Patofiziologija endokrinih bolesti pasa i mačaka:sličnosti i različitosti s endokrinim bolestima u ljudi

Bolšec, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:871098

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET ZAGREB

Antonia Bolšec

PATOFIZIOLOGIJA ENDOKRINIH BOLESTI PASA I MAČAKA: SLIČNOSTI I RAZLIČITOSTI S ENDOKRINIM BOLESTIMA U LJUDI

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Diplomski rad izrađen je na Zavodu za patofiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

PREDSTOJNICA: izv. prof. dr. sc. Romana Turk

MENTORI:

1. izv. prof. dr. sc. Maja Belić

2. izv. prof. dr. sc. Romana Turk

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. prof. dr. sc. Mirna Robić

2. izv. prof. dr. sc. Maja Belić

3. izv. prof. dr. sc. Romana Turk

Željela bih se zahvaliti izv. prof. dr. sc. Maji Belić te izv. prof. dr. sc. Romani Turk na stručnom vodstvu i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i motivaciji tijekom školovanja, kao i kolegama koji su sa mnom nesebično dijelili svoja znanja i iskustva.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
2. ADDISONOVA BOLEST ... 2
2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ... 2
2.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ ... 2
2.3. LIJEČENJE ... 5
3. CUSHINGOV SINDROM ... 6
3. 1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ... 6
3.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ ... 7
3.3 LIJEČENJE ... 12
4. DIABETES MEİLITUS ... 12
4.1. ETIOLOGIJA ... 12
4.2. PATOFIZIOLOGIJA - DIABETES MELLITUS TIP I ... 15
4.3. PATOFIZIOLOGIJA - DIABETES MELLITUS TIP II ... 16
4.4. METABOLIZAM I FUNKCIJA STANICA PANKREASNIH OTOČIĆA KOD DIJABETESA ... 17
4.5. OSTALI OBLICI DIJABETESA ... 18
4.5.1. NARUŠENA TOLERANCIJA NA GLUKOZU ... 18
4.5.2. GESTACIJSKI DIJABETES ... 19
4.5.3. PRETHODNO RAZVIJENE ABNORMALNOSTI TOLERANCIJE NA GLUKOZU ... 20
4.5.4. POTENCIJALNE ABNORMALNOSTI TOLERANCIJE NA GLUKOZU ... 20
4.5.5. STEROIDNO-INDUCIRANI DIJABETES ... 20
4.6. SEKRECIJA INZULINA ... 21
4.7. PERIFERNA REZISTENCIJA NA INZULIN ... 22
4.8. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ ... 22
4.9. PATOGENEZA KOMPLIKACIJA DIJABETESA MELITUSA ... 23
4.9.1. DIJABETIČKA NEUROPATIJA ... 25
4.9.2. DIJABETIČKA RETINOPATIJA ... 26
4.9.3. DIJABETIČKA NEFROPATIJA ... 26
4.10. LIJEČENJE ... 27
5. POREMEĆAJI RADA ŠTITNE ŽLIJEZDE ... 28
5.1. HIPOTIREOIDIZAM ... 28
5.1.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ... 28
5.1.2. OSTALI UZROCI HIPOTIREOZE ... 30
5.1.3. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ ... 30
5.1.4. LIJEČENJE ... 32

5.2. HIPERTIREOIDIZAM 32
5.2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 32
5.2.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ 35
5.2.3. LIJEČENJE 35
6. ZAKLJUČAK 36
7. LITERATURA 37
8. SAŽETAK 40
9. SUMMARY 41
10. ŽIVOTOPIS 42

1. UVOD

Endokrini poremećaji u pasa i mačaka sve su češća pojava u modernoj veterinarskoj medicini. Oni podrazumijevaju poremećenu funkciju endokrinih žlijezdi s posljedičnim previsokim ili preniskim koncentracijama hormona u cirkulaciji što ponekad može biti od krucijalnog značenja za kvalitetu života, kao i sami život pacijenta. Iz navedenog razloga predstavljaju velik izazov u temeljitom razumijevanju etiologije, patofiziologije, pravovremenoj dijagnostici te pravilnom liječenju. S obzirom da je povećana pojavnost endokrinih disbalansa uočena i u ljudi, nameće se pitanje možemo li usporediti oboljenja životinja i ljudi te povući paralele koje bi unaprijedile razumijevanje ovih bolesti.

Cilj ovog rada diferencijalni je prikaz bolesti nadbubrežne žlijezde, endokrinog dijela gušterače te štitne žlijezde u životinja i ljudi, s naglaskom na patofiziologiju.

U nastavku bit će opisani hipoadrenokorticizam (Addisonova bolest), hiperadrenokorticizam (Cushingov sindrom), dijabetes, hipotireoidizam i hipertireoidizam.

2. ADDISONOVA BOLEST

2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Hipoadrenokorticizam ili Addisonova bolest stanje je smanjene funkcije nadbubrežne žlijezde. U pasa se etiologija Addisonove bolesti dijeli na primarnu, koja je češća, te sekundarnu. Primarni oblik posljedica je autoimunosnog ili idiopatskog oštećenja kore nadbubrežne žlijezde, a ono mora zahvaćati više od 90% površine da bi se stanje klinički manifestiralo. Uzrok sekundarno smanjene funckije jest kronična terapija glukokortikoidima koja uzrokuje atrofiju kore nadbubrežne žlijezde (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Najčešći je uzrok insuficijencije nadbubrežne žlijezde u ljudi nasljednost i/ili prisutnost drugih autoimunih bolesti kao što su Hashimotov sindrom, hipoparatireoidizam ili perniciozna anemija. Primarna insuficijencija u ljudi rijetka je pojava. Kod kongenitalne hipoplazije nadbubrežne žlijezde u ljudi, kora može biti potpuno atrofirana, dok je kod nasljedne adrenokortikalne insuficijencije moguća atrofija unutarnje zone s očuvanom vanjskom zonom kore.

Metastaze karcinoma, neki lijekovi, tuberkuloza ili limfom mogu uzrokovati sekundarnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde kod ljudi. Neki od lijekova koji se navode su ketokonazol, barbiturati, rifampin i spironolakton.

Autoimuni adrenalitis, bakterije, gljivice, antikoagulantna terapija, lijekovi, nasljednost, dugotrajna terapija kortikosteroidima i rezistencija na adrenokortikotropine uzroci su uništavanja kore nadbubrežne žlijezde u ljudi. U doba kad je tuberkuloza bila sveprisutna bolest, upravo je ona bila vodeći uzrok ove bolesti kod ljudi (DeGROOT i sur., 1989.).

2.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ

Tipična klinička slika javlja se kod istovremenog deficita mineralokortikoida i glukokortikoida, i to u kroničnom tijeku. Svi pacijenti s Addisonovom bolesti imaju simptome slabosti, gubitka tjelesne mase, niskog krvnog tlaka te gastrointestinalnih poteškoća u vidu mučnine i povraćanja

(DeGROOT i sur., 1989.). U pasa se, za razliku od ljudi, kao simptom još navodi i hipotermija (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). U ljudi se kao bitan simptom ove bolesti navodi još i hiperpigmentacija, dok se u pasa ona ne spominje (DeGROOT i sur., 1989.).Hiperpigmentacija varira u manifestaciji od sistemskog potamnjenja kože do tamnih mrlja po koži. Najčešće se uočava na koži šake, koljenima, laktovima, na prijelazu između zubiju i gingive, usnama, bukalnoj i vaginalnoj sluznici. Područja kože koja su najviše izložena (lice, vrat, ruke) su i najpodložnija. Na ovo utječe pojačana sekrecija ACTH koji zatim pojačano stimulira melanocitnu aktivnost. Naprotiv, izuzetno rijetko javlja se vitiligo zbog autoimunog uništavanja melanocita.

U teškim slučajevima oboljenja u ljudi javlja se i kronična diareja. Najčešće se pacijent smatra gastrointestinalnim pacijentom, dok se pregled nadbubrežne žlijezde previđa. Kod žena je moguć izostanak menstruacije. On može biti posljedica opće iscrpljenosti organizma u žena koje boluju isključivo od bolesti nadbubrežne žlijezde, no moguće je da se radi i o autoimunoj upali jajnika, s istovremenom upalom nadbubrežnih žlijezdi.

Nalaz niskog krvnog tlaka i smanjene siluete srca u ljudi znak su kroničnog tijeka bolesti. Vrtoglavica i sinkope pridruženi su simptomi kardiovaskularnog sustava. U žena se uočava smanjena obraslost dlačicama uslijed smanjene produkcije adrenalnih androgena. Kod muškaraca, zbog većinskog izvora androgena u testisima, ova se pojava ne uočava. (DeGROOT i sur., 1989.). U pasa se ne navode promjene u dlačnom pokrivaču (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Vrlo rijetko oboljeli ljudi pate od okoštavanja hrskavica (DeGROOT i sur., 1989.).

Hiperkalcemija je disbalans koji se javlja u oko 30% neliječenih ljudi. Razlog vjerojatno leži u smanjenom izlučivanju kalcija putem bubrega, povećanoj resorpciji kostiju te posljedičnim oslobađanjem kalcija, pod utjecajem paratiroidnog hormona (u pacijenata koji istovremeno imaju i hipoparatiroidizam). Hipomagnezijemija uočena je u polovine adrenalektomiranih pasa. Još ne postoje točni podatci o pojavi hipomagnezijemije u ljudi oboljelih od ove bolesti. U jednom se istraživanju na 12 uzoraka krvi dokazao deficit magnezija u malo više od polovice uzoraka. Hipoglikemija je moguća i u ljudi i u pasa, a razlog je deficit kortizola koji, inače, potiče glukoneogenezu i mobilizaciju masti u trenutcima nestašice glukoze u krvi. Krvni nalaz kod pasa i ljudi pokazuje eozinofiliju, anemiju nakon rehidracije dehidriranog pacijenta te limfocitozu (DeGROOT i sur., 2012.). Psi imaju neregenerativnu, normokromnu i normocitnu anemiju. Ona može biti rezultat gastrointestinalnih krvarenja ili se javlja kao posljedica kronične bolesti. Također, zbog gastrointestinalnih krvarenja, gubitka proteina uslijed enteropatija ili smanjene

sinteze, moguća je i hipoalbuminemija. Kao i u ljudi, i u 30% pasa javlja se umjerena hiperkalcemija. I u pasa i u ljudi ureja je povišena (PANCIERA i sur., 2006.).

Gubljenje natrija putem bubrega, s narušenom sposobnošću izlučivanja viška kalija, predstavlja temeljni problem kod pacijenata s Addisonovom bolesti. To vodi do značajnog smanjenja volumena ekstracelularne tekućine, volumena krvi, smanjene bubrežne filtracije, retencije dušika te hiperkalijemije. Ako se ne liječi, hipotenzija progredira do kardiovaskularnog kolapsa s teškom hiperkalijemijom te posljedične smrti. Suplementi mineralokortikoida vraćaju ravnotežu elektrolita, bez obzira na manjak glukokortikoida.

Iako je hiponatrijemija vodeći simptom kod djece s urođenim manjkom aldosterona, većina slučajeva u odraslih ljudi poglavito su okarakterizirana hiperkalijemijom. Pokazalo se da je nekomplicirani manjak aldosterona najčešće asimptomatski, a za pojavu hiperkalijemije ipak mora postojati određeni stupanj oštećenja glomerula. Ova se tvrdnja pokazala točnom temeljem proučavanja adrenalektomiranih pacijenata koji nisu primali suplemente mineralokortikoida, no primali su glukokortikoide. Također, većina odraslih pacijenata s hipoaldosteronizmom pokazivala je znakove teške hiperkalijemije uz renalnu diskfunkciju (DeGROOT i sur., 1989.).

S druge strane, ti isti pacijenti, koji su primali suplemente glukokortikoida, nisu uspijevali nadvladati hiponatrijemiju. Negativni balans minerala naročito je bio primjetan kod pacijenata koji su prehranom unosili manje količine natrija. Hiponatrijemiju veću od 50% prati uremija, kao i povišena koncentracija serumskog kreatinina.

Acidoza je česta kod Addisonove bolesti. Ljudi s hipoaldosteronizmom, ali fiziološkom bubrežnom funkcijom, ne razvijaju nužno acidozu. Izlučivanje amonijaka putem urina je smanjeno u ovih pacijenata, što se pripisuje inhibitornom učinku hiperkalijemije na produkciju amonijaka. Iako se acidoza možda ne može potpuno korigirati nadomjescima aldosterona, može se raditi na optimiziranju koncentracije kalija (DeGROOT i sur., 1989.).

Izostanak kliničkih znakova hipoaldosteronizma uvjetovan je s nekoliko čimbenika; tolerancija na manjak aldosterona izravno je povezana s unosom većih količina natrija putem hrane te tada organizam ima smanjene zahtjeve za proizvodnjom aldosterona, što imitira fiziološki proces kod funkcionalne kore nadbubrega. Manjak natrija ne rezultira progresijom, bez obzira na deficit aldosterona. Ne-aldosteronski ovisni faktori se aktiviraju te se bubrežno izlučivanje natrija

smanjuje kako se deficit aldosterona povećava. Prisutnost i težina simptoma ovise o razmjeru hipovolemije koja mora nastati prije nego se rezerve natrija obnove, a to ovisi o samom stupnju hiponatrijemije. Iako balans natrija može biti očuvan u odsustvu aldosterona, volumen krvne plazme vrlo je osjetljiv na promjene razina natrija u krvi. Male su granice u kojima ovaj balans može biti stabilan, a kad se te granice prijeđu, organizam reagira s rapidnom manifestacijom hipovolemije, hiponatrijemije i hiperkalijemije (DeGROOT i sur., 1989.).

Adisonijanska kriza hitno je stanje u kojemu akutni manjak glukokortikoida i mineralokortikoida rezultira promjenama opasnim po život. Dolazi do teške hipoglikemije, hiperkalijemije, bradikardije i hipotermije (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012). Također, dolazi i do gubitka natrija, povećane reapsorpcije kalija, smanjenja intravaskularnog volumena te smanjene bubrežne perfuzije. To vodi u hipotenziju, kompenzatornu tahikardiju, a posljedično i u šok. Razina ureje i kreatinina u krvi povećane su zbog slabe bubrežne ekskrecije (RATHBUN i sur., 2018.). U tom slučajnu nužna je trenutnačna intenzivna terapija radi stabilizacije pacijenta (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012). To stanje treba razlikovati od Addisonove bolesti koja je dužeg tijeka i kod koje simptomi gradiraju u jačini i pojavnosti. Ponekad je dovoljno da neki veći stres na organizam (infekcija, kirurški zahvat, trauma, infarkt miokarda) potakne akutnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. (RATHBUN i sur., 2018.).

2.3. LIJEČENJE

Liječenje pasa od Addisonove bolesti sastoji se u svakodnevnoj suplementaciji hormona kore nadbubrega; prednizolona i fludrokortizona (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Prvi korak u terapiji pasa s Adisonijanskom krizom regulacija je volumena krvi za postizanje adekvatne perfuzije tkiva te stabilizacija razine kalija u krvi, a to se postiže intravenskim davanjem tekućine. Tekućina izbora jest 0,9%-tni natrijev klorid jer korigira nastalu hiponatrijemiju i hipokloremiju. Ukoliko je prisutna teška hipoglikemija aplicira se još i 5%-tna otopina dekstroze. Za korekciju hiperkalijemije koriste se i bikarbonati. Također, dodavanje glukoze i inzulina u intravensku tekućinu pomaže bolje iskorištavanje kalija u stanicama te smanjenje njegove razine u krvi. Obavezan je i nadomjestak hormona kore nadbubrežne žlijezde; deksametazona te

hidrokortizona. Psi pokazuju značajno poboljšanje zdravstvenog stanja unutar nekoliko sati od početka terapije (LATHAN i sur., 2005.).

Liječenje Addisonove bolesti u ljudi isto je kao i u pasa, s dodatkom primjene androgena u pacijenata s velikim manjkom energije, ali i u žena s osjetnim padom libida. Lijek odabira je dehidroepiandrosteron (DHEA) (JAMESON i sur., 2017.). Liječenje Adisonijanske krize u ljudi jednako je kao i u pasa (LATHAN i sur., 2005.).

3. CUSHINGOV SINDROM

3. 1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Hiperadrenokorticizam, odnosno, Cushingov sindrom, višesistemski je organski poremećaj koji nastaje uslijed kronično povišene koncentracije glukokortikoida; hormona koje u krv izlučuje kora nadbubrežne žlijezde (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Primarni mehanizam regulacije aktivnosti kortizola u cikrulaciji jest os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Također, smatra se da i sama ciljna tkiva igraju bitnu ulogu u modulaciji aktivnosti ovog hormona. Uloga tkiva krije se u promjeni broja receptora za kortizol ili u njihovom afinitetu za glukokortikoide. (DeGROOT i sur., 1989.).

U pasa i u ljudi etiologija je ista; dugotrajna terapija egzogenim kortikosteroidima, benigni adenom nadbubrežne žlijezde, nodularna adrenokortikalna hiperplazija, mikronodularna adrenalna displazija, adrenokortikalni karcinom te tumor hipofize, a potonji je u pasa najčešći uzrok ove bolesti. Jatrogeni se hiperadrenokorticizam javlja kod liječenja, tj. kontrole alergijskih i imunoloških posredovanih poremećaja. Budući da je tada regulacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda očuvana, dugotrajno apliciranje glukokortikoida potiskuje izlučivanje CRH iz hipotalamusa i koncentraciju ACTH u krvi, izazivajući bilateralnu atrofiju nadbubrežne žlijezde. U slučaju oboljenja od tumora hipofize, ova žlijezda kronično i preobilno izlučuje ACTH što rezultira bilateralnom hiperplazijom nadbubrežne žlijezde te prekomjernim izlučivanjem kortizola. Tada izostaje negativna povratna sprega kortizola na izlučivanje ACTH, stoga

koncentracija ACTH u krvi raste bez obzira na visoku koncentraciju kortizola. Nadalje, preobilna koncentracija glukokortikoida djeluje i na druge funkcije hipotalamusa i hipofize. Primjerice, oni inhibiraju izlučivanje tireotropnog hormona (TSH), hormona rasta (STH) te gonadotropnih hormona (luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona(FSH)). Posljedično tome nastaje sekundarni hipotireoidizam, izostanak spolnog ciklusa u kuja, atrofija testisa u pasa, a rast mladunčadi je smanjen. Tumor kore nadbubrežne žlijezde izlučuje prekomjerne količine kortizola, neovisno o regulaciji od strane hipofize. Tada povišene koncentracije kortizola inhibiraju izlučivanje CRH i ACTH u krv, a posljedica toga jest atrofija kore zdrave nadbubrežne žlijezde. Na ultrazvučnoj pretrazi obiju žlijezda uočit će se asimetrija u veličini; zdrava žlijezda bit će atrofirana, a tumorozno promijenjena bit će povećana (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Dokazano je da se hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi te hiperadrenokorticizam uslijed adrenokortikalnog tumora javlja češće u pasa nego u ljudi (RIJNBERK i sur., 2003.).

3.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ

Tipični klinički znakovi Cushingova sindroma u pasa su poliurija i polidipsija (PU/PD), zatim polifagija, povećanje volumena abdomena, alopecije (Slika 1.), hipertenzija, neurološki znakovi te poremećaj energetskog metabolizma koji može rezultirati gubitkom tjelesne i mišićne mase ili abnormalnom distribucijom masti. Klinički se znakovi pojavljuju i napreduju neprimjetno, a rezultat su kombiniranog glukoneogeničkog, protuupalnog, imunosupresivnog i lipolitičkog djelovanja te učinaka razgradnje proteina pod utjecajem suviška glukokortikoida. Povećanje opsega abdomena javlja se posljedično redistribuciji masti u abdomen, povećanjem jetara i gubitkom mišićja abdomena. Do gubitka mišićja dolazi zbog pojačane razgradnje proteina. Letragija, frekventnije i pliće disanje te slabo podnošenje tjelesne aktivnosti javljaju se, vrlo vjerojatno, zbog gubitka mišićja. Atrofija mišićja najuočljivija je oko udova, kralješnice i temporalne regije. Razgradnja proteina uzrokuje atrofiju kolagenih vlakana te dovodi do učestalijeg nastajanja podljeva nakon venepunkcije ili manjih trauma. Također, koža postaje tanka i neelastična, kožni se nabor usporeno ispravlja, a često je i ljuštenje kože (Slika 2.) (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

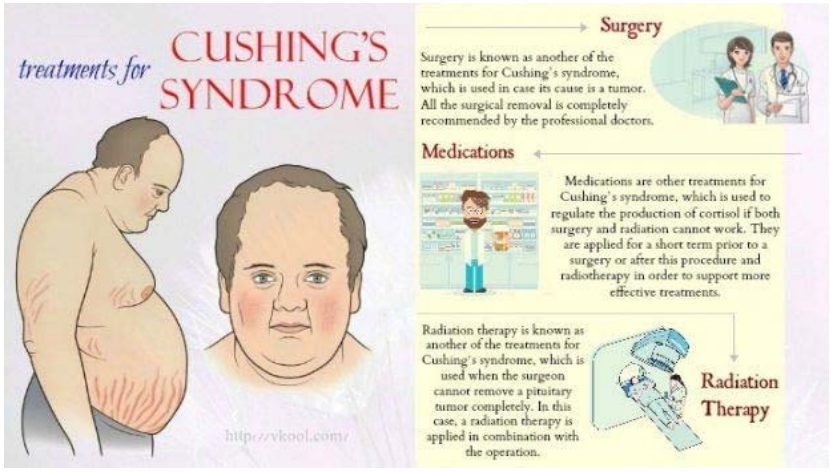


Slika 1. Alopecija u psa s Cushingovim sindromom. (izvor: https://www.dierenartsheerlen.nl/informatie/hond/ziekte-van-cushing/)



Slika 2. Proširen abdomen psa s alopecijom i tankom kožom te vidljivim krvnim žilama. (izvor: http://www.petsprinciple.com/natural-treatment-for-cushings-disease-in-dogs/)

Kod ljudi bolest se, najčešće, javlja u žena srednjih godina s nalazom pretilosti trupa, pojačane obraslosti dlakama te povišenim krvnim tlakom. Intolerancija na glukozu je česta. Pacijent je slab, sklon zadobivanju masnica i emotivno lako uznemiren. Dobiva na tjelesnoj masi, ali primarno u području trupa i to s pojavom crvenih strija na koži.



Slika 3. *Moon face*, strije na trbuhu i masne naslage u međulopatičnom području čovjeka. (izvor: http://vkool.com/treatments-for-cushings-syndrome/)

Uz nakupljanje masnih naslaga u području trupa/trbuha, masne naslage nalaze se i na području između lopatica, tj. gornjeg dijela leđa. Ono što doprinosi promjeni izgleda lica su i masne naslage na obrazima koje „zaokružuju" lice (eng. ***moon face***) (Slika 3.).

Istraživanjem metabolizma ljudi s Cushingovim sindromom uočeno je da se **masa ukupne tjelesne masti povećala**, dok je masa pacijenta ostala ista. Ti pacijenti dobivali su kortizol, a hranu su uzimali u uobičajenim količinama. Životinje koje su dobivale visoke doze kortikosteroida gubile su na tjelesnoj masi, a gubitak proteina bio je brži negoli gubitak masti. Smeđe masno tkivo posebno je pogođeno utjecajem kortikosteroida i masa mu se može povećati tijekom terapije kortizonom. Pretilost kod ovog sindroma nije izravni utjecaj viška kortikosteroida, već njihovog utjecaja na lučenje više inzulina, kao i poticanja glukoneogeneze. Više inzulina jače stimulira lipogenezu te doprinosi nastanku pretilosti. Tvari kao adrenalin, koje potiču mobilizaciju masti, ne mogu djelovati u adrenalektomiranih životinja. Kortikosteroidi, između ostalog, igraju bitnu ulogu u „dopuštanju" drugim hormonima da djeluju na masno tkivo. Pacijenti s adrenalnim karcinomom ne samo da gube masne naslage stvorene na trupu već i ostale masne naslage u tijelu (DeGROOT i sur., 1989.).

Učinak visokih doza kortizola na mišiće može biti znatan ili pak neprimjetan. Anaboličko djelovanje androgena suprotno je kataboličkom djelovanju glukokortikoida. Osjećaj slabosti kao simptom može se pripisati gubitku mišićne mase, ali i hipokalemiji. Postoje biokemijski dokazi **gubitka aminokiselina** iz mišića kao i smanjenje ugrađivanja istih u mišiće kod ovih pacijenata.

To potvrđuje kataboličko i antianaboličko djelovanje glukokortikoida. Samo oslobađanje aminokiselina iz mišića utječe na povećano opterećenje jetre u njihovoj prijetvorbi, tijekom koje ih uključuje u proces glukoneogeneze, a intenziviranje ovog procesa jedna je od temeljnih karakteristika ovoga sindroma. Također, u urinu se nalazi povećan omjer 3-metilhistidin i kreatinina što je dokaz pojačane razgradnje mišićnih bjelančevina (DeGROOT i sur., 1989.).

Kronično oboljeli ljudi gotovo uvijek pokazivat će simptome demineralizacije kostiju. U teškim slučajevima može doći do patoloških fraktura, no i bez njih se radiološkim pregledom može uočiti smanjena gustoća kostiju. Glukokortikoidi inhibiraju stvaranje koštanog matriksa, smanjuju apsorpciju kalcija inhibirajući aktivnost vitamina D te se uočava pojačano izlučivanje kalcija u urinu. Kortizol također djeluje i na PTH, kao i na supresiju sinteze kolagena. Ponekad pacijenti razviju ishemičnu nekrozu glave humerusa ili femura. U djece, nakon liječenja ove bolesti, kosti se nastave razvijati fiziološkim tijekom, a mineralizacija je gotovo optimalna (DeGROOT i sur., 1989.).

Mladi pacijenti s Cushingovim sindromom pokazuju usporenu maturaciju skeleta (visina). Kortikosteroidi inhibiraju hormon rasta, ali utjecaj ima i prethodno naveden učinak na mineralizaciju kostiju. Djeca su nižeg rasta i prekomjerne tjelesne mase.

Utjecaj viška kortikosteroida na sluznicu želuca u ljudi manifestira se u stvaranju ulkusa. Ne razviju ih svi pacijenti, ali korelacija je dokazana. Neka istraživanja pokazala su da uzimanje aspirina u ovih pacijenata potpomaže iritaciju želučane sluznice te se ne preporuča davati ga u terapiji.

Emocionalna nestabilnost još je jedan od simptoma ove bolesti u ljudi. Klinička slika varira od maničnog ponašanja do depresije. Kod adrenalektomiranih pacijenata depresija je češća pojava pa se u njihovu terapiju uključuje i psihološka pomoć i/ili antidepresivi. Pacijenti se mogu žaliti na povećanu aktivnost tijekom dana, ali i somnolentnost. Kortikosteroidi utječu i na neke enzime u živčanim stanicama mozga, kao što su glicerol fosfat dehidrogenaza, triptofan hidroksilaza i mitohondrijski NADH.

Gotovo svi ljudi i psi imaju povišen krvni tlak. Uzrok tome je povećana retencija natrija u organizmu, a samim time i povećan volumen ekstracelularne tekućine, ali i intravaskularne. Komplikacije u kardiovaskularnom sustavu manifestiraju se kao kongestivno zatajenje srca

uslijed kroničnog visokog krvnog tlaka, ali i veće mogućnosti ateroskleroze. (DeGROOT i sur., 1989.).

U 50% neliječenih pacijenata dolazi do smrti zbog **sekundarnih infekcija**. Kortikosteroidi inhibiraju NADPH oksidazu granulocita te produkciju superoksidnih aniona, a time se smanjuje baktericidno djelovanje leukocita. Jedan od faktora primljivosti na sekundarne infekcije je i nedostatan odgovor imuniteta u vidu slabe produkcije antitijela (DeGROOT i sur., 1989.).

Pacijenti su skloni zadobivanju masnica, a rane im sporije cijele. To predstavlja veliki problem ukoliko se pacijent podvrgava kirurškom zahvatu. Preporuča se preoperativna terapija za supresiju rada adrenalne žlijezde u trajanju od nekoliko tjedana. Također, i smanjena produkcija kolagena predstavlja opasnost od postoperativne dehiscencije rana.

Povećana produkcija androgena za žene ima posljedicu umjerenog povećanja obraslosti dlakama. Izostanak menstrualnog ciklusa simptom je u 86% žena. Dolazi do supresije gonadotropina uslijed viška androgena, kao i do njihovog „anti-estrogenskog" učinka na endometrij.

Prisutna je i **policitemija** u ljudi kao rezultat povišenih androgena u krvi, a kao posljedica povećava se volumen **eritrocita** i masa **hemoglobina**. Smanjuje se i broj perifernih **limfocita i eozinofila**, a povećava **granulocitna loza**. Dolazi do povećane destrukcije limfocita, a porast broja granulocita pripisuje se manjoj migraciji iz krvi te pojačanom radu koštane srži. (DeGROOT i sur., 1989.).

U pasa je moguće povećanje **hematokrita**. Aktivnost **alkalne fosfataze** povećana je u 85-90% oboljelih pasa, ali i aktivnost **alanin aminotransferaze**. Kod najteže oboljelih pasa pronalazi se hiperkolesterolemija, dok su **hiperglikemija** i **hipofosfatemija** u većine pasa samo ponekad prisutne. Pojava šećerne bolesti u pasa oboljelih od Cushingova sindroma moguća je u kroničnom tijeku bolesti. **Hipo-** ili **izostenurija** javljaju se kod više od 80% pasa, a posljedica su inhibicije aktivnosti **antidiuretskog hormona** na sabirne kanaliće u bubregu te narušene sekrecije samog hormona. U tom slučaju životinja će bolovati i od stečenog dijabetesa insipidusa. Oko polovice pasa patit će od urinarnih infekcija, no klinička manifestacija upale neće biti prisutna. Oko 60-70% pasa s urinarnim infekcijama izlučivat će bakterije i gnoj urinom. Stoga, kod svakog oboljelog psa preporuča se obavezna pretraga urina. (PANCIERA i sur., 2006.). Glukokortikoidi djeluju na funkciju bubrega i direktno utječu na glomerularnu i tubularnu

funkciju. Kratko vrijeme davanja adenokortikotropnog hormona ili glukokortikoida može izazvati povećanu glomerularnu filtraciju u ljudi, miševa, ovaca i pasa. Glomerularna se disfunkcija u ljudi i pasa očituje **proteinurijom** i **albuminurijom** (JURKIĆ i sur., 2018.).

3.3 LIJEČENJE

Liječenje se u pasa provodi medikamentozno ili kirurški. Hiperadrenokorticizam ovisan o hipofizi liječi se isključivo medikamentozno, a onaj ovisan o nadbubrežnoj žlijezdi može se liječiti na oba načina. Lijek izbora je trilostan; sintetski steroid koji djeluje kao kompetitivni inhibitor enzimnog sustava 3-beta-hidroksisteroidne dehidrogenaze te tako blokira nadbubrežnu žlijezdu u sintezi svih triju skupina hormona (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.)

Liječenje Cushingova sindroma u ljudi provodi se, također, kirurški, ukoliko se radi o tumoru kore nadbubrežne žlijezde, odnosno tumoru hipofize (tada se radi o Cushingovoj bolesti). U slučaju medikamentoznog liječenja primjenjuje se metirapon koji inhibira sintezu nadbubrežnih hormona, kao i ketokonazol koji inhibira rane faze steroidogeneze. Rjeđe se koriste i mitotan te etomidat. (JAMESON, 2017.).

4. DIABETES MELLITUS

4.1. ETIOLOGIJA

Diabetes mellitus, odnosno, šećerna bolest, rezultat je kroničnog poremećaja rada endokrinog dijela gušterače uslijed kojeg vlada neuravnoteženost metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, a rezultat je **trajna hiperglikemija**. Do hiperglikemije dolazi zbog relativnog ili apsolutnog pomanjkanja inzulina, u kombinaciji s relativnim ili apsolutnim viškom glukagona (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Ovisno o etiologiji, čimbenici koji doprinose hiperglikemiji jesu smanjeno stvaranje inzulina, smanjeno iskorištavanje glukoze u stanicama te povećano stvaranje glukoze (JAMESON, 2017.). Šećerna bolest etiološki nije jedinstvena, već je skup različitih patofizioloških procesa koji rezultiraju trajnim povišenjem razine glukoze u krvi.

Šećerna bolest dijeli se na tri osnovna oblika: **tip I** – primarni dijabetes/dijabetes ovisan o inzulinu (uslijed potpunog deficita inzulina), **tip II** – sekundarni dijabetes/dijabetes neovisan o inzulinu (uslijed neosjetljivosti tkiva na inzulin) i **tip III** – subklinički dijabetes/poremećena tolerancija na glukozu (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Istraživanja na ljudima, glodavcima, mačkama, psima i kravama pokazuju da bi uzrok dijabetesa mogla biti virusna infekcija, a hipotezu podupiru patološke promjene nastale na eksperimentalno inficiranim životinjama. Uočena je nekroza beta-stanica koje su bile okružene mononuklearima, pretežno limfocitima, a to je tipična reakcija na infekciju tkiva. Smatra se da više različitih virusa može imati različite učinke na beta-stanice. Nakon što se beta-stanice zbog virusne infekcije unište i svojim raspadom izlože antigen organizmu, stanična imunost može biti aktivirana te inducirati autoimuni proces. Stvaraju se antitijela protiv pankreasnih otočića (DeGROOT i sur., 1989.).

Diabetes mellitus česta je bolest starijih pasa i mačaka, a u obje vrste iznimno se rijetko javlja u mlađoj dobi. Patogeneza bolesti u odraslih i starih životinja bitno se razlikuje između pasa i mačaka. U pasa je dokazano da u dijabetes vode **autoimuna destrukcija** beta-stanica, kao i visoke razine antagonističkih hormona; GH i kortizola. U mačaka se uglavnom javlja tip II uslijed **amiloidoze pankreasnih otočića** (RIJNBERK i sur., 2003.).

Pojavnost **dijabetesa tipa I** u pasa u zadnjih se 30-ak godina utrostručila. Oko polovice oboljelih ima dijagnosticiran tip I, a ostatak boluje od ostalih oblika dijabetesa; induciranog diestrusom, uslijed kronične rezistencije na inzulin ili oštećenja pankreasa. Dijabetes tipa I u pasa povezuje se s tipom I u ljudi. U srednjovječnih ljudi progresija ove bolesti je spora, a to se pripisuje postepenom uništavanju beta-stanica tijekom mjeseci ili godina. Ovaj oblik dijabetesa naziva se 'LADA' (eng. *latent autoimmune diabetes of adults*) te nije povezan sa pretilošću. Iz razloga što psi najčešće nisu pretili, ovaj se tip dijabetesa u pasa povezuje s LADA oblikom u ljudi. Etiologija dijabetesa tipa I u pasa nije razjašnjena, ali u oko polovine pasa dokazana su cirkulirajuća auto-protutijela te upalna reakcija beta-stanica pankreasa. U pasa je dokazana genetska predispozicija za razvoj šećerne bolesti, kao i povezanost imunosnog sustava probavnog trakta s razvojem ove bolesti. I u ljudi je dokazano da istovremeno imaju narušenu regulaciju imunološkog sustava probavnog trakta. Probavni sustav i pankreas vjerojatno su povezani imunološki, kao i anatomski, te na njih mogu istovremeno utjecati isti čimbenici kao što su infekcije, prehrana te sama intestinalna mikroflora. Okolišni čimbenici koji su često uočeni kod

ovog tipa dijabetesa su enterovirusne infekcije te izloženost proteinima kravljeg mlijeka, a oba su okidači za reakciju imunosnog sustava probavnog trakta (DeGROOT i sur., 1989.).

Difuzna oštećenja pankreasa u pasa, koja su rezultat kroničnog pankreatitisa, odgovorna su za razvoj ove bolesti u oko 28% ovih životinja. Ovu teoriju podupiru činjenice da se u ovakvih pacijenata u humanoj medicini ne pronalaze tipična auto-protutijela niti limfocitna infiltracija beta-stanica. Izostanak humoralnog imunosnog odgovora vjerojatno rezultira sporijim tijekom bolesti nego u onog uzrokovanog protutijelima. Preliminirani rezultati istraživanja u pasa pokazuju da neki psi s kroničnim pankreatitisom imaju smanjenu funkcionalnost beta-stanica te da su u preddijabetičkom stadiju. Moguće je da pankreatitis igra bitnu ulogu u stvaranju auto-protutijela u genetski predisponiranih pasa na dijabetes ili da šećerna bolest može biti rizični čimbenik u nastanku pankreatitisa (DeGROOT i sur., 1989.). Hipertrigliceridemija se smatra inicijatorom pankreatitisa i često je viđena u dijabetičnih pasa. Pretilost općenito pogađa jednu četvrtinu do jednu trećinu svih pasa, a ona je povezana s povećanjem rizika od razvijanja pankreatitisa. U tom slučaju, pošto pretilost može uzrokovati pankreatitis, a pankreatitis može voditi u dijabetes, jasno je da se pretilost može uzeti u obzir kao etiološki čimbenik ove bolesti. Za dijabetes tipa II nije dokazano da nastaje uslijed pretilosti pasa, za razliku od mačaka i ljudi (DeGROOT i sur., 1989.).

Predisponirajući čimbenici koji uvelike doprinose razvitku dijabetesa tipa II kod kućnih mačaka su tjelesna neaktivnost te pretilost. Njihov bubrežni prag glukoze iznosi oko 16 mmol/L te, kad se on prijeđe, nastupaju klinički znakovi bolesti. Bolesti koje uzrokuju destrukciju beta-stanica su adenokarcinom pankreasa i pankreatitis. Bolesti koje rezultiraju rezistencijom na inzulin su akromegalija, hiperadrenokorticizam i hipertiroidizam. Obolijevaju mačke starije od 8 godina, češće se radi o mužjacima, kastratima, a bitni su i navedeni rizični faktori uz neke lijekove te pretilost. Kao i u ljudi, terapija kortikosteroidima te progestinima (megestrol acetat) predstavljaju rizik od oboljenja. Iako utjecaj prehrane mačaka na razvoj bolesti nije definiran kao značajan, dokazalo se da hranjenje oboljelih mačaka hranom bogatom proteinima s malo ugljikohidrata pomaže stabilizaciju razine glukoze u krvi. Nažalost, ako su te mačke i bubrežni bolesnici, one će morati uzimati hranu siromašnu proteinima, a bogatu ugljikohidratima, što predstavlja otežavajuću okolnost u nadzoru šećerne bolesti (RAND i sur., 2004.).

4.2. PATOFIZIOLOGIJA - DIABETES MELLITUS TIP I

U 10-godišnjeg dječaka s terminalnim dijabetesom tipa I dokazan je koksaki B virus u beta-stanicama te jaka limfocitna infiltracija s kompletnim gubitkom arhitekture određenog broja stanica, dok se kod ostatka ne uočavaju teške promjene. Neke beta-stanice pokazale su hipertrofiju s hiperaktivnim djelovanjem. Upalna reakcija inducirana virusom ili pak autoimuna reakcija lokalizira se na glavi i repu pankreasa. Ponajviše se radi o specifičnim T-limfocitima kao odgovor na antigene iz beta-stanica (DeGROOT i sur., 1989.).

Kod autoimunog uništavanja beta-stanica dolazi do pokretanja specifične upalne reakcije predvođene limfocitima, makrofagima i fibroblastima. O jačini imunosnog odgovora ovisi i stupanj oštećenja tkiva. Postoji i povećana prijemljivost beta-stanica na virusnu infekciju, što je posljedica njihove hiperplazije i hiperfunkcije. Citotoksične supstance kao i infekcija s nekoliko virusa s tropizmom za beta-stanice može imati kumulativni učinak te odrediti tijek bolesti. Ne samo da se mogu oštećivati stanice, već i sami inzulin protiv kojeg su stvorena protutijela. Promjene u imunosnom sustavu tijekom rasta i razvoja organizma, starenje ili trudnoća mogući su okidači citotoksičnosti limfocita za beta-stanice. U 89% slučajeva autopsije s pronalaskom limfocitne infiltracije, pacijenti su bili djeca mlađa od 10 godina što ukazuje na dobnu predispoziciju (mladi, rastući organizam).

U ljudi, ako se bolest pojavila prije 10. godine života i traje više od 6 godina, ne pronalazi se funkcionalnih beta-stanica. Ako se bolest pojavila kasnije tijekom života i trajala je od 11 do 20 godina, ipak se pronalazi određen broj funckionalnih beta-stanica (DeGROOT i sur., 1989.).

Postoje indikacije da je moguća regeneracija beta-stanica nakon akutne epizode, kao što je i uočena njihova aktivnost nakon oporavka. No, nakon iscrpljivanja tih stanica, može doći do konačne inzulinopenije te manifestacije dijabetesa tipa I (DeGROOT i sur., 1989.).

Tijekom akutne faze dijabetesa u pacijenta uočavamo limfocitnu infiltraciju endokrinog dijela pankreasa što sugerira staničnu imunosnu reakciju na toksine, viruse ili nepoznate nokse. Taj proces potiče visoko specifično oštećenje beta-stanica. Liza stanica u početku je uravnotežena pojačanom regeneracijom istih, bilo iz duktalnih stanica, bilo iz zaliha u bazenu. Taj regeneracijski kapacitet nakon iscrpljivanja više nije sposoban neutralizirati oštećenja te dolazi do kliničke manifestacije dijabetesa tipa I.

Istraživanja pokazuju da je pankreas oboljelih manjeg volumena nego u zdravih ljudi. Kod kroničnih pacijenata gušterača je atrofična, s vrlo malom količinom rezidualnog inzulina. Atrofija primarno zahvaća rep žlijezde. Deficit inzulina rezultat je gubitka beta-stanica što smanjuje ukupnu masu endokrinog pankreasa u dijabetesa tipa I. Od biokemijskih nalaza uočava se i snižena aktivnost pankreasnog tripsina i izoamilaze, a unatoč liječenju, njihova se razina u krvi ne povisuje. Kod takve gušterače više ne dominiraju beta-stanice, već alfa, gama i delta-stanice. Kod tek otkrivenog dijabetesa uočava se i hiperaktivnost beta-stanica kao znak kompenzacije oštećenja otočića. Također, kod djece s otkrivenim dijabetesom prisutne su i upalne stanice u blizini pankreasnih otočića. Istraživanja u miševa pokazuju da je za trajnu hiperglikemiju potrebno oštećenje barem 80 do 90% beta-stanica. Kao zaključak može se navesti da postoji nekoliko teorija uzroka propadanja beta-stanica, a to su citotoksičnost, specifična protutijela na beta-stanice, citotoksičnost uvjetovana limfokinima ili kombinacija svega navedenoga (DeGROOT i sur., 1989.).

4.3. PATOFIZIOLOGIJA - DIABETES MELLITUS TIP II

Patogeneza ovog tipa dijabetesa nije potpuno razjašnjena. Ne postoji jedinstvena etiologija, tako da ni patogeneza nije jedinstvena, već je skup nekoliko patologija koje vode u ovakvu kliničku sliku s hiperglikemijom. Stoga, niti dijagnoza „dijabetes tip II“ nije dijagnoza sama za sebe, nego sindrom kojemu je hiperglikemija glavni simptom.

Postoje tri metaboličke anomalije koje doprinose nastanku i održanju dijabetesa tipa II, a to su narušena sekrecija inzulina, periferna otpornost na inzulin i povećana hepatička produkcija glukoze. Pretpostavlja se da sva tri disbalansa moraju djelovati istovremeno da bi do oboljenja došlo. Jačina i važnost pojedinog disbalansa određena je genetskim, okolišnim i patološkim faktorima u svakog pacijenta individualno (DeGROOT i sur., 1989.).

Kvantitativne promjene ponekad se pronalaze kod ovog tipa dijabetesa, dok su ponekad i izostale. Poneki pacijenti s ovim tipom mogu imati cirkulirajuća protutijela za pankreasne otočiće što će kasnije rezultirati lezijama i razvitkom dijabetesa tipa I. Pretili ljudi bez dijabetesa imaju povećanu masu gušterače, a masa beta-stanica u njih je udvostručena. Takvo povećanje mase beta-stanica rezultira visokim dozama cirkulirajućeg inzulina u pretilih ljudi. Kod ljudi s

optimalnom tjelesnom masom, a s dijagnozom dijabetesa tipa II, masa gušterače je smanjena, a masna infiltracija povećana. Neke druge studije pokazuju da takvi pacijenti ipak imaju normalnu masu gušterače. Pronalazi se i fibroza organa, uz manjak potencijala za hipertrofiju pankreasnih otočića, no ipak uz regeneraciju beta-stanica, koju vidimo kod dijabetesa tipa I. U ovih pacijenata, pankreasni otočići pogođeni amiloidozom bili su smanjeni, kao i oni koji nisu bili amiloidni. U 50% pacijenata nalazi se amiloidoza pankreasnih otočića. Kod dijabetesa tipa II u krvi se nalazi visoka koncentracija proinzulina, no niska koncentracija inzulina, čak i nakon unosa glukoze. Uzrok citoskeletnih lezija i taloženja amiloida zasad nije poznat, no sumnja se na utjecaj toksina i sporih virusa. Neka istraživanja pokazuju da se pankreas može regenerirati nakon ekstirpacije od 90% tkiva organa. Masa beta-stanica regenerira se na 42% od fizioloških vrijednosti, a otočići su povećani ili normalne veličine. Izlučivanje inzulina normalno je nakon perioda gdje nije bilo unosa glukoze, no nakon unosa je smanjeno. Glukoza ima mitogenetski učinak na beta-stanice. U pacijenata s ovim tipom dijabetesa, zbog smanjene ukupne mase beta-stanica, i njihov odgovor (mitoza) bit će umanjen, tj. one neće biti osjetljive na glukozu (DeGROOT i sur., 1989.).

4.4. METABOLIZAM I FUNKCIJA STANICA PANKREASNIH OTOČIĆA KOD DIJABETESA

Poremećena sekrecija inzulina obilježje je većine slučajeva dijabetesa. Pošto je temeljni zadatak shvatiti mehanizam zakazivanja funkcije beta-stanica, provode se mnoga istraživanja na ljudima i životinjama. Postoje tri modela koja se proučavaju; reverzibilna hipofunkcija beta-stanica pri gladovanju, bolest beta-stanica kod genetski određenih dijabetičnih kineskih hrčaka te uključenost alfa-stanica u dijabetičnih životinja kod kojih je bolest izazvana streptozotocinom ili aloksanom. Beta-stanice već za 16 h prestanu biti osjetljive na glukozu. Ovaj proces je reverzibilan nakon uzimanja sljedećeg obroka. Ova forma brzog „gladnog“ dijabetesa relativno je specifična za heksozu, glukozu i manozu, no nije prisutna kod gliceraldehida i alfa-kaproičnu kiselinu kao stimulansa. Produženo gladovanje smanjilo je osjetljivost beta-stanica na reakciju drugih stimulansa (DeGROOT i sur., 1989.).

Osjetljivost stanica na glukozu kod životinja kojima je genetski uzrokovan dijabetes također je smanjena. Moguće je da je dijabetes rezultat poremećaja opskrbe beta-stanica energijom.

Mnoge kronične komplikacije ove bolesti rezultat su toksičnosti visokih doza glukoze u određenim tkivima. Postoje dokazi da su i same beta-stanice pod negativnim utjecajem kronične hiperglikemije. Kapacitet prilagodbe beta-stanica na razinu glukoze u krvi od esencijalne je važnosti za održavanje euglikemije. Beta-stanice na glukozu reagiraju trenutno te proporcionalno otpuštaju potrebnu količinu inzulina u krv. Također, beta-stanice prilagođavaju se povećanim zahtjevima za inzulinom te za njihovom replikacijom.

Kod dijabetesa tipa II navedena prilagodba beta-stanica je narušena ili potpuno izostala. Moguće je da je uzrok svemu tome genetske prirode (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5. OSTALI OBLICI DIJABETESA

Ostali oblici dijabetesa rezultat su druge primarne bolesti ili su dio nekog sindroma. Ova kategorija dijabetesa može biti podijeljena na slučajeve poznate i sumnjive etiologije. Dijabetes može biti sekundaran na bolest pankreasa ili na pankreaktomiju ili pak sekundaran na akromegaliju, Cushingov sindrom, feokromocitom, glukagonom, somatostatinom, primarni aldosteronizam itd. Također, uzrok može biti i terapija hormonima koji uzrokuju hiperglikemiju, kao i terapija određenim lijekovima (antihipertenzivni lijekovi, tijazidni diuretici, estrogen, psihoaktivni lijekovi, simpatomimetici itd.). Dijabetes se javlja i uz velik broj genetskih poremećaja, kao i uslijed abnormalnosti receptora za inzulin u ciljnim stanicama, bilo da se radi o njihovom smanjenom broju, smanjenom afinitetu za inzulin ili postojanju protutijela za inzulinske receptore, sa ili bez imunosnih poremećaja (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5.1. NARUŠENA TOLERANCIJA NA GLUKOZU

U ovu skupinu pacijenata spadaju osobe čija je razina glukoze u krvi (GUK) blizu granične vrijednosti za dijagnozu šećerne bolesti. Ovaj stadij naziva se subklinički i ne smije se zanemariti ili smatrati bezopasnim. Vrlo često potrebne su godine ili desetljeća da pacijent počne pokazivati znakove dijabetesa tipa II. Nije rijetkost da ovakve povišene razine GUK dalje ne progrediraju, a ponekad se i vrate na fiziološke vrijednosti. Iako ovi pacijenti ne razvijaju

komplikacije uzrokovane dijabetesom, mnoge su studije pokazale visoku stopu oboljenja arterija, abnormalnosti EKG-a, aterosklerozu, hipertenziju, hiperlipidemiju i pretilost. Pretili pacijenti iz ove skupine imaju uravnoteženiju razinu GUK nakon gubitka tjelesne mase (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5.2. GESTACIJSKI DIJABETES

Gestacijski dijabetes u kuja posebni je oblik dijabetesa koji se javlja i u žena. U gravidnih kuja smanjena osjetljivost na inzulin javlja se 30. do 35. dana graviditeta i postaje sve izraženija kako se graviditet bliži kraju. U negravidne kuje koja je u fazi diestrusa javljaju se isti simptomi, a razlog je povišenje razine istih hormona u tom periodu, kao i u graviditetu. Ipak, smanjenje osjetljivosti na inzulin uočljivije je tijekom graviditeta nego u diestrusu, a promjene u metabolizmu hormona rasta tijekom graviditeta smatraju se specifičnima za gravidne kuje. Povišene razine progesterona uzrokuju intoleranciju na glukozu i manifestaciju šećerne bolesti u gravidnih kuja. Progesteron stimulira mliječnu žlijezdu na produkciju hormona rasta, a on je potencijalni inicijator rezistencije na inzulin. Ako se bolest zadrži i nakon graviditeta, smatra se da kuja boluje od dijabetesa tipa I ili ostalih tipova. Graviditet svakako povećava šansu od oboljenja kuja od šećerne bolesti (RAND i sur., 2004.).

Ovaj tip dijabetesa javlja se u trudnica kod kojih se tijekom trudnoće pojavi intolerancija na glukozu. Javlja se u otprilike 2% trudnica i povezan je s povišenom stopom perinatalnog mortaliteta te s povećanom učestalosti smanjene vitalnosti fetusa (DeGROOT i sur., 1989.). Pod većim su rizikom trudnice koje su pretile, koje u obiteljskoj anamnezi imaju dijabetes, koje su bile doživjele spontani pobačaj ili su već imale gestacijski dijabetes u prethodnoj trudnoći. Komplikacije koje se uslijed ovog tipa dijabetesa javljaju su hipertenzija, fetopelvična disproporcija, makrosomija, polihidramnioza te indikacija za carski rez. U novorođenčadi s dijabetičnom majkom češće se javljaju kongenitalne anomalije, policitemija, hipokalcemija i hiperbilirubinemija (SAXENA i sur., 2011.). Terapija ovog umjereno teškog dijabetesa može prevenirati navedene komplikacije. Inače se euglikemija postigne nakon trudnoće, no u 60% takvih žena razvit će se dijabetes unutar 15 godina od poroda. Nakon završetka trudnoće, ove

pacijentice reklasificiraju se pod pacijente koji imaju narušenu toleranciju na glukozu, dijabetes ili prethodne abnormalnosti u toleranciji na glukozu (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5.3. PRETHODNO RAZVIJENE ABNORMALNOSTI TOLERANCIJE NA GLUKOZU

Pacijenti koji su klasificirani u ovu skupinu nekada su u životu imali dijabetičku hiperglikemiju ili narušenu toleranciju na glukozu, a sada im je razina glukoze fiziološka. Tu spadaju trudnice koje su imale gestacijski dijabetes, a kojima se nakon trudnoće razina glukoze spustila na fiziološku, kao i pretili pacijenti koji su nakon mršavljenja postigli euglikemiju. Pacijenti ove skupine, osobito ako u obiteljskoj anamnezi postoji pojava dijabetesa, mogu fluktuirati između stanja dijabetesa, narušene tolerancije na glukozu i fizioloških razina glukoze, s manjim ili nikakvim promjenama tjelesne mase (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5.4. POTENCIJALNE ABNORMALNOSTI TOLERANCIJE NA GLUKOZU

Ovi pacijenti još uvijek održavaju euglikemiju, no pod visokim su rizikom od razvijanja dijabetesa tipa I. Faktori koji ukazuju na povećan rizik su srodstvo ili blizanački par s osobom koja boluje od dijabetesa, potvrda histokompatibilnosti haplotipova identičnih onima dijabetičara u srodstvu ili identifikacija cirkulirajućih protutijela na pankreasne otočiće. Povećan rizik od razvijanja dijabetesa tipa II opravdan je ako se radi o srodstvu u prvom koljenu s pacijentom koji već boluje od ovog tipa, ako je pacijent pretio ili ako je pripadnik etničke skupine američkih Indijanaca koji prirodno imaju visoku prevalenciju dijabetesa. Osobit rizik javlja se kod jednojajčanih blizanaca (više od 90%) ili kod djeteta kojemu su oba roditelja dijabetičari ovoga tipa (DeGROOT i sur., 1989.).

4.5.5. STEROIDNO-INDUCIRANI DIJABETES

Povišena razina glukokortikoida u ljudi (Cushingov sindrom) utječe na funkciju beta-stanica gušterače, kao i na osjetljivost tkiva na inzulin te vodi u tzv. steroidno-inducirani dijabetes. Navedene promjene ovise o tome je li hiperadrenokorticizam akutnog ili kroničnog tijeka.

Akutno povišenje razine hormona inhibiralo je nekoliko parametara fiziološke funkcije beta-stanica, dok je kronično povišenje za rezultat imalo djelomični oporavak beta-stanica, ali i narušenu toleranciju na glukozu. To pokazuje da postoje dodatni faktori koji doprinose steroidno-induciranom dijabetesu te da oštećenje beta-stanica nije jedini uzrok. Pokazalo se da normoglikemični pacijenti nakon primanja bolusa kortizola pokazuju naglu inhibiciju sekrecije inzulina. Rezistencija na inzulin razvila se 4-6 h nakon što je razina kortizola bila povišena duže od 16 h (HWANG i sur., 2014.).

Jedan od uzroka steroidno-induciranog dijabetesa bazira se na učinku glukokortikoida na gliceroneogenezu u jetri i masnom tkivu; u masnom tkivu ovaj proces regulira količinu masnih kiselina koje se otpuštaju u krv, dok je u jetri odgovoran za sintezu triacilglicerola iz masnih kiselina i glicerol-3-fosfata. Gliceroneogenezu regulira enzim fosfoenilpiruvat karboksikinaza (PEPCK). U prisustvu viška glukokortikoida, aktivnost PEPCK-a u masnom je tkivu inhibirana, a u jetri je stimulirana. Rezultat će biti povišenje razine masnih kiselina u krvi. Povećana količina masnih kiselina u krvi interferira s utilizacijom glukoze u stanice te rezultira rezistencijom na inzulin, pogotovo u skeletnoj muskulaturi.

Glukokortikoidi direktno interferiraju sa signalnom kaskadom inzulina prilikom transporta glukoze u stanice, a to za posljedicu ima zaostajanje glukoze u krvi (HWANG i sur., 2014.).

4.6. SEKRECIJA INZULINA

Produkcija inzulina u većine je pacijenata narušena, no to je tek djelomični uzrok hiperglikemije. Bazalna razina inzulina obično je normalna ili povišena što pokazuje da povišenje glukoze nije rezultat isključivo manjka inzulina u krvnoj plazmi. No, iako razina inzulina u početku kompenzira povišenu razinu glukoze, ne znači da beta-stanice funkcioniraju potpuno normalno. Hiperglikemija je glavni stimulans beta-stanicama na sekreciju inzulina. Razina inzulina koji se luči pod stimulacijom može biti niska, normalna ili visoka, ovisno o tipu stimulusa te težini dijabetesa (DeGROOT i sur., 1989.).

4.7. PERIFERNA REZISTENCIJA NA INZULIN

Rezistencija tkiva na inzulin metaboličko je stanje u kojem normalne količine inzulina proizvode subnormalni biološki odgovor. Budući da inzulin cirkulacijom putuje od beta-stanica do ciljnih tkiva, poteškoće u njegovom prijenosu na bilo kojem dijelu puta mogu rezultirati njegovim smanjenim učinkom na ciljna tkiva. Korisno je klasificirati rezistenciju prema etiološkim čimbenicima; abnormalna sekrecija beta-stranica, cirkulirajući antagonisti inzulina i defekt ciljnih tkiva.

Jedna teorija koja predlaže moguću poveznicu između rezistencije na inzulin i smanjenu sekreciju inzulina jest ona o glukotoksičnosti. Hiperglikemija sama po sebi može voditi daljnjem narušavanju funckionalnosti beta-stanica ili ciljnih tkiva s egzacerbacijama u rezistenciji na inzulin ili defektima lučenja inzulina (građa molekule). Po tome bi hiperglikemija vodila daljnoj i još jačoj hiperglikemiji. Moguće je da kronična hiperglikemija desenzibilizira beta-stanice na lučenje inzulina. U prilog tome ide observacija koja je dokazala da terapija inzulinom i mršavljenje normaliziraju lučenje inzulina. Također, kronična hiperglikemija može negativno regulirati ili narušiti sposobnost beta-stanica za detekciju glukoze te posljedičnu proizvodnju inzulina. Stoga, kontrolirana egzogena terapija inzulinom i prilagođena prehrana mogu uvelike doprinijeti euglikemiji (DeGROOT i sur., 1989.).

4.8. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ

U životinja se šećerna bolest manifestira kao **poliurija**, **polidipsija**, **polifagija**, **slabost** i **mršavljenje** (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Isti simpotmi javljaju se i u ljudi (JAMESON, 2017.). I u ljudi i u životinja zbog potpunog izgladnjivanja organizma uslijed nemogućnosti iskorištavanja glukoze nastaje **ketonemija** i **ketonurija**. Ketonska tijela predstavljaju zamjenski izvor energije kada glukoze nedostaje. Uz **trajnu hiperglikemiju i glukozuriju**, pacijent je u stanju **ketoacidoze** koju prate depresija, slabost, povraćanje te zadah po acetonu. Životinje su vrlo često **hiperkalijemične** i **hiponatrijemične** te zahtijevaju nadoknadu tekućine (fiziološka otopina) (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Proteinurija je u životinja znak urinarne infekcije ili je posljedica dijabetičke nefropatije, odnosno, glomeruloskleroze. Zbog oštećenja glomerula javlja se i hipoalbuminemija. Urinarne infekcije kod dijabetičnih pasa prisutne su u 20-40% slučajeva, dok kod mačaka u oko 15%. Uslijed umjerene dehidracije krvni nalaz može ukazati na hemokoncentraciju te ponekad i leukocitozu u nekompliciranim slučajevima. Kod životinja koje boluju jedino od šećerne bolesti, u više od polovice slučajeva povišena je aktivnost ALP i ALT. Redovit nalaz su hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. U mačaka česta je i hiperbilirubinemija (PANCIERA i sur., 2006.).

Ljudi koji su u stanju ketoacidoze imaju hiperkalijemiju, hiponatrijemiju, ketonemiju i ketonuriju (DeGROOT i sur., 1989.).

4.9. PATOGENEZA KOMPLIKACIJA DIJABETESA MELITUSA

U životinja su najčešće komplikacije šećerne bolesti dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, akutni pankreatitis, hiperosmolarna koma, katarakta i usporeno cijeljenje rana. Dijabetička ketoacidoza po život je opasno stanje, a okarakterizirano je teškom metaboličkom acidozom, ketozom i disbalansom koncentracije elektrolita. Manifestira se letargijom, epileptoidnim napadajima, poliurijom, polidipsijom, povraćanjem, proljevom, dehidracijom, pa čak i komom. Najčešće je dijabetička ketoacidoza posljedica akutnog pankreatitisa ili infekcije mokraćnog sustava (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Hipoglikemija je, također, opasna po život, a nastupa kad se razina glukoze u krvi spusti ispod 3 mmol/L. Očituje se slabošću, ataksijom, epileptoidnim napadajima, vokalizacijom, nesvijesticom i komom.

Kod akutnog pankreatitisa javlja se hiperglikemija s glukozurijom, vrućica, povraćanje, leukocitoza te porast koncentracije enzima gušterače (amilaze i lipaze) u krvi. Često se ovdje pridružuje i hiperosmolarna koma kada je razina GUK iznad 35 mmol/L.

Hiperosmolarna koma javlja se kada potpuno izostane učinak inzulina, a razina GUK prijeđe 35 mmol/L. Ono što pridonosi progresiji hiperglikemije jest smanjenje glomerularne filtracije zbog akutnog zatajenja bubrega. U urinu nema nalaza ketona (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Komplikacije koje nastaju zbog kroničnog dijabetesa pogađaju više organskih sustava te je zbog njihova nastanka povećana smrtnost ovih pacijenata. U Sjedinjenim Američkim Državama dijabetes je vodeći uzrok sljepoće u odraslih ljudi, zatajenja bubrega i amputacije nogu. Obično se komplikacije ne pojave prije 20. godine od oboljenja, tj. od početka hiperglikemije. Međutim, mnogo pacijenata s dijabetesom tipa II već u trenutku dijagnoze ima razvijene komplikacije. Razlog tome je dugi period od razvijanja hiperglikemije do manifestiranja bolesti, odnosno, dugog asimptomatskog perioda. Srećom, većina se komplikacija može prevenirati ili im se može usporiti tijek nastanka pravovremenom dijagnozom te strogom kontrolom razine glukoze u krvi (JAMESON, 2017.).

Komplikacije povezane s dijabetesom mogu se podijeliti na mikro- i makrovaskularne te na nevaskularne. Pod mikrovaskularne spadaju retinopatija, neuropatija i nefropatija, dok pod makrovaskularne spadaju bolesti kardiovaskularnog sustava te krvožilnog sustava mozga. Mikrovaskularne komplikacije specifične su za dijabetičare, a makrovaskularne nisu. Makrovaskularne se komplikacije po manifestaciji ne razlikuju od onih u ne-dijabetičnih pacijenata, no učestalost pojave im je češće u dijabetičara.

Nevaskularne komplikacije podrazumijevaju gastroparezu, infekcije, promjene na koži te gubitak sluha. Još nije poznato uzrokuje li dijabetes tipa II poremećenu kognitivnu funkciju ili povećava rizik od demencije. (JAMESON, 2017.).

Zasad još nije poznato koje komplikacije nastaju od kojeg tipa dijabetesa niti tijekom kojeg vremena nastaju, a općenito su nepredvidive. Postoje dvije teorije nastanka kasnih komplikacija, a to su: (1) svi oblici dijabetesa okarakterizirani su hiperglikemijom te poremećajem lučenja inzulina, stoga ta dva stanja kasnije primarno utječu na razvoj komplikacija; (2) genetski uvjetovan dijabetes s naslijeđenom abnormalnošću kapilara u mnogim tkivima; ovakva dijabetička mikroangiopatija nije povezana s hiperglikemijom i/ili alteracijama u sekreciji inzulina, ali je baza u patogenezi nastanka dijabetičke retinopatije i nefropatije. No, ipak, nijedna teorija nije potpuni temelj za objašnjenje nastanka kasnih komplikacija dijabetesa. Postojanje promjena u ultrastrukturama kapilara kod kroničnih pacijenata još uvijek nije povezano sa znatnošću u nastajanju kasnih komplikacija. Istraživanja su pokazala da preko 91% pacijenata ima zadebljanje endotela (bazalnih membrana) u skeletnom mišiću. Također, više od 74% pacijenata za koje se smatralo da su pod visokim rizikom od oboljenja (oba roditelja s dijabetesom) imalo je proširene kapilare u skeletnom

mišićju. Stoga je zaključeno da se promjene u debljini stijenke i širini kapilara javljaju kao individualne abnormalnosti unutar dijabetičkog sindroma. Druga istraživanja pokazala su da se s kronicitetom povećava zadebljanje bazalne membrane kapilara; zadebljanje je manje kod mladih pacijenata, a veće u starijih. No, još uvijek nije sasvim jasno jesu li retinopatija i nefropatija posljedice dijabetičkog zadebljanja kapilara ili su to neovisni, genetski uvjetovani procesi. Kao što je navedeno, komplikacije kroničnog dijabetesa pojavljuju se nenadano te nisu predvidive, a sama multifaktorijalnost etiologije predstavlja izazov u razumijevanju odakle je proces započeo (DeGROOT i sur., 1989.).

4.9.1. DIJABETIČKA NEUROPATIJA

Većina endokrinologa slaže se u tome da kod dijagnoze dijabetičke polineuropatije treba raditi na regulaciji razine glukoze u krvi primjenom egzogenog inzulina, a po potrebi i na reduciranju tjelesne mase. Postoje čvrsti dokazi da se ova komplikacija svodi na minimum prilikom primjene terapije. Nažalost, to nije slučaj u svih pacijenata, stoga je i prognoza nepredvidiva. Nije ustanovljena povezanost deficita tiamina i vitamina B12 s ovom neuropatijom. Usprkos tome, kod takvih se pacijenata radi na identifikaciji nekih drugih uzroka koji bi mogli uzrokovati polineuropatiju, kao što su nutritivni deficiti, lijekovi, fizikalni faktori ili nepovezane bolesti koje mogu doprinijeti intenzitetu ovog stanja. Ukoliko se dokažu, radi se na njihovom uklanjanju te posrednom i neposrednom ublažavanju simptoma živčanog sustava. Nažalost, ne postoji pokusna životinja kod koje se može proučavati dijabetička polineuropatija. Ipak, kod kineskih hrčaka s višegodišnjom hiperglikemijom i ketonurijom uočene su lezije perifernih živaca koje podsjećaju na one u ljudi. U štakora koji su bili trajno hiperglikemični nakon pankreatektomije, terapije aloksanom ili streptozotocinom dokazano je rapidno smanjenje brzine perifernih motoričkih i senzoričkih reakcija. Niti ovo stanje nije uvijek uspješno liječeno inzulinom ili mršavljenjem. Unatoč dobro opisanim kliničkim stanjima neuropatija, još uvijek se ne zna točna etiologija oštećenja perifernih živaca. Ovojnice perifernih živaca građene su od triglicerida, sfingomijelina, kolesterola i još mnogo različitih proteina. Budući da se kod dijabetičara uočava smanjen udio masti u ovojnicama živaca, smanjena je i brzina prijenosa živčanih impulsa. Promjene u sastavu mijelina rezultiraju i poremećenim fizikalno-kemijskim procesima prijenosa živčanih impulsa (DeGROOT i sur., 1989.).

4.9.2. DIJABETIČKA RETINOPATIJA

Smatra se da je dijabetička retinopatija posljedica dijabetičke mikroangiopatije, no povezanost nije potpuno razjašnjena. U pokusnih životinja dokazalo se da mikroaneurizme u cirkulaciji oka nastaju nakon kronične terapije streptozotocinom, ali i u pasa s eksperimentalno induciranim dijabetesom. Kod ljudi, nakon 40. godine života, ukoliko se pojavi zamućenje leće, treba posumnjati na dijabetes. Uzorak katarakte koji je najspecifičniji za dijabetes jest onaj nalik na snježnu pahuljicu. Najčešće se javlja kod novorođenčadi ili tinejdžera, a zamućenje se smanjuje tretiranjem hiperglikemije (DeGROOT i sur., 1989.).

Barber i sur. 1998. godine dokazali su da se u štakora, kod kojih je streptozotocinom eksperimentalno izazvan dijabetes, stanjuje unutarnji pleksiform i unutarnji sloj jezgre retine. Broj očuvanih ganglijskih stanica bio je umanjen za 10%. Također, deseterostruko je povećana stanična retinalna apoptoza u štakora koji od dijabetesa boluju od 1 do 12 mjeseci. Nadomjestak inzulina u tih štakora smanjio je intenzitet apoptoze. U ljudi je s dijabetesom, isto tako, dokazana pojačana apoptoza retine. Ovi rezultati pokazuju da do apoptoze živčanih stanica retine dolazi tijekom rane faze dijabetesa te da je neurodegeneracija važna komponenta dijabetičke retinopatije (BARBER i sur., 1998.).

4.9.3. DIJABETIČKA NEFROPATIJA

Kod patologije ove komplikacije naglasak je na pojavi zadebljanja bazalne membrane endotela glomerularnih kapilara, a za istu se smatra da je usko povezana s dijabetesom mellitusom. Bitno je naglasiti da postoje značajne razlike u patologiji dijabetičke retinopatije i nefropatije, iako im je zadebljanje endotela glavna sličnost. No, točna primarna etiologija ova dva poremećaja nije poznata. U početku bolesti, bubrezi pacijenata su povećani, a tijekom terapije veličina im se unormali. Također, pokazalo se da se u 10 od 12 pacijenata kojima je transplantiran bubreg nakon 2 do 5 godina taj isti bubreg počeo mijenjati u kontekstu hijalinizacije aferentnih i/ili eferentnih arteriola. U jednog pacijenta razvila se nodularna glomeruloskleroza. No, prava

povezanost se ne može dokučiti s obzirom da su donori organa bili članovi najuže obitelji koji su također mogli imati predisponirajuće faktore za razvoj dijabetesa (DeGROOT i sur., 1989.).

4.10. LIJEČENJE

Liječenje šećerne bolesti u životinja gotovo je identično kao u ljudi, a sastoji se od prilagođene dijetalne prehrane, aplikacije inzulina te kastracije ženki zbog rezistencije na inzulin tijekom diestrusa (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 1989.). Mačke primaju glargin ili detemir; inzulin dugog učinka, a oralni hipoglikemični lijekovi ne preporučaju se za dugotrajnu upotrebu. Za pse koristi se inzulin svinjskog podrijetla; srednje dugog trajanja (BEHREND i sur., 2018.). Doze inzulina apliciraju se dvaput dnevno; nakon prvog i drugog obroka. Prehrana za oboljele mora imati povećan udio vlakana, biti sporo probavljiva, a količine svakoga dana trebaju biti iste. Također, bitno je prevenirati komplikacije šećerne bolesti, ali i eliminirati znakove poliurije, odnosno, dehidracije u novodijagnosticiranih pacijenata. Stabilizacija započinje intravenskom nadoknadom tekućine u obliku fiziološke otopine (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 1989.)

Liječenje dijabetesa u ljudi bazira se na gubitku tjelesne mase ukoliko se radi o pretilim pacijentima, niskokaloričnoj prehrani i svakodnevnom nadomjestku inzulina. Ciljevi terapije su obnoviti fiziološki metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina, prevenirati komplikacije te izbjegavati odlazak u hipoglikemiju. Fizička aktivnost vrlo je bitna jer može povećati osjetljivost tkiva na inzulin, smanjiti kardiovaskularne poteškoće poput visokog krvnog tlaka ili razine triglicerida u krvi, ali i unaprijediti kvalitetu pacijentova života. Od medikamenata koriste se oralni hipoglikemični pripravci koji povećavaju osjetljivost beta-stanica na glukozu te reakciju tkiva na inzulin. Uz njih koriste se i biguanidi koji djeluju na način da smanjuju glukoneogenezu i gastrointestinalnu resorpciju glukoze (DeGROOT i sur., 1989.).

Ono što, također, uključuje nadzor dijabetesa u ljudi su edukacija pacijenta o samoj bolesti, optimalna i individualizirana glikemična kontrola, svakodnevno mjerenje razine GUK od strane pacijenta, prilagođavanje režima prehrane, pregled očiju i stopala jednom do dvaput godišnje, uvid u bubrežnu funkciju, kontrola krvnog tlaka te analiza masti i kreatinina u krvi jednom godišnje (JAMESON, 2017.).

Životinje se, osim životinjskim, mogu liječiti i humanim inzulinom (HERAK-PERKOVIĆ, 2012.), a ljudi se, osim humanim, mogu liječiti životinjskim pročišćenim inzulinom (svinjskim i goveđim)(RICHTER i sur., 2003.).

5. POREMEĆAJI RADA ŠTITNE ŽLIJEZDE

Štitna žlijezda proizvodi dva hormona; tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Njen rad uvjetovan je hipofiznim lučenjem tireoidno stimulirajućeg hormona ili tireotropina (TSH). Hipofiza je, pak, stimulirana od strane hipotalamusa i njegovog tireotropnog hormona (TRH). Tiroksin i trijodtironin djeluju negativnom povratnom spregom na hipofizu i hipotalamus, dok hipotalamus na hipofizu, a hipofiza na štitnu žlijezdu djeluje pozitivnom povratnom spregom (JAMESON, 2017.). Ovi hormoni povisuju bazalni metabolizam, potiču funkciju endokrinih žlijezda, izlučivanje inzulina i kortikosteroida, potiču glikolizu i glukoneogenezu, lipolizu, kontraktilnost srčanog mišića, utječu na ciklus rasta dlake te na reprodukcijsku sposobnost (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

5.1. HIPOTIREOIDIZAM

5.1.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Hipotireoidizam stanje je smanjenog izlučivanja hormona štitnjače.

U pasa je 50% oboljenja rezultat **limfocitnog tireoiditisa**, a ostalih 50% uzrok oboljenja je **idiopatska atrofija štitnjače**. Vrlo rijetko se kao uzrok hipotireoidoze spominju **neoplazme štitnjače**. Kod **autoimunog procesa**, zdravo tkivo zamijenit će fibrozno, a kod idiopatske atrofije masno tkivo je ono koje nadomješta zdravo tkivo (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Najčešći uzrok smanjene funkcije štitnjače u ljudi jest **deficit joda** u prehrani. U slučajevima hipotireoidizma uz optimalan unos joda, najčešći uzroci su autoimuno oboljenje (Hashimotov

sindrom u ljudi) te **jatrogeno** izazvana supresija lučenja hormona (kod liječenja hipertireoze) (JAMESON, 2017.).

U pasa je opisana **sekundarna kongenitalna hipotireoza** uslijed dishormonogeneze TSH, displazije ili aplazije hipofize (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

Pojavnost **kongenitalne hipotireoze** u ljudi jest u jednog od 4000 novorođenčeta. Može biti prolazna, ako je majka bila primala antitiroidne lijekove ili je djetetu prenijela TSH-R antitijela putem krvi, no najčešće se radi o permanentnoj hipotireozi djece. Najčešći uzrok jest disgenezija žlijezde (80-85% slučajeva), greške u sintezi hormona štitnjače (10-15%) i prisutnost TSH-R antitijela. Ove abnormalnosti dvostruko su češće u ženske djece. Takva djeca imaju žuticu, umbilikalnu herniju, probleme s hranjenjem, hipotoniju, povećan jezik te usporeno sazrijevanje kostiju. Mogu se pojaviti i neki od znakova bolesti odraslih ljudi. Još se neke kongenitalne malformacije javljaju istovremeno s hipotireozom, a četiri su puta češće poteškoće vezane za srce (JAMESON, 2017.).

Autoimuni hipotireoidizam može biti povezan s gušavošću ili, u kasnijim fazama, s atrofičnim tireoiditisom. Budući da autoimuni proces rezultira smanjenjem tiroidne funkcije, postoji i faza kompenzacije kad uslijed povišenja TSH štitnjača luči više svojih hormona. Iako neki pacijenti tada mogu imati blage simptome, ovo stanje naziva se subkliničkim hipotireoidizmom. Kasnije slijedi sve veći nesrazmjer u količini TSH, kojeg je sve više, s količinom T4, kojeg je sve manje. Nakon što TSH u ljudi prijeđe razinu od >10mlU/L slijedi klinička manifestacija ovog stanja (JAMESON, 2017.).

Autoimuni tireoiditis (Hashimotov tireoiditis u ljudi) okarakteriziran je nalazom limfocitne infiltracije germinalnog centra žlijezde, atrofijom tiroidnih folikula te umjerenom fibrozom tkiva. Kod atrofičnog tireoiditisa fibroza je jače, a limfocitna infiltracija manje izražena, dok su tiroidni folikuli gotovo potpuno nestali. Ovaj oblik predstavlja zadnju fazu autoimunog tireoiditisa, a ne stanje samo za sebe. Primljivost na autoimuni poremećaj ovisi o genetici i okolišnim čimbenicima, a veća pojavnost bilježi se u užoj obitelji. Postoje dokazi da je ekspresija određenih gena istovremena kod pacijenata oboljelih od ovog oblika hipotireoze, dijabetesa tip I, Addisonove bolesti, perniciozne anemije i vitiliga. Postoji i poveznica između autoimunog hipotireoidizma i Downovog sindroma u ljudi. Smatra se da u posljednjih 20 do 30 godina ulogu u povećanoj prevalenciji kod ljudi igra visok unos joda te smanjena izloženost raznim

mikroorganizmima u djetinjstvu. Limfociti koji se nalaze u upaljenom tkivu su i T i B-limfociti. Uništenje tkiva žlijezde primarno je posljedica CD8+ citotoksičnih T stanica koje uzrokuju ili nekrozu ili apoptozu. TNF, IL-1 i interferon gama mogu poduprijeti apoptozu tkiva. Ti citokini utječu na smanjenje funkcije tkiva te induciraju ekspresiju ostalih proupalnih molekula koje proizvodi sama štitnjača. Stoga, terapija visokim dozama interferona alfa može potaknuti autoimuni tiroiditis na vrlo sličan način. Antitijela na TPO i tireoglobulin bitni su markeri u praćenju autoimunog procesa na štitnjači. Do 20% pacijenata ima antitijela na TSH receptore koja zatim spriječavaju prianjanje TSH te automatski snižavaju produkciju hormona štitnjače (JAMESON, 2017.).

5.1.2. OSTALI UZROCI HIPOTIREOZE

Jatrogeni hipotireoidizam čest je uzrok ove bolesti, a može se predvidjeti i prije kliničke manifestacije. Nekoliko mjeseci nakon terapije zračenjem može se javiti prolazni hipotireoidizam u ljudi uslijed reverzibilnog oštećenja žlijezde. Za razliku od trajne hipotireoze gdje mjerimo razine TSH, ovdje je uputno mjeriti razinu T4 za praćenje procesa. Deficit joda u prehrani ljudi uzrok je endemične pojave ove bolesti. Paradoksalno, ali i kronični pretjerani unos joda u organizam također može dovesti do gušavosti i hipotireoze. Razlozi nisu potpuno jasni, no pojedinci s već postojećim autoimunim tireoiditisom su primljiviji od ostalih. Litij i amjodaron neki su od lijekova koji mogu dovesti do hipofunkcije. Izolirani slučaj manjka TSH vrlo je rijetka pojava (JAMESON, 2017.). U pasa, osim nedostatnog izlučivanja TSH iz hipofize, njegovo pomanjkanje može biti i rezultat egzogenog (terapija kortikosteroidima) ili endogenog (Cushingov sindrom) porasta koncentracije kortikosteroida u organizmu (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.).

5.1.3. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ

U pasa se hipotireoidizam najčešće javlja kod srednjih i velikih pasmina srednje dobi, a očituje se letargijom, debljanjem, umaranjem, bradikardijom, općom slabosti. Ovi metabolički poremećaji prisutni su u 85% pacijenata. Zatim slijede suha i tanka dlaka, pojava „štakorskog

repa“ (Slika 4.), alopecije, piodermija, otitis, odebljala koža, polineuropatija, periferni vestibularni sindrom, pareza *n. facialisa*, ataksija, kruženje, epileptiformni napadaji, suhi keratokonjunktivitis, dilatativna kardiomiopatija (DCM), aritmije, anestrus, neplodnost, prerastanje bakterija u probavnom traktu te konkurentne autoimunosne endokrinopatije (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Manjak hormona štitnjače rezultira negativnim inotropnim i kronotropnim učinkom na srce. Ova je promjena posebno bitna ukoliko pas otprije ima poteškoća s radom srca, jer će se nakon dijagnoze hipotireoidizma to stanje pogoršavati. Nalaz EKG-a pokazuje smanjeni QRS-kompleks i preuranjenu ventrikularnu akciju, a rendgenološki nalaz kardiomegaliju. Ono što, također, narušava normalnu funkciju srca su i infiltracija miokarda mukopolisaharidima te smanjena sposobnost vazodilatacije koronarnih arterija uslijed ateroskleroze (KARLAPUDI i sur., 2012.).



Slika 4. „Štakorski rep“ (izvor: https://www.tcbts.co.uk/about-canine-hypothyroidism/)

Manifestiranje hipotireoze u ljudi očitovano je kroz pojačani umor, slabost, suhu kožu, osjećaj hladnoće, gubitak dlaka, slabiju koncentraciju, konstipaciju, loš apetit, dobivanje na tjelesnoj masi, dispneju, menoragiju u žena, paresteziju, poremećen sluh, bradikardiju, miksedeme itd. (JAMESON, 2017.).

Uočava se umjerena neregenerativna anemija u 25% pacijenata, hiperkolesterolemija u 75%, a rjeđe javljaju se i hiponatrijemija, povišenje ALT i CK (PANCIERA i sur., 2006.).

5.1.4. LIJEČENJE

Psi se liječe nadomještanjem hormona štitnjače, tj. sintetskim levotiroksinom (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). U slučaju pojave dilatativne kardiomiopatije daju se ACE-inhibitori (KARLAPUDI i sur., 2012.).

Klinički hipotieroidizam u ljudi liječi se svakodnevnim uzimanjem levotiroksina. Plan liječenja subkliničkog hipotiroidizma u ljudi još ne postoji, no ako se radi o ženi koja planira trudnoću, preporuča se terapija levotiroksinom ako je razina TSH niža od 10 mlU/L. Potporno liječenje obuhvaća balansiranje metabolizma, utopljavanje pacijenta, hidrokortizon, preventivna terapija antibioticima, optimalna ventilacija, i.v. primjena otopine glukoze (JAMESON, 2017.).

5.2. HIPERTIREOIDIZAM

5.2.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

U domaćih životinja, poremećaje u radu štitnjače te porast količine T3 i T4 najčešće imaju odrasle mačke, a često su uzrok adenomi štitne žlijezde s hiperaktivnim folikularnim stanicama. Te neoplastične stanice mogu neograničeno proizvoditi T3 i T4 hormone.

Psi imaju specifični mehanizam enterohepatičkog izlučivanja hormona štitnjače, koji im omogućuje izuzetno efikasno izlučivanje viška hormona, bilo da se radi o povećanoj endogenoj produkciji ili povećanom egzogenom unosu tijekom liječenja hipotireoze.

Suprotno tome, mačke su vrlo osjetljive na fenole i njihove derivate. One imaju slabu sposobnost konjugacije fenolnih spojeva i njihovog izlučivanja u žuči. Stoga je njihova tolerancija i na mala povišenja razine hormona štitnjače vrlo niska i lako rezultira kliničkim oblikom ovog disbalansa (RIJNBERK i sur., 2003.).

Čak 95% oboljelih mačaka starije je od 10 godina u trenutku postavljanja dijagnoze. Etiologija bolesti još uvijek nije razjašnjena. Postoje multipli faktori koji povećavaju rizik od ove bolesti, kao što su prehrana pretežno konzerviranom hranom, boravljenje mačke isključivo u zatvorenom prostoru, spavanje na podu što rezultira ingestijom velike količine prašine i raznih kućanskih kemikalija, tretiranje sredstvom protiv buha, izlaganje herbicidima, te hrana u kojoj se nalaze selen i jod. Neke od ovih tvari vjerojatno imitiraju T4 te stimuliraju diobu stanica štitnjače, povećavajući rizik od razvoja hipertireoidizma, no za ovu tvrdnju još uvijek ne postoje čvrsti dokazi (VOLCKAERT i sur., 2016.).

Benigne neoplazme javljaju se u 5-10% kod ljudi. Rizik od malignosti vrlo je nizak za makro- i normofolikularne adenome. Mikrofolikularni i trabekularni adenomi predstavljaju veću opasnost ali ih je teško histološki interpretirati.

Tireoidni karcinom najčešći je karcinom endokrinog sustava u ljudi. Rizik nastanka povećavaju radijacija glave ili vrata u djetinjstvu. Karcinom se može razviti iz svake vrste stanica koje čine štitnu žlijezdu; folikularne stanice, kalcitonin-sekrecijske, limfociti, stromalni i vaskularni elementi ili metastaze (JAMESON, 2017.).

U pasa karcinom štitne žlijezde, a osobito folikularni tip, uvelike sliči istom tipu karcinoma u ljudi u vidu kliničkih znakova i u razini cirkulirajućeg tireoglobulina, ali i u očuvanju tireotropnih receptora na primarnim tumorima (RIJNBERK i sur., 2003.).

U ljudi postoje dva opisana stanja hipertireoidizma; Gravesova i Plummerova bolest. Gravesova bolest je autoimuni poremećaj u kojem antitijela imitiraju TSH i vežu se na TSH-receptore u štitnjači. Također se smatra da i genetske mutacije igraju značajnu ulogu u patogenezi. Hipertireoza u mačaka nalikuje toksičnoj nodularnoj gušavosti u ljudi, poznatoj kao Plummerova bolest. Etiologija bolesti je nepoznata, a zna se da dolazi do progresivnog rasta autonomnih nodula štitnjače koji su endokrinološki aktivni (JAMESON, 2017.).

U mačaka ova je bolest posljedica primarne funkcionalne (multi)nodularne hiperplazije (70-75%) ili adenoma folikularnih stanica štitne žlijezde (20-25%). Kombinacija oba uzroka je također moguća. Vrlo rijetko, moguće je da je u mačke prisutan tireoidni karcinom (1-3%). Adenomi su uglavnom maleni, čvrsti noduli koji komprimiraju okolno zdravo tkivo štitnjače. Kad ti adenomi postanu mnogo veći, nastupa nekroza, mineralizacija i razvoj cisti.

Ciste štitne žlijezde, kao i sami adenom, komprimiraju okolno tkivo, a mogu i ne moraju biti endokrinološki aktivne.

Karcinomi štitne žlijezde često su veliki, s nekrozama, krvarenjima i mogućom mineralizacijom. Mogu biti lokalno invazivni te metastazirati u pluća i retrofaringealne i kaudalne vratne limfne čvorove. Što bolest duže traje, to im je malignost veća.

Kod adenomatozne hiperplazije, najčešćeg uzroka, javlja se bilateralno povećanje žlijezde u oko 70% mačaka. Bilo koji od navedenih uzroka može se pojaviti i u obliku ektopičnog tkiva štitne žlijezde (VOLCKAERT i sur., 2016.).

Tireotoksikoza definira se kao stanje prekomjerne količine tireoidnih hormona u krvi i nije sinonim za hipertireoidizam, koji je rezultat prekomjernog rada štitne žlijezde. Najčešća etiologija tireotoksikoze jest hipertireoidizam uzrokovan Gravesovom bolesti u ljudi i toksični adenomi. Ostali uzroci su metastaze hormonalno aktivnog karcinoma štitne žlijezde, prevelik unos joda, TSH-sekrecijski adenom hipofize i gestacijska tireotoksikoza.

Gravesova bolest uzrok je 60-80% slučajeva hipertireoze u ljudi. Prevalencija varira, a češće se javlja u žena nego u muškaraca. Rijetko se pojavljuje prije adolescencije, a mnogo češće između 20. i 50. godine života (JAMESON, 2017.).

Kao i kod autoimunog hipotireoidizma, i ovdje ulogu u etiologiji ima kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika te imunoregulatorni geni. Pojavnost ove bolesti u monozigotnih blizanaca je 20-30%, u usporedbi s dvojajčanima gdje je manje od 5%. Pokazalo se da je stres vrlo bitan faktor u etiologiji, a pojavnost je veća u postoprođajnom perioda u žena. Također, nakon antiretrovirusne terapije veća je mogućnost od ovog autoimunog oboljenja. Hipertireoza kod ove bolesti uzrokovana je TSI-om (tireo-stimulacijski imunoglobulin) koji se sintetizira u samoj štitnjači, koštanoj srži i limfnim čvorovima. Smatra se dacitokini igraju vrlo važnu ulogu u nastanku oftalmopatije. U ekstraokularnom mišićju dolazi do infiltracije aktiviranim T-stanicama, retencije vode i karakterističnog oticanja mišića u okolini oka. U kasnijem tijeku bolesti stvara se ireverzibilna fibroza mišića. Uz prisustvo citokina, i povećana količina masti dovest će do povećanja volumena retrobulbarnog tkiva. Povećani intraorbitalni pritisak može dovesti do proptoze, diplopije i neuropatije očnog živca (JAMESON, 2017.).

5.2.2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZ

U mačaka javlja se poliurija i polidipsija, polifagija, mršavljenje, atrofija mišića, slabost, hiperaktivnost (VOLCKAERT i sur., 2016.). Nalazi krvne slike pokazuju blagi porast hematokrita i MCV u otprilike polovice mačaka. Ponekad su prisutne leukocitoza, eozinopenija te limfopenija (PANCIERA i sur., 2006.).

Klinička slika hipertireoze u pasa ista je kao i u mačaka (RIJNBERK i sur., 2003.).

Ljudi s hipertireozom pokazuju znakove hiperaktivnosti, intolerancije na vrućinu, znojenje, palpitacije, slabost, mučninu, mršavljenje uz povećan apetit, dijareju, poliuriju, oligomenoreju, smanjen libido, tahikardiju itd. (JAMESON, 2017.).

5.2.3. LIJEČENJE

Mačke se od hipertireoze liječe primarno medikamentozno, a zatim kirurški. Prije kirurškog zahvata uklanjanja adenoma potrebno je provesti dvotjednu terapiju karbamizolom i metamizolom kako bi se pacijenta stabiliziralo i pripremilo za operaciju. Metamizol inhibira sintezu hormona štitnjače. Kad se nakon terapije postigne fiziološka koncentracija hormona, može se izvršiti operacija (HERAK-PERKOVIĆ i sur., 2012.). Metoda izbora za klinički stabilne mačke je i liječenje radioaktivnim jodom (CARNEY i sur., 2016.).

U ljudi koji imaju tiroidni karcinom obavlja se subtotalna tiroidektomija, supresija TSH i terapija radioaktivnim jodom, po potrebi (JAMESON, 2017.).

6. ZAKLJUČAK

Velike su sličnosti u patofiziologiji nastanka najčešćih endokrinih bolesti u životinja i ljudi, ali i u kliničkoj manifestaciji te liječenju.

Kod Addisonove bolesti u životinja češći je primarni oblik, dok je kod ljudi češći sekundarni. Tipična klinička slika kod životinja i ljudi podudara se u većini; slabost, mršavljenje, niski krvni tlak te gastrointestinalne poteškoće, hiperkalcemija, hipomagnezijemija, hipoglikemija i anemija. Liječi se na jednak način u obje vrste, a taj je svakodnevna nadoknada hormona nadbubrežne žlijezde.

Cushingov sindrom u životinja i ljudi rezultat je kronične egzogene terapije glukokortikoidima, benignog adenoma nadbubrežne žlijezde, adrenokortikalne hiperplazije ili displazije, adrenokortikalnog karcinoma ili tumora hipofize. Klinička slika u suštini je ista kod životinja i kod ljudi; poliurija, polidipsija, polifagija, alopecija, neurološki znakovi, gubitak mišićne mase te povećanje obujma abdomena. Učestaliji je nastanak podljeva, koža je tanka i osjetljiva, a rane teško cijele. Također, povišen krvni tlak zajednička je karakteristika ove bolesti. Terapija je jednaka za životinje i ljude, a sastoji se od kirurške obrade tumora nadbubrežne žlijezde ili medikamentozne terapije u cilju inhibiranja sinteze glukokortikoida.

Šećerna bolest u životinja i ljudi očituje se na jednak način, a i etiologija i patofiziologija su iste. Oboljenje nastupa nakon autoimunog oštećenja beta-stanica gušterače ili nakon razvijanja rezistencije tkiva na inzulin. Zajednička osobina ove bolesti kod životinja i ljudi je i klasifikacija pacijenata u dodatne skupine dijabetesa, kao što su npr. gestacijski dijabetes u kuja i u trudnica ili narušena tolerancija na glukozu s visokim rizikom od razvijanja dijabetesa tipa I. I kod životinja i kod ljudi razlikujemo dijabetes ovisan o inzulinu te dijabetes neovisan o inzulinu. Mačke najčešće obolijevaju od dijabetesa uslijed amiloidoze pankreasnih otočića što kod pasa i ljudi nije slučaj. Klinička manifestacija u životinja i ljudi jednaka je; polifagija s gubitkom tjelesne mase, poliurija, polidipsija, slabost, trajna hiperglikemija, glukozurija, ketoacidoza, hiperkalijemija te hiponatrijemija. Redovit nalaz je i hipertrigliceridemija, kao i hiperkolesterolemija. Kod obje vrste tjelesna aktivnost/gubitak tjelesne mase rezultiraju uravnoteženjem razine glukoze u krvi, stoga ovo predstavlja jedan od načina liječenja dijabetesa. Zajedničko im je i da dijabetičari mogu patiti od komplikacija nastalih zbog trajne

hiperglikemije, kao što su retinopatija, neuropatija, nefropatija u ljudi te hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, akutni pankreatitis, hiperosmolarna koma, katarkta i usporeno cijeljenje rana u životinja.

Hipotireoidizam kod životinja u polovici slučajeva rezultat je idiopatske atrofije štitnjače, a u drugoj polovici limfocitnog tireoiditisa. Kod ljudi, on se javlja uslijed autoimunog oboljenja ili jatrogeno, kod liječenja hipertireoze. Simptomi hipotireoze zajednički životinjama i ljudima su umor, letargija, slabost, suha koža, gubitak dlake, dobivanje na tjelesnoj masi, bradikardija, poremećaji sluha i slabija plodnost. Liječenje se sastoji od svakodnevne primjene sintetskih hormona štitne žlijezde, i kod životinja i kod ljudi.

Hipertireoidizam najčešće je rezultat adenoma ili karcinoma štitne žlijezde u životinja i u ljudi. Gotovo isključivo javlja se u mačaka, dok kod pasa gotovo nikada. Znakovi ove bolesti u životinja i ljudi su hiperaktivnost, znojenje, teško podnošenje vrućine, gubitak tjelesne mase uz polifagiju, poliurija, polidpsija, slabost i tahikardija. Terapija hipertireoze je medikamentozna i kirurška, i kod životinja i kod ljudi.

7. LITERATURA

1. PANCIERA, D. L., A. P. CARR (2006): Endocrinology for the Small Practitioner, pp. 30;42;57;79;91-92;112

2. JAMESON, J. L. (2017): Harrison's Endocrinology 4th Edition, pp. 68-106;119-132;280;294;317.

3. 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. 134: 2072-2080

4. RIJNBERK, A., H. S. KOOISTRA, J. A. MOL (2003): Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. Growth Hormone & IGF Research 13; pp. 158-164

5. NELSON, R. W., C. E. REUSCH (2014): Clasiffication and etiology of diabetes in dogs and cats. J. Endocr. 222; 1-9

6. DeGROOT, L. J., G. M. BESSER, G. F. CAHILL, JR., J. C. MARSHALL, D. H. NELSON, W. D. ODELL, J. T. POTTS, JR., A. H. RUBENSTEIN, E. STEINBERGER (1989): Endocrinology 2nd Edition, vol. 2. pp. 1253-1257;1300-1301;1350-1351;1361-1385;1424-1481;1565-1597;1645-1654;1660-1663

7. HERAK-PERKOVIĆ, V., Ž. GRABAREVIĆ, J. KOS (2012): Veterinarski priručnik, 6. izdanje, Zagreb. str. 2060-2074;2077-2079

8. JURKIĆ-KRSTESKA, G., I. ŠMIT, M. LIPAR, K. ŠIMONJI, LJ. BEDRICA, LJ. FUČKALA, T. KARADJOLE (2018): Dijagnostika i liječenje hiperadrenokorticizma u pasa. Vet. stanica 49 (4); 247-260

9. SINGH, R., S. S. BEIGH (2013): Diseases of Thyroid in Animals and Their Management. Ch. 9; 233-238

10. VOLCKAERT, V., E. VANDERMEULEN, S. DAMINET, J. H. SAUNDERS, K. PEREMANS (2016): Hyperthyroidism in cats; Part I: anatomy, physiology, patophysiology, diagnosis and imaging, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, 85

11. SAXENA, P., S. TYAGI, A. PRAKASH, A. NIGAM, S. S. TRIVEDI (2011): Pregnancy Outcome of Women With Gestational Diabetes in a Tertiary Level Hospital of North India. Indian J Community Med.; 36(2): 120–123

12. RATHBUN, K. M., M. SINGHAL (2018): Addisonian Crisis https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441933/#article-17184.s7 (25.11.2018.)

13. LATHAN, P., J. TYLER (2005): Canine Hypoadrenocorticism: Diagnosis and Treatment. Article 3; 121-132

14. HWANG, J. L., R. E. WEISS (2014): Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. Diabetes Metab Res Rev.; 30(2): 96–102.

15. BARBER, A. J., A. G. BUCHANAN, T. W. GARDNER (1998): Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. J Clin Invest.; 102(4): 783-791

16. BEHREND, E., A. HOLFORD, P. LATHAN, R. RUCINSKY, R. SCHULMAN (2018): Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. J. Am. Anim. Hosp. Assoc.; 54:1–21

17. RICHTER, B., G. NEISES (2003): 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus (Review) Art. No.: CD003816

18. KARLAPUDI, S. K., D. SRIKALA, T. RAO (2012): Hypothyroidism - A cause for dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011). Vet. World, Vol.5(12): 742-747

19. CARNEY, H. C., C. R. WARD, S. J. BAILEY, D. BRUYETTE, S. DENNIS, D. FERGUSON, A. HINC, A. R. RUCINSKY (2016): AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. Journal of Feline Medicine and Surgery (18); 400–416

8. SAŽETAK

PATOFIZIOLOGIJA ENDOKRINIH BOLESTI U PASA I MAČAKA; SLIČNOSTI I RAZLIČITOSTI S ENDOKRINIM BOLESTIMA U LJUDI

Kao i u životinja, i u ljudi su Addisonova bolest, Cushingov sindrom, dijabetes, hipotireoidizam i hipertireoidizam najčešće bolesti endokrinog sustava. Etiologija, patofiziologija, klinička slika te liječenje najčešćih endokrinih bolesti u životinja i ljudi gotovo su identični. Dobro poznavanje patofiziologije bolesti u jedne vrste pruža model za bolje razumijevanje iste bolesti u druge vrste. Iz tog razloga uočili smo potrebu za diferencijalnim prikazom ovih bolesti.

Ključne riječi: Addisonova bolest, Cushingov sindrom, dijabetes, hipotireoidizam, hipertireoidizam, endokrini sustav, patofiziologija.

9. SUMMARY

PATOPHYSIOLOGY OF ENDOCRINE DISEASES IN DOGS AND CATS; SIMILARITIES AND DIFFERENCES WITH ENDOCRINE DISEASES IN HUMANS

In animals, just like in people, Addison's disease, Cushing's syndrome, diabetes, hypothyroidism and hyperthyroidism are the most frequent endocrine diseases. Etiology, patophysiology, simptoms and therapy of these diseases are almost the same in animals and humans. Having a good insight in patophysiology of one disease in humans gives us a tool for better understanding that same disease in animals, and vice versa. For that reason, we noticed the need for differential review of these 5 most common endocrine diseases.

Key words: Addison's disease, Cushing's syndrome, diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, endocrine, patophysiology.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 09.4.1993. u Zagrebu. Završila sam dvojezični program X. gimnazije „Ivan Supek“, a Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Tijekom studija sudjelovala sam na nekoliko veterinarskih kongresa, bila sam demonstrator na Zavodu za patofiziologiju te članica fakultetske studentske udruge IVSA.