolazi do razvoja metaboličke acidoze i poremećaja u koncentraciji elektrolita, a koja se klinički očituje letargijom, slabošću, epileptoidnim napadajima, u uznapredovalim slučajevima komom, polidipsijom/poliurijom, povraćanjem, proljevom, anoreksijom, teškom dehidracijom i perzistirajućom ketonurijom. Radi se o hitnom stanju, a dijagnoza se postavlja određivanjem acidobaznog statusa. Nadalje, dijabetička ketoacidoza je uglavnom sekundarne prirode, pa je potrebno potražiti primarne uzroke (najčešće, akutni pankreatitis ili infekcija, najčešće mokraćnog sustava). Liječenje se temelji na korekciji metaboličke acidoze primjenom otopine bikarbonata i snižavanju koncentracije glukoze u krvi primjenom infuzija glukoze u kombinaciji s kristaliničnim inzulinom.

Hipoglikemija je također po život opasna komplikacija koja nastaje kada se razina glukoze u krvi spusti ispod 3 mmol/L, a očituje se slabošću, ataksijom, epileptoidnim napadima, vokalizacijom, gubitkom svijesti i u konačnici komom. Liječi se intravenoznom aplikacijom 20%-tne otopine glukoze u dozi od 1 do 2 ml/kg tjelesne težine kao bolus, svakih sat vremena dok se ne postignu normalne vrijednosti glukoze. Ukoliko je životinja dobila inzulin glukoza se primjenjuje sve dok traje učinak primjenjenog inzulina.

Šećernu bolest je potrebno diferencijalno-dijagnostički razlučiti od akutnog pankreatitisa, kojeg često prati hiperglikemija s glukozurijom, međutim kod akutnog pankreatitisa se javljaju i povišena tjelesna temperatura, povraćanja, leukocitoza i povišenje koncentracije enzima gušterače (amilaze i lipaze). Akutni pankreatitis često prati i hiperosmolarna koma koja se očituje vrlo visokom koncentracijom glukoze u krvi ( $> 35$  mmol/L).

Hiperosmolarna koma nastupa tek kada u potpunosti nestane učinak inzulina, bilo zbog prestanka proizvodnje ili rezistencije, a za daljnji razvoj progresivne hiperglikemije nužno je smanjenje glumerularne filtracije zbog akutnog zatajenja bubrega. Dijagnoza se postavlja na osnovu serumske razine glukoze veće od 35 mmol/l (ponekad i preko 60 mmol/l), serumske

osmolarnosti veće od 350 mOsm/kg i izostanka nalaza ketona u urinu. Terapija se bazira na nadoknadi deficita tekućine a tek nakon toga postupnom smanjenju serumske razine glukoze kako ne bi došlo prenapete promjene u osmolarnosti i razvoja edema mozga. Terapija tekućinama polagano počinje snižavati razinu glukoze razrjeđivanjem krvi i povećanjem glomerularne filtracije te posljedičnom pojavom glukozurije koja doprinosi daljnjem smanjivanju koncentracije GUK-a. Prognoza bolesti je izrazito loša, prvenstveno zbog same bolesti koja dovodi do nastanka ovog sindroma.