

Vitamin C deficiency in guinea pigs (*Cavia aperea f. porcellus*) – pathogenesis, diagnosis and treatmentWarchulska K.^{1,2}, Sobczak-Filipiak M.¹, Godlewska A.², Bielecki W.¹, Łukasz D.¹,Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Science – SGGW¹, Private Veterinary Surgery PULSVET in Warsaw²

The aim of this review was to present current knowledge of vitamin C deficiency in guinea pigs. Primates, fruit bats, some birds, fish and guinea pigs are unable to synthesize ascorbic acid whereas most animal species do it. Ascorbic acid deficiency results from inadequate dietary intake in mentioned species. Affected animals are weak, depressed, anorectic and with enlarged joints. Guinea pigs kept as companion animals need well balanced diet and supplementation of vitamin C, usually in drinking water. Ascorbic acid is found in many fruits and vegetables so they must be included in guinea pigs diet. Since these animals are very sensitive to environmental stress, the role of vitamin C under such condition must be known and understood. Veterinarians should not only be responsible for proper recognition and treatment of vitamin C deficiency in guinea pigs but also for education and information to the owners.

Keywords: vitamin C deficiency, guinea pig, treatment.

Świnka morska (*Cavia aperea f. porcellus*) została udomowiona około 3000–6000 lat p.n.e. w Ameryce Południowej w celu pozyskiwania mięsa. W połowie XVI wieku została przywieziona przez Hiszpanów do Europy i od tego czasu jest traktowana jako zwierzę towarzyszące (1). Świnki morskie, podobnie jak ludzie, mały człękoksztaltne, ryby i skorupiaki, nie mają zdolności do syntezy witaminy C (kwasu askorbinowego). Toteż przy niedostatecznej podaży dochodzi u nich do hipowitaminozy i wystąpienia objawów z nią związanych. Niedobory objawiają się chorobą nazywaną gnilcem (*scorbutus*), czyli skorbutem.

Niedobory witaminy C u ludzi prowadzące do klinicznej manifestacji choroby zdarzają się bardzo rzadko. Opisany przez Hipokratesa (460–380 p.n.e.) skorbut stanowił problem w czasach wielkich wypraw morskich (2), a w Europie był problemem u żołnierzy jeszcze w czasie I wojny światowej. Współcześnie w krajach rozwiniętych gnilec zdarza się u niedożywionych alkoholików, osób chorych na choroby przewlekłe i zaniedbanych oraz starszych niedbających o prawidłową dietę (3). Problem może dotyczyć także niemowląt i dzieci karmionych wyłącznie mlekiem pasteryzowanym.

Niedobór witaminy C u świnek morskich (*Cavia aperea f. porcellus*) – patogeneza, rozpoznawanie i leczenieKarolina Warchulska^{1,2}, Małgorzata Sobczak-Filipiak¹, Agata Godlewska², Wojciech Bielecki¹, Dominika Łukasz¹z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie¹ oraz Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej PULSVET w Warszawie²

Jeśli chodzi o świnki morskie, to dane z piśmiennictwa dotyczące niedoborów witaminy C u tych zwierząt pochodzą w dużej mierze z badań prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych (4, 5, 6, 7). Niedobory witaminy C u świnek morskich, trzymanych jako zwierzęta towarzyszące, nie są szeroko badane ani opisywane.

Zapotrzebowanie na witaminę C wzrasta w stanach zwiększonego stresu (8). Świnka morska jest zwierzęciem, które z natury bytuje w grupie (1), podczas gdy w warunkach domowych utrzymywana jest zazwyczaj pojedynczo. Świnki morskie nie tolerują hałasu, a kupowane są jako zwierzęta dla małych, hałaśliwych dzieci. Należy przypomnieć, że są to czynniki nasilające stres u świnek, a co za tym idzie – zwiększające ich zapotrzebowanie na witaminę C w paszy.

Dla dobrostanu zwierzęcia istotna jest wielkość klatki, odpowiednia wilgotność i wentylacja. Świnki morskie są bardzo wrażliwe na zmiany w otaczającym środowisku (1), często kumulacja kilku czynników, z których każdy, występując pojedynczo, nie spowodowałby szkodliwych skutków może prowadzić do silnej reakcji stresowej i poważnych problemów zdrowotnych. Dotyczy to także zmiany karmy, pojemników na wodę czy jedzenie, jak i zmiany klatki czy partnera. Lekarze przyjmujący w gabinetach świnki morskie powinni, oprócz działań diagnostyczno-terapeutycznych, prowadzić także działania informacyjno-edukacyjne.

Przyczyny i patogeneza

Witamina C pełni bardzo ważną rolę w organizmie. Większość gatunków kręgowców jest zdolna do syntezy kwasu askorbinowego, natomiast ludzie, mały człękoksztaltne, ryby kostnoszkieletowe i skorupiaki utraciły zdolności jego syntezy. Jest to konsekwencją mutacji w genie oksydazy L-gulonolaktonowa (GLO), który koduje jeden z czterech enzymów katalitycznych ostatniego etapu biosyntezy witaminy C. U kręgowców oksydaza L-gulono-1,4-laktonowa jest jedynym enzymem odpowiedzialnym za syntezę kwasu askorbinowego, gen

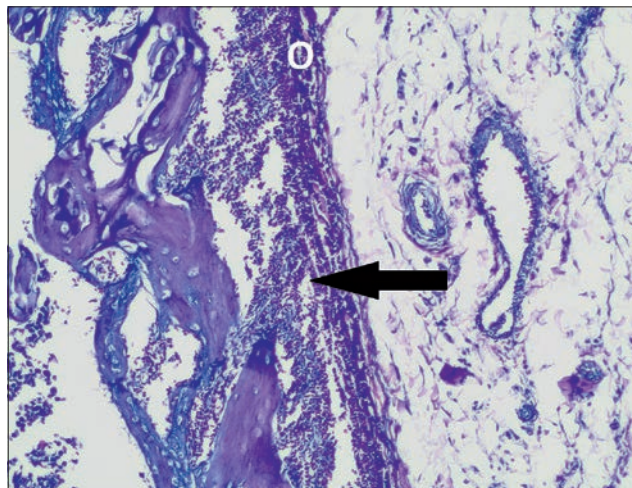
odpowiedzialny za ekspresję tego enzymu jest wykrywany także u ludzi (9) i świnek morskich (10). Nie wiadomo, czy również inne enzymy uczestniczące w biosyntezie witaminy C mają zmniejszoną aktywność u zwierząt, które tej witaminy nie wytwarzają (11). Jeżeli organizm nie ma enzymu niezbędnego do syntezy witaminy lub nie może jej produkować w odpowiednich ilościach, musi uzyskiwać ją z pokarmu (5).

Enzymy szlaku biosyntezy kwasu askorbinowego znajdują się u zwierząt w różnych narządach. U kręgowców w wątrobie (13), natomiast u składających jaja gadów i płazów miejscem jego biosyntezy są nerki. U ptaków odbywa się to w jednym lub obu narządach (11). Co ciekawe, w trakcie ewolucji narząd odpowiedzialny u kręgowców za syntezę witaminy C zmienił się dwukrotnie: z nerek do wątroby u ptaków i u płazów. To ewolucyjne przejście do większego narządu u bardziej aktywnych gatunków jest interpretowane jako wynik presji utrzymania selektywnej biochemicznie homeostazy w bardziej stresujących warunkach (13). Odzwierciedleniem tego jest fakt, że u ludzi zalecana dobową dawką witaminy C (60 mg) jest najwyższa pośród wszystkich witamin dostarczanych do organizmu (14, 15). Kwas askorbinowy jest pod względem budowy chemicznej bardzo podobny do glukozy (8). Przy udziale oksydazy gulonolaktonowej dochodzi do przemiany D-glukozy w kwas askorbinowy. W wyniku kolejnych przemian, poprzez produkty pośrednie, jakimi są: kwas L-gulonowy i L-gulonoy-lakton, powstaje kwas L-askorbinowy. Ostatni etap tego procesu, czyli przemiana L-gulonoy-laktonu w kwas L-askorbinowy, jest uzależniony od obecności enzymu L-gulonoy-laktono-oksydazy.

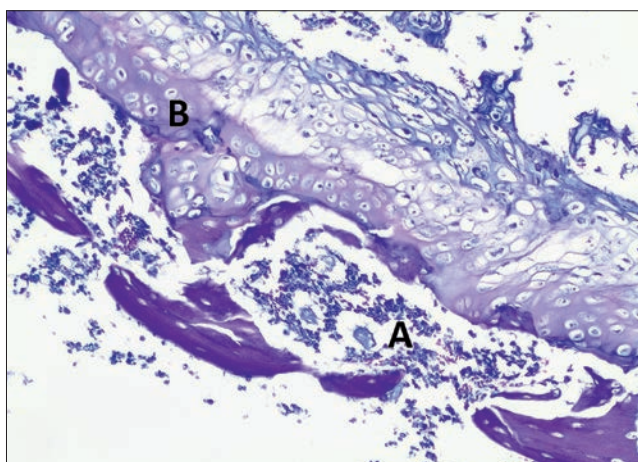
Cechą charakterystyczną cząsteczki kwasu askorbinowego jest zdolność przechodzenia z formy zredukowanej w utlenioną i odwrotnie przy udziale oksydazy askorbinianowej. Kwas askorbinowy bierze udział w układzie oksydacyjno-redukcyjnym, sprzężony z glutationem, cytochromem C, nukleotydami nikotynamidoadeninowymi i flawinowymi oraz w utlenianiu tyrozyny (16).



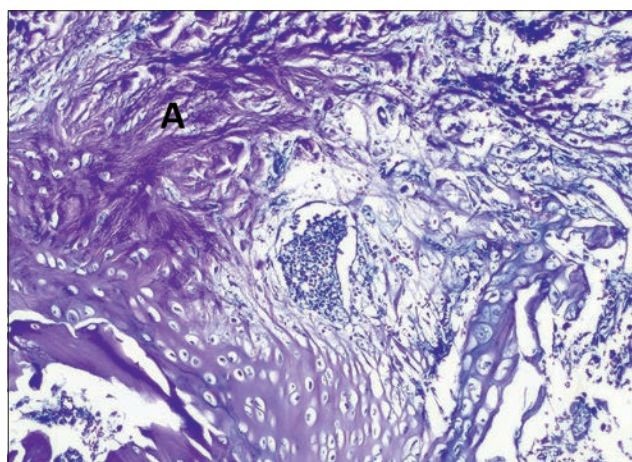
Ryc. 1. Obrzęk i obfite krwawienie z dziąseł podczas oględzin jamy ustnej



Ryc. 2. Podokostnowe wylewy krwi w okolicy stawu kolanowego; O – okostna. Barwienie hematoksylina – eozyna po odwapnieniu; pow. 10×



Ryc. 3. Wylewy krwi (A) i zniszczenie (B) chrząstki nasadowej kości udowej. Barwienie hematoksylina-eozyna po odwapnieniu; pow. 40×



Ryc. 4. Proliferacja fibroblastów (A) pod okostną. Barwienie hematoksylina-eozyna po odwapnieniu; pow. 10×

Kwas askorbinowy jest nietrwały, szczególnie w środowisku zasadowym i w podwyższonej temperaturze, a ponadto w obecności katalitycznych metali ciężkich i w kontakcie z tlenem utlenia się do nieaktywnych produktów. Również obróbka termiczna żywności prowadzi do utraty znacznych ilości witaminy C. W wodzie ulega ona rozkładowi w ciągu 24 godzin (1).

Kwas askorbinowy jest ważny dla prawidłowej syntezy kolagenu (17). Przy jego niedoborze zaburzoną jest aktywacja prekursorów hydroksylaz prolinowej i lizynowej, a co za tym idzie – w czasie syntezy kolagenu w fibrocytach zaburzona jest hydroksylacja prolina i lizyna (3), głównych składników kolagenu stabilizujących jego cząsteczkę (17). Nieprawidłowe włókna, powstające w wyniku niedostatecznie hydroksylovanego kolagenu, odpowiadają za pojawienie się objawów szkorbutu (18). Kolagen syntetyzowany przy braku askorbinianu jest również mniej trwały niż prawidłowe białko i wytwarzany jest wolniej. To znajduje odbicie przede wszystkim w stanie naczyń krwionośnych. Przy niedoborach

witamin C w ścianach naczyń krwionośnych znajdują się duże ilości defektywnego kolagenu, który nie jest dostatecznie elastyczny, w związku z tym dochodzi do pęknięcia naczyń. Ponadto poszerzone przestrzenie między komórkami oraz zwyrodnienie wodniczkowe komórek śródbłonna naczyń (19) powodują, że obserwuje się naczyniopochodną skazę krwotoczną, objawiającą się obrzękiem i krwawieniem dziąseł, wybroczynami na błonach śluzowych i w skórze, krwotokami podokostnowymi, a nawet śródmózgowymi (3). Osłabieniu ulegają też ścięgna mięśni szkieletowych oraz więzadła, utrzymujące zęby w zębodołach. U chorych na szkorbut stwierdza się ponadto upośledzone gojenie się ran (3) i syntetyzowanie nieprawidłowej macierzy pozakomórkowej kości.

Tkanka chrzęstna u rosnących dzieci i młodych zwierząt nie jest prawidłowo resorbowana (19), co powoduje kruchość chrząstek nasadowych oraz kości i ich deformację.

Kwas askorbinowy pełni także istotną rolę w prawidłowej syntezie steroidów w korze nadnerczy (3). Przy jego

niedoborach mogą pojawiać się zaburzenia w syntezie glikokortykosteroidów.

Ma on także znaczący wpływ na wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym, gdyż redukuje je i tworzy dobrze rozpuszczalne chelaty żelazoaskorbinianowe, co nasila wchłanianie żelaza z treści jelit (20). Przy niedoborach witaminy C obserwuje się więc niedokrwiłość, spowodowaną zmniejszonym wchłanianiem żelaza.

Objawy kliniczne

U świnek morskich gnilec stwierdza się u zwierząt w różnym wieku. U starszych zwierząt charakteryzuje się obrzękiem i krwawieniem z dziąseł (ryc. 1), czernieniem i ruchomością zębów oraz łamliwością zębów policzkowych, co klinicznie objawia się niechęcią pobierania pokarmu, a nawet prowadzi do całkowitego zaprzestania jedzenia (21). Pierwszym z objawów świadczących o niedostatecznej podaży witaminy C u świnek morskich jest różnica w wybarwieniu siekaczy: siekacze szczęki są ciemniejsze niż siekacze żuchwy. Zęby są chwiejne.

U młodych świnek morskich dochodzi do zahamowania wzrostu, kulawizny i niechęci do poruszania się. Ma to związek z zapaleniem stawów kolanowych, ich deformacją, a nawet zeszytwnieniem oraz bolesnością stawów, spowodowaną krwotokami okołostawowymi i do jam stawowych. Przy zapaleniu stawów kolanowych może dojść do obrzęku i zasinienia skóry podudzi. Niedoborem witaminy C towarzyszy kruchość naczyń krwionośnych, która prowadzi do krwotoków podokostnowych. Zwierzęta są wychudzone, a ich skóra pokryta jest matowymi włosami.

Zmiany anatomopatologiczne

Sekcyjnie stwierdza się poszerzenie połączeń chrzęstno-kostnych i wylewy krwi podokostnowe (ryc. 2) oraz w otaczających tkankach miękkich i wokół stawów. Obserwuje się także wybroczyny w pęcherzu moczowym. Ponadto występuje powiększenie nadnerczy, zapalenie jelit, mikrołamania chrząstek nasadowych kości (ryc. 3), uszkodzenia zębów i ich zwiększoną ruchomość w zębodołach. W obrazie histopatologicznym stwierdza się włóknienie miazgi zębów z dezorganizacją układu odontoblastów, proliferację słabo zróżnicowanych komórek mezenchymalnych pod okostną (ryc. 4) oraz w jamach szpikowych kości długich (19).

Rozpoznawanie

W większości przypadków rozpoznanie niedoboru witaminy C można postawić na podstawie objawów klinicznych i szczegółowego wywiadu. Badania radiologiczne często wykazują zmiany połączeń kostno-chrzęstnych żeber oraz poszerzenie nasad kości długich. W jej przebiegu dochodzi do zmniejszenia wytwarzania substancji podstawowej kości oraz nieszczelności naczyń włosowatych (również tych zaopatrujących kość). Tworzą się liczne krwawe wylewy podokostnowe i odwarstwienia okostnej, pod którą powstaje w okresie zdrowienia kostnina, dająca w obrazie radiologicznym słabo wysycony cień (22). W skrajnych przypadkach obserwuje się uogólnioną osteoporozę. Dodatkowo w obrazie radiologicznym można zauważyć matowość trzonów, wskutek zaniku struktury beleczkowej, poszerzenie i nieregularny zarys strefy prowizorycznego wapnienia chrząstki (23).

Leczenie i zapobieganie

Leczenie klinicznej formy hipowitaminozy (jako gnilca) wymaga przede wszystkim suplementacji witaminy C. W zależności od nasilenia objawów należy codziennie pozajelitowo podawać tę witaminę w dawce

20–100 mg/kg m.c. Ze względu na silnie drażniące działanie kwasu askorbinowego na tkanki, mogące wywołać zapalenie żył przy nieostrożnych iniekcjach dożylnych, bądź martwicę i zapalenie ropne mięśni po domięśniowej aplikacji leku, wskazane jest jego podawanie w iniekcjach podskórnych. Ma to szczególne znaczenie, jeżeli objętość dawki leku jest relatywnie duża. Im bowiem silniej wyrażone są objawy choroby (znaczna chwiejność zębów i masywne obrzęki stawów), tym większa powinna być stosowana dawka, a zatem zwiększona objętość roztworu witaminy C. Niektórzy autorzy zalecają nawet dawkę 200 mg/kg m.c. Oczywiście jest, że w ostatnim przypadku dawkę dzienną należy podzielić i podawać kilkukrotnie w ciągu doby.

Poza witaminą C chorej śwince morskiej należy podawać leki przeciwbólowe w celu złagodzenia bólu wywołanego zapaleniem zębodołów i/lub stawów. Gdy nasilenie objawów choroby się zmniejszy, możliwe jest przejście na doustne podawanie leków.

Zapobieganie hipowitaminozie C w warunkach hodowli amatorskiej polega przede wszystkim na starannym bilansowaniu diety świnek morskich. Ma to szczególne znaczenie w sezonie jesienno-zimowym, gdy zmniejszona jest dostępność świeżych warzyw i owoców, które w okresie wegetacji roślin wykorzystywane są w karmieniu świnek morskich. Pasze dostępne w handlu zimą nie zawsze odpowiadają normom jakościowym pod względem zawartości witamin i związków mineralnych, o czym świadczy częstość przypadków gnilca w tym okresie. Dlatego szczególnie zimą warto jest profilaktycznie podawać witaminę C w wodzie do picia, w ilości 20–40 mg kwasu askorbinowego w 100 cm³ wody. Do tej porcji należy dodawać 100 mg kwasu cytrynowego jako stabilizatora witaminy, która łatwo rozkłada się w roztworze wodnym. Roztwór należy zmieniać co 24 godziny (8).

Piśmiennictwo

- Hubrecht R., Kirkwood J.: *The UFAW Handbook of the Care and Management of Laboratory and other Research Animals*. Wiley-Blackwell, 2010, s. 381–398.
- Rajakumar K.: Infantile scurvy: a historical perspective. *Pediatrics*. 2001, **108**, 76–80.
- Stachura J., Domagała W.: *Patologia znaczy słowo o chorobie*. Tom I. *Patologia ogólna*. Polska Akademia Umiejętności. Wydział Lekarski, Kraków 2003.
- Burk R.F., Christensen J.M., Maguire M.J., Austin L.M., Whetsell W.O. Jr, May J.M., Hill K.E., Ebner F.F.: A combined deficiency of vitamins E and C causes severe central nervous system damage in guinea pigs. *J Nutr*. 2006, **136**, 576–581.
- Hill K.E., Motley A.K., Li X., May J.M., Burk R.F.: Combined selenium and vitamin E deficiency causes fatal myopathy in guinea pigs. *J Nutr*. 2001, **131**, 1798–1802.
- Hickman D.L., Wasson K., Ehrhart E.J.: Morbidity and mortality in a group of young guinea pigs. Subclinical hypovitaminosis C. *Lab Anim (NY)*. 2003, **32**, 23–25.
- Tveden-Nyborg P., Hasselholt S., Miyashita N., Moos T., Poulsen H.E., Lykkesfeldt J.: Chronic vitamin C deficiency does not accelerate oxidative stress in ageing brains

- of guinea pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012, **110**, 524–529.
- Drouin G., Godin J. R., Pagé B.: The genetics of vitamin loss in vertebrates. *Curr. Genomics*. 2011, **12**, 371–378.
- Nishikimi M., Fukuyama R., Minoshima S., Shimizu N., Yagi K.: Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulonon-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol. Chem*. 1998, **269**, 13685–13688.
- Nishikimi M., Kawai T., Yagi K.: Guinea pigs possess a highly mutated gene for L-gulonon-gamma-lactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in this species. *J Biol. Chem*. 1992, **267**, 21967–21972.
- Asard H., May J. M., Smirnoff N.: *Vitamin C Functions and Biochemistry in Animals and Plants*. Garland Science. Routledge 2004.
- Combs G.F.: *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. San Diego. Elsevier, 2008.
- Chatterjee I.B.: Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science*. 1973, **182**, 1271–1272.
- Levine M.: New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N. Eng. J. Med*. 1986, **314**, 892–902.
- Levine M., Rumsey S.C., Wang Y., Park J.B., Daruwala R.: Vitamin C. W: Stipanuk M.H.: *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. WB Saunders Co. Philadelphia 2000, s. 541–567.
- Gropper S.S., Smith J.L., Grodd J.L.: *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Belmont. Thomson, Wadsworth 2000.
- Skrzypczak W., Fredrich M., Jankowiak D., Janus K.: *Witaminy*. AR w Szczecinie, 1994.
- Berg J. M., Tymoczko J. L., Strayer L.: *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.
- Percy D., Barthold S.: *Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits*. Blackwell Publishing, 2007.
- Hunt J.R., Mullen L.M., Lykken G.L., Gallagher S.K., Nielsen F.H.: Ascorbic acid: effect on ongoing iron absorption and status in iron depleted young woman. *Am. J. Clin. Nutr*. 1990, **4**, 649–655.
- Lachapelle M.Y., Drouin G.: Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes. *Genetica*. 2011, **139**, 199–207.
- Brant W. E., Helms C. A.: *Podstawy diagnostyki radiologicznej*. Medipage (I-IV).
- Pruszyński B.: *Radiologia. Diagnostyka obrazowa*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.

Lek. wet. Karolina Warchulska,
e-mail: warchulska.karolina@gmail.com