

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA BOLESTI GUŠTERAČE PASA I MAČAKA

Zovko, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:178:636714>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Lana Zovko

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA BOLESTI GUŠTERAČE PASA I MAČAKA

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica Klinike za unutarnje bolesti: doc. dr. sc. Iva Šmit

Mentorice:

izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Dalibor Potočnjak

2. izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

3. izv. prof. dr. sc. Mirna Brkljačić

4. zamjena: prof. dr. sc. Vesna Matijatko

ZAHVALE

Tijekom šest godina studiranja pomogli su mi mnogi prijatelji, članovi obitelji te djelatnici Fakulteta kojima bih se željela zahvaliti.

Kao prvo bih se željela zahvaliti svojoj obitelji - majci Gordani, ocu Siniši, sestri Maji, bratu Ivanu te svome životinjskom članu obitelji, psu Bonu. Iznimno sam zahvalna što sam tijekom cijelog studiranja imala podršku od svih vas te što ste me uvijek ohrabivali i vjerovali u mene. Posebno se zahvaljujem Bonu koji je bio uz mene tijekom osamnaest godina i zbog kojega sam u djetinjstvu zavoljela životinje te odlučila upisati Veterinarski fakultet.

Zahvaljujem se svojim mentoricama, izv. prof. dr. sc. Mirni Brkljačić i izv. prof. dr. sc. Ivani Kiš na strpljenju, podršci i prenijetom znanju. Tijekom četiri godine volontiranja na Klinici za unutarnje bolesti uvijek ste mi bile spremne pomoći i podržati me te sam uživala u svakoj smjeni provedenoj s vama. Ujedno se zahvaljujem i svim djelatnicima Klinike za unutarnje bolesti na svemu što su me naučili.

Zahvaljujem se svojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i sa mnom prolazili sve teške, ali i lijepe trenutke tijekom studiranja. Hvala Mariji, Vivien, Luciji, Gabrieli, Hani i Ruth koje su mi uvijek bile najveća potpora i podrška. Ne mogu ni zamisliti kako bi bilo studirati bez vašeg prijateljstva i svih lijepih trenutaka koje smo zajedno proživjele. Hvala Ivani i Lani na svim lijepim uspomenama i zajedničkim odrađenim smjenama koje bi bile daleko teže bez vas.

Posebno se želim zahvaliti Emanuelu bez kojeg ne mogu zamisliti zadnje godine studiranja. Hvala na svim savjetima, razumijevanju, podršci i na tome što mi svaki dan zadnje četiri godine činiš ljepšim i zabavnijim.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

SIRS - systemic inflammatory response syndrome (sindrom sustavnog upalnog odgovora)

MODS - multiple organ dysfunction syndrome (sindrom višestrukog zatajenja organa)

DIK - diseminirana intravaskularna koagulopatija

PLI - pancreatic lipase immunoreactivity (imunoreaktivnost gušteračne lipaze)

cPL - canine pancreas-specific lipase (gušteračna lipaza specifična za psa)

fPL - feline pancreas-specific lipase (gušteračna lipaza specifična za mačku)

cTLI - canine trypsin-like immunoreactivity (pseća imunoreaktivnost slična tripsinu)

fTLI - feline trypsin-like immunoreactivity (mačja imunoreaktivnost slična tripsinu)

iv. - intravenski

im. - intramuskularno

sc. - subkutano

po. - peroralno

SIBO - small intestinal bacterial overgrowth (prekomjieran rast bakterija u tankom crijevu)

IDDM - insulin-dependent diabetes mellitus (šećerna bolest ovisna o inzulinu)

NIDDM - non-insulin-dependent diabetes mellitus (šećerna bolest neovisna o inzulinu)

IU - international unit (internacionalna jedinica)

POPIS PRILOGA

Popis tablica

Tablica 1. Razlike akutnog i kroničnog pankreatitisa pasa i mačaka

Tablica 2. Razlike egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka

Tablica 3. Razlike šećerne bolesti pasa i mačaka

Popis slika

Slika 1. Poza molitelja u psa oboljelog od akutnog pankreatitisa

Slika 2. Interpretacija rezultata testova Spec cPL i SNAP cPL

Slika 3. Interpretacija rezultata testova Spec fPL i SNAP fPL

Slika 4. Osjetljivost i specifičnost serumskih testova za dijagnostiku pankreatitisa pasa

Slika 5. Osjetljivost i specifičnost serumskih testova za dijagnostiku pankreatitisa mačaka

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA GUŠTERAČE.....	3
3. BOLESTI GUŠTERAČE.....	5
3.1. Akutni i kronični pankreatitis.....	5
3.1.1. Etiologija i patogeneza pankreatitisa.....	5
3.1.2. Klinička slika pankreatitisa.....	7
3.1.3. Dijagnostika pankreatitisa.....	9
3.1.4. Liječenje pankreatitisa.....	13
3.2. Egzokrina insuficijencija gušterače.....	17
3.2.1. Etiologija i patogeneza egzokrine insuficijencije gušterače.....	17
3.2.2. Klinička slika egzokrine insuficijencije gušterače.....	18
3.2.3. Dijagnostika egzokrine insuficijencije gušterače.....	19
3.2.4. Liječenje egzokrine insuficijencije gušterače.....	20
3.3. Šećerna bolest.....	23
3.3.1. Etiologija i patogeneza šećerne bolesti.....	23
3.3.2. Klinička slika šećerne bolesti.....	25
3.3.3. Dijagnostika šećerne bolesti.....	25
3.3.4. Liječenje šećerne bolesti.....	26
3.4. Maligni tumori gušterače.....	29
3.4.1. Adenokarcinom.....	29
3.4.2. Inzulinom.....	31
3.4.3. Gastrinom.....	33

3.4.4. Glukagonom.....	35
4. PROBLEMATIKA DIJAGNOSTIKE BOLESTI GUŠTERAČE.....	37
5. PROBLEMATIKA LIJEČENJA BOLESTI GUŠTERAČE.....	46
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. LITERATURA.....	52
8. SAŽETAK.....	58
9. SUMMARY.....	60
10. ŽIVOTOPIS.....	62

1. UVOD

Gušterača je žlijezda povezana s probavnim sustavom koja ima endokrinu i egzokrinu ulogu. Poremećaji u funkciji gušterače, bilo da se radi o njenom endokrinom ili egzokrinom dijelu, relativno su česti u pasa i mačaka. Klinička slika i anamnestički podaci često su nespecifični te mogu varirati od suptilnih do izrazitih (XENOULIS, 2015).

Jedan od najčešćih poremećaja egzokrinog dijela gušterače u pasa i mačaka je pankreatitis. On se definira kao upala egzokrinog dijela gušterače. Dijeli se na akutni i kronični oblik čije je razlikovanje klinički teško budući da se očituju jednakim nespecifičnim simptomima različitog stupnja.

Egzokrina insuficijencija gušterače je poremećaj maldigestije pri kojem dolazi do poremećene sinteze i sekrecije probavnih enzima. Javlja se češće u pasa nego u mačaka (NELSON i COUTO, 2010).

Šećerna bolest je endokrinološki poremećaj pasa i mačaka pri kojem dolazi do hiperglikemije uslijed poremećene sekrecije inzulina i/ili smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin (ETTINGER i sur., 2017).

Maligni tumori mogu zahvatiti endokrini i/ili egzokrini dio gušterače. Maligni tumori egzokrinog dijela gušterače rijetki su u pasa i mačaka. Adenokarcinomi se najčešće ne očituju kliničkim znakovima sve dok ne dođe do metastaziranja, iako mogu uzrokovati akutni pankreatitis ili egzokrinu insuficijenciju. Od malignih tumora endokrinog dijela rijetko se javlja inzulinom, tj. tumor β -stanica Langerhansovih otočića pri čemu dolazi do pretjeranog izlučivanja ponajprije inzulina te posljedične hipoglikemije. Gastrinomi su maligni tumori gušterače koji često metastaziraju. Dolazi do pretjeranog izlučivanja gastrina s posljedičnom hipersekrecijom želučane kiseline. Glukagonomi su rijetki maligni tumori α -stanica gušterače koji pretjerano izlučuju glukagon, zbog čega dolazi do razvitka inzulinske rezistencije te u ponekim slučajevima i šećerne bolesti (ETTINGER i sur., 2017).

Navedeni poremećaji egzokrinog dijela gušterače očituju se nespecifičnim kliničkim simptomima poput bolova u abdomenu, povraćanja, proljeva, anoreksije, dehidracije, gubitka tjelesne težine, a u pojedinim težim slučajevima dolazi do kolapsa i šoka. Stoga je

diferencijalna dijagnostika pojedinih bolesti gušterače vrlo izazovna i kompleksna (XENOULIS, 2015).

Prognoza i ishod liječenja poremećaja u funkciji gušterače ovise ne samo o patološkom stanju, već i o duljini trajanja bolesti do postavljanja dijagnoze. Stoga je izrazito važno na vrijeme postaviti sumnju na bolest gušterače te provesti različite dijagnostičke testove.

U ovom radu bit će opisani postupci dijagnostike i liječenja akutnog i kroničnog pankreatitisa, egzokrine insuficijencije gušterače, šećerne bolesti te malignih tumora gušterače u pasa i mačaka.

2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA GUŠTERAČE

Gušterača (*pancreas*) je smještena u dorzalnom dijelu trbušne šupljine pasa i mačaka. Sastoji se od trupa gušterače (*corpus pancreaticus*) te lijevog i desnog reznja ili kraka (*lobus pancreaticus dexter et sinister*) koji se odvajaju u blizini pilorusa. Ima oblik slova "V" okrenutog kaudalno pri čemu se vrh nalazi u blizini kranijalne fleksure dvanaesnika. Lijevi je krak gušterače usmjeren kaudomedijalno te prelazi medijanu ravninu iza želuca i usmjerava se prema slezeni. Nalazi se unutar početnog dijela velikog omentuma uz dorzalni trbušni zid. Duljim desnim krakom gušterača naliježe na početni dio dvanaesnika (*pars descendens duodeni*) te se nalazi u mezoduodenumu. Od gušterače se odvajaju dva izvodna kanala koji se otvaraju u dvanaesniku, a kod pojedinih jedinki jedan od njih može nedostajati. Pankreasni izvodnik (*ductus pancreaticus*) spaja se sa žučovodom neposredno prije završetka na papilli duodeni major koja se nalazi 3 - 6 centimetara distalno od pilorusa. Dodatni pankreasni izvodnik (*ductus accessorius*) otvara se u dvanaesniku na *papilli duodeni minor* koja se nalazi nekoliko centimetara distalno od *papille duodeni major*. U mačaka je glavni izvodni kanal *ductus pancreaticus*, a kod manjeg se broja mačaka (20%) može pronaći i *ductus pancreaticus accessorius*. U pasa je glavni izvodni kanal *ductus pancreaticus accessorius*, a *ductus pancreaticus* je manji i nedostaje kod pojedinih pasa. (KÖNIG i LIEBICH, 2009).

Gušteraču obavija tanka kapsula od vezivnog tkiva od koje se odvajaju septe koje dijele parenhim gušterače u reznjiće. Endokrinu funkciju gušterače omogućuju endokrine stanice koje su raspoređene u parenhimu gušterače između egzokrinih acinusa u obliku nakupina koje se nazivaju Langerhansovi otočići. Endokrine stanice čine manje od 10% mase gušterače, a mogu se razlikovati najmanje četiri vrste stanica u kojima se sintetiziraju polipeptidni hormoni. Većinski dio (70%) čine β -stanice koje luče hormon inzulin te α -stanice (20%) koje izlučuju hormon glukagon. Ostatak čine δ -stanice u kojima se sintetizira somatostatin te PP stanice koje izlučuju gušteračni polipeptid. Glavna uloga inzulina i glukagona je regulacija glukoze u krvi. Inzulin dovodi do smanjivanja koncentracije glukoze u krvi na način da potiče ulazak glukoze iz krvi u tkiva, ponajprije u mišiće i masno tkivo. Glukagon se luči kada je koncentracija glukoze u krvi niska te povisuje njezinu koncentraciju na način da potiče glikogenolizu i glukoneogenezu. Somatostatin inhibira izlučivanje inzulina i glukagona te smanjuje sekreciju kolecistokinina koji posljedično smanjuje sekreciju probavnih enzima gušterače (AIELLO i MOSES, 2016).

Egzokrini dio gušterače sastoji se od tubuloalveolarnih žlijezdi koje sačinjavaju acinus i odvodni kanalići koji se spajaju u glavni izvodni kanal. U stanicama acinusa sintetiziraju se enzimi potrebni za probavu ugljikohidrata (α -amilaza), proteina (tripsinogen, kimotripsinogen, proelastaza te prokarboksipeptidaza A i B) i triglicerida (lipaza, fosfolipaza i kolesterol esteraza), a u stanicama odvodnog kanala sintetizira se lužnata tekućina bogata bikarbonatima. Proteolitički i lipolitički enzimi se iz acinusnih stanica izlučuju u dvanaesnik u neaktivnom obliku kao proenzimi kako bi se izbjegla autodigestija gušterače uslijed enzimima posredovane razgradnje gušteračnog parenhima. Aktivacija enzima događa se tek u dvanaesniku gdje tripsinogen prelazi u aktivan oblik tripsin. Tripsin zatim proteolitičkom aktivnošću aktivira druge enzime. Svaki se acinus povezuje na odvodne kanaliće. Stanice odvodnih kanalića imaju funkciju povisiti pH sekreta acinusnih stanica. To se postiže izlučivanjem natrija i kalija, a uklanjanjem klora iz sekreta. Gušteračni sokovi su fiziološki lužnati te na taj način ublažavaju kiseli sadržaj koji iz želuca ulazi u duodenum i štite sluznicu crijeva. Lužnati sadržaj ujedno omogućava optimalnu funkciju gušteračnih enzima koji su najučinkovitiji pri pH između 7 i 8. U egzokrinom dijelu gušterače sintetizira se i intrinzični faktor koji je potreban za apsorpciju vitamina B12 u ileumu. U mačaka je gušterača glavno mjesto njegove sinteze, a u pasa se on većinski sintetizira u gušterači, a manjim dijelom u sluznici želuca. Sekrecija iz egzokrinog dijela gušterače regulirana je hormonima kolekistokininom i sekretinom iz tankog crijeva te lokalnim enteričnim živčanim sustavom i parasimpatičkim živčanim sustavom (tj. ograncima n. vagusa). Glavni poticaj za izlučivanje kolekistokinina je dolazak masti i aminokiselina u tanko crijevo, a parasimpatički živčani sustav se aktivira kada je želudac punjen hranom. Sekretin se izlučuje na poticaj niskog pH u tankom crijevu kada u njega doprije kiseli sadržaj iz želuca te on zatim potiče lučenje alkalične tekućine iz stanica kanalića (REECE, 2015).

3. BOLESTI GUŠTERAČE

3.1. Akutni i kronični pankreatitis

Pankreatitis je upala gušterače, česta u pasa i mačaka, s varijabilnim kliničkim znakovima – od blagih do izrazito teških i životno ugrožavajućih. Po svome tijeku može biti akutni i kronični, a oni se razlikuju ponajprije histološki i funkcionalno, dok je klinička slika slična i nespecifična. Akutni se pankreatitis definira kao reverzibilna upala gušterače s histološkim značajkama edema, neutrofilnih infiltrata i nekroze (ETTINGER i sur., 2017). Često se očituje teškom i naglom kliničkom slikom i povećanim mortalitetom, ali pritom je mogućnost oporavka strukture i funkcije gušterače velika ako životinja preživi. Nasuprot tome, kronični pankreatitis je kontinuirana i progresivna upala gušterače koja može dovesti do refraktorne boli i time smanjene kvalitete života. Ujedno je često povezan i s progresivnom egzokrinom i endokrinom disfunkcijom, a histološki se očituje ireverzibilnom fibrozom i atrofijom stanica acinusa uz limfocitnu ili limfoplazmacitnu upalu (XENOULIS, 2015).

3.1.1. Etiologija i patogeneza pankreatitisa

Unatoč tome što su uzroci akutnog i kroničnog pankreatitisa u pasa i mačaka većinom nepoznati (90%), otkriven je veći broj rizičnih faktora (XENOULIS i sur., 2008). Rizični faktori za nastanak akutnog pankreatitisa pasa su pretilost, hranjenje obrocima bogatim mastima te hiperlipidemija (pasminski povezana – minijturni šnaučeri ili endokrine etiologije – šećerna bolest, hiperadrenokorticism, hipotireoza). Nije utvrđena spolna predispozicija u pasa i mačaka, ali zabilježeno je da je ova bolest učestalija u kastriranih ženki i mužjaka (XENOULIS, 2015). U novijim istraživanjima patofiziologije pankreatitisa u ljudi otkriveno je da je mogući uzrok nasljedna mutacija tripsina, a pretpostavlja se da i u pasa postoji genetska predispozicija budući da određene pasmine imaju povećanu prevalenciju nastanka akutnog (terijeri), tj. kroničnog pankreatitisa (Cavalier King Charles španijeli, bokseri, koker španijeli, border koliji) (WATSON, 2015). U minijturnih šnaučera otkrivena je mutacija gena koji kodira enzim SPINK1 koji ima ulogu u inhibiciji tripsina te bi mogao dovesti do povećane predispozicije za razvoj akutnog pankreatitisa (BISHOP i sur., 2010). U mačaka nedostaju istraživanja koja bi ukazala na genetsku predispoziciju, ali utvrđeno je da hiperkalcemija (uslijed malignih tumora ili primarnog hiperparatireoidizma) povećava rizik

nastanka pankreatitisa zbog pretjerane stimulacije izlučivanja enzima i sekreta gušterače (FRICK i sur., 1990). Utvrđen je i veći broj lijekova koji mogu uzrokovati pankreatitis u pasa i mačaka: organofosfati, azatioprin, furosemid, estrogeni, sulfonamidi, tetraciklini, prokainamid, kalijev bromid. Blokada izvodnog kanala gušterače mogla bi također dovesti do pankreatitisa uslijed autonomne ili hormonski posredovane povećane stimulacije otpuštanja enzima ili zbog promjene pH tekućine u izvodnom kanalu. Budući da se kod većine mačaka glavni gušteračni izvodnik spaja sa žučovodom prije završetka na *papilli duodeni major*, prisutnost žučnih kamenaca, kolangitisa ili tumora bi mogla dovesti do blokade gušteračnog izvodnika i posljedičnog pankreatitisa. Kod mačaka se, za razliku od pasa, pankreatitis često razvija usporedno s kolangitisom i/ili upalnom bolesti crijeva, što se ujedno naziva i mačji trijaditis (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). Budući da je gušterača izrazito osjetljiva na smanjeni dotok krvi, bilo koji uzrok ishemije može dovesti do nastanka pankreatitisa u pasa i mačaka. Pankreatitis se može razviti kao posljedica kirurških zahvata u blizini gušterače, traume, hipotenzije, kod proširenja i zavrnuća želuca u pasa te kod težih anemija. Pankreatitis je ujedno prepoznat kao komplikacija kod babezioze pasa kod koje do oštećenja gušterače može doći zbog ishemije uslijed hemolize ili razvoja hipotenzivnog šoka (WATSON, 2015; MÖHR i sur., 2000). Pretpostavlja se da u rjeđim slučajevima akutni i kronični pankreatitis mogu biti zarazne etiologije pri čemu je utvrđena njihova povezanost s mačjim virusnim oboljenjima (virus zaraznog peritonitisa mačaka, mačji calicivirus, mačji herpesvirus, mačji parvovirus) te parazitom *Toxoplasma gondii* (PEDERSEN i sur., 2010; XENOULIS i sur., 2008). U pasa pasmine engleski koker španijel utvrđen je imunogeno posredovan kronični pankreatitis pri čemu su istovremeno često prisutne i druge imunogeno posredovane bolesti poput keratokonjunktivitisa sicce (WATSON, 2015).

Još uvijek se ne može sa sigurnošću odrediti nastaje li kronični pankreatitis isključivo nakon rekurentnih epizoda akutnog pankreatitisa ili postoji i kao samostalna bolest (XENOULIS i sur., 2008).

Glavni „okidač“ za nastanak pankreatitisa pasa i mačaka je prerana aktivacija tripsinogena u gušterači uslijed autoaktivacije, smanjene autolize ili djelovanja lizosomalnih proteaza. Pritom nastaje tripsin koji dovodi do autodigestije gušterače, razvoja upale i nekroze peripankreasnog masnog tkiva te posljedičnog lokalnog ili generaliziranog sterilnog peritonitisa. Zaštitni mehanizam koji sprječava preranu aktivaciju tripsina je njegova pohrana u acinusnim stanicama u neaktivnom obliku (tripsinogen) koji se nalazi u zimogenim

granulama. U slučaju aktivacije manjeg broja tripsinogena, dolazi do njegove inaktivacije putem inhibitora tripsina PSTI (pancreatic secretic trypsin inhibitor ili SPINK1 – serin-proteaza inhibitor kazal tip 1). U slučaju aktivacije prevelikog broja tripsinogena, dolazi do zakazivanja zaštitinih mehanizama te nastaje lančana reakcija gdje tripsin aktivira druge molekule tripsinogena te druge enzime u gušterači. Akutni pankreatitis može biti lokaliziran, ali uslijed pankreatitisa često dolazi i do razvoja sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS) zbog generalizirane aktivacije neutrofila i izlučivanja proupalnih citokina te otpuštanja tripsina i drugih proteaza u sistemsku cirkulaciju. Pritom dolazi do generalizirane upale gdje su zahvaćeni i brojni drugi organi, a može doći i do sindroma višestrukog zatajivanja organa (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) i aktivacije čimbenika koagulacije s posljedičnom diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom (DIK) (NELSON i COUTO, 2010). Kod kroničnog pankreatitisa dolazi do gubitka parenhima gušterače uslijed fibroze, što u konačnici može dovesti do endokrine disfunkcije poput šećerne bolesti ili egzokrine disfunkcije poput egzokrine insuficijencije gušterače (ETTINGER i sur., 2017).

3.1.2. Klinička slika pankreatitisa

Klinička slika je i u pasa i mačaka izrazito raznolika te ne postoje patognomonični simptomi ili skupina simptoma tipičnih za pankreatitis (XENOULIS, 2015). U pasa s akutnim pankreatisom najčešće se uočavaju nagla pojava povraćanja uz abdominalnu bol, letargiju i dehidraciju. Neki psi zbog izrazite boli u abdomenu zauzimaju takozvanu "pozu molitelja" pri čemu je stražnji kraj tijela podignut, a prednji kraj je spušten uz tlo (NELSON i COUTO, 2010) (Slika 1.). Uz to mogu biti prisutni i različiti stupnjevi proljeva, ikterusa, temperature i ascitesa. U težim slučajevima uslijed sistemskih komplikacija dolazi i do šoka, SIRS-a, DIK-a i MODS-a. Pritom mogu biti prisutni simptomi zbog akutnog zatajenja bubrega (oligurija, anurija ili poliurija) ili akutnog respiratornog distresnog sindroma (otežano i frekventnije disanje). Pri pojavi DIK-a dolazi do hemoragične dijateze te se na sluznicama i koži abdomena mogu uočiti petehije i ekhimoze (ETTINGER i sur., 2017). Simptomi kroničnog pankreatitisa uglavnom su blaži od akutnoga. Pritom je čest subklinički oblik kroničnog pankreatitisa te rekurentne epizode s blažim kliničkim znakovima poput anoreksije i slabosti. Povremeno se uočavaju i gubitak tjelesne težine, povraćanje, proljev i abdominalna bol (XENOULIS, 2015). Budući da kronični pankreatitis često dovodi do progresivne endokrine i egzokrine disfunkcije, mogu biti prisutni i drugi simptomi uslijed sekundarnih bolesti koji

više dolaze do izražaja nego simptomi samog kroničnog pankreatitisa. U slučaju šećerne bolesti najčešće su prisutni poliurija i polidipsija, a kod egzokrine insuficijencije gušterače polifagija uz gubitak tjelesne težine (ETTINGER i sur., 2017).



Slika 1. Poza molitelja u psa oboljelog od akutnog pankreatitisa

Klinički simptomi u mačaka s pankreatitisom su blaži i još manje specifični nego u pasa. Većina mačaka pokazuje inapetencu, letargiju i dehidraciju te rjeđe ikterus. Gastrointestinalni simptomi poput povraćanja i proljeva su rjeđi nego u pasa (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). U mačaka se za razliku od pasa rjeđe uočava abdominalna bol, iako bi ovaj simptom mogao biti poddijagnosticiran budući da je procjena znakova boli u mačaka otežana. Mačke s akutnim pankreatitisom imaju povećan rizik za razvoj hepatičke lipidoze (NELSON i COUTO, 2010). Kod nekih se mačaka uslijed upale i nekroze peripankreasnog masnog tkiva može u kranijalnom abdomenu palpirati masa (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012).

Iako se smatra da je po kliničkim znakovima kronični pankreatitis blažeg tijeka, obje bolesti mogu dovesti do životno ugrožavajućih komplikacija. Ujedno je opisan akutno-kronični pankreatitis pri čemu dolazi do egzacerbacije kroničnog oblika bolesti uz teže kliničke simptome (ETTINGER i sur., 2017).

3.1.3. Dijagnostika pankreatitisa

S obzirom na nespecifičnu kliničku sliku, postavljanje dijagnoze pankreatitisa je kompleksno te uključuje kombinaciju mnogih dijagnostičkih metoda. Nakon uzimanja anamneze te kliničkog pregleda uputno je izvaditi krv za kompletnu krvnu sliku te biokemijsku pretragu i napraviti pretragu urina. Rezultati ovih pretraga su nespecifični za pankreatitis, ali potrebno ih je provesti kako bi se mogle isključiti druge bolesti i odrediti daljnja potrebna terapija i prognoza. Daljnji potrebni dijagnostički postupci su metode slikovne dijagnostike (rendgenska i ultrazvučna pretraga) te dodatne serumske pretrage funkcije gušterače i eventualno histopatološka i/ili citološka pretraga gušterače (NELSON i COUTO, 2010).




Rezultati krvnih pretraga su osobito u blažim slučajevima pankreatitisa unutar referentnih vrijednosti. Ovisno o težini bolesti i razvoju sistemskih komplikacija, može doći do leukopenije, leukocitoze (osobito često neutrofilije sa skretanjem ulijevo), hemokonzentracije, anemije ili trombocitopenije (XENOULIS, 2015). U više od 60% slučajeva oboljelih pasa i mačaka dolazi do povišenja koncentracije hepatocelularnih enzima (alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze), a često su povišeni i bilirubin te bilijarni enzimi alkalna fosfataza i gama-glutamil transferaza (NELSON i COUTO, 2010). Ovo povišenje može biti posljedica lokalnog djelovanja gušteračnih enzima ili nekroze jetre uslijed sepse. Povišenje jetrenih enzima u mačaka može uputiti na istovremeni kolangitis ili hepatičku lipidozu, a porast bilijarnih enzima prisutan je i pri ekstrahepatičkoj opstrukciji žučnog kanala (MAYHEW i sur., 2002). Porast koncentracija ureje i kreatinina najčešće je prerenalne etiologije (dehidracija), a rjeđe nastaje zbog zatajenja bubrega uslijed sepse. Daljnje moguće promjene biokemijskih parametara su hipoalbuminemija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija i hipo- ili hiperglikemija. Najčešći promijenjeni biokemijski pokazatelj u mačaka s pankreatitisom je hiperkolesterolemija (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). U pasa i mačaka česte su i promjene u koncentraciji elektrolita, od kojih su najčešći hiponatrijemija, hipokloremija i hipokalemija. U mačaka je, za razliku od pasa, češća hipokalcemija koja je prepoznata kao loš prognostički faktor. Pad koncentracije kalcija u mačaka najvjerojatnije nastaje uslijed saponifikacije nekrotične peripankreasne masti (KIMMEL i sur., 2001). U pojedinim slučajevima može doći do promjena čimbenika koagulacije (produljeno parcijalno protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno trombotičko vrijeme) koji upućuju na razvoj DIK-a (XENOULIS, 2015).

Dodatne serumske pretrage funkcije gušterače uključuju mjerenje koncentracije serumske amilaze i lipaze, imunoreaktivnost gušteračne lipaze i imunoreaktivnost sličnu tripsinu (ETTINGER i sur., 2017).




Amilaza i lipaza su enzimi koji se osim u gušterači sintetiziraju i u mnogim drugim tkivima (sluznica želuca, parenhim jetre itd.) (SIMPSON i sur., 1991). Njihova vrijednost može biti povišena kod pankreatitisa, ali budući da se ne sintetiziraju samo u gušterači, klinički značaj porasta njihove koncentracije je upitan. Povišene vrijednosti amilaze i lipaze mogu biti prisutne i kod bolesti drugih organa poput bubrega, jetre, probavnog sustava te kod neoplazija. Iz tog se razloga pankreatitis u pasa ne može sa sigurnošću dijagnosticirati ili isključiti ovisno o rezultatima mjerenja koncentracije serumske amilaze i lipaze, a istraživanja su pokazala da vrijednosti ovih enzima nemaju nikakav klinički značaj u dijagnozi pankreatitisa mačaka (SIMPSON i sur., 1994; PARENT i sur., 1995).

Testovi imunoreaktivnosti mjere razinu aktivnosti enzima gušterače u cirkulaciji na principu imunoenzimne metode gdje se enzimi detektiraju zbog reakcije sa za njih specifičnim protutijelima. U fiziološkim su uvjetima njihove koncentracije niske dok kod pankreatitisa dolazi do porasta uslijed disfunkcije acinusnih stanica te posljedičnog propuštanja enzima u intersticij i cirkulaciju (ETTINGER i sur., 2017). Testovi imunoreaktivnosti gušteračne lipaze (PLI – pancreatic lipase immunoreactivity) imaju najveću osjetljivost i specifičnost u dijagnozi pankreatitisa pasa i mačaka budući da određuju vrijednost lipaze isključivo gušteračnog porijekla (STEINER i sur., 2003; STEINER i sur., 2004). U referentnim se laboratorijima koriste kvantitativni testovi Spec cPL i Spec fPL za određivanje pseće, tj. mačje gušteračne lipaze iz seruma. Referentni interval za Spec cPL iznosi od 0 do 200 $\mu\text{g/L}$, a za Spec fPL od 0 do 3.5 $\mu\text{g/L}$. Vrijednosti veće ili jednake od 400 $\mu\text{g/L}$ za Spec cPL te veće ili jednake od 5.4 $\mu\text{g/L}$ za Spec fPL s velikom vjerojatnošću upućuju na pankreatitis, osobito uz odgovarajuće kliničke znakove i rezultate drugih dijagnostičkih metoda. Vrijednosti između 201 i 399 $\mu\text{g/L}$ u pasa te 3.6 i 5.3 $\mu\text{g/L}$ u mačaka smatraju se "sivom zonom" te je potrebno ponoviti testiranje za 2 do 3 tjedna. Ujedno su dostupni i semi-kvantitativni testovi SNAP cPL i SNAP fPL koji se mogu koristiti u veterinarskim ambulantomama. Ovi se brzi testovi očitavaju vizualno pri čemu se uspoređuje boja kontrolne točke s bojom točke uzorka. Pritom ako je točka uzorka jednake ili intenzivnije boje od kontrolne točke, rezultati se očitavaju kao abnormalni. Ovaj rezultat označava da je

vrijednost gušteračne lipaze veća ili jednaka od 400 $\mu\text{g/L}$ u pasa, tj. 3.5 $\mu\text{g/L}$ u mačaka (XENOULIS i STEINER, 2012) (Slika 2., Slika 3.).

	Fiziološki rezultat		Nefiziološki rezultat	
Spec cPL	0 $\mu\text{g/L}$	200 $\mu\text{g/L}$	400 $\mu\text{g/L}$ povišene koncentracije	400 $\mu\text{g/L}$ konzistentno s pankreatitisom
SNAP cPL				
	točka uzorka je svjetlija od kontrolne točke	kontrolna točka i točka uzorka su jednakog intenziteta	točka uzorka je tamnija od kontrolne točke	

Slika 2. Interpretacija rezultata testova Spec cPL i SNAP cPL (preuzeto od <https://www.idexx.com/files/snap-cpl-accuracy-white-paper.pdf>)

	Fiziološki rezultat		Nefiziološki rezultat	
Spec fPL	0 $\mu\text{g/L}$	3.5 $\mu\text{g/L}$	5.4 $\mu\text{g/L}$ povišene koncentracije	5.4 $\mu\text{g/L}$ konzistentno s pankreatitisom
SNAP fPL				
	točka uzorka je svjetlija od kontrolne točke	kontrolna točka i točka uzorka su jednakog intenziteta	točka uzorka je tamnija od kontrolne točke	

Slika 3. Interpretacija rezultata testova Spec fPL i SNAP fPL (preuzeto od <https://www.idexx.com.au/files/idexx-introduces-snap-fpl.pdf>)

Test imunoreaktivnosti slične tripsinu (TLI – trypsin-like immunoreactivity, tj. cTLI u pasa i fTLI u mačaka) je test specifičan za egzokrinu funkciju gušterače. Mjeri razinu tripsinogena te u manjoj mjeri i tripsina u serumu pasa i mačaka. Njihove su vrijednosti u slučaju pankreatitisa povećane (ETTINGER, 2017). Ovaj je test manje specifičan za dijagnozu pankreatitisa pasa i mačaka od testa imunoreaktivnosti gušteračne lipaze te zbog toga ima ograničenu ulogu u dijagnostici pankreatitisa, a prvenstveno se koristi u dijagnostici egzokrine insuficijencije gušterače (TRIVEDI i sur., 2011; SWIFT i sur., 2000).

Prema novijim istraživanjima, u dijagnostici pankreatitisa pasa i mačaka koristan je i test aktivnosti lipaze DGGR koji je pokazao visoku podudarnost s rezultatima testova imunoreaktivnosti pseće i mačje lipaze (XENOULIS, 2015).

U dijagnostici pankreatitisa pasa i mačaka od metoda slikovne dijagnostike koriste se ponajprije rendgenološka i ultrazvučna pretraga. Iako rendgenološka pretraga ima nisku osjetljivost i specifičnost za dijagnostiku pankreatitisa, uputno ju je napraviti kako bi se isključile druge bolesti (XENOULIS, 2015). Pritom je rendgenološki nalaz kod pankreatitisa nespecifičan jer uključuje promjene koje mogu biti prisutne i kod drugih bolesti probavnog sustava (povećana sjena mekog tkiva, gubitak seroznih detalja u kranijalnom abdomenu, ispunjenost zavoja crijeva plinom, ascites) (GERHARDT i sur., 2001). Ultrazvučna pretraga je pouzdanija za dijagnostiku pankreatitisa od rendgenološke pretrage. Ultrazvučni nalaz kod pankreatitisa se očituje hipoehoičnim područjima u gušterači, hiperehoičnim okolnim mezenterijem, povećanom gušteračom ili pak gušteračom nepravilne strukture, dilatacijom gušteračnog izvodnika ili žučovoda i ascitesom (HESS i sur., 1998; HECHT i HENRY, 2007).

Histopatološka pretraga se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku pankreatitisa te za razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa (XENOULIS, 2015). Ne postoji standardizirana klasifikacija histopatoloških promjena kod pankreatitisa, nego se razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa temelji na prisutnosti ireverzibilnih promjena te staničnog infiltrata. Akutni se pankreatitis očituje različitim stupnjem neutrofilne upale, edema i nekroze, a kronični trajnim, ireverzibilnim i progresivnim promjenama u vidu fibroze, gubitka acinusnih stanica uslijed atrofije acinusa te limfocitnom upalom (WATSON, 2015). Histopatološka pretraga je za razliku od ostalih navedenih metoda dijagnostike pankreatitisa invazivna te zahtijeva uzimanje bioptata gušterače tijekom laparoskopije ili eksplorativne laparotomije u općoj anesteziji. Zbog invazivnosti i rizika od anestezije te mogućih

komplikacija kod klinički nestabilnih pacijenata, ova se pretraga relativno rijetko izvodi (XENOULIS, 2015).

Citologija gušterače se smatra minimalno invazivnom metodom dijagnostike pankreatitisa. Ona se izvodi ultrazvučno vođenom metodom aspiracije tankom iglom ili se uzorci uzimaju tijekom eksplorativne laparotomije. Kod akutnog pankreatitisa citološki nalaz se očituje hipercelularnošću uz prisutnost neutrofila koji mogu biti degenerirani te degeneriranih acinusnih stanica. Kod kroničnog pankreatitisa prisutna je niska staničnost zbog nekroze i fibroze gušteračnog parenhima (ETTINGER, 2017).

3.1.4. Liječenje pankreatitisa

Liječenje pankreatitisa pasa i mačaka je simptomatsko i potporno te ovisi o težini kliničke slike. Ako je poznat uzrok pankreatitisa ili prisutnost rizičnog čimbenika (npr. hranjenje obrocima bogatim mastima, uzimanje pojedinih lijekova, itd.) potrebno ga je ukloniti (NELSON i COUTO, 2010). Kod pacijenata s težom kliničkom slikom akutnog pankreatitisa ili komplikacijama potrebna je hospitalizacija i intenzivno liječenje uz stalni nadzor. Kod blažih oblika akutnog i kroničnog pankreatitisa moguće je kućno liječenje nakon rehidracije i korekcije poremećaja elektrolita. Osnovu liječenja pankreatitisa pasa i mačaka čine intravenska tekućinska terapija i korekcija poremećaja elektrolita, adekvatna prehrana te po potrebi primjena analgetika, antiemetika i antibiotika (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012).

Prema istraživanjima, poremećaji mikrocirkulacije gušterače su jedan od glavnih čimbenika koji dovode do progresivnog pogoršanja akutnog pankreatitisa i povećanog morbiditeta (WARNDORF i sur., 2011). Stoga je tekućinska terapija izrazito bitna u početku liječenja pankreatitisa kako bi se poboljšale perfuzija i oksigenacija gušterače te time izbjegla nekroza uslijed ishemije i povećane propusnosti krvnih žila. Primjenjuju se kristaloidne otopine poput Ringer laktata i 0,9% otopine natrijevog klorida kako bi se ispravili dehidracija, hipovolemija te poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže. Tekućinskom terapijom se ujedno ispravljaju i prerenalna azotemija i metabolička acidoza koje su često posljedica dehidracije uslijed povraćanja i/ili proljeva. Doza tekućinske terapije se određuje prema stupnju dehidracije te prisutnosti šoka ili drugih komplikacija. Pritom se u obzir uzima dnevna doza održavanja te gubici kroz povraćanje i/ili proljev. Kod pacijenata u šoku ili teže oboljelih inicijalno se primjenjuju i koloidne otopine kako bi se održao koloidni osmotski

tlak plazme koji može biti smanjen uslijed hipoalbuminemije. Po potrebi se ispravljaju poremećaji elektrolita poput hipokalemije nadoknadom kalija u tekućinske otopine ili hipokalcemije davanjem kalcijevog glukonata. Psi i mačke koji primaju tekućinsku terapiju potrebno je nadzirati budući da prebrza ili pretjerana infuzija tekućinskih otopina može dovesti do edema pluća, osobito kod teško bolesnih životinja s povećanom propusnošću krvnih žila. Pritom se prati produkcija urina, a kod teško bolesnih i centralni venski tlak. U pravilnim se razmacima moraju pratiti i razine elektrolita u serumu kako bi se pravodobno mogli ispraviti poremećaji njihove koncentracije (NELSON i COUTO, 2010).

Osobito kod teže oboljelih pasa i mačaka može se infuzijom dati i plazma koja sadrži faktore koagulacije, albumin te antiproteaze poput α 1-antitripsina (ETTINGER i sur., 2017).

Većina pasa s akutnim pankreatitisom pokazuje znakove abdominalne boli. Nasuprot tome, kod većine mačaka se ovaj simptom ne uočava, ali pritom treba uzeti u obzir da mačke jasno ne pokazuju znakove boli (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). Iz toga se razloga kod akutnog pankreatitisa preporučuje primjena analgetika i kod pacijenata koji ne pokazuju jasne znakove boli. Najčešće se primjenjuju opiodi poput metadona (0.2–0.4 mg/kg iv./im./sc. svakih 4-6h), buprenorfina (0.01–0.02 mg/kg iv./im./sc. svakih 4-6h) i fentanila (0.001–0.01 mg/kg iv. ili transdermalno prema tjelesnoj masi). Kod kroničnoga pankreatitisa ako nema kliničkih znakova boli ne moraju se primijeniti analgetici ili se mogu primijeniti slabiji analgetici poput butorfanola (0.2–0.4 mg/kg iv./im./sc. svaka 2-4h). Ne preporučuje se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova zbog povećanog rizika od razvoja gastrointestinalnih ulkusa te oštećenja bubrega (NELSON i COUTO, 2010).

Antiemetici su indicirani kod akutnog i kroničnog pankreatitisa kako bi spriječili povraćanje i mučninu te time ujedno i poboljšali apetit. Lijek izbora kod pasa i mačaka je maropitant (1 mg/kg iv./sc. svaka 24h) koji ujedno ima i učinak visceralne analgezije, a uz njega se može koristiti i ondansetron (0.1–0.2 mg/kg iv. svakih 6-12h). Nakon prestanka povraćanja ovi se lijekovi mogu davati peroralno. Uz antiemetike se mogu koristiti i lijekovi za zaštitu želučane sluznice, osobito ako su prisutni melena i hematemeza. Kod pankreatitisa postoji povećan rizik od nastanka ulkusa želuca zbog hipovolemije te oštećenja sluznice jednjaka želučanim sokom uslijed povraćanja. Pritom se koriste blokatori protonske pumpe poput omeprazola (1 mg/kg iv./po. svakih 12h) i pantoprazola ili H₂ - receptor antagonisti poput famotidina i cimetidina (ETTINGER i sur., 2017).

Pankreatitis pasa i mačaka je najčešće sterilna upala pa antibiotici nisu indicirani, ali potrebno ih je uvesti ako dođe do potencijalne bakterijske translokacije ili infekcije nekrotičnog gušteračnog parenhima (MANSFIELD i BETHS, 2015; SIMPSON, 2001). Pritom se koriste antibiotici širokog spektra poput ampicilina, amoksicilin/klavulanske kiseline, enrofloksacina i marbofloksacina u mačaka (NELSON i COUTO, 2010).

Prehrana je jedan od bitnih čimbenika u liječenju. Prema prijašnjim preporukama, psima i mačkama oboljelim od akutnog pankreatitisa nije se davalo ništa na usta prvih 24-48 sati jer se smatralo da se time potiče sekrecija iz egzokrinog dijela gušterače. Ove su preporuke u međuvremenu odbačene te se preporučuje početi s hranjenjem čim prije kako bi se izbjegla atrofija crijevnih resica i smanjio rizik bakterijske translokacije. Ako je moguće, treba započeti s enteralnom prehranom umjesto s parenteralnom (JENSEN i CHAN, 2014). Kod pacijenata koji povraćaju daju se antiemetici te se postavlja nazogastrična ili ezofagealna sonda i daje tekuća hrana prema uputi proizvođača. Ako životinje ne povraćaju te kod blažih oblika bolesti mogu se odmah ponuditi manje količine hrane. Kod pasa se preporučuje primjena hrane s manjim udjelom masti. Kod mačaka se zbog njihove povećane potrebe za unosom arahidonske kiseline hranom te rizika od razvoja hepatičke lipidoze primjenjuje hrana bogata proteinima (ETTINGER, 2017). U mačaka s kroničnim pankreatitisom treba isključiti istovremenu prisutnost kolangitisa i upalne bolesti crijeva (tzv. trijaditisa mačaka). U slučaju trijaditisa mačaka prehrana se sastoji od hipoalergene hrane ili hrane s drugim izvorom proteina od uobičajenog (JENSEN i CHAN, 2014).

Kod kroničnoga pankreatitisa s akutnom egzacerbacijom, terapija je jednaka kao kod akutnoga pankreatitisa. Nakon akutne egzacerbacije po potrebi se daju analgetici i antiemetici peroralno te se radi promjena prehrane (hrana s manjim udjelom masti kod pasa, po potrebi hipoalergena hrana kod mačaka). Kod kroničnoga pankreatitisa je uputno i provjeravati koncentracije kobalamina i folne kiseline te ih po potrebi suplementirati. Budući da je kronični pankreatitis povezan s egzokrinom i endokrinom insuficijencijom, potrebno je pravovremeno dijagnosticirati moguće komorbiditete poput šećerne bolesti i egzokrine insuficijencije gušterače te ih tretirati (NELSON i COUTO, 2010).

Prognoza pasa i mačaka oboljelih od pankreatitisa je raznolika te ovisi o težini bolesti, stupnju nekroze gušterače, trajanju bolesti do dijagnoze i početka terapije te razvoju komplikacija. Akutni pankreatitis je povezan s većim mortalitetom, a kronični pankreatitis s dugoročnim komplikacijama koje smanjuju kvalitetu života (ETTINGER i sur., 2017).

U Tablici 1. navedene su razlike između akutnog i kroničnog pankreatitisa pasa i mačaka.

Tablica 1. Razlika akutnog i kroničnog pankreatitisa pasa i mačaka (modificirano prema NELSON i COUTO, 2010).

Razlike akutnog i kroničnog pankreatitisa pasa i mačaka				
	Akutni pankreatitis		Kronični pankreatitis	
	psi	mačke	psi	mačke
Etiologija	- idiopatski (90% slučajeva)		- idiopatski (90% slučajeva) - nakon rekurentnih epizoda akutnog pankreatitisa	
Rizični čimbenici	<ul style="list-style-type: none"> - pretilost - hranjenje obrocima bogatim mastima - hiperlipidemija: minijaturni šnauceri; - endokrinološke bolesti (šećerna bolest, hiperadrenokorticism, hipotireoza) - pasminska predispozicija: terijeri - lijekovi: kalijev bromid, azatioprin, fursemid, tetraciklin, sulfonamidi - ishemija 	<ul style="list-style-type: none"> - hiperkalcemija (maligni tumori ili primarni hiperparatireoidizam) - lijekovi: organofosfati - anatomska građa gušterače (spajanje gušteračnog izvodnika sa žučovodom) - ishemija - zarazne bolesti (virus zaraznog peritonitisa mačaka, mačji calicivirus, mačji herpesvirus, mačji parvovirus, <i>Toxoplasma gondii</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - pasminska predispozicija: Cavalier King Charles španijeli, bokseri, koker španijeli, border koliji - imunogeno posredovano: engleski koker španijeli 	- nije utvrđeno
Prateće bolesti	- nisu uobičajene	<ul style="list-style-type: none"> - kolangitis - upalna bolest crijeva 	- nisu uobičajene	<ul style="list-style-type: none"> - kolangitis - upalna bolest crijeva
Klinički znakovi	<ul style="list-style-type: none"> - povraćanje - abdominalna bol - letargija - dehidracija - rjeđe: proljevanje, ikterus, temperatura, ascites 	<ul style="list-style-type: none"> - inapetencija - letargija - dehidracija - rjeđe: povraćanje, proljev, abdominalna bol, ikterus 	<ul style="list-style-type: none"> - subklinički - rekurentne epizode s blažim kliničkim znakovima (anoreksija i slabost) - rijetko akutne epizode s kliničkim znakovima akutnog pankreatitisa 	
Dijagnostika	<ul style="list-style-type: none"> - najznačajnije: Spec cPL, SNAP cPL, histopatološka pretraga - ostalo: amilaza i lipaza, cTLI, ultrazvučna i rendgenološka pretraga, krvne pretrage 	<ul style="list-style-type: none"> - najznačajnije: Spec fPL, SNAP fPL, histopatološka pretraga - ostalo: fTLI, ultrazvučna i rendgenološka pretraga, krvne pretrage 	<ul style="list-style-type: none"> - otežana dijagnostika: manji značaj serumskih testova funkcije gušterače i ostalih pretraga (ultrazvučna i rendgenološka pretraga, krvne pretrage) - histopatološka pretraga 	
Liječenje	<ul style="list-style-type: none"> - tekućinska terapija - antiemetici i antacidi - analgetici - antibiotici po potrebi 		<ul style="list-style-type: none"> - kod akutnih epizoda jednako kao kod akutnog pankreatitisa - po potrebi suplementacija kobalamina i folata 	
	<ul style="list-style-type: none"> - prehrana s manjim udjelom masti 	<ul style="list-style-type: none"> - hrana s većim udjelom proteina, hipoalergena hrana 	<ul style="list-style-type: none"> - hrana s manjim udjelom masti 	<ul style="list-style-type: none"> - hipoalergena hrana po potrebi
Moguće posljedice bolesti	<ul style="list-style-type: none"> - SIRS, MODS, DIK - kronični pankreatitis u slučaju rekurentnih epizoda akutnog pankreatitisa 		<ul style="list-style-type: none"> - šećerna bolest - egzokrina insuficijencija gušterače 	
		<ul style="list-style-type: none"> - lipidoza jetre 		

3.2. Egzokrina insuficijencija gušterače

Egzokrina insuficijencija gušterače pasa i mačaka je sindrom uzrokovan nedovoljnim izlučivanjem probavnih enzima gušterače u tanko crijevo što rezultira maldigestijom i malapsorpcijom hranjivih tvari, a očituje se proljevom, polifagijom i gubitkom tjelesne mase (STEINER, 2012).

3.2.1. Etiologija i patogeneza

Egzokrina insuficijencija gušterače češća je u mačaka nego u pasa. Najčešći uzrok nastanka ovog sindroma kod mačaka je kronični pankreatitis koji progresivno dovodi do smanjenja funkcije egzokrinog dijela gušterače uslijed uništenja parenhima. Rjeđi uzroci egzokrine insuficijencije gušterače u mačaka su atrofija acinusnih stanica te hipoplazija i aplazija gušterače (STEINER, 2012). U pasa je najčešći uzrok atrofija acinusnih stanica, a zatim kronični pankreatitis te rjeđe hipoplazija gušterače (WESTERMARCK i WIBERG, 2012). Iako se pod pojmom egzokrine insuficijencije gušterače ponajprije smatraju nedovoljna sinteza i izlučivanje enzima gušterače, do jednakih simptoma kod pasa i mačaka može dovesti opstrukcija pankreasnog izvodnika tumorom, postoperativne komplikacije u vidu fibroze i priraslica te manjak enteropeptidaza u dvanaesniku koje inače aktiviraju enzime gušterače (ETTINGER i sur., 2017). U mačaka nije otkrivena dobna ili pasminska predispozicija (STEINER, 2012). Nasuprot tome, pojedine pasmine pasa imaju veću predispoziciju za razvoj egzokrine insuficijencije gušterače. Najčešće su zahvaćeni njemački ovčari koji čine čak 50-70% svih pasa koji imaju egzokrinu insuficijenciju gušterače, a zatim dugodlaki škotski ovčari i euroazijski psi. Pretpostavlja se da se kod ovih pasmina atrofija acinusnih stanica gušterače nasljeđuje kao autosomalno recesivno svojstvo te da ona nastaje imunosno-posredovanim mehanizmom. Češće zahvaćene pasmine su i Cavalier King Charles španijeli i Chow Chow. Kod Cavalier King Charles španijela je uočena učestala pojava kroničnog pankreatitisa koji bi stoga mogao biti glavni uzrok egzokrine insuficijencije gušterače. Kod pasa nije utvrđena određena dobna predispozicija, no uočeno je da je egzokrina insuficijencija gušterače zbog imunosno-posredovanih mehanizama češće prisutna u mlađih pasa (njemački ovčari, dugodlaki škotski ovčari), a ako je posljedica kroničnog pankreatitisa češće je prisutna u srednje starijih do starijih pasa (Cavalier King Charles španijel, engleski koker španijel) (BATCHELOR i sur., 2007).

Acinusne stanice egzokrinog dijela gušterače izlučuju u dvanaesnik enzime za probavu ugljikohidrata, masti i proteina. Kada se probavni enzimi gušterače ne izlučuju u dvanaesnik, dolazi do maldigestije hranjivih tvari. Neprobavljene hranjive tvari se nakupljaju u crijevima, što može uzrokovati proliferaciju mikroflora tankog crijeva, proljev i gubitak težine zbog malapsorpcije. Budući da ne dolazi do razgradnje masti uz pomoć lipaze iz gušterače, razvija se steatoreja. Pretpostavlja se da se malapsorpcija razvija uslijed manjka trofičnih faktora iz gušterače koji imaju ulogu u održavanju fiziološke funkcije crijevne sluznice (ETTINGER i sur., 2017). U gušterači se ujedno sintetizira i intrinzični faktor koji ima ulogu u apsorpciji vitamina B12. Stoga kod egzokrine insuficijencije gušterače često dolazi i do hipokobalaminemije, što je osobito izraženo kod mačaka budući da se kod njih intrinzični faktor sintetizira isključivo u gušterači, a kod pasa djelomično i u želucu (NELSON i COUTO, 2010). Kod egzokrine insuficijencije gušterače uzrokovane kroničnim pankreatitisom dolazi do uništenja egzokrinog i endokrinog dijela gušterače. Stoga se uz egzokrinu insuficijenciju često usporedno razvija i šećerna bolest (STEINER, 2012).

3.2.2. Klinička slika egzokrine insuficijencije gušterače

Gušterača ima izrazite kompenzatorne mehanizme te do kliničkih znakova dolazi tek kada je uništeno 75-90% parenhima gušterače. Najčešći klinički znak egzokrine insuficijencije gušterače u pasa i mačaka je gubitak tjelesne težine uz polifagiju (ETTINGER i sur., 2017). Neki psi razvijaju piku i koprofagiju. Oboljele životinje imaju kronični proljev te učestalo izlučuju voluminozan i neformiran svjetlosmeđi ili žućkasti feces s neprobavljenim česticama hrane. U pasa su često prisutne flatulencija i borborigmus. Karakteristično za egzokrinu insuficijenciju gušterače je da ne dolazi do razgradnje masti te se zbog toga razvija steatoreja. Zbog maldigestije i manjka apsorbiranih masnih kiselina i drugih hranjivih tvari dolazi do gubitka dlake i nastanka kožnih oboljenja poput seboreje (NELSON i COUTO, 2010). U pasa je opisana i subklinička egzokrina insuficijencija gušterače kod koje nije bilo kliničkih znakova, ali su vrijednosti testa imunoreaktivnosti slične tripsinu bile opetovano niske te je eksplorativnom laparotomijom utvrđena smanjena gušterača. Subklinička egzokrina insuficijencija gušterače najčešće je utvrđena u njemačkih ovčara (WIBERG i WESTERMARCK, 2002).

3.2.3. Dijagnostika egzokrine insuficijencije gušterače

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike te rezultata funkcionalnih testova gušterače. Rezultati krvnih pretraga su nespecifični. Zbog malnutricije i razgradnje mišićnih proteina mogu biti prisutne snižena koncentracije ukupnih proteina, blago povišena koncentracije jetrenih enzima, snižene koncentracije kolesterola i triglicerida te limfopenija ili limfocitoza (NELSON i COUTO, 2010).

Serumski test imunoreaktivnosti slične tripsinu (fTLI u mačaka, tj. cTLI u pasa) ima najveću osjetljivost i specifičnost za dijagnostiku egzokrine insuficijencije gušterače. U fiziološkim se uvjetima mala količina enzima iz gušterače izlučuje u krv. Ovaj test kvantificira količinu tripsinogena i tripsina u cirkulaciji. Kada dođe do uništenja acinusnih stanica gušterače, vrijednosti enzima iz gušterače se u cirkulaciji smanjuju te ujedno i TLI test poprima izrazito niske vrijednosti (STEINER, 2012). Test imunoreaktivnosti slične tripsinu je specifičan isključivo za enzime gušterače te vrsno specifičan. Izrazito je bitno da životinja prije uzimanja krvi bude na tašte. Referentni interval za cTLI iznosi od 5.7 do 42 $\mu\text{g/L}$, a za fTLI između 12 i 82 $\mu\text{g/L}$. Vrijednosti cTLI-ja manje od 2.5 $\mu\text{g/L}$ te fTLI-ja manje ili jednake od 8 $\mu\text{g/L}$ uz odgovarajuće kliničke simptome se smatraju dijagnostičkim za egzokrinu insuficijenciju gušterače (ETTINGER i sur., 2017). Ako su vrijednosti cTLI-ja manje od 2.5 $\mu\text{g/L}$ uz izostanak kliničkih simptoma poput gubitka težine i proljeva, potrebno je u odgovarajućim razmacima ponoviti testiranje te se ne započinje s terapijom egzokrine insuficijencije gušterače. Kod takvih rezultata cTLI-ja najvjerojatnije se radi o subkliničkoj egzokrinnoj insuficijenciji koja je opisana kod njemačkih ovčara (NELSON i COUTO, 2010). Vrijednosti cTLI-ja između 2.5 i 5 $\mu\text{g/L}$ te fTLI-ja između 8 i 12 $\mu\text{g/L}$ smatraju se "sivom zonom" te je potrebno ponoviti testiranje za nekoliko tjedana (WIBERG i WESTERMARCK, 2002; STEINER, 2012).

U dijagnostici egzokrine insuficijencije gušterače prije su se koristile i druge pretrage poput mjerenja fekalne proteolitičke aktivnosti. Budući da te dijagnostičke metode imaju izrazito nisku osjetljivost i specifičnost, one se više ne koriste. Za dijagnostiku egzokrine insuficijencije gušterače u pasa razvijen je vrsno specifičan imunoenzimni test koji mjeri koncentraciju elastaze porijeklom iz gušterače u fecesu. Specifičnost ovoga testa je niska, ali prema istraživanjima ima prihvatljivu osjetljivost. U slučaju egzokrine insuficijencije gušterače koncentracija fekalne elastaze će biti snižena, ali pritom se dijagnoza egzokrine

insuficijencije uvijek mora potvrditi testom imunoreaktivnosti slične tripsinu kako bi se prepoznali lažno pozitivni rezultati (ETTINGER i sur., 2017).

Za dodatnu dijagnostiku egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka može se koristiti i mjerenje serumske koncentracije kobalamina. Zbog nedostatka intrinzičnog faktora pri egzokrinom insuficijenciji gušterače te posljedičnoj smanjenoj apsorpciji kobalamina, njegova će koncentracija biti snižena (NELSON i COUTO, 2010).

3.2.4. Liječenje egzokrine insuficijencije gušterače

Psi i mačke oboljeli od egzokrine insuficijencije gušterače zahtijevaju doživotnu terapiju peroralnom nadoknadom enzima gušterače uz svaki obrok. Mogu se koristiti komercijalni proizvodi u obliku praha, granula, tableta i kapsula sušenog ekstrakta svinjske gušterače ili se daje usitnjena smrznuta sirova gušterača goveda, svinja ili divljači. Doziranje se vrši prema uputama proizvođača, a izrazito je bitno da se suplementacija enzima radi uz svaki obrok. Kliničko poboljšanje se najčešće vidi već unutar nekoliko dana, a kada dođe do nestanka kliničkih znakova egzokrine insuficijencije gušterače postupno se može smanjivati doza enzima gušterače do najmanje efektivne doze (WIBERG i WESTERMARCK, 2002; STEINER, 2012).

Uz egzokrinu insuficijenciju gušterače često je prisutna hipokobalaminemija te je potrebna nadoknada vitamina B12. Hipokobalaminemija je izrazito česta u mačaka te je bitno odmah započeti s terapijom uz davanje enzima gušterače. Budući da dolazi do snižene koncentracije vitamina B12 zbog njegove malapsorpcije uslijed nedostatka intrinzičnog faktora, peroralna nadoknada je neučinkovita. Svakih tjedan dana se potkožno daje 250 µg po mački te od 250 do 1000 µg kobalamina po psu (ovisno o tjelesnoj težini) tijekom 6 tjedana, a zatim se nakon mjesec dana daje još jedna doza i vrši kontrola za mjesec dana od zadnje doze (STEINER, 2012; ETTINGER i sur., 2017).

Uz davanje enzima gušterače potrebno je prilagoditi prehranu pasa i mačaka. Kod pasa se u početnim fazama bolesti i kada su izraženi klinički simptomi preporučuje davanje hrane s manjim udjelom masti. Psi s egzokrinom insuficijencijom gušterače najčešće su kahektični te zahtijevaju postupno povećanje tjelesne mase uz odgovarajuće zadovoljavanje energetske potrebe. Stoga se ne preporučuje dugoročno davanje hrane s manjim udjelom masti budući da ona ima manju energetske vrijednosti. Nakon inicijalnog kliničkog poboljšanja može se uvesti

hrana s osrednjim sadržajem masti koja ima veću energetska vrijednost (GERMAN, 2012). U mačaka se ne preporučuje davanje hrane s manjim udjelom masti kako ne bi došlo do deficita esencijalnih masnih kiselina i vitamina topivih u mastima. U mačaka se može davati hipoalergena hrana budući da većina mačaka uz egzokrinu insuficijenciju gušterače ima razvijenu upalnu bolest crijeva (NELSON i COUTO, 2007). Oboljelim psima i mačkama ne smije se davati hrana s velikim udjelom neprobavljive vlaknine jer bi ona mogla dodatno smanjiti aktivnost enzima gušterače te smanjiti apsorpciju masti (GERMAN, 2012; STEINER, 2012).

Kod pasa i mačaka koji ne odgovaraju na terapiju enzimima gušterače, promjenu prehrane te suplementaciju kobalamina potrebno je isključiti moguće komorbiditete poput šećerne bolesti, prekomjernog rasta bakterija u tankom crijevu i upalne bolesti crijeva te ih adekvatno liječiti (ETTINGER i sur., 2017).

Prognoza kod pasa i mačaka oboljelih od egzokrine insuficijencije gušterače je povoljna unatoč ireverzibilnom gubitku parenhima egzokrinog dijela gušterače. Uz doživotno davanje enzima gušterače te redovite kontrole može se ostvariti očekivani životni vijek te normalna kvaliteta života (NELSON i COUTO, 2010).

U Tablici 2. navedene su razlike egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka.

Tablica 2. Razlike egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka (modificirano prema NELSON i COUTO, 2010)

Razlike egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka		
	psi	mačke
Etiologija	- atrofija acinusnih stanica gušterače - kronični pankreatitis - rjeđe: hipoplazija gušterače	- kronični pankreatitis - rjeđe: atrofija acinusnih stanica gušterače aplazija gušterače hipoplazija gušterače
Rizični čimbenici	- pasminska predispozicija: njemački ovčari, dugodlaki škotski ovčari, euroazijski psi, Cavalier King Charles španijeli, Chow Chow	- nije utvrđeno
Prateće bolesti	- šećerna bolest	- upalna bolest crijeva - kolangitis - šećerna bolest
Klinički znakovi	- gubitak tjelesne težine uz polifagiju - kronični proljev - steatoreja - bolesti kože	
Dijagnostika	- najznačajnije: cTLI - ostalo: krvne pretrage koncentracija fekalne elastaze serumska koncentracija kobalamina	- najznačajnije: fTLI - ostalo: krvne pretrage serumska koncentracija kobalamina
Liječenje	- enzimi gušterače uz svaki obrok - vitamin B12	
	- prehrana: isprva hrana s manjim udjelom masti pa hrana veće energetske vrijednosti s osrednjim udjelom masti	- prehrana: hipoalergena hrana po potrebi
Moguće posljedične bolesti	- prekomjeran rast bakterija u tankom crijevu	- nije utvrđeno

3.3. Šećerna bolest

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je endokrinološka bolest pasa i mačaka gdje zbog potpunog ili relativnog nedostatka inzulina ili pak smanjene aktivnosti inzulina dolazi do razvoja hiperglikemije. Šećerna bolest se može podijeliti na tri tipa. Psi najčešće imaju šećernu bolest tipa 1 (šećerna bolest ovisna o inzulinu ili IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus), a mačke šećernu bolest tipa 2 (šećerna bolest neovisna o inzulinu ili NIDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus). Šećerna bolest tipa 3 (gestational or hormone-induced diabetes mellitus) razvija se u pasa i mačaka posljedično visokoj koncentraciji dijabetogenih hormona (kortizol, glukagon, hormon rasta, adrenalin) ili progesterona koji uzrokuju inzulinsku rezistenciju (NELSON i COUTO, 2010).

3.3.1. Etiologija i patogeneza šećerne bolesti

Šećernu bolest tipa 1 obilježavaju hipoinzulinemija, tj. apsolutni manjak inzulina, endogena serumska koncentracija inzulina koja se ne povisuje davanjem glukoze ili glukagona, nemogućnost kontroliranja koncentracije glukoze u krvi davanjem prilagođene hrane ili antidijabeticima te apsolutna nužnost davanja egzogenog inzulina kako bi se održala euglikemija (NELSON i COUTO, 2010). Etiologija šećerne bolesti pasa je multikauzalna pri čemu je prepoznato nekoliko rizičnih čimbenika poput genetske predispozicije, infekcija, hiperlipidemije, pankreatitisa, hipotireoidizma te davanja lijekova (glukokortikoidi, progestageni) ili razvoj bolesti (hiperadrenokorticism, akromegalija, glukagonom) koji antagoniziraju učinak inzulina. Uslijed ovih predisponirajućih čimbenika dolazi do ireverzibilnog gubitka funkcionalnih β -stanica gušterače. U diestrusu pasa kroz dulje razdoblje se izlučuje progesteron koji potiče lučenje hormona rasta. Budući da hormon rasta djeluje antagonistički inzulinu, dolazi do nastanka inzulinske rezistencije i hiperglikemije. Šećerna bolest tipa 1 je kod pasa najčešće posljedica imunosno-posredovanog uništenja β -stanica gušterače. Ujedno je učestao etiološki čimbenik razvoj kroničnog pankreatitisa koji progresivno uništava parenhim gušterače (RAND i sur., 2004). Šećerna bolest najčešće zahvaća srednje stare pse, a češće je prisutna u ženki. Pojedine pasmine imaju veću predispoziciju za razvoj šećerne bolesti (australski ovčar, samojed, pudl, minijaturni šnauer, maltezer, jorkširski terijer, itd.). U mačaka je najčešći oblik šećerne bolesti tip 2 pri čemu se razvija inzulinska rezistencija te je koncentracija inzulina normalna do povišena, ali se ne ostvaruje fiziološki učinak inzulina te se stoga razvija hiperglikemija. Najčešće nastaje zbog

inzulinske rezistencije s kronično povišenom koncentracijom inzulina te amiloidoze Langerhansovih otočića gušterače (ETTINGER i sur., 2017). Rizični čimbenici koji uzrokuju šećernu bolest mačaka su endokrinološki poremećaji koji uzrokuju inzulinsku rezistenciju (akromegalija, hiperadrenokorticism, hipertireoidizam), pretilost, kronični pankreatitis, kronična insuficijencija bubrega te davanje lijekova poput glukokortikoida i progestagena (RAND i sur., 2004). Amiloidoza nastaje uslijed taloženja amilina u β -stanicama koji se inače izlučuje zajedno s inzulinom. Kod pretilosti i drugih stanja koja potiču nastanak inzulinske rezistencije zbog smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin potiče se pretjerano izlučivanje inzulina te samim time i amilina koji se počinje taložiti u β -stanicama gušterače. Nastali amiloid je citotoksičan te oštećuje β -stanice gušterače (ETTINGER i sur., 2017). U mačaka je s obzirom na stupanj uništenja β -stanica te reverzibilnost inzulinske rezistencije moguće da isprva razviju IDDM koji prijeđe u NIDDM, ali i obratno. U slučaju parcijalnog uništenja β -stanica može se razviti oblik šećerne bolesti koji ne zahtijeva terapiju inzulinom ili nakon početka egzogenog davanja manjih doza inzulina prelazi u NIDDM. U slučaju potpunog uništenja β -stanica razvija se IDDM koji zahtijeva doživotnu terapiju inzulinom. Kod progresivnog taloženja amiloida, može biti prisutan subklinički oblik šećerne bolesti koji se progresivno razvija u NIDDM, a zatim i u IDDM. Šećerna bolest se češće javlja u srednje starih do starih mačaka te nekastriranih mužjaka, a nije otkrivena očita pasminska predispozicija, ali se pretpostavlja da bi mačke pasmine burma mogle imati veći rizik za nastanak šećerne bolesti (NELSON i COUTO, 2010).

U šećernoj bolesti uslijed smanjenog izlučivanja ili smanjenog djelovanja inzulina na ciljna tkiva (ponajprije jetra te mišićno i masno tkivo) dolazi do poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina. Glukoza iz krvi ne može ući u masno tkivo, jetru i mišićje te se kompenzatorno potiče povećana sinteza glukoze u jetri glukoneogenezom i glikogenolizom. Dolazi do hiperglikemije, a kada se prijeđe bubrežni prag glukoze, razvija se glukozurija te osmotska diureza koja uzrokuje poliuriju i polidipsiju. Zbog manjka inzulina dolazi do smanjene sinteze proteina te povećanog katabolizma proteina, što dovodi do gubitka mišićnog tkiva. Zbog povećanog katabolizma i nemogućnosti iskorištavanja glukoze razvija se polifagija. Ujedno ne dolazi do inhibicije lipolize, nego je ona stimulirana uslijed povećane glukoneogeneze. Stoga raste koncentracija neesterificiranih masnih kiselina u krvi te dolazi do hiperlipidemije, a uslijed taloženja masti u jetri razvija se hepatska lipidoza. Zbog manjka glukoze i poremećenog metabolizma masti povećana je sinteza ketonskih tijela koja u konačnici dovodi do ketoacidoze (ETTINGER i sur., 2017).

3.3.2. Klinička slika šećerne bolesti

Najčešći klinički znakovi šećerne bolesti pasa i mačaka su poliurija i polidipsija te polifagija uz gubitak tjelesne težine. Klinički je nalaz najčešće nespecifičan. Psi i mačke mogu biti pretili, ali u slučaju duljeg trajanja bolesti su kahektični. Ako je prisutna i hepatička lipidoza pri palpaciji abdomena može se osjetiti povećana jetra. Kod pasa je često razvijena obostrana katarakta koja može dovesti do akutne sljepoće, a kod mačaka se ponekad može uočiti slabost stražnjih ekstremiteta uz plantigradni stav (dijabetička neuropatija). U slučaju razvoja dijabetičke ketoacidoze prisutne su letargija, inapetencija i povraćanje (NELSON i COUTO, 2010).

3.3.3. Dijagnostika šećerne bolesti

Za dijagnosticiranje šećerne bolesti pasa i mačaka uzimaju se u obzir anamneza i klinički simptomi uz laboratorijske pretrage krvi, analizu urina te dodatne pretrage kojima se isključuje postojanje drugih bolesti. Za postavljanje definitivne dijagnoze moraju postojati odgovarajući klinički simptomi (poliurija i polidipsija, polifagija) uz perzistentnu hiperglikemiju i glukozuriju. Može biti prisutna i ketonurija, a u težim slučajevima kada se razvije dijabetička ketoacidoza uz ketonuriju razvijena je i metabolička acidoza (ETTINGER i sur., 2017).

Rezultati kompletne krvne slike u pasa i mačaka sa šećernom bolesti najčešće su bez osobitosti, a kod mačaka može biti prisutan stresni leukogram. U slučaju istovremenog pankreatitisa može se uočiti neutrofilija, a izrazito dehidrirane životinje imaju hemokoncentraciju. Od biokemijskih pokazatelja, najčešće su povišeni jetreni enzimi (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza) uz perzistentnu hiperglikemiju i nakon posta. Često su prisutni i hiperkolesterolemija te hipertrigliceridemija (KUMAR i sur., 2014).

Analizom mokraće uočava se glukozurija te je specifična težina mokraće najčešće manja od 1025. Može se uočiti i varijabilna ketonurija te proteinurija, a u slučaju istovremene bakterijske infekcije mokraćnog sustava i bakteriurija (NELSON i COUTO, 2010).

Kako bi se isključile druge bolesti gušterače, uputno je odrediti i serumsku aktivnost amilaze i lipaze te imunoreaktivnost sličnu tripsinu i imunoreaktivnost gušteračne lipaze. Time se isključuju egzokrina insuficijencija gušterače te pankreatitis. Kod mačaka se

preporučuje odrediti vrijednost hormona štitnjače kako bi se isključio hipertireoidizam koji može imati kliničke znakove poput šećerne bolesti (ETTINGER i sur., 2017). Kod kuja se preporučuje izmjeriti koncentraciju progesterona u krvi kako bi se isključila prolazna šećerna bolest koja nastaje zbog razvoja inzulinske rezistencije u diestrusu (KUMAR i sur., 2014). Dodatno se može odrediti koncentracija fruktozamina u serumu koja pokazuje razinu glukoze u krvi unatrag jednog do dva tjedna. Njegova će koncentracija stoga biti povišena kod šećerne bolesti koja dulje traje, a kod stresne hiperglikemije će biti fiziološka. Kod dijagnosticiranja šećerne bolesti preporučuje se napraviti ultrazvučnu pretragu trbušne šupljine. Time se isključuje istovremeno postojanje drugih bolesti, osobito hepaticke lipidoze i pankreatitisa te tumora gušterače ili nadbubrežne žlijezde (ETTINGER i sur., 2017).

3.3.4. Liječenje šećerne bolesti

Cilj liječenja šećerne bolesti je nestanak simptoma uzrokovanih perzistentnom hiperglikemijom i glukozurijom. Kod pasa se uvode inzulin i prilagođena prehrana te se preporučuje umjerena aktivnost. Budući da mačke češće imaju NIDDM te prolaznu šećernu bolest, najčešće je dovoljna promjena prehrane te uvođenje oralnih antidijabetika i terapija pratećih bolesti (ETTINGER i sur., 2017).

U pasa i mačaka se inicijalna terapija šećerne bolesti započinje inzulinom srednje dugog djelovanja (NPH ili lente inzulin) koji se neposredno nakon obroka daje u dozi od 0.25 IU/kg sc. svakih 12 sati psima, a mačkama 0.25-0.50 IU/kg sc. svakih 12 sati ili 1-2 IU po mački svakih 12 sati (NELSON i COUTO, 2010). Kod mačaka inzulin srednje dugog djelovanja često djeluje manje od 12 sati te se stoga ne postiže odgovarajuća korekcija hiperglikemije. Stoga se kontrola glukoze u krvi kod mačaka najčešće najbolje postiže davanjem inzulina dugog djelovanja (glargin). Budući da je šećerna bolest u mačaka najčešće posljedica inzulinske rezistencije, a ne apsolutnog manjka inzulina, moguće je da nakon početka terapije ubrzo dođe do smanjenja doze, a zatim i potpunog ukidanja inzulina. Smatra se da su mačke u remisiji ako je tijekom 2 do 4 tjedna stalno prisutna euglikemija te nema glukozurije (ROOMP i RAND, 2009). Kako bi se ispravno odredila inicijalna doza inzulina, isprva se tri dana svakih nekoliko sati mjeri koncentracija glukoze, a zatim se provodi korekcija doze te se na temelju krivulje glukoze prilagođava doza inzulina. Krivulja glukoze se izrađuje i nakon svake promjene doze inzulina. Redovito mjerenje koncentracije glukoze u krvi izrazito je bitno kako bi se na vrijeme prepoznala hipoglikemija koja nastaje u slučaju previsoke doze

inzulina (KUMAR i sur., 2014). Daljnji se nadzor šećerne bolesti provodi nakon 1 do 2 tjedna od početka uvođenja terapije kada se radi klinički pregled te se ponavljaju krvne pretrage. Nakon toga se u redovitim intervalima vrši daljnji nadzor kako bi se na vrijeme mogla korigirati doza inzulina (NELSON i COUTO, 2010).

Kod pasa se uvodi prehrana s većim udjelom vlaknine, manjim udjelom ugljikohidrata i povećanim udjelom proteina. Veći udio vlaknine u hrani omogućuje bolju kontrole glukoze budući da produljuje trajanje intestinalne resorpcije glukoze i sprječava nagli porast glukoze nakon hranjenja. Hrana se najčešće daje dvaput dnevno, a inzulin se daje nakon hranjenja. Kod mačaka se daje prilagođena hrana koja ima veći udio proteina te manji udio ugljikohidrata (ETTINGER i sur., 2017).

Kod mačaka se u slučaju NIDDM može postići odgovarajuća kontrola glukoze u krvi davanjem oralnih antidijabetika poput sulfonilureje, bigvanida te inhibitora α -gluokozidaze. Ovi lijekovi stimuliraju sekreciju inzulina iz β -stanica gušterače ili povećavaju osjetljivost krvnih žila na inzulin i usporavaju postprandijalnu crijevnu resorpciju glukoze. Za njihovo djelovanje je pritom potrebna prisutnost funkcionalnih β -stanica gušterače (NELSON i COUTO, 2010).

Prognoza kod pasa i mačaka oboljelih od šećerne bolesti je povoljna u slučaju pridržavanja terapije te redovnih kontrola i prilagođavanja doze inzulina po potrebi. Pritom je moguć razvoj komplikacija šećerne bolesti. Kod pasa može doći do razvoja očnih bolesti (katarakta, uveitis, dijabetička retinopatija), dijabetičke nefropatije, dijabetičke neuropatije i sistemske hipertenzije. Kod mačaka je najčešća dugoročna komplikacija dijabetička neuropatija (ETTINGER i sur., 2017).

U Tablici 3. navedene su razlike šećerne bolesti pasa i mačaka.

Tablica 3. Razlike šećerne bolesti pasa i mačaka (modificirano prema NELSON i COUTO, 2010)

Razlike šećerne bolesti pasa i mačaka		
	psi	mačke
Etiologija	<ul style="list-style-type: none"> - (imunoseno-posredovano) uništenje β-stanica gušterače <p>Tip šećerne bolesti: šećerna bolest ovisna o inzulinu (IDDM, tip 1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - inzulinska rezistencija i amiloidoza Langerhansovih otočića gušterače <p>Tip šećerne bolesti: šećerna bolest neovisna o inzulinu (NIDDM, tip 2)</p>
Rizični čimbenici	<ul style="list-style-type: none"> - genetska predispozicija - hiperlipidemija - pankreatitis - hiperadrenokortizam, akromegalija, glukagonom - diestrus - hipotireoidizam - lijekovi (glukokortikoidi, progestageni) - infekcije, upale, tumori - ženke <p>Pasminska predispozicija: australski ovčar, samojed, pudl, minijaturni šnauer, maltezer, jorkširski terijer, itd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pretilost - akromegalija, hiperadrenokortizam, hipertireoidizam - kronični pankreatitis - kronična insuficijencija bubrega - lijekovi (glukokortikoidi, progestageni) - nekastrirani mužjaci <p>Pasminska predispozicija: nije sa sigurnošću utvrđena; mačke pasmine birma</p>
Prateće bolesti	<ul style="list-style-type: none"> - kronični pankreatitis - hiperadrenokortizam - egzokrina insuficijencija gušterače 	
		<ul style="list-style-type: none"> - pretilost - akromegalija
Klinički znakovi	<ul style="list-style-type: none"> - poliurija i polidipsija - polifagija - gubitak tjelesne težine 	
Dijagnostika	<ul style="list-style-type: none"> - određivanje koncentracije glukoze u krvi i urinu - ostalo: krvne pretrage, ultrazvučna i rendgenološka pretraga, endokrinološke pretrage, test imunoreaktivnosti slične tripsinu, imunoreaktivnost gušteračne lipaze 	
Liječenje	<ul style="list-style-type: none"> - inzulin srednje dugog djelovanja - umjerena tjelesna aktivnost - hrana s većim udjelom proteina i vlaknine, a s manjim udjelom ugljikohidrata 	<ul style="list-style-type: none"> - inzulin srednje dugog/dugog djelovanja - oralni antidijabetici - hrana s većim udjelom proteina i manjim udjelom ugljikohidrata
Komplikacije	<ul style="list-style-type: none"> - dijabetička ketoacidoza - katarakta - rjeđe: dijabetička nefropatija, dijabetička neuropatija, sistemska hipertenzija 	<ul style="list-style-type: none"> - dijabetička neuropatija - dijabetička ketoacidoza

3.4. Maligni tumori gušterače

Maligni tumori gušterače se dijele na tumore egzokrinog i endokrinog dijela gušterače. Iako su izrazito rijetki u pasa i mačaka, zbog njihovog agresivnog ponašanja i raznolikih kliničkih simptoma potrebno ih je diferencijalno isključiti kod bolesti gušterače (NELSON i COUTO, 2010).

3.4.1. Adenokarcinom

Adenokarcinom gušterače je maligni tumor porijekla acinusnih stanica ili stanica izvodnog kanala gušterače. Kod pasa se adenokarcinomi češće razvijaju iz acinusih struktura, a kod mačaka najvjerojatnije iz stanica izvodnog kanala. Primijećena je povećana učestalost u starijih pasa, a prema istraživanjima je povećana incidencija kod erdel terijera i kuja (ETTINGER i sur., 2017).

Etiologija adenokarcinoma je nejasna te su potrebna dodatna istraživanja. Većina adenokarcinoma gušterače je invazivna pa su u trenutku postavljanja dijagnoze najčešće već prisutne i metastaze (najčešće u dvanesniku, područnim limfnim čvorovima, jetri i plućima). Pretpostavlja se da direktnim širenjem tumorskih stanica u peritonealnu šupljinu dolazi do metastaziranja u druge organe abdomena (ANDERSON i JOHNSON, 1967).

Klinički simptomi adenokarcinoma gušterače su nespecifični i raznoliki. Zabilježeni su inapetencija, gubitak tjelesne težine, proljev, povraćanje, konstipacija i abdominalna bol koja se rjeđe uočava. Uz adenokarcinom mogu istovremeno biti prisutni akutni pankreatitis ili kronična insuficijencija gušterače te se mogu razviti brojni oblici paraneoplastičnog sindroma. U mačaka može doći do razvoja alopecije ponajprije ventralno na abdomenu te ponekad i na ekstremitetima i šapama. U pasa su zabilježene poliurija i polidipsija posljedično hiperkalcemiji ili razvoju centralnog diabetesa insipidusa zbog metastaza u epifizi. Rjeđe se razvijaju metastaze u kostima koje uzrokuju bol i šepanje te nekrotizirajući steatitis koji se očituje potkožnim masama i temperaturom. Ponekad se razvija i ascites te ako adenokarcinom vrši kompresiju žučovoda razvija se ekstrahepatička opstrukcija žučovoda s posljedičnim ikterusom (STEINER i WILLIAMS, 1999).

Dijagnoza adenokarcinoma gušterače se postavlja ponajprije na temelju citološke i histopatološke pretrage. Krvne pretrage i metode slikovne dijagnostike se provode kako bi se isključilo postojanje drugih bolesti (ETTINGER i sur., 2017).

Nalazi krvne pretrage su nespecifični. Može se razviti neregenerativna anemija, a u slučaju nastanka upale oko tumora može doći do neutrofilije sa skretanjem ulijevo. U slučaju krvarenja dolazi do trombocitopenije. Može doći do povišenja aktivnosti lipaze uz minimalni porast aktivnosti amilaze. Kod razvoja ekstrahepatičke opstrukcije žučovoda dolazi do povišenja koncentracije bilirubina i aktivnosti jetrenih enzima. U pasa se ponekad uočava hiperkalcemija (ANDERSON i JOHNSON, 1967).

Od metoda slikovne dijagnostike najčešće se koriste rendgenološka i ultrazvučna pretraga. Rendgenološki se može uočiti efekt mase pri čemu dolazi do pomaka duodenuma te ascites koji uzrokuje gubitak seroznih detalja. U slučaju plućnih metastaza uočavaju se nodularne promjene na plućima. Ultrazvučno se može uočiti povećana i hipoehoična ili miješano hipo- i hiperehoična gušterača. Peripankreasna mast može biti normalne ili povećane ehogenosti, a okolni limfni čvorovi mogu biti povećani. Uputno je detaljno pregledati i jetru zbog mogućih metastaza koje se očituju nodularnim hipo- ili hiperehoičnim lezijama (ETTINGER i sur., 2017).

Citološka pretraga gušterače uz pomoć ultrazvučno vođene aspiracije tankom iglom može uputiti na adenokarcinom gušterače, ali je povezana s većom učestalošću lažno negativnih rezultata. Veću pouzdanost imaju biopsija i histopatološka pretraga koje se smatraju zlatnim standardom dijagnostike adenokarcinoma gušterače. Uzorci se uzimaju biopsijskom iglom uz ultrazvučno navođenje ili tijekom eksplorativne laparotomije. Dijagnoza se postavlja na temelju prisutstva atipičnih stanica koje zadovoljavaju kriterije malignosti (STEINER i WILLIAMS, 1999).

Liječenje adenokarcinoma gušterače se uz simptomatsku terapiju provodi ponajprije kirurškom ekscizijom tumora te rjeđe kemoterapijom. Ovisno o proširenosti tumora, mogu se izvesti parcijalna ili potpuna pankreatektomija (opisana samo u pasa) pri čemu je potrebna doživotna terapija enzimima gušterače i inzulinom. U slučaju razvijenih metastaza ili difuznog proraštanja gušterače tumorom kirurško je liječenje upitne učinkovitosti. Adenokarcinom gušterače slabo odgovara na kemoterapiju, vjerojatno zbog slabe prokrvljenosti i agresivnog ponašanja uz brojne metastaze. Najčešće se koriste protokoli koji kombiniraju gemcitabin i karboplatin (ETTINGER i sur., 2017).

Prognoza kod adenokarcinoma gušterače pasa i mačaka je nepovoljna. Kirurško liječenje povećava očekivano vrijeme preživljavanja. Prosječno vrijeme preživljavanja je samo

nekoliko mjeseci te većina oboljelih pasa i mačaka uginu u roku nekoliko tjedana od postavljanja dijagnoze (NELSON i COUTO, 2010).

3.4.2. Inzulinom

Inzulinom pasa i mačaka je maligni tumor β -stanica gušterače. Zbog pretjeranog autonomnog izlučivanja inzulina razvija se hiperinzulinemija i posljedična hipoglikemija. Javlja se češće kod starijih životinja (ETTINGER i sur., 2017).

Kod inzulinoma pasa i mačaka neoplastične stanice koje izlučuju inzulin ne reagiraju na supresivno djelovanje hipoglikemije. Stoga se inzulin izlučuje i kod niske koncentracije glukoze u krvi te pogoršava već prisutne simptome hipoglikemije. Porast koncentracije glukoze u krvi može dodatno stimulirati izlučivanje inzulina iz inzulinoma. Inzulinomi često metastaziraju u regionalno limfno tkivo i limfne čvorove, jetru i mezenterij (NELSON i COUTO, 2010).

Klinički simptomi inzulinoma su posljedica hipoglikemije i njezinog učinka ponajprije na živčani sustav te kompenzatornog izlučivanja katekolamina. Ovisno o stupnju hipoglikemije, dolazi do letargije, napadaja, slabosti, ataksije, dezorijentacije, smetnje vida, kolapsa i u najtežim slučajevima, kome. Zbog aktivacije simpatičkog sustava uslijed djelovanja katekolamina može doći do tremora, polifagije i promjene ponašanja (ekscitiranost). Psi i mačke koji imaju kroničnu hipoglikemiju zbog kompenzatornih mehanizama (izlučivanje glukagona, katekolamina, glukokortikoida i hormona rasta) mogu dobro tolerirati snižene koncentracije glukoze u krvi. Pri niskim koncentracijama glukoze ne moraju pokazivati kliničke znakove, ali do epizoda slabosti, napadaja ili kolapsa često dolazi nakon hranjenja, fizičke aktivnosti, posta i uzbuđenosti (TRIFONIDOU, 1998; GREENE i BRIGHT, 2008). Kod nekih se pasa i mačaka može razviti periferna neuropatija koja se očituje različitim kliničkim znakovima (parapareza, tetrapareza, facijalna pareza, hipotonija i atrofija mišića ekstremiteta i žvačnih mišića). Patogeneza periferne neuropatije nije poznata, a pretpostavlja se da nastaje zbog metaboličkih poremećaja živčanog sustava uslijed hipoglikemije ili zbog paraneoplastičnih imunosno-posredovanih mehanizama (NELSON i COUTO, 2010).

Inzulinom se dijagnosticira na temelju dokaza hipoglikemije s istovremenom hiperinzulinemijom u istom uzorku krvi, nalazom tumorske mase na gušterači ultrazvučnim pregledom ili prilikom eksplorativne laparotomije te histopatološkom i imunocitokemijskom

pretragom tumorske mase (GREENE i BRIGHT, 2008). Rezultati krvne pretrage su osim hipoglikemije nespecifični. Ultrazvučnom se pretragom ponekad može uočiti tumorska masa na gušterači, ali i ona kao i rendgenološka pretraga može biti negativna. Psi i mačke koji imaju inzulinom imaju varijabilnu koncentraciju glukoze u krvi. Ona je prema jednom istraživanju kod pasa bila u rasponu između 0.8 i 4.3 mmol/L, s prosječnom vrijednošću od 2 mmol/L. Povremeno mogu biti pristune i više koncentracije glukoze u krvi (između 3.3 i 4.4. mmol/L) te se na temelju toga ne smije isključiti postojanje inzulinoma. Stoga se na tašte provode serijska mjerenja koncentracije glukoze u krvi. Kada koncentracija glukoze padne ispod 2.8 ili 2.2 mmol/L, potrebno je uzeti uzorak krvi za određivanje koncentracije inzulina u krvi. Kod hipoglikemije bi koncentracija inzulina trebala biti snižena zbog supresije njegovog izlučivanja, a kod inzulinoma će zbog autonomnog izlučivanja biti u referentnom intervalu ili čak povišena. Izrazito je bitno nakon uzimanja uzoraka postupno davati manje količine hrane u idućih par sati kako bi se izbjegla postprandijalna reaktivna hipoglikemija (NELSON i COUTO, 2010).

Liječenje inzulinoma pasa i mačaka se sastoji od kirurške i/ili medikamentozne terapije hipoglikemije. Kirurški se vrši ekscizija tumora. Medikamentozna terapija se uvodi u slučaju nemogućnosti kirurške ekscizije ili ako je nakon operacije i dalje prisutna hipoglikemija. Cilj medikamentozne terapije nije postizanje euglikemije, već održavanje glukoze u dovoljnoj koncentraciji pri kojoj se ostvaruje smanjenje težine i učestalosti kliničkih znakova hipoglikemije te ne dolazi do razvoja akutne hipoglikemijske krize. Uvodi se promjena prehrane pri čemu se daje hrana s većim udjelom proteina, masti, složenih ugljikohidrata i sirove vlaknine koji će usporiti apsorpciju hranjivih tvari i spriječiti prebrz porast koncentracije glukoze u krvi. Potrebno je izbjegavati hranu s visokim udjelom jednostavnih ugljikohidrata koji se brzo apsorbiraju i uzrokuju brži porast koncentracije glukoze u krvi, čime stimuliraju izlučivanje inzulina iz inzulinoma. Hrana se daje u manjim obrocima, 3-6 puta dnevno, čime se postiže uravnotežena apsorpcija glukoze u krv koja postaje supstrat za previsoku razinu inzulina u krvi (ETTINGER i sur., 2017). Terapija glukokortikoidima se uvodi kod oboljelih pasa i mačaka ako se isključivo hranjenjem ne postiže kontrola hipoglikemije. Davanjem glukokortikoida se potiču glukoneogeneza i glikogenoliza u jetri te se antagoniziraju stanični učinci inzulina. Najčešće se daje prednizon (0.25 mg/kg svakih 12h iv./im./po.), a s vremenom se doza prilagođava ovisno o kliničkom odgovoru životinje. Pritom je potreban oprez da se ne izazove jatrogeni hiperadrenokorticism. U liječenju inzulinoma pasa može se koristiti i diuretik diazoksid (10-20 mg/kg svakih 12h po.) koji blokira

izlučivanje inzulina, smanjuje potrošnju glukoze u tkivima te potiče glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri. Diazoksid može izazvati nuspojave poput anoreksije i povraćanja. Osim prednizona i diazoksida, u terapiji inzulinoma pasa može se koristiti i somatostatinski analog oktreotid (10–40 µg po psu sc. svakih 8-12h) koji blokira sintezu i izlučivanje inzulina iz β-stanica. Učinkovitost oktreotida ovisi o ekspresiji somatostatinskih receptora na neoplastičnim β-stanicama (NELSON i COUTO, 2010). Kod pasa oboljelih od inzulinoma se istražuje i primjena antibiotika streptozocina koji selektivno uništava β-stanice gušterače te stanice metastaza, ali je ujedno i nefrotoksičan te može dovesti do komplikacija poput jakog povraćanja i šećerne bolesti (NORTHRUP i sur., 2013).

Prognoza kod pasa i mačaka oboljelih od inzulinoma je oprezna do nepovoljna. Zabilježeno je različito prosječno vrijeme preživljavanja od postavljanja dijagnoze, od nekoliko mjeseci do godina. Prognoza ovisi o mogućnosti kirurške ekscizije tumora, veličini tumora i prisutnim metastazama u trenutku dijagnosticiranja te odgovoru na medikamentoznu terapiju. Postoperativna hipoglikemija ili nekontrolirana hipoglikemija uz medikamentoznu terapiju upućuju na lošiju prognozu jer su najčešće posljedica postojanja metastaza (NELSON i COUTO, 2010).

3.4.3. Gastrinom

Gastrinom pasa i mačaka je maligni tumor koji je najčešće lokaliziran u gušterači. Dolazi do pretjeranog izlučivanja gastrina i posljedičnih kliničkih simptoma zbog pretjeranog izlučivanja želučane kiseline. Rijedak je u pasa i mačaka, a češće se dijagnosticira kod starijih životinja (NELSON i COUTO, 2010).

Gastrin je hormon probavnog sustava koji inače sintetiziraju neuroendokrine G-stanice u želucu i duodenumu kada dođe do rastezanja želuca uslijed ingestije hrane i dolaska peptida u tanko crijevo. Gastrin potiče lučenje želučane kiseline i pepsinogena te zajedno sa histaminom i acetilkolinom iz parasimpatičkih živčanih završetaka potiče parijetalne stanice želuca na lučenje vodikovih iona. Ima trofični učinak na sluznicu želuca te tkivo dvanaesnika i gušterače. Ujedno potiče lučenje enzima gušterače djelovanjem na acinusne stanice gušterače. Sekreciju gastrina inhibira smanjeni pH u želucu ($\text{pH} < 3$). Gastrinomi često metastaziraju u jetru, slezenu, regionalne limfne čvorove i mezenterij (ETTINGER i sur., 2017).

Klinički simptomi gastrinoma pasa i mačaka su kronično povraćanje, gubitak težine, anoreksija i proljev. Uslijed pretjeranog izlučivanja želučane kiseline često dolazi do nastanka ulceracija u jednjaku, želucu i dvanaesniku, što se očituje hematemezom, hematohezijom, melenom i regurgitacijom. Dolazi do maldigestije i malapsorpcije te razvoja proljeva i steatoreje zbog zakiseljavanja sadržaja probavnog sustava te posljedične razgradnje enzima gušterače i žučnih kiselina te oštećenja crijevne sluznice. U slučaju jakoga krvarenja ili perforacije sluznice zbog jake ulceracije može doći do razvoja abdominalne boli, dehidracije, temperature, letargije i šoka (SHAW, 1988).

Dijagnoza gastrinoma se postavlja na temelju kliničke slike te histopatološke pretrage. Ujedno je potrebno provesti i krvne pretrage te metode slikovne dijagnostike kako bi se procijenilo kliničko stanje životinje te isključile druge bolesti. Kod gastrinoma uslijed ulceracija i krvarenja dolazi do regenerativne anemije, hipoproteinemije, hipoalbuminemije te ponekad do neutrofilije, hipokalcemije i povišenja aktivnosti alanin aminotransferaze i alkalne fosfataze. Kod učestalog povraćanja razvijaju se hiponatrijemija, hipokloremija i hipokalemija uz metaboličku alkalozu (SHAW, 1988). Rendgenološki se najčešće ne uočavaju specifične promjene. Uslijed perforacije ulcerirane sluznice probavnog sustava mogu se uočiti znakovi peritonitisa. Kontrastnom rendgenološkom pretragom mogu biti vidljive ulceracije u probavnom sustavu, zadebljanje nabora sluznice želuca te usporeno pražnjenje probavnog sustava. Ultrazvučnom pretragom se može uočiti hipertrofija antruma želuca, tumorska masa u području gušterače te posljedične metastaze u organima trbušne šupljine. Gastrinomi mogu biti različitih veličina te su ponekad ultrazvučno neuočljivi. Gastroduodenoskopijom najčešće se uočavaju ezofagitis te hiperemija, erozije i ulceracije sluznice jednjaka, želuca i dvanaesnika te hipertrofija antruma želuca. Tijekom endoskopije se mogu uzeti uzorci sluznice jednjaka, želuca i duodenuma, ali histopatološki nalaz je najčešće nespecifičan (upalne infiltracije limfocita, plazma stanica i neutrofila uz fibrozu i oštećenje sluznice) (NELSON i COUTO, 2010).

Sumnju na gastrinom može potvrditi i povišena bazalna koncentracija gastrina u krvi koja se utvrđuje nakon posta od minimalno osam sati (ETTINGER i sur., 2017).

Zlatni standard dijagnostike gastrinoma pasa i mačaka je histopatološka i imunocitokemijska pretraga tumorske mase iz gušterače (NELSON i COUTO, 2010).

Liječenje gastrinoma sastoji se od potporne terapije koja smanjuje lučenje želučane kiseline te kirurške ekscizije tumora. Od lijekova se koriste antagonisti H₂-receptora

(famotidin, cimetidin), inhibitori protonske pumpe (omeprazol) i antacidi (sukralfat). Za potpuno izliječenje, ukoliko nisu prisutne metastaze, potrebna je kirurška ekscizija tumora. Iako većina pasa i mačaka u trenutku dijagnosticiranja gastrinoma ima već razvijene metastaze, ekscizija tumora je povezana s boljom prognozom i duljim očekivanim vremenom preživljavanja (SHAW, 1988).

Prognoza kod gastrinoma pasa i mačaka je oprezna. Budući da često dolazi do metastaziranja, većina pasa i mačaka unatoč kirurškom i medikamentoznom liječenju ima smanjeni očekivani životni vijek. Prosječno vrijeme preživljavanja pasa i mačaka nakon dijagnoze gastrinoma je 4.8 mjeseci (NELSON i COUTO, 2010).

3.4.4. Glukagonom

Glukagonom pasa i mačaka je maligni tumor porijekla α -stanica gušterače. Autonomno pretjerano izlučivanje glukagona uzrokuje hiperglikemiju, intoleranciju na glukozu i inzulinsku rezistenciju. Javlja se najčešće u starijih pasa i mačaka te metastazira u jetru i limfno tkivo (ETTINGER i sur., 2017).

Glukagon je hormon koji antagonizira anaboličke učinke inzulina, a izlučuje se ponajprije iz α -stanica gušterače te manjim dijelom iz enteroendokrinih stanica tankog crijeva. Potiče glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, glikogenolizu u mišićima i otpuštanje aminokiselina iz miocita te na taj način dovodi do porasta koncentracije glukoze u krvi. Snižena ekstracelularna koncentracija glukoze dovodi do snižene intracelularne koncentracije glukoze te potiče α -stanice gušterače na lučenje glukagona. Za ulazak glukoze u α -stanice potreban je i inzulin koji dovodi do ekspresije receptora za glukozu. Stoga se i u šećernoj bolesti izlučuje glukagon unatoč hiperglikemiji jer zbog nedostatka inzulina ne dolazi do ekspresije receptora i ulaska glukoze u α -stanice (REECE, 2015).

Glukagonom pasa i mačaka uzrokuje nespecifičnu kliničku sliku poput letargije i inapetence. U slučaju razvoja šećerne bolesti uz glukagonom prisutni su tipični znakovi poliurije i polidipsije (NELSON i COUTO, 2010). Kod pasa je zabilježena učestala pojava erozija i ulceracija po koži i mukokutanim spojevima, a najčešće u području nosa, usana, ušiju, njuške, šapa, abdomena, ingvinalne regije te na ekstremitetima. Kod nekih je pasa i mačaka s glukagonomom zabilježen nekrolitički migratorni eritem koji se očituje erozivnim, ulcerativnim i krustoznim lezijama na koži. Kod ljudi se nekrolitički migratorni eritem smatra

patognomoničnim simptomom glukagonoma, ali kod pasa i mačaka su potrebna dodatna istraživanja budući da je ova promjena ujedno učestala i kod bolesti jetre (JACOBSON i sur., 1995; SAHINDURAN i OZMEN, 2017).

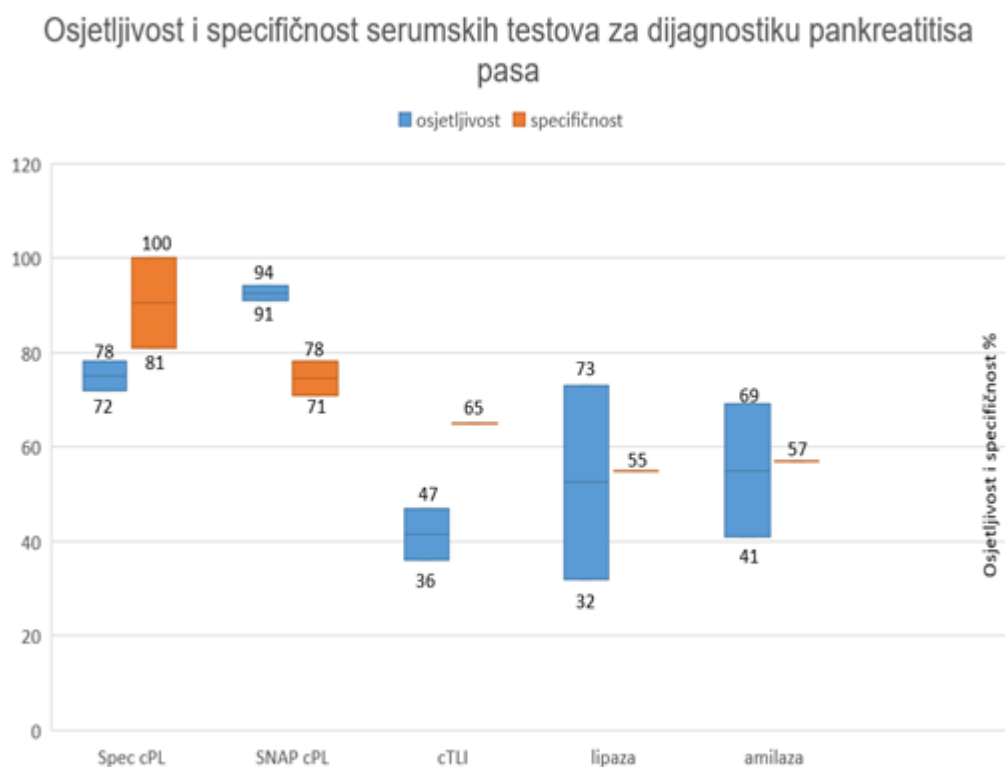
Definitivna dijagnoza glukagonoma pasa i mačaka se postavlja na temelju mjerenja serumske koncentracije glukagona i histopatološke i imunohistokemijske pretrage tumorske mase. Potrebno je provesti i krvne pretrage te rendgenološku i ultrazvučnu pretragu koje su najčešće nespecifične, ali isključuju postojanje drugih bolesti. Od promjena biokemijskih parametara uočene su povišena aktivnost jetrenih enzima (alanin aminotferaza, alkalna fosfataza) te smanjena koncentracija albumina, ureje i kolesterola. Metode slikovne dijagnostike mogu se koristiti za pronalazak mase u gušterači, pri čemu ultrazvučna pretraga ima veću osjetljivost od rendgenološke. Hiperglukagonemija uz odgovarajuće kliničke znakove smatra se dovoljnom za potvrdu dijagnoze glukagonoma. Dodatno se može izmjeriti koncentracija aminokiselina u serumu koje će u slučaju glukagonoma biti snižene budući da hiperglukagonemija uzrokuje otpuštanje aminokiselina iz mišićnog tkiva za glukoneogenezu u jetri te dovodi do snižavanja koncentracije serumskih aminokiselina. U slučaju kirurške ekscizije tumora provode se i histopatološka i imunohistokemijska pretraga kojom se mogu dokazati neoplastične stanice koje izlučuju glukagon (ETTINGER i sur., 2017).

Liječenje glukagonoma nije dovoljno istraženo. U slučaju pronalaska tumorske mase na gušterači metodama slikovne dijagnostike ili eksplorativnom laprotomijom može se napraviti kirurška ekscizija (ETTINGER i sur., 2017).

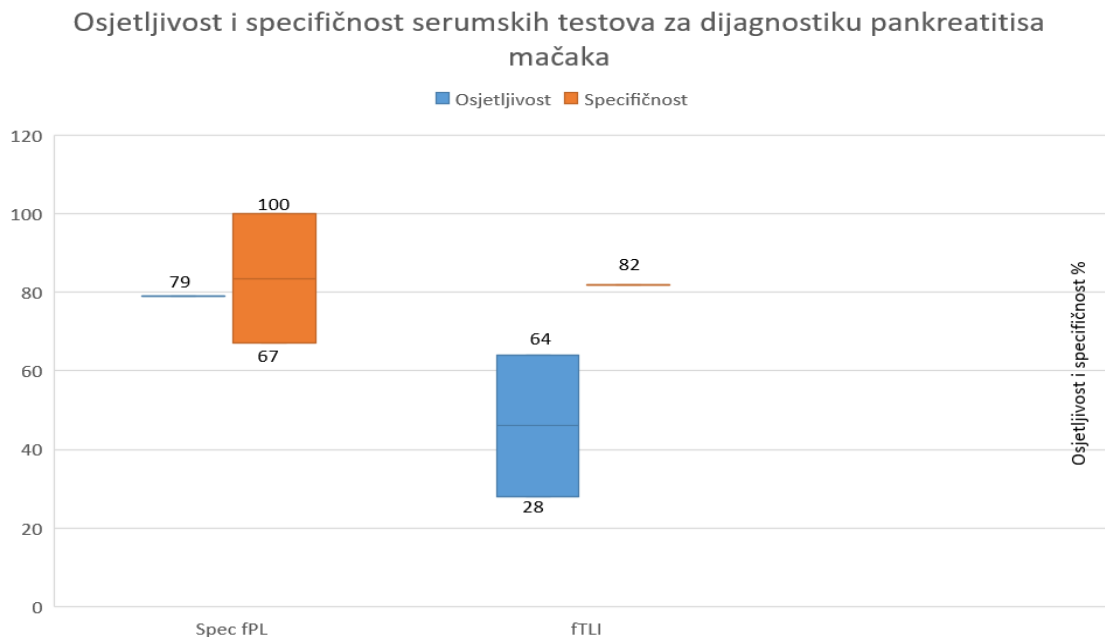
4. PROBLEMATIKA DIJAGNOSTIKE BOLESTI GUŠTERAČE

Ispravno dijagnosticiranje bolesti gušterače može biti izazovno budući da su klinički simptomi nespecifični i varijabilni te pojedine dijagnostičke metode imaju raznoliku osjetljivost i specifičnost (Slika 4., Slika 5). Iz toga je razloga potrebno provesti detaljnu dijagnostiku te isključiti moguće diferencijalne dijagnoze na temelju rezultata više dijagnostičkih metoda (NELSON i COUTO, 2010).

Kliničko razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa nije moguće budući da se simptomi često preklapaju. Ujedno je moguće da se rekurentni akutni pankreatitis s blažom kliničkom slikom zamijeni za kronični. Kronični pankreatitis subkliničkog tijeka s uništenjem većine parenhima gušterače može se isprva očitovati kao teški oblik te time oponašati akutni pankreatitis. Ujedno se pretpostavlja da se kronični pankreatitis može kontinuirano nastaviti na rekurentne epizode akutnog pankreatitisa (WATSON, 2015).



Slika 4. Osjetljivost i specifičnost serumskih testova za dijagnostiku pankreatitisa pasa (modificirano prema XENOULIS, 2015)



Slika 5. Osjetljivost i specifičnost serumskih testova za dijagnostiku pankreatitisa mačaka (modificirano prema XENOULIS, 2015)

Vrijednosti amilaze i lipaze imaju nisku osjetljivost i specifičnost u dijagnostici pankreatitisa pasa. Osjetljivost serumske vrijednosti lipaze u dijagnostici pankreatitisa pasa prema pojedinim istraživanjima iznosi između 32 i 73%, a amilaze između 41 i 69% (HESS i sur., 1998; STEINER i sur. 2001; STEINER i sur. 2008). Specifičnost ovih enzima iznosi oko 50% (MANSFIELD i JONES, 2000). Niska osjetljivost i specifičnost proizlaze iz činjenice da ovi enzimi nisu specifični samo za gušteraču te njihova povećana aktivnost može biti posljedica bolesti bubrega, jetre, probavnog sustava, tumora i administracije kortikosteroida. Psi oboljeli od pankreatitisa mogu imati ove enzime u referentnim vrijednostima, a povišene vrijednosti ne mogu potvrditi pankreatitis (XENOULIS, 2015).

Osjetljivost testa imunoreaktivnosti slične tripsinu za dijagnostiku pankreatitisa pasa iznosi između 36 i 47%, a specifičnost 65% (MANSFIELD i JONES, 2000; STEINER i sur. 2001; STEINER i sur. 2008). Ove vrijednosti kod dijagnostike pankreatitisa mačaka iznose između 28 i 64%, tj. 82% (GERHARDT i sur., 2001). Iako su vrijednosti ovog testa povećane kod pankreatitisa pasa i mačaka, on je nepouzdan za dijagnostiku pankreatitisa budući da su povišene vrijednosti prisutne i kod bolesti bubrega pasa i mačaka te kod upalne bolesti crijeva

i gastrointestinalnog limfoma mačaka. U slučaju azotemije rezultati ovoga testa su nepouzdana te je potrebno diferencijalno isključiti renalne uzroke azotemije od prerenalnih. Tripsinogen ima kratko vrijeme poluživota u serumu. Stoga dolazi do njegovog raspadanja već unutar nekoliko dana od razvoja pankreatitisa i brzog smanjivanja koncentracije u serumu (STEINER i sur. 2001, MANSFIELD i JONES, 2000). Povišene vrijednosti ovog testa mogu upućivati na pankreatitis pasa i mačaka ako istovremeno nemaju azotemiju, ali referentne vrijednosti ne mogu sa sigurnošću isključiti pankreatitis (XENOULIS, 2015).

Testovi imunoreaktivnosti pseće i mačje lipaze Spec cPL te Spec fPL imaju najveću osjetljivost i specifičnost za dijagnostiku pankreatitisa. Ove su vrijednosti varijabilne prema različitim istraživanjima, ponajprije zbog različitih kriterija dijagnostike pankreatitisa te različitog načina provođenja istraživanja. Prema rezultatima više istraživanja, osjetljivost za dijagnostiku pankreatitisa pasa iznosi od 72 do 78% (McCORD i sur., 2012), a specifičnost između 81 i 100% (MANSFIELD i JONES, 2000; STEINER i sur., 2001; TRIVEDI i sur., 2011; McCORD i sur., 2012). Kod mačaka osjetljivost prema jednome istraživanju iznosi 79%, a specifičnost između 67 i 100% (FORMAN i sur., 2009). Kod kroničnog pankreatitisa dolazi do fibroze i atrofije parenhima gušterače te zbog toga većinom ne dolazi do propuštanja enzima u cirkulaciju. Stoga je osjetljivost testa imunoreaktivnosti lipaze niža kod dijagnosticiranja kroničnog pankreatitisa. Na vrijednosti ovoga testa nemaju utjecaj bolesti bubrega te administracija kortikosteroida (XENOULIS, 2015). Semikvantitativni testovi SNAP cPL te SNAP fPL također imaju visoku osjetljivost i specifičnost. Osjetljivost SNAP cPL-a iznosi između 91 i 94%, a specifičnost između 71 i 78% (McCORD i sur., 2012). Nedostaju istraživanja točne osjetljivosti i specifičnosti SNAP fPL-a, ali proizvođač navodi da je utvrđena podudarnost rezultata toga testa sa Spec fPL-om između 82 i 92%. SNAP testovi se koriste ponajprije za isključivanje pankreatitisa zbog svoje visoke osjetljivosti, ali ne mogu se koristiti kao jedini test za potvrdu pankreatitisa pasa i mačaka (XENOULIS, 2015).

Rendgenološka se pretraga očituje izrazito malom osjetljivošću i specifičnošću u dijagnostici pankreatitisa pasa i mačaka (HESS i sur., 1998). Nasuprot tome, prema pojedinim istraživanjima osjetljivost i specifičnost ultrazvučne pretrage su daleko veće (HECHT i HENRY, 2007). Ove su pretrage važne u diferencijalnoj dijagnostici pankreatitisa od drugih gastrointestinalnih bolesti sličnih kliničkih znakova. Pritom osjetljivost i specifičnost ultrazvučne pretrage variraju jer ovise o iskustvu doktora veterinarske medicine, kvaliteti uređaja te težini kliničke slike. Ultrazvučna pretraga je od manjeg značaja kod kroničnog

pankreatitisa te blažeg oblika akutnog pankreatitisa gdje su prisutne blaže ultrazvučne promjene koje su teško uočljive (XENOULIS, 2015). Pojedine druge bolesti poput portalne hipertenzije, nodularne hiperplazije gušterače te bilo kojeg uzroka ascitesa mogu dovesti do sličnog ultrazvučnog nalaza kao kod pankreatitisa. U tom se slučaju moraju uzeti u obzir rezultati drugih pretraga kako bi se isključio pankreatitis te dijagnosticirala odgovarajuća bolest (ETTINGER, 2017).

Iako se histopatološka pretraga smatra zlatnim standardom dijagnostike i razlikovanja akutnog i kroničnog pankreatitisa, u pojedinim slučajevima rezultati ove pretrage mogu biti nejasni. Kod pojedinih životinja može doći do istovremenog preklapanja histoloških značajki akutnog i kroničnog pankreatitisa. U jednom je istraživanju akutnog pankreatitisa pasa zabilježeno čak 40% slučajeva u kojima je histološki utvrđena akutna nekroza uz fibrozu. Time je onemogućeno točno razgraničenje je li riječ o akutnom ili kroničnom obliku bolesti te su nađene promjene klasificirane kao akutno-kronični pankreatitis (HESS i sur., 1998). Daljnje ograničenje histopatološke pretrage je upitni značaj pojedinih pronađenih histoloških promjena. Prema istraživanjima, kod velikog broja pasa i mačaka koji nisu imali kliničke znakove pankreatitisa te kod čak 45% zdravih mačaka pronađene su histološke promjene koje bi odgovarale pankreatitisu (DE COCK i sur., 2007). Time se dovodi u pitanje mogućnost zamjene nespecifičnih i klinički neznačajnih mikroskopskih lezija gušteračnog parenhima s pankreatitisom (XENOULIS, 2015). Nadalje, histopatološka pretraga gušterače može biti negativna unatoč pankreatitisu. Upalne promjene često su lokalizirane u parenhimu gušterače te je time moguće da se upalne stanice ne zahvate ako se uzima samo jedan uzorak. Zbog toga se preporučuje uzimanje više uzoraka kako bi se povećala točnost zahvaćanja upalnih promjena (DE COCK i sur., 2007).

Citološka pretraga, kao i histopatološka pretraga gušterače, ima ograničenje u dijagnostici pankreatitisa zbog mogućnosti lokalizacije upale te time težeg zahvaćanja upalnih stanica. Zbog toga negativan citološki nalaz ne isključuje postojanje pankreatitisa (XENOULIS, 2015).

Razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa nije toliko značajno što se tiče liječenja, ali je bitno za prognozu s obzirom na moguće teške posljedice kroničnog pankreatitisa poput egzokrine insuficijencije gušterače i šećerne bolesti (ETTINGER, 2017).

Akutni i kronični pankreatitis pasa i mačaka često ostaju nedijagnosticirani (WATSON, 2015). Točna prevalencija pankreatitisa u mačaka je nepoznata, iako postmortalna

histopatološka istraživanja pokazuju relativno visoku prevalenciju (XENOULIS, 2015). Pritom su klinički simptomi u tim slučajevima bili neuočljivi, što ponovno upućuje na to da se pankreatitis često zaživotno ne dijagnosticira. Kronični pankreatitis je u mačaka bio češći postmortalni nalaz nego akutni (DE COCK i sur., 2007). Prema novijim istraživanjima smatra se da je akutni pankreatitis u mačaka jednako učestao kao i u pasa, ali je njegova etiologija manje istražena nego u pasa (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). Smatralo se da je kronični pankreatitis u pasa puno rjeđi nego u mačaka, ali prema novijim istraživanjima se pretpostavlja da je on puno češće nedijagnosticiran zbog blagih kliničkih znakova te se zbog toga njegova točna učestalost u pasa ne zna. Prema jednome istraživanju u čak 64% pasa je postmortalno slučajno otkriven pankreatitis koji je imao najviše histoloških značajki kroničnog pankreatitisa (NEWMAN i sur., 2004). U pasa su, kao i u mačaka, zabilježeni slučajevi akutno-kroničnog pankreatitisa, pri čemu su psi pokazivali znakove fulminantnog akutnog pankreatitisa, ali je postmortalno histološki utvrđen i kronični pankreatitis uz značajke akutnog (HESS i sur., 1998).

Nije poznato postoji li povezanost između pankreatitisa i drugih gastrointestinalnih bolesti u pasa (WATSON, 2015). U mačaka je utvrđen istovremen nastanak pankreatitisa te upalne bolesti crijeva, a rjeđe i kolangitisa te posljedični razvoj hepatičke lipidoze (ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). Pretpostavlja se da je uzrok tome razlika u anatomskoj građi gušterače u pasa i mačaka budući da su kod većine mačaka povezani gušteračni izvodnik i žučovod prije ulaza u tanko crijevo (NELSON i COUTO, 2010). Stoga se kod kroničnog pankreatitisa mačaka u obzir mora uzeti i diferencijalna dijagnoza drugih gastrointestinalnih bolesti poput kroničnog hepatitisa i upalne bolesti crijeva. Kod pasa s blažim akutnim pankreatitisom ili kroničnim pankreatitisom moraju se diferencijalno isključiti infektivni enteritis, upalna bolest crijeva te kronični hepatitis. U pasa i mačaka sa simptomima teškog akutnog pankreatitisa moraju se isključiti uzroci akutnog abdomena poput gastrointestinalnih opstrukcija, proširenja i zavrnuća želuca u pasa, torzije mezenterija, gastrointestinalnih krvarenja, urogenitalnih bolesti i septičnog peritonitisa (ETTINGER i sur., 2017).

Metoda izbora za dijagnostiku egzokrine insuficijencije gušterače je test imunoreaktivnosti slične tripsinu. Unatoč visokoj osjetljivosti i specifičnosti, rezultati ovoga testa mogu biti upitni zbog utjecaja pojedinih komorbiditeta (STEINER i sur., 2002; NELSON i COUTO, 2010). U slučaju smanjene funkcije bubrega može doći do povišenja serumske koncentracije fTLLI-ja te pogrešnog isključivanja dijagnoze egzokrine insuficijencije

gušterače. Kod azotemičnih mačaka koje imaju kronične simptome egzokrine insuficijencije gušterače poput gubitka težine, proljeva i polifagije preporučuje se ponoviti fTLI testiranje u određenim razmacima te reevaluirati rezultate ovisno o prisutnim kliničkim simptomima (STEINER i sur., 2002). Kod pasa je utvrđeno da u slučaju istovremenog postojanja kroničnog pankreatitisa i egzokrine insuficijencije gušterače može povremeno doći do povišenja koncentracije cTLI-ja. Uslijed akutne egzacerbacije kroničnog pankreatitisa dolazi do povišenja aktivnosti tripsina u serumu te do povišenja sveukupne koncentracije cTLI-ja, unatoč istovremenoj egzokrinom insuficijenciji gušterače. Ovako povišenje posljedično akutnoj egzacerbaciji kroničnog pankreatitisa još nije utvrđeno u mačaka, ali se pretpostavlja da je ono i kod njih moguće. Stoga se kod pasa s kroničnim pankreatitisom i sumnjom na razvoj egzokrine insuficijencije gušterače mora ponoviti test imunoreaktivnosti sličan tripsinu, po mogućnosti kada ne pokazuju akutne znakove pankreatitisa. Fiziološka ili povišena vrijednost cTLI-ja utvrđena samo jedanput kod pasa koji imaju kliničke simptome egzokrine insuficijencije gušterače ne isključuje postojanje egzokrine insuficijencije te se preporučuje ponoviti testiranje (NELSON i COUTO, 2010). U rijetkim slučajevima poput izoliranog deficita lipaze gušterače i opstrukcije pankreasnog izvodnika zabilježene su fiziološke vrijednosti testa imunoreaktivnosti slične tripsinu unatoč postojanju egzokrine insuficijencije gušterače (ETTINGER i sur., 2017).

Budući da kod kroničnog pankreatitisa dolazi do endokrine i egzokrine disfunkcije, istovremeno mogu biti prisutni šećerna bolest i egzokrina insuficijencija gušterače. Često prevladavaju simptomi šećerne bolesti poput poliurije, polidipsije, polifagije i hipoglikemije. U slučaju istovremenog postojanja kroničnih i učestalih proljeva potrebno je isključiti egzokrinu insuficijenciju gušterače (STEINER i sur., 2012). Kod atrofije acinusnih stanica gušterače ne dolazi do istovremenog oštećenja endokrinog dijela gušterače te se zbog toga niti ne razvija šećerna bolest (WIBERG i WESTERMARCK, 2002).

Kod mačaka je zabilježeno istovremeno postojanje upalne bolesti crijeva, kolangitisa i egzokrine insuficijencije gušterače. Egzokrina insuficijencija gušterače je u mačaka najčešće posljedica kroničnog pankreatitisa za koji je utvrđena povezanost s upalnom bolešću crijeva i kolangitisom u sklopu mačjeg trijaditisa (NELSON i COUTO, 2010; ARMSTRONG i WILLIAMS, 2012). Kod 70% pasa s egzokrinom insuficijencijom gušterače istovremeno je često prisutan prekomjeren rast bakterija u tankom crijevu (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO). Posljedice egzokrine insuficijencije gušterače poput povećane količine

neprobavljene hrane u crijevima, poremećenog crijevnog motiliteta i manjka bakteriostatskih pankreasnih sokova dovode do pretjeranog rasta bakterija u tankom crijevu. Dijagnostika prekomjernog rasta bakterija u tankom crijevu je otežana, ali na nju može uputiti povišena koncentracija folne kiseline uz hipokobalaminemiju (NELSON i COUTO, 2010).

Budući da kod egzokrine insuficijencije gušterače pasa i mačaka mogu biti prisutni samo nespecifični klinički znakovi, ponekad je potrebno isključiti brojne diferencijalne dijagnoze. Kronični proljev može biti simptom kroničnih crijevnih poremećaja poput upalne bolesti crijeva, hipertireoidizma mačaka, kroničnog zatajenje bubrega te bolesti jetre. Kod gubitka tjelesne težine potrebno je isključiti dentalne i periodontalne bolesti, endokrinološke bolesti poput hipertireoidizma, kronično zatajenje bubrega, gastrointestinalne bolesti te neoplazije. Polifagija može biti posljedica hipertireoidizma, šećerne bolesti ili terapije kortikosteroidima. Stoga je izrazito bitno provesti detaljnu dijagnostiku s obzirom na kliničke simptome kako bi se isključile druge bolesti (ETTINGER i sur., 2017; STEINER i sur., 2012).

Kod dijagnosticiranja šećerne bolesti izrazito je bitno dokazati perzistentnu hiperglikemiju i glukozuriju. Na temelju istovremene hiperglikemije i glukozurije se može razlikovati glukozurija uslijed šećerne bolesti te glukozurija posljedično bubrežnim bolestima (primarna renalna glukozurija). Glukozurija može nastati i ijtrogeno (prekomjernim davanjem dekstroze u tekućinskoj terapiji) te može biti lažno pozitivan rezultat (laboratorijske greške). Glukozurija uz hiperglikemiju diferencijalno razlikuje hiperglikemiju kod šećerne bolesti te hiperglikemiju posljedično drugim uzrocima (uslijed stresa ili uzbuđenosti, postprandijalno, hiperadrenokorticism, akromegalija, diestrus u pasa, feokromocitom, pankreatitis, neoplazije egzokrinog dijela gušterače, zbog lijekova poput glukokortikoida i progestagena) (NELSON i COUTO, 2010).

Kako bi se isključile endokrinološke bolesti koje mogu uzrokovati kliničke simptome kao kod šećerne bolesti, potrebno je napraviti ACTH stimulacijski test (za isključivanje hiperadrenokorticism) te odrediti koncentraciju hormona štitnjače (za isključivanje hipertireoidizma) (KUMAR i sur., 2014).

Određivanje koncentracije fruktozamina se provodi kako bi se potvrdila dijagnoza šećerne bolesti te kako bi se isključila stresom inducirana hiperglikemija. Iako bi u šećernoj bolesti njegova vrijednost trebala biti povišena, u slučaju blage šećerne bolesti ili kraćeg trajanja bolesti koncentracija fruktozamina može biti fiziološka. Određivanje koncentracije fruktozamina je nepouzdana kod mačaka koje imaju hipertireoidizam te ako uz šećernu bolest

istovremeno imaju hipertireoidizam ili hipoproteinemiju jer su tada vrijednosti fruktozamina fiziološke zbog ubrzanog metabolizma proteina, tj. smanjene koncentracije plazmatskih proteina. Kako bi se u mačaka isključila stresna hiperglikemija, uz određivanje koncentracije fruktozamina potrebno je napraviti i analizu urina budući da kod stresne hiperglikemije ne dolazi do glukozurije (ETTINGER i sur., 2017).

Kod pasa i mačaka sa šećernom bolesti preporuča se uz pretragu urina provesti i mikrobiološku pretragu urina. Time se isključuje istovremeno postojanje bakterijske infekcije mokraćnog sustava koja je često prisutna kod šećerne bolesti uslijed glukozurije i pojačanog metabolizma bakterija u mokraći (NELSON i COUTO, 2010).

Adenokarcinomi pasa i mačaka najčešće se dijagnosticiraju kada je već došlo do metastaziranja jer prije toga izostaju klinički znakovi. Kada dođe do razvoja kliničkih simptoma, oni su nespecifični te je time dodatno otežano postavljanje sumnje i dijagnoza adenokarcinoma (ETTINGER i sur., 2017). Pretpostavlja se da adenokarcinomi u slučaju nastanka tumorske nekroze i posljedične lokalne upalne reakcije mogu izazvati simptome akutnog pankreatitisa, a u slučaju kompresije na izvodni kanal gušterače simptome egzokrine insuficijencije gušterače. Stoga je kod postojanja simptoma pankreatitisa ili egzokrine insuficijencije gušterače potrebno provesti detaljnu dijagnostiku kako bi se isključilo postojanje tumora gušterače (STEINER i WILLIAMS, 1999). Rendgenološki i ultrazvučno se adenokarcinomi gušterače mogu zamijeniti za benigne pseudociste i apscese gušterače te nodularnu hiperplaziju i adenom gušterače. Nodularna je hiperplazija gušterače najčešće sastavljena od mnogobrojnih razvdijenih nodula, a tumori gušterače se češće očituju kao pojedinačne mase. Kod mačaka i nekih pasa s pankreatitisom može doći do nekroze peripankreasne mase pri čemu se palpatorno ili metodama slikovne dijagnostike uočava postojanje mase u kranijalnom abdomenu. Razlikovanje cista, apscesa, nodularne hiperplazije, nekroze peripankreasne masti te benignih od malignih tumora gušterače moguće je jedino biopsijom i histopatološkom pretragom ili citološkom pretragom promijenjenih dijelova gušterače (NELSON i COUTO, 2010).

Gastrinomi pasa i mačaka mogu se očitovati nespecifičnom kliničkom slikom koja postaje uočljiva tek kada je već došlo do metastaziranja. Kod razvoja hematemeze i melene te ulceracija želuca i dvanaesnika uvijek bi trebalo diferencijalno dijagnostički isključiti gastrinome. Gastrinomi su često ultrazvučno neuočljivi, što otežava njihovu dijagnozu. Sumnju na gastrinom može pobuditi kliničko pogoršanje ili izostanak poboljšanja nakon

uvođenja simptomatske terapije za kronično povraćanje, gubitak težine i ulceracije probavnog sustava (inhibitori protonske pumpe, antagonist H₂-receptora, antacidi, prilagođena prehrana) (NELSON i COUTO, 2010). Iako se za potvrđivanje sumnje na gastrinom može koristiti mjerenje bazalne koncentracije gastrina u krvi, ova pretraga ima malu specifičnost budući da povišene koncentracije gastrina mogu biti prisutne kod insuficijencije bubrega, kroničnog gastritisa, opstrukcije izlaznog dijela želuca i hepatopatija te zbog određenih lijekova koji inhibiraju izlučivanje želučane kiseline. Isključivanje gastrinoma kod nespecifičnih kliničkih znakova je problematično budući da je zlatni standard dijagnostike invazivna eksplorativna laparotomija uz uzimanje uzoraka gušterače (ETTINGER i sur., 2017).

Budući da kod glukagonoma pasa i mačaka može doći do povišenja koncentracije jetrenih enzima, razvoja aktivnih metastaza u jetri i do razvoja nekrolitičkog migratornog eritema, potrebno je isključivanje primarnih bolesti jetre (NELSON i COUTO, 2010). Diferencijalna dijagnostika može biti otežana budući da se teško razlikuju simptomi hepatopatije i glukagonoma, ali definitivna dijagnoza se postiže određivanjem serumske koncentracije glukagona koja će kod glukagonoma biti višestruko povišena. Ujedno se mogu provesti i funkcionalni testovi jetre (određivanje koncentracije žučnih kiselina i amonijaka u krvi) kako bi se isključilo postojanje bolesti jetre. Glukagonom ujedno može dovesti do nastanka inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. Kod inzulinske rezistencije posljedično glukagonomu, oboljele životinje najčešće reagiraju održavanjem euglikemije tek nakon uvođenja izrazito visokih doza inzulina. U tom je slučaju kod dijagnosticiranja šećerne bolesti potrebno i isključiti postojanje glukagonoma (ETTINGER i sur., 2017).

Kod inzulinoma pasa i mačaka potrebno je isključiti druge uzroke hipoglikemije poput neoplazija (adenokarcinom gušterače, hepatom, leiomiosarkom, leiomiom, hemangiosarkom, leukemija, plazmacitom, melanom, karcinom pluća/mliječne žlijezde), insuficijencije jetre (portosistemijski shunt, kronična fibroza ili ciroza), sepse, hipoadrenokortizma, pankreatitisa, insuficijencije bubrega, policitemije, gladovanja, jatrogenih uzroka (terapija inzulinom, otrovanje etilen glikolom) te laboratorijskih greški (predugo stajanje krvi prije određivanja glukoze). Stoga je izrazito bitno uzeti detaljnu anamnezu te uz klinički pregled uzeti uzorke krvi za hematološku i biokemijsku pretragu te napraviti ultrazvučnu i rendgenološku pretragu (NELSON i COUTO, 2010).

5. PROBLEMATIKA LIJEČENJA BOLESTI GUŠTERAČE

Kao i kod svake bolesti, liječenje bolesti gušterače trebalo bi biti usmjereno na uzrok bolesti. Etiološko liječenje pankreatitisa pasa i mačaka je kompleksno budući da je etiopatogeneza raznolika te je u većini slučajeva bolest idiopatska. Iz toga razloga u većini slučajeva liječenje može biti samo simptomatsko (ETTINGER, 2017). Jedina je iznimka kronični pankreatitis u engleskih koker španijela za kojeg je utvrđeno da je autoimunosne etiologije. Stoga se kod njih liječenje može započeti primjenom imunosupresivnih doza kortikosteroida (NELSON i COUTO, 2010; WATSON, 2015).

Budući da se pankreatitis pasa i mačaka smatra sterilnom upalom, profilaktička primjena antibiotika se ne preporučuje jer može dovesti do razvoja bakterijske rezistencije. Njihova je primjena indicirana kod razvoja bakterijske translokacije ili nekroze i infekcije tkiva gušterače. Kod akutnog pankreatitisa pasa i mačaka inicijalno su često prisutne pireksija i promjene u bijeloj krvnoj slici, a te promjene dolaze i kod infekcije i bakterijske translokacije. Stoga je otežano razlikovanje sterilnog pankreatitisa i razvoja infekcije kod koje je potrebno uvesti antibiotike. Prema istraživanjima, anoreksija, razvoj hematemeze ili melene koji upućuju na oštećenje sluznice probavnog sustava te hipotenzije povećavaju rizik nastanka bakterijske translokacije te je tada indicirana uporaba antibiotika (MANSFIELD i BETHS, 2015).

Pankreatitis pasa i mačaka često je povezan s komorbiditetima (XENOULIS, 2015). Pritom su kod mačaka najčešće prisutne kronične enteropatije poput upalne bolesti crijeva te bolesti jetre poput kolangitisa i hepatičke lipidoze. Progresivni kronični pankreatitis pasa i mačaka često dovodi do razvoja šećerni bolesti ili egzokrine insuficijencije gušterače. Stoga je kod pankreatitisa pasa i mačaka izrazito bitno istovremeno prepoznati komorbiditete te ih adekvatno liječiti. Osobito kod mačaka liječenje pankreatitisa otežava trijaditis mačaka gdje su uz gušteraču zahvaćeni i crijeva te jetra (ETTINGER i sur., 2017).

Psi i mačke s egzokrinom insuficijencijom gušterače koji ne pokazuju kliničko poboljšanje uz terapiju enzimima gušterače, promjenom prehrane i davanjem kobalamina zahtijevaju detaljnu dijagnostiku i isključivanje drugih bolesti te uvođenje dodatnih lijekova.

Budući da su enzimi gušterače osjetljivi na sniženi pH, pri prolasku kroz želudac dolazi do inaktivacije većeg dijela enzima te do dvanaesnika dolazi samo manja količina aktivnih enzima. Kod nekih pasa i mačaka koji ne pokazuju poboljšanje nakon nadoknade enzima

gušterače potrebno je istovremeno davanje blokatora protonske pumpe poput omeprazola (1 mg/kg iv./po. svakih 12h). Time se poveća pH želučane kiseline te se smanji inaktivacija enzima gušterače (STEINER, 2012). Istovremeno je upitan učinak takve terapije budući da se povećanjem pH želučane kiseline povećava razgradnja želučane lipaze koja ima ulogu u razgradnji masti (ETTINGER i sur., 2017).

Psi i mačke oboljeli od egzokrine insuficijencije gušterače mogu istovremeno imati prekomjeren rast bakterija u tankom crijevu (SIBO). Pritom dolazi do pogoršanja simptoma egzokrine insuficijencije gušterače jer bakterije dekonjugiraju žučne kiseline i time dovode do malapsorpcije masti te stvaraju metabolite i toksine koji oštećuju crijevnu sluznicu. Najčešći simptomi SIBO-a odgovaraju simptomima egzokrine insuficijencije gušterače (kronični intermitentni proljev i gubitak tjelesne mase) (NELSON i COUTO, 2010). Ako se SIBO kod pasa i mačaka oboljelih od egzokrine insuficijencije gušterače ne može isključiti, a nema odgovara na dosadašnju terapiju, uvode se antibiotici poput tilozina (25 mg/kg po. svakih 12h tijekom 4-6 tjedana), oksitetraciklina (20 mg/kg po. svakih 8-12 h kroz 6 tjedana) i metronidazola (10-20 mg/kg po. svakih 8-12 h kroz 6 tjedana) (ETTINGER i sur., 2017).

Kod mačaka je osobito često zabilježena upalna bolest crijeva uz egzokrinu insuficijenciju gušterače. Neki autori preporučuju uvođenje hipoalergene hrane već u inicijalnoj terapiji egzokrine insuficijencije mačaka, čak ako još nije dijagnosticirana upalna bolest crijeva (NELSON i COUTO, 2010). Kod nekih je pasa i mačaka potrebno i uvođenje imunosupresivne terapije glukokortikoidima kako bi došlo do poboljšanja kliničkih simptoma (ETTINGER i sur., 2017).

Psi i mačke koji imaju egzokrinu insuficijenciju posljedično kroničnom pankreatitisu mogu istovremeno imati šećernu bolest. Pritom je potrebno uvesti terapiju inzulinom te odgovarajući režim prehrane (WESTERMARCK i WIBERG, 2012; STEINER, 2012).

Kod liječenja šećerne bolesti pasa i mačaka izrazito je bitno odrediti odgovarajuću dozu i interval davanja inzulina. Pritom je najčešća komplikacija kod određivanja doze inzulina razvoj hipoglikemije u slučaju davanja previsoke doze inzulina. Prije početka terapije se moraju isključiti druge bolesti (hiperadrenokorticism, akromegalija, hipertireoidizam u mačaka) i stanja (diestrus u pasa, graviditet) koje bi mogla utjecati na razvoj inzulinske rezistencije (RAND i sur., 2004). U slučaju nekontrolirane šećerne bolesti, kada je prisutna neprestana hipoglikemija ili hiperglikemija (pa je stoga potrebno često mijenjati dozu inzulina) ili ukoliko dođe do recidiva kliničkih simptoma (polidipsije i poliurije, polifagije,

gubitka tjelesne mase), potrebno je provjeriti daje li se inzulin pravilno i skladišti li se u odgovarajućim uvjetima. U slučaju da psi ili mačke primaju lijekove koji mogu izazvati inzulinsku rezistenciju, mora se prestati s njihovim davanjem ili povisiti dozu inzulina. Ako se unatoč isključivanju tih uzroka i dalje ne može kontrolirati bolest, mora se razmotriti daje li se preniska doza inzulina. Ako je doza inzulina odgovarajuća, radi se krivulja glukoze kako bi se isključile moguće komplikacije poput prekratkog djelovanja inzulina (potrebno je uvesti inzulin duljeg djelovanja) ili produljenog trajanja učinka inzulina (potrebno je produljiti interval između davanja pojedinih doza inzulina). U slučaju davanja inzulina duljeg djelovanja mora se razmotriti prelazak na inzulin kraćeg trajanja djelovanja (NELSON i COUTO, 2010). U slučaju davanja previsokih doza inzulina može doći do Somogyi učinka koji se definira kao hipoglikemija inducirana davanjem previsoke doze inzulina koja dovodi do kompenzacijske hiperglikemije. Naime, zbog previsokih doza inzulina nastaje hipoglikemija te se kompenzatorno luče kortizol, glukagon i adrenalin koji brzo povisuju razinu glukoze u krvi te mogu dovesti do inzulinske rezistencije. Ako se ne prepozna hiperglikemija koja nastaje kao posljedica Somgyi učinka, aplikacijom više doze inzulina može se izazvati životno ugrožavajuća hipoglikemija (ETTINGER i sur., 2017). U slučaju da se razina glukoze u krvi ne može sniziti unatoč promjenama doze i vrste inzulina te intervala davanja inzulina, potrebno je isključiti postojanje inzulinske rezistencije. Ona može nastati kao posljedica endokrinoloških bolesti, pankreatitisa, pretilosti, diestrusa, urinarnih infekcija, ali i drugih upalnih i neoplastičnih bolesti. Kako bi se otkrio uzrok inzulinske rezistencije, potrebno je provesti krvne pretrage i pretragu urina, testove imunoreaktivnosti gušteračne lipaze te test imunoreaktivnosti slične tripsinu, ACTH stimulacijski test i test supresije niskom dozom deksametazona, izmjeriti koncentraciju hormona štitnjače, hormona rasta, triglicerida te progesterona u kuja. Kako bi se isključilo postojanje tumora, potrebno je napraviti rendgenološku i ultrazvučnu pretragu. U slučaju pronalaska uzorka inzulinske rezistencije, on se liječi te se tada najčešće postiže odgovarajuća kontrola razine glukoze u krvi. U slučaju da se isključi postojanje inzulinske rezistencije, potrebno je isključiti mogućnost nastanka Somogyi učinka i postojanje protutijela na inzulin (ETTINGER i sur., 2017).

Liječenje tumora gušterače pasa i mačaka je otežano zbog njihovog agresivnog ponašanja, najčešće nespecifičnih kliničkih znakova i potrebne dijagnostike. Kod većine tumora gušterače dolazi do postavljanja dijagnoze kada je već došlo do metastaziranja (NELSON i COUTO, 2010). Kemoterapija tumora gušterače nije dovoljno istražena, postoje

samo podaci o uporabi gemcitabina i karboplatina za liječenje adenokarcinoma gušterače, ali s upitnom učinkovitošću. Kod glukagonoma može doći do razvoja šećerne bolesti koja je otežana za liječiti jer se dobra kontrola koncentracije glukoze u krvi postiže jedino s višim dozama inzulina. Liječenje otežava često postojanje metastaza na jetri koje također izlučuju glukagon (ETTINGER i sur., 2017). Kirurška ekscizija tumora gušterače je komplicirana budući da su tumori varijabilnih veličina te se toga ponekad niti ne mogu otkriti metodama slikovne dijagnostike. Djelomična pankreatektomija je povezana s brojnim komplikacijama, a potpuna pankreatektomija je opisana samo u pasa te zahtijeva doživotnu terapiju enzimima gušterače i inzulinom. Učinkovitost kirurške ekscizije je smanjena u slučaju postojanja metastaza. Kirurško liječenje inzulinoma je otežano te povezano s brojnim komplikacijama, osobito ako se tumor nalazi u tijelu gušterače. Budući da se inzulinom razvija ponajprije kod starijih pasa i mačaka koji ujedno imaju hipoglikemiju, postoji veliki anesteziološki rizik. Prije, tijekom i nakon operacije mora se provjeravati glukoza te se najčešće daje infuzija s 2.5-5%-tnom glukozom. Postoperativne moguće komplikacije su hipo- i hiperglikemija te pankreatitis. Kod nekih se životinja ujedno razvija i šećerna bolest koja zahtijeva terapiju inzulinom (počevši od 0.25 IU/kg NPH ili lente inzulin) od nekoliko dana do nekoliko mjeseci. Do razvoja šećerne bolesti dolazi jer su u prisutstvu neoplastičih stanica inzulinoma preostale fiziološke β -stanice atrofirale te je potrebno određeno vrijeme da povrate svoju funkciju. Dugotrajna postoperativna hipoglikemija može biti prisutna uslijed postojanja aktivnih metastaza (NELSON i COUTO, 2010). Osim prednizona, lijekovi za liječenje inzulinoma su skupi te time teže dostupni vlasnicima, a ujedno su povezani i s većim nuspojavama (NORTHRUP i sur., 2013).

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesti gušterače pasa i mačaka relativno su česte, a većinom se očituju nespecifičnim kliničkim znakovima, zbog čega ih je potrebno diferencijalno dijagnostički razlikovati različitim dijagnostičkim metodama.
2. Pankreatitis je najučestalija bolest gušterače pasa i mačaka.
3. Kliničko razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa nije moguće.
4. Dodatne serumske pretrage funkcije gušterače imaju varijabilnu osjetljivost i specifičnost.
5. Ultrazvučna i rendgenološka pretraga bitne su za diferencijalno isključivanje drugih bolesti gastrointestinalnog sustava.
6. Histopatološka pretraga se smatra zlatnim standardom u dijagnostici pankreatitisa te za razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa, no još uvijek ne postoje definitivni kriteriji za histopatološku klasifikaciju pankreatitisa.
7. Diferencijalno dijagnostički se kod kroničnog pankreatitisa mačaka moraju isključiti druge gastrointestinalne bolesti poput kroničnog hepatitisa i upalne bolesti crijeva.
8. Kod pasa s blažim akutnim pankreatitisom ili kroničnim pankreatitisom moraju se diferencijalno isključiti infektivni enteritis, upalna bolest crijeva te kronični hepatitis.
9. U pasa i mačaka sa simptomima teškog akutnog pankreatitisa moraju se isključiti drugi uzroci akutnog abdomena poput gastrointestinalnih opstrukcija, proširenja i zavrnuća želuca u pasa, torzije mezenterija, gastrointestinalnih krvarenja, urogenitalnih bolesti i septičnog peritonitisa.
10. Kod mačaka u sklopu mačjeg trijaditisa istovremeno može doći do pankreatitisa, upalne bolesti crijeva i kolangitisa.
11. Zbog nespecifičnih simptoma egzokrine insuficijencije gušterače uz provođenje testa imunoreaktivnosti slične tripsinu potrebno je isključiti i brojne bolesti poput upalne bolesti crijeva, hipertireoidizma mačaka, hipotireoidizma pasa, šećerne bolesti, kroničnog zatajenja bubrega, bolesti jetre, dentalnih i periodontalnih bolesti te neoplazija.

12. U slučaju kroničnog proljeva kod šećerne bolesti potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti egzokrinu insuficijenciju gušterače.
13. Za postavljanje definitivne dijagnoze šećerne bolesti moraju postojati odgovarajući klinički simptomi (poliurija i polidipsija, polifagija) uz perzistentnu hiperglikemiju i glukozuriju.
14. Prije početka terapije šećerne bolesti moraju se isključiti druge bolesti (hiperadrenokorticism, akromegalija, hipertireoidizam u mačaka, kronični pankreatitis) i stanja (diestrus u pasa, graviditet) koja mogu izazvati jednake simptome kao šećerna bolest i utjecati na razvoj inzulinske rezistencije.
15. Maligni tumori gušterače pasa i mačaka se javljaju rijetko, a klinički se najčešće očituju tek kada je već došlo do metastaziranja.
16. Za postavljanje definitivne dijagnoze malignih tumora gušterače potrebna je najčešće invazivna eksplorativna laparotomija te uzimanje uzoraka za histopatološku i imunocitokemijsku pretragu.

7. LITERATURA

AIELLO, S. E., M. A. MOSES (2016): The Merck Veterinary Manual, 11th ed., Merck & Co, Inc. Kenilworth, NJ, USA. str. 579.

ANDERSON, N.V., K.H. JOHNSON (1967): Pancreatic carcinoma in the dog. J Am Vet Med Assoc. 1967; 150: 286–295.

ARMSTRONG, P.J., D.A. WILLIAMS (2012): Pancreatitis in cats. Top Companion Anim Med. 2012 Aug; 27(3): 140-7.

BATCHELOR, D.J., P.J. NOBLE, P.J. CRIPPS, R.H. TAYLOR, L. McLEAN, M.A. LEIBL, A.J. GERMAN (2007): Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. J Vet Intern Med. 2007 Mar-Apr; 21(2): 207-14.

BISHOP, M.A., P.G. XENOULIS, M.D. LEVINSKI, J.S. SUCHODOLSKI, J.M. STEINER (2010): Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. Am J Vet Res. 2010 May; 71(5): 527-33.

DE COCK, H.E.V., M.A. FORMAN, T.B. FARVER, S.L. MARKS (2007): Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. Vet Pathol 44, 39. – 49.

ETTINGER, S.J., E.C. FELDMAN, E. COTE (2017): Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat, 8th ed., Elsevier, Inc. St. Louis, Missouri, str. 4089-4135., 4280. – 4334.

FRICK, T.W., S. HAILEMARIAM, P.U. HEITZ, F. LARGIADER, R.L. GOODALE (1990): Acute hypercalcemia induces acinar cell necrosis and intraductal protein precipitates in the pancreas of cats and guinea pigs. Gastroenterology. 1990 Jun; 98(6): 1675-81.

GERHARDT, A., J.M. STEINER, D.A. WILLIAMS, S. KRAMER, C. FUCHS, M. JANTHUR, M. HEWICKER-TRAUTWEIN, I. NOLTE (2001): Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. J Vet Intern Med. 2001 Jul-Aug; 15(4): 329-33.

GERMAN, A.J. (2012): Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. Top Companion Anim Med. 2012 Aug; 27(3): 104-8.

- GREENE, S.N., R.M. BRIGHT (2008): Insulinoma in a cat. *J Small Anim Pract.* 2008;49(1):38–40
- HECHT, S., G. HENRY (2007): Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2007 Aug; 22(3): 115-21.
- HESS, R.S., H.M. SAUNDERS, T.J. VAN WINKLE, F.S. SHOFER, R.J. WASHABAU (1998): Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Sep 1; 213(5): 665-70.
- JACOBSON, L.S., R.M. KIRBERGER, J.W. NESBIT (1995): Hepatic ultrasonography and pathological findings in dogs with hepatocutaneous syndrome: new concepts. *J Vet Intern Med.* 1995; 9(6): 399–404.
- JENSEN, K.B., D.L. CHAN (2014): Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2014; 24: 240–250.
- KIMMEL, S.E., R.J. WASHABAU, K.J. DROBATZ (2001): Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Oct 15; 219(8): 1105-9.
- KÖNIG, H. E., H. G. LIEBICH (2009): Anatomija domaćih sisavaca, 1. hrvatsko izdanje, Naknada Slap, Republika Hrvatska. str. 375. – 376.
- KUMAR, P., R.R. KUMARI, M. KUMAR, S. KUMAR, A. CHAKRABARTI (2014): Current practices and research updates on diabetes mellitus in canine, *Veterinary World* 7(11): 952-959.
- MANSFIELD, C.S., B.R. JONES (2000): Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J.* 2000 Jun; 78(6): 416-22.
- MAWBY, D.I., J.C. WHITTEMORE, K.A. FECTEAU (2014): Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2014; 28(4): 1244-1250.

MAYHEW, P.D., D.E. HOLT, R.C. McLEAR Holt, D. E., R.C. McLear, R.J. WASHABAU (2002): Pathogenesis and outcome of extrahepatic biliary obstruction in cats. *J Small Anim Pract.* 2002 Jun; 43(6): 247-53.

McCORD, K., P.S. MORLEY, J. ARMSTRONG, K. SIMPSON, M. RISHNIW, M.A. FORMAN, D. BILLER, N. PARNELL, K. ARNELL, S. HILL, S. AVGERIS, H. GITTELMAN, M. MOORE, M. HITT, G. OSWALD, S. MARKS, D. BURNEY, D. TWEDT (2012): A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J Vet Intern Med.* 2012 Jul-Aug; 26(4): 888-96.

MÖHR, A.J., R.G. LOBETTI, J.J. VAN DER LUGT (2000): Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc.* 2000 Dec; 71(4): 232-9.

NELSON, R. W., C. G. COUTO (2010): *Innere Medizin der Kleintiere*, 2. deutsche Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. München. str. 601. - 630., 796. - 824., 831. - 838.

NEWMAN, S., J. STEINER, K. WOOSLEY, L. BARTON, C. RUAUX, D. WILLIAMS (2004): Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J Vet Intern Med.* 2004; 18: 488-493.

NORTHROP, N.C., K.M. RASSNICK, T.L. GIEGER, C.E. KOSAREK, C.W. McFADDEN, M.P. ROSENBERG (2013): Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma. *J Vet Intern Med.* 2013 May-Jun; 27(3): 483-90.

PARENT, C., R.J. WASHABAU, D.A. WILLIAMS, J.M. STEINER, T.J. VAN WINKLE, T.J. SAUNDERS, F.S. SHOFER (1995): Serum trypsin-like immunoreactivity, amylase and lipase in the diagnosis of feline acute pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 9(3), 194.

PEDERSEN, N.C., J.B. ELLIOTT, A. GLASGOW, A. POLAND, K. KEEL (2000): An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a novel and highly virulent strain of feline calicivirus. *Vet Microbiol.* 2000 May 11; 73(4): 281-300.

RAND, J.S., L.M. FLEEMAN, H.A. FARROW, D.J. APPLETON, R. LEDERER (2004): Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J Nutr.* 2004 Aug; 134(8 Suppl): 2072-2080.

- REECE, W. O. (2015): *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13th ed., Wiley Blackwell. str. 491. – 492.
- ROOMP, K., J. RAND (2009): Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *J Feline Med Surg*. 2009 Aug; 11(8): 668-82.
- SAHINDURAN, S., O. OZMEN (2017): Necrolytic Migratory Erythema in a Cat With Glucagonoma Syndrome. *Acta Scientiae. Vet.* 2017, 45, 5.
- SHAW, D.H. (1988): Gastrinoma (Zollinger-Ellison Syndrome) in the Dog and cat. *Can Vet J*. 1988; 29(5): 448-452.
- SIMPSON, K.W. (2001): The emergence of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 15: 327–328.
- SIMPSON, K.W., J.W. SIMPSON, S. LAKE, D.B. MORTON, R.M. BATT (1991): Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci*. 1991 Jul; 51(1): 78-82.
- SIMPSON, K.W., J.T. SHIROMA, D.S. BILLER, J. WICKS, S.E. JOHNSON, D. DIMSKI, D. CHEW (1994): Ante mortem diagnosis of pancreatitis in four cats. *Journal of Small Animal Practice*, 35: 93-99.
- STEINER, J.M. (2012): Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Top Companion Anim Med*. 2012 Aug; 27(3): 113-6.
- STEINER, J.M., D.A. WILLIAMS (1999): Feline exocrine pancreatic disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1999 Mar; 29(2): 551-75.
- STEINER, J.M., D.R. FINCO, D.A. WILLIAMS (2002): Serum feline trypsin-like immunoreactivity (fTLI) in cats with experimentally induced chronic renal failure. *J Vet Intern Med* 16:385, 2002.
- STEINER, J.M., S. NEWMAN, P.G. XENOULIS, K. WOOSLEY, J. SUCHODOLSKI, D. WILLIAMS, L. BARTON (2008): Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet Ther*. 2008 Winter; 9(4): 263-73.

STEINER, J.M., S.R. TEAGUE, D.A. WILLIAMS (2003): Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res.* 2003 Jul; 67(3): 175-82.

SWIFT, N.C., S.L. MARKS, N.J. MACLACHLAN, C.R. NORRIS (2000): Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2000 Jul 1; 217(1): 37-42.

TRIFONIDOU, M.A., J. KIRPENSTEIJN, J.H. ROBBEN (1998): A retrospective evaluation of 51 dogs with insulinoma. *Vet Q.* 1998; 20(Suppl 1): S114–S115.

TRIVEDI, S., S.L. MARKS, P.H. KASS, J.A. LUFF, S.M. KELLER, E.G. JOHNSON, B. MURPHY (2011): Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *J Vet Intern Med.* 2011 Nov-Dec; 25(6): 1241-7.

WARNDORF, M.G., J.T. KURTZMAN, M.J. BARTEL, M. COX, T. MACKENZIE, S. ROBINSON, P.R. BURCHARD, S.R. GORDON, T.B. GARDNER (2011): Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug; 9(8): 705-9.

WATSON, P. (2015): Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *J Small Anim Pract.* 2015 Jan; 56(1): 3-12.

WESTERMARCK, E., M. WIBERG (2012): Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis, and treatment. *Top Companion Anim Med.* 2012 Aug; 27(3): 96-103.

WIBERG, M.E., E. WESTERMARCK (2002): Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Apr 15; 220(8):1183-7.

XENOULIS, P. G. (2015): Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* 2015 Jan; 56(1): 13-26.

XENOULIS, P.G., J.S. SUCHODOLSKI, J.M. STEINER (2008): Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compend Contin Educ Vet.* 2008 Mar; 30(3): 166-180.

XENOULIS, P.G., J.M. STEINER (2012): Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Vet Clin Pathol.* 2012 Sep; 41(3): 312-24.

ZORAN, D.L. (2006): Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006; 42(1): 1–9.

8. SAŽETAK

Diferencijalna dijagnostika bolesti gušterače pasa i mačaka

Gušterača je žlijezda povezana s probavnim sustavom koja ima endokrinu i egzokrinu ulogu. Poremećaji u funkciji gušterače relativno su česti u pasa i mačaka. Klinička slika i anamnestički podatci često su nespecifični te variraju od suptilnih do izrazitih, a dijagnoza se postavlja uporabom više različitih dijagnostičkih metoda. Pankreatitis je upala gušterače koja po svome tijeku može biti akutna i kronična. U pasa s akutnim pankreatitisom najčešće se uočavaju nagla pojava povraćanja uz abdominalnu bol, letargiju i dehidraciju. Simptomi kroničnog pankreatitisa uglavnom su blaži od akutnoga. Klinički simptomi u mačaka s pankreatitisom su blaži i još manje specifični nego u pasa (inapetencija, letargija i dehidracija te rjeđe ikterus). Testovi imunoreaktivnosti gušteračne lipaze (kvantitativni testovi Spec cPL i Spec fPL te semi-kvantitativni testovi SNAP cPL i SNAP fPL) imaju najveću osjetljivost i specifičnost u dijagnostici pankreatitisa. Histopatološka pretraga se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku pankreatitisa te za razlikovanje akutnog i kroničnog pankreatitisa. Liječenje pankreatitisa pasa i mačaka je simptomatsko i potporno te ovisi o težini kliničke slike. Sastoji se od primjene tekućinske terapije, analgetika, antiemetika i antacida, promjene prehrane te po potrebi antibiotika. Prognoza je varijabilna, pri čemu je akutni pankreatitis povezan s većim mortalitetom, a kronični pankreatitis s dugoročnim komplikacijama koje smanjuju kvalitetu života. Egzokrina insuficijencija gušterače pasa i mačaka je sindrom uzrokovan nedovoljnim izlučivanjem probavnih enzima gušterače u tanko crijevo što rezultira maldigestijom i malapsorpcijom hranjivih tvari, a očituje se proljevom, polifagijom i gubitkom tjelesne mase. Serumski test imunoreaktivnosti slične tripsinu (fTLI u mačaka, tj. cTLI u pasa) ima najveću osjetljivost i specifičnost za dijagnostiku egzokrine insuficijencije gušterače. Oboljeli psi i mačke zahtijevaju doživotnu peroralnu terapiju enzimima gušterače te je potrebna suplementacija vitamina B12 i promjena prehrane. Prognoza je uz redovito davanje enzima gušterače povoljna. Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je endokrinološka bolest pasa i mačaka gdje zbog potpunog ili relativnog nedostatka inzulina ili smanjene aktivnosti inzulina dolazi do razvoja hiperglikemije te posljedične poliurije, polidipsije i polifagije. Dijagnosticira se dokazom perzistentne hiperglikemije uz glukozuriju. Liječenje se sastoji od davanja inzulina, promjene

prehrane i aktivnosti oboljelih životinja, a prognoza je uz pridržavanje terapije povoljna. Maligni tumori gušterače se dijele na tumore egzokrinog (adenokarcinom gušterače) i endokrinog (inzulinom, gastrinom, glukagonom) dijela gušterače. Izrazito su rijetki u pasa i mačaka te agresivnog ponašanja zbog čega do kliničkih simptoma dolazi kada je već došlo do metastaziranja. Liječenje se ponajprije sastoji od kirurške ekscizije tumora, a prognoza je oprezna do nepovoljna.

Ključne riječi: gušterača, pankreatitis, egzokrina insuficijencija gušterače, maligni tumori gušterače, dijagnostika

9. SUMMARY

Differential diagnostics of pancreatic diseases in dogs and cats

The pancreas is an endocrine and exocrine gland associated with the gastrointestinal tract. Functional disorders of the pancreas are fairly common in dogs and cats. The clinical signs and history are often unspecific and can vary from mild to severe. The diagnosis is made using several diagnostic methods. Pancreatitis is an inflammation of the pancreas that can be acute or chronic. Dogs with acute pancreatitis have an acute onset of vomiting followed by abdominal pain, lethargy and dehydration. Clinical signs of chronic pancreatitis are less severe than those of acute. Cats with pancreatitis have milder and even more unspecific clinical signs than dogs (inappetence, lethargy, dehydration and rarely icterus). Pancreatic lipase immunoreactivity assays (quantitative tests Spec cPL and Spec fPL, semiquantitative test SNAP cPL and SNAP fPL) are most sensitive and specific for the diagnosis of pancreatitis. The histopathological examination is considered as the gold standard of the diagnostics of pancreatitis as well as for differentiating between acute and chronic pancreatitis. The treatment of pancreatitis in dogs and cats consists of symptomatic and supportive care. Fluid therapy, analgetics, antiemetics and antacides, change of diet and if needed, antibiotics, are used. The prognosis is variable. Acute pancreatitis is linked to a higher mortality rate, while chronic pancreatitis has long-term complications that make the quality of life worse. Exocrine pancreatic insufficiency of dogs and cats is a syndrome caused by inefficient secretion of pancreatic digestive enzymes to the small intestine, which leads to maldigestion and malabsorption of nutrients. The accompanying clinical signs are diarrhea, polyphagia and loss of weight. The serum trypsin-like immunoreactivity test (fTLI in cats and cTLI in dogs) is the most specific and sensitive test for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. The treatment of exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats consists of peroral intake of pancreatic enzymes, cobalamine supplementation and change of diet. The prognosis is favourable when the pancreatic enzymes are given daily. Diabetes mellitus is an endocrine disorder of dogs and cats. Due to the absolute or relative insulin deficiency or decreased insulin activity hyperglycemia occurs and leads to the clinical signs of polyuria, polydipsia and polyphagia. The diagnosis is made when there is persistent hyperglycemia with glucosuria. The treatment consists of insulin supplementation, change of diet and activity

levels of dogs and cats. The prognosis is favourable when the treatment protocol is followed. Malignant pancreatic neoplasms are divided into neoplasms of exocrine (pancreatic adenocarcinoma) and endocrine (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma) part of pancreas. They are extremely rare in cats and dogs. Due to their aggressive behaviour, the clinical signs are observed when they have already metastasised. The treatment of choice is surgical excision of the neoplasm. The prognosis is poor.

Key words: pancreas, pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, malignant pancreatic neoplasms, diagnostics

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. siječnja 1997. godine u Zagrebu. Nakon završetka jezične XVI. gimnazije s odličnim prosjekom upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2015. godine.

Tijekom studija sam se uključila u različite dodatne aktivnosti na fakultetu. Bila sam demonstratorica na Zavodu za anatomiju, histologiju i embriologiju te na Klinici za unutarnje bolesti.

Tijekom nižih godina studija sudjelovala sam u istraživanjima morskih sisavaca na Veterinarskom fakultetu. U 2019. godini sudjelovala sam na "Plavom projektu - doprinos razvoju programa društveno korisnog učenja na Veterinarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu" tijekom kojeg sam provodila edukacije pružanja prve pomoći ozlijeđenom dupinu i morskoj kornjači. Nakon višegodišnjeg istraživanja plućnih parazita dupina napisala sam rad "Morfološka karakterizacija plućnih parazita u dobrim dupina (*Tursiops truncatus*) Jadranskog mora" za koji sam 2020. godine nagrađena Rektorovom nagradom u kategoriji individualni znanstveni i umjetnički rad.

Dobitnica sam Dekanovih nagrada za izvrstan uspjeh 2016., 2017. i 2018. godine.

Od 2018. do 2022. godine aktivno sam volontirala na Klinici za unutarnje bolesti.

Tijekom studija prisustvovala sam kongresima, seminarima i znanstveno-stručnim skupovima (2. europski seminar studenata veterinarske medicine "EVSS" 2018., 8. međunarodni kongres "Veterinarska znanost i struka" 2019., 2. međunarodni znanstveno-stručni skup o gmazovima i egzotičnim životinjama "REPTILIA" 2021., 9. međunarodni kongres "Veterinarska znanost i struka" 2021. godine).

Tijekom 2021. godine u okviru CEEPUS stipendije odradila sam stručnu praksu na Sveučilišnoj klinici za male životinje/Kliničkom odjelu anesteziologije i perioperativne intenzivne medicine na Sveučilištu veterinarske medicine u Beču. U 2022. godini tijekom dva mjeseca odradila sam Erasmus+ stručnu praksu u specijalističkoj veterinarskoj ambulanti "Fachtierärzte Althangrund" u Beču, Austriji.

Od 2020. godine aktivno učim korejski jezik te sam položila B1 stupanj.