

Diabetes mellitus beim Hund

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten endokrinen Störungen des Hundes. Man versteht darunter eine Entgleisung des Protein-Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels infolge eines absoluten oder relativen Insulinmangels. Diabetes tritt gehäuft bei Hunden im Alter von 7 bis 9 Jahren auf, weibliche Hunde erkranken doppelt so häufig wie männliche Tiere. 1869 entdeckte der deutsche Pathologe Paul Langerhans die nach ihm benannten endokrinen Zellen des Pankreas. Sie sind der Bildungsort vom Insulin. Die Langerhans'schen Zellen repräsentieren ca. 1 – 2% der gesamten Pankreasmasse und bestehen aus zahlreichen Inseln. Bei einem gesunden Menschen finden sich ca. 1 Million Inseln mit einem Gesamtgewicht von 1 – 1.5 g, wobei jede Insel aus etwa 1000 Zellen besteht. Eine Insel wird von verschiedenen Zelltypen gebildet, die Hormone und Neurotransmitter freisetzen. α -Zellen sezernieren Glucagon (auch Bildung im oberen Darmtrakt), β -Zellen sezernieren u.a. Insulin und δ -Zellen produzieren Somatostatin (Bildung auch in Hypothalamus, Rückenmark und Darm). Bei einem gesunden Individuum beeinflussen sich die Langerhans'schen Inseln gegenseitig durch parakrine und endokrine Kommunikation: Insulin aktiviert/hemmt die β -Zellen und hemmt die Sekretion der α -Zellen. Glucagon aktiviert sowohl die β -Zellen als auch die δ -Zellen. Somatostatin, hemmt im Pankreas sowohl die Sekretion von Glucagon als auch die Freisetzung von Insulin. Die Stimulation zur Ausschüttung von Insulin erfolgt durch einen Anstieg der Blutglukosekonzentration, sowie durch Aminosäuren, Acetylcholin, verschiedene Enterohormone (z.B. Gastrin, Secretin, Glucagon), β -adrenerge Stimulatoren und Sulfonylharnstoffe. Wird Insulin ausgeschüttet, bindet es an spezifische Zellrezeptoren und ermöglicht so die Aufnahme von Glukose in die Zellen. Dabei sind nicht alle Körpergewebe gleichermaßen auf den insulinvermittelten Glukoseuptake angewiesen. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Gehirn - mit Ausnahme von Teilen des Hypothalamus-, die Nierentubuli, die Darmmukosa und die roten Blutkörperchen insulinunabhängig Glukose in die Zelle aufnehmen können. Demgegenüber sind Skelettmuskel,

Herzmuskel, Fettgewebe, Leukozyten, Hypophyse, Mammagewebe, Fibroblasten, Aorta und die alpha-Zellen des Pankreas vom insulinvermittelten Glukosetransport in die Zelle abhängig. Insulin entfaltet anabole Wirkungen, d.h. es erhöht die Glukoseverwertung der Zelle durch gesteigerte Glukoseoxidation, Glykogen deposition und durch Fettbildung aus Kohlenhydraten. Dagegen verursacht ein Insulinmangel eine katabole Stoffwechselsituation, da es zu einer gesteigerten Glykogenolyse, einer erhöhten Gluconeogenese, einem erhöhten Eiweissumsatz sowie zu einem erhöhten Fettabbau mit nachfolgender Bildung von Ketonkörpern kommt.

Insulinüberschuss (<i>anabole Wirkung</i>)	Insulinmangel (<i>katabole Wirkung</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Glucoseoxidation • Gycogenese • Lipogenese 	<ul style="list-style-type: none"> • Gluconeogenese • Glykogenolyse • Lipolyse • Proteinsynthese vermindert

In Anlehnung an die Humanmedizin unterscheidet man verschiedene Diabetesformen.

Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist beim Hund die häufigste Diabetesform. Er resultiert aus einem absoluten Insulinmangel infolge Zerstörung der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln. Diese kann idiopathisch oder autoimmun bedingt sein und macht eine Therapie mit Insulin unumgänglich. Bei annähernd 50% der erkrankten Hunde lassen sich Antikörper gegen β -Zellen nachweisen. Weitere Aulöser für Diabetes. m. Typ 1 sind Infektionen oder auch eine genetische Disposition (vermutet bei Beagle, Retriever, Pudel, Puli, Springerspaniel, Zwergpinscher, Westhighland white- und Cairn Terrier).

Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 wird immer durch einen relativen Insulinmangel verursacht, der in einen absoluten Insulinmangel übergehen kann. Beim Typ 2-Diabetes unterscheidet man zwischen einer abnormalen Insulinausschüttung oder einer Insulinresistenz der Zielorgane. Die Insulinresistenz führt zu einer erhöhten Glukoseproduktion in der Leber, gleichzeitig kommt es zu einer verminderten Glukoseaufnahme ins Gewebe. Diese Form der Diabeteserkrankung ist beim Hund eher selten, bei der Katze ist sie die häufigste Art der Diabeteserkrankung.

Sekundärer Diabetes

Ein sekundärer Diabetes mellitus entwickelt sich im Rahmen einer Grunderkrankung, die zur Zerstörung der β -Zellen führt (Pankreatitis, Neoplasie) und gleichzeitig bzw. zusätzlich eine Insulinresistenz auslöst (Cushing-Syndrom, Hypothyreose, Progesteroninduzierter STH-Überschuss = Läuseigkeitsdiabetes). Ferner kann ein sekundärer Diabetes auch iatrogen durch Verabreichung diabetogener Medikamente induziert werden (Gucokortikoide, Progestagene).

Relevante Laborparameter zur Diagnosestellung

Zeigt ein Patient die „klassischen“ Symptome eines Diabetes mellitus (Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Abnahme des Körpergewichtes) kann mittels verschiedener Laborparameter die Verdachtsdiagnose bestätigt werden.

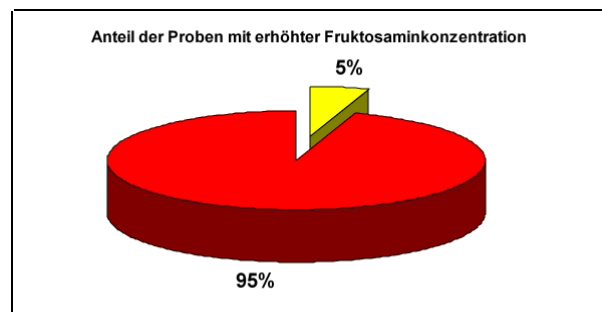
Blutglukose

Die häufigsten Ursachen für eine Hyperglykämie (Referenzbereich 3.05 – 6.1 mmol/l) beim Hund sind Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus sowie die Verabreichung von diabetogenen Medikamenten (Glucokortikoide, Progestagene, Thiaziddiuretika, Megestrolacetat). Sind ein Hyperadrenokortizismus sowie eine Behandlung mit diabetogenen Medikamenten ausgeschlossen, so ist eine Erhöhung des Blutglukosespiegels beim Hund nahezu beweisend, da es im Gegensatz zu Katzen selten zur Ausbildung einer ausgeprägten Stresshyperglykämie kommt.

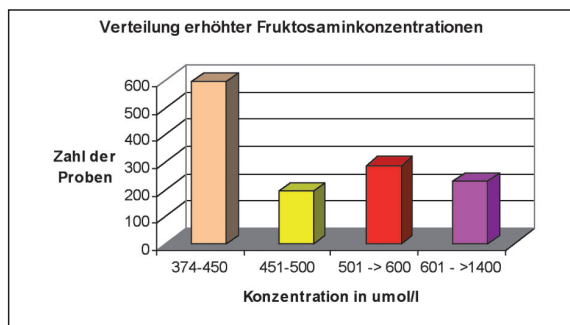
Differentialdiagnostisch muss bei einer Hyperglykämie ferner abgeklärt werden ob ein Phäochromozytom, eine Pankreatitis, eine Neoplasie des exokrinen Pankreas oder eine Niereninsuffizienz vorliegt bzw. ob sich eine Hündin im Diöstrus befindet. Bei nicht nüchternen Patienten muss eine postprandiale Erhöhung in Betracht gezogen werden und die Blutuntersuchung gegebenenfalls wiederholt werden. Wichtig ist die Einsendung einer Blutprobe, der ein Glykolysehemmer (Fluoridoxalat, Natriumfluorid) zugesetzt ist, da es sonst zum erythrozytären Abbau der Glukose von 10% pro Stunde kommen kann. Sind keine geeigneten Röhrgläser vorhanden, müssen die Zellen durch sorgfältiges (zweimaliges) Zentrifugieren vollständig vom Serum abgetrennt werden.

Fruktosaminbestimmung

Fruktosamine sind glykolytierte Serumproteine, eine Erhöhung über den Referenzwert ($> 374 \mu\text{mol/l}$) ist bei einem konstant erhöhten Blutglukosewert nach 2 – 3 Wochen zu erwarten. Die Konzentration der Fruktosamine ist durch Fütterung und Lipämie nicht beeinflussbar, ebenso wenig verändern andere Grunderkrankungen (Leber-Harnwegserkrankungen, Neoplasien, Hypothyreose, Cushing) den Fruktosaminspiegel. Hämolytische Proben führen zu falsch erhöhten Fruktosaminwerten. Bei Temperaturschwankungen zwischen $+ 4^\circ\text{C}$ und 25°C bleibt die Fruktosaminkonzentration der Probe über 5 Tage relativ stabil. Von Januar bis Juli 2007 wurde bei LABOKLIN in ca. 28.000 Blutproben die Fruktosaminkonzentration gemessen. Dabei wurde bei anähernd 5% Prozent der Proben eine Erhöhung über den Referenzwert von $374 \mu\text{mol/l}$ festgestellt.



Die Proben mit erhöhten Fruktosaminwerten teilen sich folgendermassen auf: bei 596 Proben fand sich eine moderate Fruktosaminerhöhung (374- 450 $\mu\text{mol/l}$), bei 192 Proben eine mittlere Fruktosaminerhöhung (451- 500 $\mu\text{mol/l}$) in 288 Proben zeigte sich ein deutlicher Anstieg (501 - 600 $\mu\text{mol/l}$) und bei 228 Proben war die Erhöhung massiv (601 - > 1400 $\mu\text{mol/l}$). Der höchste gemessene Fruktosaminwert lag bei 1453.1 $\mu\text{mol/l}$.



Ein diabetischer Hund gilt als gut eingestellt, wenn die Fruktosaminkonzentration zwischen 350 und 450 $\mu\text{mol/l}$ gehalten werden kann. Liegen die Werte über 500 $\mu\text{mol/l}$ ist der Diabetes schlecht eingestellt, bei Werten, die 600 $\mu\text{mol/l}$ übersteigen fehlt jegliche Blutzuckerkontrolle.

Harnglukose und Ketonkörper

Ein Glukosenachweis im Harn über einen Urinteststreifen gibt häufig den ersten Hinweis auf einen Diabetes mellitus. Da zahlreiche Faktoren bzw. Erkrankungen zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen führen können, ist eine zusätzliche Blutuntersuchung bei klinischem Verdacht zwingend erforderlich. Eine Glukosurie tritt auf, wenn infolge einer Hyperglykämie (> 180mg/dl bzw. > 17 mmol/l) die Nierenschwelle für die Rückresorption von Glukose überschritten wird. Mit dem Überschreiten der Nierenschwelle setzt eine osmotische Diurese ein, die einen Wasser-, Natrium-Kalium- und Chloridverlust nach sich zieht. Neben Diabetes mellitus können weitere Ursachen für eine Überschreitung der Nierenschwelle verantwortlich sein. Dazu gehören Stress (selten beim Hund), die Infusion dextroserhaltiger Flüssigkei-

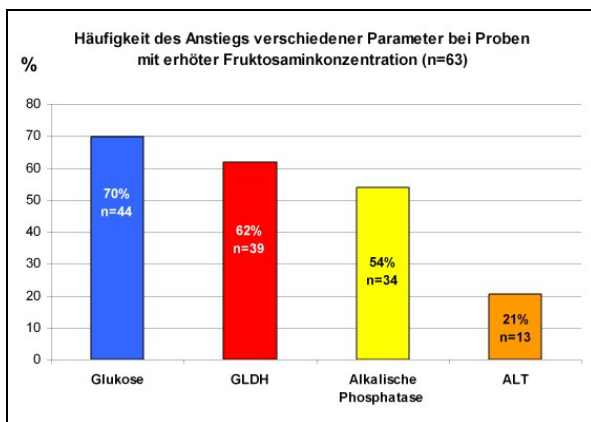
ten sowie Hyperadrenokortizismus oder ein Phäochromozytom. Eine Glukosurie kann ebenfalls bei einer Schädigung der proximalen Nierentubuli auftreten, z. B. infolge einer Aminoglykosidtoxizität, bei einem akuten Nierenversagen, im Rahmen eines Fanconi-Syndroms oder bei einer primären renalen Glukosurie. Falsch negative Werte resultieren aus der Untersuchung von gekühltem Urin oder der Verabreichung von Tetrazyklinen. Ein niedriger pH-Wert und hohe Salzkonzentrationen im Urin (Papierteststreifen) verursachen ebenfalls falsch negative Ergebnisse. Falsch positive Ergebnisse sind durch die Kontamination der Probe mit Wasserstoffperoxid, Hypochlorit und Bleichmitteln möglich. Im physiologischen Harn sind keine Ketonkörper vorhanden. Zeigen Urinteststreifen eine positive Reaktion auf Ketonkörper an, handelt es sich immer um Acetessigsäure, nicht aber um Hydroxybuttersäure, die für die Ausprägung einer Azidose verantwortlich ist. Ketonkörper entstehen infolge einer Lipolyse, die aus Kachexie, Inappetenz oder einer diabetischen Ketoazidose resultieren kann. Ist neben einer Ketonurie gleichzeitig auch eine Glukosurie nachweisbar, ist das Vorliegen eines Diabetes mellitus wahrscheinlich, der durch Messung der Blutglukose verifiziert werden muss. Wird im Urin lediglich eine Ketonurie ohne Glukosurie nachgewiesen, handelt es sich vermutlich um die Folge eines vermehrten Fettsäureabbaus bei anorektischen Tieren, dem kein Diabetes mellitus zugrunde liegt. Falsch positive Ergebnisse sind möglich durch Phenazopyridin, Dimercaprol, Azetylsalizylsäure, Captopril, N-Acetylcystein und Valproinsäure.

Glukosetoleranztest

Bei einem nüchternen, gesunden Hund sollte sich die Blutglukosekonzentration 60 Minuten nach intravenöser Applikation einer einer 50 %-igen Glukoselösung (1g/kgKg) wieder im Referenzbereich befinden. Persistiert eine Hyperglykämie ($> 7.2 \text{ mmol/l}$ oder $> 130 \text{ mg/dl}$) über diesen Zeitraum hinaus, lässt sich daraus auf eine Kohlenhydratintoleranz bzw. auf ein prä-diabetisches Stadium schliessen.

Weitere labordiagnostische Veränderungen bei Diabetes mellitus

Da es sich bei einem Diabetes mellitus sowohl um eine Störung des Kohlenhydrat-Protein – als auch des Fettstoffwechsels handelt, können sich - je nach Stadium der Erkrankung - eine Vielzahl von Laborparametern verändern. Bei 1000 Blutproben, die von Januar bis Juli 2007 im Rahmen eines Screenings untersucht wurden fanden sich in 63 Proben erhöhte Fruktosaminwerte. Gleichzeitig war in diesen 63 Proben auch eine Erhöhung der Glukose (n = 44), GLDH (n = 39), alkalischen Phosphatase (n = 34) und der ALT (n =13) messbar.



Weitere Befunde neben einer Hyperglykämie und einem Anstieg der „Leberenzyme“ sind eine Erhöhung des Cholesterins und der Triglyzeride als Konsequenz aus einer sich entwickelnden hepatischen Lipidose und Ketonämie. Bei einem Insulinmangel fallen vermehrt freie Fettsäuren an, die zur Leber transportiert werden und z.T. als Triglyzeride gespeichert und zum anderen Teil in Ketonkörper und in Lipoproteine umgewandelt werden und für die Lipämie des Blutes verantwortlich sind. Durch lipämisches Probenmaterial kann die Messung verschiedener Parameter der klinischen Chemie und der Hämatologie (Elektrolyte, Hb) verfälscht werden, was bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden muss. Ferner sieht man Anstiege von Amylase und Lipase, eine Leukozytose und ein Absinken von T4, Albumin und Gesamteiweiss. Im roten Blutbild ist infolge der Diurese häufig eine Hämokonzentration auffällig. Im Urin findet sich neben einer Glukosurie in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auch eine Ketonurie, das spezifische Gewicht des Harns steigt an.

Therapie:

Da die Therapiemaßnahmen von Fall zu Fall individuell angepasst werden müssen, sehen wir hier davon ab allgemeine Angaben zu machen.