

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra etologie a zájmových chovů**



**Fakulta agrobiologie,  
potravinových a přírodních zdrojů**

**PPID u koní (Cushingův syndrom)**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Medet Lidiia**

**Obor studia: Chov koní**

**Vedoucí práce: Ing. Olga Kracíková, Ph.D.**

**© 2024 ČZU v Praze**

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "PPID u koní (Cushingův syndrom)" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucí bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 25.4.2024

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Olze Kracíkové, Ph.D. za odborné vedení při psaní bakalářské práce, její rady a připomínky a veškerý čas, který mojí práci věnovala.

# PPID u koní (Cushingův syndrom)

## Souhrn

Tato práce je souhrnem informací o jedné z nejčastějších endokrinních poruch, která postihuje zejména starší koně a pro kterou se dříve používal název Cushingův syndrom. V současné době se tato porucha označuje jako PPID, což je zkratka z anglického Pituitary Pars Intermedia Dysfunction.

Hlavními částmi práce jsou úvod do morfologie hypofýzy koně, výskyt syndromu, klinické příznaky, diagnostika, léčba a management.

PPID je hypofyzární poruchou, proto práce zahrnuje kapitolu věnovanou morfologii a fyziologii hypofýzy koně a následnou patofyziologii syndromu. PPID je spojen se zvýšenou velikostí pars intermedia (PI) a její nadměrnou aktivitou, v důsledku které nastává ztráta dopaminergní inhibice.

V práci se také uvádí výskyt syndromu a rizikové faktory. Zatím bylo zjištěno, že hlavní příčinou vzniku onemocnění je vysoký věk zvířete. Většinou se syndrom vyskytuje u koní, kteří jsou starší 15 let. Prevalence se pohybuje ve velkých rozmezích, ale obvykle se uvádí cca 15 až 30 %.

Další část je věnovaná klinickým příznakům PPID. Hirsutismus, abnormální chování, nadměrné pocení a ukládání tuku jsou nejzjevnějšími příznaky, které majitel na zvířeti může pozorovat. Jsou ale i další a neméně závažné příznaky, jako je laminitida, PU/PD (polyurie/polydipsie), imunosuprese atd.

Jedna kapitola je souhrnem informací o diagnostice syndromu, která i v dnešní době zůstává obtížná kvůli komplikované endokrinní odpovědi a dalším vlivům. První diagnostikou je vždycky pozorování klinických příznaků. Pak jsou k dispozici různé diagnostické testy, žádný ze kterých ale není úplně spolehlivý. Doporučuje se přednostně provádět TRH-stimulační test a měření bazální hladiny ACTH.

Poslední kapitoly jsou věnované léčbě PPID a správnému managementu u postižených koní. Ačkoli jsou k dispozici léky, které jsou docela účinné, jako pergolid mesylát, léčba syndromu zůstává celoživotní. Je velmi důležité i udržování správných chovatelských podmínek ve stáji a důkladná péče o zdraví postiženého zvířete.

Ačkoliv jsou informace o PPID docela rozsáhlé, je potřeba se tomuto syndromu věnovat i v budoucnosti, protože patofyziologie a klinické příznaky stále nebývají pochopeny uspokojivě. V důsledku toho léčba v současné době není dostatečně účinná, což dosti komplikuje chov geriatrických koní.

## **Klíčová slova:**

endokrinní porucha, hypofýza, adrenokortikotropní hormon, symptomy, ošetření

# PPID in horses (Cushing's disease)

## Summary

This work is a summary of information about one of the most common endocrine disorders in older horses. PPID is the term currently used, whereas in the past, while the term Cushing's syndrome was predominantly used. The main parts of the work include an introduction to the morphology of the horse's pituitary gland, the occurrence of the syndrome, clinical symptoms, diagnosis, treatment and management.

PPID is a pituitary disorder, so the work includes a chapter dedicated to the morphology and physiology of the horse's pituitary gland and the subsequent pathophysiology of the syndrome. PPID is associated with an enlarged pars intermedia (PI) and its excessive activity, resulting in the loss of dopaminergic inhibition.

The occurrence of the syndrome and risk factors are also mentioned. It has been found that the main cause of the disease is the advanced age of the animal. The syndrome mostly occurs in horses over 15 years old. The prevalence varies widely, but it is more commonly reported to be around 15 % to 30 %. Another section is devoted to the clinical symptoms of PPID. Hirsutism, abnormal behavior, excessive sweating, and fat deposition are more obvious symptoms that the owner can observe. However, there are also other, no less serious symptoms such as laminitis, PU/PD, immunosuppression, etc.

One chapter provides a summary of information on the diagnosis of the syndrome, which remains challenging due to the complicated endocrine response and other influences. The initial diagnosis always involves observing clinical symptoms. Various diagnostic tests are then available, none of which is completely reliable. Preferably, the TRH stimulation test and measurement of basal ACTH levels are recommended.

The final chapters are dedicated to the treatment of PPID and proper management of affected horses. Although there are medications that are quite effective, primarily pergolide mesylate, the treatment of the syndrome remains lifelong. It is crucial to maintain proper breeding conditions in the stable and thorough care of the health of the affected animal. However, information about PPID is quite extensive, and it is necessary to continue focusing on this syndrome in the future because the pathophysiology and clinical symptoms remain somewhat poorly understood. Treatment is currently not sufficiently effective, which complicates the care of geriatric horses.

**Keywords:** endocrine disorder, hypophysis, adrenocorticotrophic hormone, symptoms, treatment

# Obsah

<b>1 Úvod .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Cíl práce.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Literární rešerše.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 PPID .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Hypofýza koně .....</b>	<b>10</b>
3.2.1 Morfologie .....	10
3.2.2 Fyziologie .....	10
3.2.3 Patofyziologie PPID .....	11
<b>3.3 Výskyt syndromu .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4 Klinické příznaky .....</b>	<b>14</b>
3.4.1 Hirsutismus.....	14
3.4.2 Svalová atrofie.....	15
3.4.3 Úbytek hmotnosti .....	16
3.4.4 Laminitida.....	17
3.4.5 PU/PD.....	18
3.4.6 Hyperhidróza a anhidróza.....	18
3.4.7 Abnormální distribuce tuku .....	18
3.4.8 Hyperinzulinémie a inzulínová rezistence.....	18
3.4.9 Imunosuprese.....	19
3.4.10 Abnormality chování .....	19
3.4.11 Reprodukční poruchy .....	20
3.4.12 Neurologické poruchy .....	20
<b>3.5 Diagnostika .....</b>	<b>21</b>
<b>3.6 Léčba .....</b>	<b>25</b>
<b>3.7 Management .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Závěr .....</b>	<b>28</b>
<b>5 Literatura .....</b>	<b>29</b>
<b>6 Seznam použitých zkratk .....</b>	<b>33</b>

# 1 Úvod

PPID, do češtiny někdy překládaná jako hypofyzární parsová intermediální dysfunkce (ačkoliv vhodnější a gramaticky správnější překlad by spíše byl dysfunkce pars intermedia hypofýzy, pozn. aut.), známá také jako Cushingův syndrom, je nejčastějším endokrinním onemocněním geriatrických koní (McFarlane 2011). Je to pomalu postupující degenerativní onemocnění hypotalamických dopaminergních neuronů. Hlavním rizikovým faktorem je zvyšující se věk zvířete (Hart et al. 2021).

Od roku 1932, kdy bylo onemocnění poprvé popsáno, byl proveden rozsáhlý výzkum zkoumající výskyt onemocnění, patofyziologii, klinické příznaky, vhodné diagnostické metody a léčbu (Kirkwood et al. 2022). Dosud uváděné odhady prevalence PPID v domácích populacích koní se velmi liší (Burns 2016).

Hirsutismus je patognomickým příznakem PPID. Syndrom se však projevuje řadou dalších klinických příznaků jako je laminitida, imunosuprese, hyperinzulinémie atd. (Hart et al. 2021).

Interpretace výsledků diagnostických testů PPID je komplikovaná, neboť je obtížné odlišit přiměřenou fyziologickou reakci hypofýzy od nepatříčného, dysregulovaného stavu (McFarlane 2019). Při výběru diagnostického testu by měl veterinář nejprve zvážit, zda existuje podezření na časné, nebo pokročilé onemocnění. Pokud má kůň pokročilý PPID, přítomnost hirsutismu slouží jako test na PPID a má vysokou specificitu (Frank 2015). Laboratorní vyšetření se doporučuje v případech, kdy je léčba finančně proveditelná, při podezření na časné nebo závažné stadium onemocnění (Hart et al. 2021). Existuje mnoho diagnostických testů, ale zlatým standardem, na který se dá spolehnout úplně, zůstává pouze posmrtné vyšetření v kombinaci s anamnézou klinických příznaků (Grenager 2010).

PPID lze zvládnout podáváním pergolid mesylátu a chovatelskými postupy (Tatum et al. 2020). Medikamentózní léčba nevyřeší základní patologií hypofýzy, ale bude zlepšovat většinu klinických příznaků (Pease et al. 2011). Koně s PPID mohou mít prospěch z důsledné preventivní zdravotní péče, jako je kontrola parazitů, pravidelné stomatologické prohlídky, korektivní podkovářství atd. (Kirkwood et al. 2022).

V posledních letech hodně vzrostlo povědomí o PPID mezi majiteli koní (McFarlane 2011) a to vedlo k podstatnému nárůstu výzkumu prováděného v oblasti endokrinologie koní (Bennet & McGowan 2021).

## **2 Cíl práce**

Cílem práce je shromáždit aktuální informace o PPID u koní (Cushingově syndromu), o možnostech diagnostiky a léčby tohoto onemocnění.



## **3 Literární rešerše**

### **3.1 PPID**

PPID je spojeno se zvýšenou velikostí a aktivitou pars intermedia hypofýzy v důsledku oxidačního stresu a následné neurodegenerace dopaminergních neuronů v hypotalamu (McFarlane 2014). Největším rizikovým faktorem pro vznik onemocnění je zvyšující se věk zvířete. Klinické příznaky PPID mohou zahrnovat hirsutismus, svalovou atrofii, laminitidu, letargii atd. (Kirkwood et al. 2022).

## 3.2 Hypofýza koně

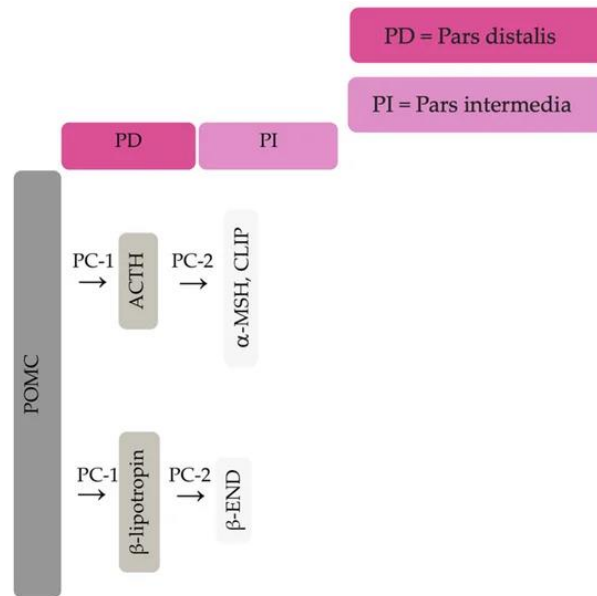
### 3.2.1 Morfologie

Hypofýza koně leží uvnitř sella turcica, oddělená od mozku záhybem tvrdé pleny známým jako diaphragma sellae. Je zavěšená ventrálně k hypotalamu infundibulárním stonkem (McFarlane 2011). Hypofýza se skládá z většího předního laloku (adenohypofýza) a menšího zadního laloku (neurohypofýza). U koně je neurohypofýza ve skutečnosti uložena v adenohypofýze. Adenohypofýza se anatomicky dělí na pars tuberalis, pars intermedia (PI) a pars distalis (PD) (nebo pars anterior). Neurohypofýza obsahuje pars nervosa (PN) (Schott 2002).

Pars nervosa je soubor axonů a nervových zakončení, které pocházejí z jader hypotalamu. PN ukládá a uvolňuje oxytocin a arginin vazopresin. Pars tuberalis je tenký pás endokrinních buněk obalující infundibulární stonk. Obsahuje melatoninové receptory, jejichž prostřednictvím čte a dekóduje denní koncentrace melatoninu, který koordinuje produkci reprodukčních hormonů s ročním obdobím (McFarlane 2011). PI obsahuje melanotropy, které jsou přímo inervovány dopaminergními neurony pocházejícími z hypotalamu, které uvolňují dopamin. PD obsahuje melanotropy a kortikotropy. Kortikotropy syntetizují molekulu prekurzoru hormonu proopiomelanokortin (POMC). Posttranslační štěpení a zpracování POMC se mezi oběma laloky liší (Grenager 2010).

### 3.2.2 Fyziologie

Melanotropní buňky v PI a kortikotropní buňky v PD produkují hormonální prekurzorový protein POMC. POMC prochází rozsáhlým tkáňově specifickým posttranslačním zpracováním za vzniku adrenokortikotropinu (ACTH), melanocyty stimulujícího hormonu (MSH),  $\beta$  - endorfinu ( $\beta$ -END), peptidu středního laloku podobného kortikotropinu (CLIP),  $\beta$ - lipotropinu a několika dalších malých peptidů (viz obrázek č. 1) (McFarlane 2011).



**Obrázek č. 1: Zjednodušené zpracování POMC v PD pomocí PC-1 za vzniku ACTH a  $\beta$ -lipotropinu. Další aktivita PC-2 na ACTH a  $\beta$ -lipotropinu za vzniku  $\alpha$ -MSH, CLIP a  $\beta$ -END v PI.**

(Zdroj: Kirkwood, N.C.; Hughes, K.J.; Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences* **9**:556.)

V normální koňské hypofýze je většina ACTH produkována enzymatickou konverzí POMC prohormon konvertázou 1 (PC-1) v PD (Carmalt et al. 2018). ACTH je dále štěpen prohormon konvertázou 2 (PC-2) za vzniku  $\alpha$ -MSH a CLIP.  $\beta$ -END je produkován PC-2 konverzí  $\beta$ -lipotropinu (Mousa et al. 2004). Melanotropy jsou také stimulovány tyreotropin uvolňujícím hormonem (TRH) (McFarlane et al. 2006).

Aktivita melanotropů PI je inhibována dopaminem (McFarlane 2014). V přítomnosti dopaminu dochází ke snížení transkripce a translace POMC a sekrece peptidových hormonů odvozených od POMC (McFarlane 2011).

Podobně jako u jiných druhů, například u křečků a ovcí, aktivita PI u koní má sezónní rytmus. Se zkrácením délky dne dochází ke zvýšení výkonu a aktivity PI. Výsledkem je, že plazmatická koncentrace hormonů, včetně  $\alpha$ -MSH, je na podzim (srpen–říjen) větší než v ostatních měsících, přičemž výraznější je nárůst u zvířat s PPID (Kirkwood et al. 2022).

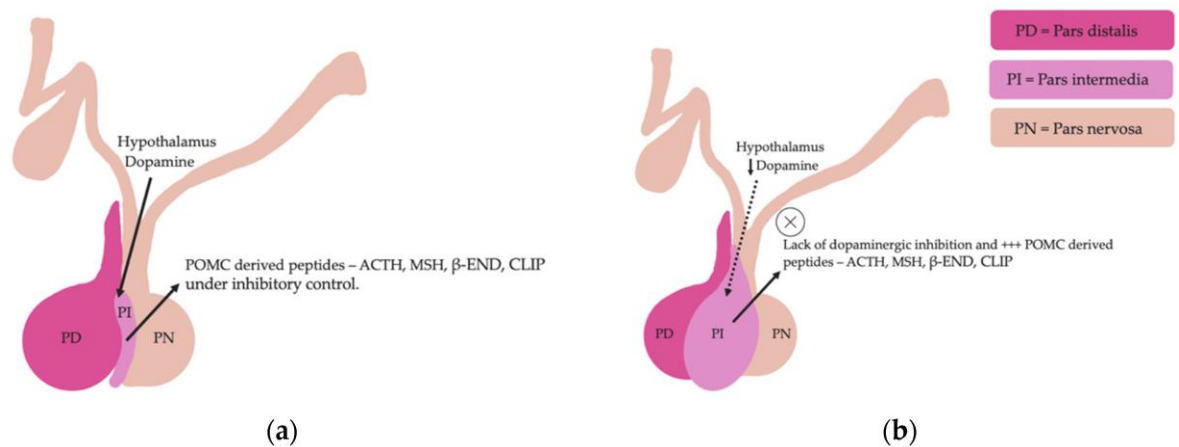
### 3.2.3 Patofyziologie PPID

PPID je běžný stav starších koní spojený se zvýšenou velikostí a aktivitou PI (McFarlane 2014). Syndrom je způsoben ztrátou dopaminergní inhibice PI v důsledku oxidačního stresu a následné neurodegenerace dopaminergních neuronů v hypotalamu (Kirkwood et al. 2022). Imunohistochemií bylo prokázáno, že dochází ke ztrátě dopaminergních buněčných těl v periventriculárním jádře hypotalamu a nervových zakončeních v PI u koní s PPID

ve srovnání s věkově odpovídajícími kontrolami (Grenager 2010). U nemocných zvířat taky dochází k výraznému snížení dopaminu ve tkáni PI (McFarlane 2014).

Ztráta dopaminergní inhibice na melanotropy PI má za následek vznik hyperplazie, tvorbu mikroadenomu nebo makroadenomu a nadprodukcii peptidů odvozených od POMC včetně ACTH a  $\alpha$ -MSH (viz obrázek č. 2). ACTH vylučovaný PI u koní s PPID je z velké části biologicky neaktivní (Grenager 2010). Nadprodukce POMC vede k chronickému zvýšení vylučování endogenních glukokortikoidů (Aleman et al. 2006).

Patofyziologie PPID však není dosud zcela pochopena a vyžaduje další výzkum (Kirkwood et al. 2022).



**Obrázek č. 2: Normální hypofýza koní (a). Koňská hypofýza postižená PPID vykazující ztrátu dopaminergní inhibice a následnou tvorbu makroadenomu v PI a nadprodukcii peptidů odvozených od POMC (b).**

(Zdroj: Kirkwood, N.C.; Hughes, K.J.; Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences* **9**:556.)

### 3.3 Výskyt syndromu

PPID je běžná endokrinopatie starších koní a poníků (McFarlane 2011). Frekvence, s jakou se diagnostikuje Cushingův syndrom u koní, se v posledních několika letech zvýšila. Pravděpodobně to souvisí se zvýšeným zájmem majitelů o zdraví svých koní a s dostupností nových diagnostických testů (Messer & Johnson 2007). Publikovaný výskyt se značně liší v závislosti na typu a vzorku populace použité v různých studiích (Ireland 2016).

Dle Messer & Johnson (2007) se na základě novějších publikací nezdá, že by existovala genderová náchylnost k PPID u koní. Dřívější výzkumy naznačovaly, že klisny mohou být náchylnější než hřebci, ale mohlo to být způsobeno tendencí chovat klisny déle. McFarlane (2011) uvádí, že distribuce PPID se neliší mezi hřebci (n = 161) a klisnami (n = 153).

I když Cushingův syndrom může postihnout jakékoli plemeno, plemeno Morgan a plemena pony se zdají být tímto onemocněním ohroženější (Messer & Johnson 2007). Podle McGowan et al. (2012) vyšší frekvence diagnózy syndromu u pony může být podmíněna zřetelnějším projevem hirsutismu. Tento klinický příznak pobízí majitele k vyhledání veterinární péče, což může vysvětlit přesvědčení, že poníci jsou častěji postiženi PPID.

Dosud byl jako rizikový faktor pro PPID identifikován pouze zvyšující se věk (Ireland 2016). Messer & Johnson uvádí (2007), že průměrný věk koní postižených PPID se pohybuje od 18 do 23 let. Minimální věk, kdy byl zaznamenán syndrom, je 7 let. U mladších koní onemocnění nemusí být dostatečně rozpoznáno a většinou je u nich přítomné bez klasických klinických příznaků. Podle McGowan et al. (2012) zvýšená prevalence se zvyšujícím se věkem ukázaná v modelu multivariabilní logistické regrese podporuje tezi, že PPID je spíše degenerativní onemocnění spojené se stárnutím, než spontánně se vyskytující onemocnění.

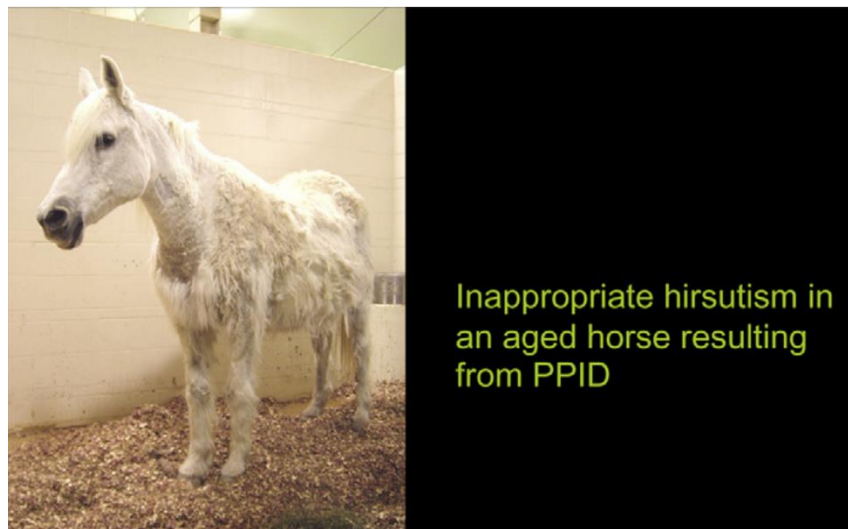
Geografický faktor rozšíření syndromu dosud nebyl studován (McFarlane 2011).

Dosud nebyly provedeny žádné rozsáhlé klinické studie, které by přesně dokumentovaly prevalenci PPID v populacích domestikovaných koní, a proto se dostupné odhady prevalence tohoto stavu značně liší (Burns 2016). Nedávné epidemiologické výzkumy naznačily prevalenci onemocnění 15 % až 30 %. Podle údajů od majitelů koní byly abnormality srsti přítomné u 14 % až 30 % starších koní (McFarlane 2011). U jedné populace 165 koní ve věku 20 let (a starších) byla prevalence PPID diagnostikovaná veterinárním lékařem u 8 %, zatímco 30 % jedinců ze stejné skupiny mělo změny srsti kompatibilní s PPID (Brosnahan & Paradis 2003). Malá studie ve Spojeném království zkoumala 23 zjevně zdravých koní s mediánem věku 26,5 let a zjistila, že 39 % má PPID (Chandler & Mellor 2001). Samostatná studie ve Spojeném království naznačila, že prevalence PPID je nižší než 1 %, ale tato studie nebyla omezena věkem koně a spoléhala na diagnózu hlášenou majitelem (McGowan et al. 2012). Jiná studie z Anglie, která zkoumala koně starší 15 let, uvedla, že 21,2 % z 340 koní mělo PPID na základě výsledků krevních testů (Burns 2016).

## 3.4 Klinické příznaky

### 3.4.1 Hirsutismus

Dle Schott (2002) klasickým klinickým příznakem PPID u starších koní je hirsutismus, tj. dlouhá a kudrnatá srst (viz obrázek č. 3). Dle Messer & Johnson (2007) diagnóza PPID v nepřítomnosti hirsutismu je náročná. Několik aspektů klinického vzhledu koní postižených PPID lze stejně pravděpodobně připsat jiným primárním onemocněním (např. laminitidě) nebo účinkům zvyšujícího se věku. Karikoski et al. (2011) uvádí, že přítomnost hirsutismu je vysoce specifická pro identifikaci koní s PPID.



**Obrázek č. 3: Hirsutismus u staršího koně s PPID**

(Zdroj: Messer, N. T., & Johnson, P. J. (2007). Evidence-Based Literature Pertaining to Thyroid Dysfunction and Cushing's Syndrome in the Horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 23:329–364.)

Kromě dobře viditelných změn srsti jsou pozorovány i změny méně nápadné, například: zimní srst hustší a těžší, než je obvyklé u zdravých zvířat, línání později na jaře, nerovnoměrné pomalé línání (viz obrázek č. 4) a růst zimní srsti dříve na podzim než u zdravých koní chovaných za podobných podmínek (Dybdal 2000). Růst dlouhých chlupů je častěji omezen na dolní čelist, spodní část krku, palmární a plantární části distálních končetin. Postupem času se hirsutismus může vyvinout po celém těle a původně tmavá srst může získat světlejší odstín (viz obrázek č. 4) (Schott 2002).



**Obrázek č. 4: Nerovnoměrné línání a změna barvy srsti u koně s PPID**

(Zdroj: Hart, K., Durham, A., Frank, N., McGowan, C., Schott, H., Stewart, A.J. EEG Recommendations on Diagnosis and Management of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID). Available

online: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021-PPID-Recommendations-V11-wo-insert.pdf> (accessed on 11 November 2021).)

Patologické mechanismy odpovědné za abnormality srsti při PPID nebyly studovány (McFarlane 2011).

**3.4.2 Svalová atrofie**

Běžným příznakem PPID je úbytek (atrofie) svalů, neboli sarkopenie, která postihuje především epaxiální (viz obrázek č. 5) a gluteální svalstvo a vyskytuje se přibližně u 50 % starších koní (McFarlane 2011). Svalová atrofie se vyvíjí, když rychlost degradace bílkovin převyšuje rychlost jejich syntézy a může mít závažné důsledky jak pro výkonnost, tak i pro kvalitu života (Banse et al. 2021).



### **Obrázek č. 5: Ztráta epaxiálního svalstva u koně s PPID**

(Zdroj: Hart, K., Durham, A., Frank, N., McGowan, C., Schott, H., Stewart, A.J. EEG Recommendations on Diagnosis and Management of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID). Available

online: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021-PPID-Recommendations-V11-wo-insert.pdf> (accessed on 11 November 2021).)

Charakterizace svalových změn ukázala, že klinická ztráta svalové hmoty je výsledkem atrofie vláken typu 2A a 2B a akumulaci sarkoplazmatických lipidů (Aleman et al. 2006).

Dle Kirkwood et al. (2022) obecně lze svalovou atrofií spojit se sníženou syntézou proteinů nebo jejich zvýšenou degradací. Není však jasné, kterým z těchto dvou faktorů je způsobena.

Aleman & Nieto (2010) uvádí, že oxidační stres a zvýšené endogenní glukokortikoidy u nemocných koní mohou narušit rovnováhu mezi syntézou bílkovin a degradací kosterního svalu prostřednictvím exprese (zvýraznění) a aktivace katabolických drah, jako jsou kalpainové dráhy, které vedou k svalové atrofií.

Jiné hormonální poruchy, včetně inzulínové rezistence a chronického zánětu, mohou také způsobit sarkopenii (McFarlane 2011).

#### **3.4.3 Úbytek hmotnosti**

Patofyziologie úbytku hmotnosti u koní s PPID není známa a existují koně, kteří vykazují normální tělesnou kondici, stejně jako obézní (Kirkwood et al. 2022). Prevalence úbytku hmotnosti u koní s PPID se mezi jednotlivými studiemi pohybuje v rozmezí 5–88 % (Ireland & McGowan 2018). Tento klinický příznak patří mezi ty dobře zaznamenávané a nejčastěji hlášené majiteli u koní s podezřením na PPID (McGowan et al. 2012). Zdá se, že starší koně s PPID trpí úbytkem hmotnosti s větší pravděpodobností než mladší jedinci (Horn et al. 2019).



### 3.4.4 Laminitida

Laminitida u koní s PPID je velmi častá (viz obrázek č. 6). Hlášený výskyt koní s PPID, kteří mají laminitidu, se pohybuje od 24 % do 82 % (Grenager 2010). Současné údaje naznačují, že Cushingův syndrom zvyšuje riziko a závažnost laminitidy, spíše než že by působil jako primární příčina jejího vzniku. Na podporu tohoto pozorování jsou zapotřebí další údaje (McFarlane 2014).



**Obrázek č. 6: Laminitida u koně s PPID**

(Zdroj: Hart, K., Durham, A., Frank, N., McGowan, C., Schott, H., Stewart, A.J. EEG Recommendations on Diagnosis and Management of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID). Available online: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021-PPID-Recommendations-V11-wo-insert.pdf> (accessed on 11 November 2021)).

Donaldson et al. (2004) uvádí sezónní rozložení vzniku laminitidy, přičemž případy u koní s PPID byly zaznamenány nejčastěji v září a květnu. Ačkoli nebylo zjištěno jednoznačné vysvětlení sezónního nástupu, koreluje to pravděpodobně s vyšším obsahem sacharidů (rizikový faktor pro laminitidu) na pastvinách v těchto měsících.

Za příčinu vzniku laminitidy se již dlouho považuje zvýšená hladina kortizolu, v poslední době se však uvádí i role hyperinzulinémie (Grenadě 2010).

Dle Johnson et al. (2000) existuje mnoho možných teorií o tom, jak kortizol souvisí se vznikem laminitidy. Účinkem nadměrného endogenního kortizolu dochází k omezení průtoku krve cévami v kopytě a k poškození lamelárního prokrvení a úponu. Koně s PPID mají často zvýšený katabolismus proteinů, který se obecně připisuje zvýšeným hladinám kortizolu, což může také ovlivnit proteiny v dermis nebo epidermis kopyta a oslabit lamelární rozhraní. Grenager (2010) uvádí, že glukokortikoidy mohou také vyvolat predispozici k IR (inzulinová rezistence), která koreluje se vznikem laminitidy.

Je pravděpodobné, že účinky inzulínu na lamely kopyt ve spolupráci s možnými spouštěcími faktory, jako jsou exotoxiny, endotoxiny a aminy, způsobují lamelární selhání.

Dle Pollitt (2009) však ne všechny případy laminitidy u koní s PPID souvisejí s hyperinzulinémií. Ve své studii uvádí, že epidermální/dermální rozhraní kopyta není přímo závislé na inzulínu pro příjem glukózy, jako je tomu u jiných typů buněk. Proto je nutné vždy přezkoumat, zda laminitida je způsobena PPID, nebo má jiné příčiny.

### **3.4.5 PU/PD**

Polyurie a polydipsie (PU/PD) byly popsány přibližně u jedné třetiny koní s PPID (Schott 2002). PU/PD je však pravděpodobně nedostatečně hlášena kvůli obtížnému sledování příjmu vody a výdeje moči u pastevně chovaných koní (Kirkwood et al. 2022).

Příčina PU/PD dosud není dobře pochopena (Kirkwood et al. 2022). Dle McFarlane (2011) mezi navrhované mechanismy patří: ztráta antidiuretického hormonu kvůli kompresi Pars nervosa, centrální stimulace žízně hyperkortizolismem a osmotická diuréza (s hyperglykemií a s glukosurií).

### **3.4.6 Hyperhidróza a anhidróza**

Hyperhidróza je uznávaným klinickým příznakem spojeným s PPID, ale pravděpodobně se zhoršuje v horkém podnebí, kdy se také zvyšuje riziko vyčerpání potních žláz a následné anhidrózy (Horn et al. 2019). Nadměrné pocení je nejčastěji zaznamenáno na krku a plecích (Schott 2002). Ačkoli někteří koně s PPID se mohou potit pouze kvůli dlouhé srsti, jiní koně se nadále nadměrně potí i v chladném prostředí nebo při ostříhání těla (McFarlane 2011).

Dle Spelta & Axon (2012) etiologie anhidrózy u koní s PPID není jasná. Současné teorie jsou založeny na nadměrné stimulaci a následné postupné down regulaci potních žláz, čímž se tyto stávají rezistentními vůči adrenalinu. To může vést k jejich případnému funkčním selhání. Předpokládá se, že nadměrná stimulace je spojena se snížením průtoku krve kolem potních žláz. Do tohoto procesu je zapojena řada potenciálních primárních mediátorů, včetně oxidu dusnatého (NO). Vazodilatace zprostředkovaná NO zvyšuje průtok krve mikrocirkulací potních žláz a tato vazodilatace je inhibována inzulinem.

### **3.4.7 Abnormální distribuce tuku**

Abnormální distribuce tuku je přítomna u 15 % až 30 % koní s PPID (McFarlane 2011). V kombinaci se ztrátou svalové hmoty u nemocných koní dochází k ukládání tuku podél hřebene krku, nad ocasem a v oblasti pochvy nebo mléčné žlázy. Další oblast, kde může dojít k abnormálnímu ukládání tuku, je nad a za očima (supraorbitální oblast). U lidí s Cushingovou chorobou abnormální distribuce tuku bylo přičítáno účinkům kortizolu. Hyperinzulinémie, která se vyskytuje u mnoha koňovitých s PPID, může také přispívat k ukládání tuku (Schott 2002). McFarlane (2011) uvádí, že není jasné, zda dochází k ukládání tuku v důsledku PPID, nebo abnormální akumulace tuku je predisponující podmínkou pro rozvoj PPID.

### **3.4.8 Hyperinzulinémie a inzulinová rezistence**

Grenager (2010) uvádí, že inzulinová rezistence (IR) je přítomna u 60 % koní s PPID. Inzulinová rezistence je definována jako stav, kdy normální koncentrace inzulinu nevyvolávají odpovídající fyziologickou odpověď a klinicky se projevují hyperglykemií a hyperinzulinemií, která se při IR rozvíjí s vyšší frekvencí. Karikoski et al. (2011) naznačuje, že hyperinzulinémie spojená s inzulinovou rezistencí velmi koreluje s rozvojem laminitidy, která se vyskytuje buď v důsledku obezity u predisponovaných zvířat (EMS – metabolický syndrom koní, Equine

Metabolic Syndrome), nebo sekundárně u koní s PPID. Souvislost mezi inzulinovou rezistencí a vznikem laminitidy u koní je známa již mnoho let.

Existuje řada možných příčin rozvoje hyperinzulinémie a IR u starších koní, například přírůstek nové tukové tkáně, fyzická nečinnost a přítomnost chronického zánětu, přičemž všechny tyto příznaky jsou přítomné při PPID (Messer & Johnson 2007). U koní a poníků může existovat genetická predispozice k hyperinzulinémii (Grenager 2010). Podle McGowan (2008) hyperinzulinémie také vzniká kvůli nadbytku kortizolu. Inzulin a kortizol mají protichůdné účinky na metabolismus glukózy, takže hyperinzulinémie a IR jsou potenciální důsledky léčby PPID.

Přítomnost IR a hladina inzulinu je prognostickým markerem přežití u koní s PPID. Koně s abnormálně vysokými hladinami inzulinu mají mnohem větší pravděpodobnost vzniku laminitidy a přežívají méně než 2 roky po diagnóze než koně s pouze mírným zvýšením nebo normální hodnotou.

### **3.4.9 Imunosuprese**

Podle Kirkwood et al. (2022) PPID je spojena s poruchou imunitních funkcí a zvýšeným výskytem oportunních infekcí. McFarlane (2011) uvádí, že oportunní infekce se vyskytují u 35 % koní s PPID, ve srovnání s 11 % u starších zdravých koní. Mezi běžné infekce patří dermatofilóza, infekce nosních dutin, zápal plic a abscesy. Byly také pozorovány intermitentní tachykardie a tachypnoe (Schott 2002). Nemocná zvířata mají často patologický nález chronické pneumonie při pitvě bez anamnézy klinického onemocnění. U koní s PPID existuje velká pravděpodobnost okultních infekcí kvůli absenci dostatečné zánětlivé reakce na patogeny. Bylo také prokázáno, že koně s PPID mají vyšší fekální počet vajíček strongylidů, což naznačuje, že jsou náchylnější k endoparazitismu.

V některé literatuře se uvádí, že vysoká koncentrace kortizolu v séru může být příčinou imunosuprese. Každopádně koncentrace několika imunosupresivních hormonů v krvi postižených koní jsou zvýšené. Tyto hormony mohou změnit imunitní odpověď a vytvořit prostředí tolerantní k patogenům. Nicméně, tento pohled je pravděpodobně zjednodušený (McFarlane & Holbrook 2008).

### **3.4.10 Abnormality chování**

Změny chování jsou časným příznakem PPID a jsou často první abnormalitou zaznamenanou majiteli koní. Typicky se postižení koně stávají letargickými a poslušnějšími (McFarlane 2011). Nemocná zvířata ve vyšším věku jsou náchylnější k letargii než mladší koně s PPID.

Letargie je s velkou pravděpodobností spojená s neochotou se pohybovat kvůli laminitidě a nastává v důsledku zvýšených koncentrací  $\beta$ -endorfinu, silného agonisty opioidních receptorů, který je produkován PI (Kirkwood et al. 2022). Mezi další příčiny patří souběžná onemocnění a metabolické abnormality, jako je inzulinová rezistence (McFarlane 2011).

### **3.4.11 Reprodukční poruchy**

Další klinické příznaky jsou abnormální estrální cykly a neplodnost u nemocných klisen. Patofyziologie těchto reprodukčních poruch je zatím špatně pochopena (Schott 2002). McFarlane (2011) uvádí, že snížená dopaminergní regulace tvorby reprodukčních hormonů a chronické infekce dělohy mohou přispět k problémům se zabřezáváním a k neplodnosti klisen s PPID. Léčba neplodných klisen pergolidem může obnovit reprodukční funkci a normalizovat estrální cyklus.

### **3.4.12 Neurologické poruchy**

Kirkwood et al. (2022) uvádí, že k lepšímu definování a odhadu prevalence neurologických abnormalit u koní s PPID jsou zapotřebí rozsáhlejší studie. Předpokládá se, že neurologické příznaky se vyskytují kvůli makroadenommu hypofýzy, který lze diagnostikovat pomocí počítačové tomografie. Dle McFarlane (2011) se u nemocných koní může vyskytovat poškození CNS, včetně ataxie, slepoty, záchvatů a narkolepsie. Ve stádě 37 koní ve starším věku bylo neurologické poškození pozorováno častěji u koní s PPID (27 %) než u starších koní bez PPID (5 %).

Patofyziologie neurologických poruch však zůstává i nadále pochopena jen částečně (Schott 2002).

## 3.5 Diagnostika

Diagnostika PPID je komplikována pomalou progresivní povahou syndromu, sezónními variacemi v produkci hormonů a překrývající se endokrinní odpovědí na různé patologické stavy (McFarlane 2011). Prakticky je diagnóza PPID nejčastěji stanovena pozorováním hirsutismu a dalších klinických příznaků u starších koní. Nicméně, zatímco diagnóza klinickým vyšetřením bude pravděpodobně přesná v pokročilejších případech, stanovení diagnózy PPID u méně závažně postižených koní může být náročné. V důsledku toho byla použita řada endokrinologických testů (Schott 2002). Avšak v současné době neexistuje žádný diagnostický test pro přesnou diagnózu PPID, na který by se dalo zcela spolehnout (Kirkwood et al. 2022). K potvrzení výsledků laboratorních testů se používá posmrtné vyšetření hypofýzy histopatologicky (Frank et al. 2006).

The Equine Endocrinology Group doporučuje přednostně provádět TRH-stimulační test a měření bazální hladiny ACTH. Tyto testy jsou efektivní jak v časných stádiích PPID tak i v pokročilejších případech (Hart et al. 2021).

### 3.5.1 Bazální hladina ACTH

Měření bazální hladiny ACTH je nejběžnějším testem používaným pro diagnostiku PPID, protože je snadno proveditelný a vyžaduje pouze jedno měření krve (Horn & Bertin 2019). Při interpretaci výsledků je třeba brát v úvahu přítomnost stresu a nemoci, roční období, věk, pohlaví a tělesnou kondici, protože všechny tyto faktory mohou zvýšit koncentrace ACTH (Stewart et al. 2019).

Bazální hladina ACTH vykazuje vrchol v podzimních měsících. Tento diagnostický test byl na podzim považován za nejspecifičtější vzhledem k vysokým rozdílům v koncentracích ACTH mezi postiženými a nepostiženými koňmi (McGowan et al. 2012).

### 3.5.2 TRH-stimulační test

V časných fázích PPID nebo při mírných klinických příznacích se doporučuje využít TRH-stimulační test (Kirkwood et al. 2022). McFarlane (2019) uvádí, že je to dynamický diagnostický test, který měří velikost zvýšení ACTH v plazmě po intravenózním podání TRH. Test je spojen s vedlejšími účinky, jako je zívání, svalová fascikulace (záškuby), přechodný kašel a flémování (Kirkwood et al. 2022). Tyto účinky jsou zřídka pozorovány a trvají jen několik minut (Frank 2015).

TRH působí na melanotropy PI, které mají TRH receptory, a zvyšuje sekreci peptidů POMC (Grenager 2010). Dle Frank (2015) u zdravých zvířat melanotropy po stimulaci TRH vylučují  $\alpha$ -MSH, CLIP a  $\beta$ -endorfin, zatímco hyperplastické nebo neoplastické melanotropy u koní s PPID vylučují i velké množství ACTH.

### **3.5.3 Zobrazovací metody CT, MRI**

K hodnocení hypofýzy koní byla použita výpočetní tomografie (CT) a v poslední době i magnetická rezonance (MRI) (Kirkwood et al. 2022). Vzhledem k tomu, že se nelze zcela spolehnout na žádný laboratorní test na PPID, může být zobrazování hypofýzy užitečné pro časnější diagnostiku onemocnění (Hobbs et al. 2022). Zobrazovací metody mohou být také vhodné pro posouzení velikosti hypofýzy a okolních struktur (Madrigal et al. 2018). V současné době sice tyto postupy představují jak zbytečné riziko (celková anestezie), tak velké náklady, ale v budoucnu se můžou stát dostupnějšími diagnostickými metodami (Pease et al. 2011).

### **3.5.4 Postmortální vyšetření**

Postmortální vyšetření koně s PPID odhalí zvětšenou hypofýzu, často 2 až 5krát větší než u zdravého jedince. Zvětšení je způsobeno hypertrofií a hyperplazií PI s mikroadenomy. Velké adenomy mohou obsahovat oblasti krvácení a nekrózy. Mezi další nálezy při této diagnostické metodě patří komprese přilehlých struktur, včetně PD, PN, pars tuberalis nebo ve vzácných případech optického chiasmatu (chiasma opticum) nebo hypotalamu. Běžně jsou přítomny i jiná, nehypofyzární poškození, která souvisejí s laminitidou nebo pneumonií (McFarlane 2011). Glover et al. (2009) uvádí, že známky zánětu a oxidačního poškození mohou být pozorovány v různých orgánech včetně srdce, ledvin a plic.

### **3.5.5 Dexametazonový supresní test (DST)**

Testování spočívá v odběru krve, intramuskulárním podáním dexametazonu a následným odběrem druhého vzorku. Sérový kortizol se měří a porovnává v obou vzorcích. U zdravých koní by měl dexametazon potlačit endogenní produkci ACTH z PA a tím snížit koncentraci kortizolu. To je rozdíl oproti koním s PPID, u kterých není produkce ACTH z PI potlačena, takže mají v krvi stále vysokou hladinu kortizolu.

Nevýhody testu zahrnují potřebu dvou veterinárních návštěv a riziko, že podávání steroidů může podpořit vývoj laminitidy (Grenager 2010).

### **3.5.6 Kombinace DST a TRH**

Frank et al. (2006) uvádí, že kombinace testů DST a TRH má větší senzitivitu a specificitu oproti oběma testům použitým samostatně. Dle Grenager (2010) podávání TRH způsobuje významné zvýšení plazmatických hladin kortizolu u koní s PPID ve srovnání se zdravými jedinci. Smysl kombinace těchto testů spočívá v tom, že dexametazon blokuje malé, ale významné zvýšení plazmatického kortizolu v důsledku podání TRH u zdravých jedinců, ale neblokuje jej u koní s PPID. I přesto však existuje poměrně vysoký podíl falešných výsledků v závislosti na počáteční koncentraci kortizolu.

Equine Endocrinology Group již nedoporučuje test provádět (Hart et al. 2021).

### **3.5.7 Koncentrace kortizolu/kreatininu v moči**

Užitečnost měření koncentrace kortizolu/kreatininu v moči byla hodnocena u zdravých jedinců a u zvířat s PPID. Přestože koncentrace byla u nemocných koní vyšší, nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami a diagnostická senzitivita a specifická pro PPID byla nízká. Tato nízká vypovídací hodnota byla pravděpodobně výsledkem nespecifické kortizolové odpovědi, která je charakteristická při PPID (McFarlane 2011). Tento diagnostický test by neměl být jediným endokrinologickým vyšetřením používaným k podpoře diagnózy PPID (Schott 2002).

### **3.5.8 Plazmatická koncentrace kortizolu a ztráta denního rytmu kortizolu**

Klidová koncentrace kortizolu v plazmě jako diagnostika PPID se nedoporučuje, protože může být jak normální, tak i nízká/zvýšená, proto není platným diagnostickým testem (Grenager 2010).

Dle McFarlane (2019) se u nemocných koní vyskytuje ztráta denního kortizolového rytmu. Tento rytmus kortizolu je však často narušen také u zvířat s jinými nemocemi a u starších zdravých koní.

### **3.5.9 ACTH stimulační test**

ACTH stimulační test se neprovádí příliš často. Při testování se odebírá vzorek krve, podává se ACTH a potom se odebírá druhý vzorek (Grenager 2010). Podání ACTH vede k uvolnění kortizolu z nadledvin (McFarlane 2011). Očekává se, že koncentrace kortizolu bude zvýšená u koní s PPID ve srovnání se zdravými jedinci. Výsledky testu však nejsou jednoznačné. Jeho citlivost ani specifická nejsou vyšší než u jiných dostupných testů (Grenager 2010).

### **3.5.10 Plazmatická koncentrace $\alpha$ -MSH**

Hormon  $\alpha$ -MSH je přímým produktem PI (McFarlane 2011). Koncentrace je ovlivněna ročním obdobím a je nejvyšší v podzimních měsících (McGowan et al. 2012). U koní s PPID se vylučuje  $\alpha$ -MSH v množství převyšujícím produkci ACTH (Spelta 2015). Měření  $\alpha$ -MSH má lepší diagnostickou přesnost než bazální hladina ACTH a může být užitečnější při detekci časného onemocnění (McGowan et al. 2012). Dle Kirkwood et al. (2022) u tohoto testu je také výhodou, že na rozdíl od produkce ACTH není známo, že by vylučování  $\alpha$ -MSH bylo ovlivněno proměnnými, jako je stres, fyzická zátěž a přítomnost bolesti.

Laboratorní měření  $\alpha$ -MSH v dnešní době není komerčně dostupné.

### **3.5.11 Koncentrace inzulínu v séru**

McFarlane (2011) uvádí, že koncentrace inzulínu v séru je zvýšená přibližně u 60 % koní s PPID. Hladiny inzulínu ovšem mohou zvyšovat i jiné patologické stavy, zejména EMS. Vysoké procento falešných výsledků testu omezuje jeho diagnostickou hodnotu.

### **3.5.12 Domperidon stimulační test**

Grenager (2010) uvádí, že domperidon stimulační test byl vyvinut teprve nedávno a zaměřuje se přímo na nedostatek inhibice dopaminu při PPID. Domperidon je antagonist receptoru D2, takže jeho podávání by mělo snížit ztrátu inhibice dopaminu zaznamenanou v PI koní s PPID, což vede k vyšším hladinám ACTH v séru (a dalších peptidů POMC). Dle Miller et al. (2008) výsledky stimulačních testů domperidonu vysoce korelovaly s histopatologickou diagnózou PPID.



### 3.6 Léčba

Péče o koně s PPID zahrnuje jak celoživotní farmakologickou léčbu, tak i správný management. Nejběžnějším a nejúčinnějším lékem je pergolid mesylát (Grenager 2010). Mezi další léčebné prostředky patří cyproheptadin a trilostan. V současné době však existují jen omezené důkazy, které by naznačovaly jejich účinnost při léčbě PPID (Kirkwood et al. 2022).

#### Pergolid mesylát

Pergolid je syntetický agonista dopaminu, který působí na receptory D2 (McFarlane 2011). Inhibuje syntézu POMC a snižuje sekreci  $\alpha$ -MSH, ACTH a dalších hormonů POMC (Frank 2015). Je jediným lékem registrovaným pro použití u koní s PPID (Kirkwood et al. 2022).

Doporučuje se celoživotní léčba pergolidem. Existují zprávy o koních, kteří byli udržováni na léčbě pergolidem po dobu více než 10 let (McFarlane 2011). V nedávné studii bylo užívání pergolidu spojeno s prodloužením doby krátkodobého přežití (Horn et al. 2019)

Při léčbě pergolidem dochází ke zlepšení jednoho nebo více klinických příznaků (McFarlane 2011). Například projev hirsutismu byl snížen u 30 % až 100 % koní, kterým byl podáván pergolid (viz obrázek č. 7 a č. 8) (Tatum et al. 2020).



**Obrázek č. 7: 18letý irský sportovní kůň s PPID (neošetřená srst); po jednom měsíci léčby pergolidem a po šesti měsících léčby.**

(Zdroj: Kirkwood, N.C.; Hughes, K.J.; Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences* 9:556.)



**Obrázek č. 8: 25letá australská klisna plemene stockhorse s PPID (nešetřená srst); po jednom měsíci léčby pergolidem a po šesti měsících léčby.**

(Zdroj: Kirkwood, N.C.; Hughes, K.J.; Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences* **9**:556.)

Kirkwood et al. (2022) uvádí, že mezi nežádoucí účinky pergolidu patří nechutenství, kolika, pocení, průjem a neurologické potíže. Tyto účinky však mizí při snížení dávky.

### **Cyproheptadin**

Cyproheptadin je antagonist serotoninu (Grenager 2010). Oba, pergolid i cyproheptadin, snižují plazmatické koncentrace ACTH u koní s PPID, ale pergolid je účinnější (Frank 2015). McFarlane (2011) uvádí, že cyproheptadin byl navržen jako lék používaný v kombinaci s pergolidem, pokud maximální dávky samotného pergolidu nestačí ke zlepšení klinických příznaků.

### **Trilostan**

Trilostan je inhibitor 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy, enzymu zodpovědného za produkci kortizolu z cholesterolu. Bylo hlášeno, že trilostan zlepšuje některé klinické příznaky PPID, ale nemá žádný vliv na nadměrnou produkci hormonů odvozených od hypofýzy. Trilostan může být prospěšný pro koně s PPID, kteří mají hyperplazii nadledvin a hyperkortizolémii (McFarlane 2011).

### 3.7 Management

Koně s PPID vyžadují vynikající management a preventivní zdravotní péči.

Pokud koně mají laminitidu nebo jim byla diagnostikována hyperinzulinémie, je třeba se vyhnout krmivům s vysokým obsahem nestrukturálních sacharidů (Kirkwood et al. 2022).

Vzhledem k tomu, že laminitida je hlavní komplikací PPID, je nezbytná pravidelná péče o kopyta (Schott 2002).

Jedinci s PPID jsou nejčastěji starší koně s potlačenou imunitní funkcí a mají větší pravděpodobnost vzniku zubních onemocnění, proto by měly být prováděny pravidelné stomatologické prohlídky.

Kůň by neměl mít přístup na pastvu, dokud nebude mít normální váhu a nezlepší se u něj citlivost na inzulín. Pastvě je třeba se zcela vyhnout v určitých obdobích roku, kdy podmínky prostředí podporují hromadění nestrukturálních sacharidů (Grenager 2010).

Schott (2002) doporučuje, stejně jako u mnoha jiných chronických onemocnění, specifickou suplementaci živinami a doplňkové nebo alternativní terapie, včetně akupunktury, homeopatie a bylinných přípravků. Nicméně, účinnost homeopatie nelze považovat za prokázanou z důvodu řady chybně provedených studií na toto téma, viz např. Šrámek (2022). Akupunktura se také používá bez přesvědčivých vědeckých důkazů (Robinson & Manning 2015).

Protože u nemocných zvířat často dochází k úbytku svalové hmoty, je třeba pečlivě sledovat jejich tělesnou kondici. Pokud koně začnou ztrácet váhu, mělo by být zavedeno doplňkové krmení. Všechny diety by měly být přizpůsobeny věku, tělesné kondici a sportovnímu využití.

U starších koní může existovat korelace mezi nízkou hladinou vitamínu B12 a PPID, takže suplementace vitamínu B12 může být opodstatněná (Galinelli et al. 2021). To však vyžaduje další výzkum (Kirkwood et al. 2022).

Koním s obtížemi s termoregulací by měl být poskytnut dostatek stínu, čerstvé vody a podle potřeby stříhání srsti.

Stejně tak by u koní mělo být pravidelně prováděno počítání vajíčků ve trusu kvůli predispozici ke stronglyidním infekcím.

Při dobré péči koně s PPID mohou žít 30 a dokonce i 40 let (McFarlane 2011).

## 4 Závěr

V této práci byly shromážděny dostupné informace o PPID na základě vědeckých článků publikovaných za posledních 20 let. S PPID se setkává téměř každý chovatel koní. V průměru má Cushingův syndrom každý třetí kůň starší 15 let. Nicméně zatím nejsou přesné údaje o výskytu onemocnění a mezi jednotlivými studii o tom nepanuje shoda. V současné době ani není zcela jasné, které rizikové faktory kromě vysokého věku vyvolávají PPID. Proto je velmi důležité, aby si každý majitel byl vědom možného výskytu onemocnění a byl připraven na jeho časnou diagnostiku a léčbu.

Informace, které jsou náplní této práce, by mohly pomoci majitelům koní udržet kvalitu života jejich zvířat na dobré úrovni, i když trpí PPID. Nejjednodušší způsob, jak toho dosáhnout, je všimnout si nejčastějších klinických příznaků PPID u koně, jako je například hirsutismus, a urychleně zahájit léčbu, aby se minimalizovaly symptomy onemocnění. Mezi další klinické příznaky, které může majitel u zvířete rozpoznat, patří letargie, úbytek hmotnosti, nadměrné pocení atd. Pozorování fyzických změn nebo změn v chování koně je nejučinnějším a nejdostupnějším diagnostickým testem. Včasně odhalení přítomnosti příznaků PPID může výrazně zjednodušit další léčbu a péči o zvíře.

V současnosti zůstává diagnóza onemocnění poměrně problematická. Ačkoliv existuje hodně testů na PPID, žádný z nich není úplně spolehlivý. Nejpresnějším diagnostickým testem pro identifikaci časného onemocnění je TRH-stimulační test a nejčastějším diagnostickým testem je bazální koncentrace ACTH. A tak skutečně spolehlivá diagnóza je možná pouze na základě klinických příznaků, ovšem jakmile jsou klinické příznaky zřejmé, onemocnění již může být závažné. Zlepšování diagnostické přesnosti testovacích postupů u koní se slabými klinickými příznaky může vést k časnější diagnostice a zahájení léčby, což by mohlo příznivě ovlivnit jak kvalitu, tak délku jejich života.

Při diagnóze PPID musí být majitelé připraveni na celoživotní léčbu a zavedení speciálního managementu ve stáji. Medikamentózní léčba se dnes ve většině případů provádí pergolidem. Spolu s léčbou tímto lékem je však také velmi důležité dodržovat chovatelské postupy doporučené při PPID. Velká pozornost by měla být věnována vhodnému krmení koně, kontrole parazitů, pečlivé péči o chrup, managementu pastvy atd.

Jak bylo uvedeno výše, patofyziologie PPID zůstává stále nedostatečně pochopena, a to přesto, že v dnešní době existuje velké množství vědeckých článků, ve kterých se syndrom podrobně popisuje. Další výzkumy v této endokrinologické oblasti, které by v budoucnu poskytly přesnější diagnostiku a efektivnější léčbu PPID, jsou proto naprosto zásadní. Díky nim bude jistě možné výrazně zlepšit život starších koní a také zjednodušit jejich chov.

Lze ovšem předpokládat, že výskyt PPID se bude zvyšovat vzhledem k tomu, že koně v lidské péči se dožívají stále vyššího věku. Zajištění kvalitního života takto postiženým zvířatům je nákladné, ponechat je svému osudu, případně utratit, je pro většinu chovatelů eticky nepřijatelné. Proto by se nemenší pozornost měla věnovat také zkoumání příčin vzniku PPID, aby bylo možno mu předcházet.

## 5 Literatura

- McFarlane, D. (2011). Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **27**:93–113.
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P., & McGowan, C. M. (2012). Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal* **45**:74–79.
- Burns, T. A. (2016). Effects of Common Equine Endocrine Diseases on Reproduction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **32**:435–449.
- Messer, N. T., & Johnson, P. J. (2007). Evidence-Based Literature Pertaining to Thyroid Dysfunction and Cushing's Syndrome in the Horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **23**:329–364.
- Ireland, J. L. (2016). Demographics, Management, Preventive Health Care and Disease in Aged Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **32**:195–214.
- Schott, H. C. (2002). Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **18**:237–270.
- Dybdal, N. (2000). Equine Cushing's disease research. *Journal of Equine Veterinary Science* **20**:87–142.
- Karikoski, N. P., Horn, I., McGowan, T. W., & McGowan, C. M. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology* **41**:111–117.
- Kirkwood, N.C.; Hughes, K.J.; Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences* **9**:556.
- Horn, R.; Bamford, N.; Afonso, T.; Sutherland, M.; Buckerfield, J.; Tan, R.; Secombe, C.; Stewart, A.; Bertin, F. (2019). Factors associated with survival, laminitis and insulin dysregulation in horses diagnosed with equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal* **51**:440–445.
- Spelta, C.; Axon, J. (2012). Case series of equine pituitary pars intermedia dysfunction in a tropical climate. *Aust. Vet. J.* , **90**:451–456.
- McFarlane, D. (2014). Pathophysiology and clinical features of pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Vet. Educ.* **26**:592–598.
- McFarlane, D., & Holbrook, T. C. (2008). Cytokine Dysregulation in Aged Horses and Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**:436–442.

- Banse, H. E., Whitehead, A. E., McFarlane, D., & Chelikani, P. K. (2021). Markers of muscle atrophy and impact of treatment with pergolide in horses with pituitary pars intermedia dysfunction and muscle atrophy. *Domestic Animal Endocrinology* **76**.
- Aleman, M., Watson, J. L., Williams, D. C., LeCouteur, R. A., Nieto, J. E., & Shelton, G. D. (2006). Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease). *Neuromuscular Disorders* **16**:737–744.
- Aleman, M., & Nieto, J. E. (2010). Gene expression of proteolytic systems and growth regulators of skeletal muscle in horses with myopathy associated with pituitary pars intermedia dysfunction. *American Journal of Veterinary Research* **71**:64–670.
- Grenager, N. (2010). How Does Cushing's Disease Relate to Laminitis? Advances in Diagnosis and Treatment. *Journal of Equine Veterinary Science* **30**:482–490.
- McGowan, C. (2008). The Role of Insulin in Endocrinopathic Laminitis. *Journal of Equine Veterinary Science* **28**:603–607.
- Johnson, P. J., Kreeger, J. M., Keeler, M., Ganjam, V. K., & Messer, N. T. (2000). Serum markers of lamellar basement membrane degradation and lamellar histopathological changes in horses affected with laminitis. *Equine Veterinary Journal* **32**:462–468.
- Donaldson, M. T., Jorgensen, A. J. R., & Beech, J. (2004). Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **224**:1123–1127.
- Mousa, S. A., Shakibaei, M., Sitte, N., Schäfer, M., & Stein, C. (2004). Subcellular Pathways of  $\beta$ -Endorphin Synthesis, Processing, and Release from Immunocytes in Inflammatory Pain. *Endocrinology* **145**:1331–1341.
- Carmalt, J. L., Mortazavi, S., McOnie, R. C., Allen, A. L., & Unniappan, S. (2018). Profiles of pro-opiomelanocortin and encoded peptides, and their processing enzymes in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Plos one* **13**:1.
- McFarlane, D., Beech, J., & Cribb, A. (2006). Alpha-melanocyte stimulating hormone release in response to thyrotropin releasing hormone in healthy horses, horses with pituitary pars intermedia dysfunction and equine pars intermedia explants. *Domestic Animal Endocrinology* **30**:276–288.
- Frank, N., Andrews, F. M., Sommardahl, C. S., Eiler, H., Rohrbach, B. W., & Donnell, R. L. (2006). Evaluation of the Combined Dexamethasone Suppression/Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test for Detection of Pars Intermedia Pituitary Adenomas in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **20**:987–993.

- McFarlane, D. (2019). Diagnostic Testing for Equine Endocrine Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*.
- Pease, A. P., Schott, H. C., Howey, E. B., & Patterson, J. S. (2011). Computed Tomographic Findings in the Pituitary Gland and Brain of Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **25**:1144–1151.
- Hobbs, K.J., Porter, E., Wait, C., Dark, M., MacKay, R.J. (2022) Magnetic resonance imaging of the normal equine pituitary gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound* **63**:450–455.
- Madrigal, R. G., Andrews, F. M., Rademacher, N., McConnico, R. S., Duplantis, D., & Eades, S. C. (2018). Large pituitary adenoma in an 8-year-old Arabian stallion. *Equine Veterinary Education* **30**:295–300.
- Glover, C. M., Miller, L. M., Dybdal, N. O., Lopez, A., Duckett, W. M., & McFarlane, D. (2009). Extrapituitary and Pituitary Pathological Findings in Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: A Retrospective Study. *Journal of Equine Veterinary Science* **29**: 146–153.
- Frank, N. (2015). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine* 574–577.
- Horn, R., & Bertin, F. (2019). Evaluation of combined testing to simultaneously diagnose pituitary pars intermedia dysfunction and insulin dysregulation in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi:10.1111/jvim.15617
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P., & McGowan, C.M. (2012). Evaluation of basal plasma  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. *Equine Veterinary Journal* **45**:66–73.
- Stewart, A. J., Hackett, E., Bertin, F., & Towns, T. J. (2019). Cortisol and adrenocorticotrophic hormone concentrations in horses with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **33**:2257–2266.
- Spelta, C. (2015). Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current perspectives on diagnosis and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 293.
- Miller, M. A., Pardo, I. D., Jackson, L. P., Moore, G. E., & Sojka, J. E. (2008). Correlation of Pituitary Histomorphometry with Adrenocorticotrophic Hormone Response to Domperidone Administration in the Diagnosis of Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Veterinary Pathology* **45**:26–38.
- Hart, K., Durham, A., Frank, N., McGowan, C., Schott, H., Stewart, A.J. EEG Recommendations on Diagnosis and Management of Pituitary Pars Intermedia

- Dysfunction (PPID). Available online: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021-PPID-Recommendations-V11-wo-insert.pdf> (accessed on 11 November 2021).
- Tatum, R. C., McGowan, C. M., & Ireland, J. L. (2020). Efficacy of pergolide for the management of equine pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic review. *The Veterinary Journal* 266, 105562.
- Galinelli, N., Bailey, S., Bamford, N., Harris, P. (2021). Nutritional considerations for the management of equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Education* 22:33-44.
- Bennett, M., & McGowan, C. M. (2021). Science-in-brief: Report on the Global Equine Endocrinology Symposium. *Equine Veterinary Journal* 53:414–416.
- Pollitt CC. (2009). Glucose and laminar fuels: what do we know? In: *Proceedings of the 5th International Equine Conference on Laminitis and Diseases of the Foot*, West Palm Beach, Florida.
- Ireland, J. L., & McGowan, C. M. (2018). Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors. *The Veterinary Journal* 235:22–33.
- Robinson, K. A., & Manning, S. T. (2015). Efficacy of a single-formula acupuncture treatment for horses with palmar heel pain. *The Canadian veterinary journal* 56:1257–1260.
- Brosnahan, M. M., & Paradis, M. R. (2003). Assessment of clinical characteristics, management practices, and activities of geriatric horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223:99–103.
- Chandler, K. J., & Mellor, D. J. (2001). A pilot study of the prevalence of disease within a geriatric horse population. In *Proceedings of the Congress of the British Equine Veterinary Association*, Equine Veterinary Journal Ltd., Newmarket 217.
- Šrámek, J. (2022). Publikační zkrslení a homeopatie. Available online: <https://www.sisyfos.cz/clanek/1538-publikacni-zkresleni-a-homeopatie> (accessed on 13 February 2024).



## 6 Seznam použitých zkratek

ACTH – Adrenokortikotropní hormon

$\beta$ -END – Beta-endorfin

CLIP – Peptid středního laloku podobný kortikotropinu, Corticotropin-like intermediate lobe peptide

CNS – Centrální nervová soustava

CT – Výpočetní tomografie, Computed Tomography

DST – Dexametazonový supresní test, The dexamethasone suppression test

D2 – Dopaminový receptor, Dopamine receptor

EMS – Equine Metabolic Syndrome

GLUT-1 – Glukózový transportér I typu

GLUT-4 – Glukózový transportér IV typu

IR – Inzulínová rezistence

MRI – Magnetická rezonance, Magnetic Resonance Imaging

MSH – Melanocyty stimulující hormon

$\alpha$ -MSH – Hormon stimulující  $\alpha$ -melanocyty

NO – Oxid dusnatý

PC-1 - Prohormon konvertáza 1

PC-2 - Prohormon konvertáza 2

PD – Pars distalis

PI – Pars intermedia

PN – Pars nervosa

POMC – Proopiomelanokortin

PPID – Pituitary Pars Intermedia Dysfunction

PU/PD – Polyurie / polydipsie

TRH – Tyreotropin uvolňující hormon

TRH-stimulační test - Tyreotropin uvolňující hormon stimulační test

2A – Rychlá červená vlákna

2B - Rychlá bílá vlákna