Kemijski spojevi kao indikatori nastanka Diabetes Mellitusa u mačaka

Ružić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:132586

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

MARKO RUŽIĆ

KEMIJSKI SPOJEVI KAO INDIKATORI NASTANKA DIABETES MELLITUSA U MAČAKA

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Zavod za kemiju i biokemiju

Predstojnik: doc. dr. sc. Ivana Stolić

Mentor: doc. dr. sc. Ivana Stolić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1.
2.
3.
4.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA 2
2.1. Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) 2
2.1.1. Vrste *diabetes mellitus* 3
2.2. Gušterača 4
2.2.1. Inzulin 4
2.3. Kemijski markeri *diabetes mellitus* 6
2.3.1. Glukoza 6
2.3.2. Ketonska tijela 8
2.3.3. Glikirani proteini 10
2.3.4. Glikozilirani hemoglobin 11
2.3.5. Fruktozamin 12
2.4. Klinički simptomi *diabetes mellitus* kod mačaka 13
2.5. Dijagnostika 15
2.6. Liječenje 17
2.6.1. Komplikacije inzulinske terapije 17
2.7. Prehrana 18
2.8. Komplikacije DM-a 18
2.9. Prognoza 18
3. VLASTITI RAD 19
3.1. Materijal i metode 19
3.2. Rezultati 19
4. RASPRAVA 37
5. ZAKLJUČCI 39
6. LITERATURA 41
7. SAŽETAK 43
8. *SUMMARY* 44
9. ŽIVOTOPIS 45

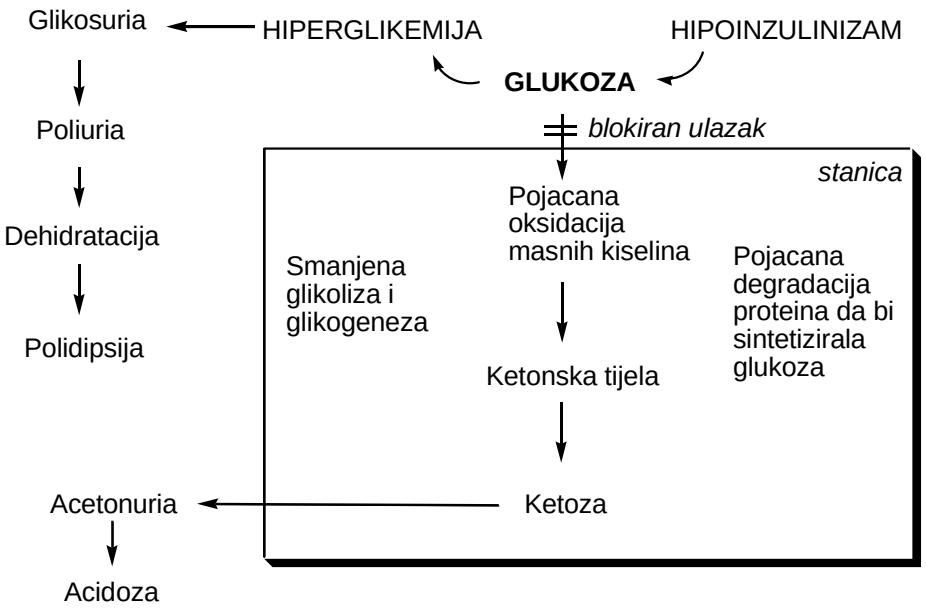
1. UVOD

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* već je dugo vremena prilično česta bolest kod pasa. U zadnje vrijeme sve je veći broj mačaka koje također pokazuju simptome dijabetesa. Zbog sklonosti mačaka stresu, naročito tijekom vađenja krvi, kada je teško utvrditi je li u tim slučajevima riječ o hiperglikemiji uzrokovanoj stresom ili je ipak riječ o pravom dijabetesu, odlučili smo podrobnije ispitati pojavu dijabetesa kod mačaka, zašto i kako nastaje te sve mogućnosti dijagnostičkih postupaka koji će dati odgovor je li riječ o bolesti ili samo o stresnoj situaciji.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1. Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*)

Šećerna bolest ili dijabetes (lat. *diabetes mellitus* – DM) druga je najčešća endokrinopatija kod mačaka (nakon hipertiroidizma). To je stanje koje se razvija zbog nedostatka inzulina. Inzulin je hormon koji regulira transport glukoze u svaku stanicu organizma, odnosno utječe na metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina u njoj (HOLM, 1995). Kod nekih mačaka dijabetes nije uzrokovan nedostatkom inzulina, već hormonalnim promjenama ili lijekovima koji umanjuju učinak inzulina (REDING, 1995). Iako se može pojaviti u svako doba, kod oba spola i kod svih pasmina, najčešće se javlja kod starijih, pretilih i kastriranih mužjaka.



Shema 1. Shematski prikaz metaboličkih poremećaja uzrokovanih nedostatkom inzulina

Smanjeno lučenje inzulina uzrokuje povećanje količine glukoze u krvi, što dovodi do poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina (HOLM, 1995; GRAHAM, 1998). U normalnim uvjetima 80 % energije tijelo dobiva sagorijevanjem ugljikohidrata. Zbog nemogućnosti ulaska glukoze u stanicu (stanica gladuje) org anizam signalizira jetri sintezu glukoze. Nakon nekog vremena u krvi je velika količina glukoze koja ne može ući u stanice, odnosno tkiva. Ovo stanje naziva se hiperglikemija. Kod poremećaja metabolizma ugljikohidrata stanice se kao novim izvorima energije koriste mastima i bjelančevinama, što

uzrokuje prekomjerno nagomilavanje ketonskih tijela u organizmu i gubitak tjelesne mase. Prekomjerna količina ketonskih tijela u organizmu uzrokuje ketozu koja se, među ostalim, prepoznaje i po specifičnom mirisu pacijenata koji podsjeća na trulo voće ili aceton. Trajna hiperglikemija uzrokuje glikozuriju, stanje kod kojega je glukoza prisutna u urinu. Glukoza sa sobom osmotski povlači veće količine vode zbog čega oboljele životinje obilno mokre i piju velike količine tekućine.

2.1.1. Vrste *diabetes mellitus*

Riječ *mellitus* znači 'sladak', a povezana je s povećanom koncentracijom glukoze u krvi i urinu oboljelih životinja zbog smanjene proizvodnje inzulina, spoja koji sintetizira žlijezda gušterača. Najčešći je uzrok dijabetesa kod mačaka oštećenje β-stanica u gušterači koje su odgovorne za proizvodnju inzulina. Dva su glavna tipa dijabetesa, dijabetes tipa 1 i tipa 2, odnosno *diabetes mellitus* ovisan o inzulinu (DMOI) i *diabetes mellitus* neovisan o inzulinu (DMNI) (BEDRICA i sur., 2006). U ovome diplomskom radu rabit će se druga dva naziva koji su u kontekstu mačaka klinički važniji od klasifikacije dijabetesa na tip 1 i tip 2 (FELDMAN i NELSON, 2004).

2.1.1.1. *Diabetes mellitus* ovisan o inzulinu (DMOI)

Prvi tip dijabetesa, *diabetes mellitus* ovisan o inzulinu (DMOI), stanje je u kojemu gušterača ne proizvodi inzulin. Ovaj tip dijabetesa iznimno je rijedak kod mačaka. Dosad je objavljena tek nekolicina radova o stanično posredovanoj autoimunoj destrukciji β-stanica. Usto, do danas nije zabilježena prisutnost autoantitijela na prirodni inzulin ili β-stanice kod mačaka (NELSON i REUSCH, 2014).

2.1.1.2. *Diabetes mellitus* neovisan o inzulinu (DMNI)

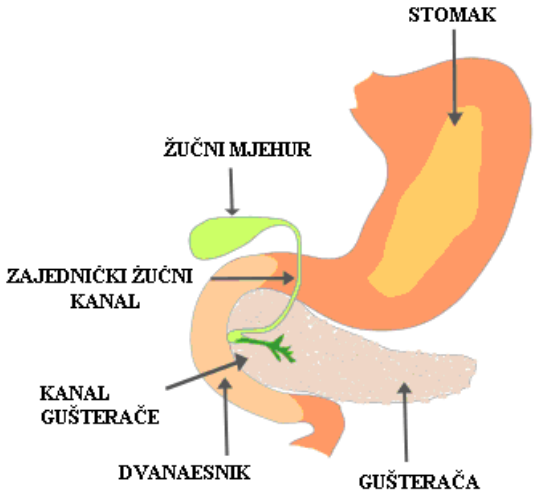
Drugi tip, *diabetes mellitus* neovisan o inzulinu (DMNI), stanje je u kojemu gušterača proizvodi određenu količinu inzulina. Manjak inzulina obično je rezultat oštećenja β-stanica gušterače.

U oba tipa dijabetesa prehrana i redovito kretanje pomažu držati bolest pod kontrolom. Laboratorijska dijagnostika ima veliku ulogu i u otkrivanju bolesti i u praćenju. Danas postoje

normirane metode kojima se vrlo jednostavno i brzo može postaviti odgovarajuća dijagnoza. Šećerna bolest liječi se raznim načinima, u početku dijetom ako nije riječ o iznimno povišenoj količini glukoze u krvi, a poslije i injekcijama hormona inzulina.

2.2. Gušterača

Gušterača je žlijezda s unutrašnjim i vanjskim izlučivanjem. Unutrašnjim (endokrinim) lučenjem u krv luči hormone inzulin i glukagon koji reguliraju razinu šećera u krvi, a vanjskim (egzokrinim) lučenjem luči enzime amilazu i lipazu (koji uglavnom služe za otapanje masti) te sudjeluje u kemijskoj razgradnji hrane.



Slika 1. Shematski prikaz gušterače kod mačaka

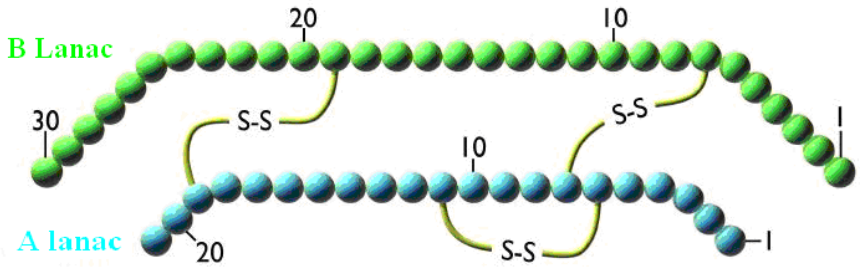
U probavnom sustavu gušterača se nalazi ispod želudca i pokraj prvog dijela tankog crijeva, duodenuma (sl. 1). Gušterača nije dio probavne cijevi, već njezini enzimi ulaze u probavnu cijev sa strane kroz Vaterovu papilu zajedno s probavljenom hranom iz želudca. Svojim položajem u zatonu dvanaesnika oblikuje glavu (*caput*), slijede tijelo (*corpus*) i rep (*cauda*). Tvore je dvije vrste tkiva: egzokrino žlijezdno tkivo te nakupine α-stanica i β-stanica koje oblikuju Langerhansove otočiće (*insulae pancreaticae*).

2.2.1. Inzulin

Inzulin je polipeptid čije vezivanje za staničnu membranu omogućuje ulazak glukoze u stanicu. Usto, izravno ili neizravno, inzulin ubrzava glikolizu, glikogenozu, lipogenezu i

sintezu proteina, a usporava glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri. Nedostatkom inzulina pojačavaju se reverzibilni procesi.

Ovaj hormon luče β-stanice gušterače koje izgledaju kao maleni otoci, zbog čega se još nazivaju Langerhansovim otočićima. Hormon je dobio ime od latinske riječi *insula* što u prijevodu također znači 'otok'. U Langerhansovim otočićima uz β-stanice nalaze se i α-stanice.



Slika 2. Molekula inzulina u sisavaca

Sve molekule inzulina u sisavaca građene su od 51 aminokiseline podijeljene u dva polipeptidna lanca međusobno povezana dvama disulfidnim mostovima (S-S) (sl. 2). Lanac A građen je od 21 aminokiseline, a lanac B od 30 aminokiselina (PETERSON, 1995). U tablici 1 prikazane su varijacije u aminokiselinskom slijedu lanaca A i B molekule inzulina kod različitih vrsta.

Tablica 1. Razlike u aminokiselinskom slijedu lanaca A i B u inzulinu među vrstama (PETERSON, 1995)

Vrsta	**Aminokiselinski lanac i položaj**			
	A #8	A #10	A #18	B #30
svinja, pas	Thr	Ile	Asn	Ala
ljudi	Thr	Ile	Asn	Thr
mačka	Ala	Val	His	Ala
govedo	Ala	Val	Asn	Ala

Ala = alanin, His = histidin, Ile = izoleucin, Thr = treonin, Val = valin

2.3. Kemijski markeri *diabetes mellitus*

Kemijski markeri *diabetes mellitus* kemijski su spojevi iz krvi i urina (MILLER, 1995). Definitivna dijagnoza dijabetesa kod mačaka postavlja se na temelju kliničkih znakova bolesti i podataka iz laboratorijskih testova krvi i urina. Povećana količina glukoze u krvi i urinu siguran je znak dijabetesa. No, kod mačaka je česta hiperglikemija izazvana stresom, s tim da u tom slučaju urin ne sadržava povećanu koncentraciju glukoze što olakšava razlikovanje između dijabetesa i hiperglikemije izazvane stresom. Kod dijabetesa, osim povećane količine glukoze u krvnom serumu i mokraći, javljaju se osnovni klinički simptomi: poliurija, polidipsija, polifagija i gubitak tjelesne težine (NELSON i COUTO, 1998).

Osnovni kemijski markeri *diabetes mellitus* su:

1. glukoza (krv, urin)
2. ketoni (urin)
3. HbA1c
4. fruktozamin.

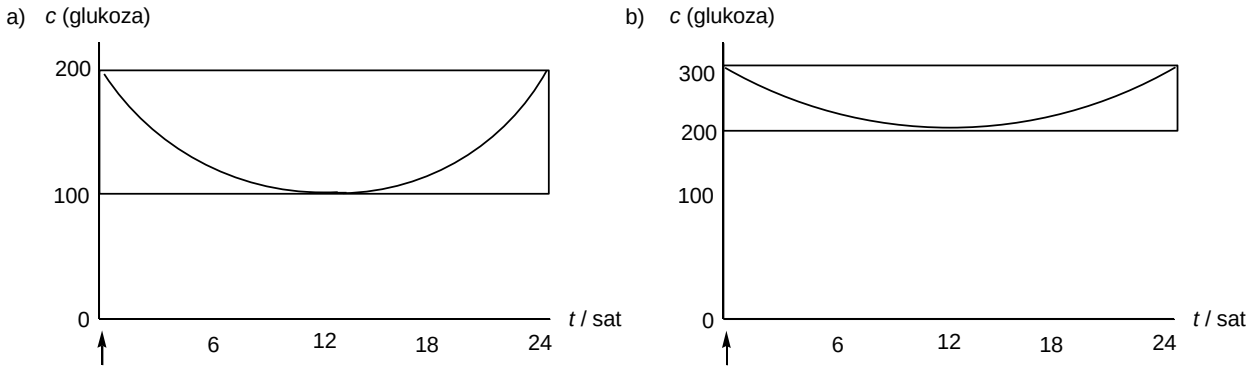
2.3.1. Glukoza

Najjednostavniji pokazatelj rada metabolizma ugljikohidrata je koncentracija glukoze u krvi. Budući da se glukoza u krvi iznimno brzo metabolizira, njezina koncentracija pokazuje trenutačni status metabolizma ugljikohidrata. Glukoza je osnovni izvor energije potrebne za provedbu svih kemijskih reakcija na staničnoj razini. Jetra regulira koncentraciju glukoze u krvi i drži je u precizno određenom rasponu. Razina glukoze u krvi varira kod svake životinje ovisno o tjelesnoj aktivnosti i vremenu proteklom od konzumacije jela. Varijacije u koncentraciji glukoze učestalije su kod patoloških stanja kod kojih razina glukoze u krvi može biti povišena (hiperglikemija) ili smanjena (hipoglikemija).

Koncentracija glukoze u krvi mačaka održava se hormonskom regulacijom u granicama od oko 90 do 120 mg/dL. Fiziološki dolazi do laganog povećanja pri stresnim situacijama, strahu ili teškim naporima zbog jačeg lučenja adrenalina. Provedena istraživanja na zdravoj mački pokazala su da posjet veterinaru može izazvati hiperglikemiju zbog čega raste količina glukoze u krvi. Pronađeno je da je razlika u srednjoj vrijednosti glukoze u krvi sakupljenoj u kući i u klinici iznosila 119,9 mg/mL (RZYMSKI I PONIEDZIALEK, 2013). Hipoglikemija je stanje snižene razine glukoze u krvi. U većini slučajeva hipoglikemija ne

predstavlja oboljenje nego indikaciju nekog od zdravstvenih poremećaja, primjerice *diabetes mellitus*, kao i lijekova kojima se koristi u tretiranju šećerne bolesti. Kliničku sliku hipoglikemije prate drhtanje mišića, slabost, ataksija, napadaji, gubitak svijesti i veslanje nogama, a u teškim slučajevima i koma. S druge strane, hiperglikemija je stanje povišene razine glukoze u krvi.

Varijacije koncentracije glukoze u krvi pacijenta prate se grafičkim dijagramom ovisnosti koncentracije glukoze u krvi o vremenu (sl. 3) (MILLER, 1995). Iako je praćenje razine glukoze ključan element u određivanju dijabetesa, njime se ne smije koristiti bez drugih pokazatelja. Krivulja promjene glukoze treba se tumačiti zajedno s ostalim kliničkim i laboratorijskim podatcima za svakog pacijenta.

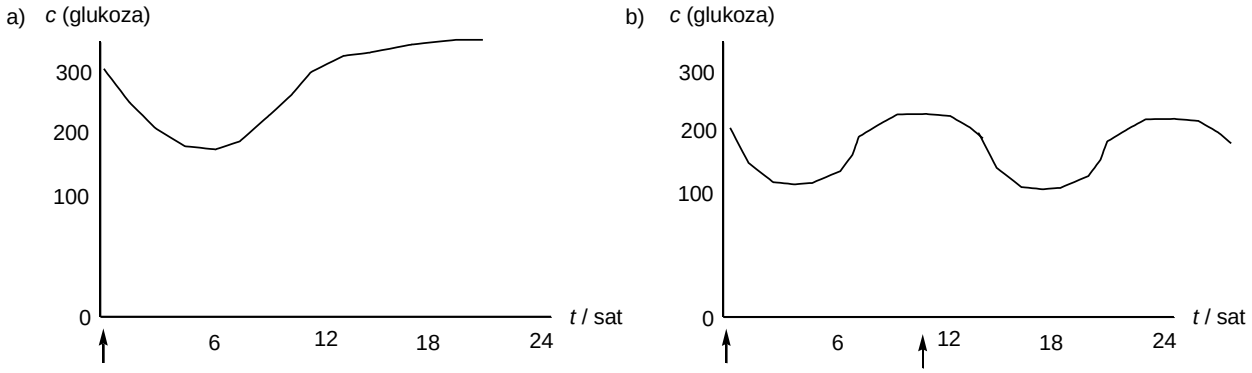


Slika 3. Krivulja promjene koncentracije glukoze kod mačke na inzulinskoj terapiji tijekom dana (strelica označuje ubrizgavanje inzulina): a) odlična, b) loša inzulinska aktivnost

Da bi se dobila odgovarajuća krivulja, uzorci krvi u pravilu se uzimaju svaka dva sata. Životinja se tijekom promatranja treba hraniti u isto vrijeme s jednakom količinom i vrstom hrane. Inzulin se također treba davati u isto vrijeme. Životinja tijekom razdoblja promatranja treba vježbati. Budući da je kod mačaka često povišenje koncentracije glukoze uzrokovano stresom pri uzimanju uzoraka ili promjenom sredine, što prati i pojava modrica, hematoma i sličnoga, potrebno je provesti uzorkovanje nakon što se životinja priviknula na novonastale uvjete.

Učinkovitost inzulina u terapiji vidi se iz oblika krivulje i izračunate razlike između najviše i najniže vrijednosti. Što je krivulja ravnija, a razlika manja, inzulin slabije djeluje (sl. 4a). Tijekom 24 sata jedno je razdoblje, a ponekad dva, kada je koncentracija najniža – u idealnom slučaju to je oko 100 mg/dL. Nakon tog razdoblja koncentracija glukoze raste. Ako koncentracija prijeđe 200 mg/dL, to znači da inzulinsko djelovanje slabi ili nestaje. Ako

djelovanje inzulina nestane osam do dvanaest sati nakon injekcije (koncentracija glukoze > 200 – 250 mg/ dL), pacijentu se daje injekcija dvaput dnevno (sl. 4b).



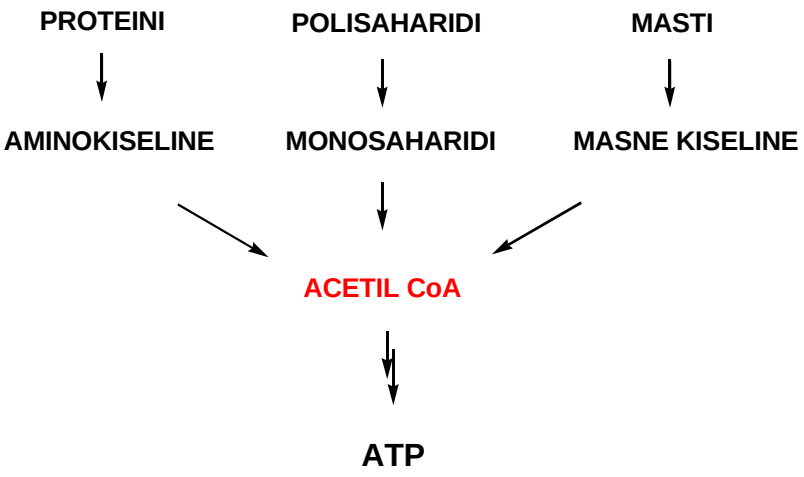
Slika 4. a) Krivulja glukoze s prekratkim vremenom djelovanja inzulina, b) krivulja glukoze kod životinje kojoj se inzulin daje dvaput dnevno (strelica označuje ubrizgavanje inzulina)

Glukoza se osim u krvi mjeri i u urinu (MILLER, 1995). Za tu svrhu uzima se prvi jutarnji urin ili se može uzimati dvaput dnevno, ujutro i navečer. U normalnim uvjetima glukoza u urinu prisutna je u tragovima. Dok povišena koncentracija glukoze u krvi, ali ne i u urinu, upućuje na stres, povećanje koncentracije u oba uzorka upućuje na dijabetes.

2.3.2. Ketonska tijela

Metabolizam je naziv za sve kemijske reakcije koje se odvijaju u stanici. Glavni izvor, odnosno univerzalna valuta slobodne energije u biološkim sustavima je ATP (adenozin-trifosfat) (STRAYER, 1995). Za normalno odvijanje staničnih reakcija potrebno je osigurati njegovu stalnu proizvodnju. Energija dobivena iz hrane oslobađa se u tri koraka (sl. 5):

a) cijepanjem velikih molekula na manje molekule
b) razgradnjom malih molekula na jednostavne građevne jedinice
c) nastankom ATP-a pri potpunoj oksidaciji molekula goriva.



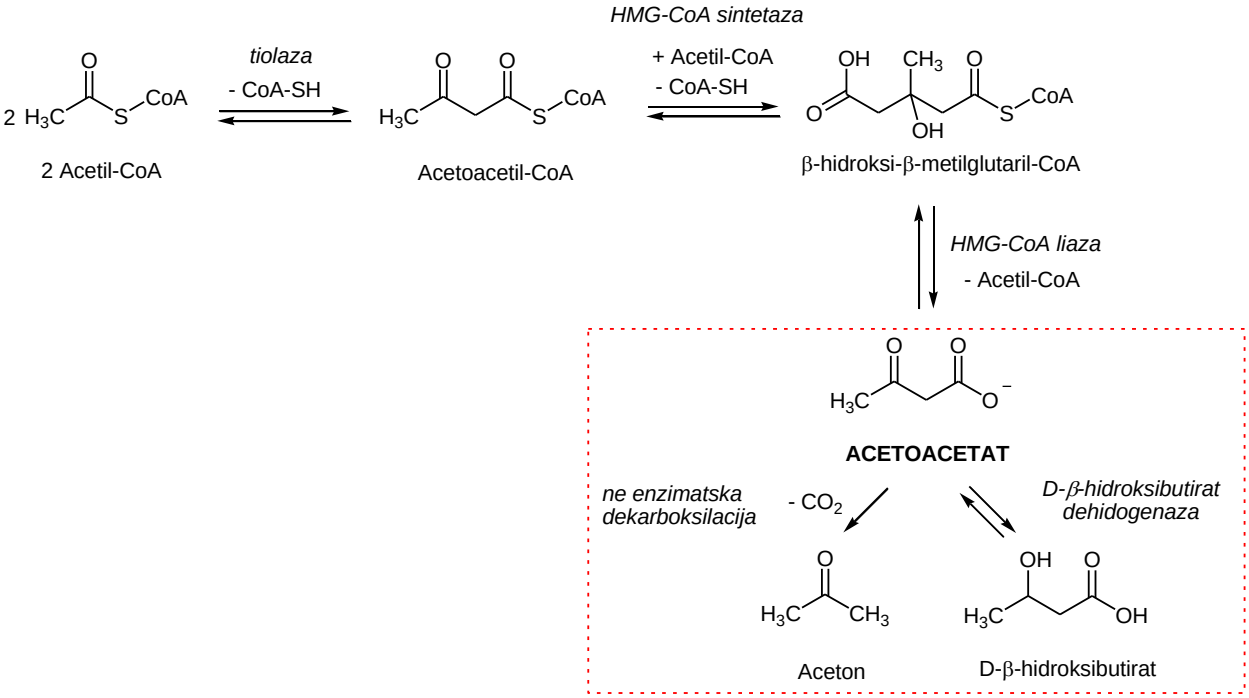
Slika 5. Sinteza ATP-a iz različitih izvora

Ketoacidoza je snižavanje pH krvi zbog nakupljanja ketonskih tijela. Kod mačaka je pH krvi 7,4. Dijabetička ketoacidoza javlja se kada tijelo proizvodi velike količine ketonskih tijela (ketona). Budući da su ketonska tijela srednje jake kiseline čijim se nakupljanjem snižava pH, organizam aktivira mehanizme kojima nastoji ispraviti pretjeranu kiselost krvi, a jedan od njih je ubrzano i duboko disanje. U ketonska se tijela ubrajaju: aceton, acetoacetatnu kiselinu i β-hidromaslačnu kiselinu. Proces kojim se navedeni spojevi sintetiziraju zove se ketogeneza.

Organizam zdrave mačke sintetizira male količine ketonskih tijela. Kada nema inzulina, jetra ne može apsorbirati glukozu, stoga započinje razgradnju masnih kiselina. Masne kiseline u jetri prevode se u ketonska tijela kojima se stanice umjesto glukozom koriste kao izvorom metaboličkog goriva. Beta-oksidacijom masnih kiselina nastaju velike količine acetil-CoA, a smanjuje se koncentracija oksaloacetata, koji u normalnim uvjetima nastaje razgradnjom glukoze. U suvišku acetil-CoA započinje intenzivna sinteza ketonskih tijela u matriksu mitohondrija, koja se zatim otpuštaju u krv. U ovom stanju životinja ima vrlo jak miris po acetonu, nema apetita, apatična je (bezvoljna), jedva se kreće i vrlo često povraća. Ovo je stanje izrazito opasno za životinju i bez odgovarajućeg liječenja može imati smrtni ishod.

Sinteza ketonskih tijela, ketogeneza, započinje enzimski kataliziranom kondenzacijom dviju molekula acetil-CoA, nastalih β-oksidacijom masnih kiselina, pri čemu se sintetizira acetoacetil-CoA (shema 2). U sljedećoj enzimski kataliziranoj reakciji između acetoacetil-CoA i acetil-CoA nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA ili skraćeno HMG-CoA. Enzimski kataliziranom eliminacijom jedne molekule acetil-CoA iz 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA formira se acetoacetil. Spontanom dekarboksilacijom acetoacetila, izdvajanjem karboksilne

skupine u obliku CO_2, sintetizira se aceton. Njegovom enzimskom redukcijom sintetizira se D-3-β-hidroksibutirat.



Shema 2. Kemijska sinteza ketonskih tijela

Ketourija je stanje koje obilježava prisutnost ketonskih tijela u urinu. U fiziološkom stanju ketonska su tijela u urinu prisutna u tragovima. Kod dijabetičnih mačaka ketourija je jedno od stanja koje nastaje zbog hiperprodukcije ketona.

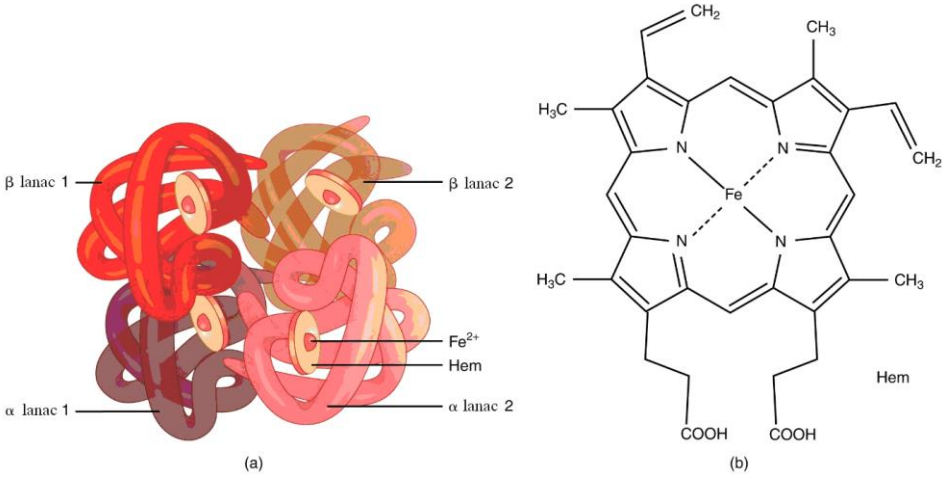
2.3.3. Glikirani proteini

Brojni proteini u organizmu, kao što su albumini i hemoglobin, u uvjetima dugotrajne hiperglikemije ulaze u kemijske reakcije s molekulama glukoze u procesu koji se zove glikozilacija (WIWANITKIT, 2006).

Reakcija glikozilacije neenzimski je katalizirana, spontana reakcija koja se sporo odvija pod fiziološkim uvjetima. Svi proteini sa slobodnim aminoskupinama mogu se glikirati, a njihova koncentracija jedan je od markera za koncentracije glukoze u krvi.

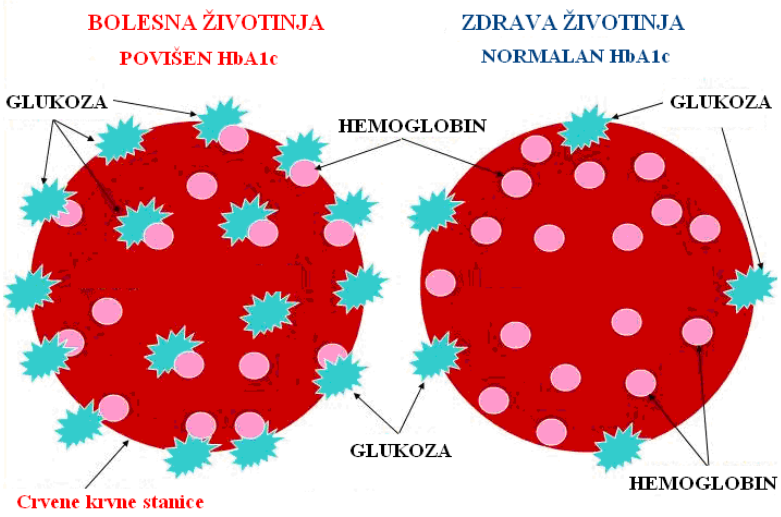
2.3.4. Glikozilirani hemoglobin

Eritrociti su crvene krvne stanice koje nastaju u koštanoj srži. Uloga eritrocita je izmjena plinova, kisika i ugljikova (IV) oksida te regulacija pH krvi. Eritrociti su građeni od membrane i citoplazme, nemaju jezgru. Najvažnija sastavnica eritrocita je hemoglobin koji čini 90 % svih čvrstih tvari eritrocita (sl. 6). Hemoglobin je crveni pigment čija je uloga prijenos kisika.



Slika 6. a) Trodimenzionalna struktura hemoglobina, b) kemijska struktura hema B

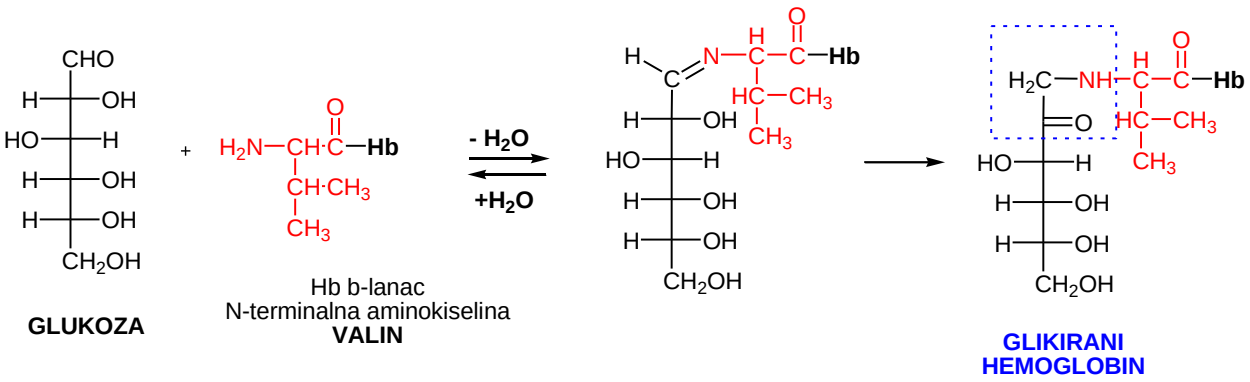
Pri hiperglikemiji glukoza iz krvi veže se za hemoglobin eritrocita pri čemu nastaje glikozilirani hemoglobin (sl. 7). Hemoglobin A1 glikacijom daje glikirane podjedinice hemoglobin HbA1a, HbA1b i HbA1c. Kod šećerne bolesti dolazi do povećanog stvaranja HbA1c. Određivanje HbA1c je indeks za kontrolu glukoze u krvi tijekom duljeg razdoblja.



Slika 7. Usporedba eritrocita kod a) bolesne i b) zdrave životinje

Što je koncentracija glukoze u krvi veća, veći je broj glikoziliranih hemoglobina. Budući da je životni vijek eritrocita 120 dana, mjerenjem koncentracije HbA1c može se utvrditi prosječna koncentracija glukoze u krvi pacijenta u zadnjih pet do devet tjedana.

Glikozilirani hemoglobin rabi se kao marker pri postavljanju dijagnoze, odnosno u početnom stadiju praćenja bolesti. On se formira u organizmu neenzimatskim ireverzibilnim vezivanjem glukoze za molekulu hemoglobina u eritrocitu (shema 3) (MILLER, 1995). Budući da je metabolizam eritrocitne glukoze neovisan o inzulinu, intraeritrocitna koncentracija glukoze povećava se kako se povećava koncentracija glukoze u plazmi. Iz toga slijedi da je glikozidacija izravno proporcionalna stupnju hiperglikemije (DENNIS, 1989).



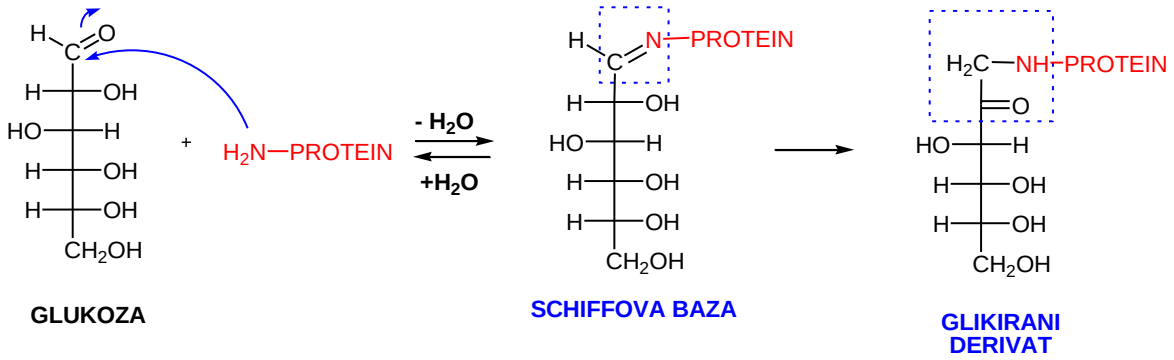
Shema 3. Sinteza glikarnog hemoglobina (HbA1c) u krvi

2.3.5. Fruktozamin

Fruktozamin je sljedeći kemijski marker za dijabetes koji se ispituje tijekom postavljanja dijagnoze i u početcima njezina praćenja (MILLER, 1995). Fruktozamin je naziv za glikozilirane proteine iz krvi, u prvom redu albumine (shema 4) (KANEKO i sur., 1992; KAWAMOTO i sur., 1992).

Albumini su najzastupljeniji proteini u plazmi. Albumini posjeduju reaktivne, slobodne aminoskupine koje u neenzimatskim reakcijama reagiraju s glukozom iz krvi, zbog čega se rabe kao markeri za promatranje razine glukoze u krvi. Koncentracija fruktozamina izravno je povezana s koncentracijom glukoze u krvi, međutim zbog kraćega životnog vijeka albumina u usporedbi s hemoglobinom koncentracija fruktozamina odražava koncentraciju glukoze u krvi tijekom prethodnih tjedana (od jednog do tri tjedna). Prednost analize fruktozamina u odnosu na hemoglobin je u tome što brže otkriva pogoršanje kontrole glikemije (REUSCH i sur., 1993). Koncentracija fruktozamina kod zdravih mačaka je 2,83 ±

0,32 mmol/L. Srednja vrijednost kod dijabetičnih mačaka iznosi 5,93 ± 1,35 mmol/L (KANEKO i sur., 1992).



Shema 4. Mehanizam glikozidacije proteina u krvi

2.4. Klinički simptomi *diabetes mellitus* kod mačaka

DM pojavljuje se najčešće kod starijih mačaka, obično u dobi između devet i jedanaest godina. Može se pojaviti u mlađoj dobi, kod mačaka mlađih od godinu dana, ali to je rijetko. Nije uočena pasminska predispozicija mačaka premda je uočen povećan broj mačaka burmanske pasmine s DM-om u Australiji (ETTINGER i FELDMAN, 2005).

Klinički simptomi *diabetes mellitus* kod mačaka ovise o produkciji inzulina. Životinje s dijabetesom mogu pokazivati niz simptoma, a ako se ne liječe dolazi do raznih komplikacija. Životinja s dijabetesom pokazuje neke od sljedećih simptoma:

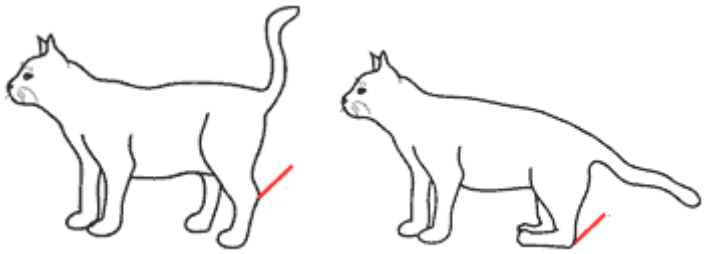
1. povećanu žeđ
2. pojačano i učestalo mokrenje
3. promjenu apetita
4. gubitak na težini
5. promjenu u hodu
6. smanjenu aktivnost, slabost, depresiju
7. povraćanje.

Povećana žeđ, kao i pojačano i učestalo mokrenje, povezana je s eliminacijom glukoze iz organizma. Kako glukoza ne može ući u stanice, njezina koncentracija u krvi postaje s vremenom sve veća (hiperglikemija). Filtriranjem krvi kroz bubrege dio glukoze i na nju vezane vode odlazi u urin zbog čega dolazi do dehidracije pa životinja ima potrebu više piti vodu. Vlasnici mačaka tuže se da moraju stalno mijenjati pijesak iz mačje posude.

Dodatni klinički simptomi kod mačaka uključuju letargiju, smanjenu interakciju s ukućanima, otežano održavanje dlake koja je suha, neuredna, bez sjaja.

Kod mačaka sa šećernom bolešću primijećena su dva dijametralno suprotna ponašanja kada je u pitanju prehrana. Dio mačaka zbog stanja malo jede pri čemu gubi na težini, dok su druge pretile.

Kod nekih mačaka smanjena je mogućnost kretanja i česte su povrede ekstremiteta te poremećaj koji se manifestira promjenom u načinu hoda. Dijabetične mačke hodaju na svojim skočnicama, to je tzv. plantigradni stav stražnjih nogu (sl. 8) (ETTINGER i FELDMAN, 2005). Ovaj poremećaj u veterinarskoj medicini naziva se dijabetička neuropatija.



Slika 8. Promjena načina hoda mačaka oboljelih od *diabetes mellitus* (http://www.peteducation.com/article.cfm?c=1+2130&aid=197, pristupljeno 20. lipnja 2017.)

Kod mačaka s težim oblicima dijabetesa organizam se kao izvorom energije koristi vlastitim masnim tkivom. Tijekom katabolizma formiraju se ketoni koji u većim koncentracijama uzrokuju mučninu i povraćanje. Ovo nakupljanje ketona u krvi, zbog čega dolazi do pada pH, zove se ketoacidoza. Ketoacidoza može izazvati teško stanje opasno za život. Usto, kako se bolest razvija, mačke imaju prorijeđeno krzno, može doći do oboljenja jetre i podložnije su infekcijama. Također je primijećeno da su mačke s ovom dijagnozom depresivne i letargične.

Mačke s neketotičnim dijabetesom nemaju izražene klasične kliničke simptome. Većina mačaka je pretila ili u dobroj fizičkoj kondiciji. Kod mačaka kod kojih dijabetes traje duže vrijeme bez liječenja može doći do smanjenja tjelesne težine bez većih oštećenja, osim ako nisu prisutne neke druge bolesti kao egzokrina insuficijencija gušterače ili hipertireoidizam. Može biti prisutna letargija. Dlaka je neuredna, suha. Dijabetes uključuje hepatičku lipidozu koja može uzrokovati hepatomegaliju. Mogu se pojaviti promjene na očima (katarakta). Smanjena sposobnost skoka, slabost u stražnjim udovima, ataksija ili plantigradni stav stražnjih nogu primjećuju se kod mačaka kod kojih se razvila dijabetička neuropatija (tablica 2). Distalni mišići stražnjih nogu mogu biti osjetljivi na palpaciju.

Tablica 2. Komplikacije *diabetes mellitus* kod pasa i mačaka (ETTINGER i FELDMAN, 2005)

Uobičajene komplikacije	Neuobičajene komplikacije
– jatrogena hipoglikemija – perzistentna poliurija, polidipsija, gubitak težine – katarakta (psi) – bakterijske infekcije (osobito mokraćnog sustava) – pankreatitis – ketoacidoza – hepatička lipidoza – periferna neuropatija (mačke)	– periferna neuropatija (psi) – glomerulonefropatija, glomeruloskleroza – retinopatija – egzokrina insuficijencija gušterače – gastrična pareza – dijabetička dijareja – dijabetička dermopatija (psi)

Kod mačka dijabetičara s ketoacidozom klinički nalaz uključuje dehidraciju, depresiju, opću slabost, tahipneju, a ponekad jak i neugodan miris po acetonu iz usta. Kod metaboličke acidoze može se pojaviti sporo, duboko disanje (Kussmaulova respiracija). Mogu biti prisutni simptomi gastrointestinalnog sustava, poput povraćanja i bolnog abdomena (ETTINGER i FELDMAN, 2005).

2.5. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma (poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak težine) i laboratorijskim pretragama krvi i urina (tablica 3).

Tablica 3. Najčešće promjene kod pasa i mačaka s nekompliciranim *diabetes mellitus* (ETTINGER i FELDMAN, 2005)

Kompletna krvna slika – tipično normalna – neutrofilna leukocitoza – pankreatitis ili infekcija

Biokemijske pretrage

- hiperglikemija
- hiperkolesterolemija
- hipertrigliceridemija (lipemija)
- povećana aktivnost ALT-a
- povećana aktivnost AP-a

Urinoliza

- specifična težina urina fiziološka
- glukozurija
- varijabilna ketonurija
- proteinurija
- bakteriurija

Stalna hiperglikemija i glukozurija najvažnije su za dokaz dijabetesa jer je hiperglikemija važna za razlikovanje dijabetesa od primarne renalne glukozurije, a glukozurija razlikuje dijabetes od drugih uzroka hiperglikemije (tablica 4).

Tablica 4. Uzroci hiperglikemije kod pasa i mačaka (ETTINGER i FELDMAN, 2005)

Dijabetes mellitus (najčešće)
Stres (mačke) (često)
Postprandijalni utjecaj (hrana koja sadržava monosaharide, disaharide i propilen-glikol)
Hiperadrenokorticizam (često)
Akromegalija (mačke)
Diestrus (kuje)
Feokromocitom (psi)
Pankreatitis
Egzokrina neoplazija gušterače
Zatajivanje bubrega
Terapija lijekovima

– glukokortikoidi – progestageni – megestrol-acetat – tiazidni diuretici
Tekućine koje sadržavaju dekstrozu
Parenteralno hranjenje
Trauma glave

Stresom inducirana hiperglikemija subjektivno je stanje, često kod mačaka, koje se ne može izmjeriti i dosta se teško prepoznaje. Glukozurija se obično ne razvije kod mačaka sa stresnom hiperglikemijom jer prolazno povećanje koncentracije glukoze u krvi sprečava nakupljanje glukoze u mokraći u koncentracijama koje se mogu otkriti. Ipak, hiperglikemija i glukozurija mogu se pojaviti sekundarno na stres kod mačaka. Zbog toga kliničar mora uvijek dokazati perzistentnu hiperglikemiju i glukozuriju kod postavljanja dijagnoze *diabetes mellitus* kod mačaka. Ako postoji sumnja da je riječ o stresu, mačka se šalje kući s uputama da vlasnik prati koncentraciju glukoze u urinu.

2.6. Liječenje

Liječenje dijabetesa kod mačaka isto je kao i kod pasa. Poznato je da su mačke s dijabetesom nepredvidive u odgovoru na egzogeni inzulin. Nijedna vrsta inzulina nije rutinski učinkovita u održavanju kontrole glikemije, čak ni kod primjene dvaput dnevno nije moguće predvidjeti koja će vrsta inzulina najbolje djelovati kod pojedinih mačaka dijabetičara.

Ultralente inzulin je inzulin dugog djelovanja, mora se davati dvaput dnevno.

Dugodjelujući NPH inzulin potentniji je od ultralente i brže se apsorbira nakon supkutane aplikacije. Djelovanje je obično kraće od 12 sati kod nekih mačaka, pa nastane neprimjerena glikemijska kontrola unatoč davanju dvaput dnevno u dozi od 1 do 2 i. j. (NELSON i COUTO, 2005).

2.6.1. Komplikacije inzulinske terapije

Najčešća je komplikacija inzulinske terapije kod dijabetičnih mačaka ponavljajuća hipoglikemija. Simptomatska hipoglikemija najčešće se javlja nakon naglo povećane doze

inzulina, s prekomjernim preklapanjem djelovanja inzulina kod mačaka koje primaju inzulin dvaput dnevno, nakon prolongirane inapetence i kod mačaka tretiranih inzulinom koje su se vratile u stanje neovisno o inzulinu (NELSON i COUTO, 2005).

2.7. Prehrana

Pretilost je vrlo česta kod dijabetičnih mačaka i nastaje zbog prevelikog unosa hrane. Pretilost uzrokuje rezistenciju na inzulin. Kontrola glikemije često se poboljšava nakon smanjenja težine.

Glavni cilj terapije prehranom jest smanjiti utjecaj hrane na koncentraciju glukoze u krvi. Polovica ukupnoga dnevnog unosa hrane trebala bi se dati u vrijeme davanja injekcija, a preostali dio mačka treba uzimati po želji. Prethodna istraživanja navode da hrana sa smanjenom količinom ugljikohidrata može biti djelotvorna u kontroli glikemije, kao i hrana s umjerenom količinom bjelančevina, masti i probavljivih ugljikohidrata te visokom količinom vlakana (MORGAN, 2008).

2.8. Komplikacije DM-a

Komplikacije koje nastaju zbog dijabetesa (npr. periferna neuropatija) ili hipoglikemija zbog terapije puno su češće kod mačaka nego kod pasa. Najčešće komplikacije su hipoglikemija, kronični pankreatitis, gubitak težine, neuredna dlaka i periferna neuropatija stražnjih udova. Kod dijabetičnih mačaka postoji rizik od ketoacidoze (ETTINGER i FELDMAN, 2005).

2.9. Prognoza

Prognoza za pse i mačke s dijagnosticiranim *diabetes mellitus* ovisi o tome koliko je vlasnik spreman brinuti se o životinji, postoje li još neke druge bolesti te koliko je moguće izbjeći kronične komplikacije koje se javljaju kod dijabetesa. Prosječno vrijeme preživljavanja pasa i mačaka je tri godine od postavljene dijagnoze, no kod nekih životinja preživljavanje je dulje od sedam godina (MORGAN, 2008).

3. VLASTITI RAD

3.1. Materijal i metode

Istražene su tri mačke, dvije domaće europske (mužjak od jedanaest i ženka od devet godina) te britanska kratkodlaka (stara jedanaest godina). Sve su pokazivale slične kliničke simptome, pile su puno vode i puno su mokrile. Britanska mačka imala je vrlo neurednu, masnu dlaku. Tijekom prvog vađenja krvi sve su imale izrazito povećanu koncentraciju glukoze u krvi. Napravljene su hematološke i standardne biokemijske pretrage krvnog seruma.

Mačke su pokazivale veliku raznolikost na ponovljenim vađenjima krvi. Naime, mačkama zbog stresa često koncentracija glukoze bude znatno veća. Stoga je kod postavljanja dijagnoze uz koncentraciju glukoze u krvi iznimno važno odrediti glukozu u mokraći. Svim je mačkama u nekoliko navrata određivana glukoza u urinu.

Stres je jedan od razloga zbog kojih je mačkama puno teže odrediti krivulju glukoze. Sve su mačke nakon prvog mjerenja glukoze, ovisno o njezinoj vrijednosti, dobile Novorapid i. m. u dozi od 0,2 IU/kg prvi put, a nakon toga u dozi od 0,1 IU/kg svaki sljedeći put. Svaki sat ponovno je mjerena glukoza uz primjenu Novorapida, tako dugo dok se glukoza nije smanjila na 13 mmol/L ili manje. Tada bi mačka dobila Lantus u početnoj dozi od 0,25 IU/kg uz obrok. Najprije bi se životinji ponudio obrok (jedna trećina) da se vidi hoće li jesti. Nakon toga primijenila se glukoza i životinja je dobila ostatak obroka. Lantus se na isti način ponovno dao nakon 12 sati. Glukoza se mjerila svako jutro, ako je bilo potrebno i nekoliko puta, tako dugo dok nekoliko dana uzastopce nije bila stabilna. Nakon toga je u dogovoru s vlasnikom mačka dovođena na povremena vađenja krvi.

3.2. Rezultati

S obzirom na dobivene rezultate tijekom obrade pacijenata, koji se jako razlikuju, svakom se pacijentu mora prilaziti potpuno individualno.

Sve su mačke kod prvog dolaska imale povećanu koncentraciju glukoze u krvi. Testom trakom u mokraći utvrđena je glukoza kod sve tri mačke.

Mačka br. 1: mačak, domaća europska pasmina, tigrasta, 11 godina, 3,85 kg

Anamneza: Puno pije, puno mokri. Upućena iz druge ambulante s dijagnozom dijabetesa.

Nalaz: Pravilne građe, lošijega gojnog stanja. Ostalo bez osobitosti.

Nakon kliničke pretrage izvađena krv za hematologiju i biokemiju. Glukoza na traci **26,0**.

Hematologija	**1. dan**	**30. dan**
Eritrociti (5 – 10 x 10^{12}/L)	9,6	9,1
Hemoglobin (80 – 150 g/L)	140	133
Hematokrit (30 – 45 %)	42	43
MCV (39 – 50 fL)	44	48
MCH (13 – 17 pg)	15	15
MCHC (300 – 360 g/L)	333	307
RDW (%)		20
Trombociti (300 – 700 x 10^{9}/L)	**158**	
Leukociti (5,5 – 19,5 x 10^{9}/L)	12,7	12,8
Nesegmentirani		
Segmentirani (59 –)	72	73
Limfociti (20 – 55 %)	19	19
Monociti (1 – 4)	4	3
Eozinofilni (7 –)	5	5

Biokemija	**1. dan**	**30. dan**	**37. dan**
Ureja (3,3 – 10,7 mmol/L)	**25,2**	**16,7**	
Kreatinin (– 141 µmol/L)	**196**	**231**	
Proteini uk. (54 – 78 g/L)		77	40
Albumin (21 – 33 g/L)		**35**	16
Bilirubin (0 – 8,6 µmol/L)		4,6	
Glukoza (3,1 – 5,6 mmol/L)	**25,9**	**10,7**	
AST (– 80 U/L)	26	51	
ALT (– 88 U/L)	**104**	82	

2. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9:30	16,6 mmol/L	Novorapid
11	11,2 mmol/L	Lantus + obrok
12	5,2	
13	8,5	
14	10,3	
23		Lantus + obrok

3. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9:30	28	Novorapid
10:45	22	
12	13	Lantus + obrok
24		Lantus + obrok

4. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	HI	Novorapid
10	HI	Novorapid
11	HI	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

5. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	20	Novorapid
10	15	Novorapid
11	12,9	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

6. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	HI	Novorapid
10	25,1	Novorapid
11	18,7	Novorapid
12	13,1	Lantus + obrok

7. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9:30	14,1	Novorapid
11:30	9,9	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

30. dan

Ne jede, povraća, smršavio u zadnjih deset dana. Teško diše. Sluznice blijede. Palpatorno bubrezi manji. Izvađena krv za H i biokem.

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
10	10,7	

Rtg. liquidothorax.

Punkcijom ispušteno oko 210 ml crvenkaste tekućine. Albumin: 16, T. Prot. 40; TNCC 2,2.

37. dan

Ponovno teško diše. Ispušteno oko 200 ml crvenkaste tekućine iz prsnog koša. Vlasnici su odlučili eutanazirati životinju.

Mačka br. 2: mačka, domaća europska pasmina, 9 godina, 4,2 kg

Anamneza: Upućena iz privatne ambulante na kontrolu dijabetesa. Prije mjesec dana počela puno piti i mokriti.

Nalaz: Pravilne građe, lošijega gojnog stanja, depresivna. Sluznice konjunktiva zažarene, limfni čvorovi fiziološki, auskultatorno srce i pluća bo., trbuh u tonusu, dlaka masna, neuredna. Miris po acetonu.

Izvađena krv za hemogram i biokemiju. GUK **31 mmol/L**.

Hematologija	**1. dan**	**5. dan**	**10. dan**	**12. dan**	**18. dan**
Eritrociti (5 – 10 x 10^{12}/L)	**11,2**	**11,1**	**10,3**	7,7	8,9
Hemoglobin (80 – 150 g/L)	**151**	143	144	136	127
Hematokrit (30 – 45 %)	**48**	**47**	45	29	39
MCV (39 – 50 fL)	43	43	43	39	43
MCH (13 – 17 pg)	13	13	14	**18**	14
MCHC (300 – 360 g/L)	314	302	323	**479**	329
RDW (%) do 15	15	**17**	14	14	14
Trombociti (300 – 700 x 10^9/L)	435	426	294	**993**	**758**
Leukociti (5,5 – 19,5 x 10^9/L)	7,0	**24,2**	**30,5**	15,8	19,6
Nesegmentirani		0	0	0	0
Segmentirani (59 –)		**66**	**78**	**92**	**92**
Limfociti (20 – 55 %)		23	20	4	6
Monociti (1 – 4)		1	2	0	0
Eozinofilni (7 –)		10	0	4	2

Biokemija	**1. dan**	**5. dan**	**10. dan**	**12. dan**	**18. dan**
Ureja (3,3 – 10,7 mmol/L)	10,2	**55,8**	**54,2**	**66,8**	**47,8**
Kreatinin (– 141 µmol/L)	137	**299**	**364**	**482**	**457**
Proteini uk. (54 – 78 g/L)	**88**	**86**	**93**	**90**	
Albumin (21 – 33 g/L)	**36**	**36**	**37**	**37**	
Bilirubin (0 – 8,6 µmol/L)	6,8	4,1			
Glukoza (3,1 – 5,6 mmol/L)		5,3			
AST (– 80 U/L)	**87**	32			
ALT (– 88 U/L)	**228**	**111**			
GGT (1 – 5 U/L)	2				
AP (– 59 U/L)	**153**				
CPK (– 118 U/L)	**344**				
Fosfat anorg. (1,5 – 2,6 mmol/L)			**6,6**	**9,2**	**7,2**

1. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	32	Novorapid
10	26	Novorapid
11	19	Novorapid
12	13	Lantus + obrok
24		Lantus + obrok

2. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	31	Novorapid
10	27	Novorapid
11	17	Novorapid
12	13	Lantus + obrok
24		Lantus + obrok

3. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	25	Novorapid
10	17	Novorapid
11	12,9	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

5. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	23	Novorapid
10	17	Novorapid
11	13	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

6. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	21	Novorapid
10	17	Novorapid
11	12,6	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

7. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	12	Lantus + obrok
13	10	
21		Lantus + obrok

8. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	5,3	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

10. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	5,3	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

12. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	30	Novorapid
10	24	Novorapid
11	18	Novorapid
12	13,1	Lantus + obrok
24		Lantus + obrok

Klinički loše. Hoda plantigradno.

13. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	23	Novorapid
10	17,2	Novorapid
11	12,9	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

14. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	17	Novorapid
10	12	Lantus + obrok
22		Lantus + obrok

15. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	8,6	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

16. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	7,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

17. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	7,9	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

18. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	6,9	

Pojavili se neurološki znakovi. Vlasnici odlučili eutanazirati životinju.

Mačka br. 3: mačka, britanska kratkodlaka, 11 godina, 3,7 kg

Anamneza: Prije nekoliko mjeseci počela piti više vode, ali jede manje nego prije, puno mokri, stolica uredna. Povremeno dašće. Koža joj se peruta. Živi u stanu.

Nalaz: Pravilne građe, lošijega gojnog stanja, mirna. Sluznice ružičaste. Povećani poplietalni limfni čvorovi, ostali bo. Dlaka neuredna, masna.

Izvađena krv za hemogram i biokemijske pretrage. Glukoza na traci **27,5**.

Hematologija	**1. dan**	**12. dan**	**45. dan**	**47. dan**	**60. dan**
Eritrociti (5 – 10 x 10^{12}/L)	**11,7**	**11,3**	**13,5**	9,3	9,9
Hemoglobin (80 – 150 g/L)	133	127	154	140	122
Hematokrit (30 – 45 %)	43	41	**53**	45	36
MCV (39 – 50 fL)	37	38	38	36	37
MCH (13 – 17 pg)	**11**	**12**	**11**	**12**	**12**
MCHC (300 – 360 g/L)	307	313	**289**		334
RDW (%)	13	15	17	10	17
Trombociti (300 – 700 x 10^9/L)	**705**	**700**	**1089**	**900**	**674**
Leukociti (5,5 – 19,5 x 10^9/L)	6,4	6,3	**4,2**	**4,7**	8,6
Nesegmentirani	0	0	0	0	0
Segmentirani (59 –)	65	76	**40**	60	60
Limfociti (20 – 55 %)	30	13	34	30	27
Monociti (1 – 4)	1	3		2	2
Eozinofilni (7 –)	4	8	26	8	10

Biokemija	**1. dan**	**12. dan**	**45. dan**	**47. dan**	**60. dan**
Ureja (3,3 – 10,7 mmol/L)	11,4	16,8	9,8	8,3	14,5
Kreatinin (– 141 µmol/L)	92	114	118	113	125
Proteini uk. (54 – 78 g/L)	**79**	**87**	**77**	**80**	**73**
Albumin (21 – 33 g/L)	**35**	**34**	**35**	**35**	**32**
Bilirubin (0 – 8,6 µmol/L)	3,6	3,5	2,6	2,5	3,7
Glukoza (3,1 – 5,6 mmol/L)	**29**	**13,6**		**12,7**	
AST (– 80 U/L)	50				40
ALT (– 88 U/L)	**91**	**45**	**104**		
GGT (1 – 5 U/L)				1	
AP (– 59 U/L)	39	42	27	28	31
CPK (– 118 U/L)	56	67		87	
Alfa-amilaza (– 900 U/L)		756		1006	
Lipaza (– 83 U/L)		65		71	
Kalcij uk. (2 – 3 mmol/L)	2,7	2,6	2,6		2,5
Fosfat anorg. (1,5 – 2,6 mmol/L)	**3,2**	**1,5**	**1,7**	**1,2**	**1,8**
Trigliceridi (0,1 – 1,3 mmol/L)		1,1	0,5	0,5	0,5
Kolesterol uk. (1,8 – 3,9 mmol/L)	**11,1**	**4,0**	**2,3**	**2,8**	**4,4**
Kalij (2 – 3 mmol/L)			**5,0**	**4,5**	**6,6**
Natrij 1,8 – 3,9 mmol/L)			**161**	**150**	**150**

Nalaz rendgenološke pretrage: Hipertrofična kardiomiopatija *suspecta*. *Intumescentia hepatis*.

2. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	19,2	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

3. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	18,3	Lantus + obrok
12	4,2	
21		Lantus + obrok

6. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	11	Lantus + obrok
13	3,0	
21		Lantus + obrok

7. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	19,2	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

9. dan

Povraćala večer prije pa nije dobila inzulin.

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	26,3	Novorapid
10	14	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

10. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	19,6	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

11. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	16,5	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

12. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	13,4	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

13. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	11,4	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

14. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	9,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

15. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	7,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

16. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	6,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

Sljedećih deset dana stabilno.

26. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	6,9	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

36. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	5,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

45. dan

Prestala jesti. Dehidrirana. Jučer nije dobila inzulin.

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	9,3	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

47. dan

Navečer nije htjela jesti pa nije dobila inzulin. Ujutro opet nije htjela jesti pa nije dobila inzulin.

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	13	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

48. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	18,8	Novorapid
10	13	Lantus + obrok
22		Lantus + obrok

49. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	**10,3**	**Lantus + obrok**
12	**15,5**	
16	**19,5**	
20	**17,6**	
21	**13**	**Lantus + obrok**

50. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	21	Novorapid
10	17,2	Novorapid
11	12,9	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

51. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	5,1	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

52. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	33	Novorapid
10	24,7	Novorapid
11	13,6	Lantus + obrok
23		Lantus + obrok

53. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	23,6	Novorapid
10	17,8	Novorapid
11	14,9	Lantus + obrok

13	9,7	
15	18,4	
17	21,8	
19	21,8	
21	21,5	
23	23,3	Lantus + obrok

54. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	22,6	Novorapid
10	30,3	Novorapid
11	26,5	Novorapid
12	16,9	Novorapid
13	8,7	Lantus + obrok
24		Lantus + obrok

55. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	13	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

56. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	9,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

58. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	7,8	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

60. dan

Živnula, jede, pije, postaje agresivna.

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	6,9	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

70. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	7,1	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

80. dan

Vrijeme (sati)	Koncentracija glukoze (mmol/L)	Aplikacija
9	6,7	Lantus + obrok
21		Lantus + obrok

Kod mačke br. 1 glukoza je kod prvog mjerenja iznosila 26 mmol/L. Tek nakon šest dana uzastopnog mjerenja glukoze i davanja terapije glukoza se smanjila na 14,1. Unatoč tome što je glukoza cijelo vrijeme nakon toga bila u zadovoljavajućim granicama, od dvadesetog dana od početka terapije mačak prestaje jesti i teško diše. Palpatorno se bubrezi doimaju manji. Rendgenskom pretragom ustanovljen likvidotoraks. Vrijednosti ureje i kreatinina se povećavaju. Stanje nakon punkcije toraksa se popravilo, ali za sedam dana ponovno je došlo do nakupljanja tekućine u prsnom košu, te su vlasnici odlučili eutanazirati životinju.

Kod mačke br. 2 glukoza je kod dolaska bila 31 mmol/L. Tek sedmi dan, nakon svakodnevnog davanja Novorapida i Lantusa, glukoza je kod prvog vađenja ujutro iznosila 12 mmol/L. Sljedeća tri dana glukoza je bila u fiziološkim granicama da bi 12. dan naglo porasla na 30 mmol/L. Životinja je počela plantigradno hodati. Nakon tri dana uzastopnog davanja Novorapida i Lantusa glukoza se ponovno smanjila na fiziološku vrijednost. Sljedeća četiri dana glukoza je bila u fiziološkim granicama, ali su se kod životinje pojavili neurološki simptomi. Od petog dana vrijednosti ureje i kreatinina povećale su se dosta iznad fiziološke

granice, kao i proteini i albumini. Vrijednosti jetrenih enzima i alkalne fosfataze također su se povećale.

Kod mačke br. 3 glukoza je iznosila 27,5 mmol/L. Nakon pet dana, kod prvog vađenja, iznosila je 11 mmol/L da bi već idući dan iznosila 19,2 mmol/L, a sljedeći 26,3 mmol/L. U sljedeća četiri dana glukoza se počela polako spuštati da bi 13. dan iznosila 11,4 mmol/L. Otprilike nakon mjesec dana povisila se na 18,8 mmol/L, a poslije toga (49. dan), nakon Lantusa, počela je rasti umjesto da se smanjuje. Teško je objasniti je li povećanje glukoze sat vremena nakon Lantusa i sljedećih sati (do 20 sati) bilo izazvano stresom ili nečim drugim. Pedesetog dana životinja je dobro reagirala na spuštanje glukoze Novorapidom i idući je dan glukoza iznosila 5,1 mmol/L. Već dan poslije naglo se povisila na 33. Sljedeća tri dana vrijednost se glukoze postupno spuštala, a od 56. dana bila je manja od 13 mmol/L. Kontrola krvi obavljala se u početku svakih deset dana, kasnije i rjeđe, jer je cijelo vrijeme koncentracija glukoze bila u fiziološkim granicama. Životinja je živjela još četiri godine.

Iz opisa ovih triju mačaka vidljivo je koliko pristup mora biti individualan jer svaka životinja drukčije reagira na terapiju.

4. RASPRAVA

Većina autora slaže se da je šećerna bolest kod mačaka druga najčešća endokrinopatija kod mačaka (HOLM, 1995; REDING, 1995). O'NEILL, GOSTELOW, ORME, CHURCH, NIESSEN, VERHEYEN i BRODBELT (2016) kažu da je *diabetes mellitus* najčešća endokrina bolest kod mačaka. BLOOM i RAND (2014) navode da se obično javlja kod jedne od dvjesto mačaka. Navode da se prilično lako dijagnosticira, ali predstavlja izazov za kliničara koji mora odlučiti o prehrani, tipu inzulina i dozi te praćenju. Pristup svakom pacijentu mora biti strogo individualan. Jako je važno razumjeti patofiziologiju.

Najčešći oblik dijabetesa kod mačaka sličan je dijabetesu tipa 2 kod ljudi. Najveći rizik za nastanak dijabetesa kod mačaka je pretilost (NELSON i REUSCH, 2014; CLARK i HOENIG, 2016). Konačna dijagnoza kod mačaka postavlja se na temelju kliničkih znakova bolesti i nalaza laboratorijskih testova krvi i urina. Povećana količina glukoze u krvi siguran je znak dijabetesa. No, kod mačaka je vrlo česta hiperglikemija izazvana stresom, a u tom slučaju urin ne sadržava povećanu koncentraciju glukoze, što olakšava razlikovanje dijabetesa i hiperglikemije izazvane stresom (NELSON i COUTO, 1998).

Liječenje dijabetesa kod mačaka otežava činjenica da su mačke s dijabetesom nepredvidive u odgovoru na egzogeni inzulin. Nijedna vrsta inzulina nije rutinski učinkovita u održavanju kontrole glikemije, čak ni kod primjene dvaput dnevno nije moguće predvidjeti koja će vrsta inzulina najbolje djelovati kod pojedinih mačaka dijabetičara. BLOOM i RAND (2014) opisuju djelovanje glargina (dugodjelujućeg inzulina) kod mačaka te navode da je i njegovo djelovanje kod nekih životinja ograničeno.

VIEBROCK i DENNIS (2017) opisuju hipoglikemične epizode kod 30 liječenih mačaka. Unatoč terapiji kod mačaka se pojavljuju znakovi hipoglikemije koji se najčešće očituju neurološkim simptomima. I jedna od naših mačka počela je pokazivati neurološke simptome nakon što jedan dan nije uzimala hranu.

Kod jedne od naših mačaka, unatoč tomu što je koncentracija glukoze bila u fiziološkim granicama, kao komplikacija pojavio se likvidotoraks, a vrijednosti ureje i kreatinina su se povećavale. PEREIRA, MATOS, TOALD, BARTOSZUK, SUMMERFIELD, RIEDERER, REUSCH i GLAUS (2017) navode da mačke s dijabetesom često imaju dijastoličku disfunkciju bez strukturalnih srčanih bolesti.

ZINI, BENALI, COPPOLA, GUSCHETT, ACKERMANN, LUTZ, REUSCH i ARESU (2014) istraživali su morfologiju bubrega kod dijabetičnih i zdravih mačaka.

Ustanovili su da je koncentracija kreatinina i ureje u serumu vrlo slična u obje skupine i zaključili da sam dijabetes ne oštećuje bubrege.

O'NEIL, GOSTELLOW, ORME, CHURCH, NIESSEN, VERHEYEN i BRODBELT (2016) nakon niza istraživanja o nastanku dijabetesa kod mačaka zaključili su da bi jedan od rizika mogla biti i genetska predispozicija.

5. ZAKLJUČCI

1. *Diabetes mellitus* jedna je od najčešćih endokrinopatija kod mačaka. Nastaje zbog nedostatka inzulina, hormona koji regulira transport glukoze u svaku stanicu organizma.
2. Iako ne postoji pasminska i spolna predispozicija, čini se da se ipak češće javlja kod pretilih, kastriranih mužjaka.
3. Razlikuju se dva osnovna tipa dijabetesa: dijabetes ovisan o inzulinu (DMOI) i dijabetes neovisan o inzulinu (DMNI). Dijabetes ovisan o inzulinu stanje je u kojemu gušterača ne proizvodi inzulin – ovaj tip je iznimno rijedak kod mačaka. Dijabetes neovisan o inzulinu stanje je u kojemu gušterača proizvodi određenu količinu inzulina. Manjak inzulina rezultat je oštećenja β-stanica gušterače.
4. Klinički simptomi ovise o proizvodnji inzulina. Životinje mogu pokazivati niz simptoma – povećanu žeđ, pojačano i učestalo mokrenje, promjenu apetita, gubitak težine, promjene u hodu (plantigradni stav), smanjenu aktivnost, slabost, depresiju, povraćanje.
5. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma i laboratorijskih pretraga krvi i urina. Stalna hiperglikemija i glukozurija najvažnije su za dokaz dijabetesa, naročito kod mačaka. Stresom inducirana hiperglikemija subjektivno je stanje, često kod mačaka, koje se ne može izmjeriti i dosta se teško prepoznaje. Glukozurija se ne razvije kod mačaka sa stresnom hiperglikemijom jer prolazno povećanje koncentracije glukoze u krvi sprečava nakupljanje glukoze u mokraći u koncentracijama koje se mogu otkriti.
6. Liječenje je isto kao kod pasa. Poznato je da su mačke s dijabetesom nepredvidive u odgovoru na egzogeni inzulin. Nijedna vrsta inzulina nije rutinski učinkovita u održavanju kontrole glikemije, čak ni kod primjene dvaput dnevno nije moguće predvidjeti koja će vrsta inzulina najbolje djelovati kod pojedinih mačaka dijabetičara.
7. Najčešća komplikacija inzulinske terapije kod dijabetičnih mačaka jest ponavljajuća hipoglikemija. Simptomatska hipoglikemija najčešće se javlja nakon naglo povećane doze inzulina, s prekomjernim preklapanjem djelovanja inzulina kod mačaka koje primaju inzulin dvaput dnevno, nakon prolongirane inapetence i kod mačaka tretiranih inzulinom koje su se vratile u stanje neovisno o inzulinu.

8. Prehranom treba smanjiti utjecaj hrane na koncentraciju glukoze u krvi. Polovicu ukupnoga dnevnog unosa hrane treba dati u vrijeme davanja injekcija, a preostali dio mačka treba uzimati po želji. Daje se hrana sa smanjenom količinom ugljikohidrata koja je djelotvorna u kontroli glikemije, kao i hrana s umjerenom količinom bjelančevina, masti i probavljivih ugljikohidrata te velikom količinom vlakana.
9. Komplikacije zbog dijabetesa puno su češće kod mačaka nego kod pasa. To su periferna neuropatija, hipoglikemija, kronični pankreatitis, gubitak težine, neuredna dlaka, periferna neuropatija stražnjih udova, ketoacidoza.
10. Prognoza ovisi o tome postoje li neke druge bolesti i koliko je moguće izbjeći kronične komplikacije. Prosječno je vrijeme preživljavanja tri godine od postavljene dijagnoze, no kod nekih je i puno duže, dulje od sedam godina.

6. LITERATURA

1. BEDRICA, LJ., D. ČASTEK, I. HARAPIN, D. GRAČNER, I. MAYER (2006): Hrvatski veterinarski vjesnik 29, 165–248.
2. BLOOM, C. A., J. RAND (2014): Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. J. Feline Med. Surg. 16, 205–215.
3. CLARK, M., M. HOENIG (2016): Metabolic Effects of Obesity and Its Interaction with Endocrine Diseases. Vet. Clin. Norh. Am. Small Anim. Pract. 46, 797–815.
4. DENNIS, J. S. (1989): Glycosylated hemoglobins in dogs. Compend. Conlin. Educ. Pract. Vet. 11, 717–726.
5. ETTINGER, S. J., E. C. FELDMAN (2005): Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. Elsevier Saunders.
6. FELDMAN E. C., R. W. NELSON (2004): Feline diabetes mellitus. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 3rd ed. Saunders, St Louis, 70–90; 547.
7. GRAHAM, P. A. (1998): Manual of Small Animal Endocrinology, 2th ed. Cheltenham.
8. HOLM, B. (1995): Diabetes Mellitus in the Dog. Svensk Vet. 47, 409–413. http://vetfoliovetstreet.s3.amazonaws.com/mmah/9b/b2c93ccc424f4ab80ffc8524c3d4c9/filePV_28_04_262.pdf (pristupljeno 20. lipnja 2017).
9. KANEKO, J. J., M. KAWAMOTO, A. A. HEUSNER, E. C. FELDMAN, I. KOIZUMI (1992): Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. Am J Vet Res 53, 1797–1801.
10. KAWAMOTO, M., J. J. KANEKO, A. A. HEUSNER, E. C. FELDMAN, I. KOIZUMI (1992): Relation of fructosamine to serum protein, albumin, and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. Am J Vet Res 53, 851–855.
11. MILLER, E. (1995): Long-term Monitoring of the Diabetic Dog and Cat: Clinical Signs, Serial Blood Glucose Determinations, Urine Glucose, and Glycated Blood Proteins, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 25, 571–584.
12. MORGAN, R. V. (2008): Handbook of Small Animal Practice, 5th ed. Saunders, Elsevier, 478–487.
13. NELSON, R. W., C. E. REUSCH (2014): Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. J. Endocrinol 222: T1–T9.
14. NELSON, R. W., C. G. COUTO (2005): Manual of Small Animal Internal Medicine, 2nd ed. Elsevier Mosby.

15. O'NEILL, D. G., R. GOSTELOW, C. ORME, D. B. CHURCH, S. J. NIESSEN, K. VERHEYEN, D. C. BRODBELT (2016): Epidemiology of Diabetes Mellitus among 193,435 Cats Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. J. Vet. Intern. Med. 30, 964–972.
16. PEREIRA, N. J., J. NOVO MATOS, M. BARONN TOALD, U. BARTOSZUK, N. SUMMERFIELD, A. RIEDERER, C. REUSCH, T. M. GLAUS (2017): Cats with diabetes mellitus have diastolic dysfunction in the absence of structural heart disease. Vet. J. 225, 50–55.
17. PETERSON, M. E. (1995): Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 25, 691–713.
18. REDING, J. (1995): Feline Diabetes, The Cat Fanciers, Association.
19. REUSCH, C. E., M. R. LIEHS, M. HOYER, R. VOCHEZER (1993): Fructosamine: A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. J Vet Intern Med 7, 177–182.
20. RZYMSKI, P., B. PONIEDZIALEK (2013): Veterinarni Medicina 58, 385–387.
21. STRAYER, L. (1995): Biochemistry, 4th edition. W. H. Freeman and Company, New York, 612–777.
22. VIEBROCK, K. A., J. DENNIS (2017): Hypoglicemic episodes in cats with diabetes mellitus: 30 cases (2013-2015). J Feline Med. Surg. 1.
23. WIWANITKIT, V. (2006): Formation of Fructosamine in Diabetic Patients – What Are Implications in Terms of Energy Exchange. Diabetologia Croatica 2, 35–37.
24. ZINI, E., S. BENALI, L. COPPOLA, F. GUSCHETT, M. ACKERMANN, T. A. LUTZ, C. E. REUSCH, L. ARESU (2014): Renal morphlogy in cats with diabetes mellitus. Vet. Pathol. 51, 1143–1150.

7. SAŽETAK

Diabetes mellitus jedna je od najčešćih endokrinopatija kod mačaka. Nastaje zbog nedostatka inzulina. Razlikuju se dva tipa dijabetesa – ovisan o inzulinu (DMOI), izrazito rijedak kod mačaka, i neovisan o inzulinu (DMNI). Kemijski markeri dijabetesa kemijski su spojevi iz krvi i urina. Konačna dijagnoza dijabetesa kod mačaka postavlja se na temelju kliničkih znakova bolesti i rezultata laboratorijskih testova krvi i urina. Kod mačaka je česta hiperglikemija izazvana stresom. U tom slučaju urin ne sadržava povećanu koncentraciju glukoze, što olakšava razlikovanje između dijabetesa i hiperglikemije izazvane stresom. Kod dijabetesa, osim povećanja količine glukoze u krvnom serumu i mokraći, javljaju se osnovni klinički simptomi: poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak tjelesne težine. Osnovni markeri *diabetes mellitus* su: glukoza (krv, urin), ketoni (urin), HbA1c, fruktozamin. Dijagnoza se sigurno postavlja na temelju kliničkih simptoma i rezultata laboratorijskih pretraga krvi i urina. Liječenje je složenije nego kod pasa. Poznato je da su mačke s dijabetesom nepredvidive u odgovoru na egzogeni inzulin. Nijedna vrsta inzulina nije rutinski učinkovita u održavanju kontrole glikemije, čak ni kod primjene dvaput dnevno nije moguće predvidjeti koja će vrsta inzulina najbolje djelovati kod pojedinih mačaka. Prosječno je vrijeme preživljavanja pasa i mačaka tri godine od postavljene dijagnoze, no kod nekih je životinja preživljavanje dulje od sedam godina.

Ključne riječi: mačke, diabetes mellitus, glukoza, hiperglikemija

8. *SUMMARY*

CHEMICAL COMPOUNDS AS INDICATORS OF DIABETES MELLITUS IN CATS

Diabetes mellitus is one of the most common endocrinopathy in cats. It is due to lack of insulin. There are two types of insulin-dependent diabetes (IDDM), extremely rare in cats, and insulin-independent (NIDDM). The chemical markers of diabetes are chemical compounds of the blood and urine. The final diagnosis of diabetes in cats is based on clinical signs of the disease and results of laboratory blood and urine tests. Cats are often hyperglycemia caused by stress. In this case urine does not contain increased glucose concentration, which makes it easier to distinguish between diabetes and hyperglycemia caused by stress. In diabetes, in addition to increasing the amount of glucose in blood serum and urine, basic clinical symptoms are present: polyuria, polydipsia, polyphagia, loss of body weight. The main markers of diabetes mellitus are: glucose (blood, urine), ketones (urine), HbA1c, fructosamine. Diagnosis is surely established on the basis of clinical symptoms and results of laboratory blood and urine tests. Treatment is more complicated than in dogs. It is known that cats with diabetes are unpredictable in response to exogenous insulin. No type of insulin is routinely effective in maintaining glycemic control, even when administered twice daily, it is not possible to predict which type of insulin will best affect certain cats. The average time of survival of dogs and cats is three years from the diagnosis, but in some animals survival is longer than seven years.

Key words: cats, diabetes mellitus, glucose, hyperglycemia

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10.06.1989 u Zagrebu. Osnovnu školu i matematičku gimnaziju zavrsio sam u Zagrebu, a od 2008. godine student sam Veterinarskog fakulteta u Zagrebu.