

VIŠESTRUKÉ ENDOKRINOPATIJE U PASA I MAČAKA

Ćurić, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:503902>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Paula Ćurić

VIŠESTRUKKE ENDOKRINOPATIJE U PASA I MAČAKA

Diplomski rad

Zagreb, 2023.

Sveučilište u Zagrebu

Veterinarski fakultet

Klinika za unutarnje bolesti

Predstojnica Klinike: doc. dr. sc. Iva Šmit

Mentorice: izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić, prof. dr. sc. Nada Kučer

Članovi povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Damjan Gračner
2. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić
3. prof. dr. sc. Nada Kučer
4. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

ZAHVALA:

Tijekom nekoliko godina studiranja i tijekom izrade ovog diplomskog rada mnogi su mi ljudi bili podrška te bih im se ovim putem htjela zahvaliti.

Veliko hvala mojoj izvrsnoj mentorici, profesorici Mirni Brkljačić, na svim savjetima, ispravicima i smiješnim komentarima kojima ste pridonijeli tijekom izrade ovog rada. Također, hvala Vam na svakom dežurstvu, učenju, ručku, kolaču i kavi, brizi koju imate prema cijelom volonterskom timu te što se nam neizmjeran izvor znanja i motivacije. Zahvaljujem se i profesorici Matijatko što je pridonijela originalnoj ideji teme za diplomski rad.

Hvala svim profesorima, docentima, asistentima i stručnim suradnicima Klinike za unutarnje bolesti koji su svako dežurstvo učinili ugodnim i edukativnim te bili poticaj na daljnji rad i učenje. Hvala docentu Grdenu i profesoru Gračneru, koji su bili izvrsni voditelji volontera, na pruženoj prilici i povjerenju. Posebice hvala profesoru Gračneru na podizanju kvalitete volontiranja na Klinici organizacijom dodatnih edukacija, svakodnevnoj podršci u radu te lijepoj suradnji. Veliko hvala svim djelatnicima Klinike koji su pridonijeli izradi ovog diplomskog rada i sudjelovali u edukacijama volontera izdvajanjem svojeg slobodnog vremena kako bi nam prenijeli dio svog znanja.

Htjela bih se zahvaliti svojoj obitelji i bliskim prijateljima na najvećoj podršci i razumijevanju koje su imali za mene pri upisu na fakultet i tijekom studiranja. Hvala mom malom čupavcu Ronnie-u, koji mi je pomogao bolje razumjeti pse, zavoljeti ih još više i bio motivacija za upis fakulteta i učenje najtežih ispita. Hvala cijelom volonterskom timu Klinike za unutarnje bolesti što su bili divni prijatelji i kolege. Najviše hvala Pavli, koja je bezuvjetno uz mene od prvih dana studija te je svaki dan, koliko god bio naporan i težak, učinila veselim; i Danielu, koji me svakodnevno bodri i potiče da budem bolja i koji mi je zadnje godine fakulteta učinio ljepšima.

Bez vas ne bih bila tu gdje jesam.

POPIS KRATICA:

ACTH adenokortikotropni hormon

ALT alanin aminotransferaza

AP alkalna fosfataza

AST aspartat aminotransferaza

ATA autoprotutijela na tireoglobulin (eng. *anti-thyroglobulin antibodies*)

BCS eng. *body condition score*

BID lat. *bis in die* (dva puta dnevno)

cAMP ciklički adeninmonofosfat

CGM kontinuirani monitoring glukoze (eng. *continuous glucose monitoring*)

CRH kortikotropin otpuštajući hormon

CT kompjuterska tomografija

CKD kronična bolest bubrega (eng. *chronic kindey disease*)

DI *diabetes insipidus*

DKA diabetička ketoacidoza

DM *diabetes mellitus*

DOCP deoksikortikosteron pivalat

EKG elektrokardiografija

ELISA imunoenzimski test

fT4 slobodni tiroksin

GGT gama glutamiltransferaza

GH hormon rasta

HAC hiperadrenokorticizam

HCM hipetrofična kardiomiopatija

HDDST test supresije visokom dozom deksametazona (*high dose dexamethasone suppression test*)

HIPOT hipotireoidizam

HOS hiperosmolarni sindrom

HT hipertireoidizam

IGF-1 eng. *insulin-like growth factor 1*

IJ internacionalne jedinice

i.m. intramuskularno

i.v. intravenski

KKS kompletna krvna slika

KT ketonska tijela

LDDST test supresije niskom dozom deksametazona (eng. *low dose dexamethasone suppression test*)

MCS eng. *muscle condition score*

MEN višestruka endokrina neoplazija (eng. *multiple endocrine neoplasia*)

MRI magnetska rezonancija

NPH eng. *neutral protamine Hagedorn*

p.o. peroralno

PTH paratireoidni hormon

PTHrP protein sličan paratireoidnom hormonu

PU/PD poliurija/polidipsija sindrom

PZI eng. *protamine zinc insulin*

RAAS renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RIA radioimunoesej

s.c. supkutano

SG specifična težina urina (eng. *specific gravity*)

SID lat. *semel in die* (jednom dnevno)

T3 trijodtironin

T4 tiroksin

TID lat. *ter in die* (tri puta dnevno)

TRH tireotropin oslobađajući hormon

TSH tireotropin

UC:CR omjer kortizola i kreatinina u urinu (eng. *urine cortisol to creatinine ratio*)

VE višestruka endokrinopatija

PRILOZI:

Popis tablica:

Tablica 1. Vrste inzulina i načini primjene

Tablica 2. Interpretacija koncentracije glukoze u urinu pomoću urinske trakice

Tablica 3. Uspješnost kontrole glikemije na osnovi koncentracije fruktozamina u krvi

Tablica 4. Raznolikost simptoma HAC-a i učestalost njihove pojave

Tablica 5. Prijeoperacijski čimbenici rizika i poslijeoperacijske komplikacije

Tablica 6. Promjene laboratorijskih nalaza pacijenata s hipoadrenokorticismom

Tablica 7. Simptomi u pasa s hipotireoidizmom

Tablica 8. Zastupljenost pojedinih kategorija simptoma u pasa s VE

Tablica 9. Promjene u KKS u pasa s VE

Tablica 10. Promjene u biokemijskim parametrima krvi u pasa s VE

Tablica 11. Promjene u urinu u pasa s VE

Tablica 12. Zastupljenost najčešćih promjena u slikovnoj dijagnostici u pasa s VE

Tablica 13. Ishodi u pasa s VE

Popis slika:

Slika 1. Primjeri glukoznih krivulja sa smjericama za intervenciju

Slika 2. Urinska trakica; 2a. Promijenjena urinska trakica pacijenta s DM-om; 2b. i 2c. referentne vrijednosti za očitavanje urinske trakice

Slika 3a i 3b. Klinička slika HAC-a

Slika 4. Algoritam provođenja ACTH stimulacijskog testa

Slika 5. Algoritam provođenja LDDST-a

Slika 6. Elektrokardiogram kod psa s hipoadrenokorticismom: mirovanje atrijski posljedično hiperkalijemiji

Slika 7. Klinička slika hipotireoidizma

Slika 8. Klinička slika HT-a

Slika 9. Algoritam dijagnostike HT-a

Slika 10. Zastupljenost kombinacija endokrinopatija u pasa s VE

Slika 11. Zastupljenost spolova u pasa s VE

Slika 12a. Zastupljenost pasmina u pasa s VE; Slika 12b. Zastupljenost različitih pasmina terijera u pasa s VE

Slika 13. Zastupljenost pasa s VE obzirom na dob

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA.....	2
2.1. ŠEĆERNA BOLEST.....	2
2.1.1. TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI.....	3
2.1.2. POJAVNOST ŠEĆERNE BOLESTI.....	4
2.1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI.....	5
2.1.4. LIJEČENJE I KONTROLA ŠEĆERNE BOLESTI.....	7
2.1.5. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI I LIJEČENJA INZULINOM.....	12
2.2. HIPERADRENOKORTICIZAM.....	14
2.2.1. UZROCI HIPERADRENOKORTICIZMA.....	15
2.2.2. POJAVNOST HIPERADRENOKORTICIZMA.....	16
2.2.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPERADRENOKORTICIZMA.....	16
2.2.3.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	18
2.2.4. LIJEČENJE HIPERADRENOKORTICIZMA.....	21
2.2.5. KOMPLIKACIJE HIPERADRENOKORTICIZMA.....	22
2.2.6. HIPERADRENOKORTICIZAM U MAČAKA.....	23
2.3. HIPOADRENOKORTICIZAM.....	24
2.3.1. POJAVNOST HIPOADRENOKORTICIZMA.....	25
2.3.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPOADRENOKORTICIZMA.....	26
2.3.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	27
2.3.3. LIJEČENJE HIPOADRENOKORTICIZMA.....	28
2.4. HIPOTIREOIDIZAM.....	29
2.4.1. POJAVNOST HIPOTIREOIDIZMA.....	31
2.4.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPOTIREOIDIZMA.....	31
2.4.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	34
2.4.3. LIJEČENJE HIPOTIREOIDIZMA.....	35
2.4.4. HIPOTIREOIDIZAM U MAČAKA.....	35
2.5. HIPERTIREOIDIZAM.....	36
2.5.1. POJAVNOST HIPERTIREOIDIZMA.....	36

2.5.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPERTIREOIDIZMA.....	37
2.5.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI.....	39
2.5.3. LIJEČENJE HIPERTIREOIDIZMA.....	40
2.5.4. HIPERTIREOIDIZAM U PASA.....	41
2.6. RIJETKE ENDOKRINOPATIJE.....	42
2.6.1. FEOKROMOCITOM.....	42
2.6.2. DIABETES INSIPIDUS.....	42
2.6.3. BOLESTI DOŠTITNE ŽLIJEZDE.....	43
2.6.3.1. HIPERPARATIREOIDIZAM.....	43
2.6.3.2. HIOPARATIREOIDIZAM.....	44
2.6.4. INZULINOM.....	44
2.7. POJAVNOST VIŠESTRUKIH ENDOKRINOPATIJA U PASA I MAČAKA.....	45
3. MATERIJALI I METODE.....	49
4. REZULTATI.....	51
5. RASPRAVA.....	62
6. ZAKLJUČCI.....	69
7. POPIS LITERATURE.....	70
8. SAŽETAK.....	74
9. SUMMARY.....	75
10. ŽIVOTOPIS.....	76

1. UVOD

Briga za kućne ljubimce u zadnjim desetljećima izrazito je porasla, kako od strane vlasnika, tako od strane veterinara, zbog novih spoznaja i mogućnosti u dijagnostici i liječenju raznih bolesti u veterinarskoj medicini. Nažalost, s produljenjem životnog vijeka kućnih ljubimaca također raste pojavnost određenih bolesti koje se javljaju u srednjoj i starijoj životnoj dobi, poput mnogih primarnih endokrinopatija te sekundarnih posljedično tumorskim bolestima, koje također zahvaćaju stariju populaciju kućnih ljubimaca (PÖPPL i sur., 2016).

Najčešće endokrinopatije koje se javljaju u pasa su Cushingova bolest ili hiperadrenokorticism, šećerna bolest ili *diabetes mellitus* i hipotireoidizam dok se Addisonova bolest ili hipoadrenokorticism, *diabetes insipidus*, inzulinom, feokromocitom javljaju bitno rjeđe (PÖPPL i sur., 2016). U mačaka se najčešće samostalno javljaju hipertireoidizam i *diabetes mellitus*, a puno rjeđe hiperadrenokorticism, hipoadrenokorticism, *diabetes insipidus*, akromegalija, hiperparatireoidizam i hipoparatireoidizam (JONES, 2004).

Višestruke endokrinopatije (VE) koje se kod pasa najviše pojavljuju su hiperadrenokorticism i šećerna bolest (*diabetes mellitus*), potom hipoadrenokorticism i hipotireoidizam te šećerna bolest i hipotireoidizam. Također, moguć je razvoj tri istovremeno prisutne endokrinopatije u pasa pri čemu je najčešće zabilježena istovremena prisutnost šećerne bolesti, hiperadrenokorticisma i hipotireoidizma (BLOIS i sur., 2011). U mačaka se istovremeno u najvećem broju javlja šećerna bolest i hipertireoidizam, potom hiperadrenokorticism i šećerna bolest (BLOIS i sur., 2010, PÖPPL i sur., 2016).

Zbog sličnosti ili prikrivenosti simptoma u pojedinim slučajevima, dijagnostika VE često je zahtjevan posao za veterinara. Još zahtjevniji su stabilizacija i terapijski protokol takvih pacijenata kojima je cilj ostvarivanje što bolje kvalitete života, što pak uvelike ovisi o angažmanu vlasnika.

Cilj ovog diplomskog rada je sistematizirati pojedine endokrinopatije, njihovo zajedničko pojavljivanje, dijagnostičke postupke i terapiju te pregledom pacijenata na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2022. godine utvrditi pojavnost, simptomatologiju i uspješnost provođenja protokola dijagnostike i terapije VE.

2. PREGLED DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

2.1. ŠEĆERNA BOLEST

Diabetes mellitus (DM, šećerna bolest) jedna je od najčešćih manifestacija endokrine disfunkcije gušterače, a dovodi do perzistentne hipoinzulinemije, često povezane s inzulinskom rezistencijom. Langerhansovi otočići gušterače sastavljeni su od 4 tipa stanica od kojih su najznačajnije beta stanice koje luče inzulin (NELSON, 2015a).

Inzulin je jedini hormon u tijelu koji ima sposobnost snižavanja koncentracije glukoze u krvi i najvažniji je anabolički hormon. Osim glukoze, ima ulogu u prijenosu drugih molekula iz ekstracelularnog u intracelularni prostor (npr. ioni kalija i fosfora), kao i ulogu u cjelokupnom metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Sama molekula inzulina sastoji se od 2 polipeptidna lanca koji se po molekulskom sastavu razlikuju od vrste do vrste, no među domaćim životinjama uočeno je da su te razlike minimalne. Biološko poluvrijeme inzulina iznosi 5-8 minuta, a izlučuje se metaboliziranjem u jetri i bubrezima (REUSCH, 2015).

Osnova patofiziologije DM-a je izostanak učinka inzulina na staničnoj razini, posljedična hiperglikemija te promijenjen metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina u tkivima (najviše u jetri, masnom i mišićnom tkivu). Do hiperglikemije dolazi zbog kataboličkih procesa u jetri, glikogenolizom i glukoneogenezom, lipolizom i proteolizom masti i mišićnog tkiva kao odgovor na „gladovanje“ stanica. Uslijed dugotrajno pojačanog metabolizma i nakupljanja masti unutar stanica jetre može doći do mnogih ozbiljnih komplikacija poput razvoja masne jetre i dijabetičke ketoacidoze (DKA) (NELSON i REUSCH, 2015). Ketonska tijela (KT) nastaju oksidacijom masnih kiselina u jetri te se, u deficitu glukoze, iskorištavaju kao izvor energije u mnogim tkivima (NELSON, 2015b). Glukoza se u suvišku pojačano izlučuje putem bubrega i gubi urinom jer bubrezi imaju ograničenu mogućnost resorpcije u tubulima, tzv. "bubrežni prag". Glukozurija dovodi do osmotske diureze, pojačanog prijelaza vode u tubule i gubitka urinom odnosno poliurije. Kao posljedica promijenjenih metaboličkih procesa i narušene homeostaze vode u tijelu javljaju se karakteristični simptomi DM-a: pojačano uzimanje hrane ili polifagija uz gubitak tjelesne mase te sindrom poliurije – polidpsije (PU/PD) tj. pojačano mokrenje i posljedična pojačana konzumacija vode. Česta komplikacija glukozurije je bakterijska infekcija urinarnog trakta zbog pojačanog umnožavanja mikroorganizama u urinu. Obzirom na patogenezu razlikujemo 3 tipa DM-a (NELSON i REUSCH, 2015).

Do inzulinske rezistencije mogu dovesti mnogobrojni uzroci, od primarne ili sekundarne patologije do dugotrajne terapije određenim lijekovima tj. ijatrogeno. To su najčešće: dugotrajna terapija sistemskim kortikosteriodima i progestagenima; konkurentna endokrinološka stanja poput hiperadrenokorticisma, akromegalije, hipotireoidizma u pasa i hipertireoidizma u mačaka, ali i diestrus ili graviditet; bolesti bubrega i srca; infekcija i septičnih stanja te pretilosti. Deficit u sintezi i izlučivanju inzulina obično nastaje tijekom patoloških procesa na samoj gušterači, a može biti uzrokovan kongenitalnom hipoplazijom ili stečenom destrukcijom beta stanica. Stečeni uzroci mogu biti povezani s imunosno posredovanom (primarno limfocitno-plazmocitnom) destrukcijom stanica, zatim s epizodom jakog akutnog pankreatitisa ili s kroničnim pankreatitisom (FRACASSI, 2017).

2.1.1. TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI

DM ovisan o inzulinu odgovara tipu 1 u humanoj medicini, a javlja se u pasa. Karakteriziran je perzistentnom hipoinzulinemijom različite etiologije te je jedini način stabilizacije i izbjegavanja komplikacija aplikacija egzogenog inzulina (NELSON, 2015a). Etiologija nastanka još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali je vjerojatno multikauzalna. Postoje istraživanja o genetskoj predispoziciji pod utjecajem nekoliko različitih gena, poput gena za inzulin (CATCHPOLE i sur., 2013), odnosno imunosno posredovanom djelovanju autoprotutijela na stanice gušterače, inzulin antigen-2, proinzulin ili sami inzulin (DAVISON i sur., 2003, 2008, 2011). Usporedbom nekoliko različitih istraživanja provedenih u različitim zemljama svijeta, otkrivena je različita prevalencija DM-a te pasmina koje češće obolijevaju (CATCHPOLE i sur., 2013). Okolišni čimbenici također mogu pogoršavati inzulinsku rezistenciju i destrukciju beta stanica gušterače. Sekundarno, DM može nastati uslijed pankreatitisa s posljedičnom destrukcijom funkcionalnog tkiva gušterače (NELSON, 2015a) ili kod hiperadrenokorticisma zbog perzistentne hiperglikemije (PÖPPL i sur., 2016). Što točnije utvrđivanje uzroka nastanka bolesti izrazito je važno za određivanje dobrog protokola liječenja. Patohistološki nalaz uključuje hipoplaziju, degeneraciju i vakuolizaciju beta stanica i Langerhansovih otočića te infiltraciju mononuklearnim stanicama (NELSON, 2015a).

DM neovisan o inzulinu ili tip 2 povezan je s nastankom inzulinske rezistencije koja uključuje nedostatak na staničnoj razini: vezanje inzulina na receptor, transport inzulina s receptora u unutarstanični prostor (preko GLUT molekula) te gubitak funkcije beta stanica uz histološki blago do izrazito promijenjene Langerhansove otočiće. Stanice i tkiva u kojima najviše izostaje vezanje i transport inzulina su masno, mišićno tkivo i jetra, izrazito metabolički

aktivna tkiva. Posljedično dolazi do hiperglikemije i smanjenog izlučivanja inzulina. Također, DM može biti uzrokovan nasljednom komponentom. No, okolišni i sekundarni čimbenici su mnogo značajniji u patogenezi ovog tipa DM-a. Starenje, manjak kretanja zbog isključivo kućnog držanja i hranidba nebalansiranom hranom *ad libitum* te posljedična pretilost uz konkurentne bolesti dovode do inzulinske rezistencije (REUSCH, 2015). Češće se javlja kod pretilih mužjaka gdje je glavni uzrok inzulinske rezistencije pretjerano nakupljanje adipoznog tkiva. Ono je endokrinološki aktivno, luči adipokine i proupalne citokine koji pretilost čine blagim kroničnim upalnim stanjem (REUSCH, 2015, PÖPPL i sur., 2016). U stečene uzroke razvoja DM-a spada i amiloidoza beta stanica, odnosno intracelularno nakupljanje toksičnih oligomera amilina koji uništavaju stanice i smanjuju njihovu endokrinološku funkciju. Amiloidoza se isključivo javlja u mačaka. (REUSCH, 2015).

Prolazna hiperglikemija ili tip 3 predstavlja sekundarno povišenu koncentraciju glukoze u krvi kroz dulji period. Ona, dakle, nije uzrokovana insuficijencijom beta stanica niti inzulinskom rezistencijom te se zbog toga nikako ne smije zamijeniti za jedan od prije navedenih tipova bolesti. Često se javlja kod nekastriranih kuja, pogotovo starije dobi, koje su u estrusu ili gravidne, a može se javiti i kod kastriranih kuja kod kojih je zaostao dio jajnika koji je i dalje endokrinološki aktivan te uzrokuje pojavu estrusa. Pojavom novih ciklusa estrusa i hiperglikemije može doći do razvoja DM-a ovisnog o inzulinu. Dobar odgovor na terapiju niskim dozama egzogenog inzulina upućuje na očuvanost funkcionalnog tkiva (NELSON, 2015a). Drugi mogući uzroci DM-a su dugotrajna terapija dijabetogenim lijekovima, poput sistemskih kortikosteroida te bolesti koje uzrokuju hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju. Pravovremenim liječenjem primarne bolesti ili ukidanjem nepovoljne terapije uz uvođenje terapije inzulinom u niskim dozama postiže se dijabetička remisija što može spriječiti destrukciju beta stanica (NELSON, 2015a).

2.1.2. POJAVNOST ŠEĆERNE BOLESTI

U pasa se DM u prosjeku javlja najčešće između 5. i 15. godine života (NELSON, 2015a), s najvišom prevalencijom u dobi 7-10 godina (FRACASSI, 2017). Smatra se da su kastrirane ženke u većem riziku nastanka bolesti od mužjaka (NELSON, 2015a). Pasminska predispozicija uvelike varira u različitim krajevima svijeta zbog različite popularnosti pojedinih pasmina. Pasmine s najvećim rizikom od razvoja DM-a su: gubičari (patuljasti i srednji), pojedini terijeri (australski, Fox terijer, Cairn terijer, Yorkshire terijer), pudli, samojedi,

maltezeri te križanci; dakle, psi malih i srednjih pasmina (<22,7 kg) (NELSON, 2015a, FRACASSI, 2017).

Kod mačaka se bolest obično pojavljuje između 10.-15. godine života, no može se javiti već nakon 4. godine (REUSCH, 2015). Za razliku od pseće populacije, u mačaka se bolest češće javlja u mužjaka, no dosadašnja istraživanja nisu u potpunosti dokazala utjecaj kastracije na razvoj bolesti. Veća pojavnost DM-a zabilježena je u pretelih mačaka te u domaćih mačaka, kratkodlakih i dugodlakih. U nekim državama svijeta je uočena pasminska predispozicija kod burmanske pasmine (REUSCH, 2015). U obje vrste životinja je pojava DM-a u prvoj godini života izrazito rijetka (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017).

2.1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA ŠEĆERNE BOLESTI

Klinički se gotovo uvijek javljaju PU/PD, letargija, neuredan dlačni pokrivač te gubitak na tjelesnoj masi uz pojačani apetit. U slučaju istovremenog razvoja drugih bolesti mogu se razviti simptomi različitih organskih sustava te klinička slika ne mora uvijek biti karakteristična. Također, mogu se javiti znakovi komplikacija poput promjena na očima (katarakta, uveitis) i sljepoće u pasa, slabosti stražnjih nogu i hepatičke lipidoze u mačaka. Najopasnije komplikacije DM-a su DKA i hiperosmolarna koma koje se manifestiraju letargijom i općom slabošću, povraćanjem, anoreksijom i šokom te predstavljaju hitno stanje koje zahtjeva promptnu veterinarsku intervenciju i intenzivno liječenje (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017).

Od vlasnika pacijenta potrebno je uzeti detaljnu i iscrpnu anamnezu. Važno je saznati u kojim uvjetima životinja živi, čime se točno hrani, postoje li eventualne promjene u ponašanju, izgledu pacijenta i razini tjelesne aktivnosti u zadnje vrijeme. Nalaz općeg kliničkog pregleda ovisi o uzroku, težini i trajanju bolesti. Tijekom uzimanja podataka o pacijentu i pregleda bitno je zabilježiti tjelesnu masu, gojno stanje uz tzv. dodjeljivanje ocjene tjelesne kondicije (eng. *body condition score*, BCS). U slučaju nekompliciranog DM-a, nalaz kliničkog pregleda najčešće je bez osobitosti ili nije specifičan (FRACASSI, 2017) te su, u tom slučaju, detaljna anamneza i opsežna daljnja dijagnostika od izrazitog značaja.

Za postavljanje dijagnoze DM-a potrebno je prisustvo karakterističnih kliničkih znakova, dokaz perzistentne hiperglikemije dok je pacijent „na tašte“ te prisutnost glukozurije (NELSON i REUSCH, 2015). Hiperglikemiju predstavlja koncentracija glukoze >10 mmol/L u pasa te >15 mmol/L u mačaka (NELSON i REUSCH, 2015). Veliki problem predstavlja tzv. stresna hiperglikemija koja se javlja prilikom dolaska veterinaru te jedno mjerenje

koncentracije glukoze u krvi nije nužno mjerodavan podatak, pogotovo kod mačaka. Stresnu hiperglikemiju od DM-a razlikuje njena prolaznost i blage promjene u koncentraciji glukoze, izostanak glukozurije i simptoma DM-a te fiziološke koncentracije fruktozamina (REUSCH, 2015). Mjerenje serumske koncentracije fruktozamina koristi se za utvrđivanje dugotrajno (1-3 tjedna) povišene koncentracije glukoze u krvi, prilikom postavljanja dijagnoze te tijekom monitoringa uspješnosti terapije DM-a. Fruktozamin je glikopeptid koji nastaje vezanjem glukoze na serumske proteine, najviše albumine, što je direktno ovisno o koncentraciji glukoze i inzulina u krvi. Zbog navedenog, hipoalbuminemija, hipoproteinemija ili ubrzani metabolizam mogu dovesti do lažno negativnih nalaza. Fiziološka koncentracija fruktozamina u krvi navedena je u tablici 3. (NELSON, 2015a). Nalaz kompletne krvne slike (KKS) u većem broju slučajeva je bez osobitosti i nije specifičan (FRACASSI, 2017). U slučaju pankreatitisa ili infekcije može doći do neutrofilije uz povišene vrijednosti hematokrita (najčešće posljedica dehidracije). U mačaka je uočena povremena pojava blage anemije (NELSON i REUSCH, 2015). Nalaz biokemijskih parametara često zna biti vrlo promijenjen zbog narušenog metabolizma hranjivih tvari u organizmu. Uz hiperglikemiju se javljaju povišene koncentracije triglicerida i kolesterola, povišene aktivnosti jetrenih enzima alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (AP) te, u nekim slučajevima, povišena koncentracija KT (NELSON i REUSCH, 2015). Hiperglikemija se potvrđuje nalazom glukozurije analizom urina. Osim glukoze, u urinu mogu također biti prisutna KT (ketonurija) i proteini (proteinurija), a specifična težina urina (SG) obično je umjereno snižena (izostenurija) zbog osmotskog učinka glukoze (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017). U slučaju bakterijske infekcije mokraćnog sustava moguć je nalaz bakterija i piurija pa je uvijek uputno poslati urin na bakteriološku pretragu s antibiogramom (NELSON i REUSCH, 2015).

Slikovna dijagnostika uključuje rendgensku i ultrazvučnu pretragu abdomena s ciljem otkrivanja uzroka DM-a, poput primjerice neoplazije gušterače. U najvećem broju slučajeva, nalaz rendgena je bez osobitosti, samo kod pojedinih životinja može biti vidljiva hepatomegalija. Ultrazvučnom pretragom abdomena, ovisno o uzroku, vidljive su moguće promjene na gušterači, jetri i nadbubrežnim žlijezdama, pogotovo u pasa (NELSON i REUSCH, 2015). Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti druge bolesti sa sličnom kliničkom slikom (hiperadrenokorticism, hipotireoidizam, kroničnu bolest bubrega (CKD), tumorske bolesti) ili potvrditi konkurentnu patologiju dodatnim dijagnostičkim pretragama, poput određivanja koncentracije pankreasne lipaze, hormona štitnjače te provođenja ACTH stimulacije.

2.1.4. LIJEČENJE I KONTROLA ŠEĆERNE BOLESTI

Glavni ciljevi terapijskog protokola DM-a su uklanjanje ili barem minimiziranje kliničkih znakova uz održavanje što bolje kvalitete života (NELSON i REUSCH, 2015). Plan terapije uključuje: aplikaciju inzulina, smanjenje tjelesne mase (po potrebi) uz kontroliranu i uniformnu fizičku aktivnost, prilagodbu režima hranjenja te detaljnu suradnju s prethodno educiranim vlasnikom (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017). Što raniji početak terapije izrazito je bitan za postizanje dobre kontrole glikemije, dijabetičke remisije i smanjivanje rizika od razvoja komplikacija (NELSON i REUSCH, 2015). Terapijski plan je zahtjevan, uključuje mnogobrojne kontrole i individualne prilagodbe svakom pacijentu.

Potrebno je ukinuti terapiju svim dijabetogenim lijekovima koji su do trenutka dijagnoze bili propisani te uvesti terapiju inzulinom ili analogima inzulina (FRACASSI, 2017). Vlasnike je potrebno naučiti kako najsigurnije aplicirati inzulini supkutano (s.c.). U veterinarskoj medicini, za dugotrajni menadžment DM-a, najčešće se koriste srednje-dugo djelujući ili dugo djelujući inzulinski pripravci te analozi inzulina, a apliciraju se dva puta na dan (BID) (Tablica 1.) (NELSON i REUSCH, 2015). Povećanje doze inzulina mora biti postupno, za oko 1-5 internacionalne jedinice (IJ) za srednje-dugodjelujuće i 0,5 IJ za dugodjelujuće pripravke (REUSCH, 2015). Analози inzulina se mogu koristiti i u terapiji pasa uz učestaliji monitoring glukoze kod kuće zbog rizika nastanka hipoglikemije. Zadovoljavajuća koncentracija glukoze nakon aplikacije inzulina iznosi 5-15 mmol/L (NELSON i REUSCH, 2015). Za postizanje kontrole glikemije i dijabetičke remisije mora proći minimalno 1-3 mjeseca od početka terapije te su neophodne česte kontrole, izrada glukozne krivulje uz korekciju doze inzulina na temelju rezultata krivulje (REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017).

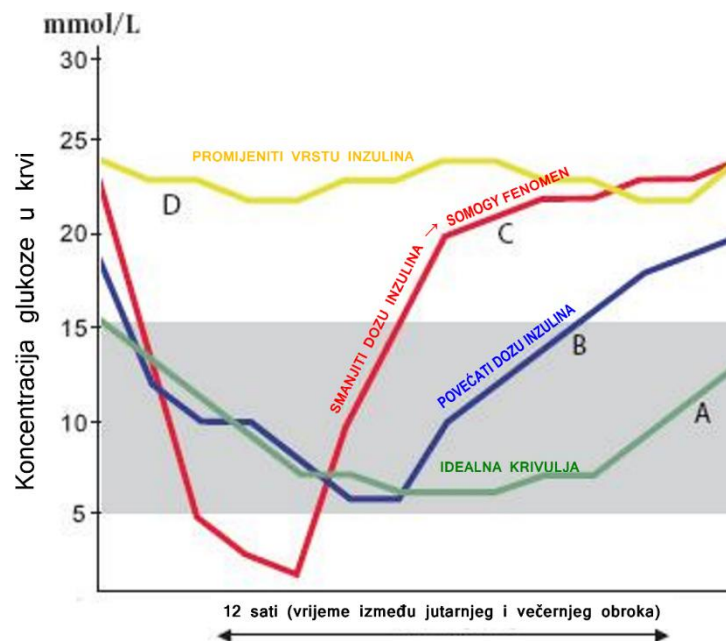
Tablica 1. Vrste inzulina i načini primjene (prilagođeno prema NELSON, 2015a)

Vrsta inzulina	Vrsta pripravka	Ciljna vrsta	Duljina djelovanja	Način aplikacije	Početna doza
Kristalični	Ljudski rekombinantni	Pas Mačka	4-8 h (ovisno o načinu primjene)	i.v., i.m., s.c.	0,1-0,2 IJ/kg
NPH	Ljudski rekombinantni	Pas	6-12 h (srednje-dugo djelujući)	s.c.	0,25-1 IJ/kg BID
Lente	Svinjski pročišćeni	Pas Mačka	8-14 h 6-12 h (srednje-dugo djelujući)	s.c.	0,25-1 IJ/kg BID
PZI	Ljudski rekombinantni	Mačka Pas	10-14 h 10-16 h (dugo djelujući)	s.c.	1 IJ/mačka (<4kg) BID 1,5-2 IJ/mačka (>4kg) BID
Glargin	Analog inzulina	Mačka	8-16 h (dugo djelujući)	s.c.	1 IJ/mačka (<4kg) BID 1,5-2 IJ/mačka (>4kg) BID
Detemir	Analog inzulina	Mačka	8-16 h (dugo djelujući)	s.c.	1 IJ/mačka (<4kg) BID 1,5-2 IJ/mačka (>4kg) BID

BID, *bis in die* (dva puta dnevno); IJ, internacionalna jedinica, i.m., intramuskularno; i.v., intravenski; NPH, *neutral protamine Hagedorn*; PZI, *protamine zinc inzulin*; s.c., supkutano

Glukozne krivulje bitne su tokom monitoringa pacijenta za kontrolu učinka inzulina (Slika 1.). Na početku liječenja rade se često u svrhu što točnijeg određivanja potrebne doze i vrste inzulina za svakog pacijenta, a potom kontrolno i prije svake ponovne promijene doze inzulina (NELSON i REUSCH, 2015). Moguće ih je provoditi kod kuće od strane vlasnika, ili u ambulanti uz stacioniranje pacijenta tijekom 24 sata (NELSON i REUSCH, 2015). U pravilu mjerenje traje oko 12 sati u danu, od prvog jutarnjeg obroka i aplikacije inzulina pa do večernjeg obroka i druge aplikacije inzulina, a koncentracija glukoze mjeri se otprilike svakih 2 sata, a češće u slučaju naglog pada koncentracije glukoze zbog rizika od razvoja hipoglikemije (NELSON i REUSCH, 2015). Mjerenje kod kuće je metoda izbora za mačke koje su izrazito podložne stresnoj hiperglikemiji kako bi glukozna krivulja bila što točnija (REUSCH, 2015). Vlasnike je potrebno detaljno educirati o načinu vađenja kapljice kapilarne krvi, najčešće pomoću lancete s unutarnje strane uške. Moguća mjesta za vađenje krvi od strane vlasnika su i mekušci prednjih ili stražnjih nogu (REUSCH, 2015). U mnogim zemljama

postupno se uvode sistemi za kontinuirani monitoring glukoze (eng. *continuous glucose monitoring system*, CGM) koji djeluju na principu mjerenja intersticijske koncentracije glukoze pomoću glukozne oksidaze. Koncentraciju glukoze moguće je očitati svakih 5 minuta uz arhiviranje podataka što znatno olakšava njihovu analizu i interpretaciju.



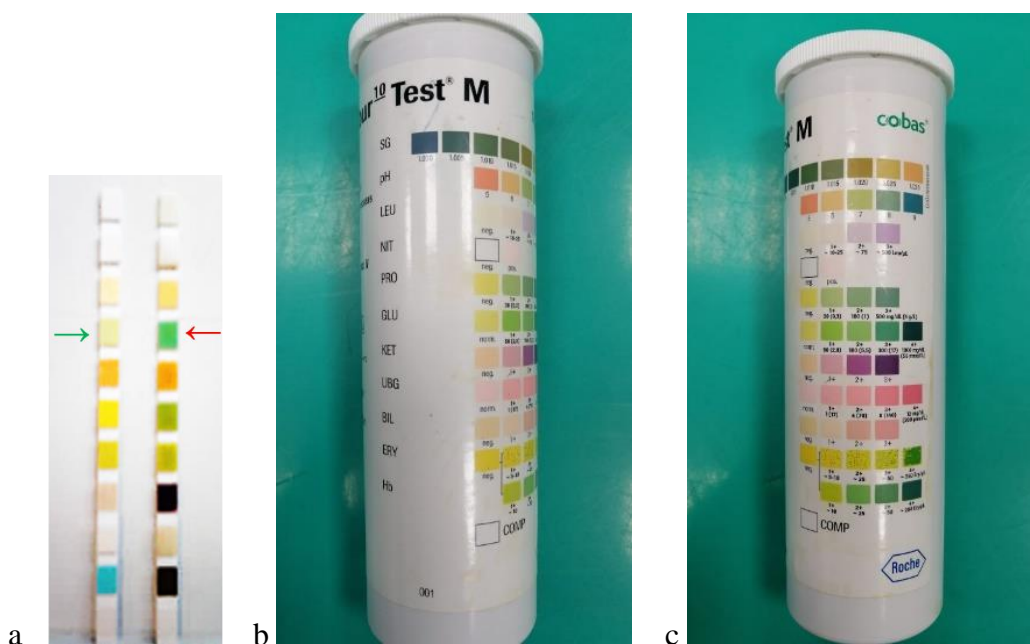
Slika 1. Primjeri glukoznih krivulja sa smjernicama za intervenciju (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

A-koncentracija glukoze je unutar željenog raspona; B-prekratko djelovanje inzulina uslijed preniske doze; C-kompenzacijska hiperglikemija kao odgovor na hipoglikemiju kod previsoke doze inzulina; D-pacijent ne odgovara na terapiju inzulinom

Vlasnici koji nisu u mogućnosti kontrolirati glukozu iz krvi mogu ju određivati iz urina pomoću trakica za analizu urina (Tablica 2., Slika 2.a, 2.b, 2.c). Mjerenje se provodi jednom tjedno, a potrebno analizirati urin (idealno) prilikom svakog mokrenja tokom dana. Korištenje trakica za analizu urina također omogućuje određivanje prisutnosti KT u urinu (NELSON i REUSCH, 2015). Međutim, treba naglasiti da se radi o semi-kvantitativnoj metodi koja je puno manje pouzdana od točnog mjerenja koncentracije glukoze. Ipak, u nekim slučajevima (pogotovo kod mačaka) mjerenje tj. provjera glukoze u urinu znatno olakšava praćenje dijabetičara (BEHREND i sur., 2018).

Tablica 2. Interpretacija koncentracije glukoze u urinu pomoću urinske trakice

GLUKOZA U URINU DIJABETIČARA			
Prije obroka i inzulina	Nakon obroka i inzulina	Kasno navečer	Interpretacija
U tragovima	-	-	Povoljan učinak inzulina
+	-	-	
U tragovima	-	U tragovima	Prekratko djelovanje inzulina
+	-	+	Somogy fenomen
+	+	+	Preniska doza inzulina
-	-	-	Previsoka doza inzulina



Slika 2. Urinska trakica (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

2a. pozitivno (lijevo) i negativno; 2b. i 2c. referentne vrijednosti za očitavanje urinske trakice BIL, bilirubin; ERY, eritrociti; GLU, glukoza; Hb, hemoglobin; KET, ketoni; LEU, leukociti; NIT, nitriti; PRO, proteini; SG, specifična težina; UBG, urobilinogen

Hrana ima izrazito veliku ulogu u protokolu liječenja DM-a. Za svakog je pacijenta individualno potrebno paziti na energetske potrebe, tjelesnu masu i BCS, kao i na konkurentnu bolest koju može imati (FRACASSI, 2017). U slučaju pretelih pacijenata potrebno je postepeno smanjiti njihovu tjelesnu masu davanjem manje količine hrane s prilagođenim nutritivnim sastavom. Kod izrazito mršavih pacijenata potrebno je postepeno povećati njihovu tjelesnu

masu. Promjena tjelesne mase u oba slučaja mora biti postupna, za oko 1-2% tjedno (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017). Hrana za dijabetičare ima manji udio masti, a viši udio vlakana i složenih ugljikohidrata kako bi se izbjegle nagle fluktuacije koncentracije glukoze u krvi te postigao osjećaj sitosti (NELSON, 2015a). Pacijentima koji trebaju dobiti na tjelesnoj masi obično se daje hrana bogatija kalorijama i mastima uz manju količinu vlakana (FRACASSI, 2017). Psi se hrane dva puta dnevno komercijalnom hranom za dijabetičare, a nakon svakog obroka slijedi aplikacija inzulina. Većina pasa novu hranu dobro prihvaća, no neki psi ju odbijaju te njima hrana može biti ponuđena kroz cijeli dan i noć. Moguće komplikacije promjene hrane uključuju opstipaciju, učestalije defeciranje meke stolice i pojačanu flatulenciju (NELSON, 2015a). Kod većine mačaka nije moguće strogi režim hranjenja kao kod pasa (FRACASSI, 2017), djelomično zbog njihove izbirljivosti te povišene koncentracije glukoze u krvi kroz dulji period nakon obroka u odnosu na pse. Preporuke se razlikuju od istraživanja do istraživanja (FRACASSI, 2017), no baziraju se na davanju primarno mokre hrane s visokim udjelom proteina, niskim udjelom masti u slučaju pretilih mačaka i niskim udjelom ugljikohidrata, pogotovo škroba (REUSCH, 2015). Mačkama se obično daju dva obroka dnevno, po obroku pola propisane dnevne količine hrane, uz aplikaciju inzulina (REUSCH, 2015).

Uz režim hranjenja bitna je i fizička aktivnost, pogotovo ako je potrebna redukcija tjelesne mase. Starenje, neuravnotežena hranidba *ad libitum*, držanje u kući i manjak kretanja pridonose pretilosti u kućnih ljubimaca te je često potrebno promijeniti navike vlasnika i njihovih ljubimaca. Tjelesna aktivnost poboljšava prijenos i iskorištavanje glukoze u stanicama te smanjuje udio tjelesne masti (NELSON i REUSCH, 2015). Za pse vrijedi pravilo ujednačene šetnje i igre svaki dan, u otprilike isto vrijeme, kada djelovanje inzulina nije najjače (NELSON, 2015a). Mačkama koje se drže isključivo u kući se preporuča obogaćivanje prostora različitim penjalicama i igračkama (REUSCH, 2015). Uz specifičnu terapiju, uvodi se i protokol za liječenje drugih bolesti koje pojedini pacijent istovremeno ima. Nekestrirane ženke uputno je što prije kastrirati nakon stabilizacije DM-a i završetka estrusa (FRACASSI, 2017).

Na početku terapijskog protokola nužne su česte kontrole koje se provode: tjedan dana od početka terapije, a potom nakon 2-3, 6-8 i 10-12 tjedana (NELSON i REUSCH, 2015, FRACASSI, 2017). Nakon postizanja adekvatne kontrole glikemije i stabilizacije pacijenta, kontrolni pregledi se provode svakih nekoliko mjeseci uz mjerenje koncentracije glukoze kod kuće (NELSON i REUSCH, 2015). Pri svakoj kontroli uzima se anamneza o općem stanju pacijenta i uspješnosti provođenja protokola liječenja (na osnovi praćenja intenziteta simptoma

PU/PD-a, apetita, gubitka tjelesne mase itd.). Pacijentu se, u okviru kliničkog pregleda, bilježi tjelesna masa, BCS i „muscle condition score“ (MCS) te se uzimaju uzorci za laboratorijske pretrage krvi i mokraće. Uzorci uključuju kontrolu biokemijskih parametara, osobito fruktozamina (Tablica 3.) i glukoze, kao i analizu urina. Za monitoring glikemije kroz dulji period se može koristiti koncentracija glikoliziranog hemoglobina, pogotovo u pasa. U terminu kontrole se radi i glukozna krivulja. Po potrebi, na temelju rezultata se korigira doza i/ili vrsta inzulina. Korekcije inzulina su na početku liječenja izrazito česte na što je potrebno upozoriti i pripremiti vlasnike (NELSON i REUSCH, 2015).

Tablica 3. Uspješnost kontrole glikemije na osnovi koncentracije fruktozamina u krvi (prilagođeno iz NELSON, 2015a, REUSCH, 2015a)

Interpretacija	Koncentracija fruktozamina	
	Pas	Mačka
Fiziološka vrijednost	225-365 mmol/L	200-360 mmol/L
Odlična kontrola	350-400 mmol/L	350-450 mmol/L
Vrlo dobra kontrola	400-450 mmol/L	450-550 mmol/L
Dobra kontrola	450-500 mmol/L	
Loša kontrola	> 500 mmol/L	550-600 mmol/L
Remisija	< 300 mmol/L	< 350 mmol/L

2.1.5. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI I LIJEČENJA INZULINOM

Najozbiljnije akutne komplikacije DM-a su DKA i hiperosmolalni sindrom (HOS) (KOENIG, 2019). Patogeneza obje komplikacije često je usko povezana. Zasniva se na apsolutnom ili relativnom deficitu inzulina što se najčešće javlja kod prve manifestacije DM-a, no može se javiti nakon postavljanja dijagnoze tijekom neadekvatnog liječenja (NELSON, 2015b). Sekundarno se pojačano izlučuju hormoni kataboličnog učinka: glukagon koji ima najveću ulogu u patogenezi, katekolamini, kortizol i hormon rasta. Navedeni hormoni potiču kataboličke procese uz oksidaciju masti u KT (NELSON, 2015b, KOENIG, 2019). Posljedično dolazi do jake hiperglikemije i ketonemije koje dovode do hiperosmolalnosti vanstaničnog prostora, gubitka unutarstanične tekućine te pojačane ekskrecije glukoze, elektrolita i KT putem bubrega. Navedeno rezultira elektrolitskim disbalansom, trošenjem pufera u organizmu te razvoja metaboličke acidoze. Smatra se da postojanje drugog, istovremenog endokrinološkog ili metaboličkog poremećaja, poput pankreatitisa, ima ulogu u patogenezi DKA (NELSON, 2015b). Klinički se manifestira tipičnim simptomima DM-a uz pojačanu

letargiju, depresiju, šok, hipotermiju, tahipneju i tahikardiju, povraćanje, proljev, poliuriju do oliguriju (NELSON, 2015b, KOENIG, 2019). Dijagnozu DKA potvrđuje nalaz KT u krvi, urinu i niski pH krvi, a dijagnozu HOS-a osmolalnost veća od 350 mOsm/kg (KOENIG, 2019). Terapija DKA i HOS-a uključuje intenzivno liječenje uz rehidraciju i održavanje cirkulacijskog volumena kontinuiranom terapijom tekućinama, korekciju elektrolita (po potrebi) te kontrolu glikemije i proizvodnje KT aplikacijom inzulina po stabilizaciji pacijenta. Prognoza je u slučaju obje komplikacije vrlo loša, s mortalitetom 7-30% u slučaju DKA te 38-65% u slučaju HOS-a (KOENIG, 2019).

Kronične komplikacije DM-a izravna su posljedica dugotrajne hiperglikemije. U humanoj medicini, kronične komplikacije su teže i češće zbog duljeg životnog vijeka pacijenata, dok u veterinarskoj medicini nisu toliko zastupljene (NELSON, 2015a). Najčešće kronične komplikacije DM-a su:

- Katarakta – unilateralno ili bilateralno zamućenje leće oka uslijed njezinog oštećenja zbog pojačane akumulacije sorbitola, hidrofilnog alkoholnog spoja koji nastaje redukcijom glukoze. Prelazak veće količine tekućine dovodi do ireverzibilnog, često rapidnog oštećenja i ruptur vlakana u leći, a potom sljepoće
- Uveitis i difuzna retinopatija
- Dijabetička neuropatija – najčešće se javlja u mačaka zbog oksidativnog oštećenja perifernih živaca. Zahvaća oko 10% populacije mačaka s DM-om, a manifestira se slabošću stražnjih nogu, atrofijom mišića i plantigradnim stavom
- Dijabetička nefropatija još je jedna komplikacija koja je puno češća u humanoj medicini, dok se kod pasa i mačaka javlja sporadično. Nije potpuno razjašnjeno javlja li se CKD posljedično DM-u ili neovisno o njemu kao česta gerijatrijska bolest
- Sistemska hipertenzija – javlja se zbog CKD-a (NELSON i REUSCH, 2015)

Također, postoje komplikacije koje nastaju posljedično liječenju inzulinom.

Jedna od najčešćih mogućih komplikacija inzulinske terapije jest hipoglikemija odnosno pad koncentracije glukoze u krvi < 3,6 mmol/L ili vrlo nagli pad koncentracije glukoze u krvi. Do hipoglikemije mogu dovesti pretjerana tjelesna aktivnost, produljeno djelovanje inzulina, previsoka doza inzulina ili pogrešna doza (dana od strane vlasnika) te gladovanje. U određenom broju slučajeva hipoglikemija može biti asimptomatska ili vlasnici ne znaju

prepoznati početne znakove te je kao takva vrlo opasna za pacijenta. Klinički se manifestira različitim neurološkim simptomima koji mogu biti blagi do dramatični, a uključuju: opću slabost, apatiju, ataksiju, epileptiformne napadaje i komu u najtežim slučajevima. Vlasnicima je potrebno objasniti da, u slučaju pojave kliničkih znakova, ne apliciraju inzulin, daju ljubimcu hranu ili poslastice ukoliko je pri svijesti, utrljaju med ili vodu sa šećerom u desni te odmah potraže veterinarsku pomoć (NELSON i REUSCH, 2015).

Ostale komplikacije terapije inzulinom uključuju: probleme s aplikacijom inzulina, davanje previsokih ili preniskih doza inzulina kao i njegovo produljeno ili skraćeno djelovanje. U slučaju produljenog djelovanja inzulina dolazi do značajnog pada koncentracije glukoze u krvi neposredno prije večernje aplikacije inzulina te ponovljena aplikacija može rezultirati hipoglikemijom. Previsoka doza inzulina također se može očitovati nastankom hipoglikemije, no može se javiti i tzv. Somogy fenomen koji izaziva kompenzacijski porast koncentracije glukoze u krvi kao odgovor na hipoglikemiju. To stanje se nikako ne smije zamijeniti za hiperglikemiju uzrokovanu npr. preniskom dozom inzulina. Somogy fenomen se često javlja kod minijaturnih pasmina pasa. Skraćeno djelovanje inzulina i preniska doza inzulina manifestiraju se perzistiranjem znakova hiperglikemije unatoč terapiji. Shodno navedenom, na temelju glukozne krivulje potrebno je prilagoditi vrstu inzulina, vrijeme ili broj aplikacija te vrijeme obroka svakom pacijentu zasebno (NELSON i REUSCH, 2015).

Do dodatnih komplikacija mogu dovesti i sekundarna stanja koja pogoršavaju inzulinsku rezistenciju, poput hipertireoidizma i akromegalije u mačaka, hiperadrenokorticisma ili terapije glukokortikoidima, CKD-a, pretilosti, infekcija, hipertrigliceridemije te kroničnog pankreatitisa (NELSON i REUSCH, 2015).

Prognoza DM-a uvelike ovisi o brizi vlasnika o ljubimcu, ali i o komplikacijama DM-a, postojećih konkurentnih bolesti te njihovom tijeku. Pacijenti koji nemaju konkurentnih bolesti i brzo postignu glikemijsku remisiju dulje preživljavaju (REUSCH, 2015). Komplikacije se najčešće javljaju unutar prvih 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze DM-a i početka liječenja te je prosječan životni vijek dulji u pacijenata koji su preživjeli prvih 6 mjeseci bez komplikacija (NELSON, 2015a).

2.2. HIPERADRENOKORTICIZAM (HAC, CUSHINGOVA BOLEST)

Hiperadrenokorticismam druga je, po učestalosti, endokrinološka bolest u pasa (PÖPPL i sur., 2016) te se ponekad pojavljuje konkurentno s DM-om (BLOIS i sur., 2011). U malom broju slučajeva, može se javiti i kod mačaka (JONES, 2004). Do HAC-a dolazi zbog pojačanog

izlučivanja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde (adrena) uslijed funkcionalnih tumora (različitog podrijetla) duž osi hipotalamus-hipofiza- nadbubrežna žlijezda (BEHREND, 2015).

2.2.1. UZROCI HIPERADRENOKORTICIZMA

U 80-85% slučajeva (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017), nastanak HAC-a ovisan je o adenohipofizi. *Pars distalis* adenohipofize u zdravih pasa pulsatorno izlučuje adrenokortikotropni hormon (ACTH) što je regulirano putem kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH) iz hipotalamusa. ACTH zatim stimulira sintezu i izlučivanje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde (*zona fasciculata*). Kortizol negativnom povratnom spregom umanjuje lučenje ACTH-a brzim (nakon nekoliko minuta), umjerenim (30 minuta-3 sata) i odgođenim učinkom (9 sati) (BEHREND, 2015). Kod tumora ili, rjeđe, hiperplazije adenohipofize, može doći do nekontroliranog lučenja ACTH. Rezultat je dugotrajno povišena koncentracija kortizola u krvi te izostanak njegove negativne povratne sprege. Tumori adenohipofize najčešće su funkcionalni adenomi, a u 71-80% slučajeva zahvaćaju *pars distalis*. Smatra se da nastaju somatskom mutacijom kortikotropne stanice te njenim umnožavanjem (monoklonska teorija). Obzirom na promjer, klasificiraju se kao mikroadenomi (< 10 mm) i makroadenomi (> 10 mm) (BEHREND, 2015). U 15-20% pasa razvije se primarni, funkcionalni adrenalni tumor koji također rezultira autonomnom, pojačanom sekrecijom kortizola i njegovih prekursora (BEHREND, 2015, PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017). U tom slučaju ne izostaje učinak negativne povratne sprege na hipotalamus i adenohipofizu, koncentracija ACTH-a u krvotoku je kronično niska što dovodi do atrofije kontralateralne nadbubrežne žlijezde. Adrenalni tumori također su, u većem broju slučajeva, adenomi i to najčešće unilateralni no moguća je pojava karcinoma kao i bilateralnih tumora (BEHREND, 2015).

Osim tumora vezanih za adenohipofizu i adren, opisana je pojava ektopičnog ACTH sindroma, gdje se ACTH luči iz funkcionalnog tumora nekog drugog tkiva u tijelu. U rijetke uzroke HAC-a još spadaju i nodularna hiperplazija adrena te HAC ovisan o hrani (BEHREND, 2015).

HAC može biti uzrokovan i jatrogeno, dugotrajnim sistemskim davanjem egzogenih kortikosteroida (zbog protuupalnog ili imunosupresijskog djelovanja) te progestagena. Lokalna uporaba kortikosteroidnih pripravaka također može dovesti do razvoja HAC-a. Aplikacija navedenih lijekova povisuje koncentraciju kortizola u krvi koji suprimira lučenje ACTH-a

negativnom povratnom spregom što dovodi do atrofije adrena posljedično dugotrajnom izostanku stimulacije (BEHREND., 2015, PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

2.2.2. POJAVNOST HIPERADRENOKORTICIZMA

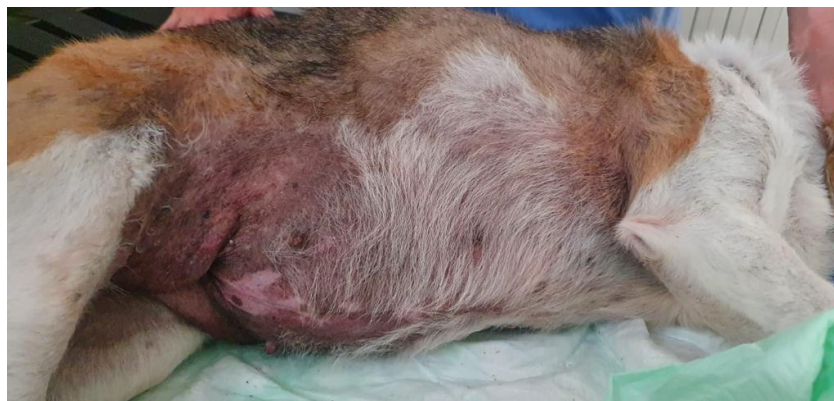
HAC se javlja u pasa srednje i starije životne dobi. Prosječna dob pojave simptoma i postavljanja dijagnoze je 11 godina (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017). Psi s funkcionalnim adrenalnim tumorom obično su stariji od pasa s adenomom adenohipofize (BEHREND, 2015). HAC ovisan o adenohipofizi češće se javlja u malih pasmina pasa (< 20 kg), dok su adrenalni tumori učestalija pojava u velikih pasmina (> 20 kg). Zabilježena je veća pojavnost u mnogih pasmina: pudli (minijaturnih), boksera, jazavčara, raznih terijera, biglova i njemačkih ovčara. Spolna predispozicija do sada nije dokazana, ali postoji mogućnost da je populacija ženki ugroženija (BEHREND, 2015).

2.2.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPERADRENOKORTICIZMA

Klinički znakovi nastaju zbog dugotrajno povišene koncentracije kortizola u krvi. Kortizol ima imunosupresijsko, protuupalno i metaboličko djelovanje te su simptomi posljedica progresivno narušene ravnoteže spomenutih procesa. Klinička slika varira od slabe do vrlo izražene, a trajanje i manifestacija bolesti nisu ovisni o uzroku (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017). Bolest je uglavnom sporo progresivna i kronična te vlasnici ne zamjećuju početne simptome ili ih smatraju normalnim „staračkim“ promjenama. Upravo zbog toga bitno je uzeti detaljnu anamnezu o promjenama u ponašanju i navikama ljubimca kroz dulji period. U tablici 4. prikazani su učestali i rjeđi klinički simptomi HAC-a te komplikacije (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

Tablica 4. Raznolikost simptoma HAC-a i učestalost njihove pojave (prilagođeno prema BEHREND, 2015)

Najčešći simptomi	Rjeđi simptomi i komplikacije
PU/PD (80-85%)	Letargija
Pojačan apetit i polifagija	Piodermija i <i>calcinosis cutis</i>
Dahtanje (pritisak jetre na ošit, slabost dišne muskulature, kalcifikacija bronha)	Inzulinska rezistencija Razvoj DM-a i hipotireoidizma
Proširenost abdomena (tzv. pendulirajući abdomen)	Mukokela
Slabost muskulature	Krvni podljevi
Dermatološke promjene (alopecije, tanka perutava koža, hiperpigmentacija) (80%) (Slika 3.)	Tromboembolija
Hepatomegalija	Reproduktivni poremećaji
Sistemska hipertenzija	Deficiti i paraliza kranijalnih živaca
	Miotonija



a



b

Slika 3a i 3b. Klinička slika HAC-a (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

Zbog utjecaja glukokortikoida na rast dlake i imunosnu zaštitu kože, dermatološke promjene su čest nalaz (Slika 3a i 3b.) te se mogu javiti samostalno (BEHREND., 2015). Pri sumnji na HAC potrebno je provesti detaljnu dijagnostiku koja uključuje uzimanje uzoraka krvi za KKS i biokemijske parametre, analizu urina, slikovnu dijagnostiku te dodatne dijagnostičke testove. U krvnoj slici često je prisutan tzv. „stresni leukogram“ koji uključuje leukocitozu, primarno neutrofiliju, limfopeniju i eozinopeniju. Trombocitoza je također vrlo čest nalaz, a uzrok još nije objašnjen (BEHREND, 2015). Karakterističnu promjenu u biokemijskim parametrima krvi predstavlja izrazito povišena aktivnost AP (80-90%) te povišene koncentracije glukoze, kolesterola i triglicerida. Blago povišene aktivnosti drugih jetrenih enzima, primarno ALT-a, su česte. Urin je uglavnom niže SG (< 1,015) te je moguć nalaz proteinurije. Glukozurija i bakteriurija nisu uobičajen nalaz za HAC te ukazuju na mogući istovremeni razvoj DM-a ili retenciju urina s razvojem infekcije (BEHREND, 2015).

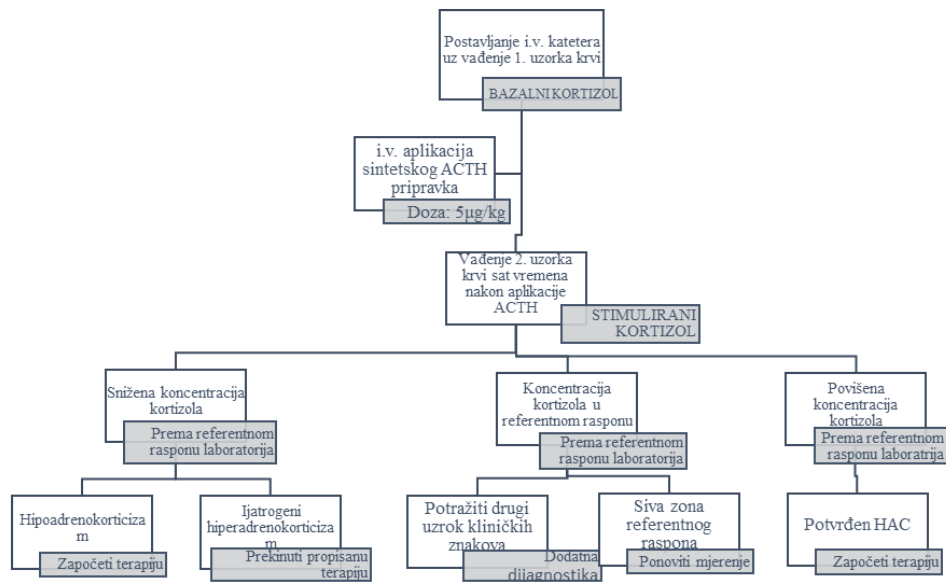
Rendgenski mogu biti vidljive: mineralizacija plućnog tkiva, promjene na plućima i srcu posljedično plućnoj tromboemboliji (povećanje desne strane srca, alveolarni infiltrati), hepatomegalija i nakupljanje masnog tkiva u abdomenu, distrofična kalcifikacija kože i unutarnjih organa te uroliti. U slikovnoj dijagnostici HAC-a, puno značajnija je ultrazvučna pretraga abdomena kojom je moguće vizualizirati promijene na nadbubrežnim žlijezdama, invazivnost i potencijalne metastaze tumora. Pri procjeni veličine žlijezda treba imati na umu dob i pasminu pacijenta zbog razlika u veličini (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017). Povećanje ili nalaz normalne veličine adrenalina nije karakterističan te ne smije biti jedina osnova pri postavljanju odnosno isključivanju dijagnoze. Kompjuterska tomografija (CT) je učinkovita za vizualizaciju tumora adenohipofize >1 cm u promjeru, dok manje lezije nisu uvijek vidljive te je, u tim slučajevima, magnetska rezonancija (MRI) metoda izbora. CT se također koristi i za dijagnostiku lezija na nadbubrežnim žlijezdama (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

2.2.3.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Kako bi se potvrdila dijagnoza HAC-a potrebno je provesti specifične, endokrinološke dijagnostičke testove. Za potvrdu dijagnoze provode se tzv. „*screening*“ testovi, ACTH stimulacija, test supresije niskom dozom deksametazona (eng. *low dose dexamethasone suppression test*, LDDST) i omjer kortizola i kreatinina u urinu (eng. *urine cortisol to creatinine ratio*, UC:CR). Zatim se provode testovi za otkrivanje uzroka bolesti odnosno je li HAC vezan uz nadbubrežnu žlijezdu ili adenohipofizu. To su testovi supresije niskom ili visokom dozom deksametazona (eng. *high dose dexamethasone suppression test*, HDDST) te kombinacija testa

supresije s određivanjem omjera kortizola i kreatinina u urinu. Osim navedenih testova, moguće je jednokratno mjeriti koncentraciju kortizola u krvi metodama radioimunoeseja (RIA) ili imunoenzimskim testom (ELISA) (BEHREND, 2015).

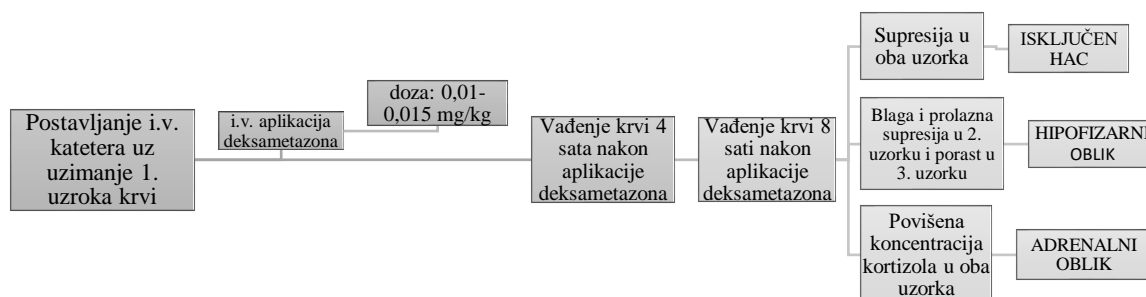
ACTH stimulacijski test relativno je jednostavna, sigurna i jeftina metoda dijagnostike HAC-a, zlatni standard dijagnostike za ijtrogeni oblik bolesti te monitoringa odgovora na terapiju (Slika 4.) (BEHREND, 2015).



Slika 4. Algoritam provođenja ACTH stimulacijskog testa (prilagođeno prema BEHREND, 2015)

ACTH, adrenokortikotropni hormon; HAC, hiperadrenokorticism; i.v., intravenski

LDDST je osjetljiviji u odnosu na ACTH stimulaciju, moguće je odrediti uzrok HAC-a, siguran je i jeftin, no provođenje testa traje dulje (Slika 5.) (BEHREND, 2015).



Slika 5. Algoritam provođenja LDDST-a (prilagođeno prema BEHREND, 2015)

i.v., intravenski; HAC, hiperadrenokorticism

Na isti način se provodi HDDST, no deksametazon se aplicira u dozi 0,1 mg/kg i.v. HDDST se koristi isključivo za određivanje etiologije zbog jače supresije koju izazove te preciznijih rezultata u potvrđivanju HAC-a ovisnog o adenohipofizi (BEHREND, 2015).

Mjerenje omjera UC:CR također je jeftina i jednostavna metoda dijagnostike s visokom osjetljivošću. Vlasnici kod kuće sakupljaju uzorak prvog jutarnjeg urina te ga donose na analizu. Preporuka je sakupljati urin s minimalno 2 dana razmaka od izlaganja nekom stresu, npr. odlazak u veterinarsku ambulantu. Omjer se određuje dijeljenjem koncentracije kortizola u urinu s koncentracijom kreatinina te je, u slučaju HAC-a, uobičajeno povišen. Omjer se također može određivati u kombinaciji s provođenjem supresijskog testa pri kojem vlasnici skupljaju urin 2 dana za redom te se 3. dan peroralno (p.o.) daje deksametazon u dozi 0,1 mg/kg tri puta u danu (TID). Zadnji uzorak urina skuplja se 4. dan i analizira. Povišen omjer UC:CR-a potvrđuje dijagnozu HAC-a ovisnog o adenohipofizi (BEHREND, 2015).

2.2.4. TERAPIJA HIPERADRENOKORTICIZMA

Za uspješno planiranje liječenja potrebno je utvrditi etiologiju nastanka HAC-a navedenim dodatnim dijagnostičkim testovima. Prognoza i opcije liječenja također uvelike ovise o lokalizaciji tumora (BEHREND, 2015). Postoje medikamentozna i kirurška metoda liječenja HAC-a. Odluku je potrebno donijeti u suradnji s vlasnikom na temelju prisutnosti metastaza, prognoze, općeg stanja pacijenta, troškova i mogućnosti provedbe određenih zahvata.

Medikamentozni pristup se bazira na cjeloživotnoj terapiji mitotanom ili trilostanom. Oba pripravka imaju određene nuspojave te je terapiju potrebno provoditi uz redovni monitoring. Mitotan je adrenokortikolitik koji uzrokuje selektivnu nekrozu *zona reticularis* i *fasciculata* koje sintetiziraju spolne hormone i kortizol, što smanjuje pretjeranu sekreciju kortizola. Koristi se u terapiji HAC-a ovisnog o adenohipofizi i adrenu, no viši je postotak uspješnosti u terapiji hipofizarnog oblika. Koristi se u dvije faze: „loading“ faza (viša doza svakodnevno) i faza održavanja (niža doza raspoređena kroz tjedan) uz redovne kontrole i ACTH stimulacije na kojima se određuje prelazak na fazu održavanja. Kontrolne ACTH stimulacije se provode nakon 1, 3 i 6 mjeseci od početka aplikacije doze održavanja, a potom svaka 3 mjeseca. Terapija trilostanom smatra se jednako učinkovitom u terapiji adrenalnog i hipofizarnog oblika. Trilostan je sintetski analog steroida i inhibitor adrenalnih enzima koji smanjuje proizvodnju progesterona, kortizola i aldosterona. Preporučena doza trilostana je 1 mg/kg BID p.o., moguće je davati 2 mg/kg jednom na dan (SID), a u nekim slučajevima do maksimalno TID. Kontrolna ACTH stimulacija prvi put se provodi nakon 10-14 dana, 4-6 sati nakon davanja terapije, kako bi se isključilo predoziranje prvom dozom lijeka. Korekcija frekvencije davanja lijeka, a potom doze, provodi se po potrebi. Daljnje kontrole ACTH stimulacijskim testom se provode 30. i 90. dan od početka terapije te svaka 3-4 mjeseca ili češće u slučaju pojave znakova komplikacija. Komplikacije i nuspojave terapije mitotanom razvijaju se u oko 25% pasa s hipofizarnim oblikom bolesti, a puno su češće u ablativnoj terapiji adrenalnog tumora zbog korištenja visokih doza mitotana te se javljaju u 60% slučajeva. Također, učestalije se javljaju tijekom terapije „loading“ dozom, a uključuju razvoj hipokortizolemije i hipoaldosteronemije s posljedičnom pojavom letargije, povraćanja i proljeva, promijenjenog apetita, sniženih vrijednosti ACTH stimulacijskog testa te sniženih koncentracija elektrolita. U slučaju razvoja hipokortizolemije, uputno je prekinuti terapiju HAC-a te uvesti terapiju glukokortikoidima. Nuspojave terapije trilostanom javljaju se u 25-40% slučajeva u blažem obliku, a uključuju letargiju, slabost te gastrointestinalne probleme.

Nuspojave terapije trilostanom smatraju se reverzibilnima dok mitotan često uzrokuje ireverzibilne promjene. Vlasnicima je potrebno ukazati na važnost prepoznavanja znakova nuspojava i potrebu prekida terapije do poboljšanja općeg stanja životinje (BEHREND, 2015).

Adrenalektomija i hipofizektomija predstavljaju kirurške pristupe liječenju HAC-a, a podrazumijevaju uklanjanje nadbubrežne žlijezde odnosno adenohipofize zajedno s tumorskom masom. Zahvati su kompleksni, zahtijevaju iskusnog kirurga i intenzivnu njegu nakon zahvata, a uključuju nekoliko čimbenika rizika i komplikacija (Tablica 5.) (BEHREND, 2015).

Tablica 5. Prijeoperacijski čimbenici rizika i poslijeoperacijske komplikacije (prilagođeno prema BEHREND, 2015)

Prijeoperacijski čimbenici rizika	Poslijeoperacijske komplikacije
Imunosupresija	Hiperkoagulacijsko stanje Tromboembolija
Produljeno zarastanje rana	Pankreatitis Septični peritonitis
Sistemska hipertenzija	Sekundarni hipoadrenokortizam, hipotireoidizam, <i>diabetes insipidus</i>
	Hipotenzija
	Produljeno zarastanje rana

2.2.5. KOMPLIKACIJE HIPERADRENOKORTICIZMA

Zbog endokrinološkog disbalansa u organizmu, može doći do nekoliko komplikacija HAC-a. Česta komplikacija je hipertenzija, koja se javlja u oko 31-86% pacijenata. Etiologija nije utvrđena i vrlo vjerojatno je multikauzalna; pripisuje se aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), pojačanoj osjetljivosti na katekolamine te pojačanoj sekreciji mineralokortikoida. Stupanj hipertenzije obično je blag do umjeren, u prosjeku između 160-202 mmHg. Hipertenzija može uzrokovati proteinuriju koja prolazi nakon započete terapije. U određenom broju slučajeva terapija nema utjecaja na hipertenziju i proteinuriju te se simptomi perzistiraju unatoč terapiji (BEHREND, 2015, PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

HAC može imati ulogu u patogenezi drugih endokrinopatija. Hiperkortizolemija može uzrokovati nastanak sekundarnog hipotireoidizma, no većina pasa u trenutku dijagnoze HAC-a ima snižene vrijednosti tiroksina (T₄) i slobodnog tiroksina (fT₄, eng. *free thyroxin*) u krvi. Po kontroli i stabilizaciji HAC-a potrebno je ponoviti dijagnostiku. Hiperkortizolemija također

dovodi do inzulinske rezistencije i nastanka DM-a. Nekontrolirani DM može dovesti do interferencije sa „*screening*“ testovima i do lažno pozitivnih nalaza. Nije uputno terapiirati DM dok se HAC ne stavi pod kontrolu. Početak medikamentozne terapije brzo umanjuje stupanj inzulinske rezistencije te su potrebne doze inzulina manje (BEHREND, 2015).

Plućna tromboembolija rijetka je, no izrazito opasna komplikacija bolesti. Nastaje zbog hiperkoagulacijskog stanja, staze krvi zbog pritiska ili oštećenja krvne žile. Tijekom dijagnostike bolesti poželjno je napraviti koagulacijske testove. Druge rijetke komplikacije su urolitijaza, koja nastaje zbog nakupljanja kalcifikata u urinu, te povećan rizik nastanka mukokele, zbog hiperlipidemije koja se često javlja u bolesnih jedinki (BEHREND, 2015). Neurološki simptomi javljaju se nakon širenja i rasta tumora na adenohipofizi u 15-20% pasa, a uključuju blage promjene u ponašanju i apetitu, gubitak interesa za igru i okolinu, dezorijentaciju, ataksiju, kruženje, napadaje i stupor (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

Prognoza ovisi o tipu HAC-a, općem stanju pacijenta i komplikacijama koje se mogu razviti. U slučaju HAC-a ovisnog o adrenu, proširenost tumora utječe na mogućnost kirurške sanacije, pa tako i na prognozu bolesti. Nakon uspješnog uklanjanja tumora pacijenti preživljavaju po nekoliko godina. Nakon hipofizektomije, 90% pacijenata nema relaps u prvih godinu dana, a vrijeme preživljavanja iznosi nekoliko godina. Trilostan se smatra lijekom izbora u medikamentoznoj terapiji unatoč nuspojavama. Prosječno vrijeme preživljavanja pacijenata na terapiji trilostanom ovisi o individualnom odgovoru i komplikacijama poput hipokortizolizma, a iznosi 11,5-14 mjeseci (PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017).

2.2.6. HIPERADRENOKORTICIZAM U MAČAKA

HAC je izrazito rijetka bolest u mačaka. Smatra se da mačke imaju viši prag tolerancije na povišene koncentracije kortizola u krvi pa je iatrogeni uzrok nastanka puno rjeđi. Uzrok nastanka bolesti u 80-85% slučajeva je adenom na adenohipofizi, a u 15-20% je ovisan o adrenu (FELDMAN, 2015a, RAMSEY i HERRTAGE, 2017). Kod mačaka, gotovo je uvijek povezan s DM-om te svaka mačka, kod koje je DM teško kontrolirati i koja zahtjeva izrazito visoke doze inzulina, potencijalno ima HAC. Najčešće se javlja kod starijih, kastriranih mačaka. Spolna predispozicija do sada nije zabilježena (FELDMAN, 2015a). Jednom kada se klinička slika razvije, može biti dramatična, a slična je kliničkoj slici HAC-a u pasa. Karakteristična promjena kod mačaka je savijanje vrha uški zbog slabosti hrskavice (FELDMAN, 2015a, RAMSEY i HERRTAGE, 2017). Starije mačke su sklone razvoju CKD-a te je potrebno provesti opsežnu dijagnostiku zbog sličnih simptoma. Tipična metabolička promjena, koja se

javlja u 80% slučajeva, je razvoj hiperglikemije. Hiperglikemija može biti blaga, u slučaju HAC-a, do vrlo izražena u slučaju istovremenog DM-a. Ponekad dolazi do porasta koncentracije kolesterola i triglicerida u krvi, pogotovo kod loše kontroliranog DM-a, porasta aktivnosti jetrenih enzima te tzv. stresnog leukograma. „*Screening*“ testovi koji se koriste su određivanje UC:CR-a te ACTH stimulacija koja se provodi kao i kod pasa. LDDST je nešto manje pouzdan zbog slabijeg odgovora na učinak egzogenih glukokortikoida u nekih mačaka te se zbog toga koristi viša doza nego u pasa, 0,1 mg/kg (FELDMAN, 2015a). Rendgenski mogu biti vidljivi izrazito povećani ili kalcificirani adreni te povećana jetra, a ultrazvučnom pretragom abdomena moguće je vizualizirati te izmjeriti nadbubrežne žlijezde. CT-om se potvrđuje lezija na adenohipofizi odnosno adrenu (RAMSEY i HERRTAGE, 2017). Lijek izbora za medikamentno liječenje je trilostan. Koristi se u dozi 20-30 mg po mački SID, a preporuča se davanje terapije uz obrok. Kirurške metode liječenja uključuju hipofizektomiju ili bilateralnu aderenalektomiju. Prognoza HAC-a u mačaka vrlo je loša zbog kroniciteta procesa i česte pojave istovremenog DM-a ili CKD-a (FELDMAN, 2015a).

2.3. HIPOADRENOKORTICIZAM (ADDISONOVA BOLEST)

Hipoadrenokorticism, ili Addisonova bolest, jedna je u nizu endokrinoloških poremećaja karakterističnih za pse, no razvoj bolesti moguć je i u mačaka (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Bolest nastaje zbog destrukcije tkiva adrena ili poremećaja duž osi hipotalamus-hipofiza-adren, a manifestira se padom koncentracije glukokortikoida i/ili mineralokortikoida u krvi. Lučenje glukokortikoida primarno je regulirano radom adenohipofize i ACTH, a sinteza se odvija u kori adrena (*zona fasciculata* i *reticularis*). Mineralokortikoidi se sintetiziraju i luče isključivo iz *zona glomerulosa* pod utjecajem RAAS koji se aktivira u slučaju povišene koncentracije kalija i angiotenzina II u krvi (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a, HESS, 2017).

Primarni hipoadrenokorticism se javlja u više od 95% slučajeva (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a), a uzrokovan je obostranom destrukcijom tkiva nadbubrežne žlijezde. Imunosno posredovano oštećenje stanica (adrenalitis) najčešći je uzrok destrukcije tkiva (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a, CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021). U najvećem broju slučajeva dolazi do limfocitno-plazmocitne infiltracije tkiva, rjeđe limfocitne i granulomatozne infiltracije ili amiloidoze stanica. Također, mogući uzroci nastanka su infekcije, infarkt tkiva, neoplazije te metastaze raznih tumora (mamarni, pankreasni, melanom) (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Do razvoja

hipoadrenokorticisma može doći i ijtrogeno, najčešće kao posljedica terapije HAC-a mitotanom, koji dokazano uzrokuje nekrozu adrena. Do pojave kliničkih simptoma dolazi tek nakon vrlo opsežne destrukcije (> 90% tkiva) sva tri sloja kore. Oštećenje funkcionalnog tkiva adrena rezultira smanjenom sintezom i lučenjem glukokortikoida (kortizola) i mineralokortikoida (aldosterona). U organizmu dolazi do hipokortizolemije koja uzrokuje smanjen opseg kataboličkih procesa, remeti regulaciju krvnog tlaka i održavanje integriteta crijevne mukoze. Zbog deficita aldosterona dolazi do pojačanog gubitka natrija i klora putem bubrega (hiponatremija, hipokloremija) te pojačane apsorpcije iona kalija (hiperkalemija) i vodikovih iona što dovodi do metaboličke acidoze. Poremećaj u koncentraciji elektrolita u krvi dodatno se pogoršava razvojem gastrointestinalnih simptoma bolesti. Destrukcija tkiva obično je postupan proces te se u početku bolesti javljaju samo u stresnim situacijama zbog hipokortizolemije i izostanka odgovora organizma na stres (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a, HESS, 2017).

Sekundarni hipoadrenokorticismam uzrokovan je izostankom sinteze i lučenja ACTH. Najčešći uzrok je nastanak neoplazije adenohipofize, zatim upalni procesi, trauma te deficit CRH. Također može biti uzrokovan ijtrogeno, hipofizektomijom ili naglim prekidom dugotrajne terapije egzogenim kortikosteroidima s posljedičnom atrofijom adrena. ACTH primarno ima ulogu u stimulaciji srednjeg i unutarnjeg sloja kore adrena te njegov deficit rezultira nastankom atipičnog oblika bolesti. Atipični hipoadrenokorticismam označava deficit glukokortikoida uz normalne koncentracije elektrolita u krvi zbog blage supresije lučenja aldosterona. Može se javiti i na početku bolesti kada destrukcija tkiva ne zahvaća sva tri sloja. Primarni atipični oblik često je privremen te nakon nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci dolazi do poremećaja koncentracije elektrolita (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a, HESS, 2017).

2.3.1. POJAVNOST HIPOADRENOKORTICIZMA

Hipoadrenokorticismam se može javiti u bilo koje pasmine pasa, a u standardnih pudli, bradatih kolija, portugalskih vodenih pasa i novoškotskih retrivera je dokazana genetska predispozicija (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Također, rizik od nastanka bolesti je bitno smanjen u zlatnih retrivera, Yorkshire terijera, pit bulla i Lhasa Apso (HESS, 2017). Hipoadrenokorticismam se uglavnom javlja u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, u prosjeku s 3-4 godine starosti. Bolest se u 70% slučajeva javlja kod kastriranih ženki. Međutim, dokazana je gotovo jednaka zastupljenost oba spola u genetski predisponiranih pasmina (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

2.3.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPOADRENOKORTICIZMA

Klinička slika je vrlo nespecifična, može se razvijati postupno ili u povremenim epizodama. Iako se većina simptoma javlja zbog hipokortizolemije, dramatična klinička slika najčešće je odraz deficita aldosterona i disbalansa elektrolita. Ponekad, do razvoja simptoma dolazi zbog stresnog događaja za organizam, poput operacije, traume, infekcije itd. Najčešći simptomi su: letargija i opća slabost, anoreksija, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, drhtanje te melena i hematohezija kao posljedica gastrointestinalnog krvarenja. U slučaju razvoja hipoglikemije, mogu se javiti epileptiformni napadaji. Uslijed deficita mineralokortikoida javlja se PU/PD, jaka dehidracija, sistolička hipotenzija te razvoj hipovolemijskog šoka i kolapsa (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

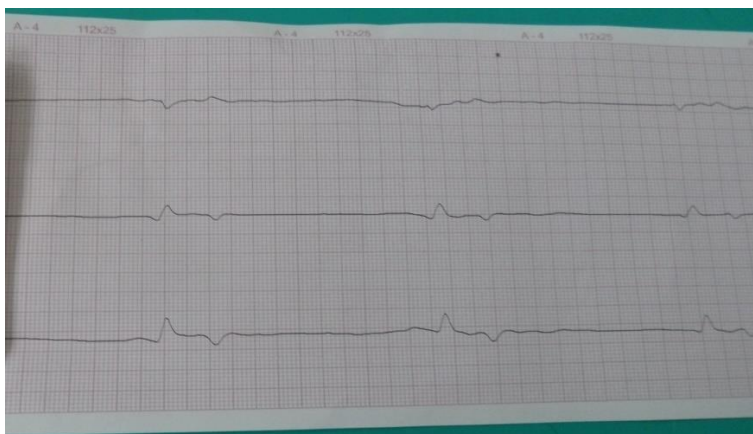
Prikaz promjena u nalazima krvi pacijenata s hipoadrenokorticismom prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. Promjene laboratorijskih nalaza pacijenata s hipoadrenokorticismom (prilagođeno prema SCOTT-MONCRIEFF, 2015a)

Promjene u kompletnoj krvnoj slici	Neregenerativna, normocitna, normokromna anemija Izostanak „stres leukograma“ (neutrofilija uz eozinofiliju i limfocitozu)
Promjene u biokemijskim parametrima	Hiponatremija (81%) Hiperkalemija (96%) Metabolička acidoza Povišene koncentracije ureje i kreatinina (prerenalna azotemija) Hipoglikemija Hipokolesterolemija Hipoalbuminemija Povišene aktivnosti jetrenih enzima
Promjene u analizi urina	Hipostenurija

Omjer natrija i kalija u zdravih pasa varira od 27:1 do 40:1 u korist natrija te se sniženi omjer (24-27:1) smatra potvrdom bolesti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). No, oko 30% pasa neće nužno razviti disbalans elektrolita zbog ranog stadija bolesti, deficita ACTH ili konkuretne endokrinopatije (npr. hipotireoidizam). Prilikom manipulacije s uzorcima krvi i interpretacije nalaza treba biti oprezan jer hemoliza može dovesti do lažno pozitivne hiperkalemije dok lipemija uzrokuje lažnu hiponatremiju (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

Rendgenski nalaz često ukazuje na promjene posljedično hipovolemiji: mikrokardiju, suženje *v. cava* i pulmonalne arterije te mikrohepatiju. U nekim slučajevima moguća je dilatacija jednjaka i razvoj megaezofagusa, no etiologija dilatacije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Ultrazvučnom pretragom abdomena moguće je izmjeriti veličinu nadbubrežnih žlijezdi. Smatra se da je debljina lijevog adrena < 3,2 mm indikativna za hipoadrenokorticism, no dijagnoza se potvrđuje specifičnim endokrinološkim testovima (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Elektrokardiografija (EKG) je uvijek indicirana kod disbalansa elektrolita zbog njihovog znatnog utjecaja na rad srca. Posljedično hiperkalemiji dolazi do bradikardije, fibrilacije ili mirovanja atrijske (Slika 6.) te srčanog aresta. Promjene na EKG-u proporcionalne su koncentraciji kalija u krvi. Obično se javljaju prošireni ili bizarni QRS kompleksi niže amplitude koji mogu biti spojeni s T valom, izostanak P vala, produljenje PR intervala, znakovi fibrilacije ventrikula ili blok 1. stupnja (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).



Slika 6. Elektrokardiogram kod psa s hipoadrenokorticismom: mirovanje atrijske posljedično hiperkalemiji (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

2.3.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Hormoni čije je koncentracije u krvi moguće mjeriti su kortizol, aldosteron, ACTH i renin (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). U praksi se najčešće provodi mjerenje bazalne razine kortizola u krvi, zbog široke dostupnosti te visoke osjetljivosti i specifičnosti. zbog fiziološke niže koncentracije kortizola u krvi u nekih pasa, zlatni standard dijagnostike je ACTH stimulacija. Ona se provodi na jednak način kao u slučaju HAC-a. Hipoadrenokorticism potvrđuju niske koncentracije bazalnog i stimuliranog kortizola.. Određivanjem koncentracije aldosterona u krvi najčešće je moguće razlikovati sekundarni od primarnog hipoadrenokorticism, no višestrukim istraživanjima je dokazano da psi s

hipoadrenokorticismom nemaju nužno hipoaldosteronizam (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Određivanje koncentracije ACTH-a u krvi metoda je izbora za razlikovanje primarnog od sekundarnog hipoadrenokorticisma (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). Mjerenje omjera kortizola i kreatinina u krvi koristi se u slučajevima dugotrajne uporabe mitotana ili trilostana. Moguće je mjerenje razine renina u krvi i određivanje omjera aldosterona i renina, no test nije dostupan te se rijetko provodi (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

2.3.3. LIJEČENJE HIPOADRENOKORTICIZMA

Takozvana „addisonijanska kriza“ najopasnija je prezentacija ove bolesti koja zahtjeva hitnu intervenciju i intenzivnu veterinarsku skrb. Češće se javlja u pacijenata s potpunom gubitkom funkcije adrena. Glavne smjernice u stabilizaciji pacijenta su liječenje hipotenzije, dehidracije i hipovolemijskog šoka te korekcija elektrolitskog disbalansa uz čest monitoring parametara perfuzije, koncentracije elektrolita i glukoze u krvi. Većina poremećaja uspješno se korigira i.v. nadoknadom tekućine velikog volumena te simptomatskom terapijom. Nakon uzimanja uzoraka krvi za laboratorijsku dijagnostiku i ACTH stimulaciju, potrebno je započeti nadoknadu glukokortikoidima i mineralokortikoidima. Kada je pacijent hemodinamski stabilno, jede i ne povraća, započinje se s dugotrajnom oralnom terapijom (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

Svim pacijentima s hipoadrenokorticismom potrebna je nadoknada glukokortikoida. Lijek izbora je prednizon u početnoj dozi 0,1-0,22 mg/kg p.o., SID ili BID. Doza se postupno smanjuje kroz nekoliko tjedana te se pacijent održava na minimalnoj dozi do kraja života. U slučaju pojave znakova HAC-a, potrebno je dodatno smanjiti dozu. Uporabom fludrokortizona postiže se nadoknada mineralokortikoida i glukokortikoida te se prednizon može isključiti iz terapije. U stresnim situacijama za pacijenta, vlasnicima se preporuča aplikacija dvostruko veće doze glukokortikoida. Terapija ijtrogenog hipoadrenokorticisma obično zahtjeva nadoknadu isključivo glukokortikoidima uz monitoring koncentracije elektrolita (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

Nadoknada mineralokortikoida potrebna je svim pacijentima kod kojih je prilikom primarne dijagnostike utvrđen disbalans elektrolita. U terapiji se koriste deoksikortikosteron pivalat (DOCP) i fludrokortizon acetat. Početna doza DOCP iznosi 2,2 mg/kg, intramuskularno (i.m) ili s.c., svakih 25 dana. Prva 2 mjeseca terapije, 15. i 25. dan od aplikacije potrebno je kontrolirati koncentraciju elektrolita u krvi zbog prilagođavanja doze odnosno učestalosti aplikacije. U slučaju dobrog odgovora na terapiju, doza se postupno smanjuje za oko 10% svaki

mjesec te se aplikacija provodi svakih 30 dana. Aplikaciju provodi veterinar, no uz edukaciju vlasnika o pravilnom načinu aplikacije, terapija se može provoditi kod kuće (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a). DOCP ne stimulira produkciju i lučenje glukokortikoida te je potrebna njihova nadoknada. Fludrokortizon acetat se koristi kao oralni pripravak u dozi 0,02 mg/kg/dan, SID ili BID. Ima i glukokortikoidne učinke te dodatna nadoknada glukokortikoida u većini slučajeva nije potrebna. U slučaju atipičnog hipoadrenokortizma, nadoknada mineralokortikoidima nije indicirana, no potrebno je provoditi redovite biokemijske kontrole krvi, svakih 1-3 mjeseca. Većina pasa razvije deficit mineralokortikoida i disbalans elektrolita unutar prve godine od dijagnoze bolesti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

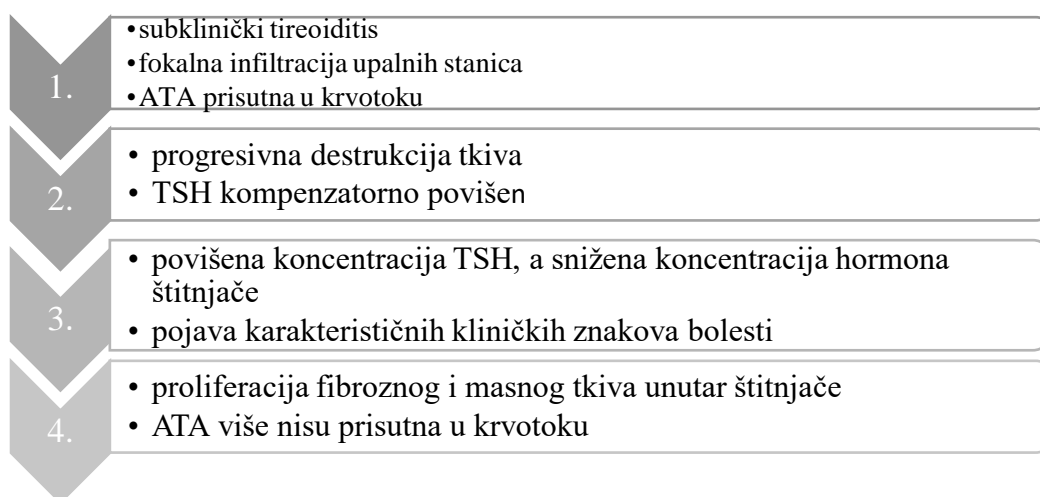
Prognoza je vrlo dobra u većini slučajeva primarnog i sekundarnog hipoadrenokortizma. Najčešći uzrok eutanazije su troškovi terapije u vrlo velikih pasmina pasa. Lošiju prognozu imaju pacijenti s hipoadrenokorticismom uzrokovanim neoplastičnim ili granulomatoznim procesima (SCOTT-MONCRIEFF, 2015a).

2.4.HIPOTIREOIDIZAM

Hipotireodizam predstavlja stanje snižene koncentracije hormona štitnjače u krvi te izostanka njihovog metaboličkog djelovanja. Čest je endokrinološki poremećaj u pasa s prevalencijom 0,2-0,8% (MOONEY, 2017). Štitnjača se sastoji od mnogobrojnih folikula ispunjenih koloidom ispunjenim tireoglobulinima koji sudjeluju u procesima sinteze i pohrane hormona štitnjače, T_4 i trijodtrionina (T_3). Sinteza je regulirana putem osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača, ali i autoregulacijskim procesima unutar štitnjače. Hipotalamus luči tireotropin-oslobađajući hormon (TRH) što uzrokuje izlučivanje tireotropina (TSH). Proces posreduje enzim tireoidna peroksidaza, vezanjem joda iz hrane na tireoglobulin (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). T_4 glavni je proizvod zdrave štitnjače, a T_3 nastaje uklanjanjem jednog atoma joda iz T_4 u perifernim tkivima (MOONEY, 2017). Jednom sintetizirani hormoni otpuštaju se u krv difuzijom, a potom se vežu na proteine, najviše na globuline (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Samo fT_4 može povratnom spregom djelovati na izlučivanje TSH iz hipofize te ulaziti u stanice i ispoljavati svoj biološki učinak, ali je T_3 3-5 puta potentniji od T_4 te brže ulazi u stanice. Hormoni štitnjače reguliraju mnogo metaboličkih procesa: aktivaciju i funkciju enzima, metabolizam proteina, lipida, vitamina, minerala i drugih supstrata, stvaranje energije, sintezu i lučenje hormona te odgovor ciljnih tkiva na hormone, utjecaj katekolamina i brojnost beta-adenergičnih receptora u kardiovaskularnom sustavu, stimulaciju eritropoeze, fetalni razvoj, rast i resorpciju kosti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

Hipotireoidizam može biti kongenitalni ili stečeni poremećaj. Kongenitalni hipotireoidizam iznimno je rijetka pojava u pasa, a najčešće rezultira s ranim uginućem štenaca te zbog toga u većini slučajeva nije dokumentiran. Karakteriziran je poremećajem u sintezi hormona na razini štitnjače, sekundarnom hiperplazijom tkiva i nastankom „guše“. Smatra se da nastaje mutacijom gena za tireoidnu peroksidazu. Mutacija gena je nasljedna u nekih terijera te za njih postoje genetski testovi, a mogućnost nasljedne komponente uočena je u španjolskih vodenih pasa, papillona i tenterfield terijera (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017). Stečeni poremećaji puno su češći te se dijele na primarne, sekundarne i tercijarne.

Primarni hipotireoidizam nastaje zbog abnormalnosti u funkciji same štitnjače. To je najčešći oblik hipotireoidizma koji se javlja u 95% slučajeva (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Na patohistološkoj osnovi, dijeli se na dva oblika: limfocitni tireoiditis i idiopatsku atrofiju štitnjače. Smatra se da je idiopatska atrofija posljednji stadij i posljedica prethodne limfocitne upale, rijetko nastaje kao primarni poremećaj. Ostali, rijetki uzroci su: deficit joda, gubitak tkiva zbog neoplazije, lijekova ili kirurškog zahvata i zračenje radioaktivnim jodom (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Limfocitni tireoiditis je imunosno posredovan poremećaj. Histološki, karakteriziran je difuznom infiltracijom limfocita, plazma stanica i makrofaga, progresivnom destrukcijom folikula i sekundarnom fibrozom, a u krvi se stvaraju autoprotutijela na tireoglobulin (eng. *anti-thyroglobulin antibodies*, ATA), tireoidnu peroksidazu, T₃ i T₄. Tireoglobulin je glavni antigen koji potiče stvaranje ATA te je određivanje njihove koncentracije vrlo osjetljiva metoda u dijagnostici bolesti. Razvoj bolesti vrlo je spor (ponekad i do 3 godine), a podijeljen je u 4 stadija:



Točan uzrok nastanka navedenih promjena još uvijek nije dokazan, no smatra se da genetika ima značajnu ulogu (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Okolišni čimbenici nisu u

potpunosti definirani, no smatra se da neki mikroorganizmi sadrže antigene slične komponentama štitnjače, pa odgovorom organizma na infekciju dolazi do oštećenja tkiva (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Zbog imunogeno posredovanog procesa, u pojedinim slučajevima može doći do poliglandularnog autoimunog sindroma gdje se, uz oštećenje štitnjače, javlja oštećenje drugih endokrinoloških tkiva te razvoja simptoma istovremene endokrinopatije (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Idiopatska atrofijska karakterizirana je smanjenom veličinom folikula te zamjenom degeneriranog tkiva masnim tkivom. Histološki izostaje infiltracija upalnim stanicama, a u krvi nema cirkulirajućih ATA (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

Sekundarni i tercijarni hipotireoidizam su rijetki poremećaji. Sekundarni hipotireoidizam nastaje zbog poremećaja izvan štitnjače, a to su najčešće: malformacija i oštećenje hipofize tumorima, hipofizektomija, malnutricija, terapija nekim lijekovima, sistemske bolesti. Izlučivanje ili vezanje TSH je suprimirano te dolazi do hipoplazije štitnjače i smanjenog izlučivanja tireoidnih hormona. Hipoplazija se očituje histološki smanjenim folikulima koji sadržavaju manju količinu koloida. Tercijarni hipotireoidizam uzrokovan je poremećajem izlučivanja TRH iz hipotalamusa. Najčešći uzroci su infiltrativna destrukcija tkiva nastankom tumora ili krvarenja u području hipotalamusa te poremećaj u građi ili vezanju TRH (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

2.4.1. POJAVNOST HIPOTIREOIDIZMA

Hipotireoidizam se javlja u pasa srednje i starije dobi, u prosjeku oko 7. godine života. No, u pasmina koje su predisponirane na razvoj autoimunog tireoiditisa, bolest se može javiti ranije, a ATA mogu biti dokazana nekoliko godina prije pojave kliničkih znakova (MOONEY, 2017). Hipotireoidizam se većinom javlja u čistokrvnih pasmina pasa, a pojavnost se razlikuje ovisno o dijelu svijeta i popularnosti pojedine pasmine. Pasmine s većim rizikom od nastanka bolesti su: retrieveri (labrador, zlatni), doberman, rodezijski gonič, engleski seter i veliki gubičar (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017). Spolna predispozicija i utjecaj kastracije do sada nisu dokazani. Tijekom godina, utvrđen je veći broj pacijenata tijekom ljetnih mjeseci u odnosu na ostatak godine, no razlog tome još nije u potpunosti razjašnjen (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017).

2.4.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPOTIREOIDIZMA

Manjak cirkulirajućih hormona štitnjače dovodi do oslabljenog metabolizma gotovo svih tkiva u tijelu. Razvoj bolesti i kliničkih simptoma je spor, postupan te početni znakovi

često prolaze nezamijećeni. U 70-80% pasa javljaju se opći metabolički i dermatološki znakovi bolesti. Najčešće kliničke manifestacije bolesti su navedene u tablici 7.

Tablica 7. Simptomi u pasa s hipotireoidizmom (prilagođeno prema: SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017)

SIMPTOMI	
Metabolički	opća slabost, letargija, gubitak interesa za igru i šetnju, povećanje tjelesne mase uz normalan apetit, osjetljivost na hladnoću, bradikardija
Dermatološki	bilateralno simetrične alopecije, „štakorski rep“, hiperpigmentacija, suha i prhuti, miksedem lica, sekundarne bakterijske infekcije, <i>otitis externa</i> i demodikozna
Neuromuskularni	difuzna periferna neuropatija, paraliza i deficiti pojedinih kranijalnih živaca, periferni vestibularni sindrom, deficit propriocepcije, pareza ili paraliza ekstremiteta
Oftalmološki	ulkus rožnice, uveitis, glaukom, Hornerov sindrom
Reproduktivni	anestrija, produljeni estrus, pobačaj ili mrtvorodenje, orhitis
Probavni	konstipacija, proljev

Česta dermatološka manifestacija bolesti je nastanak miksedema ili kutane mucinoze koji nastaje akumulacijom hijaluronske kiseline unutar dermisa. Hijaluronska kiselina je hidrofilan spoj te vezanjem vode dolazi do oteknuća najviše u području glave, što rezultira karakterističnim tzv. tragičnim izrazom lica pacijenata s hipotireoidizmom (Slika 7.). U vrlo rijetkim slučajevima, generalizirani miksedem progresivno dovodi do šoka i nastanka tzv. miksedemske kome (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017). Povezanost hipotireoidizma s neurološkim poremećajima u istraživanjima nije u potpunosti dokazana te je pri obradi pacijenta dodatnim pretragama potrebno isključiti druge moguće uzroke (MOONEY, 2017). Poremećaji u funkciji rada srca vidljivi su ultrazvučnom pretragom i EKG-om. U prošlosti, razvoj dilatacijske kardiomiopatije u dobermana bio je povezan s konkurentim hipotireoidizmom, no ipak povezanost ovih bolesti i dalje nije dokazana (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). U slučaju sekundarnog hipotireoidizma, često se javljaju simptomi konkurentne endokrinopatije, poput hipoadrenokorticisma ili HAC-a uz simptome letargije, stupora, anoreksije, adipsije i hipotermije (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Kongenitalni hipotireoidizam se manifestira ranim uginućem štenaca, zaostajanjem u rastu i mentalnom razvoju i poremećajima u kretanju (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).



Slika 7. Klinička slika hipotireoidizma (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

Zbog raznolike i nespecifične kliničke prezentacije bolesti, potrebna je opsežna dijagnostika. U 32-44% slučajeva javlja se blaga normocitna, normokromna, neregenerativna anemija posljedično supresiji eritropoeze u koštanoj srži (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017). U 75% pasa prisutna je hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija zbog smanjenog učinka tireoidnih hormona na metabolizam masti. Dugotrajno povišena koncentracija lipidnih spojeva u krvi predisponira nastanak ateroskleroze (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Hiponatremija se javlja u slučaju jakog miksedema, a sporadično se javlja blaga hiperkalcemija. U većini slučajeva povećane su aktivnosti jetrenih enzima poput ALT-a, AP-a, aspartat aminotransferaze (AST), gama glutamiltransferaze (GGT) i laktat dehidrogenaze (LDH) posljedično miopatiji i blagom odlaganju lipida unutar jetre (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, MOONEY, 2017). Nalaz analize urina obično je ne specifičan (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

Rendgenski nalaz često je bez osobitosti, osim u slučajevima neoplazije štitnjače ili kongenitalnog hipotireoidizma kada su vidljive malformacije kostiju. Ultrazvučni pregled služi u procjeni veličine, oblika i ehogenosti tkiva te orijentacijski prilikom biopsije tkiva štitnjače. Slikovna dijagnostika radionuklidima koristi se u procjeni anatomskih promjena i funkcionalnosti štitnjače. Koriste se ioni jod-123 i tehnecij-99m koji se apliciraju parenteralno, te je 60 minuta od aplikacije vidljiva apsorpcija iona u štitnjači (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

2.4.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Za potvrdu dijagnoze hipotireoidizma određuje se koncentracija hormona štitnjače u krvi. Najčešće se određuju koncentracije TSH, T₄ i fT₄ dok koncentracija T₃ nije dijagnostički značajna. Svi serumski T₄ proizveden je u štitnjači te je dobar pokazatelj njezine funkcije. Na serumske proteine vezano je 99% hormona, a 1% se nalazi u slobodnom obliku te je biološki aktivan. Koncentracija ukupnog T₄ predstavlja zajedničku koncentraciju slobodne i vezane frakcije hormona te je u pasa <1,0 mcg/dL, a nalaz koncentracije <0,5 mcg/dL sigurno potvrđuje dijagnozu (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). U slučaju graničnih rezultata ili potrebe za dodatnom dijagnostikom, određuje se koncentracija fT₄. Serumska koncentracija fT₄ <0,8 mcg/dL ukazuje na hipotireoidizam (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Na tržištu postoje brzi, komercijalni testovi koji se orijentacijski provode u ambulanti, a nužno ih je potvrditi slanjem uzoraka u akreditirani laboratorij. Samostalno određivanje koncentracije TSH u krvi ne može sa sigurnošću potvrditi dijagnozu, no visoke koncentracije TSH zajedno s niskim vrijednostima T₄ i fT₄ imaju specifičnost od 90%. TSH stimulacijski test provodi se i.v. aplikacijom rekombinantnog humanog pripravka uz uzimanje uzoraka krvi prethodno aplikaciji te 6 sati nakon aplikacije. Dokaz ATA iz krvi ukazuje na prisutnost imunskog procesa u štitnjači, no ne ukazuje na stadij, težinu oštećenja i funkcionalnost tkiva štitnjače (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Biopsija štitnjače predstavlja zlatni standard u dijagnostici mnogih bolesti, ali se zbog invazivnosti postupka i nemogućnosti sigurne potvrde bolesti, u dijagnostici hipotireoidizma vrlo rijetko se provodi (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). U slučaju prethodno propisane terapije, potrebno ju je ukinuti na 6-8 tjedana, a potom ponoviti specifične dijagnostičke testove (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

Na rezultate i interpretaciju specifičnih dijagnostičkih testova mogu utjecati mnogi čimbenici, poput dobi, pasmine, prisutnosti spolnih hormona i pojačane fizičke aktivnosti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Konkurentna bolest koja nije vezana uz štitnjaču (eng. *nonthyroidal illness syndrome, euthyroid sick syndrome*) često može dovesti do supresije lučenja TSH, smanjene sinteze, lučenja i vezanja T₄ na serumske proteine. Ovakav učinak može izazvati bilo koja sistemska bolest, operacija ili trauma, a što je bolest teža, to je jača supresija proizvodnje i učinka hormona štitnjače. Najčešće se javlja kod: zatajenja rada srca, bubrega ili jetre, raznih upalnih procesa, neoplazija, drugih endokrinoloških bolesti i DKA. Zbog moguće interferencije s rezultatima navedenih testova, pacijenta je potrebno stabilizirati, a potom provesti dijagnostiku hipotireoidizma (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Pretilost i povećani unos kalorija povećavaju koncentraciju hormona štitnjače u krvi. Terapija

glukokortikoidima, barbituratima, sulfonamidnim antibioticima te nekim nesteroidnim protuupalnim lijekovima također može sniziti koncentracije hormona štitnjače (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

2.4.3. LIJEČENJE HIPOTIREOIDIZMA

Neovisno o uzroku hipotireoidizma, lijek izbora je levotiroksin (u obliku levotiroksinnatrija). Liječenje levotiroksinom smatra se sigurnim zbog fiziološke regulacije djelovanja hormona i pretvorbe T_4 u T_3 , ima kratko biološko poluvrijeme te je pojava predoziranja (tireotoksikoze) vrlo rijetka. Prvotna doza iznosi 0,02 mg/kg p.o. BID. Kontrola učinka uključuje uzimanje anamneze o pojavnosti i poboljšanju kliničkih znakova bolesti, opći klinički pregled te mjerenje koncentracije TSH i T_4 u krvi, a provodi se 6-8 tjedana od početka terapije. U slučaju promjene doze, kontrolno mjerenje TSH i T_4 provodi se nakon 2-4 tjedna. U pacijenata s konkurentnom kardiološkom ili endokrinološkom bolesti obično se započinje s 25-50% nižim dozama levotiroksina. Poboljšanje metaboličkog stanja u organizmu potom može dovesti do komplikacija, poput pojačanog rada srca ili pojačane osjetljivosti na inzulin te posljedične hipoglikemije. Kod takvih pacijenata potreban je oprez i strogi monitoring (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Miksedemska koma rijetko se javlja, a zahtjeva hitnu veterinarsku intervenciju i intenzivnu skrb. Provodi se stabilizacija i.v. terapijom tekućinama, oksigenacijom i ventilacijom, zagrijavanjem pacijenta te parenteralnom aplikacijom levotiroksina u visokim dozama. Po stabilizaciji terapija se može davati peroralno (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

Prognoza hipotireoidizma uvelike ovisi o uzroku bolesti. U odraslog psa koji dobro odgovara na terapiju, prognoza je vrlo dobra. U slučaju kongenitalnog hipotireoidizma i miksedemske kome prognoza je loša, a mortalitet visok (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

2.4.4. HIPOTIREOIDIZAM U MAČAKA

Spontani hipotireoidizam vrlo rijetko je opisivan u mačaka, također može biti kongenitalan ili stečen te je etiologija bolesti slična kao u pasa. Međutim, puno je češća pojava ijtrogenog hipotireoidizma posljedično terapiji hipertireoidizma (HT) koji se u mačaka javlja često. Može nastati zbog obostrane tireoidektomije, terapije radioaktivnim jodom ili terapije metimazolom (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). Nakon obostrane tireoidektomije simptomi se mogu javiti unutar nekoliko sati od zahvata. Klinički se manifestira sličnim simptomima kao u pasa (letargija, dermatološke promjene, miksedem glave). U dijagnostici bolesti se također provodi mjerenje koncentracije TSH, T_4 i fT_4 u krvi, dok dokazivanje ATA u mačaka još uvijek

nije moguće (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b). U mačaka liječenih radioaktivnim jodom, terapija se može prekinuti te će se koncentracije hormona štitnjače spustiti na fiziološku razinu unutar 2-3 mjeseca. Terapija levotiroksinom uvodi se ako su klinički znakovi bolesti očiti te ne nestaju spontano unutar nekoliko mjeseci. Kontrola koncentracije hormona u krvi nakon započete terapije provodi se nakon 6-8 tjedana. Prognoza je dobra u mačaka s koncentracijama hormona unutar referentnih vrijednosti, dok je kod kongenitalnog oblika bolesti loša i ovisi o stupnju promjena na mišićno-koštanom sustavu (SCOTT-MONCRIEFF, 2015b).

2.5. HIPERTIREOIDIZAM (HT, tireotoksikoza, „guša“)

HT jedna je od najčešćih endokrinoloških bolesti u mačaka s dokazanom prevalencijom od 6% u mačaka starijih od 9 godina zbog čega su pretrage hormona štitnjače postale dio panela pretraga sistematskih pregleda za starije mačke (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017). U mačaka, uzrok HT-a gotovo je uvijek primarni proces na štitnjači, najčešće multinodularna hiperplazija, ali moguć je i razvoj adenoma stanica folikula te, iznimno, funkcionalnog adenokarcinoma (u 1-3% slučajeva). Poremećaji duž osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača iznimno su rijetki (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Hiperplazija tkiva štitnjače dokazano nastaje mutacijom receptora koji vežu TSH i promjene u aktivaciji cikličkog adeninmonofosfata (cAMP), što dovodi do autonomne, prekomjerne produkcije hormona štitnjače. Okolišni čimbenici koji mogu utjecati na razvoj HT-a su: hranidba konzerviranom hranom i morskom ribom, deficit joda u hrani, plinske peći te unos tzv. goitrogena, kemijskih spojeva koji dokazano interferiraju s produkcijom hormona štitnjače zbog slične molekulske građe (bisfenol A ili polibromirani difenil eter) (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Hiperplazija je u 50% pacijenata bilateralna i asimetrična, a veličina folikula varira od 1mm-3cm u promjeru (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017).

2.5.1. POJAVNOST HIPERTIREOIDIZMA

Hipertireoidizam je bolest mačaka srednje i starije životne dobi, u prosjeku se javlja oko 13. godine, no može se javiti i ranije (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017). Pojavnost bolesti varira ovisno o geografskom području. Pasminska predispozicija nije u potpunosti utvrđena, no prepoznat je manji rizik od nastanka bolesti u sijamskih i himalajskih mačaka. Spolna predispozicija također nije dokazana (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017).

2.5.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA HIPERTIREOIDIZMA

Hipertireoidizam je kronično progresivna bolest te klinička slika varira od blage do iznimno teške. Simptomi mogu biti vrlo suptilni i razvijati se kroz nekoliko mjeseci do godina. Također, ovise o konkurentnim bolestima koje se mogu razviti u starijih mačaka, poput CKD-a, primarne bolesti srca i DM-a. Redovitim sistematskim pregledima starijih mačaka, promijene se uočavaju već u početnim stadijima pa je zabilježena klinička slika u većini slučajeva blaža (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).

U 80-90% pacijenata zabilježen je postupni gubitak tjelesne mase (Slika 8.) uz izraženu polifagiju (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Navedeni simptomi nastaju zbog ubrzanog metabolizma, pojačanog katabolizma masti i proteina, malapsorpcije hranjivih tvari i vitamina te pojačane tjelesne aktivnosti. U 50% mačaka javljaju se promjene u ponašanju: intenzivnija tjelesna aktivnost, nervoza, agresija pri manipulaciji ili hranjenju, smanjeno čišćenje (lizanje) i uređivanje dlake, skraćeni period spavanja te spavanje na hladnim površinama umjesto na sunčanim i toplim mjestima. Oboljele mačke su osjetljivije na toplinu i stres te ih teže podnose (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017). U 30-40% mačaka javlja se PU/PD čija patogeneza još uvijek nije razjašnjena, a veže se uz psihogenu polidipsiju, pojačanu glomerularnu filtraciju, utjecaj hormona štitnjače na RAAS, konkurentni CKD ili druge endokrinološke bolesti. U manjem broju slučajeva, mogu se javiti gastrointestinalni simptomi poput proljeva, povraćanja, povećanog volumena stolice i učestalog defeciranja te steatoreje (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Ponekad se simptomi mogu razviti vrlo brzo i naglo što nazivamo tireotoksičnom krizom („*thyroid storm*“). Rijetko je moguć razvoj „atipičnog HT-a“ koji uključuje letargiju, opću slabost, inapetenciju i anoreksiju (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017).



Slika 8. Klinička slika HT-a (izvor: Sveučilišna veterinarska bolnica, Klinika za unutarnje bolesti)

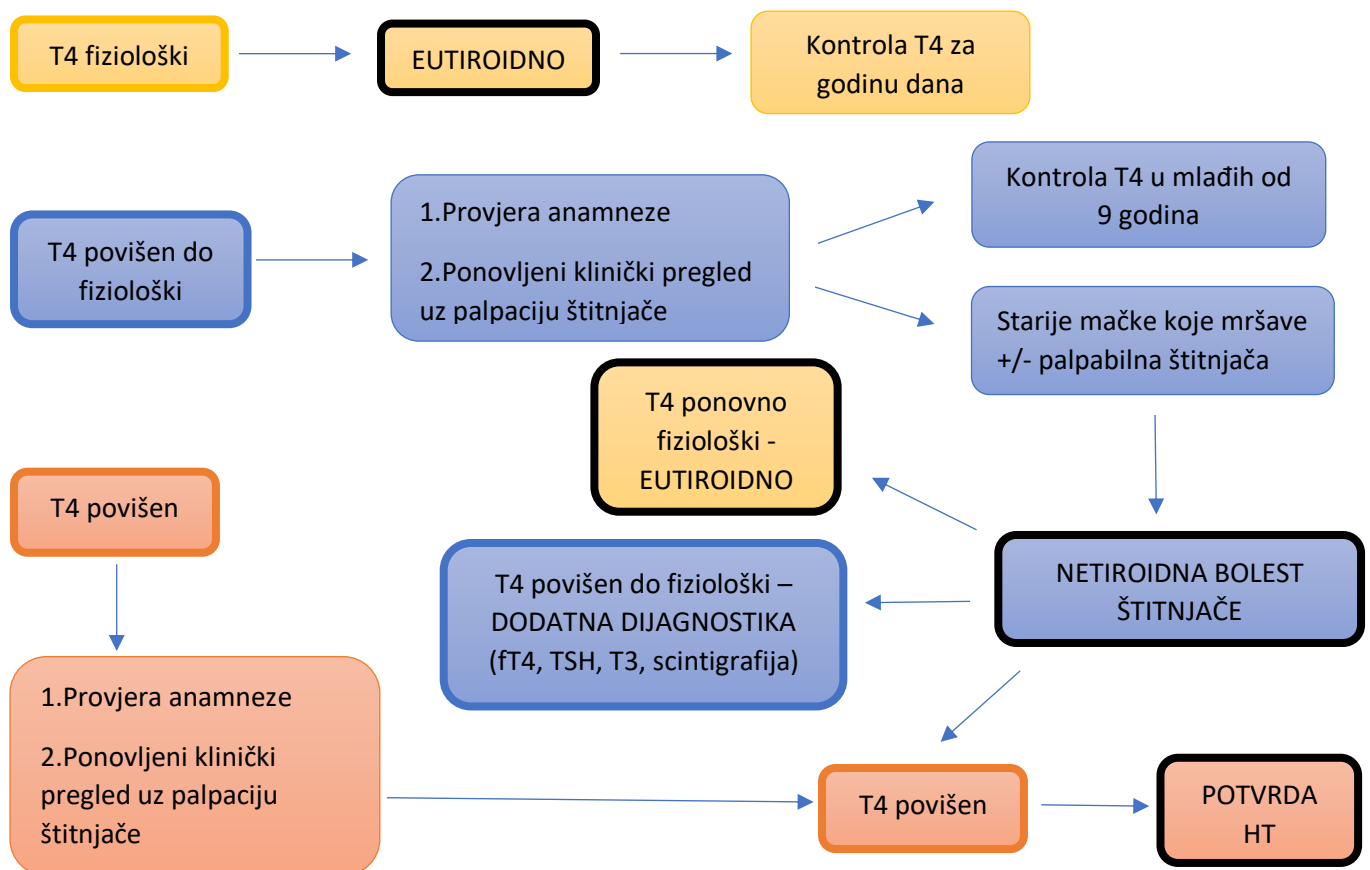
Prilikom kliničkog pregleda, štitnjača je u 90% pacijenata palpacijski povećana što nije patognomoničan nalaz te je potrebna daljnja dijagnostika. Zbog utjecaja hormona štitnjače na kardiovaskularni sustav, u velikom broju slučajeva javljaju se sistemska hipertenzija, tahikardija, srčani šum, galopni ritam te različite aritmije. U 75-80% mačaka zabilježene su blago do umjereno povišene aktivnosti jetrenih enzima, najviše ALT-a i AP-a (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Često se javlja blaga eritrocitoza, hemokoncentracija i „stresni leukogram“. Pojačani odgovor na stres izazvan kliničkim pregledom, ubrzani metabolizam ili konkurentni DM mogu dovesti do hiperglikemije. Budući da je u mačaka s HT-om pojačana glomerularna filtracija, azotemija nije čest nalaz pri prvom pregledu, no pri kontrolnim pregledima (kada se simptomi HT-a stave pod kontrolu) mogu se uočiti znakovi CKD-a (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Analiza urina često ukazuje na sniženu SG i proteinuriju, a ponekad ketonuriju i bakterijske infekcije (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Posljedično kronično pojačanom radu srca, sekundarna hipertrofična kardiomiopatija (HCM) čest je nalaz u pacijenata s HT-om. Poremećaji u srčanom ritmu su često prisutni što se u EKG nalazu očituje povišenim R zubcem, tahiaritmijom, supraventrikulskim ili ventrikulskim ekstrasistolama i atrioventrikulskim blokom 1. stupnja (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).

Rendgenske promjene uključuju znakove povećanja srca te prisutnost eventualne neoplazije. Promjene na srcu ili cervikalna masa su vidljive i ultrazvučnim pregledom (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). Scintigrafija predstavlja specifičnu slikovnu dijagnostiku kod pacijenata s HT-om, a uključuje i.v. aplikaciju radionuklida uz očitavanje njihove apsorpcije u

folikulima štitnjače. Scintigrafijom je moguće utvrditi funkcionalnost štitnjače, proširenost procesa, prisutnost ektopičnog tkiva ili metastaza. U dijagnostici HT-a za vizualizaciju štitnjače koristan je i CT, no scintigrafija ima više prednosti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).

2.5.2.1. SPECIFIČNI DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Kao i u slučaju hipotireoidizma, pri sumnji na HT provodi se mjerenje koncentracije hormona štitnjače. Ukupni T₄ i fT₄ imaju dijagnostički značaj dok se koncentracija T₃ ne određuje. Mjerenje ukupnog T₄ od izrazite je važnosti, a ima osjetljivost od 91% te specifičnost 100%. Jedno mjerenje i rezultat povišenog T₄ može biti dovoljan za postavljanje dijagnoze HT-a (Slika 9.). Mjerenje fT₄ ima osjetljivost 98% te specifičnost 93% (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017). Na koncentraciju ukupnog T₄ mogu utjecati konkurentne bolesti, hipoproteinemija i aplikacija nekih lijekova. Mjerenje TSH u dijagnostici HT-a ima lošu specifičnost te se ne provodi rutinski (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c). TRH stimulacijski test u mačaka ima mnogo teških nuspojava dok je TSH stimulacijski test je pouzdan samo za isključivanje, ali ne i za potvrdu bolesti (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).



Slika 9. Algoritam dijagnostike HT-a (Dechra Academy, webinar 5.10.2021.: Hipertireoza u mačaka, prof. dr. sc. Vesna Matijatko)

fT4, slobodni tiroksin; HT, hipertireoidizam; T3, trijodtironin; T4, tiroksin; TSH, tireotropin

2.5.3.LIJEČENJE HIPERTIREOIDIZMA

Postoje četiri pristupa u liječenju HT-a: kirurško uklanjanje promijenjenog dijela štitnjače, lijekovi koji inhibiraju sintezu tireoidnih hormona, terapija radioaktivnim jodom i nutritivna terapija (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).

- Kirurški pristup (tireoidektomija) u potpunosti uklanja promijenjeno tkivo, brzo uspostavlja ravnotežu hormona te se smatra najuspješnijim. Postoperativne komplikacije uključuju: prisutnost ektopičnog tkiva i recidiv bolesti, sekundarni hipotireoidizam i hipoparatiroidizam, oštećenje laringealnog živca i Hornerov sindrom (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).
- Medikamentozni pristup zasniva se na terapiji metimazolom ili karbimazolom koji se koncentriraju u štitnjači i inhibiraju pretjeranu sintezu i sekreciju tireoidnih hormona, a mogu se koristiti preoperativno ili u doživotnoj terapiji HT-a. Početna doza metimazola je 1,25-2,5 mg po mački BID ili SID te se može aplicirati p.o. ili transdermalno u obliku gela. Kontrole i promijene doze provode se svaka 2-3 tjedna, a željena koncentracija tireoidnih hormona pri donjoj je granici referentnih vrijednosti. Nuspojave se javljaju u 10-25% slučajeva, obično u prvim tjednima terapije, a uključuju: anoreksiju, letargiju, povraćanje, proljev, trombocitopeniju i leukopeniju (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017).
- Protokol terapije radioaktivnim jodom sastoji se od jednokratne i.v. ili s.c. aplikacije izotopa joda 131 koji, emitirajući gama zrake, dovodi do precizne stanične nekroze promijenjenog tkiva štitnjače uz očuvanje doštitne žlijezde. Učinak terapije je brz, a uspješnost iznosi 95%. Mačke koje su tretirane radioaktivnim jodom predstavljaju izvor radijacije za okolinu te je vlasnike potrebno educirati o posebnim mjerama opreza nakon terapije (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c).
- Smanjena količina joda u hrani dokazano snižava koncentracije tireoidnih hormona u krvi te u nekih pacijenata nije potrebna dodatna terapija. Na tržištu su dostupne medicinske hrane različitih proizvođača, ali količina joda u hrani za mačke s HT-om još uvijek nije u potpunosti definirana. Naime, preporučena količina je manja od 0,2 mg/kg. Klinički znakovi i koncentracija tireoidnih hormona očekivano se smanjuju

unutar 4 tjedna nakon promijene hrane, a terapija je uspješna u 90% slučajeva (SCOTT-MONCRIEFF, 2015c, GRAVES, 2017).

Prognoza bolesti vrlo je dobra, pogotovo u pacijenata koji nemaju teških konkurentnih bolesti i dobro odgovaraju na terapiju. Očekivano vrijeme preživljavanja iznosi nekoliko godina (GRAVES, 2017). Razvoj HCM-a reverzibilan je te normalizacijom tireoidnih hormona dolazi do obnavljanja srčane funkcije. Kod velikog broja pacijenata, nakon što se povuku znakovi HT-a, manifestiraju se simptomi istovremenog CKD-a. Ijatrogeni hipotireoidizam, koji je moguća komplikacija terapije HT-a, može pogoršati simptome i stupanj promjena na bubrezima. Vrijeme preživljavanja u pacijenata s konkurentnim CKD-om iznosi nekoliko mjeseci (GRAVES, 2017).

2.5.4. HIPERTIREOIDIZAM U PASA

Hipertireoidizam nije često stanje u pasa. Gotovo uvijek je uzrokovan funkcionalnim tumorima štitnjače koji su u 70% slučajeva maligni. Tumori mogu biti različitih veličina, unilateralni ili bilateralni, često se palpiraju tijekom općeg kliničkog pregleda no njihova veličina ne korelira sa zloćudnosti (WARD, 2017). U rijetkim slučajevima bolest može biti uzrokovana ijatrogeno terapijom previsokim dozama levotiroksina (WARD, 2017). Tumori se javljaju u starijoj životnoj dobi, u prosjeku između 10. i 15. godine. Spolna predispozicija nije uočena, a češće se javljaju u zlatnih retrievera, sibirskih haskija, biglova i boksera (WARD, 2017). Najčešći simptom bolesti nastanak je mase u ventralnom dijelu vrata. Zbog rasta mase javljaju se dispneja (koja može biti uzrokovana metastaziranjem tumora u pluća), otežano gutanje, disfonija, kašalj, edem glave i prednjih nogu te povećanje i/ili bolnost regionalnih limfnih čvorova. Međutim, samo 10% pasa razvija karakterističnu kliničku sliku HT-a (WARD, 2017). Paraneoplastična hiperkalcemija česti je nalaz, a koncentracije ukupnog T₄ i fT₄ su povišene dok je koncentracija TSH obično snižena. Mase su često vidljive rendgenski i ultrazvučno, ali snimanje CT-om ima 100% specifičnost u dijagnostici tumora štitnjače. U slikovnoj dijagnostici također se može koristiti i scintigrafija. Patohistološka pretraga uz imunohistokemiju predstavlja zlatni standard u dijagnostici (WARD, 2017). Kirurški se uklanjaju tumori koji su solitarni, inkapsulirani i pomični, dok uklanjanje invazivnih tumora nosi opasnost od oštećenja mnogobrojnih živaca, krvnih žila i tkiva koje ga okružuju. Zračenje smanjuje tumor te se koristi preoperativno ili kao palijativna terapija. Terapija radioaktivnim jodom također je metoda izbora u pacijenata s invazivnim tumorima i metastazama. Uspješnost

terapije vrlo je dobra u pacijenata bez metastaza, dok u težim slučajevima mortalitet iznosi 50% (WARD, 2017).

2.6. RIJETKE ENDOKRINOPATIJE

2.6.1. FEOKROMOCITOM

Feokromocitom je funkcionalni tumor kromafinih ili feokromocitnih stanica srži nadbubrežne žlijezde, koje su dio simpatičkog sustava te su odgovorne za produkciju katekolamina (adrenalina ili epinefrina, noradrenalina ili norepinefrina i dopamina). Javlja se u 0,01-0,1% slučajeva u pasa, dok je u mačaka izrazito rijetka pojava. U 50% slučajeva dolazi do razvoja metastaza u brojnim tkivima uz lokalnu invazivnost tumora (REUSCH, 2015b). Javlja se u starije populacije pasa, u prosjeku s 11-12 godina, a spolna i pasminska predispozicija kao ni utjecaj kastracije do sada nisu dokazani (REUSCH, 2015b). Tumor i njegove metastaze funkcionalni su i najčešće spontano luče sve navedene katekolamine. Klinička manifestacija odgovara povišenoj koncentraciji katekolamina u krvi i veličini tumora, a uključuje: anoreksiju i gubitak tjelesne mase, hipertenziju, tahikardiju i aritmije, tahipneju, dispneju i dahtanje, krvarenje na sluznicama, slabost i tremore mišića, dezorijentaciju, PU/PD, povraćanje i proljev. Simptomi se mogu javljati u nekoliko epizoda u danu ili tjednu, a njihov stupanj varira od blagog do izrazitog. Rutinske laboratorijske pretrage krvi i urina nisu specifične, ali je moguće određivanje koncentracije katekolamina. Slikovna dijagnostika ultrazvučnim snimanjem, CT-om ili MRI-om omogućava vizualizaciju tumora bitnu za planiranje kirurškog zahvata i procjenu prognoze (REUSCH, 2015b). Adrenalektomija je terapijski pristup izbora. Feokromocitom je u 90% slučajeva unilateralan te postoperativno nije potrebna nadoknada glukokortikoidima i mineralokortikoidima. U slučaju velikih tumora, metastaza ili tromba u okolnim krvnim žilama zahvat je kontraindiciran. U medikamentoznoj terapiji koristi se fenoksibenzamin, neselektivni blokator alfa adrenoreceptora, koji inhibira vezanje katekolamina na receptore u ciljnim tkivima. Koristi se preoperativno ili kao doživotna terapija. Prognoza ovisi o veličini i invazivnosti tumora, prisutnosti metastaza i terapijskom pristupu te je bolja nakon uspješne adrenalektomije (REUSCH, 2015b).

2.6.2. DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus (DI) endokrinološki je poremećaj u lučenju ili djelovanju vazopresina, hormona neurohipofize, koji se luči kao odgovor na promjene u homeostazi vode. Vazopresin izravno djeluje na bubrege, potičući otvaranje kanala za vodu i pojačanu reapsorpciju vode i elektrolita u distalnim tubulima, te regulira krvni tlak izazivanjem

vazokonstrikcije i stimulacijom lučenja aldosterona (NELSON, 2015c). Prema etiologiji DI se dijeli na centralni i nefrogeni. Centralni DI predstavlja poliurični poremećaj uzrokovan potpunim ili relativnim deficitom vazopresina. Najčešće je uzrokovan traumom glave, hipofizektomijom ili razvojem neoplazije i/ili metastaza u području hipotalamusa i hipofize. Nefrogeni oblik DI-a može nastati primarno, što je u pasa i mačaka vrlo rijetka pojava, ili sekundarno uslijed mnogobrojnih stanja poput: endotoksemije, poremećaja elektrolita (hipokalemija, hiperkalcemija), endokrinoloških bolesti (HAC, HT, hipoadrenokorticism, akromegalija), bolesti jetre i terapije određenim lijekovima. Također, DI može biti uzrokovan psihogenom polidipsijom koja se javlja kod hiperaktivnih pasa ili zbog promjene okoline i posljedičnog stresa. Pasminka, dobna i spolna predispozicija do sada nisu dokazane (NELSON, 2015c). Karakteristični simptom DI-a je kronični PU/PD, a još se mogu razviti i simptomi primarne bolesti. U laboratorijskim nalazima analize urina čest je nalaz hipostenurije ili izostenurije uz moguće promjene parametara u krvi vezane uz primarnu, stečenu bolest (NELSON, 2015c). Dijagnostički testovi se provode nakon isključivanja svih mogućih uzroka stečenog nefrogenog DI-a, a uključuju modificirani test uskraćivanja vode, određivanje osmolalnosti krvi i klinički odgovor na terapiju dezmopresinom. U terapiji centralnog DI-a koriste se sintetski analozi vazopresina, najčešće dezmopresin ili lipresin primjenom na usta BID, uz stalan pristup svježoj vodi. Prognoza ovisi o uzroku bolesti te je bolja u slučaju traume ili idiopatskog DI-a dok lošiju prognozu imaju pacijenti s progresivno rastućom neoplazijom (NELSON, 2015c).

2.6.3. BOLESTI DOŠTITNE ŽLIJEZDE

2.6.3.1. HIPERPARATIREOIDIZAM

Hiperparatireoidizam stanje je autonomnog izlučivanja paratireoidnog hormona (PTH) ili proteina sličnog paratireodinom hormonu (PTHrP) što dovodi do porasta koncentracije kalcija u krvi. Češće se javlja u pasa nego u mačaka, obično u starijih pacijenata zbog uske povezanosti s nastankom funkcionalnih neoplazija. Neoplazije koje najčešće autonomno proizvode i luče PTH ili PTHrP su: adenomi, karcinomi ili hiperplazija stanica doštitne žlijezde, limfomi, adenokarcinomi apokrinih stanica analnih žlijezdi, melanomi, karcinomi raznih tkiva, maligni tumori epitelnog podrijetla te njihove metastaze. Metastaze također mogu nastati u kostima te uzrokovati hiperkalcemiju posljedično destrukciji koštanog tkiva. Dugotrajno povišena koncentracija PTH-a utječe na resorpciju kalcija i fosfora u bubrezima, razgradnju kostiju te predisponira nastanak urolita i urinarnih infekcija. U većini slučajeva

hiperkalcemija je slučajan nalaz te vlasnici ne primjećuju simptome bolesti kod svojih ljubimaca. Simptomi su karakteristično blagi, slabo izraženi i sporo progresivni, a uključuju: PU/PD, gubitak mišićne mase i atrofiju mišića, letargiju i smanjenu tjelesnu aktivnost, inapetenciju, simptome od strane urolita ili urinarne infekcije. U težim slučajevima prezentiraju se znakovi zatajenja bubrega zbog nefrokalcinoze. No, u do 75% slučajeva, opći klinički pregled je nespecifičan te ne ukazuje na postojanje bolesti, što razlikuje hiperparatireoidizam od drugih mogućih uzroka hiperkalcemije (CKD, limfom, hipoadrenokorticism, adenokarcinom analne žlijezde). Povišena koncentracija ukupnog i ioniziranog kalcija česta je promjena u nalazima krvi, no potrebna je interpretacija s koncentracijom fosfora, koja je obično snižena, te koncentracijama albumina, ureje i kreatinina. Kirurško uklanjanje promijenjene doštitne žlijezde najčešća je i najuspješnija metoda liječenja s postotkom uspješnosti do 95%, iako bolest može recidivirati zbog konkurentne endokrinopatije ili nepotpuno uklonjenog tkiva. U literaturi su opisane perkutane ablacije etanolom ili toplinom uz navođenje ultrazvučnom sondom. Hipokalcemija je rijetka nuspojava, a korigira se davanjem vitamina D u propisanim dozama uz monitoring koncentracije ukupnog i ioniziranog kalcija u krvi (FELDMAN, 2015b).

2.6.3.2. HIPOPARATIREOIDIZAM

Hipoparatireoidizam iznimno je rijedak endokrinološki poremećaj uzrokovan izostankom sinteze i lučenja PTH. Smanjeno izlučivanje hormona uzorkuje hipokalcemiju te prateće kliničke znakove: fokalne ili generalizirane tremore i fascikulacije muskulature (tetanija), generalizirane epileptiformne napadaje, hipertermiju, bradikardiju, intenzivno lizanje i grickanje šapa, promijene u ponašanju, ukočenost i bolnost ekstremiteta. Klinički znakovi se obično pogoršavaju tijekom tjelesne aktivnosti ili uzbuđenja. Hipoparatireoidizam može se javiti u pasa različite dobi, najčešće u patuljastih pudli, njemačkih ovčara, labrador retrievera i patuljastih gubičara. Najčešći nalaz krvnih pretraga uključuje snižene koncentracije ukupnog i ioniziranog kalcija, hiperfosfatemiju uz fiziološke vrijednosti ostalih bubrežnih parametara, proteina i albumina. Pacijenti u hipokalcemiji stabiliziraju se i.v. nadoknadom kalcija, najčešće 10% kalcijevim borogluconatom. Dugoročna terapija uključuje doživotnu nadoknadu vitaminom D i kalcijem. Prognoza je vrlo dobra, no potrebne su učestale kontrole pacijenta (FELDMAN, 2015c).

2.6.4. INZULINOM

Inzulinom je funkcionalni tumor beta stanica gušterače koji autonomno izlučuje inzulin neovisno o koncentraciji glukoze u krvi. Javlja se rijetko u pasa i mačaka, uglavnom u

pacijenata starijih od 9 godina, te u srednje velikih i velikih pasmina dok spolna predispozicija nije dokazana. Tumor je najčešće malign i solitaran (SCHOEMAN, 2017). Kliničkom slikom dominiraju neurološki simptomi, zbog učinka hipoglikemije na CNS (neuroglikopenija) i simptomi od strane pojačanog lučenja katekolamina. Javljaju se: promijenjen stupanj svijesti, polifagija (izrazita glad), porast tjelesne mase, ataksija, dezorijentacija, napadaji, tremori i kolaps, uslijed čega može doći i do smrti. Intenzitet simptoma izravno je povezan s koncentracijom glukoze u krvi (SCHOEMAN, 2017). Dijagnozu, uz neurološke simptome i kolaps, potvrđuje hipoglikemija i hiperinzulinemija u istom uzorku krvi te vizualizacija tumora slikovnom dijagnostikom (koja ponekad nije moguća jer se često radi o izrazito malim tumorima). Obzirom da su diferencijalne dijagnoze za hipoglikemiju brojne (urođene i stečene jetrene bolesti, tumorske bolesti, previsoke doze inzulina) potrebna je opsežna dijagnostička obrada pacijenta (SCHOEMAN, 2017). Terapija inzulinoma uključuje stabilizaciju kolabiranog pacijenta sporim bolusima otopinom glukoze u niskim koncentracijama, a potom kontinuiranom i.v. aplikacijom uz antikonvulzivnu terapiju po potrebi. Kirurška resekcija promijenjenog tkiva gušterače daje najbolje dugoročne rezultate, no komplikacije uključuju pankreatitis, DKA, krvarenje i sepsu. Za održavanje glikemije koriste se glukokortikoidi uz hranjenje pacijenta svakih nekoliko sati hranom koja ne sadrži jednostavne ugljikohidrate. Streptozocin selektivno uništava promijenjene beta stanice te ima vrlo dobar citotoksični učinak, može se koristiti preoperativno ili u pacijenata koji ne idu na operaciju, ali se često javljaju nuspojave poput mučnine, povraćanja, trombocitopenije, neutropenije i DM-Aplicira se kontinuiranom i.v. infuzijom svaka 3 tjedna, u dozi 500 mg/m². Aplikaciju je potrebno ponoviti kroz 5 tretmana. Digoksid je lijek koji potiče glikogenolizu i glukoneogenezu te podiže koncentraciju glukoze u krvi, a koristi se u dozi 10-40 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije ili tri doze. Prognoza uvelike ovisi o terapijskom pristupu i odgovoru pacijenta na terapiju (SCHOEMAN, 2017).

2.7. POJAVNOST VIŠESTRUKIH ENDOKRINOPATIJA U PASA I MAČAKA

Do sada su VE uglavnom bile opisivane samo kao prikazi slučajeva i navodi u knjigama što ukazuje na njihovu rijetku pojavu u veterinarskoj medicini. U istraživanjima, obrada pacijenata bila je opsežna kako bi se što preciznije prikazali detalji razvoja i pojavnosti VE u pasa i mačaka. Dokazano je da prisutnost više od jedne endokrinopatije može interferirati s rezultatima endokrinoloških testova (BLOIS i sur., 2011).

U dva velika retrospektivna istraživanja (BLOIS i sur., 2010, BLOIS i sur., 2011) proučena je pojavnost istovremenih endokrinopatija u pasa i mačaka. Dvije ili više istovremenih endokrinopatija u pasa potvrđeno je u 2,3% pasa s endokrinološkim bolestima (BLOIS i sur., 2011). Prosječna dob je pri prezentaciji i dijagnozi prve endokrinopatije bila 8,5 godina, a druga endokrinopatija se javila u idućih 14,5 mjeseci. Kod pasa sa tri konkurentne endokrinopatije, treća je dijagnosticirana tijekom 19,8 mjeseci od postavljanja dijagnoze druge (BLOIS i sur., 2011). Kastrirani mužjaci bili su zastupljeni u većem broju od ženki ili nekastriranih mužjaka, a najčešća čistokrvna pasmina bila je patuljasti gubičar. U velikom su broju bili zastupljeni križanci, najviše križanci pudli. Ostale pasmine bile su manje zastupljene (BLOIS i sur., 2011). Osamdeset posto pasa imalo je dvije, a 20% pasa tri istovremene endokrinopatije. Najčešće kombinacije bile su:

1. DM i HAC, s DM-om kao prvom endokrinopatijom
2. hipoadrenokorticism i hipotireoidizam, s hipotireoidizmom kao prvom endokrinopatijom
3. hipotireoidizam i DM ili HAC, s hipotireoidizmom kao prvom endokrinopatijom

U pasa koji su razvili 3 bolesti, najveći je broj slučajeva imao kombinaciju DM-a, hipotireoidizma i HAC-a. Po jedan pas je imao kombinaciju DM-a, hipotireoidizma i hipoadrenokorticism odnosno DI-a (BLOIS i sur., 2011). U prikazima slučajeva, dokazana je moguća autoimuna etiologija u nastanku VE (CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021) što u prethodnom istraživanju nije u potpunosti dokazano (BLOIS i sur., 2011). Stvaranje protutijela na endokrinološki aktivna tkiva dovodi do njihove insuficijencije i manifestacije kliničke slike, što odgovara Schmidtovom sindromu (imunosno posredovani, atipični hipoadrenokorticism uz DM i/ili hipotireoidizam) iz humane medicine. Konkurentne se endokrinopatije, najčešće primarni hipoadrenokorticism i hipotireoidizam javljaju u različitim vremenskim intervalima. Pretpostavlja se da je etiologija multikauzalna, pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika. Obolijevaju psi različitih pasmina, no svi su pacijenti bile kastrirane ženke srednje dobi (CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021, FURUKAWA i sur., 2021). Klinička slika i laboratorijski nalazi, bili su vrlo slični, a uključivali su: intermitentnu, sporo progresivnu pojavu opće slabosti, atrofiju mišića, depresiju, smanjeni apetit, gubitak tjelesne mase, povraćanje i proljev, dehidraciju, neregenerativnu anemiju, blagu azotemiju, porast aktivnosti jetrenih enzima, normalne do blago promijenjene koncentracije elektrolita, niske koncentracije kortizola pri ACTH stimulaciji te nisku koncentraciju T₄ uz povišenu koncentraciju TSH. Nakon inicijalne

stabilizacije, postignut je dobar odgovor na specifičnu terapiju (CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021). U nekim slučajevima uvedena je imunosupresivna terapija te potporna, simptomatska terapija (CARTWRIGHT i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021). U jednom se slučaju navodi razvoj primarnog, tipičnog hipoadrenokorticisma s DM-om u kuje srednje dobi s tipičnom kliničkom slikom i nalazima laboratorijske dijagnostike (FURUKAWA i sur., 2021).

U mačaka, prisutnost više od jedne endokrinopatije otkrivena je u 4,1% endokrinoloških pacijenata (BLOIS i sur., 2010). Najzastupljenije su bile domaće kratkodlake mačke, u manjem broju dugodlake domaće, Maine Coon, perzijska i turska angora, a kastrirani mužjaci bili su zastupljeniji od ženki (BLOIS i sur., 2010). Prva endokrinopatija dijagnosticirana je, u prosjeku s 10,9 godina, a druga nakon prosječno 18 mjeseci. Najčešće dijagnoze bile su DM i HT gdje je HT bio prva otkrivena endokrinopatija u većem broju slučajeva. U manjem broju dijagnosticiran je DM i HAC odnosno DI. U mačaka je također utvrđeno da prisutnost više od jedne endokrinopatije utječe na točnost rezultata endokrinoloških testova (BLOIS i sur., 2010). U pacijenata s teško kontroliranim DM-om, utvrđena je pojavnost akromegalije ili hipersomatotropizma u 26,1% slučajeva (NIESSEN i sur., 2015). Mačke su pokazivale karakteristične znakove DM-a, no polifagija je bila ekstremna kod pojedinih mačaka, kao i povećanje tjelesne mase, respiratorni stridor, organomegalija i akromegalija. Također, doza inzulina koja je prethodno bila propisana toj skupini pacijenata bila je znatno viša od skupine u koje nije dokazan hipersomatotropizam. *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) je korišten kao dijagnostički test izbora u tih mačaka te je granična vrijednost bila koncentracija >1000 ng/mL u krvi. U 89% mačaka, koje su imale povišene koncentracije IGF-1, zabilježene su infiltrativne promjene na hipofizi (adenom, adenokarcinom i hiperplazija) CT-om, MRI snimkama ili razudbom uginulih pacijenata. U ljudi, zlatni standard dijagnostike predstavlja test supresije hormona rasta (GH) i.v. aplikacijom glukoze, no test se nije pokazao uspješnim u mačaka (NIESSEN i sur., 2015). Smatra se da kontrola hipersomatotropizma ima velik utjecaj na kontrolu glikemije kod takvih pacijenata (NIESSEN i sur., 2015). Također, u mačaka je otkrivena mogućnost razvoja višestruke endokrine neoplazije (eng. *multiple endocrine neoplasia*, MEN) tipa 1. MEN predstavlja skupinu bolesti koja nastaje razvojem više istovremenih neoplazija ili hiperplazija različitih endokrinološki aktivnih tkiva. MEN-1 uzrokovan je mutacijom gena za supresiju razvoja tumora, a podrazumijeva razvoj tumora doštitne žlijezde, hipofize i gušterače (REUSCH, 2015b). Sindrom je prethodno opisan u ljudi te u nekoliko prikaza slučajeva u veterinarskoj medicini, u pasa, konja i pitomih vretica. Mačke

su prezentirale kliničku sliku DM-a, a potom HAC-a. Razudbom i histološkom pretragom pronađene su neoplastične promjene na različitim endokrinološkim organima: gušterači, adenohipofizi i jetri uz hiperplaziju obje nadbubrežne žlijezde, C stanica štitnjače i hepaticku lipidozu. U ljudi je nastanak neoplazija uvjetovan genom koji kodira sintezu i djelovanje menina. Menin je protein jezgre koji je odgovoran za regulaciju procesa transkripcije, promjene genoma te dijeljenje i proliferaciju stanica (REUSCH, 2015b). U mačaka, još nije dokazana poveznica nastanka multiplih neoplazija s djelovanjem menina (ROCCABIANCA i sur., 2006).

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebu izrade ovog diplomskog rada pregledani su arhivski podatci „Vef. Protokola“ pasa i mačaka s endokrinopatijama liječenih u Klinici za unutarnje bolesti Sveučilišne veterinarske bolnice Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2022. Istraživanje je dobilo suglasnost od strane Povjerenstva za etiku u veterinarstvu na 6. redovitoj sjednici u akademskoj godini 2021./2022. održanoj 1. ožujka 2022. te je odluka potom potvrđena od strane Fakultetskog vijeća Veterinarskog fakulteta. Kriterij za uključivanje u istraživanu populaciju bili su slijedeći: 1) da je na osnovi kliničkog pregleda, primarne dijagnostičke obrade te endokrinološkog testiranja potvrđena jedna ili više endokrinopatija u trenutku prijema u Kliniku za unutarnje bolesti, 2) da je od strane vlasnika svakog pacijenta bio potpisan obrazac „Pristanak na dijagnostiku i liječenje“ iz „Vef. Protokola“ te 3) da su u medicinskoj dokumentaciji navedeni kompletni podaci potrebni za provođenje istraživanja. Zbog nedostatne medicinske dokumentacije iz istraživanja su isključena 2 psa s dijagnozom DI-a, 3 psa s dijagnozom HAC-a, 3 psa s dijagnozom feokromocitoma, 5 pasa s dijagnozom hipotireoidizma te 3 mačke i 1 pas s dijagnozom DM-a. Pregledom arhive Vef. Protokola Klinike za unutarnje bolesti u istraživanom razdoblju ulazne kriterije zadovoljilo je ukupno 446 pacijenata, odnosno 357 pasa i 89 mačaka. U ispitivanoj populaciji zabilježeni su dob, spol, vrsta, pasmina, klinička prezentacija bolesti (simptomi prijavljeni od strane vlasnika te simptomi zabilježeni tijekom kliničkog pregleda i dijagnostičke obrade), učestalost komplikacija, nalazi laboratorijskih pretraga (KKS, biokemijske pretrage, analiza urina, specifični dijagnostički testovi, slikovna dijagnostika), broj dijagnosticiranih endokrinopatija u pojedinog pacijenta, vremenski period do razvoja druge endokrinopatije (kod pacijenata koji nisu istovremeno razvili obje endokrinopatije) propisana terapija i trajanje liječenja te ishod.

Dijagnoza pojedine endokrinopatije postavljena je na temelju anamneze, kliničkih simptoma konzistentnih s pojedinom dijagnozom, primarne dijagnostičke obrade, a potvrđena je specifičnim endokrinološkim testiranjem (prema referentnom rasponu pojedinog akreditiranog laboratorija) kako slijedi: za DM: hiperglikemija i glukozurija te u pojedinim slučajevima povišena serumska koncentracija fruktozamina; za HAC: biokemijske promjene u krvi konzistentne s HAC-om, pozitivan nalaz ACTH stimulacijskog testa i/ili LDDST-a te u većini slučajeva tipične promjene pri slikovnoj dijagnostici (ultrazvučne promjene na nadbubrežnim žlijezdama); za hipoadrenokortizam: biokemijske promjene u krvi konzistentne s dijagnozom Addisonove bolesti (sniženi omjer koncentracije natrija i kalija),

najčešće promijenjen ultrazvučni nalaz na nadbubrežnim žlijezdama (atrofija) te pozitivan nalaz ACTH stimulacijskog testa; za hipotireoidizam: biokemijske promjene u krvi konzistentne s dijagnozom hipotireoidizma (hiperkolesterolemija, hipotrigliceridemija), snižena koncentracija T₄ i/ili fT₄ i povišena koncentracija TSH te u pojedinim slučajevima pozitivan nalaz ATA; za HT: povišena koncentracija T₄, pozitivan odgovor na terapiju HT-a te u pojedinim slučajevima palpabilna štitnjača; za feokromocitom: dokaz hipertenzije (>160 mm Hg), promjene na nadbubrežnoj žlijezdi pri slikovnoj dijagnostici (ultrazvučna pretraga i/ili CT abdomena) uz povišenu koncentraciju metanefrina i normetanefrina u krvi. Dobiveni podaci obrađeni su deskriptivnim statističkim metodama pomoću programa Microsoft Excel 2021 i prikazani kao prosječna vrijednost ± dvije standardne devijacije, a rezultati su prikazani prema učestalosti za pojedine kombinacije endokrinopatija kao i u ukupnoj populaciji pacijenata s VE.

4. REZULTATI

Ukupni broj pacijenata (pasa i mačaka) zaprimljenih u Kliniku za unutarnje bolesti u istraživanom razdoblju bio je 54869 (45065 pasa i 9804 mačaka) među kojima je 463 (0,84%) imalo endokrinopatiju. Od ukupnog broj pasa zaprimljenih u Kliniku za unutarnje bolesti u istraživanom razdoblju u 0,82% (371/45065) je dijagnosticirana (barem jedna) endokrinopatija. Od ukupnog broja mačaka zaprimljenih u Kliniku za unutarnje bolesti u istraživanom razdoblju endokrinopatija je dokazana u 0,94% (92/9804) slučajeva. U populaciji pacijenata s endokrinopatijama bilo je 80% (357/446) pasa i 20% (89/446) mačaka.

U istraživanom razdoblju, od ukupnog broja pacijenata, HT je potvrđen kod 0,57% (56/9804) mačaka; HAC je potvrđen kod 0,37% (165/45065) pasa; DM kod 0,28% (125/45065) pasa i 0,35% (34/9804) mačaka; hipotireoidizam kod 0,2% (87/45065) pasa i kod 0,02% (2/9804) mačaka; hipoadrenokorticizam kod 0,07% (32/45065) pasa; te feokromocitom kod 0,009% (4/45065) pasa.

Od ukupnog broja pacijenata ulazne kriterije ispunilo je 0,6% (56/9804) mačaka s HT-om; 0,4% (162/45065) pasa s HAC-om; 0,3% (124/45065) pasa i 0,3% (31/9804) mačaka s DM-om; 0,18% (82/45065) pasa i 0,02% (2/9804) mačaka s hipotireoidizmom; 0,07% (32/45065) pasa s hipoadrenokorticizmom; te 0,002% (1/45065) pasa s feokromocitomom.

U istraživanom razdoblju višestruke endokrinopatije u mačaka nisu bile zabilježene.

U istraživanoj populaciji pasa dvije ili više istovremene endokrinopatije razvilo je 12% (43/357) među kojima je 97,7% (42/43) razvilo dvije, a samo jedan pas (1/43; 2,3%) razvio je tri endokrinopatije.

Zastupljenost kombinacije DM-a i HAC-a kod pasa s VE bila je 46,5% (20/43), što je 5,6% (20/357) ukupnog broja pasa s endokrinopatijama, 16,1% (20/124) broja pasa s DM-om i 12,3% (20/162) pasa s HAC-om. Zastupljenost kombinacije HAC-a i hipotireoidizma kod pasa s VE bila je 39,5% (17/43) što je 4,8% (17/357) ukupnog broja pasa s endokrinopatijama, 10,5% (17/162) pasa s HAC-om i 20,7% (17/82) pasa s hipotireoidizmom. Zastupljenost kombinacije DM-a i hipotireoidizma kod pasa s VE bila je 11,6% (5/43) što je 1,4% ukupnog broja pasa s endokrinopatijama, 6,1% pasa s DM-om i 4% pasa s hipotireoidizmom. Kombinacija DM-a, HAC-a i feokromocitoma zabilježena je samo kod jednog psa što je 2,3% (1/43) pasa s VE i 0,3% ukupnog broja pasa s endokrinopatijama, 0,8% pasa s DM-om, 0,6% pasa s HAC-om i 25% (1/4) pasa s feokromocitomom (Slika 10.).

U populaciji pasa s VE obje endokrinopatije u isto vrijeme dijagnosticirane su kod 44,2% (19/43) pasa, a kod 55,8% (24/43) se druga endokrinopatija razvila (i bila dijagnosticirana) naknadno. Prosječno vrijeme od dijagnoze prve do razvoja druge endokrinopatije u spomenutih 24 psa iznosilo je $13,4 \pm 13,3$ mjeseci (u rasponu od 2 do 45 mjeseci). Zastupljenost pacijenata s istovremenim razvojem/dijagnozom endokrinopatija bila je 75% (15/20) u pasa s DM-om i HAC-om, 17,6% (3/17) u pasa s HAC-om i hipotireoidizmom, 20% (1/5) u pasa DM-om i hipotireoidizmom, a pas s DM-om, HAC-om i feokromocitomom (1/1) razvio je istovremeno DM i HAC, a potom i feokromocitomom.

Zastupljenost pacijenata koji su razvili endokrinopatije u različito vrijeme bila je 25% (5/20) u pasa s DM-om i HAC-om s prosječnim vremenom do razvoja druge endokrinopatije od $17,4 \pm 18,8$ mjeseci (u rasponu od 2 do 43 mjeseca), 82,4% (14/17) s HAC-om i hipotireoidizmom s prosječnim vremenom do razvoja druge endokrinopatije od $13,9 \pm 13,6$ mjeseci (u rasponu od 3 tjedna do 45 mjeseci), 80% (4/5) u pasa s DM-om i hipotireoidizmom s prosječnim vremenom do razvoja druge endokrinopatije od $8,3 \pm 5,2$ mjeseci (u rasponu od 2 do 13 mjeseci), a pas s DM-om, HAC-om i feokromocitomom (1/1) razvio je feokromocitomom 14 mjeseci od dijagnoze prve dvije endokrinopatije (koje su dijagnosticirane istovremeno).

Zastupljenost pacijenata koji su u Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu zaprimljeni s već postavljenom dijagnozom (od strane drugog veterinara) jedne ili dvije endokrinopatije bila je 53,5% (23/43). Zastupljenost pasa s DM-om i HAC-om koji su već imali postavljenu jednu od dijagnoza bila je 35% (7/20), među kojima je u 57% (4/7) bio dijagnosticiran DM, a u 43% (3/7) HAC. Zastupljenost pasa s HAC-om i hipotireoidizmom s već postavljenom jednom ili obje dijagnoze bila je 17,6% (13/17), pri čemu je u 100% (13/13) bio dijagnosticiran hipotireoidizam, a samo je kod jednog (7,7%), uz dijagnozu hipotireoidizma bila je postavljena i dijagnoza HAC-a. Zastupljenost pasa s DM-om i hipotireoidizmom s prethodno postavljenom dijagnozom jedne endokrinopatije bila je 60% (3/5), među kojima je u 66,7% (2/3) bio je dijagnosticiran DM, a u 33,3% (1/3) hipotireoidizam.

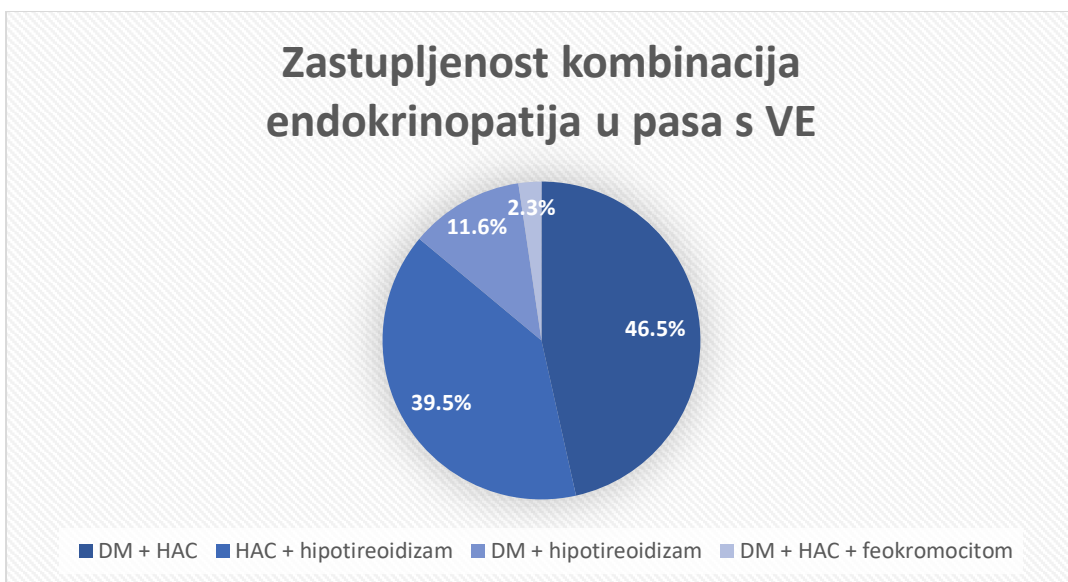
Od ukupno 43 psa s VE bilo je 67% kuja (29/43, 20 kastriranih i 9 intaktnih) i 33% mužjaka (14/43, 3 kastrirana i 11 intaktnih). U populaciji pacijenata s DM-om i HAC-om bilo je 75% ženki (15/20, 8 kastriranih i 7 intaktnih) i 25% mužjaka (5/20, 1 kastrirani i 4 intaktna). U pacijenata s HAC-om i hipotireoidizmom bilo je 59% ženki (10/17, 9 kastriranih i 1 intaktna) i 41% mužjaka (7/17, 1 kastrirani i 6 intaktnih). U populaciji pacijenata s DM-om i

hipotireoidizmom bilo je 60% ženki (3/5, 3 kastrirane) i 40% mužjaka (2/5, 1 kastrirani i 1 intaktni), a DM, HAC i feokromocitom razvila je jedna kastrirana ženka (2.3%) (Slika 11.).

Od ukupnog broja svih pasa u istraživanom razdoblju (45065) bilo je 12298 (27,3%) križanaca. U istraživanoj skupini pasa s endokrinopatijama, osim križanaca bili su uključeni pripadnici 51 čistokrvne pasmine. Zastupljenost čistokrvnih pasmina pasa s VE u ukupnoj populaciji pasa s endokrinopatijama u istraživanom razdoblju bila je 33,3% (17/51), od kojih su najčešće zastupljene bile malteški psić s 23,3% (10/43), zapadno-škotski terijer s 14% (6/43), američki stafordski terijer, patuljasti gubičar, aljaški malamut, samojed i pudl svaki sa 4,7% (2/43) te Parson Jack Russell terijer, njemački lovni terijer, labrador retriever, australski svileni terijer, njemački kratkodlaki ptičar, shi tzu, havanski psić, oštrodlaki foksterijer, alpski brak jazavčar i francuski buldog s po 2,3% (1/43) (Slika 12a). Od ukupno 357 pasa s endokrinopatijama 102 (28,6%) su bili križanci od kojih su u 7/102 (6,9%) dijagnosticirane VE. Zastupljenost križanaca u populaciji pasa s VE bila je 16,3% (7/43). Od ukupno 357 pasa s endokrinopatijama bilo je 65 (18,2%) terijera od kojih su u 17% (11/65) dijagnosticirane VE. Zastupljenost različitih pasmina terijera s VE u populaciji pasa s VE bila je 25,6% (11/43) (Slika 12b).

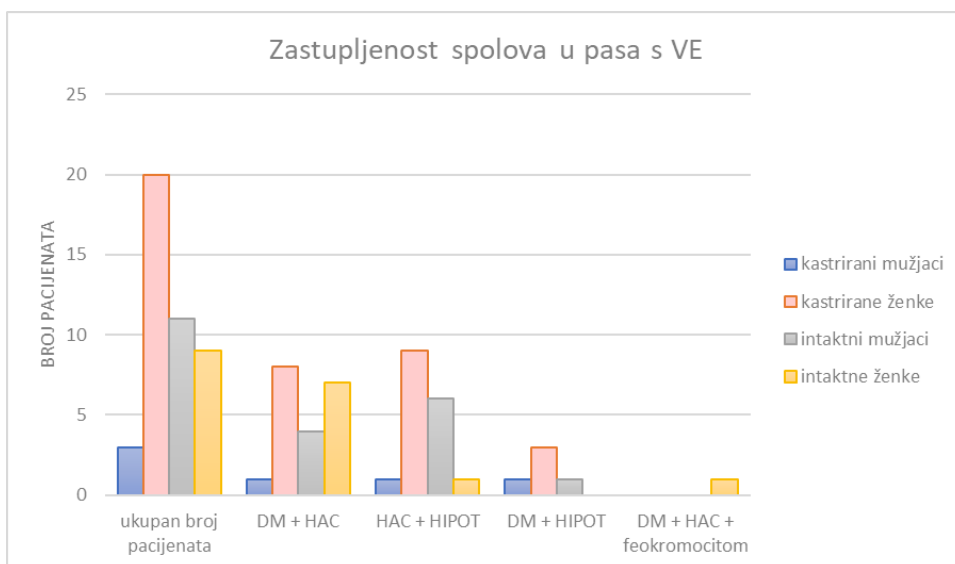
U populaciji pasa s DM-om i HAC-om najzastupljenije pasmine bile su malteški psić s 40% (5/20) i zapadno-škotski terijer s 20% (4/20), zatim križanci i patuljasti gubičar s po 10% (2/20) te američki stafordski terijer, Parson Jack Russell terijer, australski svileni terijer, njemački lovni terijer, pudl (mali), labrador retriever i njemački kratkodlaki ptičar s po 5% (1/20). U populaciji pasa s HAC-om i hipotireoidizmom najzastupljenije pasmine bile su malteški psić s 29,4% (4/17), zatim križanci i aljaški malamut s po 11,8% (2/43) te američki stafordski terijer, oštrodlaki foxterijer, shi tzu, havanski psić, samojed, alpski brak jazavčar i francuski buldog svaki s po 6% (1/17). U pasa s DM-om i hipotireoidizmom najzastupljeniji su bili križanci i zapadno-škotski terijer s po 40% (2/5) te samojed s 20% (1/5). Kuja kod koje su dijagnosticirani DM, HAC i feokromocitom bila je križanka.

Prosječna dob pasa s VE bila je $10,3 \pm 3,6$ godine (u rasponu od 6 do 16 godina) (Slika 13.). Prosječna tjelesna masa pasa s VE iznosila je $15,5 \pm 10,5$ kg (u rasponu od 4,8 do 42 kg).



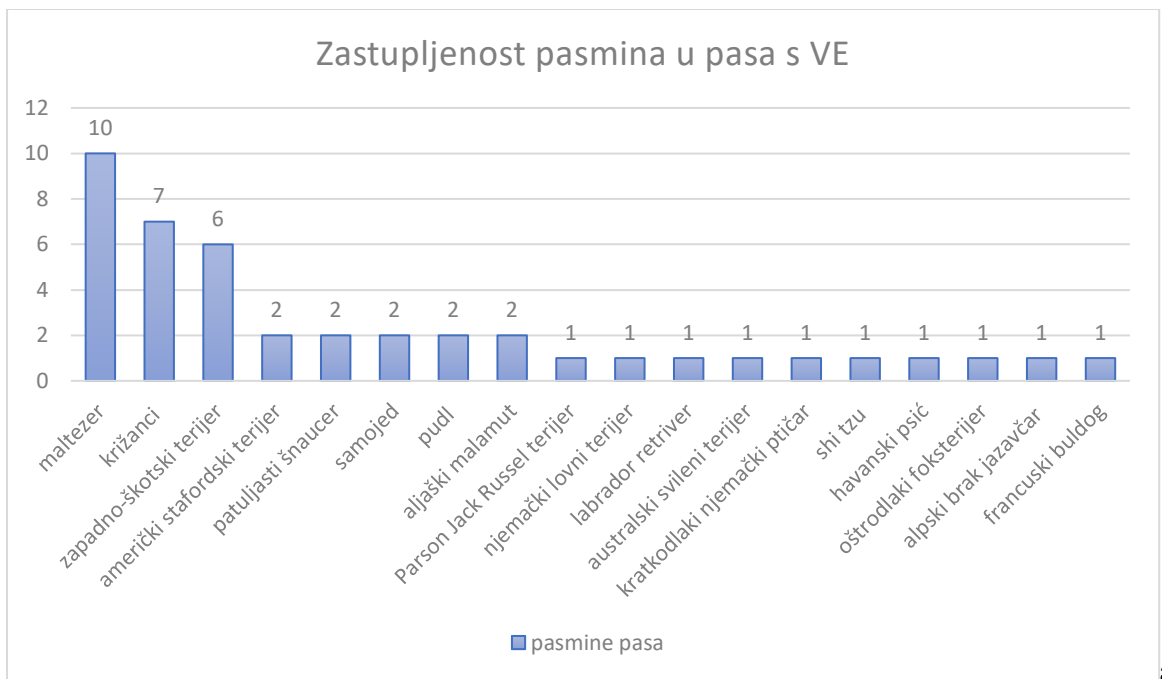
Slika 10. Zastupljenost kombinacija endokrinopatija u pasa s VE

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism



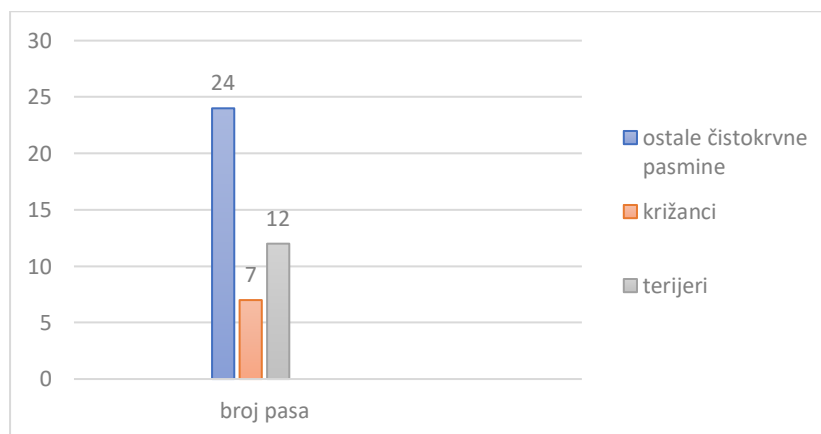
Slika 11. Zastupljenost spolova u pasa s VE

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism, HIPOT, hipotireoidizam

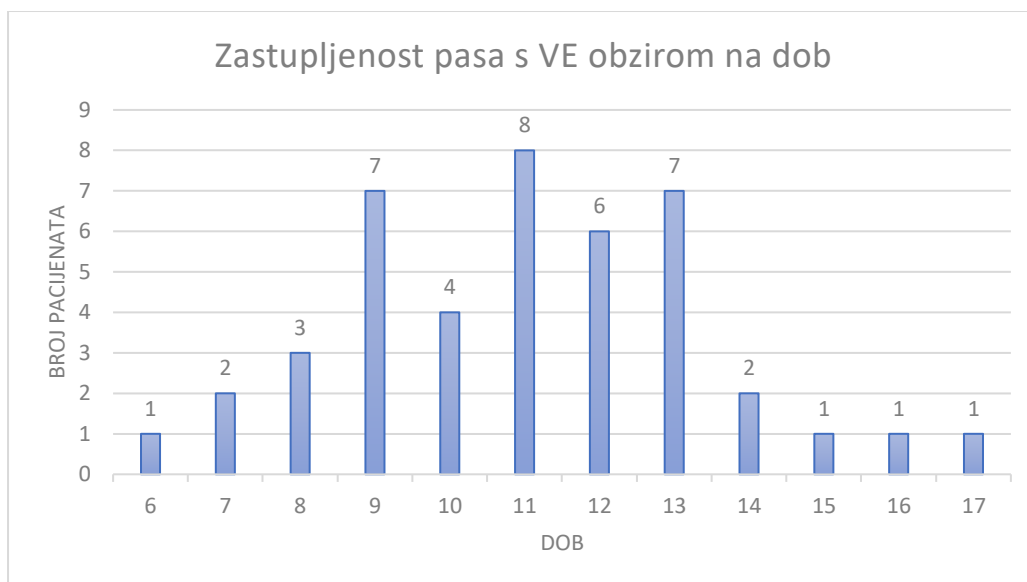


Slika 12.a Zastupljenost pasmina u pasa s VE

VE, višestruke endokrinopatije



Slika 12b. Zastupljenost različitih pasmina terijera u pasa s VE



Slika 13. Zastupljenost pasa s VE obzirom na dob

VE, višestruke endokrinopatije

Simptomi zastupljeni kod pasa s VE bili su: PU/PD sindrom sa 62,8% (27/43), dermatološki (hiperpigmentacija, komedoni, suha, stanjena i perutava koža, bilateralno simetrična alopecija, rane) sa 49% (21/43), inapetencija i gubitak tjelesne mase s 39,5% (17/43), prošireni abdomen s 37,2% (16/43), letargija s 35% (15/43), gastrointestinalni (povraćanje, proljev) s 18,6% (8/43), polifagija s 11,6% (5/43), dahtanje sa 7% (3/43) i povećanje tjelesne mase s 2,3% (1/43). U tablici 8. prikazana je zastupljenost najčešćih simptoma po pojedinoj kombinaciji endokrinopatija. Zastupljenost promjena parametara KKS-a prikazana je u tablici 9, a zastupljenost promjena u biokemijskim parametrima u tablici 10. Prikazane promjene se odnose na referentne raspone Laboratorija Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Tablica 8. Zastupljenost pojedinih kategorija simptoma u pasa s VE

SIMPTOM	DM + HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	DM+HAC+ feokromocitom
PU/PD	70% (14/20)	53% (9/17)	60% (3/5)	100% (1/1)
Dermatološki	45% (9/20)	64,7% (11/17)	20% (1/5)	/
Inapetencija i gubitak tjelesne mase	60% (12/20)	17,6% (3/17)	40% (2/5)	/
Letargija	40% (8/20)	23,5% (4/17)	60% (3/5)	/
Gastrointestinalni	30% (6/20)	11,8% (2/17)	20% (1/5)	/
Prošireni abdomen	30% (6/20)	53% (9/17)	20% (1/5)	/

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; PU/PD, poliurija-polidipsija; VE, višestruke endokrinopatije

Tablica 9. Promjene u KKS u pasa s VE

	DM + HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	DM+HAC+ feokromocitom	UKUPNO
Anemija	25%	6%	20%	/	16,3% (7/43)
Policitemija	/	11,8%	20%		7% (3/43)
Leukocitoza	20%	11,8%	20%	/	16,3% (7/43)
Leukopenija	/	6%	/	100%	4,7% (2/43)
Neutrofilija	55%	23,5%	/	/	34,9% (15/43)
Neutropenija	/	/	20%	100%	4,7% (2/43)
Monocitoza	45%	6%	/	/	23,3% (10/43)
Limfocitoza	45%	11,8%	/	/	25,6% (11/43)
Trombocitoza	40%	17,6%	/	/	25,6% (11/43)

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; KKS, kompletna krvna slika; VE, višestruke endokrinopatije

Tablica 10. Promjene u biokemijskim parametrima krvi u pasa s VE

	DM+HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	DM+HAC+ feokromocitom	UKUPNO
Povišena koncentracija ureje	25%	29,4%	60%	100% (1/1)	32,6% (14/43)
Hiperglikemija	65%	5,8%	40%	100% (1/1)	39,5% (17/43)
Hipoglikemija	10%	/	/	/	4,7% (2/43)
Hiperalbuminemija	20%	23,5%	40%	/	23,3% (10/43)
Hipoalbuminemija	10%	17,6%	/	/	11,6% (5/43)
Hiperkolesterolemija	40%	29,4%	20%	/	32,6% (14/43)
Hipertrigliceridemija	55%	47,1%	60%	/	51,2% (22/43)
Povišena aktivnost AP	60%	58,8%	40%	/	55,8% (24/43)
Povišena aktivnost ALT	45%	47,1%	60%	/	46,5% (20/43)

AP, alkalna fosfataza; ALT, alanin aminotransferaza, DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; VE, višestruke endokrinopatije

Određivanje SG urina provedeno je u 70% (14/20) pasa s DM-om i HAC-om, u 59% (10/17) pasa s HAC-om i hipotireoidizmom, u 20% (1/5) s DM-om i HAC-om te u 100% s DM-om, HAC-om i feokromocitomom. UPCR je u pasa s DM-om i HAC-om izmjeren u 30% (6/20), u pasa s HAC-om i hipotireoidizmom u 47% (8/17), u pasa s DM-om i hipotireoidizmom u 20% (1/5) te u 100% (1/1) pasa s DM-om, HAC-om i feokromocitomom. Stupanj proteinurije određen je pomoću urinske trakice kako slijedi: u pasa s DM-om i HAC-om u 20% (4/20), u pasa s HAC-om i hipotireoidizmom u 6% (1/17), u pasa s DM-om i hipotireoidizmom u 20% (1/5) te u 100% pasa s DM-om, HAC-om i feokromocitomom. Promjene u urinu prikazane su u tablici 11, a odnose se na referentne raspone Laboratorija Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Pacijent s DM-om, HAC-om i feokromocitomom imao je uredan nalaz analize urina.

Tablica 11. Promjene u urinu u pasa s VE

	DM + HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	UKUPNO
Hipostenurija	7,1% (1/14)	20% (2/10)	100% (1/1)	9,3% (4/43)
Izostenurija	/	10% (1/10)	/	2,3% (1/43)
Povišen UPCR (> 0,5 mg/dL)	83,3% (5/6)	62,5% (5/8)	100% (1/1)	25,6% (11/43)
Izrazita proteinurija (3+) određena trakicom za urin	25% (1/4)	/	/	2,3% (1/43)

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; UPCR, *urine protein to creatinine ratio*; VE, višestruke endokrinopatije

Rendgenska pretraga provedena je u 67,4% (29/43) pasa s VE, u 70% (14/20) pasa s DM-om i HAC-om, u 82,4% (14/17) pasa s HAC-om i hipotireoidizmom te u 100% (5/5) pasa s kombinacijom DM-a i hipotireoidizma i DM-a, HAC-a i feokromocitoma (1/1). Ultrazvučna pretraga abdomena provedena je u 81,4% (35/43) pasa s VE, 80% (16/20) pasa s DM-om i HAC-om, 82,4% (14/17) pasa s HAC-om i hipotireoidizmom te u 100% (5/5) pasa s DM-om i hipotireoidizmom i DM-om, HAC-om i feokromocitomom (1/1). Najčešće promjene u slikovnoj dijagnostici i njihova zastupljenost među psima kod kojih je provedena pojedina metoda slikovne dijagnostike po pojedinoj kombinaciji VE-a prikazane su u tablici 12. Zabilježene promjene na kralježnici u pasa s VE bile su: spondiloza kralježaka u 27,6% (8/43) i sakralizacija u 10,3% (3/43) pasa. Hiperplaziju adrena imalo je ukupno 67,4% (29/43) pasa s VE, i to u 51,2% (22/43) obostranu dok je u 16,3% (7/43) bila jednostrana.

Tablica 12. Zastupljenost najčešćih promjena u slikovnoj dijagnostici u pasa s VE

	DM+ HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	DM + HAC + feokromocitom	UKUPNO
Rendgenska pretraga					
Hepatomegalija	64,3% (9/14)	21,4% (3/14)	20% (1/5)	/	51,7% (15/29)
Kronični bronhitis	21,4% (3/14)	28,6% (4/14)	/	/	24,1% (7/29)
Promjene na kralježnici	14,3% (2/14)	50% (7/14)	/	/	38% (11/29)
Negativan nalaz	7,1% (1/14)	35,7% (5/14)	20% (1/5)	100% (1/1)	27,6% (8/29)
Ultrazvučna pretraga abdomena					
Hepatopatija	81,3% (13/16)	76,6% (11/14)	40% (2/5)	100% (1/1)	77,1% (27/35)
Hiperplazija adrenalna	81,3% (13/16)	100% (14/14)	/	100% (1/1)	67,4% (29/35)
Sediment u žučnom mjehuru i početak mukokele	25% (4/16)	28,5% (4/14)	/	/	23% (8/35)
Obostrana nefropatija	31,3% (5/16)	21,4% (3/14)	/	/	23% (8/35)

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; VE, višestruke endokrinopatije

Komplikacije tijekom liječenja (primjerice hipertenzija, povraćanje i proljev, inapetencija, DKA, katarakta) i/ili nuspojave liječenja endokrinopatije razvilo je ukupno 83,7% (36/43) pacijenata s VE. Zastupljenost komplikacija u pasa s DM-om i HAC-om bila je 80% (16/20), u pasa s HAC-om i hipotireoidizmom 82,4% (14/17), a u pasa s DM-om i hipotireoidizmom te u pasa s DM-om, HAC-om i feokromocitomom 100% (5/5; 1/1).

Povoljan ishod imalo je ukupno 44,2% (19/43) pasa, od kojih je 30,2% (13/43) bilo živo i dolazilo na redovne kontrole za vrijeme provođenja ovog istraživanja (s prosječnim trajanjem liječenja od $11,7 \pm 8,8$ mjeseci u rasponu od 1 do 28 mjeseci), a 14% (6/43) je uginulo nakon dugotrajnog liječenja (s prosječnim trajanjem liječenja od $30,5 \pm 11,7$ mjeseci u rasponu od 18 do 51 mjesec). Nepovoljan ishod imalo je 20,9% (9/43) pasa s VE od kojih je 14% (6/43), odnosno 66,7% pasa s nepovoljnim ishodom eutanazirano (s prosječnim trajanjem liječenja od $3,8 \pm 5,3$ mjeseca u rasponu od 0 do 14 mjeseci), a 7% (3/43) pasa s VE, odnosno 33,3% pasa s nepovoljnim ishodom je uginulo (s prosječnim trajanjem liječenja od $0,7 \pm 6,7$ mjeseci u rasponu od 5 do 18 mjeseci). U 34,9% (15/43) pasa s VE ishod nije bio poznat. Ishodi u pasa s pojedinim kombinacijama endokrinopatija navedeni su u tablici 13. Prosječno trajanje liječenja nakon dijagnosticirane druge ili treće endokrinopatije kod pasa s VE iznosilo je $14,2 \pm 13,5$ mjeseci (u rasponu od 0 do 51 mjeseca). Prosječno vrijeme liječenja nakon dijagnosticirane

druge endokrinopatije u pasa s DM-om i HAC-om iznosilo je $12,4 \pm 12,6$ mjeseci (u rasponu od 0 do 39 mjeseci), u pasa s HAC-om i hipotireoidizmom $14,3 \pm 12,2$ mjeseci (u rasponu od 2 tjedna do 38 mjeseci), u pasa s DM-om i hipotireodizmom $19,5 \pm 20,2$ mjeseci. Liječenje kod kuje koja je (jedina) razvila tri endokrinopatije trajalo je 14 mjeseci za dvije istovremeno dijagnosticirane endokrinopatije te narednih 5 mjeseci nakon razvoja treće.

Tablica 13. Ishodi u pasa s VE

ISHOD	DM + HAC	HAC + HIPOT	DM + HIPOT	DM + HAC + feokromocitom	UKUPNO
POVOLJAN	45% (9/20)	35,3% (6/17)	60% (3/5)	100% (1/1)	44,2% (19/43)
Preživjeli	40% (8/20)	17,6% (3/17)	20% (1/5)	100% (1/1)	30,2% (13/43)
Uginuli nakon dugotrajnog liječenja	5% (1/20) nakon 35 mjeseci	17,6% (3/17) nakon prosječno $22,3 \pm 4,5$ mjeseci (u rasponu od 18 do 27 mjeseci)	40% (2/5) nakon prosječno $40,5 \pm 14,8$ mjeseci (u rasponu od 30 do 51 mjesec)	/	14% (6/43)
NEPOVOLJAN	30% (6/20)	17,6% (3/17)	/	/	20,9% (9/43)
Eutanazija	20% (4/20)	11,8% (2/17)	/	/	14% (6/43)
Uginuće	10% (2/20)	6% (1/17)	/	/	7% (3/43)
NEPOZNAT	25% (5/20)	47,1% (8/17)	40% (2/5)	/	34,9% (15/43)

DM, *diabetes mellitus*; HAC, hiperadrenokorticism; HIPOT, hipotireoidizam; VE, višestruke endokrinopatije

4.RASPRAVA

Endokrinopatije su u ovom istraživanju zabilježene u 0,84% svih pacijenata (pasa i mačaka) te u 0,82% pasa i 0,94% mačaka. U ostalim istraživanjima zastupljenost endokrinopatija je daleko veća (11,4% BLOIS i sur., 2011, 0,86% O'NEILL i sur., 2021) što se može objasniti činjenicom da je u ovom istraživanju pregledana arhiva unazad posljednjih 22 godine što je znatno dulji vremenski period. Također, kako je pojava endokrinoloških bolesti proporcionalna (sve duljem) životnom vijeku pacijenata i u stalnom je porastu uslijed napretka veterinarske medicine, dijagnostičkih i terapijskih protokola koji omogućavaju bolje preživljavanje pacijenata sa teškim sistemskim (najčešće kroničnim) bolestima logično je zaključiti da je i broj dijagnosticiranih endokrinopatija puno veći u posljednjih nekoliko godina.

Isto tako, u našem istraživanju među svim zaprimljenim pacijentima bili su uključeni i pacijenti koji su na Kliniku za unutarnje bolesti zaprimljeni primjerice zbog sistematskog ili prijeoperacijskog pregleda. Navedeno je sigurno utjecalo na veliki ukupni broj zaprimljenih pacijenata u odnosu na druga istraživanja. Naime, u istraživanju provedenom tijekom 13,5 godina (BLOIS i sur., 2011) ukupni broj pasa bio je 13512 iz čega proizlazi da je dnevno zaprimljeno 2,7 pasa dok je kod nas taj broj iznosio 5,6 što je dvostruko više pacijenata na dnevno. U drugom istraživanju (PÖPPL i sur., 2016) radilo se o pacijentima prikupljenim od strane različitih endokrinologa te podaci koji se odnose na ukupnu populaciju bolničkih pacijenata nisu usporedivi s našim istraživanjem.

Razlike u spomenutim istraživanjima postoje i zbog odabira istraživane populacije kao što je slučaj kod istraživanja O'NEILL i suradnika (2021) koji su proučavali udio različitih bolesti pa i endokrinopatija u nasumično odabranih pacijenata.

Kategorizacija pojedinih bolesti među endokrinopatijama također je utjecala na razlike ukupnog broja pacijenata u istraživanjima. Tako je primjerice u istraživanju PÖPPL i suradnika (2016) pretilost uvrštena u endokrinopatije sa incidencijom od čak 8%.

Zbog svega navedenog izgledno je da bi incidencija endokrinopatija bila veća i u Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu da je istraživanje bilo ograničeno na pacijente zaprimljene u posljednjih nekoliko godina te da se radilo o referalnim pacijentima, a ne o svim zaprimljenim bez obzira na razlog dolaska. Također, zbog nedostatka specijalista endokrinologa dijagnostika rjeđih endokrinopatija poput hiperparatireoidizma,

hipoparatiroidizma i hipersomatotropizma u Hrvatskoj nažalost još nema rutinsku primjenu te pojedini slučajevi ostaju neprepoznati.

U istraživanoj populaciji endokrinoloških pacijenata psi (80%) su bili znatno više zastupljeni od mačaka (20%). Navedeno se može objasniti činjenicom da su u Hrvatskoj vlasnici pasa u odnosu na vlasnike mačaka puno skloniji podvrgavanju širokoj dijagnostici i dugotrajnom liječenju usprkos velikim troškovima. Spomenutom u prilog ide i činjenica da u ukupnoj bolničkoj populaciji pacijenata u istraživanom razdoblju udio pasa (82,1%) daleko nadmašuje udio mačaka (17,9%). Međutim, zanimljivo je da su se endokrinopatije ipak češće javljale u mačaka (0,94%) nego u pasa (0,82%) što bi se moglo pripisati (načelno) prosječno duljem životnom vijeku mačaka, a time i porastom mogućnosti za razvoj takozvanih bolesti starije životne dobi (eng. *age-related diseases*), među kojima su i brojne endokrinopatije.

S druge strane, usprkos češćoj pojavi endokrinopatija u mačaka, u ovom istraživanju nije zabilježena ni jedna mačka s VE, dok je istraživanje provedeno od strane BLOIS i suradnika, 2010 zabilježilo pojavnost od 0,15% VE u mačaka.

Od ukupnog broja pasa s endokrinopatijama (357) čak 12% je razvilo više od jedne endokrinopatije što je znatno više u odnosu na istraživanje provedeno od strane BLOIS i suradnika (2011) kod kojih je zastupljenost VE iznosila samo 2,3%. S druge strane, rezultati našeg istraživanja puno su sličniji rezultatima PÖPPL i suradnika (2016) koji su zabilježili incidenciju VE od 8%.

U pasa s VE 97,7% razvilo je dvije, a 2,3% tri endokrinopatije. Navedeni rezultati u suglasju su s istraživanjem PÖPPL i suradnika (2016) u kojem nije zabilježen nijedan slučaj tri istovremene endokrinopatije, dok je u istraživanju BLOIS i suradnika (2011) također većina pasa imala dvije, a 20% ih je imalo tri endokrinopatije.

Najčešća kombinacija pojave istovremenih endokrinopatija u pasa u našem istraživanju bila je kombinacija DM-a i HAC-a (46,5%), što se podudara s rezultatima dosadašnjih istraživanja (BLOIS i sur., 2011, PÖPPL i sur., 2016). Također, u istraživanju PÖPPL i suradnici (2016) navode da se u pasa oboljelih od HAC-a i DM-a dijagnoza HAC-a postavila prilikom dijagnostičke obrade pacijenata zaprimljenih zbog razvoja simptoma DM-a te su obje endokrinopatije dijagnosticirane istovremeno što je bio slučaj i kod 75% pasa sa DM-om i HAC-om u našem istraživanju. Međutim, teško je razlučiti koja se od ove dvije bolesti prva razvila u pojedinog pacijenta jer je moguće da su vlasnici pasa primijetili, u odnosu na HAC, izražajnije simptome DM-a i tek tada potražili veterinarsku pomoć.

Druga po učestalosti u ovom istraživanju bila je kombinacija HAC-a i hipotireoidizma (39,5%) koju su BLOIS i suradnici (2011) zabilježili u samo jednog psa (2,9%). Navedeno se može objasniti različitim ulaznim kriterijima koji su primjerice u istraživanju BLOIS i suradnika (2011) bili stroži jer su automatski isključili sve pacijente koji su prethodno bili na terapiji lijekovima koji mogu interferirati sa nalazima mjerenja koncentracija hormona štitnjače, što nije bio slučaj u našem istraživanju. Međutim, potvrda hipotireoidizma u našem istraživanju bazirala se na kliničkim znakovima, promijenjenim koncentracijama hormona štitnjače (detaljnije opisano u materijalima i metodama), ali i na opsežnoj dijagnostici zbog isključivanja drugih sistemskih bolesti (mimo endokrinopatija) te na pozitivnom odgovoru na terapiju hormonima. Također, u istraživanju BLOIS i suradnika (2011) zastupljenost pasa s hipotireoidizmom (u cijeloj bolničkoj populaciji) bila je 3,5% pri čemu su se autori ogradili mogućnošću svrstavanja pojedinih pasa sa tzv. netiroidnom bolešću štitnjače u skupinu pasa s hipotireoidizmom. U našem istraživanju hipotireoidizam je u pasa zabilježen u samo 0,18% što ide u prilog razumnoj, a ne prekomjernoj dijagnostici ove bolesti. Ipak, treba napomenuti da je dio pasa s dijagnozom hipotireoidizma u našem istraživanju bio zaprimljen s već prethodno postavljenom dijagnozom te propisanom terapijom (levotiroksinom). Iz navedenog proizlazi mogućnost da su neki od ovih pasa imali prvotno snižene koncentracije hormona štitnjače (temeljem čega su od strane drugog veterinaru dobili dijagnozu hipotireoidizma) posljedično drugoj sistemskoj bolesti pa je moguće da su pri prijemu u Kliniku za unutarnje bolesti u stvari bolovali od ijtrogenog hipotireoidizma (posljedično atrofiji štitnjače i supresije lučenja TSH-a) uslijed nepotrebno uvedene suplementacije levotiroksinom.

Obzirom na zastupljenost pojedine endokrinopatije u pojedinoj kombinaciji, a u odnosu na ukupni broj pasa sa pojedinom endokrinopatijom u bolničkoj populaciji, zanimljiv je podatak da je čak 20,7% pasa s hipotireoidizmom imalo i HAC, a samo 10,5% pasa s HAC-om je imalo i hipotireoidizam dok u ostalim kombinacijama nije zabilježena tako velika razlika.

Treća po učestalosti u našem istraživanju bila je kombinacija DM-a i hipotireoidizma (11,6%) što se podudara s rezultatima BLOIS i suradnika (2011) koji su ovu kombinaciju zabilježili u 11,4% slučajeva. Prema PÖPPL i suradnicima (2016), postojanje istovremenog DM-a i hipotireoidizma najvjerojatnije je uzrokovano imunomno posredovanim zbivanjem te bi moglo odgovarati tzv. sindromu autoimune poliendokrinopatije koja je u humanoj medicini definirana i dobro istražena s temeljnom hipotezom da se javlja u osoba s mutacijama pojedinih gena (EISENBARTH i GOTTLIEB, 2004). Međutim, za sada, u pasa postoje samo

anegdotalni, pojedinačni opisi takvih slučajeva (CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021, FURUKAWA i sur., 2021) te su nužna daljnja istraživanja.

Jedina (2,3%) kombinacija tri endokrinopatije zabilježene u istog pacijenta uključivala je DM, HAC i feokromocitom. U ostalim istraživanjima navedena kombinacija nije uočena što i nije čudno obzirom da je zaživotna dijagnostika feokromocitoma izuzetno rijetka i kompleksna (LOCKE-BOHANNON i MAULDIN, 2001).

Prosječna dob pasa s VE u našem istraživanju bila je $10,3 \pm 3,6$ godina što se u velikoj mjeri podudara s istraživanjem PÖPPL i suradnika (2016) s prosječnom dobi od $9,11 \pm 3,43$. S druge strane, u istraživanju BLOIS i suradnika (2011) utvrđena je znatno niža prosječna dob ($7,9 \pm 2,6$). Međutim, u navedenom istraživanju BLOIS i suradnika (2011), prosječna dob odnosila se na onu prilikom razvoja simptoma prve endokrinopatije, dok prosječna dob pri razvoju druge endokrinopatije nije navedena pa rezultate ova dva istraživanja nije moguće u potpunosti uspoređivati. Ipak, vjerojatno je da razlika među istraživanjima postoji upravo zbog različitog prikaza podataka. Naime, uzimajući u obzir da je prosječno vrijeme do pojave druge endokrinopatije u našem istraživanju iznosilo $13,4 \pm 13,3$ mjeseci, a dob pasa sa VE bilježena je kod pojave druge endokrinopatije razvidno je da bi i razlika u prosječnoj dobi pasa među ovim istraživanjima bila znatno manja da smo i mi bilježili dob pri pojavi prve endokrinopatije. Ipak, obzirom da su oba istraživanja bazirana na zastupljenosti višestrukih endokrinopatija, smatramo vjerodostojnijim bilježenje dobi pri razvoju druge bolesti.

Prosječna tjelesna masa pasa s VE bila je $15,5 \pm 10,5$ kg, dok u ostalim sličnim istraživanjima (BLOIS i sur., 2011, PÖPPL i sur., 2016) nije dokumentirana, najvjerojatnije zbog velikih oscilacija posljedično zastupljenosti brojnih pasmina. Analiza podataka pokazala je da je u našem istraživanju, od ukupno 17 čistokrvnih pasmina u populaciji pasa s VE, jedanaest (64,7%) pripadalo skupini manjih pasa (tjelesne mase do 13 kg) što se može objasniti činjenicom da male pasmine razmjerno češće obolijevaju od hiperadrenokorticisma i šećerne bolesti što su bile i dvije najčešće zastupljene endokrinopatije.

U populaciji pasa s VE u našem istraživanju najzastupljenije pasmine bile su malteški psić (23,3%), križanci (16,3%) te zapadno-škotski terijeri (14%). U istraživanju BLOIS i suradnika (2011) najzastupljenije pasmine bili su križanci (25,7%), patuljasti gubičari (20%) i labrador retriveri (8,6%). Zanimljivo je da su u našem istraživanju križanci (koji su prvenstveno zbog mnogobrojnosti gotovo uvijek najzastupljeniji) bili znatno manje zastupljeni u populaciji

pasa s VE u odnosu na druga istraživanja, ali i u odnosu na ukupnu populaciju svih pacijenata u istraživanom razdoblju u kojoj su križanci (u našem istraživanju) bili zastupljeni s 27,3%. Navedeno bi se moglo pripisati genetskim čimbenicima za koje se u pasa smatra da prate uzorak pojavljivanja sličan onome u ljudi. Naime, u humanoj medicini dokazana je povezanost određenih gena glavnog sustava tkivne podudarnosti i različitih endokrinopatija (EISENBARTH i GOTTLIEB, 2004) pa je za očekivati da su čistokrvne pasmine zbog križanja u srodstvu i posljedično ograničene genske varijabilnosti podložnije obolijevanju.

Također, prilikom analize podataka o pasminskoj zastupljenosti u pasa s VE uvidjeli smo da su pojedine različite pasmine terijera zastupljene u velikom postotku (17%) što također upućuje na moguću gensku podlogu u patogenezi istraživanih endokrinopatija. Međutim, kako u ostalim istraživanjima terijeri nisu bili ni približno zastupljeni u tolikom broju nameće se hipoteza o mogućoj familijarnoj predispoziciji u pojedinih pasmina. Pasmine koje su bile najviše zastupljene u istraživanju BLOIS i suradnika (2011) zabilježene su i u ovom istraživanju, no znatno rjeđe (patuljasti gubičar s 4,7% i labrador retriever s 2,3%). Treba istaknuti zanimljiv podatak da su u našem istraživanju labrador retriever i zlatni retriever bili zastupljeni u 6,7% ukupne populacije pasa s endokrinopatijama (24/357), ali je među njima samo jedan labrador retriever razvio VE. Iz navedenog se daje zaključiti da kod navedene dvije (izrazito popularne) pasmine, usprkos njihovoj sklonosti za razvojem DM-a i hipotireoidizma, postoji smanjeni rizik od pojave VE u odnosu primjerice na terijere.

Analiza podataka zastupljenosti spolova u pasa s VE u našem istraživanju ukazala je na predominaciju ženki (67%) što se podudara s rezultatima PÖPPL i suradnika (2016), ali ne i sa rezultatima BLOIS i suradnika (2011) koji su u svom istraživanju imali samo 22,9% ženki. Znatan udio oboljelih kuja (u odnosu na mužjake) može se objasniti činjenicom da se HAC i šećerna bolest (što su ujedno i dvije najzastupljenije endokrinopatije) češće javljaju u ženki (BEHREND, 2015, NELSON, 2015a). Međutim, u našem istraživanju, ženke su bile više zastupljene u svim kombinacijama endokrinopatija. U humanoj medicini, brojne endokrinopatije se javljaju razmjerno češće u žena, što se objašnjava načelno većom predispozicijom žena za razvoj imunogeno posredovanih bolesti, a time i autoimunih polindokrinopatija što bi mogao biti slučaj i kod kuja (CARTWRIGHT i sur., 2016, VANMAL i sur., 2016, KUJILAARS i sur., 2021, FURUKAWA i sur., 2021)

Najučestaliji klinički znakovi bolesti u pasa s VE bili su PU/PD sindrom (62,8%), dermatološki simptomi (49%), inapetencija i gubitak tjelesne mase (39,5%), prošireni abdomen

(37,2%) te letargija (35%). Navedeni simptomi su, prema literaturi, zastupljeni u visokom postotku pri pojedinačnoj prezentaciji endokrinopatija (BEHREND, 2015, NELSON, 2015a, SCOTT-MONCRIEFF, 2015b, FRACASSI, 2017, MOONEY, 2017, PÉREZ-ALENZA i MELIÁN, 2017) dok u istraživanjima PÖPPL i suradnika (2016) te BLOIS i suradnika (2011) nisu analizirani vjerojatno zbog mogućeg preklapanja

Najzastupljenije promjene parametara KKS-a bile su: neutrofilija (34,9%), limfocitoza i trombocitoza (25,6%), monocitoza (23,3%) te anemija i leukocitoza (16,3%). Policitemija, leukopenija i neutropenija bile su zastupljene u manjem broju. Najčešće zastupljene promjene biokemijskih parametara bile su: povišena aktivnost AP-a i hipertrigliceridemija (55,8%), povišena aktivnost ALT-a (46,5%), hiperglikemija (39,5%), povišena koncentracija ureje i hiperkolesterolemija (32,6%). Povišena vrijednost UPCR-a ($> 0,5$ mg/dL) bila je najučestalija promjena u urinu pacijenata s VE (25,6%). Obzirom da se promjene karakteristične za pojedinu istraživanu endokrinopatiju javljaju i kod drugih endokrinopatija, ali i kod drugih sistemskih bolesti, treba ih interpretirati u svjetlu kompletne obrade svakog pojedinog pacijenta, zajedno s kliničkim znakovima i različitim dijagnostičkim postupcima. Shodno navedenom, ne čudi da se u ostalim istraživanjima (BLOIS i sur., 2011, PÖPPL i sur., 2016) navedene promjene nisu isticale već su samo bile dio ulaznih kriterija.

Najzastupljenije promjene u nalazima rendgenske pretrage bile su: hepatomegalija, promjene na kralježnici (spondiloza i sakralizacija) te kronični bronhitis što su sve nespecifične i relativno česte promjene u poodmakloj dobi pasa te su, obzirom na prosječnu dob pasa s VE, takoreći i očekivane. Negativan nalaz rendgenske pretrage imalo je 27,6% pasa što ukazuje na važnost provođenja daljnje slikovne dijagnostike u pasa s VE (uz dodatnu dijagnostiku i specifično endokrinološko testiranje). Najčešće promjene utvrđene ultrazvučnom dijagnostikom bile su: hepatopatija, hiperplazija adrena, sediment u žučnom mjehuru i obostrana nefropatija. Iako su navedene promjene mahom nespecifične, kliničari bi trebali koristiti slikovnu dijagnostiku kao dodatnu metodu pri dijagnostici endokrinopatija bilo kao pomoć pri potvrdi dijagnoze VE ili za dijagnostiku drugih mogućih dijagnoza.

Prosječno vrijeme liječenja u pasa s VE iznosilo je $14,2 \pm 13,5$ mjeseci. Povoljan ishod liječenja zabilježen je u 44,2%, nepoznat ishod u 34,9%, dok je samo 20,9% pasa imalo nepovoljan ishod VE. U ostalim dosadašnjim istraživanjima (BLOIS i sur., 2011, PÖPPL i sur., 2016) autori nisu ni dokumentirali niti analizirali ishode u pasa s VE. Iz rezultata našeg istraživanja može se pretpostaviti da je ishod u pasa s VE češće povoljan te da je vjerojatnost

dugoročnog preživljavanja izglednija ukoliko se dijagnostici i liječenju VE pristupi savjesno i predano.

U skupinu pasa oboljelih od VE s povoljnim ishodom (19/43) uvršteni su bili psi koji su imali dugotrajno dobru kvalitetu života za vrijeme trajanja istraživanja (13/19), ali i oni koji su bili eutanazirani nakon dugotrajnog liječenja (6/19) na zahtjev vlasnika uz suglasnost veterinaru ili obrnuto (jer se i navedeno smatralo povoljnim ishodom, obzirom na dob i postojanje višestrukih endokrinopatija koje su duže vrijeme bile pod kontrolom). Nepoznat ishod imali su psi s VE kod kojih se nakon dužeg vremena od početka liječenja izgubio kontakt s vlasnikom bilo zbog promjene mjesta prebivališta vlasnika, promjene veterinaru ili iz nepoznatih razloga. Shodno navedenom, ipak je izglednije da su barem neki od tih pasa živjeli još dulje vrijeme (što potencijalno povećava postotak povoljnog ishoda u pasa s VE u ovom istraživanju), jer je za očekivati, da se u slučaju dramatičnog pogoršanja ili smrtnog ishoda, barem dio vlasnika javi svom primarnom veterinaru. Analiza podataka pokazala je da je prosječno trajanje liječenja u pasa s nepovoljnim ishodom bilo znatno kraće ($3,8 \pm 5,3$ i $0,7 \pm 6,7$ mjeseci) u odnosu na trajanje liječenja u pasa s povoljnim ishodom ($30,3 \pm 11,7$ i $11,7 \pm 8,8$ mjeseci).

Iako je u čak 83,7% pasa s VE zabilježena barem jedna od komplikacija bolesti, nepovoljan ishod zabilježen je u samo 20,9% pasa. Stoga se može pretpostaviti da su višestruke endokrinopatije relativno zahvalne bolesti, s kojima, ukoliko se pravovremeno dijagnosticiraju, adekvatno liječe i redovito nadziru (uz disciplinirani odnos vlasnika prema ljubimcu i veterinaru), psi mogu kvalitetno i dugo živjeti.

Zaključno, bez obzira na rijetku pojavu višestrukih endokrinopatija u pasa, veterinaru bi trebali osvijestiti, da je kod svakog pacijenta s dijagnozom jedne endokrinopatije, tijekom života moguć razvoj druge.

6. ZAKLJUČCI

1. VE se javljaju češće u pasa nego u mačaka.
2. VE u pasa javljaju se rijetko.
3. Najčešće zabilježene konkurentne endokrinopatije u pasa su DM i HAC.
4. VE najčešće su zabilježene u pasa srednje i starije dobi.
5. VE najčešće su zabilježene u čistokrvnih pasa, posebice terijera i malteških psića, dok su puno rjeđe zabilježene u labrador retrievera i patuljastog gubičara.
6. VE se u križanaca javljaju znatno rjeđe nego u čistokrvnih pasmina.
7. Kuje češće oboljevaju od VE.
8. Najčešće zabilježena klinička prezentacija VE je PU/PD sindrom.
9. Najčešće zabilježene promjene u laboratorijskim nalazima su hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija te povišene aktivnosti AP-a i ALT-a.
10. Prosječno vrijeme liječenja zabilježeno u pasa s VE je $14,2 \pm 13,5$ mjeseci.
11. Ishod u pasa s VE najčešće je povoljan usprkos čestoj pojavi komplikacija.

7. POPIS LITERATURE

1. BEHREND, E. N. (2015): Canine hyperadrenocorticism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 377-451.
2. BEHREND, E. N., A. HOLFORD, P. LATHAN, R. RUCINSKY, R. SCHULMAN (2018): 2018 AAHA Diabetes management guidelines for dogs and cats, *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 54, 1–19.
DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6822
3. BLOIS, S., E. DICKIE, S. KRUTH, D. ALLEN (2010): Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997–2008). *J. Feline. Med. Surg.* 12, 637-642.
4. BLOIS, S., E. DICKIE, S. KRUTH, D. ALLEN (2011): Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 238, 1616-1621.
5. CARTWRIGHT, J. A., J. STONE, M. RICK, M. D. DUNNING (2016): Polyglandular endocrinopathy type – II (Schmidt's syndrome) in a Doberman Pinscher, case report, *J. Small. Anim. Pract.* 57, 491-494.
DOI: 10.1111/jsap.12535
6. CATCHPOLE, B, J. ADAMS, A. HOLDER, A. SHORT, W. OLLIER, L. KENNEDY (2013): Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *Vet. J.* 195, 139-147.
7. DAVISON, L. J., J. RISTIC, M. HERRTAGE, I. RAMSEY, B. CATCHPOLE (2003): Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus, *Vet. Immunol. Immunopath.* 91,53-60.
8. DAVISON, L. J., B. WALDING, M. HERRTAGE, B. CATCHPOLE (2008): Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations, *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1317-1325.
9. DAVISON, L. J., M. HERRTAGE, B. CATCHPOLE (2011): Autoantibodies to recombinant canine proinsulin in canine diabetic patients, *Res. Vet. Sci.* 91, 58-63.
10. EISENBARTH, G.S., P.A. GOTTLIEB (2004): Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350, 2068-2079.
doi: 10.1056/NEJMra030158. PMID: 15141045.
11. FELDMAN, E. C. (2015a): Hyperadrenocorticism in cats. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 452-484.

12. FELDMAN, E. C. (2015b): Hypercalcemia and Primary Hyperparathyroidism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 579-624.
13. FELDMAN, E. C. (2015c): Hypocalcemia and Primary Hypoparathyroidism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 625-648.
14. FRACASSI, F. (2017): Canine diabetes mellitus. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4280-4305.
15. FURUKAWA, S., N. MEGURI, K. KOURA, H. KOURA, A. MATSUDA (2021): A Case of Canine Polyglandular Deficiency Syndrome with Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Vet. Sci.* 8, 43.
doi: 10.3390/vetsci8030043.
16. GRAVES, T. K. (2017): Feline hyperthyroidism. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4236-4255.
17. HESS, S. (2017): Hypoadrenocorticism. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4423-4437.
18. JONES, B. R. (2004): Less common feline endocrinopathies, 29th World small animal veterinary association world congress proceedings, 6-9 October, Rhodos island, Greece
19. KOENIG, A. (2019): Complicated diabetes mellitus. U: Textbook of small animal emergency medicine, Wiley, Hoboken, NJ, pp. 729-735.
20. KUJILAARS, M., D. A. YOOL, A. E. RIDYARD (2021): Autoimmune polyendocrine syndrome in a standard poodle with concurrent non-endocrine immune-mediated diseases. *Vet. Rec. Case. Rep.* 9, e90.
21. LOCKE-BOHANNON, L.G., G.E. MAULDIN (2001): Canine Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Compend. Cont. Educ. Vet.* 23, 807-814.
22. MOONEY, C. J. (2017): Canine hypothyroidism. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4198-4227.
23. NELSON, R. W. (2015a): Canine Diabetes Mellitus. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 213-257.
24. NELSON, R. W. (2015b): Diabetic Ketoacidosis. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 315-347.

25. NELSON, R. W. (2015c): Water metabolism and Diabetes Insipidus. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 1-36.
26. NIESSEN, S. J. M., FORCADA, Y., MANTIS, P., LAMB, C. R., HARRINGTON, N., FOWKES, R., et al. (2015): Studying Cat (*Felis catus*) Diabetes: Beware of the Acromegalic Imposter. PLoS. ONE. 10, e0127794.
doi:10.1371/journal.pone.0127794
27. O'NEILL, D.G., H. JAMES, D.C. BRODBELT, D.B. CHURCH, C. PEGRAM (2021): Prevalence of commonly diagnosed disorders in UK dogs under primary veterinary care results and applications. BMC. Vet. Res. 17, 69.
doi: 10.1186/s12917-021-02775-3. PMID: 33593363; PMCID: PMC7888168.
28. PÉREZ-ALENZA, D., C. MELIÁN (2017): Hyperadrenocorticism in dogs. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4345-4389.
29. PÖPPL, A. G., I. C. COELHO, C. A. DA SILVEIRA, M. B. MORESCO, G. L. C. D. CARVALHO (2016): Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). Acta. Sci. Vet. 44, 9.
30. RAMSEY, I. K., M. E. HERRTAGE (2017): Feline hyperadrenocorticism. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4390-4410.
31. REUSCH, C. E. (2015a): Feline Diabetes Mellitus. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 258-314.
32. REUSCH, C. E. (2015b): Pheochromocytoma and multiple endocrine neoplasia. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 521-554.
33. ROCCABIANCA, P., M. RONDENA, S. PALTRINIERI, V. POCACQUA, P. SCARPA, S. FAVERZANI, E. SCANZIANI, M. CANIATTI (2006): Multiple Endocrine Neoplasia Type-I-like Syndrome in Two Cats, Vet. Pathol.43, 345-352.
doi: 10.1354/vp.43-3-345.
34. SCHOEMAN, J. P. (2017): Insulin-secreting tumors. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4267-4279.
35. SCOTT-MONCRIEFF, J. C. (2015a): Hypoadrenocorticism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 485-520.

36. SCOTT-MONCIREFF, J. C. (2015b): Hypothyroidism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 77-135.
37. SCOTT-MONCIREFF, J. C. (2015c): Feline hyperthyroidism. U: Canine and feline endocrinology, 4th edition, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 136-195.
38. VANMAL, B., V. MARTLÉ, D. BINST, S. DAMINET, D. PAEPE (2016): Combined atypical primary hypoadrenocorticism and primary hypothyroidism in a dog. *Vlaams. Diergeneesk. Tijdschr.* 85, 355-364.
39. WARD, C.R. (2017): Canine hyperthyroidism. U: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th edition, two volume set, Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 4256-4266.

8. SAŽETAK

Višestruke endokrinopatije u pasa i mačaka

Paula Ćurić

Višestruke endokrinopatije su rijetka pojava u veterinarskoj medicini, a češće se javljaju u pasa nego u mačaka. Najučestalija kombinacija bolesti je šećerna bolest s konkurentnim hiperadrenokorticismom. Klinička prezentacija endokrinopatija često je vrlo slična što bitno otežava njihovu dijagnostiku, no endokrinološki testovi omogućuju precizno mjerenje koncentracije pojedinih hormona u krvi te njihov odgovor na stimulaciju. Cilj ovog diplomskog rada bio je pregledom arhivskih podataka Vef. Protokola Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu proučiti pojavnost, kliničku sliku te uspješnost dijagnostičkih postupaka i liječenja višestrukih endokrinopatija (VE) u pasa i mačaka u razdoblju od 1.1.2000. do 31.12.2022. U istraživanje je temeljem ulaznih kriterija od ukupne bolničke populacije (45065 pasa i 9804 mačke) bilo uključeno 162 psa s HAC-om, 124 psa i 31 mačka s DM-om, 82 psa i 2 mačke s hipotireoidizmom, 56 mačaka s HT-om, 32 psa s hipoadrenokorticismom te 1 pas s feokromocitomom. Višestruke endokrinopatije zabilježene su u 43 psa dok u mačaka nisu potvrđene. Dvije konkurentne endokrinopatije zabilježene su u 97,7%, a tri u 2,3% pasa. Čistokrvne pasmine, posebice terijeri, bili su zastupljeniji od križanaca, a kuje od mužjaka. Psi s VE su većinom bili srednje ili starije dobi, u rasponu od 6 do 16 godina. Najčešći simptomi bili su: PU/PD sindrom, dermatološki simptomi, inapetencija i gubitak tjelesne mase, prošireni abdomen i letargija. Najučestalije promjene u laboratorijskim nalazima krvi zastupljenih pasa bile su povišene aktivnosti AP-a i ALT-a, hipertrigliceridemija te hiperkolesterolemija. Prosječno trajanje liječenja nakon dijagnosticirane druge ili treće endokrinopatije iznosilo je $14,2 \pm 13,5$ mjeseci. Komplikacije tijekom liječenja zabilježene su kod 83,7% pasa. Povoljan ishod liječenja utvrđen je u 44,2% pasa, nepoznat u 34,9%, a nepovoljan u 20,9%.

Ključne riječi: endokrinopatija, višestruke endokrinopatije, pas, endokrinološki testovi

9. SUMMARY

Multiple endocrinopathies in dogs and cats

Paula Ćurić

Presence of multiple endocrinopathies is a rare occurrence in veterinary medicine that is more common in dogs rather than in cats. The most common combination of endocrinopathies is *diabetes mellitus* with concurrent hyperadrenocorticism. Clinical presentation of endocrinopathies is commonly very similar which makes complicates diagnostics, yet endocrine tests provide precise measurement of blood hormone levels and their response to stimulation. The goal of this research was to review medical records of dogs and cats and to investigate the occurrence, the symptoms and the success rate of diagnostics and treatment of multiple endocrinopathies between January 1st 2000 and December 31st 2022. Among entire hospital population in this period (45065 dogs and 9804 cats) there were 162 dogs with hyperadrenocorticism, 124 dogs and 31 cats with *diabetes mellitus*, 82 dogs and 2 cats with hypothyroidism, 56 cats with hyperthyroidism, 32 dogs with hypoadrenocorticism and 1 dog with pheochromocytoma which met the inclusion criteria and thus were included in the research. Multiple endocrinopathies were recorded in 43 dogs but not in any cat. Two concurrent endocrinopathies were recorded in 97,7% dogs while three in 2,3% dogs. Purebred breeds, especially terriers, were overrepresented in comparison with mixed breed dogs, as well as females compared to males. The dogs with multiple endocrinopathies were mostly middle-aged and old with a range between 6 and 16 years. The most frequent symptoms were PU/PD syndrome, dermatologic signs, inappetence and weight loss, enlarged abdomen and lethargy. The most common laboratory abnormalities were elevated AP and ALT activity, hypertriglyceridemia, and hypercholesterolemia. Average duration of treatment after the diagnosis of the second or the third endocrinopathy was $14,2 \pm 13,5$ months. Complications during treatment were established in 83,7% of the dogs. The outcome was favourable in 44,2% dogs, unknown in 34,9% and negative in 20,9% dogs.

Key words: endocrinopathy, multiple endocrinopathies, dog, endocrine tests

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.03.1998. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu. Gimnazijski smjer u Prirodoslovnoj školi „Vladimir Prelog“ upisala sam 2012. godine. Maturirala sam 2016. godine i iste godine upisala Veterinarski fakultet.

Od prosinca 2019. do veljače 2023. godine volontirala sam na Klinici za unutarnje bolesti Sveučilišne bolnice Veterinarskog fakulteta gdje sam od rujna 2021. do studenog 2022. godine obavljala koordinatorsku ulogu volontera. U radu klinike sam sudjelovala i kao demonstrator na predmetu „Klinička propedeutika“, na studiju na engleskom jeziku 2021. te na studiju na hrvatskom jeziku 2022. godine. Također, radila sam kao ispomoć u Centralnoj knjižnici i studentskoj Referadi Fakulteta tijekom cijelog studija. Sudjelovala sam u organizaciji „Veterinarskih dana“ 2021. i 2022. godine uz prisustvo na predavanjima. Tijekom studija sam sudjelovala na mnogim online webinarima (Laboklin, Heska, VTX) i kongresima (9th International Online Congress 2021., 11th Virtual Congress 2023.). Također, sudjelovala sam na organiziranoj kirurškoj radionici „VetSuture“ 2021. godine.

Stručno-terensku praksu odradila sam u specijalističkoj veterinarskoj praksi „Veterina Branimir“ u Zagrebu, gdje sam nastavila volontirati tijekom apsolvantske godine 2022./2023.