

# Zaburzenia elektrolitowe w przebiegu chorób kory nadnerczy u psów i kotów

Olga Gójska-Zygnier<sup>1</sup>, Anna Andrzejewska-Siwak<sup>1</sup>, Grzegorz Kotomski<sup>1,2</sup>

z Labros – Specjalistycznej Przychodni Weterynaryjnej w Warszawie<sup>1</sup> oraz Arswet – Lecznicy dla Zwierząt 24 h w Warszawie<sup>2</sup>

Głównymi hormonami steroidowymi wydzielanymi przez korę nadnerczy są kortyzol i aldosteron, z których pierwszy zaliczany jest do glikokortykosteroidów, natomiast drugi do grupy mineralokortykosteroidów. Zmiany w wydzielaniu tych hormonów mają wpływ wraz z wieloma innymi czynnikami na stężenia we krwi elektrolitów, takich jak sód, potas oraz chlorki (1). U psów i kotów, podobnie jak u innych zwierząt oraz u człowieka, w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych dochodzić może do wzrostu lub zmniejszenia wydzielania tych hormonów. W odniesieniu do stanów patologicznych wyróżnić można nadczynność i niedoczynność kory nadnerczy (1). Należy jednak zaznaczyć, że wydzielanie kortyzolu i aldosteronu regulują różne mechanizmy. Poziom kortyzolu we krwi reguluje przede wszystkim oś podwzgórze – przysadka – nadnercza, natomiast stężenie aldosteronu regulowane jest głównie przez układ renina – angiotensyna – aldosteron, a przysadka ma jedynie niewielki wpływ na jego wydzielanie. W związku z tym można mówić o izolowanym hiperkortyzolizmie lub hipokortyzolizmie oraz o izolowanym hiperaldosteronizmie lub hipoaldosteronizmie. Ponadto hormony te lub ich aktywne biologicznie związki prekursorowe, takie jak deoksykortyzol i deoksykortykosteron, mogą być wydzielane niezależnie od regulujących ich stężenie mechanizmów przez aktywne hormonalnie zmiany nowotworowe (2).

Przyczyną hiperkortyzolizmu może być przysadkowo zależna lub przysadkowo niezależna nadczynność kory nadnerczy określana również jako zespół Cushinga. Z kolei niedoczynność nadnerczy, określana również jako choroba Addisona, prowadzi do wystąpienia hipokortyzolizmu i hipoaldosteronizmu. Występować może również izolowany hipokortyzolizm rozwijający się na skutek obniżonego wydzielania przez przysadkę hormonu adrenokortykotropowego (ACTH; 1, 2, 3). Pierwotny hiperaldosteronizm spowodowany jest aktywnym hormonalnie gruczolakiem nadnerczy nazywanym również gruczolakiem Conna, a choroba nazywana jest zespołem Conna lub według niektórych polskich autorów zespołem Lityńskiego-Conna (4, 5, 6). U zwierząt może rozwinąć się też izolowany hipoaldosteronizm, w przebiegu którego wydzielanie głównego mineralokortykosteroidu, jakim jest aldosteron, może być zbyt niskie, choć izolowany hipoaldosteronizm stwierdzany jest bardzo rzadko (7, 8, 9, 10).

## Mocne jednowartościowe elektrolity w organizmie

Jak wspomniano, zaburzeniom w wydzielaniu hormonów kory nadnerczy towarzyszą zmiany w stężeniu jonów sodu, potasu i chlorków. Ponadto zmienia

## Electrolyte disorders in the adrenal cortex diseases in dogs and cats

Gójska-Zygnier O.<sup>1</sup>, Andrzejewska-Siwak A.<sup>1</sup>, Kotomski G.<sup>1,2</sup>, Labros – Specialized Veterinary Surgery in Warsaw<sup>1</sup>, Arswet – Veterinary Surgery 24 h in Warsaw<sup>2</sup>

Strong, monovalent electrolyte changes are observed in all functional disorders of the adrenal cortex. Both hypercortisolism and hyperaldosteronism may lead to hypokalemia, hyponatremia, and corrected hypochloremia which is associated with hypochloremic metabolic alkalosis. Hypocortisolism and hypoaldosteronism are associated with hyperkalemia, hyponatremia, and corrected hyperchloremia, which is associated with hyperchloremic metabolic acidosis. It is worth to notice that uncorrected chloride concentration indicates hypochloremia in hypoadrenocorticism, which is in fact artifactual hypochloremia. In this review, electrolyte changes in functional disorders of the adrenal cortex in dogs and cats are described, and mechanisms of these changes are discussed.

**Keywords:** sodium, potassium, chloride, adrenal cortex, dog, cat.

się stężenie anionu wodorowęglanowego, jednak jego oznaczenie (w oparciu o pomiar  $pCO_2$ ) w praktyce weterynaryjnej jest ograniczone ze względu na małą dostępność analizatorów do gazometrii krwi w lecznicach weterynaryjnych (11).

Sód jest głównym kationem osocza krwi i przetrzeni zewnątrzkomórkowej. W organizmie odgrywa istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, wpływając na objętość i hydrostatyczne ciśnienie krwi krążącej oraz ciśnienie osmotyczne. Stężenie sodu we krwi ściśle związane jest z gospodarką wodną, a regulowane jest przez nerki (autoregulacja przepływu krwi przez nerki i natriureza ciśnieniowa) oraz mechanizmy wpływające na ich pracę, takie jak układ renina – angiotensyna – aldosteron, wazopresyna, czy peptydy natriuretyczne (12, 13). Jak podają Sulikowska i wsp. (12), wspomniana autoregulacja przepływu krwi przez nerki polega na utrzymaniu stałego przepływu krwi i filtracji kłębuszkowej przy zmiennym ciśnieniu tętniczym krwi, natomiast natriureza ciśnieniowa wyraża zależność pomiędzy wielkością ciśnienia tętniczego a ilością sodu wydalanego przez nerki w określonej jednostce czasu, regulując w ten sposób ciśnienie tętnicze krwi poprzez wzrost wydalania sodu wraz z moczem przy podwyższonym ciśnieniu krwi (12). Wydawać się może, że te dwa mechanizmy stoją ze sobą w sprzeczności, wiadomo jednak, że obydwie funkcjonują równocześnie, tzn. nasilenie natriurezy wzrasta proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, natomiast przepływ krwi przez nerki i filtracja kłębuszkowa pozostają niezmiennione. Wynikać to ma z faktu, że zmiany ciśnienia

tętniczego powodują różne zmiany w przepływie krwi w korze i rdzeniu nerki. Wzrost ciśnienia tętniczego przyczynia się w zasadzie do zwiększenia przepływu krwi przez rdzeń nerki, w którego naczyniach przepływ krwi jest znacznie mniejszy niż w naczyniach kory (stanowi jedynie około 10% przepływu krwi przez cały narząd), co umożliwia wzrost wydalania sodu na skutek wzrostu ciśnienia krwi przy zachowaniu stałego przepływu krwi przez nerki. Mechanizm ten pokazuje, że wzrost natriurezy nie wymaga wzrostu filtracji kłębuszkowej, lecz jest związany ze wzrostem ciśnienia śródmiąższowego nerki, a w konsekwencji obniżeniem wchłaniania zwrotnego sodu w kanalikach nerkowych, prowadząc w ten sposób do wzrostu jego wydalania wraz z moczem (12, 14). Pozostałe wspomniane mechanizmy, tj. układ renina – angiotensyna – aldosteron czy działanie hormonu antydiuretycznego, omówiono we wcześniejszych publikacjach pierwszej autorki niniejszego artykułu (15, 16, 17). W uproszczeniu aktywacja układu renina – angiotensyna – aldosteron prowadzi do wchłaniania zwrotnego sodu i wody, natomiast wazopresyna działa antydiuretycznie i antynatriuretycznie (15, 16, 17).

Jak wcześniej wspomniano, sód jest głównym kationem płynów przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Potas natomiast jest głównym kationem płynów w przestrzeni wewnątrzkomórkowej, a jego rolą, oprócz udziału w różnych procesach wewnątrzkomórkowych, jest również utrzymanie właściwej objętości płynu wewnątrz komórki oraz utrzymanie właściwego potencjału spoczynkowego błon komórkowych, w czym bierze udział enzym błon komórkowych, pompa sodowo-potasowa ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza), której praca polega na wyprowadzaniu sodu z wnętrza komórki oraz wprowadzaniu potasu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej w stosunku  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  wynoszącym 3 do 2. Potas obecny w płynach przestrzeni zewnątrzkomórkowej stanowi jedynie około 5% potasu w organizmie. Zmiany w stężeniu potasu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej wpływają na zmianę potencjału błon komórkowych i ich polaryzację, co ma szczególne znaczenie w przypadku komórek mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych (18, 19). Dostarczany wraz z pokarmem potas wchłaniany jest biernie w jelicie cienkim, natomiast wchłanianie aktywne odbywa się w okrężnicy i zależne jest od działania aldosteronu. W warunkach fizjologicznych większość potasu (ponad 90%) wydalana jest wraz z moczem, natomiast niewielka jego ilość wydalana jest również wraz z kałem. Stężenie potasu w osoczu krwi regulowane jest przez aldosteron, którego rolą w tym przypadku jest ochrona organizmu przed hiperkaliemią. Ponadto wzrost stężenia potasu powoduje zwiększony jego wychwyty przez hepatocyty i komórki mięśni szkieletowych przy udziale insuliny, która za pośrednictwem  $\text{PI3-K}$  (kinazy 3-fosfatydyloinozytolu) aktywuje pompę sodowo-potasową, co ma miejsce do czasu, aż nadmiar potasu zostanie wydalony przez nerki, na co organizm potrzebuje w warunkach fizjologicznych przynajmniej kilku godzin. Ochronne działanie przed hiperkaliemią wykazuje również receptor  $\beta_2$ -adrenergiczny, którego stymulacja przez katecholaminy podobnie jak insulina aktywuje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azę, zwiększając transport

jonów potasu do wnętrza komórek mięśniowych, co odbywa się jednak za pośrednictwem innego szlaku wewnątrzkomórkowego niż w przypadku insuliny, tj. przy udziale cAMP (cyklicznego adenozy-3',5'-monofosforanu). Rolę w utrzymaniu homeostazy potasowej odgrywa również hormon antydiuretyczny, który bezpośrednio aktywuje w nerkach kanały potasowe biorące udział w kaliurezie, jednak równocześnie poprzez obniżenie diurezy zmniejsza wydalanie potasu przez nerki (20, 21).

Chlorki (jony chlorkowe) stanowią większość anionów osocza krwi, a co za tym idzie, chlorki są głównymi anionami moczu pierwotnego, z którego wchłanianie są zwrotnie w kanalikach nerkowych. Odgrywają one istotną rolę w utrzymaniu osmolalności osocza krwi oraz regulacji równowagi kwasowo-zasadowej organizmu, a na ich stężenie w płynach przestrzeni pozakomórkowej wpływają stężenia sodu i wodorowęglanów (22). Wysokie stężenie jonów chlorkowych występuje w soku żołądkowym, jednakże chlorki przewodu pokarmowego wchłaniane są zwrotnie za sodem w jelicie czczym oraz w okrężnicy, w związku z tym przewod pokarmowy w stanach fizjologicznych nie wpływa na poziom tych anionów w organizmie. Główną rolę w regulacji stężenia chlorków w osoczu krwi odgrywają nerki. Większość jonów chlorkowych obecnych w moczu pierwotnym wchłaniana jest zwrotnie w kanalikach nerkowych biernie za wchłanianym zwrotnie sodem zgodnie z gradientem elektrochemicznym, choć w kanalikach bliższych odbywa się również wchłanianie czynne, w czym udział ma angiotensyna II (wchłanianie zwrotne sodu, chlorków i wody). Ponadto jony chlorkowe wchłaniane są czynnie w grubej części wstępującej pętli Henlego, co stymulowane jest wazopresyną. Zmiany w stężeniach jonów chlorkowych związane są z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej w organizmie. Kwasica metaboliczna tradycyjnie dzielona jest na hiperchloremiczną i normochloremiczną, natomiast w zaskorowicy metabolicznej stężenie chlorków ulega obniżeniu poniżej normy z równoczesnym wzrostem stężenia wodorowęglanów (22, 23, 24, 25).

### Zmiany w stężeniu sodu

W przebiegu wielu chorób występować mogą zmiany w stężeniu sodu we krwi. Części z tych chorób towarzyszy obniżenie stężenia jonów sodu, natomiast w przebiegu innych stężenie sodu ulega podwyższeniu. Do chorób tych zaliczają się również choroby kory nadnerczy, w przypadku których stwierdzano zarówno hipo-, jak i hipernatremię (tab. 1). Oznaczając stężenie sodu w surowicy, należy pamiętać o równoczesnym oznaczeniu stężenia glukozy we krwi, co związane jest z wpływem hiperglikemii na obniżenie stężenia sodu w surowicy na skutek przeniesienia płynów z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Ma to związek ze wzrostem osmolalności surowicy na skutek podwyższonego stężenia glukozy, a przeniesienie płynów do przestrzeni zewnątrzkomórkowej ma na celu jej obniżenie. Przyjmuje się, że każde podwyższenie stężenia glukozy we krwi o 100 mg/dl powyżej wartości

120 mg/dl powoduje obniżenie stężenia jonów sodu w surowicy o 1,6 mmol/l (13).

Hiponatremia w zależności od źródła oznacza stężenie jonów sodu we krwi poniżej 140–145 mmol/l u psa i poniżej 149–151 mmol/l u kota (13, 26). Wyróżnia się trzy typy hiponatremii: hipowolemiczną, normowolemiczną i hiperwolemiczną. Zróżnicowanie typu hiponatremii jest problematyczne w praktyce klinicznej, o czym pierwsza autorka niniejszego artykułu pisała już na łamach „Życia Weterynaryjnego”, dlatego też w praktyce ocenia się stopień nawodnienia organizmu, ciśnienie tętnicze krwi, hematokryt oraz stężenie białka całkowitego w surowicy (17). Warto również wspomnieć, że rozpoznając hiponatremię, należy ocenić osmolalność płynów zewnątrzkomórkowych, co niestety również ma swoje ograniczenia w praktyce weterynaryjnej związane z dostępnością sprzętu laboratoryjnego, w związku z czym oblicza się efektywną osmolalność surowicy (nazywaną tonicznością) oraz osmolalność w oparciu o stężenie w surowicy sodu, glukozy i mocznika. Matematyczne wzory do tych obliczeń opublikowano w artykule pierwszej autorki niniejszego opracowania w 2019 r. (17). Określenie osmolalności służy rozpoznaniu prawdziwej hiponatremii, tj. hiponatremii hiposmolalnej. Hiponatremia z osmolalnością w zakresie wartości referencyjnych (290–310 mOsm/kg) wynika najprawdopodobniej z błędu laboratoryjnego na skutek hiperlipidemii lub hiperproteinemii. Z kolei hiponatremia z osmolalnością powyżej normy spowodowana jest translokacją płynów z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do przestrzeni zewnątrzkomórkowej najczęściej na skutek hiperglidemii lub po zastosowaniu mannitolu, o czym już wyżej wspomniano (13, 27). W przypadku chorób czynnościowych nadnerczy hiponatremia może występować zarówno w przypadku hipokortyzolizmu, jak i hipoaldosteronizmu. Niedostateczne wydzielanie aldosteronu, którego rolą jest zwiększenie wydalania potasu z równoczesnym zatrzymywaniem sodu, stanowić może wyjaśnienie przyczyny hiponatremii u zwierząt z niedoczynnością kory nadnerczy, co opisywano u psów, kotów i ludzi (1, 7, 8, 10, 28, 29). Opisano jednak również przypadek psa z hipoaldosteronizmem, u którego stężenie sodu w surowicy nie było obniżone, choć frakcyjne wydalanie sodu było podwyższone oraz stosunek sodu do potasu obniżył się do wartości 19,9, gdzie zakres wartości referencyjnych mieści się między 27 a 40 (9). W przypadku hipokortyzolizmu natomiast hiponatremia rozwija się na skutek nadmiernego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Wynika to z mechanizmu sprzężenia zwrotnego, w którym wydzielanie kortyzolu przez nadnercza stymulowane jest nie tylko za pośrednictwem osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, ale również przez wazopresynę aktywującą wydzielanie zarówno ACTH, jak i kortyzolu, działając bezpośrednio na nadnercza. Z kolei wzrost wydzielania kortyzolu hamuje uwalnianie hormonu antydiuretycznego (16, 27, 30, 31). Wazopresyna działa wprawdzie antynatriuretycznie, jednakże zatrzymywanie wody na skutek jej działania prowadzi w konsekwencji do obniżenia stężenia sodu we krwi, a zatem hiponatremia

**Tabela 1.** Zestawienie zaburzeń stężenia sodu, potasu i chlorków w przebiegu czynnościowych chorób kory nadnerczy u psów i kotów (według: 1, 2, 7, 8, 9, 10, 13, 19, 25, 28, 29, 32, 33, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 50, 51)

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Corr. Cl <sup>-</sup>
Hiperkortyzolizm	↑*	↓	↓
Hipokortyzolizm	↓	↑	↑
Hiperaldosteronizm	↑*	↓	↓
Hipoaldosteronizm	↓	↑	↑**

Na<sup>+</sup> – stężenie sodu w surowicy, K<sup>+</sup> – stężenie potasu w surowicy, Corr. Cl<sup>-</sup> – skorygowane stężenie chlorków w surowicy, ↑ – wzrost stężenia, ↓ – obniżenie stężenia; \*rozwoj hiponatremii na skutek nadczynności kory nadnerczy ograniczanej jest przez wzrost wydzielania peptydów natriuretycznych; \*\*kwasica hiperchloremiczna stwierdzana u ludzi z hipoaldosteronizmem, niestwierdzona natomiast u psów i kotów

w przebiegu hipokortyzolizmu wynikać może z nadmiernego wydzielania wazopresyny (16, 27).

Hipernatremia u psów i kotów w zależności od źródła definiowana jest jako wzrost stężenia sodu w surowicy powyżej 151–155 mmol/l u psów i 158–162 mmol/l u kotów (13, 32). Hipernatremia, podobnie jak wcześniej hiponatremia, również dzieli się na trzy typy, tj.: hipowolemiczną, normowolemiczną i hiperwolemiczną. W przeciwieństwie do omówionych powyżej niedoczynności kory nadnerczy i towarzyszącej im hiponatremii hipernatremia występować może w przebiegu nadczynności kory nadnerczy, tj. hiperaldosteronizmu oraz hiperkortyzolizmu. Spośród tych dwóch zaburzeń funkcjonowania kory nadnerczy pierwotny hiperaldosteronizm występuje częściej u kotów, natomiast zespół Cushinga stwierdzany jest zdecydowanie częściej u psów (13, 32, 33). Wzrost stężenia sodu we krwi na skutek działania aldosteronu związany jest z efektem działania tego mineralokortykosteroidu, który powoduje zwiększone wydalanie przez nerki potasu i zatrzymywanie sodu, a w konsekwencji dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku pierwotnego hiperaldosteronizmu rozwój hipernatremii i obręzków ograniczany jest jednak działaniem peptydów natriuretycznych (2, 15). Nadmiar kortyzolu we krwi również przyczynia się do wzrostu ciśnienia i hipernatremii, choć mechanizm ten wydaje się być bardziej złożony niż w przypadku hiperaldosteronizmu. Kortyzol, w przeciwieństwie do egzogennych glikokortykosteroidów, takich jak deksametazon czy prednizolon, może podobnie jak aldosteron aktywować receptor mineralokortykosteroidowy, a w przypadku nadmiernego wydzielania kortyzolu staje się głównym agonistą tego receptora, dając ten sam efekt, co nadmiar aldosteronu (34, 35, 36). Ponadto w przypadku przysadkowo-zależnego zespołu Cushinga znaczącą rolę może również odgrywać wydzielany w nadmiarze ACTH, który obniża aktywność enzymu dehydrogenazy 11 β-hydroksysteroidowej typu 2 (11 β-HSD2). Rolą tego enzymu jest ochrona receptora mineralokortykosteroidowego przed działaniem kortyzolu. Enzym 11 β-HSD2 w dystalnej części nefronu przekształca aktywny hormonalnie kortyzol do jego nieaktywnej formy kortyzonu. Obniżenie aktywności 11 β-HSD2 przez ACTH skutkuje działaniem



kortyzolu na receptor mineralokortykosteroidowy, dając efekt działania taki jak mineralokortykosteroidy, co wykazano u ludzi z zespołem Cushinga spowodowanym ektopowym wydzielaniem ACTH (36, 37, 38). Galac i wsp. (39) sugerują również, że wydzielany w nadmiarze kortyzol powoduje wysycenie  $11\beta$ -HSD2, przez co enzym ten nie może dezaktywować pozostałego kortyzolu. Wzrost ciśnienia na skutek hiperkortyzolizmu jest zjawiskiem złożonym i omówienie tego zagadnienia wykracza poza ramy niniejszego opracowania, a zainteresowany czytelnik może znaleźć więcej informacji w cytowanych w tym miejscu publikacjach (34, 35, 36).

### Zmiany w stężeniu potasu

Podobnie jak w przypadku zmian w stężeniu sodu, w przebiegu czynnościowych chorób kory nadnerczy zmianom ulegać może również stężenie potasu zarówno wzrastającego powyżej normy, jak i obniżającego się poniżej zakresu wartości referencyjnych (tab. 1).

Hipokaliemia definiowana jest jako stężenie potasu w surowicy poniżej zakresu wartości referencyjnych, które u psów i kotów mieści się w granicach 3,5–5,5 mmol/l, choć wartości te mogą nieznacznie się różnić pomiędzy laboratoriami (11, 18). Odwrotnie niż w przypadku zmian w stężeniach sodu wydzielane w nadmiarze hormony nadnerczy przyczyniają się do rozwoju hipokaliemii. W przypadku kotów główną rolę odgrywa tutaj wydzielany w nadmiarze aldosteron, który, jak już wcześniej wspomniano, zwiększa wydalanie potasu wraz z moczem, zatrzymując równocześnie sód w organizmie (2, 19). Z kolei w przypadku psów pierwotny hiperaldosteronizm spowodowany niekontrolowanym wydzielaniem aldosteronu lub jego prekursorów występuje rzadko (2, 40). U tych zwierząt natomiast częściej występuje zespół Cushinga, do rozwoju hipokaliemii przyczynia się wydzielany w nadmiarze kortyzol wykazujący działanie mineralokortykosteroidowe, co obserwowano również u osób z nadciśnieniem i ektopowym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego. Mechanizm ten omówiono już w części tego artykułu na temat hipernatremii (19, 39, 41). Omawiając hipokaliemię w kontekście chorób czynnościowych nadnerczy, warto również wspomnieć, że katecholaminy także mogą spowodować hipokaliemię, która rozwija się na skutek przeniesienia jonów potasu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej do przestrzeni wewnątrzkomórkowej (19). Obniżenie stężenia potasu u zwierząt z hiperaldosteronizmem lub zespołem Cushinga należy podejrzewać w przypadkach z równocześnie występującą słabością mięśniową, choć w przypadku zespołu Cushinga najczęściej związana jest ona z katabolizmem białek mięśni szkieletowych (1, 2). Potwierdzenie nadmiernego wydalania potasu wraz z moczem można uzyskać, obliczając frakcyjne wydalanie potasu, którego wartość powinna wynosić poniżej 6% (18). Przydatny w ocenie wpływu receptora mineralokortykosteroidowego na zwiększone wydalanie potasu wraz z moczem może być również parametr określany jako SUSPPUP, którego wzrost wskazywać może na wpływ tego receptora

na zwiększone wydalanie potasu przez nerki (42). Według wiedzy autorów niniejszego opracowania zakres wartości referencyjnych dla tego parametru nie został określony u psów, jednakże w jednej pracy jego wartość u 12 zdrowych psów mieściła się w przedziale 2,69–4,42 z medianą wynoszącą 3,37 (43). W przypadku ludzi natomiast średnia dla 28 osób z prawidłowym ciśnieniem krwi wynosiła 3,4 z odchyleniem standardowym 1,4 i zakres tych wartości był znacząco niższy w porównaniu z osobami z pierwotnym hiperaldosteronizmem (44). Wzory do obliczenia frakcyjnego wydalania potasu oraz SUSPPUP można znaleźć w publikacji Gójskiej-Zygnier i Lechowskiego (4).

Hiperkaliemia u psów i kotów oznacza wzrost stężenia potasu w surowicy powyżej zakresu wartości referencyjnych. Należy tutaj zaznaczyć, że istnieje również hiperkaliemia rzekoma spowodowana hemolizą, trombocytozą, czy też znaczną leukocytozą (powyżej 100 000 G/l). U psów i kotów, z wyjątkiem niektórych ras psów (np. akita czy springer spaniel angielski), erytrocyty zawierają niewielkie ilości potasu, w związku z czym hemoliza nie wpływa znacząco na wynik oznaczania tego kationu w surowicy. Trombocytoza z kolei na ogół wpływa w niewielkim stopniu na wzrost stężenia potasu, leukocytoza natomiast może znacząco podnieść stężenie potasu w surowicy, gdy dojdzie do rozpadu części krwinek białych (11). Hiperkaliemia w kontekście czynnościowych chorób kory nadnerczy rozwinąć się może na skutek choroby Addisona, jak również w przebiegu izolowanego hipokortyzolizmu (wtórnego hipoadrenokortycyzmu) bądź izolowanego hipoadrenokortycyzmu, przy czym w przypadku wtórnego hipoadrenokortycyzmu hiperkaliemia rozwija się niemiernie rzadko (1, 7, 8, 9, 29). Łagodną hiperkaliemię stwierdzono również u psów z jatrogennym hipoadrenokortycyzmem (45, 46). Mechanizm rozwoju hiperkaliemii spowodowany jest brakiem aktywacji receptora mineralokortykosteroidowego i w konsekwencji zwiększonym wydalaniem sodu z równoczesnym zatrzymywaniem potasu. W diagnostyce obniżonej aktywacji receptora mineralokortykosteroidowego, oprócz testu stymulacji ACTH, przydatne jest obliczenie stosunku sodu do potasu, który w tym przypadku ulega obniżeniu do wartości poniżej 27 (1).

### Zmiany w stężeniu chlorków

Zmiany w stężeniu anionu chlorkowego odzwierciedlają stan równowagi kwasowo-zasadowej, która może być zaburzona w przebiegu czynnościowych chorób kory nadnerczy (1). Rozpoznanie hipo- i hiperchloremii musi być jednak poprzedzone obliczeniem skorygowanego stężenia chlorków, do czego potrzebne jest oznaczenie w surowicy stężenia anionu chlorkowego oraz sodu (ryc. 1). Skorygowane stężenie chlorków u zdrowych psów powinno się mieścić w przedziale 107–113 mmol/l, natomiast u zdrowych kotów w przedziale 117–123 mmol/l (11).

Obniżenie stężenia jonów chlorkowych wskazywać może na rozwój hipochloremicznej kwasowicy metabolicznej. Rozwinąć się może ona zarówno w przypadku hiperaldosteronizmu, jak i hiperkortyzolizmu

(25, 47, 48). Przepuszczalnie spowodowana jest efektem działania hormonów na receptor mineralokortykosteroidowy, który w dalszej części nefronu stymuluje zatrzymywanie sodu w zamian za wydalanie potasu oraz jonów wodorowych, natomiast chlorki wydalone są w zamian za zatrzymywane aniony wodorowęglanu, co ma na celu utrzymanie obojętności elektrycznej (48). Udział w tym bierze aktywowana przez aldosteron pompa protonowa ( $H^+$ -ATP-aza) w błonie komórkowej po stronie światła kanalika nerkowego oraz wymiennik anionowy ( $Cl^-$ - $HCO_3^-$  wymiennik), nazywany też transporterem wodorowęglanowym, który obecny jest w błonie komórkowej po stronie miąższu nerki. W pierwszej kolejności uwolniony z cząsteczki wody kation wodorowy wydalany jest do światła kanalika, następnie  $OH^-$  po połączeniu z  $CO_2$  tworzy anion wodorowęglanowy ( $HCO_3^-$ ), który transportowany jest przez wymiennik anionowy do tkanki śródmiąższowej nerki w zamian za anion chlorkowy, który transportowany jest do wnętrza komórki i dalej do światła kanalika nerkowego (23). To nadmierne wydalanie jonów chlorkowych i zatrzymywanie jonów wodorowęglanowych prowadzi do rozwoju kwasicy hipochloremicznej w przebiegu nadczynności kory nadnerczy (47, 48). Warto również wspomnieć, że hipochloremia nieskorygowana (artefaktowa hipochloremia) jest stosunkowo często obserwowana przy niedoczynności kory nadnerczy i w zasadzie zawsze towarzyszy jej hiponatremia, dlatego dopiero obliczenie skorygowanego stężenia chlorków pozwala na rozpoznanie prawdziwej hipochloremii (22, 49).

Wzrost stężenia anionów chlorkowych we krwi związany jest z rozwojem hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej, która rozwijając się może zarówno w przypadku hipoadsteronizmu, jak i hipokortyzolizmu. Wprawdzie w opisanych przypadkach psów z izolowanym hipoadsteronizmem nie stwierdzono hiperchloremii, jednak u ludzi z hipoadsteronizmem opisywano kwasicę hiperchloremiczną (1, 47, 50, 51). Z kolei w opisanym przypadku kota z hipoadsteronizmem autorzy rozpoznali hipochloremię (97 mmol/l), której towarzyszyła ciężka hiponatremia wynosząca 123 mmol/l (10). Autorzy cytowanej tu publikacji (10) nie obliczyli jednak skorygowanego stężenia anionu chlorkowego, który u tego kota po podstawieniu do wzoru oznaczonych laboratoryjnie wartości stężeń chlorków i sodu wyniósł 123 mmol/l (obliczenie własne autorów niniejszego artykułu), czyli wartość górnej granicy zakresu referencyjnego dla skorygowanego stężenia anionu chlorkowego. Przypuszczać zatem można, że u tego kota mogła zaczynać rozwijać się kwasica hiperchloremiczna. Wzrost stężenia jonów chlorkowych związany jest z zatrzymywaniem ich przez nerki oraz obniżoną aktywnością receptora mineralokortykosteroidowego, który stymuluje wydalanie kationów wodorowych i zatrzymywanie anionów wodorowęglanowych, w efekcie czego rozwija się łagodna hiperchloremiczna kwasica metaboliczna (11, 52). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku stanowiącego zagrożenia życia przełomu nadnerczowego i znaczącego spadku ciśnienia krwi dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi przez nerki i pogłębienia kwasicy (52, 53).

$$\text{Corr. } [Cl^-] \text{ pies} = \frac{[Cl^-] \times 146}{[Na^+]}$$

$$\text{Corr. } [Cl^-] \text{ kot} = \frac{[Cl^-] \times 156}{[Na^+]}$$

**Ryc. 1.** Wzory do obliczenia skorygowanego stężenia anionu chlorkowego u psa i kota: Corr.  $[Cl^-]$  – skorygowane stężenie chlorków,  $[Cl^-]$  – oznaczone laboratoryjnie stężenie chlorków,  $[Na^+]$  – oznaczone laboratoryjnie stężenie sodu (według 11)

## Podsumowanie

Podsumowując omawiane zmiany, należy zaznaczyć, że w większości przypadków zmiany w stężeniu mocnych elektrolitów w przypadku chorób nadnerczy, z wyjątkiem zmian w stężeniu potasu, na ogół są łagodne i nie dają silnie wyrażonych objawów klinicznych. Nie muszą również występować we wszystkich przypadkach (1). Z drugiej jednak strony w wielu badaniach wykazano, że zmiany w stężeniach jednowartościowych elektrolitów, czasem nawet nieznaczne, w przebiegu różnych chorób związane są z wyższą śmiertelnością u zwierząt (26, 27, 32, 54). W odniesieniu do czynnościowych chorób kory nadnerczy objawy kliniczne występują najczęściej i są najsilniej wyrażone w przypadku zmian w stężeniu jonów potasu. Hipokaliemia w zależności od stopnia nasilenia może powodować niedokrwienie mięśni i słabość mięśniową (stężenie potasu  $<3$  mmol/l) lub nawet rabdomiolizę (stężenie potasu  $<2$  mmol/l). Ponadto hipokaliemia może powodować arytmie i obniżenie filtracji kłębuszkowej. Hiperkaliemia również może doprowadzić do słabości mięśniowej (stężenie potasu  $>8$  mmol/l), a ponadto spowodować może bradykardię, spowolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym, a w skrajnych przypadkach asystolię (19). W związku z powyższym zasadne wydaje się monitorowanie stężenia mocnych jonów jednowartościowych w surowicy psów i kotów w przebiegu czynnościowych chorób kory nadnerczy.

## Piśmiennictwo

- Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2004.
- Galac S., Reusch C., Kooistra H.S., Rijnberk A., Adrenals. W: Rijnberk A., Kooistra H.S.: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, An Illustrated Text*. 2nd ed. Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover 2010, 93–154.
- Thompson A.L., Scott-Moncrieff J.C., Anderson J.D.: Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 1190–1194.
- Gójska-Zygner O., Lechowski R.: Zespół Conna u psów. *Życie Wet.* 2013, **88**, 1019–1023.
- Schteingart D.E.: The 50th anniversary of the identification of primary aldosteronism: a retrospective of the work of Jerome W. Conn. *J. Lab. Clin. Med.* 2005, **145**, 12–16.
- Kucharz E.J.: Michał Lityński – zapomniany autor pierwszego opisu hiperaldosteronizmu pierwotnego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, **117**, 57–58.
- Lobetti R.G.: Hyperreninaemic hypoadrenocorticism in a dog. *J. South Afr. Vet. Assoc.* 1998, **69**, 33–35.
- Raj J., Lara A.S., Bell R., Tappin S.: Canine isolated hypoadrenocorticism. *Vet Rec. Case Reports*, 2021, **9(2)**, e29, doi: 10.1002/vrc2.29.
- Kreissler J.J., Langston C.E.: A Case of Hyporeninemic Hypoadrenocorticism in the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 2011, **25**, 944–948.

10. Romine J.F., Kozicki A.R., Elie M.S.: Primary adrenal lymphoma causing hypoaldosteronism in a cat. *J. Feline Med. Surg. Open Reports*, 2016, 2, 2055116916684409, doi: 10.1177/2055116916684409.
11. DiBartola S.P., Green R.A., de Morais H.S.A., Willard M.D.: Electrolyte and Acid-Base Disorders. W: Willard M.D., Tvedten H.: *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2004, 117–134.
12. Sulikowska B., Marszałek A., Manitus J.: Natriureza ciśnieniowa – udział śródmieższu nerki w regulacji ciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011, 15(3), 143–154.
13. DiBartola S.P.: Disorders of Sodium and Water: Hyponatremia and Hyponatremia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 47–79.
14. Ivy J.R., Bailey M.A. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J. Physiol.* 2014, 592, 3955–3967.
15. Gójska-Zygner O., Zygner W. Hiperaldosteronizm u psów z babezją. *Życie Wet.* 2019, 94, 134–141.
16. Gójska-Zygner O.: Zespół Schwartz-Barttera (SIADH) u psów i kotów – zaburzenie endokrynologiczne rzadko rozpoznawane w praktyce weterynaryjnej. Część I. *Życie Wet.* 2019, 94, 678–683.
17. Gójska-Zygner O.: Zespół Schwartz-Barttera (SIADH) u psów i kotów – zaburzenie endokrynologiczne rzadko rozpoznawane w praktyce weterynaryjnej. Część II. *Życie Wet.* 2019, 94, 740–749.
18. Kogika M.M., de Morais H.A.: Hypokalemia: A Quick Reference. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 2008, 38(3), 481–484.
19. DiBartola S.P., de Morais H.A.: Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 91–121.
20. Palmer B.F.: Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 10, 1050–1060.
21. Yamada S., Inaba M.: Potassium Metabolism and Management in Patients with CKD. *Nutrients* 2021, 13(6), 1751, doi: 10.3390/nu13061751.
22. de Morais H.A., Biondo A.W.: Disorders of Chloride: Hyperchloremia and Hypochloremia. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 80–90.
23. Stockham S.L., Scott M.A.: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2nd ed. Blackwell Publishing, Ames, 2008.
24. Park E.J., Kwon T.H. A Minireview on Vasopressin-regulated Aquaporin-2 in Kidney Collecting Duct Cells. *Electrolytes and Blood Pressure*, 2015, 13, 1–6.
25. Biondo A.W., de Morais H.A.: Chloride: a Quick Reference. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 2008, 38, 459–465.
26. Ueda Y., Hopper K., Epstein S.E.: Incidence, Severity and Prognosis Associated with Hyponatremia in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2015, 29, 801–807.
27. Burton A.G., Hopper K.: Hyponatremia in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2019, 29, 461–471.
28. Hataya Y., Oba A., Yamashita T., Komatsu Y.: Hyponatremia in an Elderly Patient due to Isolated Hypoaldosteronism Occurring after Licorice Withdrawal. *Intern. Med.* 2017, 56, 175–179.
29. Peterson M.E., Kintzer P.P., Kass P.H.: Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979–1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, 208, 85–91.
30. Perraudin V., Delarue C., Lefebvre H., Contesse V., Kuhn J.M., Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 76, 1522–1528.
31. Livesey J.H., Donald R.A., Irvine C.H., Redekopp C., Alexander S.L.: The effects of cortisol, vasopressin (AVP), and corticotropin-releasing factor administration on pulsatile adrenocorticotropin, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and AVP secretion in the pituitary venous effluent of the horse. *Endocrinology* 1988, 123, 713–720.
32. Ueda Y., Hopper K., Epstein S.E.: Incidence, Severity and Prognosis Associated with Hyponatremia in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2015, 29, 794–800.
33. DeClue A.E., Breshears L.A., Pardo I.D., Kerl M.E., Perlis J., Cohn L.A. Hyperaldosteronism and Hyperprogesteronism in a Cat with an Adrenal Cortical Carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, 19, 355–358.
34. Whitworth J.A., Mangos G.J., Kelly J.J.: Cushing, Cortisol, and Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 2000, 36, 912–916.
35. Hammer F., Stewart P.M.: Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract. & Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 20, 337–353.
36. Singer E., Strohm S., Göbel U., Bieringer M., Schmidt D., Schneider W., Kettritz R., Luft F.C.: Cushing's disease, hypertension, and other sequels. *Hypertension*, 2008, 52, 1001–1005.
37. Walker B.R., Campbell J.C., Fraser R., Stewart P.M., Edwards C.R.: Mineralocorticoid excess and inhibition of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1992, 37, 483–492.
38. Stewart P.M., Walker B.R., Holder G., O'Halloran D., Shackleton C.H.: 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 3617–3620.
39. Galac S., Kooistra H.S., Voorhout G., van den Ingh T.S., Mol J.A., van den Berg G., Meij B.P. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotropin hormone. *Dom. Anim. Endocrinol.* 2005, 28, 338–348.
40. Gójska-Zygner O., Lechowski R., Zygner W.: Functioning unilateral adrenocortical carcinoma in a dog. *Can. Vet. J.* 2012, 53, 623–625.
41. Torpy D.J., Mullen N., Ilias I., Nieman L.K. Association of Hypertension and Hypokalemia with Cushing's Syndrome Caused by Ectopic ACTH Secretion: A Series of 58 Cases. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002, 970, 134–144.
42. Willenberg H.S., Kolentini C., Quinkler M., Cupisti K., Krausch M., Schott M., Scherbaum W.A.: The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)<sup>2</sup> to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009, 39, 43–50.
43. Zygner W., Gójska-Zygner O., Wędrychowicz H.: Changes in the SUSPPUP ratio and fractional excretion of strong monovalent electrolytes in hospitalized dogs with canine babesiosis. *Pol. J. Vet. Sci.* 2012, 15, 791–792.
44. Kanaan E., Haase M., Vonend O., Reincke M., Schott M., Willenberg H.S.: Aldosterone-Mediated Sodium Retention Is Reflected by the Serum Sodium to Urinary Sodium to (Serum Potassium)<sup>2</sup> to Urinary Potassium (SUSPPUP) Index. *Diagnostics*, 2020, 10(8), 545, doi: 10.3390/diagnostics10080545.
45. Gójska-Zygner O., Lechowski R., Zygner W.: Canine iatrogenic persistent hypoadrenocorticism after short-term treatment of hyperadrenocorticism with trilostane – a case report. *Vet. Arhiv*, 2011, 81, 699–705.
46. Lemetayer J., Blois S.: Update on the use of trilostane in dogs. *Can. Vet. J.* 2018, 59, 397–407.
47. Monnig A.A.: Practical Acid-Base in Veterinary Patients. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 2013, 43, 1273–1286.
48. DiBartola S.P.: Metabolic Acid-Base Disorders. W: DiBartola S.P.: *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2006, 251–283.
49. Klein S.C., Peterson M.E.: Canine hypoadrenocorticism: Part I. *Can. Vet. J.* 2010, 51, 63–69.
50. Knochel J.P.: The Syndrome of Hyporeninemic Hypoaldosteronism. *Ann. Rev. Med.* 1979, 30, 145–153.
51. Matsuda O., Nonoguchi H., Tomita K., Shiigai T., Ida T., Shinohara S., Ideura T., Takeuchi J.: Primary role of hyperkalemia in the acidosis of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Nephron* 1988, 49, 203–209.
52. Boysen S.R. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 2008, 38, 699–717.
53. Klein S.C., Peterson M.E.: Canine hypoadrenocorticism: Part II. *Can. Vet. J.* 2010, 51, 179–184.
54. Goggs R., De Rosa S., Fletcher D.J. Electrolyte Disturbances Are Associated with Non-Survival in Dogs – A Multivariable Analysis. *Front. Vet. Sci.* 2017, 4, 135, doi: 10.3389/fvets.2017.00135.

Dr Olga Gójska-Zygner, e-mail: olgazygner@yahoo.pl