

# Dijagnostika i liječenje inzulinoma kod tvorova: Retrospektivna studija

---

Viličić, Leona

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:178:239125>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**VETERINARSKI FAKULTET**

**Leona Viličić**

**DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE INZULINOMA KOD TVOROVA:**

**RETROSPEKTIVNA STUDIJA**

**Diplomski rad**

**Zagreb, 2020.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

KLINIKA ZA UNUTARNJE BOLESTI

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom mentorice doc. dr. sc. Martine Crnogaj i komentorice doc. dr. sc. Jelene Gotić.

PREDSTOJNICA: izv. prof. dr. sc. Ivana Kiš

MENTORICA: doc. dr. sc. Martina Crnogaj

KOMENTORICA: doc. dr. sc. Jelena Gotić

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. doc. dr. sc. Iva Šmit
2. doc. dr. sc. Marin Torti
3. doc. dr. sc. Martina Crnogaj
4. doc. dr. sc. Darko Grden (zamjena)

*Zahvaljujem se mentorici doc. dr. sc. Martini Crnogaj, na izdvojenom vremenu i povjerenju, te na podršci, razumijevanju i korisnim savjetima koje mi je pružila tijekom pisanja ovog rada. Također se zahvaljujem komentorici doc. dr. sc. Jeleni Gotić i dr. med. vet. Gabrijeli Jurkić na uloženom trudu u ovaj rad i na nesebičnoj pomoći.*

*Velika zahvala svim profesorima, docentima i asistentima koji su mi uvijek bili spremni odgovoriti na bilo koje pitanje ili razjasniti neku nedoumicu i koji su mi bili motivacija za daljnji napredak na ovom fakultetu.*

*Svim prijateljima i prijateljicama zahvaljujem na podršci i pomoći te naročito na strpljenju i razumijevanju tijekom pisanja ovog rada, a i tijekom cjelokupnog studija.*

*Posebno hvala mojim roditeljima, Nives i Milanu, bakama Nadi i Milici, djedu Anti, i ostatku i bliže i šire obitelji, na ljubavi, podršci i poticaju koje su mi pružali tijekom cijelog mog školovanja i bez čije potpore se ovo sve ne bi ostvarilo.*

**Popis korištenih kratica:**

CTA – computed tomography angiography (kompjuterizirana tomografska angiografija)

DL – dijagnostička laparotomija

IV – intravenski

MEN – multiple endocrine neoplasia (višestruke endokrine neoplazije)

SAD - Sjedinjenim Američkim Državama

SŽS – središnji živčani sustav

RTG – rentgenografska pretraga

UZV – ultrazvučna pretraga

Popis priloga:

Tablica 1.: Klinički simptomi koji se pojavljuju kod inzulinoma .....	5
Tablica 2.: Učestalost kliničkih simptoma u istraživanoj skupini .....	23
Slika 1.: Tvor na infuziji na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta .....	12
Slika 2.: Zastupljenost spolova u istraživanoj skupini tvorova .....	19
Slika 3.: Zastupljenost dobi u istraživanoj skupini tvorova .....	20
Slika 4.: Podjela vremena od pojave simptoma do dolaska vlasnika na Kliniku. ....	21
Slika 5.: Zastupljenost simptoma u istraživanoj skupini tvora .....	22
Slika 6.: Vrijednosti glukoze u krvi (mmol/l) kod postavljanja dijagnoze inzulinoma .....	24
Slika 7.: Podjela dodatnih dijagnostičkih pretraga rađenih u istraživanoj skupini tvorova ....	25
Slika 8.: Omjer pozitivnih i negativnih rezultata pojedinih dijagnostičkih pretraga .....	26
Slika 9.: Vrsta terapija korištena u istraživanoj skupini .....	27
Slika 10.: Medikamentozna terapija korištena u liječenju tvorova u istraživanoj skupini .....	28
Slika 11. Ishod terapije u istraživanoj skupini tvorova u trenutku otpusta s Klinike za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta .....	29

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆENITO O INZULINOMU .....	2
2.1. Proširenost i učestalost .....	2
2.2. Etiologija .....	2
2.3. Patofiziologija .....	3
2.4. Dijagnostika .....	4
2.4.1. Klinička slika .....	4
2.4.2. Whipple-ova trijada .....	7
2.4.3. Određivanje koncentracija inzulina i glukoze .....	7
2.4.4. Rendgenska snimanja i UZV pregled .....	8
2.4.5. Patohistologija .....	8
2.4.6. Dodatne metode dijagnostike inzulinoma .....	9
2.5. Liječenje .....	10
2.5.1. Kirurško liječenje .....	10
2.5.2. Medikamentozna terapija za akutnu hipoglikemijsku krizu .....	11
2.5.3. Medikamentozna terapija za liječenje inzulinoma .....	12
2.6. Prognoza .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	17
4. REZULTATI .....	19

5. RASPRAVA .....	30
6. ZAKLJUČCI .....	34
7. POPIS LITERATURE .....	35
8. SAŽETAK .....	39
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	41



## 1. UVOD

Endokrini sustav je najčešće mjesto nastanka tumora kod tvorova, a prema pojavnosti, najčešći tumor u tvorova je tumor  $\beta$ -stanica gušterače (poznat i kao inzulinom), dok je drugi najčešći tumor nadbubrežne žlijezde (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012). Inzulinom je prvi put zabilježen 1984. godine te je od tada najčešće prijavljeni tumor u tvorova u Sjedinjenim Američkim Državama (KAUFMAN i sur., 1984.; Li i sur., 1998.). Incidencija inzulinoma je 21,7-25% u odnosu na druge tumore kod tvorova (FOX i MARINI, 2014.).

Inzulinomi su kod pasa i mačaka visoko maligni tumori s naglašenim metastatskim potencijalom, što uzrokuje njihovo kratko vrijeme preživljavanja. Za razliku od pasa i mačaka, kod tvorova, inzulinomi imaju niski metastatski potencijal i dobro reagiraju na medikamentoznu terapiju tijekom dužeg vremenskog perioda (CAPLAN i sur, 1996.).

Dijagnostika inzulinoma kod tvorova temelji se na kombinaciji karakterističnih kliničkih znakova i nalazu niske koncentracije glukoze u krvi. Koncentracija glukoze u krvi niža od 3,33 mmol/l (izmjerena natašte ili 4-6 sati nakon zadnjeg obroka) indikativna je za inzulinom. Klinički znakovi rezultat su hipoglikemije koja nastaje posljedično pretjeranom izlučivanju inzulina iz tumora (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Liječenje se provodi konzervativnim ili kirurškim metodama terapije. Kirurško je liječenje prvi izbor te često dovodi do dugog razdoblja bez simptoma. U 50% slučajeva i dalje je indicirana medikamentozna terapija nakon kirurške ekscizije (CAPLAN i sur., 1996.). Konzervativna terapija uključuje specifičnu prehranu te medikamentoznu terapiju s glukokortikoidima. Kada to nije dovoljno za kontroliranje znakova hipoglikemije u terapiju se može uvesti i diazoksid (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Prilikom pripreme ovog istraživanja prikupljeni su podaci s Klinike za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, vezani uz dijagnozu inzulinoma u tvorova u vremenskom periodu od 01.01.2010. do 31.12.2018. Cilj istraživanja bio je utvrditi postotak tvorova oboljelih od inzulinoma s obzirom na ukupan broj zaprimljenih tvorova, kakva je dobna i spolna predispozicija, koji su najčešći anamnestički podaci, najčešći klinički znakovi te metode liječenja. Dobiveni rezultati uspoređeni su s rezultatima iz dostupne literature.

## **2. OPĆENITO O INZULINOMU**

### **2.1. Proširenost i učestalost**

Od inzulinoma najčešće obolijevaju tvorovi srednje i starije životne dobi. Najviše prijavljenih slučajeva je u Sjevernoj Americi i Japanu, dok je u Europi i Australiji učestalost zabilježenih slučajeva značajno manja (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012).

Prosječna dob tvorova s inzulinomom je 5 godina (raspon od 2-7 godina) te češće obolijevaju mušjaci nego ženke (FOX i MARINI, 2014.). QUESENBERRY i CARPENTER (2012) navode da su u tri različita istraživanja vezana uz inzulinom mušjaci bili zastupljeni u nešto većem broju, međutim također navode i da je muška populacija tvorova općenito bila više zastupljena u bolničkim podacima.

### **2.2 Etiologija**

Langerhansovi otočići su endokrini centri gušterače. Ove grupe stanica čine samo 2% ukupnog broja stanica, a nalaze se raspoređene po cijeloj gušterači (LUYRE i BEHREND, 2001.). Pankreasni, odnosno Langerhansovi otočići, sadržavaju četiri vrste stanica, a svaka izlučuje drugačiji peptid:  $\alpha$ -stanice izlučuju glukagon,  $\beta$ -stanice izlučuju inzulin, delta-stanice izlučuju somatostatin, a F-stanice izlučuju pankreasne polipeptide (GUYTON i HALL, 2000.).

Neuroendokrini tumori gušterače nastaju iz Langerhansovih otočića i nazivaju se tumori stanica otočića. Klasificiraju se prema vrsti peptida koje izlučuju. Tumori koji izlučuju biološki aktivne peptide koji uzrokuju pojavu kliničkih simptoma nazivaju se funkcionalni tumori stanica otočića (BRENTJENS i SALTZ, 2001.). Najčešći zabilježeni tumori u tvorova endokrini su tumori, s incidencijom od 39,7-53% (FOX i MARINI, 2014.). Tumori stanica otočića najčešći su zabilježeni endokrini tumori, s incidencijom od 22% od svih zabilježenih tumora, dok je 94%  $\beta$ -staničnih tumora funkcionalno (LI i sur., 1998.).

CAPLAN i SUR. (1996) u svojoj retrospektivnoj studiji navode da se kod tvorova najčešće razvijaju karcinomi i adenomi  $\beta$ -stanica gušterače te da su karcinomi (55%) češći od adenoma (45%). U istoj studiji navode i istraživanje prema kojem su tvorovi u području

gušterače imali nekoliko nodula, pri čemu ih je 39% imalo karakteristike i adenoma i karcinoma.

Visoka incidencija inzulinoma u američkih tvorova podržava hipotezu da postoji MEN-like (eng. *multiple endocrine neoplasia* - višestruke endokrine neoplazije) genetska predispozicija u populaciji. Također se smatra da prehrana igra bitnu ulogu u nastanku inzulinoma (LEWINGTON, 2007.). Tvorovi koji se koriste u laboratorijskim uvjetima i tvorovi koji se drže kao kućni ljubimci u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pretežno se hrane komercijalnom suhom hranom, dok se u mnogim europskim zemaljama i Australiji prehrana tvorova sastoji od cijelog plijena i svježeg mesa. Smatra se da visoka razina ugljikohidrata u prehrani senzibilizira stanice otočića da proizvode više inzulina što posljedično dovodi do hiperplazije i tumorskih promjena. Upravo bi razlika u prehrani mogla biti uzrok učestalije dijagnoze inzulinoma u SAD-u u odnosu na mnoge europske zemlje i Australiju, međutim do danas još nisu napravljena istraživanja u kontroliranim uvjetima koja bi to potvrdila (FOX i MARINI, 2014.).

### **2.3. Patofiziologija**

Beta-stanice Langerhansovih otočića održavaju fiziološki odnos između razina inzulina i glukoze u krvi. Kod zdravih se životinja stopa sekrecije inzulina povećava kada koncentracija glukoze u krvi prijeđe prag od 6,1 mmol/l, a inhibirana je kada koncentracija glukoze u krvi padne ispod 3,3 mmol/l (FELDMAN i NELSON, 2004.). Niska koncentracija glukoze djeluje kao okidač glukoreceptora u rombencefalonu i hipotalamusu, što potiče oslobađanje glukagona, kortizola, epinefrina i hormona rasta (LEIFER i sur., 1986.). Ovi hormoni povišuju koncentraciju glukoze u krvi jer inhibiraju perifernu uporabu glukoze, što potom stimulira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri. Za razliku od toga, kod životinja s inzulinomom, hiperglikemični efekti glukagona, epinefrina, kortizola i hormona rasta su inhibirani pa koncentracija glukoze u krvi nastavlja padati (LEIFER i sur, 1986.; NELSON i FOODMAN, 1985.).

Tumori pankreasnih  $\beta$ -stanica uzrokuju povišenje bazalne sekrecije inzulina. Te tumorske stanice ne reagiraju na fiziološku negativnu povratnu spregu što dovodi do izlučivanja pretjerano visoke količine inzulina (MELEO, 1990.). Kontinuirana

hiperinzulinemija sprječava hepatičku glukoneogenezu i glikogenolizu i povećava periferni unos glukoze u tkivne stanice, što dovodi do pada koncentracije glukoze u krvi (LEIFER i sur., 1986.).

Kod tvorova s inzulinomom često se viđa kronična hipoglikemija, kod koje koncentracija glukoze u krvi sporo pada i ne aktivira simpatikus. Tvorovi mogu podnijeti jako niske razine krvne glukoze (1,7-2,2 mmol/l) tijekom dužeg vremenskog perioda, a da ne pokazuju kliničke znakove. Kliničke simptome tvorovi počinju pokazivati tek kada se koncentracija krvne glukoze još više snizi, kao u slučaju dužih perioda aktivnosti ili gladovanja (FELDMAN i NELSON, 2004.).

## **2.4. Dijagnostika**

Postavljanje dijagnoze inzulinoma kod tvorova temelji se na kombinaciji karakterističnih kliničkih znakova i nalazu niske koncentracije glukoze u krvi (< 3,3 mmol/l) tijekom gladovanja (QUESENBERRY i CARPENTER, 2014). Sigurna dijagnoza inzulinoma postiže se patohistološkom pretragom tkiva gušterače (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Kompletna krvna slika i biokemijski parametri (izuzev niske glukoze) su nespecifični (ELIE i ZERBE, 1995). Kao dodatne dijagnostičke metode koristi se slikovna dijagnostika, te određivanje koncentracije fruktozamina.

### **2.4.1. Klinička slika**

Tijekom davanja anamnestičkih podataka vlasnici opisuju kliničke znakove inzulinoma s akutnim ili kroničnim nastupom tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). Najčešći klinički znakovi od najučestalijih prema manje učestalima su (Tablica 1.): letargija, slabost, teško buđenje iz sna, ptijalizam, kopaње šapama po ustima (s ekskrijacijama i krvarenjem iz usta ili bez njih), gubitak tjelesne težine, ataksija stražnjih ekstremiteta, kolaps, epileptiformni napadaji i povraćanje (WEISS i sur., 1998.). Tvorovi se mogu dosta dobro adaptirati na kroničnu hipoglikemiju te upravo zbog toga vlasnicima nekad treba duže vremena da shvate da im je tvor ozbiljno bolestan. Najčešće dolaze na pregled s tvorovima zbog epileptiformnih napada,

letargije i slabosti stražnjih ekstremiteta. Klinički znakovi mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati, a završiti mogu spontano, nakon što životinja pojede ili nakon što joj se aplicira otopina glukoze. Klinički znakovi najčešće se javljaju u epizodama, međutim, ako se ne uvede terapija, epizode će postati sve učestalije, a sami klinički znakovi sve teži (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Tablica 1. Klinički simptomi koji se pojavljuju kod inzulinoma (ELIE i ZERBE, 1994; FELDMAN i NELSON, 2004; QUESENBERRY i CARPENTER, 2004).

Klinički znak	Učestalost
Letargija	45-95%
Slabost	66-88%
Teško buđenje	-
Ptjalizam	35 - 39%
Kopanje šapama po ustima	25-58%
Gubitak tjelesne težine	25%
Ataksija stražnjih ekstremiteta	23–36%
Kolaps	47%
Epileptiformni napadaji	14-60%
Povraćanje	7%

Uz navedene kliničke znakove mogu se javiti i oni prisutni u konkurentnoj bolesti (tumor nadbubrežne žlijezde, limfom, različiti tumori kože, kardiomiopatija) poput gubitka

dlake (alopecije), splenomegalije, tvorevina na koži i srčanih aritmija (QUESENBERRY i HILLYER, 1997.).

Ptjalizam i kopanje šapama po ustima nisu zabilježeni kod pasa i mačaka (ELIE i ZERBE, 1995.; FELDMAN i NELSON, 2004.), međutim ptjalizam je primijećen kod ljudi s mentalnim poremećajima liječenih s prevelikim dozama inzulina. Smatra se da je to povezano sa stimulacijom autonomnog živčanog sustava (BACHRACH, 1935.; HIMWICH i sur., 1939.). Također, ljudi oboljeli od inzulina opisali su osjećaj trnaca u usnama i jeziku, što je u mogućoj korelaciji s perifernom neuropatijom povezanom s hipoglikemijom (BAKZIL i PACK, 2001.; DANTA, 1969.). Moguće je da su ovi simptomi povezani i s mučninom (ANTINOFF i HAHN, 2004.). Za razliku od tvorova gdje je zabilježen gubitak tjelesne težine, kod pasa s inzulinomom zabilježeno je povećanje tjelesne mase (ELIE I ZERBE, 1995.; FELDMAN i NELSON, 2004.).

U stanju hipoglikemije, stanice živčanih tkiva ne dobivaju glukozu, što rezultira kliničkim simptomima kao što su tupost, zbunjenost, napadaji i koma (LEIFER i sur., 1986.). Jedan od najtežih kliničkih simptoma hipoglikemije su napadaji. Iako su napadaji najčešći znak inzulina u pasa (56-77% ), zabilježeni su kod samo 14% tvorova (ELIE i ZERBE, 1995.; FELDMAN i NELSON, 2004.). Razlog tomu su razlike u toleranciji na hipoglikemiju, brzina kojom se hipoglikemija razvija i tipični način držanja ovih vrsta. Tvorovi mogu kompenzirati hipoglikemiju puno bolje nego psi, zato što se tvorovi hrane *ad libitum*, za razliku od pasa koji se hrane u vremenski ograničenim razdobljima. Tvorovi se najčešće drže u kavezima, gdje im je smanjena razina aktivnosti, dok se psi najčešće drže u većim otvorenim prostorima, gdje im razina aktivnosti nije toliko ograničena (MARINI i sur., 1993.). Trajna, izrazita hipoglikemija može rezultirati cerebralnom hipoksijom i mogućim ireverzibilnim cerebralnim lezijama zbog čega se generalizirani napadaji moraju tretirati kao hitno stanje (NELSON, 1995; FELDMAN i NELSON, 2004).

Neki tvorovi nemaju vidljive kliničke znakove, već je inzulinom slučajan nalaz kod dijagnostičke operacije koja se provodi zbog neke druge bolesti (QUESENBERRY i HILLYER, 1997.).

### **2.4.2. Whipple-ova trijada**

Whipple-ova trijada koristi se u postavljanju dijagnoze inzulinoma. Bazirana je na tri parametra (CAPLAN i sur., 1996.; WHIPPLE, 1938.):

1. Hipoglikemija (serumska glukoza tijekom gladovanja < 3,3 mmol/l)
2. Zapažanje neuroloških znakova istodobno s hipoglikemijom
3. Nestanak znakova nakon administracije glukoze.

Whipple-ova trijada samo je sugestivna za inzulinom i ne bi se smjela koristiti kao definitivna dijagnoza bolesti (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Ispunjavanje gore navedenih kriterija i eliminacija drugih uzroka izrazite hipoglikemije (teška bolest jetre, sepsa, gladovanje i hipoadrenokorticism) opravdavaju dijagnostičku laparotomiju (FOX i MARINI, 2014.).

### **2.4.3. Određivanje koncentracije glukoze i inzulina**

Sumnja na inzulinom može se potvrditi nalazom koncentracije glukoze i inzulina u krvi: povišena koncentracija glukoze (hiperglikemija) uz istodobno povišenu koncentraciju inzulina (hiperinzulinemija) biti će relativno pouzdan pokazatelj da je životinja oboljela od inzulinoma (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Sekrecija inzulina trebala bi biti inhibirana u trenutku kada koncentracija glukoze u krvi padne ispod 3,3 mmol/l te je tada uputno odrediti i koncentraciju inzulina. U slučaju da tvor (kod kojeg postoji sumnja na inzulinom) ima izmjerenu koncentraciju glukoze iznad 3,3 mmol/l, potrebno ga je zadržati na pregledu, u kontroliranim uvjetima uskratiti hranu, te mjeriti koncentraciju glukoze svakih 1-2 sata sve dok se ne razvije hipoglikemija. Pritom je potrebno paziti da pacijent ne razvije kliničke znakove. U slučaju razvoja kliničkih simptoma potrebno je odmah nahraniti tvora (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Ako je koncentracija glukoze u krvi manja od 3,3 mmol/l, razina inzulina bi trebala biti niska. Stoga je čak i „normalna“ koncentracija inzulina s niskom glukozom u krvi sugestivna na inzulinom (FUDGE, 2000.). Zbog specifičnih metoda pretraga uzorak je potrebno poslati u certificirani laboratorij (MANN i sur., 1993.; MARINI i sur., 1993.). U retrospektivnoj studiji CAPLAN i sur. (1996) pronašli su visoke

razine inzulina (57-2,670 pmol/L) kod 40 od 48 tvorova s histološki potvrđenim inzulinomom. Fiziološke koncentracije inzulina kod tvorova iznose 36-288 pmol/L (QUESENBERRY i CARPENTER, 2014.).

#### **2.4.4. Rendgenska snimanja i UZV pregled**

Rendgenska snimanja toraksa i abdomena nisu korisna u postizanju dijagnoze inzulinoma (CAPLAN i sur., 1996.; FELDMAN i NELSON, 2004.), iako ih se preporučuje provesti kako bi se isključile konkurentne bolesti (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Ultrazvučni pregled gušterače ima nisku osjetljivost u detekciji inzulinoma. Kao i kod ljudi, uočeno je da su crijevni plinovi, pretilost, tjelesna konstitucija i intestinalni sadržaj česti su razlozi loše kvalitete ultrazvučne slike pankreasa u pasa (ROBBEN i sur., 2005.). Dodatan razlog za nisku osjetljivost može biti i mala, katkad mikroskopska, veličina tumora uočena u svih životinja (CHEN, 2008.; QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). Inzulinom se u ultrazvučnom nalazu opisuje kao pojedinačni nodul, multipli noduli ili slabo-definirano područje abnormalne ehogenosti. Benigna pankreasna nodularna hiperplazija, koja se opisuje kao dobro definirani hipoehogeni do izoehogeni nodul, može se zamijeniti s inzulinomom (PENNICK i D'ANJOU, 2008.). ROBBEN i SUR. (2005.) u svom istraživanju od 14 pasa oboljelih od inzulinoma navode da je samo njih 36% imalo ultrazvučne promjene koje su točno identificirane. Slične rezultate navodi i COTE (2007.), pri čemu je tumor bio vidljiv ultrazvučnom pretragom u 30 do 50% pasa oboljelih od inzulinoma.

#### **2.4.5. Patohistologija**

Definitivna dijagnoza inzulinoma zahtijeva histopatološku dijagnozu. Uzorak za patohistološku analizu dobiva se putem kirurške biopsije ili postmortem razudbom. Tumori kod tvorova opisuju se kao  $\beta$ -stanična hiperplazija, adenom i karcinom. Specifični tumor može biti kombinacija bilo koje od ovih vrsta i jedan tvor može imati nekoliko nodula drugačije histološke klasifikacije (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). To potvrđuju i rezultati provedeni na 57 tvorova s inzulinomom pri čemu su noduli u 60% slučajeva



patohistološki identificirani kao karcinom, u 2% kao adenom te u 38% kao kombinacija karcinoma s hiperplazijom ili adenomom (CAPLAN i sur., 1996.).

#### **2.4.6. Dodatne metode dijagnostike inzulinoma**

Koncentracija fruktozamina i omjer fruktozamina-albumina nisu korisni u određivanju kronične hipoglikemije povezane s inzulinomima kod tvorova (DUHAMELLE i sur., 2018.). Koncentracija fruktozamina koristan je indikator kronične hipoglikemije kod drugih životinjskih vrsta kojima je dijagnosticiran inzulinom, obzirom da prikazuje koncentraciju krvne glukoze u zadnjih 1 do 2 tjedna , no rezultati istraživanja DUHAMELLE-a i sur. (2018.). provednog na 32 klinički zdrava i 5 hipoglikemična tvora, pokazali su fiziološke vrijednosti za omjere i fruktozamina i fruktozamin-albumina, te nije dokazana značajna razlika između zdravih i hipoglikemičnih tvorova.

## 2.5. Liječenje

### 2.5.1. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje ostaje terapija izbora za tvorove, pse i ljude s dijagnozom inzulinoma kod pacijenata koji su dovoljno stabilni da budu podvrgnuti anesteziji (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Kirurška operacija inzulinoma indicirana je kako bi se utvrdila sigurna dijagnoza, kirurški uklonio tumor te procijenila eventualna metastatska i konkurentna bolest (FOX i MARINI, 1998.). Kirurška terapija tvora često ne donosi potpuno izlječenje, no većinom može zaustaviti ili usporiti napredak inzulinoma (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). Prosjek preživljavanja životinja podvrgnutih samo kirurškoj terapiji bio je 510 dana (14-1207 dana) (CAPLAN i sur., 1996.).

Priprema tvora za operativni zahvat podrazumijeva post, prije kojeg se preporučuje tekućinska terapija s 5%-tnom dekstrozom putem intravenskog katetera kako bi se prevenirali znakovi hipoglikemije tijekom posta (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Zbog brze pasaže hrane kroz probavni trakt tvorovi moraju postiti kraći vremenski period (3-6 sati) u usporedbi sa psima i mačkama (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.).

Dijagnostička biopsija abnormalnih struktura, kao i inspekcija cijeloga pankreasa provodi se ventralnom celiotomijom bijele linije. Ako je prisutan samo jedan nodul, ili manja količina, pristupit će se nodulektomiji. Ako je prisutno više nodula u jednom dijelu pankreasa preporučuje se parcijalna pankreatektomija. Ukoliko noduli ili mase nisu pronađeni, izvodi se lijeva i desna parcijalna pankreatektomija radi smanjenja mase pankreasa i dijagnostike (MARINI i sur., 1993.; MARINI i FOX, 1998.). Većina tvorova ima nekoliko nodula vidljivih za vrijeme operacije, a iste se češće nalaze u lijevom kraku (FOX i MARINI, 2014.).

Postoperativni oporavak u tvorova vrlo je brz, a komplikacije povezane sa zahvatom rijetke. Postoperativni pankreatitis zabilježen je u samo dva slučaja (CAPLAN i sur., 1996.; WEISS i sur., 1998.). Mnogo tvorova pokazuje kliničke znakove infekcije s *Helicobacter mustelea* (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.), posljedično stresu vezanom uz operaciju. Ovi znakovi uključuju anoreksiju, melenu i bruksizam (FOX i MARINI, 1998.). Zato se preporuča profilaktička terapija za *Helicobacter* koja obuhvaća dva antibiotika (ampicilin i metronidazol) i H<sub>2</sub> blokator. Dok je pacijent stacioniran, terapija se može davati intravenozno, dok se po otpuštanju prelazi na per os terapiju (QUESENBERRY i

CARPENTER, 2012.). Postoperativni diabetes mellitus javlja se rijetko, ali je moguć (CAPLAN i sur., 1996.; WEISS i sur., 1998.). Tvorovi s dijabetesom pokazuju tipične znakove bolesti, uključujući hiperglikemiju, glikozuriju i poliuriju. Međutim, stanje je većinom prolazno i rješava se unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana (CAPLAN i sur., 1996.; JERGENS i SHAW, 1989.). Terapiju prednizonom trebalo bi privremeno zaustaviti do prestanka kliničke manifestacije dijabetesa (CAPLAN i sur., 1996.).

U rutinskim slučajevima bez komplikacija preporuča se čim brže uvođenje hrane i vode. Također je nužno provesti i postoperativnu terapiju boli (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Većina kirurški liječenih tvorova zahtijeva medikamentoznu terapiju hipoglikemije unutar 2-6 mjeseci poslije operacije (QUESENBERRY i HILLYER, 1997.). U istraživanju na 50 tvorova kirurški liječenih zbog inzulinoma, 84% tvora su ostala hipoglikemična dok ih je samo 14% postalo euglikemično odmah poslije operacije (CAPLAN i sur., 1996.). U istraživanju ERHART-a i sur., (1996.) na 17 tvorova, 59% je postoperativno ostalo hipoglikemično ili su ponovno razvili kliničke znakove.

### **2.5.2. Medikamentozna terapija za akutnu hipoglikemijsku krizu**

Terapija akutnog nastupa kliničkih znakova povezanih s hipoglikemijom ovisi o ozbiljnosti kliničkih znakova. Ukoliko je tvor prezentiran u komi ili tijekom napadaja, potrebno mu je postaviti intravenski (IV) kateter i polako aplicirati IV bolus 50%-tne dekstroze (0,25-2 ml) do učinka. Ponekad je potrebno primijeniti kontinuiranu infuziju 2,5-5%-tne dekstroze (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). U teškim slučajevima s refraktornom aktivnošću napadaja može se davati diazepam (0,5-1,5 mg/kg/h CRI) (CARPENTER, 2004.). Brza IV infuzija dekstroze može rezultirati obilnim otpuštanjem inzulina u cirkulaciju te posljedično povratnim odgovorom - ozbiljnom hipoglikemijom (FELDMAN i NELSON, 2004.). Kako bi se spriječilo daljnje oslobađanje inzulina iz tumora, ne preporučuje se prekoračenje doze od 2 ml dekstroze (CHEN, 2008.; QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.).

Vlasnike je potrebno informirati o kliničkim znakovima na koje trebaju obraćati pozornost, poput letargije, ptijalizma, fiksiranog pogleda, kopanja šapama po ustima, kolapsa ili napadaja. Ukoliko tvor ima blage kliničke znakove kao što su letargija, slabost stražnjih

udova ili ptijalizam, i još uvijek je dovoljno svjestan da jede i guta, potrebno ga je nahraniti malim visokoproteinskim obrokom (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Ukoliko tvor kod kuće pokazuje znakove teže hipoglikemijske epizode, kolaps, napadaj ili komu, vlasnik bi trebao prstima utrljati šećernu otopinu (sirup ili med) na bukalnu sluznicu životinje. Pritom nije dobro stavljati prste u usta životinje, niti bi otopinu glukoze trebalo direktno uliti u usta tvora kako ne bi aspirirao tekućinu (FELDMAN i NELSON, 2004.). Ako tvor reagira na bukalnu administraciju glukoze, potrebno ga je nahraniti malim visokoproteinskim obrokom čim tvor dođe k svijesti i u stanju je gutati. Tvor bi se trebao držati na tihom mjestu i transportirati do veterinarske bolnice (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Životinju nije dobro prevoziti tijekom aktivnog napadaja, osim ako administracija glukoze nije uspjela zaustaviti napadaj (FELDMAN i NELSON, 2004.).



Slika 1. Tvor na infuziji na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta. Sliku ustupila Gabrijela Jurkić, dr.vet.med, Klinika za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

### **2.5.3. Medikamentozna terapija za liječenje inzulinoma**

Medikamentozna terapija tvorova s inzulinomom indicirana je u slučajevima kada se kirurška operacija ne može izvesti ili kada se klinički znakovi hipoglikemije vrata nakon operacije. Cilj medikamentozne terapije nije uspostaviti euglikemiju, već smanjiti učestalost i

ozbiljnost kliničkih znakova kako bi se izbjegla akutna hipoglikemijska kriza (FELDMAN i NELSON, 2004.). Medikamentozna terapija ima cilj podizanja razine glukoze u krvi i može se koristiti istovremeno s kirurškom operacijom ili kao jedini modalitet terapije (FOX i MARINI, 2014.). Takva je terapija inzulinoma progresivna: s pogoršanjem simptoma hipoglikemije, često je nužno povećati frekvenciju hranjenja, frekvenciju davanja propisanih lijekova te naposljetku i uvoditi dodatne lijekove u terapiju (ELIE i ZERBE, 1995.).

Prvi korak medikamentozne terapije je upravljanje prehranom (ELIE i ZERBE, 1995.). Životinje s dijagnozom inzulinoma trebale bi se hraniti hranom bogatom proteinima i mastima (BONAGURA, 2000.). Tvorovi bi se trebali hraniti *ad libitum* i vlasnici moraju provjeravati da se tvor zaista hrani tijekom dana. Ukoliko tvor ne jede samostalno, potrebno ga je ručno hraniti svakih 4-6 sati (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Tvorovi se mogu hraniti i komercijalno dostupnom visokomasnom, visokoproteinskom i niskouglikohidratnom mačjom hranom za dijabetes (ANTINOFF i HAHN, 2004.). Pri tome je vlasnike potrebno upozoriti da životinjama ne daju poslastice koje imaju visoke količine jednostavnih šećera, poput groždica, ili dodataka koji sadržavaju kukuruzni sirup, šećer, melase ili fruktozu (ETTINGER i FELDMAN, 2005.). Brzi rast glukoze u krvi zbog ingestije ovih jednostavnih šećera može uzrokovati povratni rast koncentracije inzulina, tako inicirajući hipoglikemijsku epizodu (ROSENTHAL, 2009.). Ako se tvor hrani neprikladnom hranom u vrijeme dijagnoze inzulinoma, vlasnik mora postepeno prijeći na preporučenu dijetnu prehranu. Brza tranzicija na novu prehranu može rezultirati odbijanjem nove hrane ili gastrointestinalnim poremećajem, koji može dovesti do hipoglikemijske epizode (CHEN, 2008.).

Lijekovi se uvode u terapiju kada upravljanje prehranom više nije efektivno u sprječavanju znakova hipoglikemije. Prvi lijek izbora su glukokortikoidi (FELDMAN i NELSON, 2004.). Glukokortikoidi suzbijaju učinke inzulina tako da potiču glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri i snižavaju stanični unos glukoze (BAXTER i FORSHAM, 1972.). Tvorovima s inzulinomom najčešće se prepisuju prednizon i prednizolon (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Prednizon se često koristi kao prvi izbor, jer su tvorovi relativno rezistentni na steroide i ne pokazuju tipične nuspojave viđene kod mačaka i pasa, poput poliurije i polidipsije (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). Jedan izvještaj opisuje proširenje abdomena i usporen rast dlake na obrijanim područjima u tvorova na dugotrajnoj terapiji steroidima (CHEN, 2008.). Tekuće suspenzije glukokortikoida koriste se zbog

moćnosti preciznijeg doziranja (Antinoff i Hahn, 2004.). Iako tvorovi vole slatke okuse, vlasnici i ljekarne ovakvim pripravcima ne smiju dodavati okuse ili aditive koje sadržavaju šećer (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Doze prednizona i prednizolona općenito započinju s 0,25-1,0 mg/kg oralno svakih 12 sati i mogu se titirati do 2mg/kg po dozi, ovisno o kliničkom odgovoru. Kada se doda diazoksid, doze od 5-30 mg/kg diazoksida koriste se do učinka (CHEN, 2010; CARPENTER, 2004.). Koncentraciju glukoze u krvi potrebno je kontrolirati za 5-7 dana od uvođenja glukokortikoida u terapiju (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Diazoksid se primjenjuje nakon glukokortikoida, ako promjena prehrane i glukokortikoidna terapija nisu dovoljni za kontroliranje znakova hipoglikemije (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Diazoksid može uzrokovati povraćanje, anoreksiju, proljev i slabost, a tvorovima je općenito neukusan. Ozbiljnije nuspojave pojavljuju se rijetko, a podrazumijevaju supresiju koštane srži i hipernatrijemiju s retencijom tekućine (ELIE i ZERBE, 1995.; MELEO 1990.). Diazoksid se treba koristiti s oprezom u tvorova s konkurentnom kardiomiopatijom (FOX i MARINI, 2014.). Diazoksid se metabolizira u jetri pa se kod pacijenata s konkurentnom hepatičnom disfunkcijom preporuča korištenje nižih doza (FELDMAN i NELSON, 2004.). Veliki nedostatak diazoksida je trošak komercijalne otopine. Iako ljekarne mogu napraviti otopinu diazoksida iz tableta, koncentracija otopine ne može biti garantirana (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). Inicijalno je moguće primjeniti dozu od 5 mg/kg svakih 12 sati. Ukoliko se klinički znakovi hipoglikemije ne ublaže ili ponovno pojave, doza diazoksida se može polako povećati, ali ne smije prijeći više od 60 mg/kg/dan (FELDMAN i NELSON, 2004.).

## **2.6. Prognoza**

Inzulinom je bolest koja može biti zaliječena, ali ne i izliječena (FOX i MARINI, 2014.). Između trajanja kliničkih simptoma i postavljanja dijagnoze te razdoblja bez bolesti i vremena preživljavanja postoje inverzni odnosi. U retrospektivnim istraživanjima tvorova s inzulinomima čini se da je trajanje kliničkih znakova negativni prognostički indikator. U istraživanju provedenom na 20 tvorova s inzulinomom, oni koji su imali duže razdoblje trajanja kliničkih znakova prije dijagnoze imali su kraće razdoblje bez bolesti i kraće vrijeme preživljavanja (ERHART i sur., 1996.). Stoga kod svih tvorova koji pokazuju čak i blage, karakteristične epizodne kliničke znakove, treba posumnjati na inzulinom te je potrebno određivati glukozu tijekom gladovanja (FOX i MARINI, 2014.). Prognoza za razdoblje bez

bolesti ili za vrijeme preživljavanja slična je kod tvorova kojima je dijagnosticiran karcinom i kod onih s adenomom (ERHART i sur., 1996.).

Vrijeme preživljavanja bazirano isključivo na medikamentoznoj terapiji teško je odrediti, ali je zabilježeno trajanje od 9-504 dana (QUESENBERRY I CARPENTER, 2012.). Medikamentozna terapija može biti efektivna u kontroliranju kliničkih znakova u razdoblju od 6 mjeseci do 1,5 godine (QUESENBERRY I CARPENTER, 2004.). U jednoj studiji nije postignuto razdoblje bez bolesti, ali je smanjena ozbiljnost kliničkih znakova (ERHART i sur., 1996.). Tvorovi s inzulinomom koji su medikamentozno terapijani bez kirurške terapije imaju kraće vrijeme preživljavanja od onih tretiranih kombiniranom kirurškom i medikamentoznom terapijom (CAPLAN i sur., 1996.).

Uspoređujući medikamentoznu i kiruršku terapiju u odnosu na razdoblje bez bolesti i vrijeme preživljavanja, oboje je značajno duže kod korištenja kirurške terapije. Nadalje, razlikuju se kirurški pacijenti kojima je učinjena samo nodulektomija ili nodulektomija s parcijalnom pankreatektomijom. Tvorovi kod kojih je učinjena nodulektomija s parcijalnom pankreatektomijom imali su bolje ishode, vjerojatno jer je bilo otklonjeno više zahvaćenog tkiva (WEISS i sur., 1998.). Pošto inzulinom nije izlječiva bolest, simptomi će se ponovno javiti nakon određenog perioda bez obzira na vrstu terapije, i to nakon 240 do 365 dana kao prosječno razdoblje bez bolesti (FOX i MARINI, 2014.).

Za razliku od pasa u kojih je zabilježena 50%-tna stopa metastaziranja u druge organe, pojava metastaza u tvorova s inzulinomom značajno je manja. Od 161 tvora sa zabilježenim inzulinomom, u samo 7 jedinki uočena je pojava udaljenih metastaza. Zabilježena područja metastaza uključuju slezenu, mezenterijalne limfne čvorove, pankreasne limfne čvorove i jetru. Iako je pojava udaljenih metastazi rijetka, u 75% tvorova identificirano je nekoliko pankreasnih nodula tijekom inicijalnog zahvata, dok su kod pasa noduli na gušterači zabilježeni u samo 15% slučajeva (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.).

Prognoza za tvorove s inzulinomom većinom je bolja nego kod pasa s inzulinomom (FOX i MARINI, 2014.). Mladi tvorovi bez metastaza kojima je stanje dijagnosticirano rano u procesu bolesti imaju najbolju prognozu (FOX i MARINI, 1998.). S parcijalnom pankreatektomijom, prosječno vrijeme preživljavanja je 668 dana. Ponekad je, kako bi se to postiglo, potrebno nekoliko operativnih zahvata (ANTINOFF i HAHN, 2004.; WEISS i sur., 1998.). Razlika u vremenu preživljavanja između tvorova s benignom i s malignom bolešću

nije identificirana (JERGENS i SHAW, 1989.; CAPLAN i sur., 1996.). Prognoza je loša za tvorove koji ostanu komatozni ili imaju napadaje i nakon 24 sata unatoč intenzivnoj terapiji (terapiji dekstroznom infuzijom i antikonvulzivima) (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012).



### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom su radu prikupljeni i obrađeni podaci iz arhive kliničkih kartica pacijenata koji su zaprimljeni na Kliniku za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u vremenskom razdoblju od 01.01.2010. do 31.12.2018. U istraživanje su uključeni svi tvorovi kod kojih se po kliničkoj slici ili anamnezi postavila sumnja na inzulinom, i kod kojih je kasnije potvrđena ta ista sumnja određenim dijagnostičkim pretragama. U navedenom razdoblju, sveukupno je 50 tvora (30 mužjaka i 20 ženki) ispunilo ove kriterije. Kod većine pacijenata dijagnoza inzulinoma postavljena je na Klinici za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, dok je 5 pacijenata došlo s već postavljenom sumnjom ili dijagnozom od strane druge veterinarske ambulante.

Istraživanjem su obuhvaćeni statistički podaci tvorova, uključujući spol i dob u trenutku postavljanja dijagnoze, te je uspoređen broj tvorova dijagnosticiranih s inzulinomom u odnosu na ukupni broj tvorova zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta. Iz kartica pacijenata izdvojeni su specifični anamnestički podaci i klinički simptomi kao što su letargija, gubitak tjelesne mase, ataksija stražnjih nogu i napadaji. Prilikom kliničkog pregleda posebna je pozornost obraćena na stanje svijesti životinje i na nalaz kod palpacije abdomena kako bi se ustanovila bolnost ili prisutnost patoloških tvorbi. Tijekom pregleda izvađena je krv i izmjerena je glukoza pomoću uređaja za mjerenje glukoze Accu-Check Active (Roche) ili kao dio biokemijskog nalaza Laboratorija Klinike za unutarnje bolesti. Glukoza je najčešće mjerena u više navrata. Razina glukoze u krvi niža od 3,3 mmol/l kod tvorova, čak i u odsustvu kliničkih simptoma, smatrana je dijagnostičkom za inzulinom (QUESENBERRY i CARPENTER, 2012.). U dva slučaja tijekom kliničkog pregleda obavljen je i neurološki pregled životinje.

Abdominalna radiografija obavljena je u dvije osnovne projekcije snimanja, profilna (laterolateralna) i sagitalna (ventrodorzalna ili dorzoventralna), koristeći Siemens Multix Fusion uređaj. U slučaju sumnje na prisutnost inzulinoma obavljena su dodatna snimanja.

Ultrazvučni pregled abdomena rađen je pomoću Esaote MyLab<sup>TM</sup> 40. Pregledani su svi organi trbušne šupljine s posebnim naglaskom na moguće promjene na gušterači (promjena u ehogenosti i/ili ehostrukturi gušterače te veličina pronađenih nodula i njihovih eventualnih metastaza po trbušnoj šupljini). Prema potrebi ultrazvučna pretraga je kod nekih pacijenata ponovljena više puta.

Dijagnostička laparotomija, ili eksplorativna laparotomija, korištena je kao samostalna procedura ili u sklopu druge operacije. Prilikom izvođenja pregleda životinje su bile u općoj anesteziji. Najčešće provedena metoda bila je medijalna laparotomija s vertikalnom incizijom po bijeloj liniji. Površina i unutrašnjost gušterače pregledana je intraoperativno u svrhu uočavanja nodula. Dijagnostička laparotomija je rađena na više lokacija (Klinika za kirurgiju Veterinarskog fakulteta, privatne ambulante izvan Hrvatske).

Iz kartica pacijenata obrađeni su podaci o načinu terapije i trajanju same terapije zaprimljenih tvorova. Pacijenti su zbog obrade podataka podijeljeni prema prije opisanim načinima terapije - kirurška terapija, terapija akutne hipoglikemijske krize i terapija za kroničnu hipoglikemiju (QUESENBERRY i CARPENTER, 2014). Prema ishodu liječenja inzulinoma, tvorovi su podijeljeni na skupinu preživjelih tvorova (živi u trenutku otpusta s klinike) i uginulih (uginuli ili eutanazirani zbog posljedica inzulinoma).

U statističkoj analizi i obradi podataka korišten je računalni program Microsoft Office Excel©. Deskriptivna statistika korištena je pri obradi podataka iz anamneze i kliničkih pregleda tvorova. Analizom prikupljenih podataka dobivena je srednja vrijednost i standardna devijacija (raspon vrijednosti).

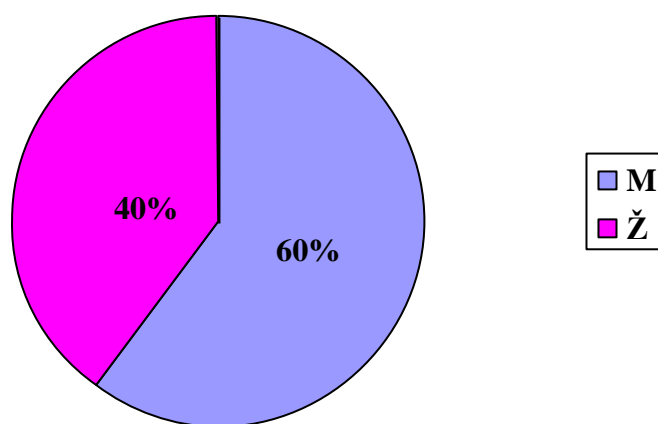
#### 4. REZULTATI

Rezultati istraživanja odnose se na tvorove zaprimljene na Kliniku za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u vremenskom periodu od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018., kod kojih se sumnjalo da imaju inzulinom i kod kojih je ta dijagnoza potvrđena odgovarajućim dijagnostičkim postupcima. U spomenutom razdoblju zaprimljeno je 285 tvorova, od kojih je kod 50 (17,5%) potvrđena dijagnoza inzulinoma. U 5/50 (10%) istraživanih tvorova inzulinom je dijagnosticiran prije zaprimanja na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, dok su u 6/50 (12%) tvorova vlasnici posumnjali na inzulinom mjereći glukozu u krvi. Prosječno, unutar svake kalendarske godine, obrađeno je  $5,55 \pm 4,12$  (raspon od 0-15 slučajeva po godini) tvorova s dijagnozom inzulinoma.

Omjer spola oboljelih tvorova, mužjaka prema ženkama, iznosio je 1,5 (slika 2).

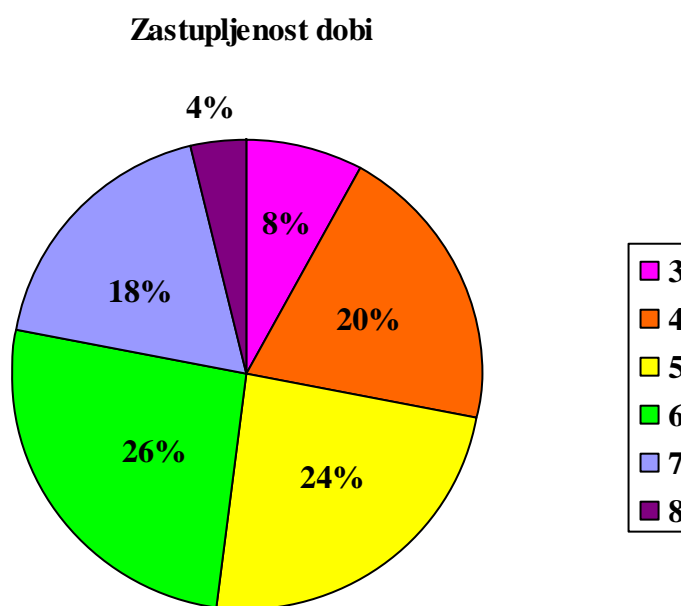
Slika 2. Zastupljenost spolova u istraživanoj skupini tvorova (M – mužjaci; Ž – ženke).

**Zastupljenost spolova**



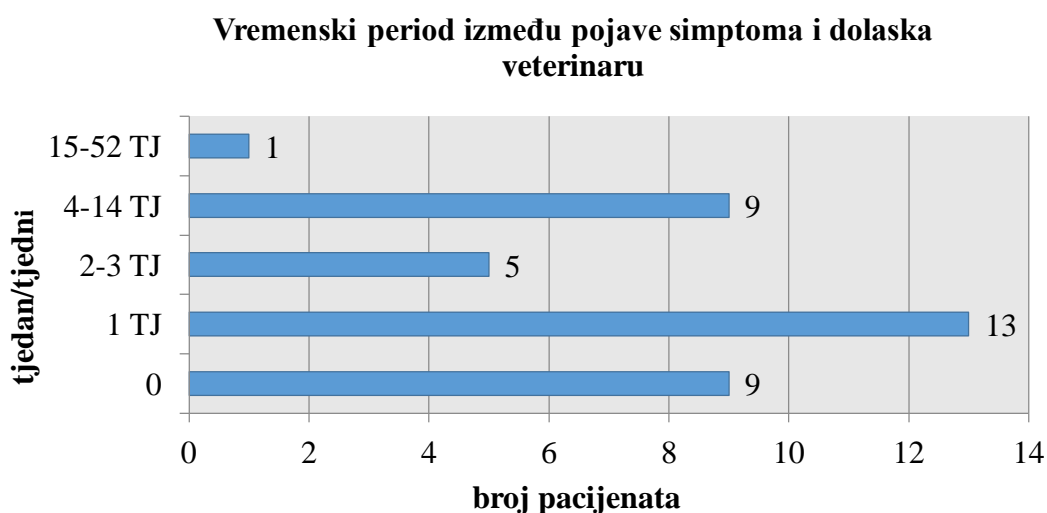
Prosječna dob tvorova prilikom postavljanja dijagnoze inzulinoma bila je  $5,38 \pm 1,32$  godina (raspon od 3 do 8 godina) kod tvorova oba spola te  $5,60 \pm 1,28$  godina (raspon od 3-8 godina) kod muških tvorova i  $5,05 \pm 1,32$  godina (raspon od 3-8 godina) kod ženskih tvorova (slika 3). U trenutku postavljanja dijagnoze, 26/50 tvorova (52%) bilo je mlađe od prosjeka, a 24/50 (48%) starije od prosjeka.

Slika 3. Zastupljenost dobi u istraživanoj skupini tvorova (po godini starosti).



Prosječno vrijeme od zapažanja prvih simptoma od strane vlasnika do njihovog dolaska na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, iznosilo je  $24,43 \pm 61,84$  dana (raspon od 0-365 dana) (slika 4). U 11/50 (22%) slučajeva vlasnici su doveli svog tvora na pregled zbog drugog zdravstvenog problema ili su došli na sistematski pregled, pa je dijagnoza inzulinoma bila slučajna. Broj tvorova koje su vlasnici doveli isti dan kada su opazili prve simptome bio je 4/50 (8%). Unutar mjesec dana od pojave simptoma bolesti na pregled je dovedeno 19/50 (38%) tvorova, dok je u razdoblju između mjesec dana i godinu dana na pregled dovedeno 4/50 (8%) tvora. Jedan je vlasnik (2%) doveo tvora na pregled godinu dana od pojave prvih simptoma. Točan vremenski period između zapažanja prvih simptoma i dolaska na pregled na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta nije se mogao ustanoviti u 13/50 (26%) slučajeva.

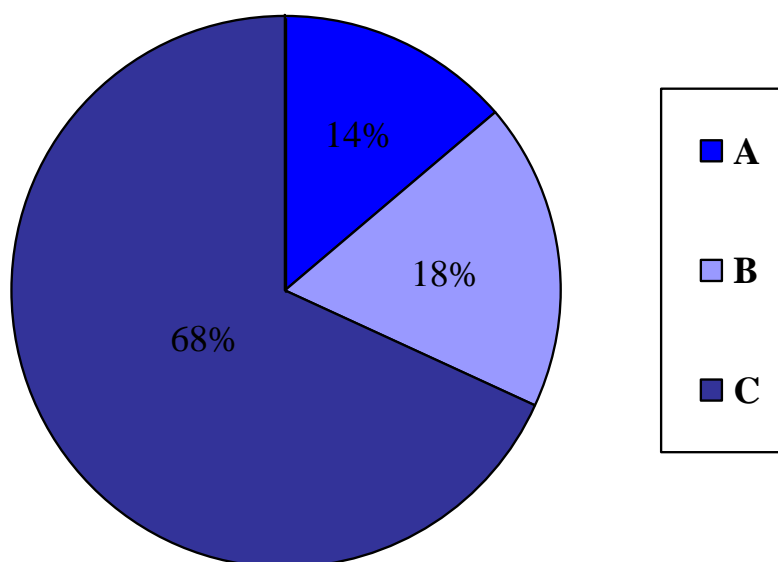
Slika 4. Podjela vremena od pojave simptoma do dolaska vlasnika na Kliniku (y = tjedan/tjedni, x = broj pacijenata).



Klinički simptomi iz anamneze i kliničkog nalaza zabilježeni su za svakog pacijenta kojem je dijagnosticiran inzulinom. Sumnja na inzulinom postavljena je pomoću kliničkih simptoma nakon čega se pristupilo daljnjim dijagnostičkim pretragama. Iz analiziranih podataka o pacijenatima ustanovljeno je da broj odgovarajućih simptoma po životinji varira, a u najvećem broju slučajeva (34/50, tj. 68% slučajeva), zabilježeno je više od jednog simptoma, dok je u 9/50 (18%) slučajeva zabilježen samo jedan simptom (slika 5). Prema zastupljenosti kliničkih simptoma, najčešći simptom bila je ataksija stražnjih ekstremiteta s 34% (17/50), nakon čega su slijedili letargija i kolaps s 30% (15/50), gubitak tjelesne mase s 28% (14/50), smanjen apetit s 26% (13/50), povraćanje s 20% (10/50), teturanje i napadaji s 18% (9/50), ptijalizam s 14% (7/50), slabost s 10% (5/50), tremori i tikovi s 8% (4/50), dezorijentacija sa 4% (2/50), te kopanje šapama po ustima i teško buđenje (somnolencija) s 2% (1/50) (tablica 2).

Slika 5. Zastupljenost simptoma u istraživanoj skupini tvora ( A – asimptomatski, B – jedan simptom, C – više od jednog simptoma).

### Broj simptoma u pojedinačnom tvorcu



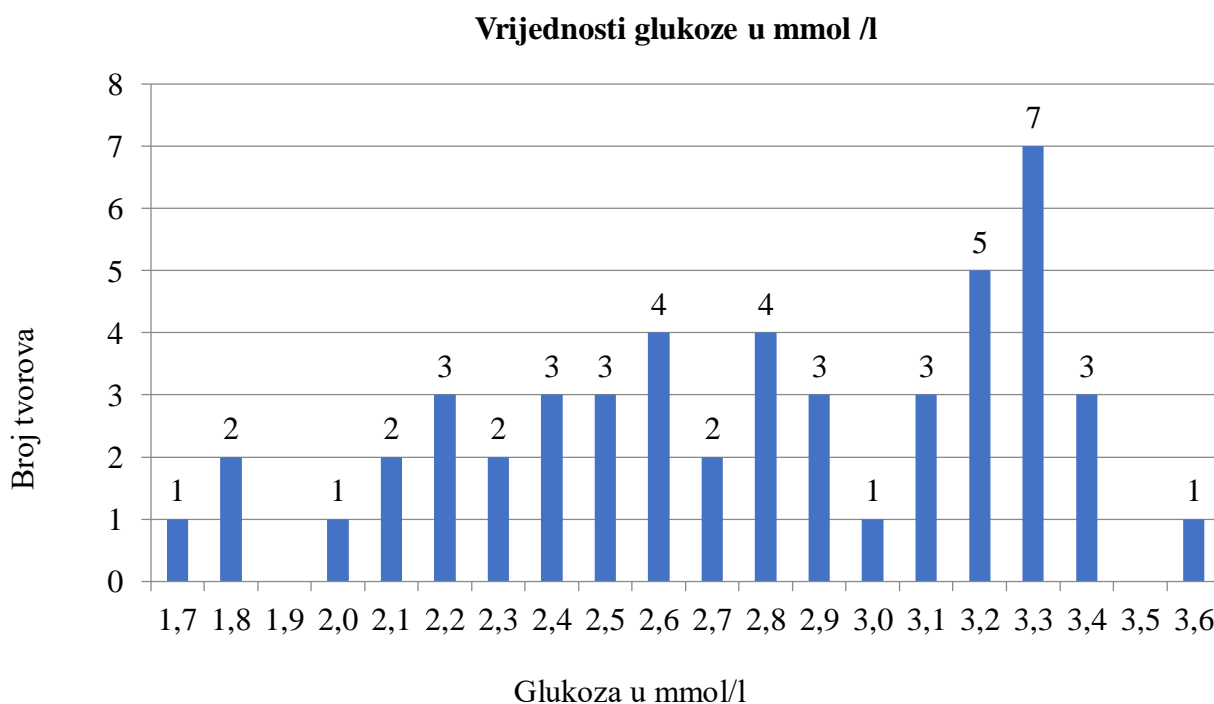
Tablica 2. Učestalost kliničkih simptoma u istraživanoj skupini.

<b>Klinički znak</b>	<b>Učestalost</b>
Ataksija stražnjih ekstremiteta	34%
Letargija	30%
Kolaps	30%
Gubitak tjelesne mase	28%
Smanjen apetit	26%
Povraćanje	20%
Epileptiformni napadaji	18%
Teturanje	18%
Ptjalizam	14%
Slabost	10%
Tremori i tikovi	8%
Dezorijentacija	4%
Kopanje po ustima šapama	2%
Teško buđenje	2%
Asimptomatski	14%

Prilikom kliničkog pregleda, provedena je palpacija abdomena u 49/50 (98%) slučajeva. Rezultati palpacije bili su bez osobitosti u 34/49 slučajeva (69,4%). Prisutnost patološke tvorbe u abdomenu prilikom palpacije ustanovljena je u 8/49 slučajeva (16,3%), dok je u 5/49 slučajeva (10,2%) abdomen opisan kao bolan, napet, i/ili proširen.

Koncentracija glukoze u krvi određivana je na Klinici za unutarnje bolesti u svih tvorova u sklopu biokemijskih pretraga iz seruma ili glukotestom iz pune krvi. Dijagnoza inzulinoma bila je postavljena prije dolaska pacijenta na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u 5/50 slučajeva (10%), stoga točnu vrijednost glukoze u trenutku postavljanja dijagnoze nije bilo moguće ustanoviti. Prosječna koncentracija glukoze u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je  $2,77 \pm 0,49$  mmol/l (raspon od 1,70 – 3,60 mmol/l) (slika 6).

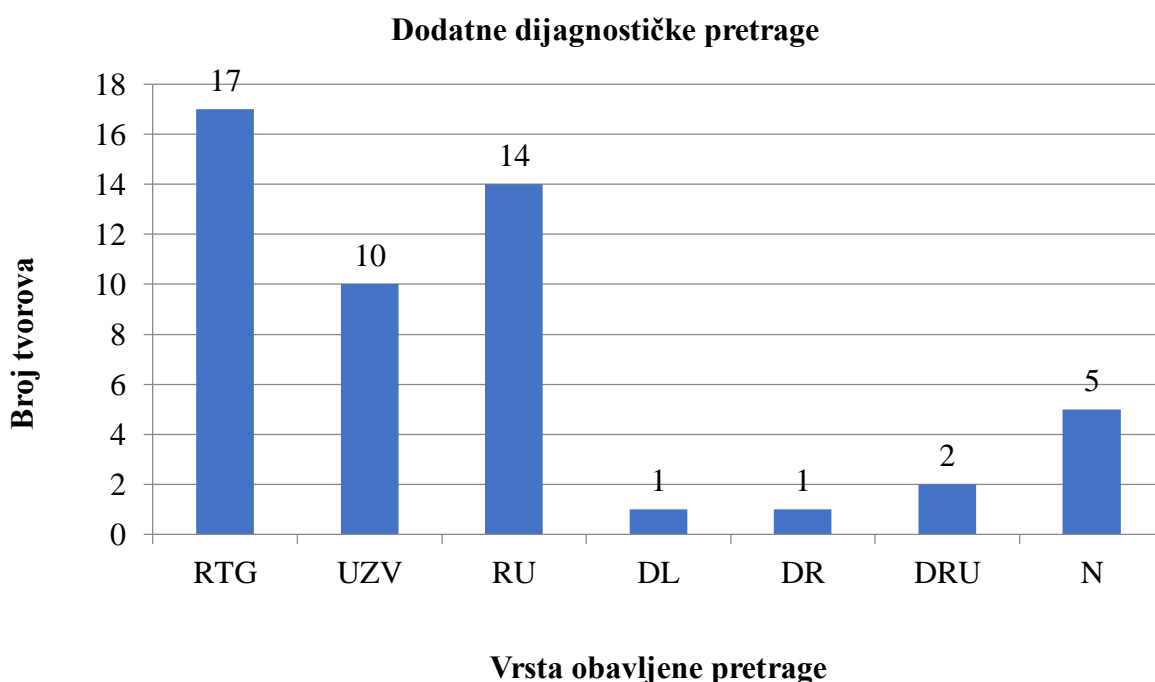
Slika 6. Vrijednosti glukoze u krvi (mmol/l) kod postavljanja dijagnoze inzulinoma. (y = broj tvorova, x = mmol/l glukoze).



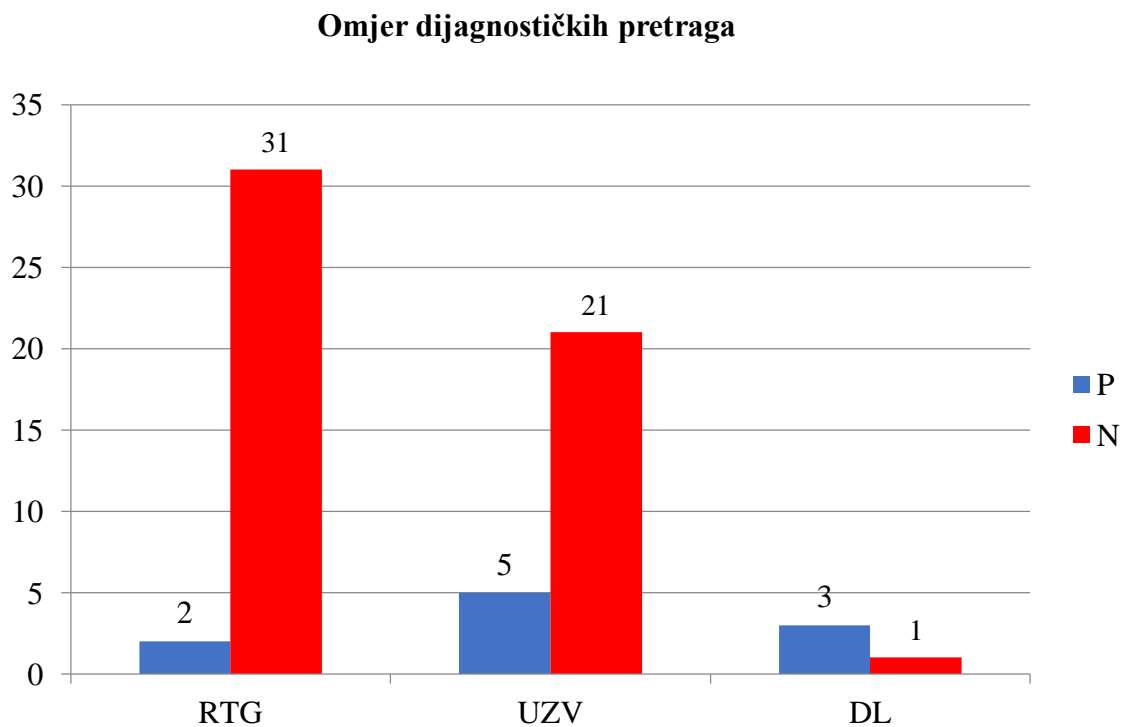


Od dodatnih dijagnostičkih pretraga najčešće su korištene rendgenološka i ultrazvučna pretraga, te ponekad i dijagnostička laparotomija. Rentgenska pretraga provedena je u 33/50 slučajeva (66%). U 31/33 slučajeva (93,9%) bila je negativna, dok je u 2/33 slučaja (6,1%) opisana tvorba u abdomenu. Omjer negativnih naspram pozitivnih rezultata rentgenološke pretrage iznosi 15,5. Ni u jednom slučaju se nije sa sigurnošću postavila dijagnoza inzulinoma. Ultrazvučna pretraga je provedena u 26/50 slučajeva (52%), te je u 21/26 slučaja (80,8%) bila je nespecifična. U 5/26 slučajeva (19,2%) ultrazvučnom je pretragom identificirana tvorba u abdomenu, a u 2/5 od tih slučajeva (40%) postavljena je direktna sumnja na inzulinom. Omjer negativnih naspram pozitivnih rezultata ultrazvučne pretrage iznosi 4,2. U 4/50 slučaja (8%) provedena je dijagnostička laparotomija, dok je u dva je slučaja ista predložena, no ne postoje podatci o tome da je i obavljena. U 3/4 slučaja (75%) pronađeni su odgovarajući noduli na gušterači, dok je u 1/4 slučaju (25%) pretraga bila negativna. Omjer negativnih naspram pozitivnih rezultata dijagnostičke laparotomije iznosi 0,3 (slike 7 i 8). Konačna patohistološka dijagnoza je postavljena u 2/50 slučajeva (4%). Uzorak je uzet tijekom dijagnostičke laparotomije.

Slika 7. Podjela dodatnih dijagnostičkih pretraga rađenih u istraživanoj skupini tvora (RTG – rentgenska pretraga; UZV – ultrazvučna pretraga; RU – rentgenska i ultrazvučna pretraga; DL – dijagnostička laparotomija; DR – dijagnostička laparotomija i rentgenska pretraga; DRU – dijagnostička laparotomija, rentgenska pretraga i ultrazvučna pretraga; N – nije rađena nijedna pretraga) ( y = broj tvorova, x = vrsta obavljene pretrage).

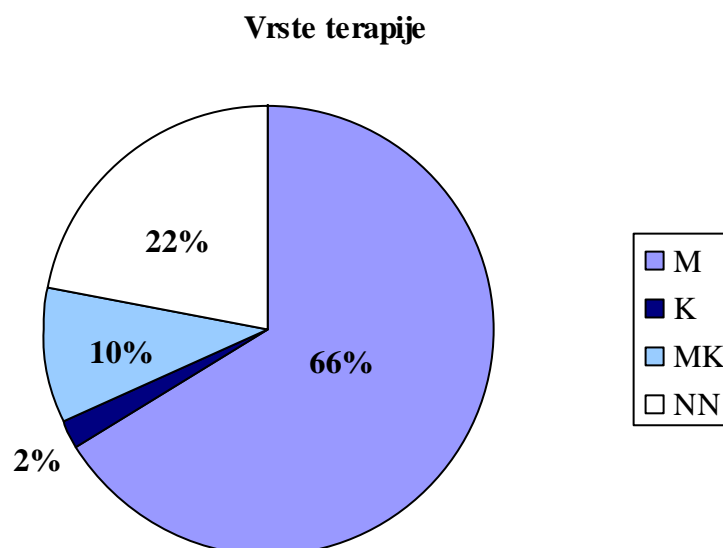


Slika 8. Omjer pozitivnih i negativnih rezultata pojedinih dijagnostičkih pretraga (P – pozitivni rezultat; N – negativni rezultat; RTG – rentgenska pretraga; UZV – ultrazvučna pretraga, DL – dijagnostička laparotomija). ( y = broj tvorova, x = vrsta obavljene pretrage).



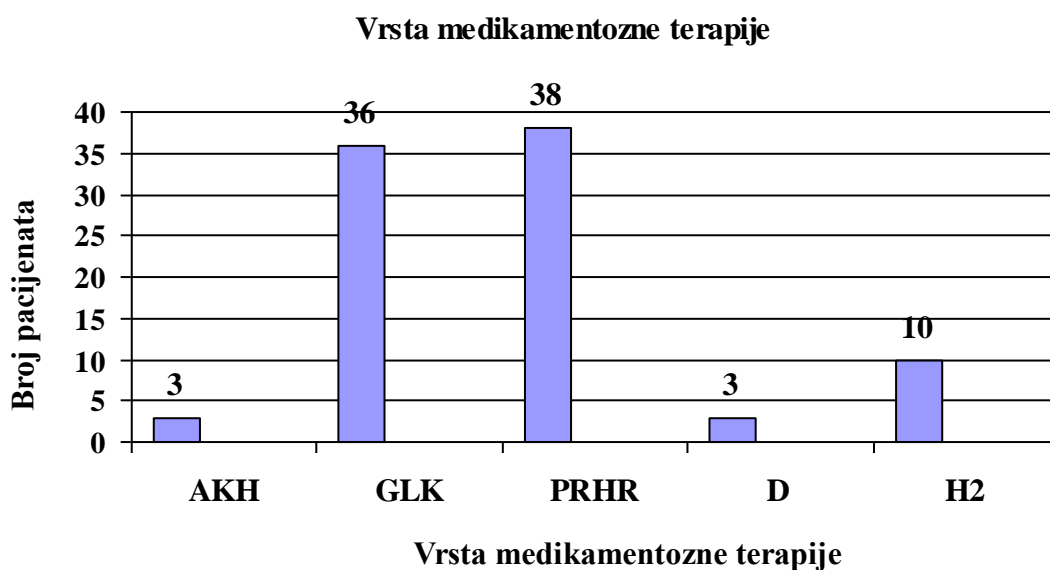
Terapija nije opisana u kartici pacijenta kod 11/50 (22%) tvorova. Za 7/50 tvorova (14%) je nakon inicijalnog primitka na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, nastavljeno liječenje kod njihovog veterinara, to jest, daljnje liječenje je nepoznato. Također, 4/50 (8%) tvora nisu medikamentozno liječeni zbog konkurentnih bolesti, kao što su bubrežne ili hormonalne, nego se pratila razina glukoze u krvi. Sveukupno je 6/50 tvorova (12%) kirurški liječeno. Isključivo kirurški liječen je 1/50 tvor (2%), dok je 5/50 tvorova (10%) liječeno i kirurški i medikamentozno. Jedan od 5 (20%) tvorova koji su kirurški i medikamentozno terapiрани operiran je dva puta. Isključivo medikamentozno liječeno je 33/50 tvorova (66%) (slika 9).

Slika 9. Vrsta terapije korištena u istraživanoj skupini (M – medikamentozna; K – kirurška; MK – medikamentozna i kirurška; NN – nepoznato).



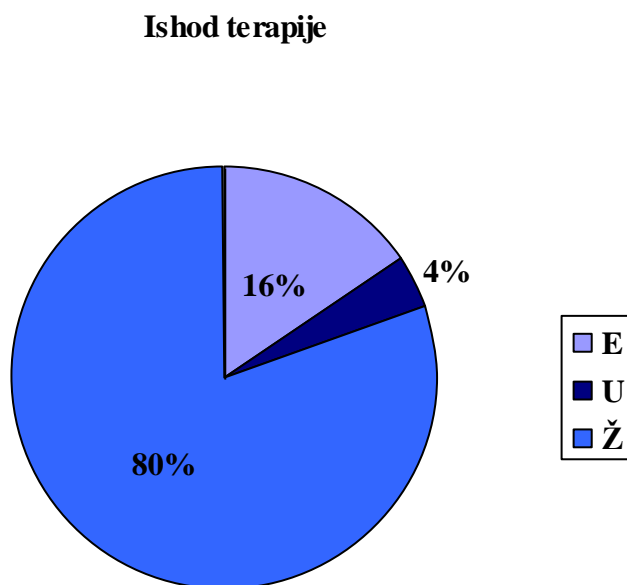
Medikamentozna terapija podijeljena je na dvije skupine: terapiju za akutnu hipoglikemijsku krizu i terapiju za liječenje inzulinoma. Tvorovima koji su dovedeni na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta tijekom ili neposredno nakon akutne hipoglikemijske krize, aplicirana je infuzija i bolusi glukoze (10%-tna, 20%-tna ili 40%-tna). U akutnoj hipoglikemijskoj krizi dovedeno je 4/38 (10,5%) tvora koji su medikamentozno terapiрани. Daljnja terapija po protokolu za liječenje inzulinoma nastavljena je u 4/4 (100%) tvora. Dva od 38 (5,3%) tvora liječilo se isključivo dijetalnom prehranom. Korištena je W/D hrana za regulaciju glukoze u krvi i za regulaciju tjelesne težine. Broj tvorova koji su uz prehranu terapiрани s glukokortikoidima bio je 36/38 (94,7%). Prednizon (Decortin), deksametazon (Dexamethason) i metilprednizolon (Solu-Medrol) bili su glukokortikoidi izbora. Kod pojedinih pacijenata korištena je kombinacija dva ili čak sva tri glukokortikoida. Dva različita glukokortikoida korištena su u 6/38 (15,8%) slučajeva, dok je 1/38 (2,6%) tvor tretiran s kombinacijom tri glukokortikoida. Prednizolon se koristio samostalno u 18/38 (47,4%) slučajeva, a sveukupno (samostalno i u kombinaciji) u 25/38 (65,8%) slučajeva. Metilprednizolon je korišten samostalno u 7/38 (18,4%) slučajeva, u kombinaciji s prednizolonom u 6/38 (15,8%) slučajeva, a sveukupno (samostalno i u kombinaciji) u 14/38 (36,8%) slučajeva. U 1/38 (26,3%) slučajeva, koristila se kombinacija prednizolona, deksametazona i metilprednizolona. Diazoksid (Proglycem) koristio se za hipoglikemiju u 3/38 (7,9%) slučajeva. Ranitidin (Arnetin), H<sub>2</sub> blokator koristio se u 10/38 (26,3%) tvorova za sprječavanje pojave želučanih čireva. Medikamentozna terapija prikazana je na slici 10.

Slika 10. Medikamentozna terapija korištena u liječenju tvorova u istraživanoj skupini (AKH – terapija za akutnu hipoglikemijsku krizu; GLK – glukokortikoid(i); PRHR – prehrana; D – diazoksid; H<sub>2</sub> – H<sub>2</sub> blokator). (y = broj pacijenata, x = vrsta medikamentozne terapije).



Osam od 50 pacijenta (16%) je eutanazirano na zahtjev vlasnika zbog nepovoljne prognoze te pogoršanja kliničkog stanja. Zbog posljedica inzulinoma uginula su 2/50 tvora (4%). Većina pacijenata, 40/50 (80%), je preživjelo te su otpušteni s klinike na nastavak liječenja kod kuće (slika 11).

Slika 11. Ishod terapije u istraživanoj skupini tvorova u trenutku otpusta s klinike za Unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta (E – eutanaziran, U – uginuo, Ž – živ).



## 5. RASPRAVA

Ukupno je primljeno 285 tvorova na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakuleta u spomenutom razdoblju, od kojih su 49,8% činili su mužjaci, dok su ostalih 50,2% činile ženke. U ovo istraživanje uključeno je 50 (17,5% ukupne zaprimljene populacije) tvorova oboljelo od inzulinoma, od čega je 60% bilo mužjaka a 40% ženki. PILNY i CHEN (2004.) utvrdili su da postoji blaga spolna predispozicija (1,5/1) u korist mužjaka oboljelih od inzulinoma. Iste rezultate prikazali su CAPLAN i sur. (1996.) gdje su od populacije tvorova s dijagnosticiranim inzulinomom 56% bili mužjaci, a 44% ženke, WEISS i sur. (2000.) navode da su 59% bili mužjaci, a 41% ženke te ERHART i sur. (1996.) navode da je u njihovom istraživanju bilo 65% mužjaka i 35% ženki s dijagnosticiranim inzulinomom. QUESENBERRY i CARPENTER (2014.) ističu mogućnost da ne postoji prava spolna predispozicija već da su mužjaci češće dovođeni na preglede u veterinarske bolnice. Naši rezultati su u skladu s dostupnom literaturom i do sada provedenim istraživanjima, gdje je struktura spolova podjednaka te je utvrđena blaga spolna predispozicija tvorova oboljelih od inzulinoma u korist mužjaka.

Prosječna starost tvorova prilikom postavljanja dijagnoze u ovom istraživanju bila je  $5,38 \pm 1,32$  godina (raspon od 3 do 8 godina). Naši rezultati prate dostupnu literaturu u kojoj je navedeno da najčešće obolijevaju tvorovi srednje do starije dobi (QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.; LI i sur., 1998.). CAPLAN i sur. (1996.), ERHART i sur. (1996.) i WEISS i sur. (1998.) navode da je prosječna dob tvora u trenutku postavljanja dijagnoze 5 godina, s rasponom od 2-7 godina. U samo jednom slučaju je dijagnosticiran inzulinom u tvora starosti 2 tjedna (LI i sur, 1998.). Na temelju svega navedenog, možemo potvrditi da starost tvorova predstavlja jedno od predisponirajućih faktora za razvoj same bolesti.

Prosječno vrijeme prošlo od opažanja prvih simptoma od strane vlasnika do njihovog dolaska na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta bilo je  $24,43 \pm 61,84$  dana (raspon od 0-365 dana). ERHART i sur. (1996.) u svojoj retrospektivnoj studiji navode da su klinički simptomi trajali prosječno 90 dana prije dolaska vlasnika s pacijentom na pregled. U našem je istraživanju 86,00% tvorova pokazivalo simptome u trenutku dijagnoze, dok je 14% bilo asimptomatsko. Prema zastupljenosti kliničkih simptoma najučestaliji su bili ataksija stražnjih ekstremiteta s 34%, letargija i kolaps s 30%, nakon čega su slijedili gubitak tjelesne mase s 28%, smanjen apetit s 26%, povraćanje s 20%, teturanje i napadaji s 18%, ptijalizam s 14%, slabost s 10%, tikovi i tremori s 8%, dezorijentacija sa 4% te kopanje šapama po ustima

i teško buđenje s 2%. WEISS i sur. (1998.) u svojem istraživanju navode da su letargija (95%), slabost (82%) i kopanje po ustima šapama (58%) tri najčešća klinička simptoma dok se ataksija javila u 36% slučajeva. Relativno slične rezultate dobili su CAPLAN i sur. (1996.) gdje su također letargija (91%) i slabost (88%) bila dva najčešća simptoma, dok je treće mjesto zauzimao kolaps (47%). Ataksija je zabilježena u 23% tvorova. ERHART i sur. (1996.) ističu napadaje (60%) kao najčešći simptom, koji slijede letargija (45%) i ptijalizam (35%), dok je ataksija zabilježena u 25% oboljelih tvorova. QUESENBERRY i CARPENTER (2014.) su objedinjavanjem rezultata iz različitih radova, od 161 slučaja tvorova s dijagnozom inzulinoma, u 78% zabilježili letargiju, u 66% slabost te u 39% ptijalizam kao najčešće simptome, dok su rjeđe uočeni (7%) povraćanje, tremori i tikovi te dezorijentacija u <1%. Naši se rezultati razlikuju od dostupne literature po zastupljenosti ataksije stražnjih ekstremiteta i povraćanja, koji su češće opaženi u slučajevima navedenima u ovom radu, dok su ptijalizam, slabost i kopanje po ustima šapama rjeđe opaženi. Letargija je i u našim rezultatima i u dostupnoj literaturi jedan od najčešće navedenih kliničkih simptoma. Naši su rezultati slični dostupnoj literaturi što se tiče učestalosti gubitka tjelesne mase, tremora i tikova te teturanja.

Koncentracija glukoze u krvi mjerena je kod svih pacijenata, a srednja vrijednost koncentracije glukoze u krvi u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je  $2,77 \pm 0,49$  mmol/l (raspon od 1,70 – 3,60 mmol/l). CAPLAN i sur. (1996.) navode prosječnu vrijednost glukoze u krvi od 1,78 mmol/l (raspon od 1,17- 2,22 mmol/l).

U našem je istraživanju u 66,00% slučajeva rađena rendgenogramska pretraga koja je bila negativna u 93,94% slučajeva. Rendgenogramska pretraga bila negativna i u svih 28 tvorova (snimani su i u laterolateralnoj i u ventrodorzalnoj projekciji) u istraživanju CAPLAN-a i sur. (1996.). Navedeni rezultati ne čude obzirom da abdominalni rendgenogrami nisu korisni u postavljanju specifične dijagnoze inzulinoma (CAPLAN i sur, 1996.; FELDMAN I NELSON, 2004.). Ultrazvučna pretraga abdomena rađena je u 52,00% slučajeva te je bila nespecifična u 80,7% slučajeva. U 19,23% slučajeva ultrazvučnom je pretragom pronađena tvorba u abdomenu. CAPLAN i sur. (1996.) iznose da je identifikacija pankreasnih nodula abdominalnim ultrazvukom bila efektivna u 5/23 tvora (21,74%). Prema dostupnoj literaturi, abdominalni se ultrazvuk nije dokazao dovoljno osjetljiv za evaluaciju gušterače (FOX I MARINI, 2014.). Niska osjetljivost u tvorova vjerojatno je posljedica mikroskopske veličine nodula (CHEN, 2008.; QUESENBERRY i CARPENTER, 2004.). U 8% (4/50) tvorova,

provedena je dijagnostička laparotomija čiji su rezultati bili nedijagnostički u 25% slučajeva. ERHART i sur. (1996.) ističu da je kod 100% tvorova u njihovom istraživanju, kod kojih je rađena laparotomija, pronađen jedan ili više nodula, a iste rezultate navode CAPLAN i sur. (1998.). Naši rezultati podudaraju se s rezultatima iz dostupne literature o niskoj osjetljivosti rendgenografske i ultrazvučne pretrage te o visokoj osjetljivosti laparotomije u dijagnostici inzulinoma.

U ovom istraživanju isključivo kirurški liječeno je 2% tvorova dok je medikamentozno liječeno 66% tvorova, s time da je 10% od njih liječeno i medikamentozno i kirurški. Terapija nije navedena u kartici pacijenta za 22% tvorova. Većina (94,7%) medikamentozno liječenih pacijenata terapijano je prednizonom, metilprednizolonom, deksametazonom ili kombinacijom sva tri lijeka. Diazoksid je korišten u 7,9% tvorova. CAPLAN i sur. (1996) ističu da je u njihovom retrospektivnom istraživanju, 21,1% terapijano isključivo kirurški, 5,2% terapijano isključivo medikamentozno, 66% tvorova terapijano je i kirurški i medikamentozno, a 7% nije uopće terapijano. Među tvorovima terapijanim medikamentozno, 50% je liječeno prednizonom, 46,2% prednizonom i diazoksidom te 3,8% diazoksidom. Slične podudarnosti u rezultatima imali su ERHART i sur. (1996). Naime, u njihovom je istraživanju 55% tvorova liječeno isključivo kirurški, 10% isključivo medikamentozno, 30% je terapijano i kirurški i medikamentozno, a 5% nije primilo terapiju. Među onima koji su bili medikamentozno liječeni, pola (50%) je terapijano isključivo prednizonom a 50% je terapijano kombinacijom prednizona i diazoksida. Također, WEISS i sur. (1998) navode da je kod 84,9% tvorova obavljena nodulektomija i/ili pankreatektomija, dok je 15,2% tvorova liječeno medikamentozno.

Jedan od nedostataka našeg istraživanja je premali uzorak tvorova koji su podvrgnuti dijagnostičkoj laparotomiji kao i tvorova koji su podvrgnuti kirurškom liječenju. Naši rezultati odstupaju od rezultata iz literature, što se tiče omjera kirurške terapije naspram medikamentozne. Svakom vlasniku ponuđene su opcije liječenja te im je objašnjeno da kirurški postupak (dijagnostička laparotomija) ima prednost naspram medikamentozne terapije prema preporuci svjetske literature, ali zbog financijskih ograničenja vlasnika, u većem se postotku pristupilo medikamentoznoj terapiji. Također, naši su rezultati odstupali od literature u postotku korištenja diazoksida kod pacijenata, koji se puno rjeđe koristio u našem istraživanju nego što je opisano u dostupnoj literaturi.



Jedan od velikih nedostataka ovog istraživanja je i to što nemamo zabilježeno vrijeme preživljavanja obzirom da je ovo retrospektivno istraživanje. Razlog tomu je što su vlasnici tvorova doveli svoje ljubimce na dijagnostiku, stabilizaciju i početak liječenja, dok se daljnje liječenje provodilo kod veterinaru u privatnoj praksi.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Od ukupne populacije tvorova zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu u periodu od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2018., što iznosi 285, kod 50 tvora utvrđeno je da su bolovali od inzulinoma.
2. Inzulinom je relativno učestalo dijagnosticirana bolest.
3. Postoji blaga spolna predispozicija za razvoj inzulinoma te se bolest pojavljuje 1,5 puta češće kod mužjaka.
4. Postoji dobna predispozicija za bolest te je prosječna dob pojave bolesti 5,4 godina.
5. Većina vlasnika nije došla s tvorom na pregled odmah nakon što su primijetili prve kliničke simptome, a većina je tvorova pokazivala više od jednog kliničkog simptoma u trenutku postavljanja dijagnoze.
6. Prema anamnestičkim podacima i podacima kliničkog pregleda životinje ataksija stražnjih ekstremiteta je najčešći simptom koji vlasnici primijete te je utvrđena kod više od trećine tvorova u našem istraživanju, a nakon nje slijede letargija, kolaps, gubitak tjelesne mase i smanjen apetit, povraćanje, itd.
7. Koncentracija glukoze u krvi je najčešći i najpouzdaniji način postavljanja dijagnoze inzulinoma kod tvorova; prosječna razina glukoze u krvi u trenutku postavljanja dijagnoze u našem istraživanju bila je 2,8 mmol/l.
8. Rendgenske i ultrazvučne pretrage na tvorovima ovog istraživanja nisu bile korisne metode u postizanju konačne dijagnoze, dok se dijagnostička laparotomija pokazala puno pouzdanijom metodom.
9. U našem istraživanju u većini slučajeva terapija za inzulinom bila je medikamentozna, a rjeđe kirurška ili njihova kombinacija.
10. Najčešći lijekovi izbora u medikamentoznoj terapiji, u našem istraživanju, bili su glukokortikoidi.

## 7. POPIS LITERATURE

1. ANTINOFF, N., HAHN, K. (2004): Ferret Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 7, 579-625.
2. BACHRACH, W.H. (1953): Action of Insulin Hypoglycemia on Motor and Secretory Functions of the Digestive Tract. *Physiol. Rev.* 33, 566-592.
3. BAXTER, J.D., FORSHAM, P.H. (1972): Tissue Effects of Glucocorticoids. *Am. J. Med.* 53, 573–589.
4. BONAGURA, J. (2000): Kirk's Current Veterinary Therapy: XIII Small Animal Practice. Section 5: Endocrine and Metabolism Disorders. Saunders, Philadelphia. 357–361.
5. BRENTJENS, R., SALTZ, L. (2001): Islet Cell Tumors of the Pancreas: the Medical Oncologist's Perspective. *Surg. Clin. North Am.* 81, 527-542.
6. CAPLAN, E.R., PETERSON, M.E., MULLEN, H.S., QUESENBERRY, K.E., ROSENTHAL, K.L., et al. (1996): Diagnosis and Treatment of Insulin-Secreting Pancreatic Islet Cell Tumors in Ferrets: 57 cases (1986. – 1994.). *J. Am. Vet. Med. A.* 209, 1741–1745.
7. CARPENTER, J. W. (2004): Exotic Animal Formulary. 3<sup>rd</sup> edition. Chapter 9: Ferrets. W.B. Saunders, Philadelphia. 458–463.
8. CHEN, S. (2008): Pancreatic Endocrinopathies in Ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11, 107–123.
9. CHEN, S. (2010): Advanced Diagnostic Approaches and Current Medical Management of Insulinomas and Adrenocortical Disease in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 13, 439–452.
10. COTE, E. (2007): Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats. Section 1: Diseases and Disorders. Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc, St. Louis. 598-599.
11. DANTA, G. (1969): Hypoglycemic Peripheral Neuropathy. *Arch. Neurol.* 21, 121-132.

12. DUHAMELLE, A., VLAEMYNCK, F., LOEUILLET, E., LARRAT, S. (2018): Clinical Value of Fructosamine Measurements and Fructosamine-Albumin Ratio in Hypoglycemic Ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Exot. Pet Med.* 2, 103-107.
13. EHRHART, N., WITHROW, S. J., EHRHART, E. J., et al. (1996): Pancreatic Beta Cell Tumor in Ferrets: 20 cases (1986. – 1994.). *J. Am. Vet. Med.* A. 209, 1737-1740.
14. ELIE, M. S., ZERBE, C. A. (1995): Insulinoma in Dogs, Cats and Ferrets. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 17, 51-59.
15. ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. (2005): *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 6<sup>th</sup> edition. Section VI: Minimally-Invasive Interventional Therapies. Elsevier Saunders, St. Louis. 503-508.
16. FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (2004): *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* 3<sup>rd</sup> Edition. Chapter 14: Beta Cell Neoplasia: Insulinoma. W.B. Saunders, United States of America. 616-644.
17. FOX, J. G., MARINI, R. P. (1998): *Biology and Disease of the Ferret.* 2<sup>nd</sup> edition. Chapter 14: Mycoplasmal and Bacterial Disease, Chapter 18: Neoplastic Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. 258–259, 291–305.
18. FOX, J. G., MARINI, R. P. (2014): *Biology and Diseases of the Ferret.* 3<sup>rd</sup> Edition. Chapter 13: Surgery, Chapter 17: Diseases of the Endocrine System. John Wiley & Sons, Inc., Baltimore, MD. 298-299, 387-391.
19. FUDGE, A. M. (2000): *Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets.* Chapter 39: Ferret and Rabbit Endocrine Disease Diagnosis. WB Saunders Co, Philadelphia. 319-324.
20. GUYTON, A. C., HALL, J. E. (2000): *Textbook of Medical Physiology.* 10<sup>th</sup> edition. Chapter 78: Insulin, Glucagon and Diabetes Mellitus. Saunders Ltd, Philadelphia. 884-894.
21. HIMWICH, H. E., FROSTIG, J. P., FAZEKAS, J. F., et al. (1939): The Mechanism of the Symptoms of Insulin Hypoglycemia. *Am. J. Psychiatry.* 96, 373-385.
22. JERGENS, A. R., SHAW, D. P. (1989): Hyperinsulinism and Hypoglycemia Associated with Pancreatic Islet Cell Tumor in a Ferret. *J. Am. Vet. Med.* A. 194, 269–270.

23. KAUFMAN, J., SCHWARZ, P., MERO, K. (1984): Pancreatic Beta-cell Tumor in a Ferret. *J. Am. Vet. Med. A.* 185, 998-1000.
24. LEWINGTON, J. H. (2007): *Ferret Husbandry, Medicine, and Surgery*. 2<sup>nd</sup> edn. Chapter 14: General Surgery. Saunders Ltd., Edinburgh, Sydney. 364.
25. LEIFER, C. E., PETTERSON, M. E., MATUS, R. E. (1986): Insulin-Secreting Tumor: Diagnosis and Medical and Surgical Management in 55 Dogs. *J. Am. Vet. Med. A.* 188, 60-64.
26. LI, X., FOX, J. G., PADRID, P. A. (1998). Neoplastic Diseases in Ferrets: 574 cases (1968 – 1997). *J. Am. Vet. Med. A.* 212, 1402-1406.
27. LUYRE, J. C., BEHREND, E. N. (2001): Endocrine Tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 31, 1083-1111.
28. MANN, F. A., STOCKHAM, S. L., FREEMAN, M. B., et al. (1993): Reference Intervals for Insulin Concentrations and Insulin:Glucose Ratios in the Serum of Ferrets. *J. Sm. Exot. Anim. Med.* 2, 79-83.
29. MARINI, R. P., RYDEN, E. B., ROSENBLAD, W. D., et al. (1993): Functional Islet Cell Tumor in Six Ferrets. *J. Am. Vet. Med. A.* 202, 430-433.
30. MELEO, K. (1990): Management of Insulinoma Patients with Refractory Hypoglycemia. *Probl. Vet. Med.* 2, 602-609.
31. NELSON, R. W., FOODMAN, M. S. (1985): Medical Management of Canine Hyperinsulinism. *J. Am. Vet. Med. A.* 187, 78-82.
32. NELSON, R. W. (1995): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4<sup>th</sup> edn. Chapter 282; Canine Pancreatic Disease. W.B. Saunders, Philadelphia. 1501-1509.
33. PENNICK, D., D'ANJOU, M. A. (2008): *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Chapter 9: Pancreas. Blackwell Publishing, Ames. 322-337.
34. PILNY, A.A., CHEN, S. (2004): Ferret insulinoma: diagnosis and treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. – North Am. Edn.* 26, 722.

35. QUESENBERRY, K. E., HILLYER, E. V. (1997): *Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. Chapter 7: Endocrine Diseases. W.B. Saunders, United States of America. 85-90.
36. QUESENBERRY, K. E., CARPENTER, J. W. (2004): *Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. 2<sup>nd</sup> edn. Chapter 8: Endocrine Diseases, Chapter 9: Nonendocrine Neoplasia. Elsevier, United States of America. 79-90, 96.
37. QUESENBERRY, K. E., CARPENTER, J. W. (2012): *Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. 3<sup>rd</sup> edn. Chapter 7: Endocrine Diseases, Chapter 8: Neoplasia, Chapter 11: Soft Tissue Surgery. Elsevier, United States of America. 92-99; 104-105, 150.
38. ROBBEN, J. H., POLLAK, Y. W., KIRPENSTEIN, J., et al. (2005): Comparison of Ultrasonography, Computed Tomography, and Single-Photon Emission Computed Tomography for the Detection and Localization of Canine Insulinoma. *J. Vet. Int. Med.* 19, 15-22.
39. ROSENTHAL, K. L. (2009): Feeding the Hypoglycemic Ferret. *NAVC. Proceedings:* 1766.
40. WEISS, C. A., WILLIAMS, B. H., SCOTT, M. V. (1998): Insulinoma in the Ferret: Clinical Findings and Treatment Comparison of 66 Cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 34, 471-475.
41. WHIPPLE, A. O. (1938): The Surgical Therapy of Hyperinsulinism. *J. Internat. Chir.* 3, 237-276.

## 8. SAŽETAK

Leona Viličić

Dijagnostika i liječenje inzulinoma kod tvorova: retrospektivna studija

Inzulinom je najčešće funkcionalan, neuroendokrini tumor  $\beta$ -stanica gušterače. Najučestaliji je tumor kod tvorova, s pojavnosti od 22% od svih zabilježenih tumora. Kliničku sliku karakteriziraju kronična hipoglikemija, ataksija stražnjih nogu, letargija i kolaps. Progrijom bolesti povećava se ozbiljnost i težina kliničkih simptoma sve do nastanka ireverzibilnih cerebralnih lezija. Dijagnoza inzulinoma se postavlja na temelju kombinacije karakterističnih kliničkih simptoma i niskih koncentracija glukoze u krvi, a konačna dijagnoza postavlja se isključivo patohistološkom pretragom. Inzulinom je bolest koja se ne može izliječiti, nego samo zaliječiti. Terapiju je moguće provesti medikamentoznim ili kirurškim liječenjem, ili kombinacijom obje metode.

Ovo je istraživanje obuhvatilo 50 tvorova zaprimljenih, u vremenskom periodu od 8 godina, na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, a kojima je u postupku dijagnostike dokazan inzulinom. Uočena je blaga spolna predispozicija za razvoj ove bolesti te učestalija pojavnost u tvorova srednje dobi. Najčešće opaženi klinički simptomi bili su ataksija stražnjih ekstremiteta, letargija, kolaps, gubitak tjelesne mase i gubitak apetita. Na temelju dijagnostičkih podataka, potvrdili smo da je mjerenje koncentracije glukoze u krvi bio najčešći način postavljanja dijagnoze te da je medikamentozna terapija korištenjem glukokortikosteroida bila najčešći način liječenja.

Ključne riječi: tvor; inzulinom; koncentracija glukoze u krvi; kronična hipoglikemija; medikamentozna terapija

## 9. SUMMARY

Leona Viličić

### Diagnostics and Treatment of Insulinomas in Ferrets: a Retrospective Study

Insulinomas are usually functional, neuroendocrine tumor of the  $\beta$  cells of the pancreas. With an incidence of 22% compared to other reported tumors in ferrets, they are the most commonly reported. Chronic hypoglycemia is characteristic for the disease, as well as clinical symptoms such as ataxia of the hind limbs, lethargy, and collapse. The severity of clinical symptoms increases as the disease progresses, finally emerging as irreversible cerebral lesions. Diagnostics are based on a combination of characteristic clinical symptoms and a low concentration of glucose in the blood, whilst a final diagnosis is made only after a pathohistological analysis. Insulinoma is a disease that cannot be cured but can be treated. Therapy is medical or surgical or a combination of both.

This study included 50 ferrets that were admitted to the Clinic for Internal Diseases at the Faculty of Veterinary Medicine, in Zagreb, in an 8 year period which were then diagnosed with insulinomas. A mild sexual predisposition (in favor of males) was noticed and the disease is found to be more common in middle-aged ferrets. The most common symptoms observed were ataxia of the hind limbs, lethargy, collapse, a loss of weight and a loss of appetite. Based on diagnostic data, we have confirmed the most common diagnostic procedure is measuring the concentration of glucose in the blood, as well as that medical therapy is the most commonly chosen method of therapy.

Key words: ferret; insulinoma; concentrations of glucose in blood; chronic hypoglycemia; medical treatment



## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 21.08.1994. Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Calgaryju, Alberti. Po završetku srednje škole s odličnim uspjehom upisala sam Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2013. godine.

Tijekom gotovo cijelog trajanja studija, od druge sve do šeste godine (2014.-2019.), radila sam kao demonstratorica na Katedri za strane jezike pod vodstvom prof.dr.sc. Dubravke Vilke-Pinter.

Od 2. godine studija nadalje aktivno sam sudjelovala u studentskoj udruzi Equus. U suradnji s Equusom bila sam stalni volonter za Egzoteam, gdje sam s kolegicama i kolegama brinula za zdravlje i dobrobit egzotičnih životinja koje se koriste za kontinuiranu edukaciju studenata, u sklopu nastave kolegija „Pasminka svojstva životinja“, i „Bolesti i liječenje ptica – kućnih ljubimaca, egzotičnih i laboratorijskih životinja“. Također sam pomagala organizirati Reptilomaniju+ (edukativnu izložbu o gmazovima) 4 godine zaredom, te volontirala na istoj.

U suradnji s kolegicom Joanom Pereirom s biološkog odsjeka Fakulteta znanosti Sveučilišta u Lisabonu u Portugalu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Đure Hubera, napisala sam studentski znanstveni rad na engleskom jeziku pod nazivom 'Food Habits of the Brown Bear (*Ursus arctos*) in Croatia – A Short-assessment Study' na Zavodu za biologiju. Rad je prezentiran na Biotehnološkom fakultetu Sveučilišta u Ljubljani 2018. godine na 26. Internacionalnoj konferenciji o istraživanju i upravljanju medvjedima 'Life with Bears'.

Na petoj godini studija upisala sam smjer Kućni ljubimci zbog svoje naklonosti prema malim životinjama, a naročito egzotičnim životinjama, na koje bih se htjela fokusirati i nakon završetka studija. Upravo sam iz istog razloga odabrala temu rada iz ovoga područja, posebice zato što su mi unutarnje bolesti oduvijek bile područje interesa.

Na šestoj godini sam odradila Erasmus + praksu u Santa Cruzu, Tenerife u Španjolskoj u veterinarskoj bolnici pod nazivom Hospital Veterinario Taco u trajanju od 2 mjeseca.