

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



Diabetes mellitus u psů

Bakalářská práce

Autor práce: Tereza Šírová

Obor studia: Chovatelství (ATZP)

Vedoucí práce: doc. Ing. Eva Chmelíková, Ph.D.

© 2018 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci „Diabetes mellitus u psů“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího 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 neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 4. 2018

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala své vedoucí bakalářské práce, paní docentce Evě Chmelíkové, za odbornou pomoc při zpracování textu.

Diabetes mellitus u psů

Souhrn

Slinivka břišní je často opomíjený, avšak pro život nezbytný orgán. Onemocnění slinivky je pro psa často fatální. Vzhledem k její exokrinní i endokrinní činnosti ovlivňuje velké množství metabolických pochodů v těle. Mezi nejčastější onemocnění slinivky břišní patří pankreatická nedostatečnost, různé druhy rakoviny, zánět slinivky a velice závažné onemocnění narušující hormonální a živinovou rovnováhu, cukrovka.

Cukrovka u psa je polyfaktoriální endokrinní onemocnění, způsobené absolutním nebo relativním deficitem inzulínu, velmi se podobající lidskému typu LADA. Jedná se o poměrně častou chorobu, postihující přibližně 1 z 300 psů. Některá plemena mají vyšší plemennou predispozici, například samojedi, malí knírači nebo jezevčáci. Kromě autoimunitní destrukce β buněk je u psa známé i poškození endokrinní tkáně v důsledku zánětlivého nebo neoplastického procesu. Další příčinou vzniku diabetu je rezistence periferních tkání na inzulín. U fen se jedná o rezistenci v důsledku produkce zvýšeného množství gestagenů. Vysoká hladina gestagenů se vyskytuje přirozeně v pozdním metestru a v druhé polovině březosti, nebo uměle podáváním léků na potlačení říje či léků vyvolávajících potrat. U psů rezistence vzniká při nadbytku glukokortikoidů, například v důsledku hyperadrenokorticismu.

Charakteristickým projevem cukrovky je hyperglykémie (nad 7,5 mmol/l), spojená s glykosurií, polyurií, polydipsií či ketonurií. Chronická hyperglykémie má za následek další destrukci β buněk v důsledku glykotoxicity a vznik diabetických komplikací. Diabetické komplikace jsou často život ohrožující, například v důsledku acidózy organismu. Další přidružené komplikace cukrovky u psa jsou hypoglykémie, nefropatie a katarakta.

Základem léčby jsou injekční aplikace inzulínu a dodržováním pravidelného režimu. U psa se využívá porcinní inzulín (Caninsulin®) nebo lidská inzulínová analoga s prodlouženým účinkem (Lantus® a Levemir®). U fen je řešením ovariohysterektomie. Monitoring glykémie probíhá glukometrem z krve, nebo pomocí podkožního senzoru, který kontinuálně měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Strava psa musí být pravidelná a kvalitní, bohatá na vlákninu a bílkoviny.

Transplantace slinivky břišní u psa se provádí pouze pro účely dalšího výzkumu.

Vzhledem k časové i finanční náročnosti léčby diabetu, někteří majitelé volí eutanazii.

Klíčová slova: cukrovka, Diabetes mellitus, onemocnění, pes

Diabetes mellitus in dogs

Summary

The pancreas is often neglected organ, but necessary for life. Pancreatic disease is often fatal for a dog. Due to its exocrine and endocrine activity, it affects a large number of metabolic processes in the body. The most common diseases of the pancreas are pancreatic insufficiency, various types of cancer, pancreatitis and very serious disease disturbing hormonal and nutritional balance, diabetes.

Diabetes in a dog is a polyfactorial endocrine disease, caused by an absolute or relative insulin deficiency, very similar to the human LADA type. It is a relatively common disease affecting about 1 out of 300 dogs. Some breeds have higher breeding predispositions, for example samoyed, small schnauzer or dachshund. In addition to autoimmune β cell destruction, endocrine tissue damage is also known in the dog due to an inflammatory or neoplastic process. Another cause of diabetes is tissue resistance to insulin. For females, this is a resistance due to increased gestagen production. High levels of gestagens occur naturally in late metestrus and in the second half of pregnancy, or artificially by using drugs to suppress estrus or abortion drugs. In male dogs, resistance occurs with an excess of glucocorticoids, for example due to hyperadrenocorticism.

The characteristic manifestation of diabetes is hyperglycemia (above 7,5 mmol/l), associated with glycosuria, polyuria, polydipsia, or ketonuria. Chronic hyperglycemia results in another destruction of β cells due to glycotoxicity and the diabetic complications. Diabetic complications are often life-threatening, for example due to acidosis of the organism. Other associated complications of diabetes in a dog are hypoglycemia, nephropathy and cataracts.

The basis of treatment is to inject insulin and to maintain a regular regimen. The dog is using porcine insulin (Caninsulin®) or human insulin analogue with prolonged effect (Lantus® and Levemir®). In female is the solution ovariohysterectomy. Monitoring of blood glucose is by a blood glucose meter or by a subcutaneous sensor, which continuously measures the glucose concentration in the interstitial fluid. The dog's diet must be regular and high quality, rich in fiber and protein.

Transplantation of dog's pancreas is performed only for the purposes of research.

Due to the time and financial difficulty of treating, some owners choose euthanasia.

Keywords: diabetes, Diabetes mellitus, disease, dog

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Cíl práce.....	2
3	Historie diabetu.....	3
4	Slinivka břišní.....	4
4.1	Funkce slinivky břišní.....	7
4.1.1	Exokrinní funkce slinivky břišní.....	7
4.1.2	Endokrinní funkce slinivky břišní.....	9
4.1.2.1	Langerhansovy ostrůvky.....	10
4.1.3	Řízení hladiny glukózy v krvi.....	17
4.1.3.1	Hormonální řízení hladiny glykémie.....	18
4.1.3.2	Neuronální řízení hladiny glykémie.....	19
4.2	Onemocnění pankreatu.....	20
4.2.1	Pankreatitida.....	20
4.2.2	Exokrinní pankreatická insuficience (EPI).....	22
4.2.3	Nádory pankreatu.....	23
5	Diabetes mellitus u psa.....	26
5.1	Etiologie.....	28
5.1.1	Primárně vzniklý deficit inzulínu.....	28
5.1.2	Sekundárně vzniklý deficit inzulínu.....	30
5.1.3	Rezistence na inzulín.....	30
5.2	Symptomatologie.....	32
5.3	Diagnostika.....	33
5.4	Terapie.....	34
5.4.1	Léková terapie.....	34
5.4.2	Monitoring glykémie.....	37
5.4.3	Výživa diabetických psů.....	41
6	Diabetologické komplikace.....	43
6.1	Akutní komplikace diabetu.....	44
6.1.1	Hypoglykémie.....	44
6.1.2	Diabetická ketoacidóza (DKA).....	44
6.1.3	Hyperglykemický hyperosmolární syndrom (HHS).....	46
6.1.4	Laktátová acidóza.....	47
6.2	Chronické komplikace diabetu.....	48
6.2.1	Diabetická polyneuropatie.....	48
6.2.2	Diabetická nefropatie.....	49
6.2.3	Diabetická retinopatie.....	49

6.2.4	Katarakta - difúzní zákal čočky	49
6.2.5	Hypertenze	50
7	Závěr.....	51
8	Bibliografie	52
9	Seznam použitých zkratek.....	60

1 Úvod

První písemná zmínka o výskytu diabetu u člověka pochází z 16. století. Diabetes mellitus je v současnosti jednou z nejrozšířenějších civilizačních chorob. Onemocnění však nepostihuje jen lidi, ale stále častěji také jejich psí společníky, čímž ovlivňuje kvalitu jejich života. Vzhledem k četnosti výskytu diabetu, i jeho závažnosti, je třeba této problematice věnovat náležitou pozornost. Tato bakalářská práce se problematikou diabetu u psů zabývá.

2 Cíl práce

Cílem práce je podat ucelený přehled o problematice cukrovky u psa.

3 Historie diabetu

První zmínka o diabetu pochází již z 16. století př. n. l. z Ebersova papyru. V tomto papyru byl diabetes popsán jako nevléčitelná nemoc bez známé příčiny, kdy nemocný hubne, často pije a močí. Maso a kosti se mu rozpouští a ztrácí v moči, až se tělo kompletně rozpadne a pacient nakonec umře. Později indický vědec Sustura podrobně popisuje cukrovku a označuje ji jako „medovou moč“. Rozdělil také chorobu na dva typy, při prvním se hubne a naopak při druhém je typická otylost. Cukrovce dal jméno až řecký lékař Aretaios z Kappadokie. Jako první tedy použil výraz diabetes. Přídavné jméno mellitus poté doplnili lékař Thomas Willis a to na základě ochutnávání moči diabetiků, která byla sladká jako med (latinsky mellitus = medový). Tito starověcí lékaři léčili především hladovkou a pohybovou aktivitou (Rybka, 2006).

V dalších letech se stále více spojovala cukrovka se slinivkou. V roce 1869 Paul Langerhans objevil na slinivce shluky buněk. Neobjasnil však jejich úlohu. Až později Edward Sharpey-Schafer objevil, že se v těchto ostrůvcích produkuje látka, nezbytná pro metabolismus, která umožňuje tělu využít glukózu. Nazval ji inzulin (latinsky insula = ostrov). Bylo zjištěno, že příčinou diabetu je poškození endokrinní části slinivky (Rybka, 2006). Tehdejšími modely pro studie diabetu byli především psi s odstraněným pankreatem. Ti vykazovali příznaky polydipsie (žíznivost), polyurie (zvýšené močení) a zároveň měli v moči glukózu (Catchpole et al., 2008).

Izolace hormonu se podařila až Američanům Fredericku Bantingovi a Charlesi Bestovi začátkem roku 1921. Jejich pokus spočíval ve zhotovení extraktu od jiných psů, a jeho následné podání psovi, kterému byl pankreat vyjmut a který byl na pokraji smrti. Po aplikaci inzulínu se pes bez pankreatu začal výrazně zlepšovat. Úspěšně provedený pokus vedl k dalšímu kroku, kterým byla aplikace léčby u lidí. Injekce inzulínu byla podána čtrnáctiletému chlapci, který byl již v život ohrožujícím stavu. Po několika dnech se chlapec mohl vrátit z nemocnice, nicméně byl doživotně závislý na injekcích hormonu inzulínu. Za výzkum diabetu dostali oba vědci v roce 1923 Nobelovu cenu (Rybka, 2006).

Nezávisle na Bantingovi a Bestovi byl hormon objeven a izolován také v Rusku. Ruský vědec Nikolaj Pavlovič Krakov jej pojmenoval pankreotoxin. K objevu pankreotoxinu však došlo až po objevu Američanů, proto se používá název inzulin (Uzbekova, 2015).

Inzulin, který objevili Banting a Best se pro udržení stálé hladiny v krvi musel aplikovat každé 3 hodiny. Až později v roce 1926 John Jacob Abel obohatil inzulin zinkem a tím i prodloužil dobu jeho účinku. Vytvořil totiž krystalický inzulin, který se v podkoží vstřebával

pomaleji. Diabetici si tedy inzulín aplikovali pouze 2x nebo 3x denně. Ještě více inzulín vylepšili Hans Christian Hagedorn a Norman Jensen, kteří k inzulínu se zinkem přidali ještě protamin. Tím se doba účinku inzulínu ještě zvýšila a pacienti si tak aplikují inzulín jen ráno a večer (Rybka, 2006).

Pro léčbu diabetu se však stále používaly zvířecí inzulíny. Problém byl, že se u lidí často tvořili proti zvířecím inzulínům protilátky, které nejen že snižovaly účinek inzulínu, ale také u pacientů vznikaly život ohrožující alergické reakce. Snahou tedy bylo vytvořit monokomponentní inzulín. Při jeho výrobě ale docházelo k velkým ztrátám. Řešením bylo vytvořit humánní inzulín, který by omezil tvorbu protilátek, a zároveň ho bylo dostatečné množství. Lidský inzulín se tedy začal vyrábět synteticky. Vědci do kolonie bakterií (nepatogenních *Escherichia coli*) vložili gen pro tvorbu lidského inzulínu a bakterie jej následně začaly produkovat (Rybka, 2006). V dnešní době se pro studie diabetu nejvíce používají modely neobézní diabetické myši. Modely diabetického psa se využívají také (Catchpole et al., 2008).

4 Slinivka břišní

Slinivka břišní (pancreas) je žláza s exokrinní a endokrinní funkcí. Zatímco exokrinní funkce je spojená s trávením potravy, endokrinní funkce zahrnuje produkci hormonů (Reece, 2011).

Pankreas se nachází v gastroduodenální oblasti kaudálně za žaludkem. Má protáhlý, laločnatý tvar. U psa má pankreas tvar písmene V. Barva může být růžová až temně rudá dle naplnění krví. Tkáň pankreatu je tvořena z laloků a lalůčků (Najbrt, 1980). U dospělého psa se skládá z pravého laloku slinivky (lobus pancreatis dexter), těla slinivky (corpus pancreatis) a levého laloku slinivky (lobus pancreatis sinister) (Červený et al., 1999). Pravý lalok u lidí je mnohem větší než u psa a je nazýván „ocasem“, levý lalok je u lidí naopak mnohem menší a je nazýván „hlavou“ (Logrono, 2005).

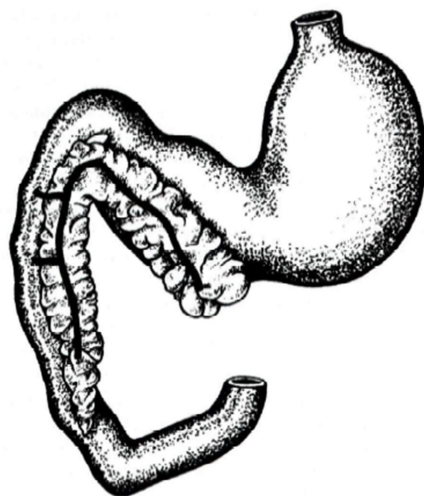
Tělo slinivky břišní (corpus pancreatis) je uloženo v úponu okruží dvanáctníku (mesoduodenum) mezi příčným tračníkem (colon transversum) a vrátnicovou žílou (vena portae), podél vrátníku (pylorus) a ohbí dvanáctníku (flexura duodeni cranialis) (Svoboda, 2008). Z dorsální strany se přikládá k ansa sigmoidea duodena. Na tělo je z levé strany připojen levý lalok slinivky (lobus pancreatis sinister), který je uložen v oponě (plica gastropancreatica) podél žaludečního antra (předsíň před vrátníkem) a který postupuje podél příčného tračníku (colon transversum) až ke slezině (lien) (Najbrt, 1980). Pravý lalok (lobus

pancreatis dexter) je uložen v okruží dvanáctníku a postupuje podél vzestupného tračníku (colon ascendens) a části dvanáctníku (pars descendens duodeni). Kaudálním směrem sahá až ke slepému střevu (caecum) (Svoboda, 2008).

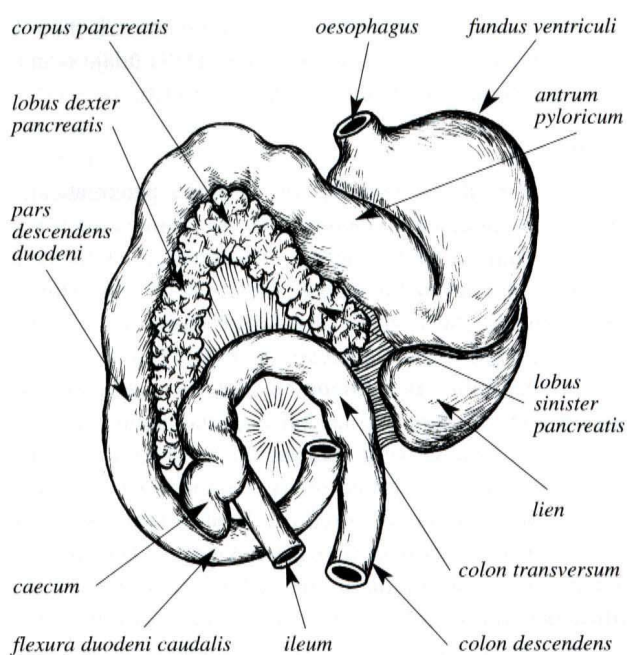
Vzniká embryonálně z dorsálního a ventrálního základu přičemž mají oba samostatné vývody (Červený et al., 1999). Dorsální základ slinivky psa má přídatný neboli Santoriniho vývod pankreatu (ductus pancreaticus accessorius), který je větší a ústí v první části dvanáctníku na ductus duodeni minor, ležící na dorsální straně duodena, 5 - 9 cm za vrátníkem. Ventrální základ má velký neboli hlavní či Wirsungův vývod pankreatu (ductus pancreaticus major), který vždy ústí na papilla duodeni major společně s vývodem jater (ductus choledochus), přibližně 2 - 5 cm za vrátníkem. Wirsungův vývod není u některých psů vyvinut (Svoboda, 2008). Hlavním a přídatným slinivkovým vývodem se do dvanáctníku vylučuje pankreatická šťáva (succus pancreaticus), napomáhající trávení ve střevech (Červený et al., 1999).

Na krevním zásobení slinivky se podílí tepny slinivky břišní. Patří mezi ně horní a dolní arteria pancreaticoduodenalis (tepna probíhající mezi duodenem a slinivkou) a arteria lienalis (tepna slezinná). Horní a. pancreaticoduodenalis superior je větví a. gastroduodenalis. Dolní a.p. inferior je větví a. mesenteria superior. Arteria lienalis se větví na a. pancreatica dorsalis, a. p. inferior a a. p. magna. Odvod krve zajišťují žíly slinivky břišní, jedná se zejména o venae pancreaticoduodenales, která ústí do v. mesenterica superior, a venae pancreatae, ústící do v. linealis či v. mesenterica superior. Pankreatem také prochází žíla vrátnice (v. portae). Mízní cévy slinivky břišní jsou nodi lymphatici hepatici, n. l. coeliací a n. l. pancreaticolienales (Špičák, 2005). Inzuloacínární portální systém pankreatu zajišťuje, aby všechna krev z ostrůvků prošla zároveň i kapilárami acinů a to ještě předtím než opustí slinivku. Hormony z endokrinní tkáně tak mohou regulovat exokrinní funkci pankreatu (Svoboda, 2008).

Obrázek č. 1 - Schématické znázornění lokalizace slinivky břišní u psa (Rijnberk, 1997).



Obrázek č. 2 - Schématické znázornění uložení pankreatu psa (Svoboda, 2008).



corpus pancreatis – tělo slinivky

lobus dexter pancreatis – pravý lalok slinivky

lobus sinister pancreatis – levý lalok slinivky

pars descendens duodeni – část dvanáctníku

caecum – slepé střevo

flexura duodeni caudalis – ohbí dvanáctníku

oesophagus - jícen

ileum - kyčelník

colon descendens – sestupný tračník

colon transversum – příčný tračník

lien - slezina

antrum pyloricum – vrátníková předsíň

fundus ventriculi – klenba žaludku

4.1 Funkce slinivky břišní

4.1.1 Exokrinní funkce slinivky břišní

Do exokrinní funkce slinivky břišní patří sekrece trávicích enzymů a hydrogenuhličitanu sodného. Exokrinní část slinivky břišní má charakter tubuloalveolární žlázy. Základní stavební a funkční jednotkou jsou sekreční aciny. Exokrinní aciny zahrnují asi 98 % hmotnosti pankreatu psa (Evans et Miller, 1993) a syntetizují trávicí enzymy, které jsou skladovány v zymogenních granulích (Svoboda, 2008). Buňky jsou vysoké a mají pyramidální tvar. Jejich užší konec směřuje do lumenu acinu (Reinus et Simon, 2014). Z lumenu acinů je sekret odváděn sérií vsunutých vývodů do nitrolalúčkových a mezilalúčkových vývodů. Dále pak slinivkovým vývodem do dvanáctníku (Marvan et Hampl, 2011).

Sekrece exokrinní části pankreatu probíhá ve třech fázích. Žaludeční a cefalická fáze vedou k sekreci menšího objemu pankreatické šťávy, která je bohatá na enzymy. Zmíněné fáze probíhají krátce po nakrmení. Ve střevní fázi dochází k sekreci velkého objemu šťávy, která má vysoký podíl hydrogenuhličitanů i trávicích enzymů (Svoboda, 2008).

Pankreatická šťáva

Pankreatická šťáva (succus pancreaticus) je čirá alkalická tekutina isostomická s plasmou. Produkuje ji slinivka břišní a je velmi důležitá pro další trávení ve střevech. Slinivkovými vývody je odváděna do dvanáctníku, kde se míchá s tráveninou, kterou již předtím zpracoval žaludek. Ve střevě se podílí na chemickém trávení díky množstvím hydroláz, štěpicích bílkoviny, lipidy a sacharidy (Reinus et Simon, 2014).

Obecně se dají produkované látky rozdělit do dvou skupin. První jsou alkalické šťávy, jejichž sekreci způsobuje sekretin. Sekretin působí na množství produkované šťávy a relativní množství obsažených bílkovin, nikoli však na celé spektrum (Doyle et al., 2012). Druhou skupinou jsou pankreatické enzymy, které produkuje pankreozymín (Song et al., 1999). Vedle iontů a enzymů obsahuje šťáva i jiné minerální látky, hlavně sodík a draslík, v menší míře také vápník, zinek, fosforečnany, sírany a chloridy. Kationty sodíku a draslíku jsou do šťávy vylučovány v podobných koncentracích jako do plasmy, nezávisle na rychlosti sekrece pankreatické šťávy. Množství hydrogenuhličitanových a chlorových aniontů je naopak produkováno v závislosti na rychlosti sekrece pankreatické šťávy. Při nižší sekreci je koncentrace HCO^- asi 30 - 60 mmol/l, ale při vyšší až 140 mmol/l, což odpovídá snížení

koncentrace Cl^- . Voda se do šťávy přesunuje pomocí osmózy. Produkce šťávy je řízena téměř výhradně hormonálně (Reinus et Simon, 2014).

Sekretin je peptidický hormon, který produkuje dvanáctník na základě tráveniny, kterou přejímá ze žaludku. Podnětem pro produkci sekretinu je trávenina bohatá na tuky a celkově nižší pH, které způsobuje HCl ze žaludku. Sekretin stimuluje zejména produkci vodnatější alkalické části šťávy, která je bohatá na hydrogenkarbonátové ionty, které neutralizují kyselost tráveniny (Doyle et al., 2012). Neutralizace žaludeční kyseliny v duodenu a zvýšení pH je nezbytné pro správné působení žlučových solí a trávících enzymů z pankreatu. Fungují totiž optimálně při neutrálním až mírně zásaditém pH. Postupně se pH snižuje a pankreatické trávící enzymy jsou inaktivovány až úplně denaturovány. Žlučové soli se vysráží až při nízkém pH (Reinus et Simon, 2014).

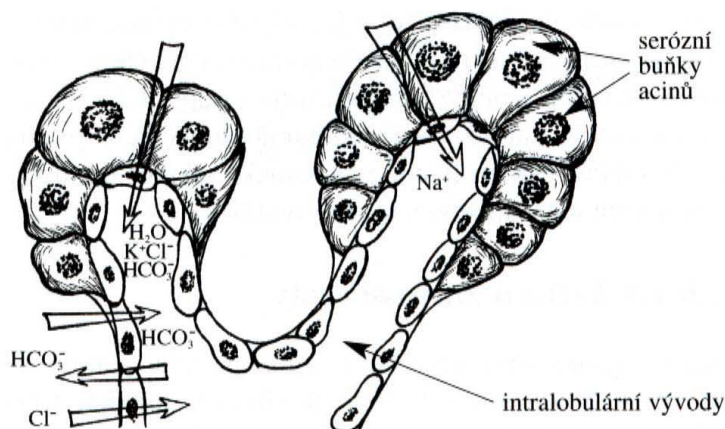
Druhým hormonem, produkovaným sliznicí duodena je pankreozymín či cholecystokinín, který stimuluje produkci šťávy s vysokým obsahem pankreatických enzymů. Jedná se o trypsin, amylázu a lipázu (Song et al., 1999).

Mezi enzymy štěpící proteiny a peptidy (proteázy) se řadí trypsin, chymotrypsin, karboxypeptidáza, elastáza, kolagenáza a leucinaminopeptidáza. Tyto enzymy dokončují štěpení bílkovinné části tráveniny, které začalo již v žaludku díky pepsinu (Svoboda, 2008). Všechny proteázy a také fosfolipáza a kolipáza jsou vylučovány jako inaktivní proenzymy (zymogeny). Když se pankreatická šťáva v duodenu spojí se žlučí, dochází působením enterokinázy k přeměně neaktivního trypsinogenu na aktivní trypsin. Trypsin následně iniciuje přeměnu chymotrypsinogenu na aktivní chymotrypsin. Důležité je, aby k aktivaci proenzymů došlo až v duodenu, jinak by docházelo k samonatravení slinivky a vzniku akutní nekrózy pankreatu (Doyle et al., 2012; Reinus et Simon, 2014).

Pankreatická lipáza je nejdůležitějším enzymem pro štěpení tuků. Tuky štěpí až na mastné kyseliny (MK). Pankreatická šťáva obsahuje i kolipázu, což je peptidový kofaktor, přispívající k lipolýze vazbou na povrch žlučových solí a lipidů. Tím zvyšuje schopnost lipázy štěpit triglyceridy (Reinus et Simon, 2014). Dále obsahuje fosfolipázu a cholesterolesterázu (Holeček, 2006). Cholesterolesteráza umožňuje absorpci vitamínů rozpustných v tucích a sterolu (Špičák, 2005).

Alfa amyláza štěpí škrob a glykogen na oligosacharidy. Ty se dále štěpí až v tenkém střevě. Amyláza, lipáza a ribonukleázy jsou secernovány v jejich aktivní formě (Reinus et Simon, 2014). Pankreas psa také secernuje deoxyribonukleázu, ribonukleázu a ostatní faktory, například enzym zvaný intrinsický faktor, který je nezbytný pro absorpci vitamínu B_{12} (Svoboda, 2008).

Obrázek č. 3 - Schéma pankreatických acinů a vývodů a jejich sekrece (Svoboda, 2008).



4.1.2 Endokrinní funkce slinivky břišní

Endokrinní ostrůvky zahrnují asi 2 % hmotnosti pankreatu psa (Evans et Miller, 1993). Endokrinní funkce slinivky spočívá v produkci čtyř hlavních hormonů: inzulínu, glukagonu, somatostatinu a pankreatického polypeptidu. Všechny zmíněné hormony jsou polypeptidy, ale každý z nich produkují jiné buňky (Reece, 2011).

Tyto buňky jsou uloženy v Langerhansových ostrůvcích (insulae pancreaticae) a jsou označovány jako α buňky, β buňky, δ buňky a F neboli PP buňky (Svoboda, 2001). Produkce hormonů jednotlivých buněk je detailněji popsána v tabulce níže.

Tabulka č. 1 - Základní typy buněk a faktory vnitřní sekrece prokázané v pankreatu psa (Svoboda, 2001).

Typ buněk	Faktory endokrinní sekrece
α buňky	glukagon, cholecystokinin - CCK, kyselina γ -aminomáselná - GABA, glicentin, sekretin, vazoaktivní intestinální peptid - VIP, YY peptid, lipotropin, polypeptid uvolňující gastrin - GRP, katecholaminy - CA, růstový hormon - STH, gastrický inhibiční polypeptid - GIP, β endorfin - BEN a neuropeptid Y
β buňky	inzulín, GABA, hormon uvolňující tyrotropin - TRH, CA, met-enkefalin a amyloidpeptid
δ buňky	somatostatin a fetálně také gastrin
PP buňky	pankreatický polypeptid a dopamin

V ostrůvcích je prokázána existence pěti i více typů buněk, kromě zmíněných čtyř se jedná například o amfofily. Amfofilní buňky zatím nemají objasněnou funkci, vyskytují se však v ostrůvcích u mnoha druhů. Mohou to být granulované degenerující formy některého ze čtyř předchozích buněčných typů. Buňky jsou identifikovány a rozlišovány barvením a jejich imunoreaktivitou vůči protilátkám připraveným proti specifickým pankreatickým peptidům. Také se ukázalo, že na jednom buněčném typu (α , β , δ nebo PP) může být lokalizováno několik různých peptidů, což se ale u zvířat liší v závislosti na druhu (Norris, 2006).

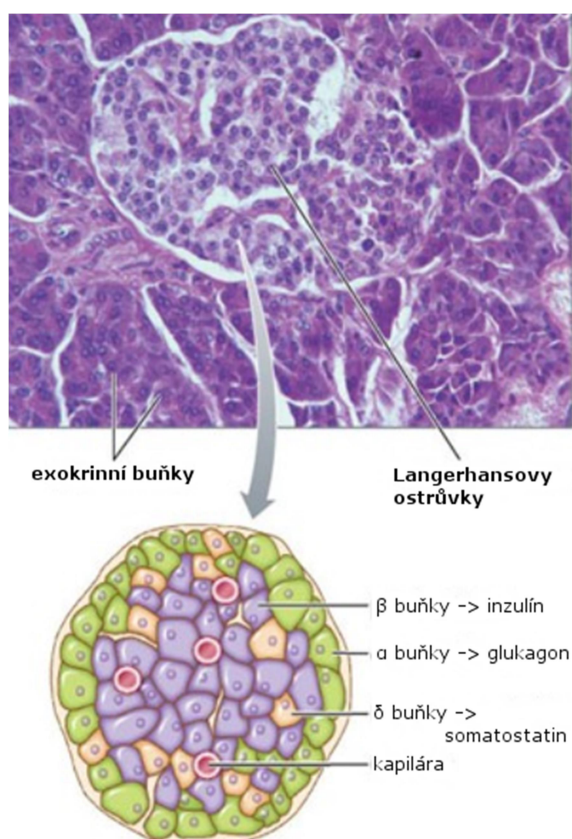
Ostrůvky vylučují hormony, které regulují metabolismus sacharidů, lipidů a bílkovin (Joslin et al., 2007).

4.1.2.1 Langerhansovy ostrůvky

Ostrůvky jsou tvořené z trámců nebo také shluků buněk, které dělí krevní sinusoidy a retikulární vlákna. Nachází se roztroušené uvnitř exokrinní tkáně. Okolo každého ostrůvku je tenké vazivové pouzdro. Tyto ostrůvky jsou kvůli své endokrinní činnosti, na rozdíl od exokrinní tkáně, velmi dobře zásobovány krví. Velikostí se velmi liší, od několika buněk až po ostrůvky velikosti 0,5 mm. Jejich počet u zdravého jedince je až několik miliónů. U psa mají nepravidelný tvar (Marvan et Hampl, 2011). U mladých zvířat shluky specializovaných buněk tvoří asi 5 % pankreatu, ale v dospělosti množství klesá pouze na cca 2 - 3 %. V Langerhansových ostrůvcích je rozdílný podíl buněk. β buněk je zhruba 60 - 80 %, α buněk 10 - 20 %, δ buněk 5 - 10 % a F či PP buněk 3 - 10 % (Svoboda, 2001).

Langerhansovy ostrůvky se nevyskytují u všech obratlovců. U kruhoústých jsou ve stěně trávicí trubice. U některých čelistnatců žijících ve vodě tvoří vlastní orgán. V pankreatu se usídlily až druhotně (Roček, 1998) .

Obrázek č. 4. – Schéma mikroskopické stavby slinivky břišní (Marvan et Hampl, 2011).



Inzulín

V roce 1889, inzulin poprvé objevil a pojmenoval Edward Sharpey-Schafer (Suchánek, 2012). Zjistil, že se jedná o pro metabolismus nezbytnou látku, produkující se v ostrůvcích slinivky břišní. Nazval ji inzulin (latinsky insula = ostrov) (Rybka, 2006), viz kapitola „Historie diabetu“.

Inzulín, jak bylo uvedeno výše, je produkt β buněk pankreatu. β buňky byly ze všech buněk Langerhansových ostrůvků objeveny jako první, a to za pomoci specifického barvení inzulinových granulí. Bylo tedy ověřeno, že se inzulin produkuje a ukládá v β buňkách, v hranatých granulích o průměru asi 300 nm. Hormon inzulin je malý protein, složený ze dvou polypeptidových řetězců (A a B) spojených dvěma disulfidovými vazbami a jednou disulfidickou vazbou stabilizující A řetězec (Norris, 2006). Inzulín je jako peptidový hormon složený z 51 aminokyselin. Řetězec A obsahuje 21 aminokyselin, řetězec B má 30 aminokyselin (viz obrázek č. 5) (Svoboda, 2001). Strukturou je téměř identický s IGF (faktor podobný inzulinu). IGF má variantu IGF-I a IGF-II. Jedná se o růstové faktory s hypoglykemickým účinkem (Jiracek, 1993).

Hormon se tvoří z prekurzorů preproinzulinu a proinzulinu. Preproinzulin má 104 aminokyselin a je syntetizován v endoplazmatickém retikulu. Odštěpením signálního peptidu

je přeměněn na proinzulín. Proinzulín obsahuje 84 aminokyselin. Z endoplazmatického retikula je transportován do Golgiho komplexu, kde se tvoří granula (Svoboda, 2001). Proinzulín v sekrečních granulích obsahuje řetězec A a B spojený C-peptidem a dvěma disulfidovými vazbami. Molekula se při kumulaci v těchto granulích rozpadá na dvě části, inzulín tvořený z A a B řetězce a C-peptid (viz obrázek č. 6). Tím vznikne aktivní inzulín, který se zinkem vytvoří komplex a ve formě hexameru (Norris, 2006) je vylučován přes plazmatickou membránu do mezibuněčného prostoru a následně do krve. Transport probíhá zvláštním druhem exocytózy, která se označuje jako emiocytóza. V krevní plazmě se kromě inzulinu vyskytuje také malé množství proinzulinu a odštěpeného C-peptidu, které jsou vylučovány v sekrečních granulích s inzulinem. Počet proinzulinu je malý, ale zvyšuje se při inzulinomech, CRF a hypertyreóze (Svoboda, 2001). Inzulín, vytvořený v β buňkách pankreatu, má na rozdíl od syntetického inzulinu jedinečnou krystalickou strukturu (Fusek, 2012).

Působení inzulinu na tkáň v organismu je velmi různorodé. Zatímco játra, svaly, tuková tkáň a leukocyty jsou na inzulín poměrně hodně citlivé, mozek, ledviny, erytrocyty a střeva na hormon téměř nereagují (Reece, 2011). Inzulín je anabolický hormon (stimuluje růst buněk), jehož funkcí je regulace ukládání a metabolizace sacharidů, proteinů a lipidů, zejména pak ve svalových, jaterních a tukových buňkách. V játrech inzulín syntetizuje glykogenezi (tvorba glykogenu), zabráňuje glykogenolýze (rozpad glykogenu), syntetizuje triacylglyceroly a VLDL (tvorba tuku) a také proteosyntézu (tvorba bílkovin). Také inhibuje glukoneogenezi (tvorba glukózy) a ketogenezi (tvorba ketolátek) (Svoboda, 2001).

Ve svalech inzulín stimuluje transport glukózy do buněk a reguluje glykogenezi a glykolýzu (rozklad glukózy). Díky zvyšování aktivity hexokinázy a tím i zvýšení intracelulární glukózy-6-fosfátu, podporuje transport aminokyselin a proteosyntézu. Dále ve svalech inhibuje katabolismus proteinů a urychluje vychytávání a oxidaci ketokyselin (snížení koncentrace ketolátek v cirkulaci) (Svoboda, 2001). Tyto účinky jsou zprostředkovány převážně snížením enzymu fosforylázy-a (který normálně způsobuje hydrolýzu glykogenu) a zvýšením enzymu glykogen syntetázy (Norris, 2006).

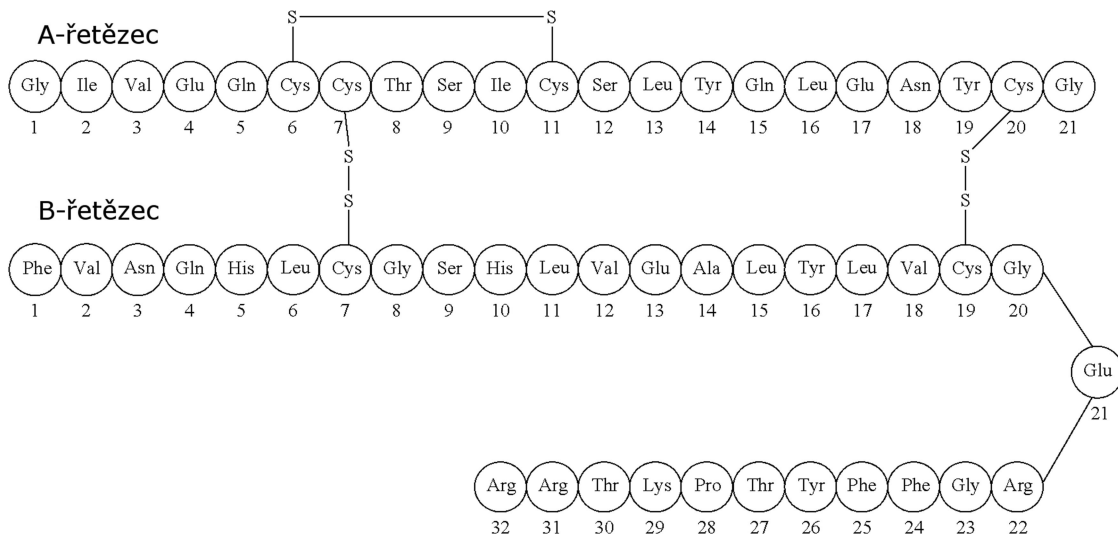
V tukové tkáni zvyšuje aktivitu hexokinázy. Enzym hexokináza stimuluje oxidaci glukózy a podporuje lipogenezi. Oxidace glukózy zvyšuje intracelulární koncentrace prekurzorů pro syntézu tuků - glycerol, acetyl-koenzym A a MK. Inzulín stimuluje transport glukózy do adipocytů a ukládání triacylglycerolů. Kromě toho, že nepřímou zvyšuje esterifikaci stimulací acylglycerol syntetáz, inzulín inhibuje triacylglycerol-lipázu a zabráňuje lipolýze v tukové tkáni. Z toho plyne, že se inzulín podílí na ukládání zásob tuku. V tukové

tkání inzulín zvyšuje aktivitu lipoproteinové lipázy a tím ji zvýhodňuje (Norris, 2006). Dále inzulín ovlivňuje transport iontů přes membrány (stimuluje vstup K^+ do svalů, tukové tkáně a jater). Inhibuje natriurézu (vyučování sodíku močí) (Svoboda, 2001).

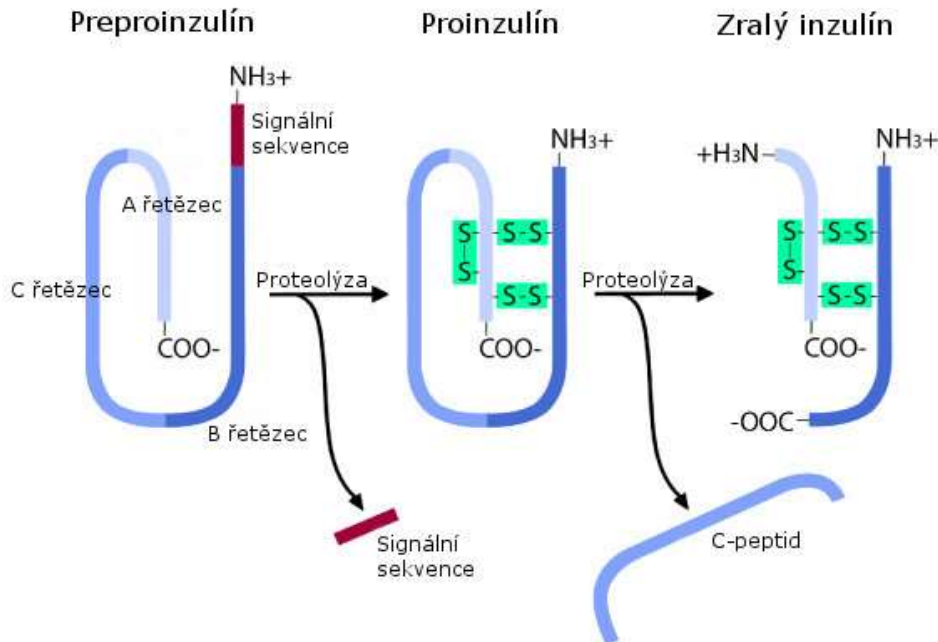
Na sacharidový metabolismus působí inzulín hypoglykemicky, zvyšuje transport glukózy přes buněčné membrány. Krví se inzulín dostane k cílovým buňkám, kde se naváže na inzulínový receptor, který se vyskytuje jako dimer v buněčné membráně. Každý monomer se skládá z extracelulární jednotky α a podjednotky β . β je integrální membránovou bílkovinou. Podjednotky α a β jsou spojeny disulfidovou vazbou, stejná vazba spojuje i oba monomery. Podjednotka α obsahuje vazebné místo pro inzulín, β zajišťuje vlastní tyrozinkinázovou aktivitu. Obsazený receptor prochází autofosforylací (vzájemná fosforylace β jednotek) a dále váže adapterové proteiny (IRS), které fosforyluje na několika místech. Tím na IRS dochází k aktivaci vazebných míst, která působí jako tyrosinkináza, kvůli fosforylaci různých substrátů. Proteiny se napojí na vazebná místa a dojde k jejich aktivaci. Po kaskádě aktivací několika proteinů je výsledkem aktivace proteinu GLUT 4, který je zodpovědný za usnadněnou difúzi glukózy z krve. GLUT 4 tak zvýší transport glukózy do svalových a tukových buněk (Tomandl, 2008), viz obrázek č. 7 a 8.

Inzulín také zvyšuje transport aminokyselin, mastných kyselin, nukleotidů a různých iontů do cílové buňky. Během několika minut, po navázání inzulínu, dojde ke zvýšení anabolických procesů a snížení těch katabolických. Dochází ke stimulaci růstu buněk a to i přes zpožděné účinky na jadernou transkripci a bílkovinnou syntézu. Tato akce podporující růst je způsobena vzájemnou interakcí inzulínu a růstového hormonu (GH), který je závislý na cirkulujícím IGF. IGF sice působí na oddělených receptorech, ale prostřednictvím podobných intracelulárních cest (Norris, 2006).

Obrázek č. 5. – Molekula inzulínu. Dostupné z: <<http://contemporarymedicine.net/the-physiology-and-clinical-pharmacology-of-insulin-in-its-application-in-insulin-potiation-therapy/>>.



Obrázek č. 6. – Schéma přeměny preproinzulínu na inzulín. Dostupné z: <<https://www.omicsonline.org/articles-images/clinical-experimental-pharmacology-signal-peptide-sequence-3-138-g001.png>>.

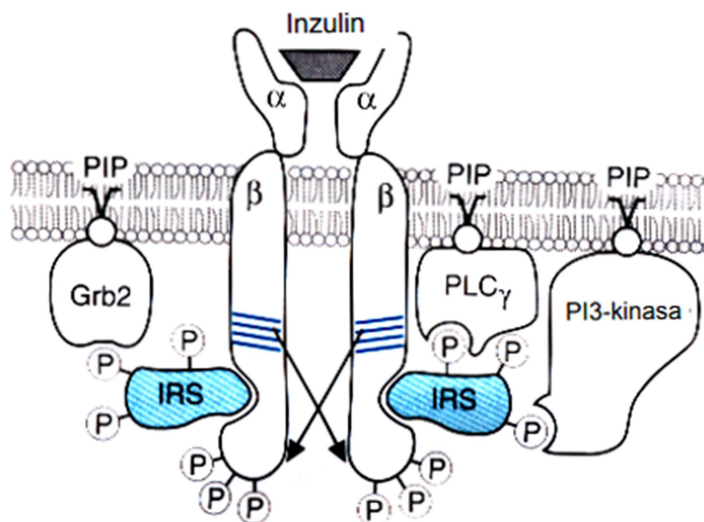


Nakonec je inzulín degradován především v játrech, ale i dalších tkáních (Reece, 2011).

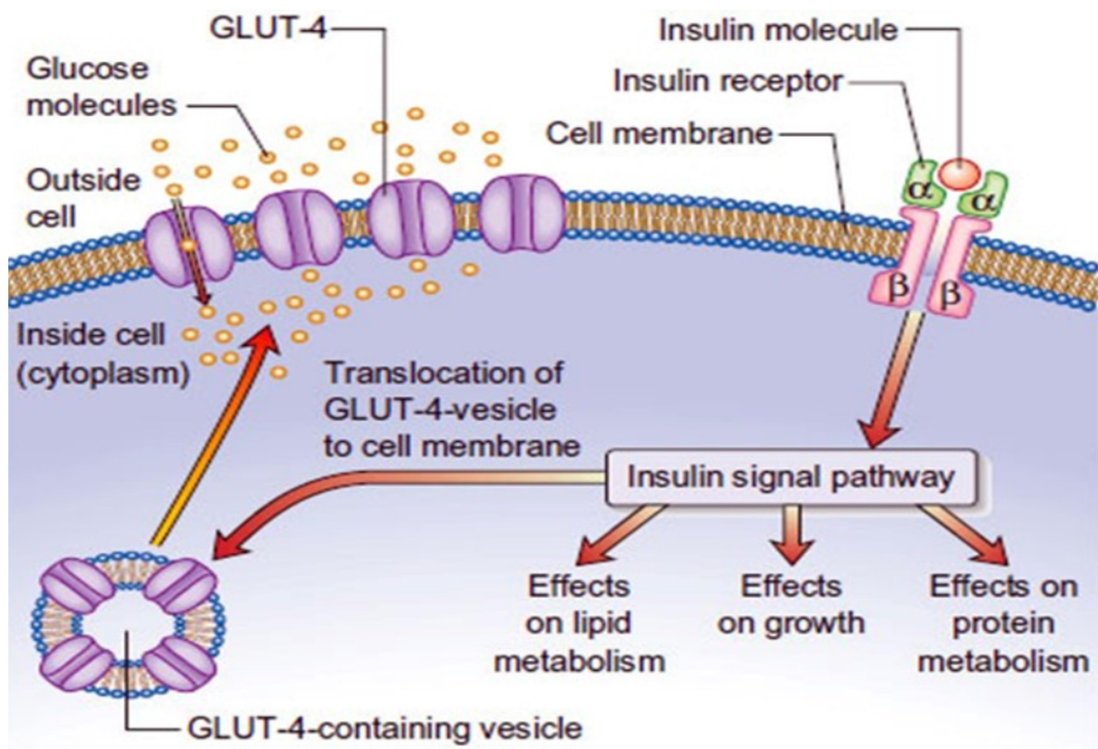
Sekrece inzulínu je induktivní (spouští se po nějaké aktivaci). Na tvorbu a vylučování inzulínu má vliv zejména glukóza, obsažená v krvi. Dále pak některé gastrointestinální hormony (gastrin, sekretin, CCK, GIP, GLP-1) (Reece, 2011), ale i jiné sacharidy,

aminokyseliny (Arg, Lys), mastné kyseliny, ketolátky a další hormony. Antagonisté inzulínu jsou: glukagon, kortizol, adrenalin, STH, adrenalin, tyreoidální hormony, somatostatin, estrogeny, progesteron (Svoboda, 2001), viz kapitola „Řízení hladiny glukózy v krvi“.

Obrázek č. 7. - Inzulínový receptor s tyrosinkinázovou aktivitou (Tomandl, 2008). Dostupné z: <<https://is.muni.cz/el/1411/jaro2008/VSBC041s/um/receptory-podklady.pdf>>



Obrázek č. 8. – Působení inzulínu na inzulín dependentní tkáň. Dostupné z: <<http://slideplayer.com/slide/8951150/>>



Pro měření cirkulující hladiny inzulínu v krvi je používán radioimunologický test (RIA). RIA je velmi přesný test a dokáže odhalit i ty nejmenší rozdíly ve složení inzulínu. Standardní měření schopnosti slinivky vylučovat inzulín je test glukózové intolerance. Nalačno je podána dávka glukózy a je měřena její míra clearance z krve. Rychlost clearance pro danou dávku glukózy je přímo úměrná sekreci inzulínu a odráží tak schopnost pankreatu reagovat na hyperglykémii zvýšenou sekrecí inzulínu. Další možnost měření normální sekrece inzulínu je měření plazmatické glukózy po 12 hodinách rychlého podávání (Norris, 2006).

Glukagon

Glukagon je tvořen α buňkami, které jsou na periférii pankreatu. Alfa buňky pankreatických ostrůvků jsou acidofilní a argyrofilní (mají afinitu k technikám barvení stříbrem). Granula α buněk mají průměr asi 235 nm a jsou kulatá (Norris, 2006). Hormon je tvořený z 29 aminokyselin. Je tvořen nejprve z preproglukagonu, který se mění na proglukagon (glicentin) a konečný glukagon. Z granulí se vyplavuje emiocytózou. V plazmě ale kromě aktivní formy existuje i jeho neaktivní forma (velký plazmatický glukagon) (Svoboda, 2001). Degradace glukagonu probíhá především v ledvinách, ale i v játrech (Havličková et al., 2016).

V organismu působí hyperglykemicky - způsobuje zvýšení glykémie v krvi. Je to katabolický hormon, který má opačné účinky než inzulín. Jednak funguje jako aktivátor enzymu adenylátcyklázy (syntéza cAMP) v jaterních buňkách, ta stimuluje enzym fosforylázu (katalyzuje rozklad glykogenu) a má za následek glykogenolýzu (štěpení glykogenu na glukózu). Za druhé glukagon zvyšuje glukoneogenezi (novotvorba glukózy z necukerných složek), intenzitu metabolismu a ketogenezi (syntéza ketolátek) díky stimulaci lipolýzy (odbourávání tuku) (Svoboda, 2001). Nakonec také stimuluje sekreci inzulínu, STH a somatostatinu, pro umožnění vstupu glukózy do buněk. Sekrece glukagonu je podporována aminokyselinami, stresem, glukokortikoidy, gastrinem a cholecystokininem (Havličková et al., 2016).

Somatostatin

Somatostatin je produktem δ buněk pankreatu a buněk hypotalamu (Reichlin, 1983). Velikost granulí SST je podobná glukagonu, cca 230 nm (Norris, 2006). Peptid je tvořený ze 14 aminokyselin a jeho sekreci stimuluje příjem potravy, glukagon a inzulín (Svoboda, 2001). Výsledkem působení tohoto hormonu je zpomalení výdeje živin do krevního oběhu a zmírnění metabolických efektů jiných hormonů (inzulín, glukagon, růstový hormon).

Somatostatin tedy inhibuje sekreci inzulínu, glukagonu, gastrinu, sekretinu, cholecystokininu, ale také i sekreci HCl v žaludku a exokrinní produkci pankreasu. Také moduluje gastrointestinální pohyby a resorpci glukózy (Bloom et Polak, 1987; Norris, 2006).

Pankreatický polypeptid

Je produkován v PP neboli F buňkách pankreatu. Granula pankreatického polypeptidu jsou 125 nm velká a nacházejí se na periférii ostrůvků. Dají se odlišit jak cytologicky tak imunologicky (Norris, 2006). Pankreatický polypeptid je složený z 36 aminokyselin. Jeho sekrece je stimulována příjmem potravy, trávením proteinů a exogenním inzulínem. Somatostatin a endogenní inzulín sekreci PP tlumí. Pankreatický polypeptid inhibuje sekreci některých enzymů, pankreatických hydrogenuhličitánů a žluči. Funguje jako hormon sytosti, v hypotalamu vyvolává útlum příjmu potravy. V tukové tkáni působí antilipolyticky a relaxuje žlučník (Svoboda, 2001). Pankreatický polypeptid funguje také jako regulátor glukózy v játrech. Dále zvyšuje citlivost jaterního inzulínu, což vede ke snížení produkce glukózy v játrech (Marek et al., 2017).

4.1.3 Řízení hladiny glukózy v krvi

Glykémie, či glukosemie, neboli krevní cukr je termín označující koncentraci glukózy v krvi. U zdravého psa se hodnota glykémie pohybuje nalačno do 7,0 - 7,5 mmol/l. Pokud u psa dojde ke zvýšení glykémie na lačno nad 7,5 mmol/l, jedná se o stav zvaný hyperglykémie. Ve většině případů jde o onemocnění zvané diabetes mellitus (Svoboda, 2001), viz kapitola „Diabetes mellitus u psa“. Opakem hyperglykémie je hypoglykémie, kdy se jedná o stav s nízkou koncentrací glukózy v krvi. Většinou je označována při glykémii pod 3,9 mmol/l (Cryer et al., 2003).

Regulace glykémie v krvi probíhá při lačnění nebo po jídle. Při lačnění je glukóza dodávána z jater, kde probíhá její tvorba (ze 75 % glykogenolýzou, z 25 % glukoneogenezí), v menší míře se tvoří i v kůře ledvin a je vyplavována do krevního oběhu. Po jídle, neboli postprandiálně, se monosacharidy (glukóza, fruktóza a galaktóza) do krve dostávají vstřebáním přes sliznici gastrointestinálního traktu. Sekreci inzulínu poté stimuluje přijatá potrava. Inzulín také zastavuje další tvorbu glukózy z jater (Sedláková, 2006).

Hladina glykémie je v krvi udržována hormonálními i nervovými mechanismy. Hlavními hormony jsou inzulín a glukagon (Sedláková, 2006). Inzulín glykémii snižuje, je tedy hypoglykemický, dále lipogenní a antilipolytický. Glukagon glykémii naopak zvyšuje,

je tedy hyperglykemický a také lipolytický (Norris, 2006). Vedlejšími hormony jsou adrenalin, glukokortikoidy a GH (růstový hormon). Neuronální udržování glykémie zajišťuje vegetativní nervový systém (parasymptikus a sympatikus) (Sedláková, 2006).

4.1.3.1 Hormonální řízení hladiny glykémie

Jak je uvedeno výše, mezi nejdůležitější hormony řídící hladinu glykémie je inzulín a glukagon, v menší míře pak i PP, SST, adrenalin a glukokortikoidy a GH (Sedláková, 2006). Sekrece inzulínu je stimulována několika faktory. Patří mezi ně především hyperglykémie a gastrointestinální hormony (Reece, 2011).

Hyperglykémie může stimulovat uvolňování inzulínu přímým působením glukózy na β buňky. Zvýšený krevní cukr však není jedinou nehormonální příčinou sekrece inzulínu do krevního řečiště. Jakékoliv činidlo schopné vyvolat zvýšení glukózy v krevním oběhu, je také schopno vyvolat uvolňování inzulínu (Norris, 2006). Příkladem jsou v krvi obsažené aminokyseliny, zejména arginin, leucin a lyzin, dále pak mastné kyseliny či ketolátky. Glukózou stimulovaná sekrece je inhibována cytokiny IL-1 α , IL-6, TNF α a IFN γ (Svoboda, 2001). Hormon pankreostatin (PST) je též schopen blokovat sekreci inzulínu vyvolanou hyperglykemií (Norris, 2006).

Působení gastrointestinálních hormonů je pravděpodobně nejdůležitější faktor pro tvorbu a sekreci inzulínu. K vylučování gastrointestinálních hormonů dochází po požití potravy, tudíž sekrece inzulínu předchází resorpci glukózy, a tak nemusí docházet k hyperglykémii. Časové období po požití potravy je nazýváno postprandiální a je charakterizované zvýšenou hladinou glukózy, aminokyselin a lipidů v krvi - dle složení potravy. Mezi gastrointestinální hormony, stimulující sekreci inzulínu patří především GIP (gastrický inhibiční polypeptid), který po požití jídla způsobuje velmi silné uvolňování inzulínu (Norris, 2006). Dále do této skupiny patří sekretin, gastrin a cholecystokinin (CCK) (Svoboda, 2001). Adenohypofyzární růstový hormon (GH) se může uvolňovat mnohem později po požití potravy, než inzulín. Jeho nadbytek porušuje vychytávání glukózy v buňkách a snižuje její využití. Růstový hormon tedy přímo nestimuluje vylučování inzulínu, ale díky hyperglykémii, kterou vyvolává, sekundárně stimuluje pankreas k jeho produkci. GH společně s inzulínem způsobují stimulaci syntézy proteinů ve svalových buňkách. Během spánku jsou hladiny inzulínu typicky nízké a uvolňování GH je maximální. GH stimuluje syntézu proteinů, glykogenolýzu (štěpní glykogenu na glukózu) a lipolýzu (odbourávání tuku na MK) (Norris, 2006).

Hormonálními antagonisty pro inzulín jsou hyperglykemické faktory – glukagon, STH, adrenalin, kortizol, SST, tyreoidální hormony, estrogeny a progesteron (Svoboda, 2001). Somatostatin inhibuje uvolňování inzulínu přímým působením na β buňky a může hrát parakrinní úlohu při regulaci uvolňování inzulínu lokálně do pankreatu (Morisset, 2017).

Po požití potravy se zvýšená hladina glukózy v krvi objeví již po 2 minutách, po 5 minutách se zvýší GIP a inzulín. Maximální hodnota glykémie je přibližně 30 - 45 minut po požití potravy a na normální hodnotu se dostane po 3 - 6 hodinách. Pokud je glukóza podána intravenózně, vyvolá menší inzulínovou odezvu než po její konzumaci. Současně se snížením glykémie, dochází ke snížení cirkulujícího inzulínu v krevním řečišti (Norris, 2006).

Glukagon jako hyperglykemický faktor zvyšuje hladinu krevního cukru. K tomu dochází aktivací adenylátcyklázy v hepatocytech, která dále stimuluje fosforylázu a má za následek štěpení glykogenu na glukózu (glykogenolýzu), která se poté dostává do krve (Authier et Desbuquois, 2008). Glukagon také podporuje glukoneogenezi, zvyšuje intenzitu metabolismu a stimuluje lipolýzu. Sekrece glukagonu je stimulována hypoglykemií (Qureshi et al., 2004), gastrinem a cholecystokininem. Dále také aminokyselinami a glukokortikoidy (stres). Mezi inhibiční faktory sekrece glukagonu patří inzulín, SST, sekretin a GABA (Svoboda, 2001).

4.1.3.2 Neuronální řízení hladiny glykémie

V posledních letech byla prokázána důležitost inhibiční nervové regulace sekrece inzulínu. V Langerhansových ostrůvcích jsou přítomna nemyelinová autonomní axonální vlákna. Stimulaci sekrece inzulínu způsobují neurotransmitery (například acetylcholin či VIP - vazoaktivní intestinální peptid), β -adrenergní (sympatičtí) činitelé a parasympatikus (Norris, 2006). VIP způsobuje také sekreci glukagonu, a proto ho někteří autoři pokládají spíše za parasympatický neurotransmitter (Havel et al., 1997).

Za blokaci sekrece inzulínu jsou zodpovědní acetylcholinoví (parasympatičtí) činitelé (například atropin) a α -adrenergní (sympatičtí) činitelé (epinefrin neboli adrenalin, norepinefrin neboli noradrenalin). Epinefrin, jako hyperglykemické činidlo ovlivňující játra, svalstvo a tukovou tkáň, také přímo blokuje uvolňování inzulínu. Cirkulující epinefrin tedy může zesilovat svůj vlastní hyperglykemický účinek na tukové a jaterní buňky tím, že blokuje normální odezvu β buněk na hyperglykémii. V neuronech pankreatických ostrůvků psů byl společně s jinými peptidy, identifikován i neuropeptid Y (NPY) a neuropeptid galanin. Galanin přímo blokuje uvolňování inzulínu z β buněk glukózou nebo aminokyselinami.

Různé stimulatory uvolňování inzulínu pracují prostřednictvím různých buněčných mechanismů, ale galanin může zablokovat všechny (Norris, 2006). Neuropeptid Y patří mezi sympatické nervové činitele. Jeho hlavní úlohou je stimulace příjmu potravy (DiBona, 2002). NPY moduluje silné imunologické účinky, jako je distribuce imunitních buněk, diferenciací T pomocných buněk, uvolnění mediátoru nebo aktivace NK-buněk. Kromě těchto přímých účinků působí NPY také jako imunomodulátor ovlivňováním účinků řady dalších neurotransmiterů (Groneberg et al., 2004).

4.2 Onemocnění pankreatu

Slinivka břišní patří mezi nejdůležitější orgány v těle. Existuje u ní řada onemocnění, která jsou velmi vážná a vždy způsobují velmi špatný zdravotní stav pacienta. Onemocnění se dají rozdělit hlavně na zánětlivá a nádorová (Mossner et Adler, 2005).

4.2.1 Pankreatitida

Pankreatitida je jedna z nejčastějších poruch exokrinní části pankreatu psů. Pankreatitida může mít různé příčiny – trauma (zranění) nebo operační zákrok v dutině břišní, urémii při selhání ledvin, infekční agens (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), endotoxémií, aplikaci některých léčiv nebo Cushingův syndrom (nadprodukce kortizolu nadledvinami). Další příčinou vzniku pankreatitidy může být větší dietetologická chyba, například pokud je pes dlouhodobě krměn nekvalitní stravou s převážně sacharidovou složkou a najednou je mu podáváno plnohodnotné krmivo s vysokým obsahem bílkovin a tuků. Chybou je také jednorázové podání většího množství kvalitních bílkovin a tuků, jelikož na to není trávicí trakt připravený (Vajc, 2005).

Správná diagnostika onemocnění může být velmi náročná. Klinický obraz se velmi liší a můžeme ho rozdělit na akutní a chronickou pankreatitidu, které jsou však obě charakterizovány nespecifickými nálezy. Obvykle je zánět sterilní (není způsoben patogenními organismy, ale nějakým sterilním poraněním, degenerací tkáně nebo fyzikálními či chemickými škodlivinami). Akutní zánět je spojen s vysokou úmrtností, ale s potenciálem pro úplné zotavení struktury i funkce, pokud zvíře přežije. Chronický zánět způsobuje refrakterní bolest a snižuje celkovou kvalitu života, také vede k progresivnímu funkčnímu poškození exokrinní i endokrinní tkáně. O přirozeně se vyskytující pankreatitidě u psa je

obecně málo informací, na rozdíl od pankreatitidy a lidí, která je velmi dobře prozkoumána i s jejími příčinami (Watson, 2015).

Pankreatitida má obecně poměrně nespecifické příznaky jako zvracení, průjem, bolest břicha, nechutenství, apatie atd. Někdy má také příznaky atypické, jako například šok díky zánětlivé odpovědi organismu, karcinom pankreatu s nekrózami kůže či volnou tekutinu v abdomenu (Willard, 2014).

Při podezření na pankreatitidu by se měl provést kompletní krevní obraz, biochemický profil séra a analýza moči. Koncentrace TLI (trypsinu podobné imunoreaktivity) ani sérové aktivity amylázy a lipázy nemají při diagnostice pankreatitidy téměř žádný význam, naopak koncentrace PLI (imunoreaktivní pankreatické lipázy) v séru se v současnosti považuje za nejlepší klinicko-patologický test pro diagnózu pankreatitidy psa. Další možností je použití abdominální rentgenografie a ultrasonografie. Zatímco díky rentgenografii může lékař vyloučit jiná onemocnění, která mají podobné nespecifické příznaky, ultrasonografie může být použita k přímé diagnostice pankreatitidy. Vůbec nejlepší při diagnostice pankreatitidy je kombinace zhodnocení historie zvířete, zjištění sérové koncentrace PLI a abdominální ultrasonografie společně s pankreatickou cytologií nebo histopatologií (Xenoulis, 2015).

Pankreatitida může být také příčinou dalších onemocnění, například obstrukce extrahepatického biliárního traktu, často se vyskytující u kníračů a jorkšírů. Pacient je v takovém případě předveden se zvracením a anorexií, bolestivostí abdomenu či horečkou (Willard, 2014).

Akutní zánět pankreatu

Akutní pankreatitida u psů je potenciálně reverzibilní stav, který však při těžké formě může způsobit lokální až systémové komplikace (Mansfield, 2012). Onemocnění postihuje zejména starší a obézní psy. Při neléčení může dojít až ke smrti psa (Svoboda, 2008).

Mezi symptomy patří silná bolest levého boku nad pupkem. S tím je spojená nevolnost, plynatost, časté úporné zvracení, teplota a zvýšený puls či žloutenka (Kohout et Pavlíčková, 1996). Příznaky akutního abdomenu mohou být mírné až velmi silné. Při silné bolesti může nastat šok, orgánové selhání až smrt. Laboratorní vyšetření krve obvykle ukáže leukocytózu s neutrofilii a hyperglykémii v důsledku zničení tkáně pankreatu. Nejdůležitější je však stanovení aktivity lipázy a amylázy v séru. Amyláza bývá zvýšená v 80 % případů. V případě patoanatomického nálezu se slinivka jeví edematózní s nekrózami, krváceninami, abscesy a jinými změnami (Ruaux, 2003; Svoboda, 2008).

Léčba je založena na infuzní terapii, která zahrnuje náhradu ztrát kapalin, udržování hydrostatického tlaku, tišení nevolnosti a bolesti. Důležitá je i hladovka (Svoboda, 2008), ovšem nové poznatky ohledně léčby akutní pankreatitidy ukazují, že předčasné krmení je předpokladem pro zlepšení zdraví trávicího traktu, jelikož nezdravé enterocyty, které udržují systémový zánět, jsou tím z těla odstraňovány (Mansfield et Beths, 2015). Nejedná se však o parenterální krmení, ale o enterální. Parenterální předčasné krmení se doporučuje jen v kombinaci s enterálním a pouze u pacientů, kteří mají špatnou toleranci k enterálnímu krmení nebo trpí podvýživou (Jensen et Chan, 2014).

Chronický zánět pankreatu

Tento typ zánětu není tak bouřlivý, ale mnohem více ohrožuje zdraví psa četnými komplikacemi a také je příčinou chronické bolesti. Dříve byla tato nemoc u psa považována za neobvyklou, poté se ale zjistilo, že je to klinicky významné onemocnění (Kohout et Pavlíčková, 1996).

Chronický zánět se vyznačuje svými opakovanými projevy, ať je to v podobě slabých recidivujících gastrointestinálních příznaků nebo až akutních exacerbací (vzplanutí chronické choroby), které se dají jen těžko odlišit od akutní pankreatitidy. Výsledkem je vždy postupné zhoršování endokrinních a exokrinních funkcí slinivky, někdy dochází až k rozvoji diabetu, exokrinní insuficience pankreatu (EPI) nebo ke kombinaci obojího (Watson, 2012).

Mezi symptomy patří celková ochablost a apatie, nechutenství, zvracení, hubnutí, bolesti do břicha, plynatost, průjmy, žloutenka či diabetes. Diagnóza se stanoví dle anamnézy, laboratorních testů, ultrasonografie a pomocí CT. Léčba nastává za pomoci analgetik a spasmolytik. Pacientovi se dodávají chybějící enzymy a vitamíny. V případě projevu diabetu je nutná aplikace inzulínu a držení diabetické diety (Kohout et Pavlíčková, 1996).

Chronický zánět slinivky je většinou diagnostikován až po poškození orgánu, a to jak jeho funkce, tak tkáně. Nedávné práce naznačují, že některá plemena mají k tomuto onemocnění genetické predispozice. Například u anglického kokršpaněla pravděpodobně patří mezi polysystémové imunitní choroby (Watson, 2012).

4.2.2 Exokrinní pankreatická insuficience (EPI)

Jedná se o chronické onemocnění, které je výsledkem některých patologických procesů, projevující se redukcí počtu exokrinních buněk slinivky břišní. U psa se exokrinní pankreatická insuficience nejčastěji vyvíjí jako následek atrofie pankreatických acinů.

Existuje i takzvaná funkční EPI, kdy je u psa nějakým způsobem znemožněno vylučování pankreatické šťávy, například obstrukcí pankreatických vývodů. U některých plemen, například u německého ovčáka, je dokonce prokázána dědičnost této choroby a projevuje se do dvou let věku. Další příčinou je chronická pankreatitida, neoplazie (vznik nádoru) nebo hypoplazie (nedovyvinutí tkáně) slinivky (Vondráková et al., 2002).

Onemocnění se projevuje až po značné ztrátě exokrinní tkáně (85-90 %). Exokrinní tkáň produkuje nedostatečné množství trávicích enzymů. Projevuje se polyfágií (zvýšený příjem potravy), hubnutím a chronickým průjmem (Westermarck et Wiberg, 2003). Diagnostika je prováděna laboratorně, stanovením trypsinu a trypsinogenu v séru nebo z plazmy metodou RIA (TLI), která je velice přesná. Hodnota TLI v krvi je odrazem uvolňování trypsinogenu z pankreatických acinů. Snížená hodnota TLI je tedy důkazem nedostatečné funkce acinů (Svoboda, 2008). Při léčbě EPI se každé jídlo doplňuje o pankreatické enzymy. Potrava by měla být vysoce stravitelná a podávána v malých dávkách (Westermarck et Wiberg, 2003).

4.2.3 Nádory pankreatu

Nádory na pankreatu u psa nejsou tak časté, jako například u člověka. Mohou být jak v exokrinní, tak v endokrinní části. U nádoru exokrinní části slinivky se jedná buď o neoplazii vycházející z ductů nebo z acinů. U psa je častější výskyt duktálních nádorů (Svoboda, 2008). Nádory pankreatu jsou pro pacienta většinou letální, jelikož je onemocnění diagnostikováno příliš pozdě, vzhledem k velmi agresivnímu chování nádoru (Siliart et al., 1990).

Nádory endokrinní části slinivky, neboli PNET (pankreatické neuroendokrinní tumory) jsou vzácnější. Vyskytují se ve dvou formách, funkční a nefunkční. Nefunkční forma se často ani klinicky neprojevuje. Funkční forma se projevuje klinickou symptomatologií odpovídající produkovanému hormonu, respektive jeho nadprodukcí. Nejčastějšími funkčními tumory jsou inzulinomy a gastrinomy (Hlavsa, 2008). PNET se může objevit také jako součást geneticky podmíněného onemocnění (Kala et al., 2010).

K nespecifickým projevům patří bolesti břicha spojené se zažívacími potížemi, žloutenka, úbytek na váze, nechutenství, únava, apatie a celková zchátralost organismu (Kohout et Pavlíčková, 1996). Nádor je diagnostikován pomocí laboratorních testů, které ukazují zvýšené enzymy pankreatu, jaterní testy a u pokročilých stádií i nádorové markery. Poté se díky ultrazvuku, CT (výpočetní tomografii), magnetické rezonanci nebo ERCP

(endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii) lokalizuje výskyt nádoru. Přibližně u 10 - 25 % lze nádor chirurgicky odstranit (Coenegrachts, 2009).

Léčba není vždy stejná, většinou je snaha nádor co nejdříve odstranit. Pokud již nelze tumor odstranit, léčení pacienta je zaměřeno na tlumení bolesti, podávání cytostatik a zkvalitnění zbytku života (Svoboda, 2008).

Adenokarcinom

Adenokarcinom je nádor exokrinní části pankreatu. Projevuje se většinou u starších psů, zejména u erdelteriérů. Příznaky jsou, jako u všech nádorů pankreatu, nespecifické a připomínají pankreatitidu nebo extrahepatickou obstrukci žlučových cest (Svoboda, 2008). Exokrinní karcinom pankreatu u psa je obzvláště maligní novotvar. Onemocnění probíhá poměrně rychle (Dennis et al., 2008).

Nejčastěji je adenokarcinom provázen hubnutím, nechutenstvím, zvracením či žloutenkou. Mohou se také přidat příznaky vzniklých metastáz, například dyspnoe, kulhání nebo bolestivost kostí. Diagnostika je velice obtížná vzhledem k podobnosti s obstrukcí žlučových cest a tak adenokarcinom lze s přesností určit laparoskopicky a biopsií (Svoboda, 2008). Další možností je použití kontrastní sonografie. Adenokarcinomy vykazují hypoechoické a hypovaskulární léze (Vanderperren et al., 2014). Terapie je možná pouze chirurgickou pankreatektomií, ovšem za předpokladu, že ještě nejsou vytvořeny další metastázy. Po vytvoření metastáz na ostatních orgánech (nejčastěji játra, kosti, žaludek, plíce nebo regionální mízní uzliny), je většinou do několika měsíců nevyhnutelný exitus (Dennis et al., 2008).

Inzulinom

Inzulinom je u psa nejčastější nádor endokrinní části pankreatu. Je charakterizován nadměrnou produkcí inzulínu a z toho plynoucí hypoglykemií. Inzulinom se vytvoří v důsledku zvýšené produkce hormonu inzulínu neoplasticky aktivními (mají nádorový původ) β buňkami pankreatu. Jedná se o jednotlivé (2,5 cm v průměru) či mnohočetné, vesměs maligní (z 95 %), nádory. Inzulinomy mají výraznou tendenci k tvorbě metastáz, a tak většina případů je objevena s již rozvinutými metastázemi v okolí pankreatu, nejčastěji na regionálních mízních uzlinách nebo na játrech (Rijnberk et Kooistra, 2010).

Hlavním příznakem inzulinomu je hypoglykémie. Mezi příznaky hypoglykémie patří pocit hladu, svalová slabost, ataxie nebo kóma. Hypoglykémie je způsobena metabolicky aktivním inzulinomem, který má zvýšenou potřebu glukózy (jako i jiné velké nádory) a

poruchu nadměrné produkce inzulínu. Pes se tak pravidelně dostává do hypoglykemického stavu pod 2,5 mmol/l. Jelikož je glukóza pro CNS primárním zdrojem energie, dochází k neurologickým příznakům. K vyčerpání jaterního glykogenu dochází již po dvou-denním hladovění (Rijnberk et Kooistra, 2010).

Základem diagnostiky je vyloučení jiných příčin hyperinzulinismu (Lester et al., 1999). Diagnostika se provádí za pomoci USG (ultrasonografie) nebo CT. Přesné je také stanovení plazmatického inzulínu, který by neměl být nad 70 pmol/l, v období hypoglykémie (Svoboda, 2001). Jako u jiných nádorů je jedinou možností terapie odstranění nádorově změněné tkáně. Tento postup však i při včasné diagnostice prodlouží život pacienta jen o pár let (Lester et al., 1999).

Glukagonom

Mezi vzácná nádorová onemocnění endokrinní tkáně pankreatu u psa patří glukagonom. Dojde k němu v důsledku nadprodukce hormonu α buněk, glukagonu (Langer et al., 2003). Glukagonom má většinou dermatologickou manifestaci a je projevem buď postižení α buněk neoplastickým procesem (ve 25 %), nebo je součástí mnohočetného neoplastického syndromu (v 75 %), který se většinou projevuje i mimo endokrinní část pankreatu. Nadbytečná produkce glukagonu způsobuje onemocnění zvané diabetes mellitus. V tomto případě však glukagon většinou nemá účinek na periferní tkáně, nýbrž hlavně na játra, která v důsledku jeho stimulaci zvýší glukoneogenezi, glykogenolýzu a ketogenezi (Svoboda, 2001; Havlíčková et al., 2016).

Dermatologická manifestace glukagonomu se projevuje nekrolytickou dermatitidou, která se však dá zmírnit dietou bohatou na bílkoviny. Kožní změny se projevují především na distálních částech končetin. Mají charakter erozí až ulcerací. Na prstních polštářcích se mohou objevit silné krusty (Havlíčková et al., 2016). V okolí uší, šourku, konečníku, očí, pysků a vulvy se tvoří zejména eroze, ulcerace, zánětlivá infiltrace, krusty a alopecie. Velmi časté jsou potom sekundární bakteriální infekce. Na játrech lze změny charakterizovat jako vakuolární hepatopatii. Pacient může trpět průjmami a vykazovat symptomy diabetu (Svoboda, 2001). Diagnostika je prokázána vysokou hladinou plazmatického glukagonu, dermatologickými nálezy, příznaky diabetu či průjmovými stavy. Terapie je prováděna stejně jako u jiných nádorů, chirurgickým odstraněním zasažené tkáně, avšak prognóza je velmi špatná (Langer et al., 2003).

Gastrinom

Gastrinom nebo Zollinger-Ellisonův syndrom patří spolu s inzulinomem k nejčastějším endokrinním nádorům psa. Gastrinomy jsou však v porovnání s inzulinomy vzácností (Hayden et Henson, 1997).

Onemocnění je charakterizované zvýšenou žaludeční sekrecí HCl v důsledku nadprodukce gastrinu. Gastrin se nachází společně s ostatními nádory na slinivce břišní. Produkce gastrinu sice probíhá v G buňkách žaludeční a duodenální sliznice, ale v období fetálního vývoje je gastrin produkován δ buňkami pankreatu a předpokládá se, že při nádorovém procesu na pankreatu dochází k částečnému navrácení fetální funkce δ buněk, které pak produkují somatostatin i gastrin. Gastrin působí na buňky žaludku a má trofický (výživný) efekt na žaludeční sliznici (Svoboda, 2001). Nadprodukcí gastrinu se zvýší sekrece HCl, která vyvolá hypertrofickou gastritidu (zánět žaludku), gastroduodenální ulceraci (vznik vředů) nebo erozivní ezofagitidu (zánět jícnu) (Hayden et Henson, 1997).

Mezi hlavní příznaky gastrinomu patří špatný výživný stav, apatie, anorexie, zvracení, hubnutí, průjem (Rijnberk et Kooistra, 2010). Dále hematemeze (zvracení krve) a melena (černá stolice s natrávenou krví), které jsou příznaky gastroduodenální ulcerace projevující se až v 90 % případů. Vyšetření krve není příliš specifické, nejčastěji se popisuje anémie, hyperglykémie, leukocytóza a hypoproteinémie. Koncentrace gastrinu jsou několikanásobně zvýšené (Svoboda, 2001). Lze provést také histologické vyšetření (Happé et al., 1980).

Řešením je resekce nádorově změněné tkáně, ovšem bez příznivé naděje (Svoboda, 2001).

5 Diabetes mellitus u psa

Cukrovka (diabetes mellitus) je jedno z nejdůležitějších a nejčastějších endokrinních onemocnění psů, které postihuje přibližně 1 z 300 psů (Adams et al., 2013). Nejčastější forma diabetu u psů se velmi podobá lidskému diabetu 1. typu, na rozdíl od koček, které se přibližují spíše typu 2. U psů se také vyskytuje varianta gestačního diabetu (Hoenig, 2002; Nelson et Reusch, 2014). Patofyziologie psího diabetu je většinou špatně chápána. Diabetes psů je sice podobný lidskému diabetu 1. typu, avšak kromě podobných rysů, například diabetické ketoacidózy na začátku onemocnění, existují výrazné rozdíly (Shields et al, 2015). U lidí je tento typ diabetu diagnostikován spíše v mladším věku a výjimečně u starších jedinců, ale u psa je typický střední a vyšší věk pacientů (Catchpole et al., 2008). Maximální incidence je u zvířat ve stáří mezi 5. - 12. lety. Onemocnění diabetem ve středním věku a přítomnost

cirkulujících protilátek potvrzuje, že psí diabetes je nejvíce podobný typu LADA. U většiny psů není příčina deficitu inzulínu objasněna, předpokládá se poškození β buněk související buď s pankreatitidou anebo s autoimunitně zprostředkovanou destrukcí β buněk (Catchpole et al., 2008). Diabetes postihuje spíše feny (Svoboda, 2001), nejčastěji během diestrů nebo těhotenství. Vysoká hladina progesteronu a růstový hormon totiž působí jako antagonisté inzulínu (Fall et al., 2010).

Průměrný čas přežití psů s diabetem je cca 3 roky od diagnózy. Nejvyšší mortalita je během prvních šesti měsíců (Fall et al., 2007).

U psa dosud nebyla, na rozdíl od lidí, mezinárodně přijatá kritéria pro klasifikaci diabetu. Někteří autoři (Svoboda, 2001) používají označení dle nutnosti aplikace inzulínu. Prvním typem je diabetes závislý na podávání inzulínu – IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus). Druhým typem je na inzulínu nezávislý diabetes – NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus). Klasifikace diabetu, ve veterinární medicíně, na IDDM a NIDDM však není směrodatná, protože všichni psi s diabetem vyžadují aplikaci inzulínu. Proto je u psů vhodnější použít klasifikační systém založený na příčině hyperglykémie. Primární absolutní deficit inzulínu (IDD) je charakterizovaný nedostatečnou produkcí inzulínu v pankreatu, zatímco relativní deficit inzulínu (IRD) vzniká při nedostatečné funkci inzulínu ve tkáních. Přetrvávající hyperglykémie (glukóza v krvi více než 14 mmol/l) může být také příčinou permanentní dysfunkce β buněk. Proto mohou zvířata s primární IRD konvertovat na IDD, pravděpodobně v důsledku sekundárních ztrát β buněk, které mohou souviset s toxicitou glukózy nebo vyčerpáním β buněk. Původní diagnóza u těchto pacientů může být IDD, ale tlumení hyperglykémie inzulínovou terapií je obtížné, protože příčinou onemocnění je inzulínová rezistence (Catchpole et al., 2008).

IDDM či IDD je u lidí klasifikován jako diabetes mellitus 1. typu a je spojen s deficitem inzulínu v důsledku autoimunitní destrukce β buněk. DM1 vyžaduje inzulínovou terapii a je zde vyšší náchylnost ke ketoacidózám. Typický je projev od juvenilního věku (Catchpole et al., 2008). U psa je deficit inzulínu způsoben destrukcí β buněk. Primárně je to autoimunitní destrukce či destrukce v důsledku pankreatitidy. Sekundárně je to destrukce díky chronické hyperglykémii (Fall et al., 2007).

NIDDM nebo IRD je u lidí klasifikován jako diabetes mellitus 2. typu a je vyvolán kombinací defektní sekrece inzulínu a sníženou citlivostí tkáně na inzulín (Betsy et al., 2017). DM2 je většinou léčen pomocí hypoglykemických léků, úpravou stravy a zvýšením pohybových aktivit. Pro tento typ je typický projev u dospělých obézních lidí, ale v dnešní době i u dětí (Catchpole et al., 2008). U psa se rozvíjí rezistence na inzulín v důsledku

hormonální poruchy, například hyperadrenokorticismu či nadměrné produkce růstového hormonu (Fall et al., 2007).

Je zde také třetí typ diabetu, nazývaný LADA. Jedná se o latentní autoimunitní diabetes dospělých. Projevuje se u lidí nad 30 let, kteří ale nejsou obézní a prokázaly se u nich cirkulující protilátky. LADA se ze začátku léčí hypoglykemickými léky, ve většině případů ale další léčba vyžaduje podávání inzulínu. LADA se od DM1 liší v rychlosti destrukce β buněk. U typu LADA je tento proces mnohem pomalejší. Byla také popsána novorozenecká forma psího diabetu, zejména u plemene labradorský retrívr (Catchpole et al., 2008).

Začátek výzkumu diabetu byl spojen se psy, u kterých byl uměle vyvolán diabetes pankreatektomií. I dnes jsou psi velmi žádaní jako modely pro studii tohoto onemocnění, obzvláště pokud se u nich projevil diabetes spontánní (Brito-Casillas et al., 2016)

5.1 Etiologie

Diabetes je polyfaktoriální onemocnění. Na jeho vývoji se podílí genetická dispozice, faktory životního prostředí a imunitní složka organismu (Nelson et Reusch, 2014). Další příčiny jsou: atrofie pankreatu, pankreatitida, obezita, hyperadrenokorticismus a gestageny (Svoboda, 2001; Shields et al, 2015).

Mikroskopickým pozorováním buněk slinivky bylo prokázáno výrazné snížení množství β buněk i endokrinních ostrůvků pankreatu u nových i starších případů diabetu (Shields et al, 2015). Diabetes způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek hormonu inzulínu, případně rezistenci na něj, jehož hlavním důsledkem je hyperglykémie (Catchpole et al., 2008). Při hyperglykémii dochází k porušení funkce jater a výraznému snížení periferní využití glukózy. Zatímco intracelulárně dochází k nedostatku glukózy a energetickému deficitu buněk, extracelulárně je měřena hyperglykémie (Svoboda, 2001).

5.1.1 Primárně vzniklý deficit inzulínu

Genetická predispozice

Genetická predispozice pro diabetes mellitus byla zjištěna u některých plemen více než u jiných. Zatímco boxeři tímto onemocněním téměř netrpí, samojedi jsou mezi pacienty nadměrně zastoupeni (Adams et al., 2013). Více náchylná jsou také plemena: malý knírač (Mori et al., 2010), jezevčík, kernteriér, tibetský teriér, west highland white teriér, border teriér, kavalír king charles španěl, bišonek, jack russell teriér, labradorský retrívr, jorkšířský

teriér (Adams et al., 2013), anglický kokršpaněl (Watson et al., 2011), border kolie, australský teriér, švédský elkhound a lapphund (Fall et al., 2007). Je tedy jasné, že genetické faktory hrají důležitou roli při určování náchylnosti k nemoci. Řada genů, která je spojena s náchylností k diabetu u lidí, je stejná také u psů, přičemž některé jsou specifické pro určité plemeno (Adams et al., 2013).

První sledované byly geny MHC (major histocompatibility complex) – hlavní histokompatibilní komplex, protože imunitní odpověď těchto genů je nejdůležitějším genetickým rizikovým faktorem citlivosti u humánního DM1 i LADA (Catchpole et al., 2008). Existuje zhruba 20 různých genetických lokusů, které se vztahují k citlivosti humánního DM 1. typu. Nejdůležitějším lokusem citlivosti je IDDM1 obsahující MHC geny, který představuje zhruba 50 % celkového rizika. MHC geny kódují molekuly odpovědné za prezentaci antigenu T lymfocytům. Tento proces je důležitý pro stimulaci imunitní odpovědi vůči infekčním organismům, při imunitně zprostředkovaném onemocnění - alergii a autoimunitě. MHC geny, které zdědíme, prezentují antigeny imunitnímu systému a následně ovlivňují naše schopnosti v boji proti infekci. V případě, kdy je genetický fond ve výběru omezen (etnické skupiny v humánní populaci, některá plemena psů), mohou se objevit problémy související s imunitním systémem. Souvislost mezi těmito geny a diabetem byla poprvé zjištěna již před 30 lety a nyní víme, že určité MHC alely/haplotypy souvisejí s diabetem, zatímco jiné jsou protektivní (Catchpole et al., 2008).

Diabetes mellitus (DM1 a typ LADA) se u psa, stejně jako u lidí, pojí zejména s geny kódujícími třídu II hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) (Grant et al., 2010). Jedná se o DLA (psí leukocytární antigen). DLA je u psa lokalizovaný na 12. chromozomu. Tyto geny se tedy staly logickou volbou pro další výzkum. Studie prokázaly, že některé haplotypy DLA (zkráceně DRB1 009, DRB1 015 a DRB1 002), jsou spojené s nárůstem rizika diabetu. Naproti tomu haplotyp DLA-DQA1*004-DQB1*013 byl v populaci diabetických psů výrazně snížen, což vede k názoru, že má protektivní funkci proti vzniku diabetu (Kennedy et al., 2006). Geny DLA jsou považovány za obecně rizikový faktor pro imunitní onemocnění, jelikož jsou spojeny také s náchylností k jiným endokrinním poruchám. U psa bylo identifikováno 9 SNP (jednonukleotidový polymorfismus, zodpovědný za rozdíly v náchylnosti k onemocnění) v psím INS genu (gen zodpovědný za tvorbu inzulínu). Tři jsou umístěny proti proudu od místa startu transkripce v oblasti promotoru. Tři jsou umístěny uvnitř intronu 2 a poslední tři jsou exonické (Adams et al., 2013). Inzulínové genové polymorfismy pro psí diabetes mellitus vykazují specifitu pro různá plemena. Roli v citlivosti k diabetu může také hrát gen IGF2 (Short et al., 2007).

Vznik diabetu v důsledku autoimunitní destrukce Langerhansových ostrůvků je u psů mnohem méně častý než u lidí (Svoboda, 2001). Přítomnost protilátek proti β buňkám byla přítomna u většiny diabetických psů, což potvrzuje, že autoimunita hraje určitou roli v patogenezi onemocnění (Catchpole et al., 2008).

Onemocnění způsobující destrukci buněk

Při akutní pankreatitidě může být kromě exokrinní funkce zasažena i ta endokrinní. Důkazem toho byla naměřená hyperglykémie u pacientů s akutním zánětem slinivky břišní. Také existuje kromě exokrinní i endokrinní pankreatická insuficience psů, která znamená redukci počtu buněk produkujících inzulín. K redukci může dojít i vlivem tlakové atrofie v důsledku neoplastického procesu (Svoboda, 2001).

5.1.2 Sekundárně vzniklý deficit inzulínu

K destrukci β buněk dochází také při chronické hyperglykémii. Ta může nastat, pokud je diabetik špatně kompenzován, případně pokud onemocnění nebylo dosud zjištěno. Dalším důvodem jsou hormonální změny pacienta, které jsou popsány níže.

Bylo prokázáno, že opakované vystavení β buněk zvýšeným koncentracím glukózy má škodlivé až toxické účinky na jejich fenotyp. Tento jev je označován jako glukotoxicita a průběhem času může vést ke zhoršení diabetu (Bensellam et al., 2012). Tkáně nejvíce ohrožené účinkem prodloužených zvýšených hladin glukózy v plazmě zahrnují pankreatické β buňky a vaskulární endotelové buňky. Následující dysfunkce β -buněk podporuje sníženou syntézu a sekreci inzulínu, což dále zvyšuje přidruženou hyperglykémii (Campos, 2015).

5.1.3 Rezistence na inzulín

I u psa má obezita v etologii cukrovky jisté zastoupení, ovšem ne tak velké jako u lidí. Dochází zde ke zvyšující se rezistenci vůči inzulínu, díky jeho snížené vazbě na receptory. Prokázány byly i poruchy účinku inzulínu v postreceptorové fázi (Svoboda, 2001). Velmi málo veterinárních lékařů klasifikuje obezitu jako nemoc. Jedná se ale o velký problém, který kromě diabetu způsobuje ortopedická onemocnění, urologické a respirační potíže, hypertenzi a pankreatitidu (Loiseau, 2007).

K rezistenci inzulínu na perifériích dochází také při nadbytku glukokortikoidů. Z toho důvodu je u psů důležitým diabetogenním faktorem hyperadrenokorticismus a užívání

kortikoidů. Glukokortikoidy nejenže způsobují zvýšenou rezistenci glukózy vůči inzulinu, ale také zvýšenou glukoneogenezi. Hyperadrenokorticismus je typický spíše pro psy než pro feny. U fen mají největší vliv na vznik diabetu endogenní a exogenní gestageny (Svoboda, 2001). Diabetes mellitus u psů bývá většinou spojený pouze s výskytem hyperadrenokorticismu. Výskyt více endokrinních poruch je však jinak u psů výjimkou (Blois et al., 2011).

Diabetes u háravých fen

V Evropě není obvyklé kastrovat feny v raném věku, a proto jsou zde endogenní i exogenní gestageny hlavní příčinou diabetu u fen. K přirozenému dosažení nejvyšší hladiny endogenního progesteronu dochází v pozdním metestru (mezi 20. - 30. dnem po začátku hárání feny). Progesteron navozuje zvýšenou produkci růstového hormonu (STH), který snižuje efekt inzulinu na propustnost glukózy do buněk. V této době se STH netvoří v adenohipofýze, ale v mléčné žláze. Důsledkem je tedy zvýšená potřeba inzulinu pro využití glukózy, což vede k hyperfunkci β buněk pankreatu, která ovšem fyziologicky vydrží pouze 2 - 3 týdny. Poté dochází k úplnému vyčerpání slinivky. Může nastat i její degenerace až ireverzibilní atrofie Langerhansových ostrůvků. Podávání gestagenů ve snaze potlačení říjového cyklu u feny je jednou z nejčastějších příčin rezistence na inzulin (Svoboda, 2001).

U fen se diabetes projevuje koncem metestru polyurií, zvýšeným příjmem krmiva a tekutin ale také hubnutím (Betsy et al., 2017). V souvislosti s léčbou progesterony se kromě diabetu objevuje také cystická hyperplazie endometria, ovariální cysty a nádory mléčné žlázy (Prosserová, 2005). Pokud je to možné, je vhodné provést ovariohysterektomii feny, předejde se tím nejen rozvoji diabetu, ale také pyometře, ovariálním cystám, pseudograviditě, tumorům nebo cystické hyperplazii endometria (Bartošková, 2008).

Gestační diabetes fen (GDM)

Gestační diabetes je u fen, na rozdíl od žen, poměrně vzácný (Fall et al., 2008). GDM postihuje nejvíce fenky ve středním věku v druhé polovině březosti (Mared et al., 2012). Největší predispozici má plemeno severský špic. Březí fena produkuje progesteron, který navozuje zvýšenou produkci STH. STH snižuje efekt inzulinu na propustnost glukózy do buněk a vzniká hyperglykémie. Po skončení gravidity dojde u části fen k ukončení diabetu, u zbytku diabetes přetrvává. Feny, u kterých došlo po porodu k ukončení diabetu, jsou však ve stáří náchylné k návratu onemocnění. Mortalita štěnat diabetických fen je vyšší v porovnání s potomky zdravých fen (Fall et al., 2008).

5.2 Symptomatologie

U psa se klinické příznaky diabetu většinou vyvíjí pozvolna. Vzhledem ke zvýšené koncentraci glukózy v plazmě je překročen ledvinový práh (u psa na 10-12 mmol/l) a dochází ke glykosurii (Svoboda, 2001). Osmotická diuréza způsobuje polyurii (zvýšené močení), kterou tělo kompenzuje polydipsií (žíznivost) (Betsy et al., 2017). Současně je diuréza provázena hyponatrémií, hypokalémií a hypofosfatémií (pokles koncentrace Na^+ , K^+ a PO_4^{3-} v krevní plazmě). Hypertonická plazma způsobuje intracelulární dehydrataci a snížení renální exkrece glukózy (Svoboda, 2001).

Chronická hyperglykémie má za důsledek poruchu funkce některých proteinů, u kterých vyvolává enzymovou glykosylaci. Dochází k poškození nervových zakončení, stěny artérií, glomerulů, bazální membrány, proteinů čočky, hemoglobinu, imunoglobulinů, skeletárních proteinů a erytrocytární membrány. Všechny tyto změny vedou ke vzniku diabetických komplikací (viz kapitola „Komplikace diabetu“). Intracelulární glukózový deficit vede v periferních tkáních ke zvýšení lipolýzy a nadprodukcí MK. Metabolizací mastných kyselin vznikají nadbytečné ketolátky, které nejsou organismem dostatečně energeticky zužitkovány, jelikož jejich vstup do buněk je závislý na inzulínu. Tyto aspekty vedou ke ztrátě hmotnosti, vzniku diabetické ketoacidózy až ke vzniku kómatu. Ke ztrátě hmotnosti přispívá také zvýšená glukoneogeneze, která omezuje syntézu bílkovin, což vede k celkové slabosti, snížení imunitního systému (Svoboda, 2001) a špatnému hojení ran (Lexmaulová, 2002). Metabolická ketoacidóza se projevuje sníženým příjmem tekutin, depresí, anorexií, zvracením až šokem (Kerl, 2001).

Kromě polyurie, polydipsie a hubnutí, diabetes způsobuje také polyfáгии (zvýšená chuť k jídlu). Polyfágie je vyvolána nepřítomností glukózy v buňkách, díky nedostatku inzulínu v krvi (Betsy et al., 2017).

Dalším příznakem diabetu psa může být bakteriální zánět močového měchýře (cystitida). Ten způsobuje *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes* či *Clostridium* spp. (Svoboda, 2001).

Relativní nebo absolutní deficit sekrece inzulínu způsobuje i postižení kardiiovaskulární soustavy související s hypertenzí. Ateroskleróza a kardiomyopatie jsou u psa poměrně vzácné. Poruchou metabolismu se mění iontové poměry v srdeční tkáni. Roste koncentrace Ca^{2+} , v myokardu se začne ve zvýšené míře ukládat cholesterol a srdce je nadměrně stimulované sympatikem (Svoboda, 2001).

5.3 Diagnostika

Při vyšetření krve je zjištěna hyperglykémie a hyperlipidémie. Glykémie (hladina cukru v krevní plazmě) se zjišťuje po 12 - cti hodinové hladovce a její hladina u zdravého jedince nepřesahuje 7,5 mmol/l (Svoboda, 2001). Ideální hladina je 3,3 – 5,5 mmol/l (60 – 100 mg/dl) (Cook, 2012). Pokud je glykémie vyšší než 7,5 mmol/l, jedná se o hyperglykémii, jeden z nejdůležitějších znaků diabetu (Svoboda, 2001). Při biochemickém vyšetření krve se sleduje hodnota hematokritu (poměr objemu erytrocytů a krevní plazmy), hodnota hemoglobinu a počet erytrocytů na mm³. U diabetika je hodnota hematokritu většinou snížena v důsledku dehydratace a také se může ukázat zvýšená hodnota leukocytů v důsledku sekundární infekce (Betsy et al., 2017). Při diagnostice je důležité zjistit koncentraci glykovaných nebo glykosylovaných proteinů. Například koncentraci fruktosaminu nebo glykovaného hemoglobinu v séru, které nepřímo měří hladinu cukru v krvi (Loste et Marca, 2001).

Analýza moči patří k základním diagnostickým testům DM. Normální moč psa je světle žlutá, s nepatrným zápachem a nízkou hustotou při velkém objemu. Při malém objemu se hustota zvýší (Cook, 2012). Při diabetu se v moči nachází glukóza (glykosurie) díky které má moč vyšší hustotu a to i přes vysoký objem moči (Svoboda, 2001). Normální moč by měla mít pH mezi 5,5 a 7,5, neměla by obsahovat bílkoviny, krev, glukózu ani ketolátky. Stopové množství bilirubinu je normální (Cook, 2012). Při diagnostice DM má moč většinou sladkou vůni, vyšší hustotu a obsahuje glukózu a ketolátky (glykosurie a ketonurie) (Betsy et al., 2017). K zjištění obsahu glukózy a ketolátek v moči se používají diagnostické proužky.

Někdy je prováděný test tolerance glukózy, zejména tehdy, pokud je naměřena hraniční hyperglykémie (6 - 8 mmol/l). Tento test se neprovádí, pokud je s hyperglykémií současně zjištěna také glykosurie. Test se provádí tak, že po dvanácti hodinové hladovce je pacientovi intravenózně podána glukóza (1 g glukózy/1 kg živé hmotnosti). Podávaná glukóza je ve formě 40 – 50% roztoku. Krev se pro stanovení plazmatické glukózy odebere těsně před aplikací roztoku a poté za 15, 30, 45 a 60 minut. Pokud je pes zdravý, hladina glukózy se vrátí na normální hodnotu do 45 minut. Tento test se však v současnosti příliš nepoužívá, vzhledem k individuální variabilitě a dalším faktorům, které mohou ovlivnit výsledek (Svoboda, 2001).

Nejčastějším patologickým nálezem u Langerhansových ostrůvků je vrozená hypoplazie (neúplné vyvinutí) u mladých psů, nekróza či fibróza ostrůvků, vakuolizace buněk ostrůvků a epitelu ductů. Patologické změny mimo slinivku zahrnují glykogenovou nefrózu, emfyzematózní cystitidu a sekundární infekce uropoetického a respiračního systému (Svoboda, 2001).

5.4 Terapie

Léčba má za cíl zlepšení kvality života psa, minimalizovat komplikace spojené s diabetem a předcházet hypoglykemickým stavům. Těžká hypoglykémie může způsobit nevratné poškození mozku až smrt pacienta (DiFazio et Fletcher, 2016). Při léčbě psa je velmi důležitá spolupráce veterináře a majitele (Betsy et al., 2017).

Cílem léčby je stabilizovat hladinu plazmatické glukózy pomocí diety, pravidelného pohybu a užívání léků (Miceli et al., 2012).

5.4.1 Léková terapie

Perorální antidiabetika

Při léčbě diabetu u psa mají perorální antidiabetika jen malý význam. Většina diabetiků jsou feny, které vlivem hormonů (gestagenů) produkují maximální množství inzulínu, a další podpora činnosti β buněk by se mýjela účinkem, nebo by naopak přinesla rychlejší hypofunkci pankreatu. Antidiabetika nemají efekt ani v případě, kdy jsou β buňky již nefunkční, jelikož nemají co stimulovat (Svoboda, 2001). Termín „perorální inzulín“ se týká syntetických hypoglykemických léků známých jako sulfonylmočoviny a jejich příbuzných sloučenin. Vzhledem k tomu, že se nejedná o proteiny, nepodléhají enzymatické degradaci ve střevech. Sulfonylmočoviny jsou podávány perorálně a mohou zmírnit některé příznaky diabetu. Jsou vhodné při poruchách souvisejících s inzulínovou nedostatečností. Není vhodné je používat u pankreatektomizovaných zvířat (zvířata s odebranou slinivkou). Perorální léky jsou užitečné pouze v případě, že je pečlivě kontrolována dieta (Norris, 2006).

Aplikace inzulínu

Pravidelná aplikace inzulínu je základem léčby diabetu. Inzulín se aplikuje injekčně do podkoží. Nevhodné jsou inzulínové preparáty s krátkou dobou účinku, kdy by se inzulín musel aplikovat několikrát denně spolu s dodržováním zvláštního krmného režimu (Svoboda, 2001). Používají se proto přípravky s prolongovaným účinkem, které obsahují 30 % amorfního a 70 % krystalického Zn-inzulínu (Monroe et al., 2005). Amorfní inzulín je vstřebáván rychle, maximální účinnost je 4 hodiny po aplikaci a poté odeznívá. Krystalický inzulín má účinnost delší. Maxima dosahuje po 11 hodinách a působí až 14 - 24 hodin (Svoboda, 2001). Vzhledem k různému působení amorfního a krystalického inzulínu, se u psa většinou vyskytují dva vrcholy inzulínové aktivity. Proto je nutné krmit psa dvakrát denně

(Monroe et al., 2005). Dlouhodobě působící inzulín umožňuje subkutánní aplikaci pouze jednou denně. Samozřejmostí je dodržování pravidelného režimu, na němž je založena léčba diabetu (Svoboda, 2001). Mezi výše zmíněné inzulíny s dvojitým účinkem patří i pro léčbu psa nejčastěji využívaný porcinní (prasečí) inzulín (Aptekmann et al., 2014), jelikož má identickou strukturu jako inzulín psa. Vzniká tak menší riziko tvorby protilátek, než u heterologních inzulínů (Betsy et al., 2017). Prasečí inzulín je využíván ve formě suspenze zinku (Monroe et al., 2005). Nativní prasečí inzulín – Caninsulin® (viz obrázek č. 9) je dnes jediným registrovaným veterinárním inzulínem k léčbě cukrovky u psa (Potschka et Baeumer, 2006).

V současnosti jsou kromě nativních porcinních inzulínů využívány také inzulínová analoga. Jedná se o uměle změněné formy inzulínu, které se strukturně liší od inzulínu nativního, avšak mají jeho fyziologické účinky. Rekombinantní inzulínová analoga mají pro léčbu diabetu velký význam (Gilor et Graves, 2010).

Existuje několik druhů synteticky vyráběných inzulínových analog. Jako první byl vytvořen inzulín lispro. Lispro je analog s rychlým účinkem. Dále vytvořená analoga, inzulíny aspart a glulisin jsou farmakokinetikou i farmakodynamikou podobná lispro. U psů však nejsou rychlá inzulínová analoga užívána. Výjimkou je použití lispra (Gilor et Graves, 2010) a aspartu k léčbě diabetické ketoacidózy (Walsh et al., 2016), viz kapitola „Akutní komplikace diabetu“.

Mezi analoga s dlouhotrvajícím účinkem patří inzulín glargin. Ten je rozpustný při pH 4,0. V neutrálním prostředí (například podkožní tkáň) má však silnou tendenci ke srážení, čímž zpomaluje absorpci po injekční aplikaci. Dalším analogem je inzulín detemir. Detemir má oproti glarginu lepší farmakodynamiku s nižší variabilitou účinku u jednotlivých subjektů. Detemir také účinněji inhibuje produkci glukózy v játrech, snižuje lipogenezi v tukové tkáni a tím i minimalizuje přírůstek hmotnosti (Gilor et Graves, 2010). Vrchol aktivity detemiru byl zjištěn 8 - 10 hodin po jeho aplikaci, zatímco účinek snižující glykémii trval přes 24 hodin (Sako et al, 2011). Navíc bylo zjištěno, že detemir má větší účinky na snížení glykémie než glargin nebo jiná analoga, což značí, že psovi stačí menší dávka tohoto inzulínu (Sako et al, 2011; Fracassi et al., 2015).

Inzulínová analoga, která jsou využívána k léčbě psů, mají komerční názvy Lantus® a Levemir®. Lantus obsahuje inzulín glargin a Levemir obsahuje inzulín detemir (Wehner et Geist, 2014).

Obrázek č. 9 - Caninsulin®. Dostupné z: <<https://www.metropolevet.cz/produkt/tablety-a-leciva/caninsulin/>>



V případě, že diabetes začal během luteální fáze říjového cyklu, a symptomy netrávají déle než 3 týdny, není inzulínová terapie nutná. Zde je vhodnou terapií co nejčasnější ovariohysterektomie (odstranění vaječníků, vejcovodů a dělohy). Eliminace působení konkurenčních hormonů je jediná možnost, jak u fený dosáhnout vyléčení tohoto onemocnění. V případě diabetu u hárajících fen je totiž velice obtížné dosáhnout normálních hladin plazmatické glukózy. K ovariohysterektomii lze přistoupit pouze u fen, které jsou náležitě rehydratovány. Posledních 24 hodin před operací se již inzulín nepodává vůbec (Svoboda, 2001).

U inzulínové léčby se většinou začíná s dávkou 1 m. j./ kg. ž. hm./den. Ze začátku, kdy zvíře ještě trpí zvracením či nechutenstvím se inzulín aplikuje až po jídle. Další dny pomalu zvyšujeme dávku inzulínu denně o 10 %, dokud se nepodaří u pacienta srovnat hodnoty plazmatické glukózy na normální hladinu (6 - 8 mmol/l). Pokud pes dávku potravy nepřijme, podá se pouze třetina původní dávky inzulínu. Zhruba po týdnu by se mělo dávkování inzulínu ustálit. Pokud se dávka neustále zvyšuje, ale nevede to ke snížení plazmatické glukózy, bere se v potaz i další onemocnění, například hyperadrenokorticismus nebo rezistence na inzulín například v důsledku podávání progestinů. Rezistence na inzulín je většinou prokázána tehdy, když dávka inzulínu u pacienta překročí 2 m. j./ kg ž. hm./den. Pokud není jedna aplikace denně schopna pokrýt potřebu pacienta, je dávka rozdělena na dvě části. První se podává brzy ráno a obsahuje 2/3 denní dávky, druhá se aplikuje o 12 hodin později a obsahuje zbývající 1/3 denní dávky. Pravidelnému podávání inzulínu je třeba přizpůsobit i frekvenci krmění (Svoboda, 2001). Inzulín glargin je u psů podáván dvakrát denně do podkoží (Fracassi et al., 2014), stejně jako inzulín detemir (Fracassi et al., 2015).

Existují faktory, které ovlivňují vstřebávání inzulínu. Patří mezi ně cesta podání (subkutánně, intramuskulárně, intravenózně), stav kůže, objem inzulínu a koncentrace inzulínu. Místa aplikace inzulínu by se měla střídát, aby se zabránilo tvorbě modřin a zánětů. U psa je nejvhodnější subkutánní aplikace v dorsální části těla, například v bederní nebo hrudní oblasti (Betsy et al., 2017).

Při předávkování inzulínu dochází k hypoglykémii. Hypoglykémie neboli nízká hladina glukózy v krevní plazmě, je nebezpečný stav, kdy buňky organismu nemají dostatečný přísun glukózy. Pro zvládnutí hypoglykémie je velmi důležité rozpoznat její příznaky a včas zasáhnout, perorálním podáním roztoku glukózy. Roztok je podáván tak dlouho, dokud není pes plně při vědomí, schopný přijímat pevné krmivo (Svoboda, 2001), viz kapitola „Akutní komplikace diabetu“.

5.4.2 Monitoring glykémie

Domácí monitoring má pro pacienta s diabetem velký význam. Ze začátku je důležité každodenní stanovení denního profilu glykémie (Sieber-Ruckstuhl et al., 2003). Možnosti měření glykémie jsou různé, dříve se využívaly zejména laboratorní metody. Automatizované chemické analyzátoři, používající buď hexokinázu nebo glukózo-oxidázovou metodu, jsou i dnes považovány za nejlepší možnost stanovení koncentrace glukózy v plazmě. Jejich nevýhoda je však, že ke stanovení potřebují větší množství krve a více času. Také mají vyšší náklady a omezenou dostupnost (Stein et Greco, 2002).

Glykémie však kolísá během dne, často v důsledku nedostatečného nebo změněného příjmu potravy, rozdílné denní aktivity nebo stresu psa (Sieber-Ruckstuhl et al., 2003). Proto byla vyvinuta metoda přenosných glukometrů (PBGGM – portable blood glucose meters) a testovacích proužků. Jejich výhodou je rychlé použití a malá spotřeba krve (pouze 3 - 5 μ l) (Stein et Greco, 2002). Majitel zjišťuje glykémii odebráním kapky krve z vnitřní strany ucha, kterou vloží do glukometru (Sieber-Ruckstuhl et al., 2003). Většina glukometrů stanovuje glykémii za použití glukózo-oxidázové enzymatické reakce mezi krevní plazmou a testovacím proužkem. Výsledek je známý za několik sekund. Glukometry používané ze začátku však měly jisté nevýhody, plynoucí z toho, že byly určeny pro lidi, nikoliv pro zvířata. Vznikaly chyby ve výsledcích, a to zejména díky rozdílnému lidskému a zvířecímu hematokritu, koncentraci plazmatických proteinů a napětí kyslíku v krvi. Nevýhodou glukometru také byly různé přístrojové chyby kvůli změnám okolního prostředí – teploty a vlhkosti. Všechny tyto faktory ovlivňují naměřený výsledek glykémie. Chyby při měření lidským glukometrem

se výrazně projevují například u anemických a dehydratovaných zvířat. To vedlo k vytvoření glukometrů pro veterinární medicínu, které jsou v současnosti běžně užívány nejen na veterinárních pracovištích ale i pro domácí monitoring majitelem (Stein et Greco, 2002). Dnes jsou kromě glukometrů využívány i implantabilní senzory (Surman et Fleeman, 2013).

Glykemická křivka

Ze začátku léčby psa se stanovuje ideální množství podávaného inzulínu. K určení správného množství se využívá tvorby glykemických křivek. Glykemická křivka ukazuje koncentrace glukózy v krevní plazmě za celý den. Vzorek krve se odebere před podáním inzulínu a poté další dvě hodiny, takto odebíráme 12 nebo 24 hodin, dle druhu inzulínu. Glykemickou křivkou se sleduje působení inzulínu v organismu (Stein et Greco, 2002).

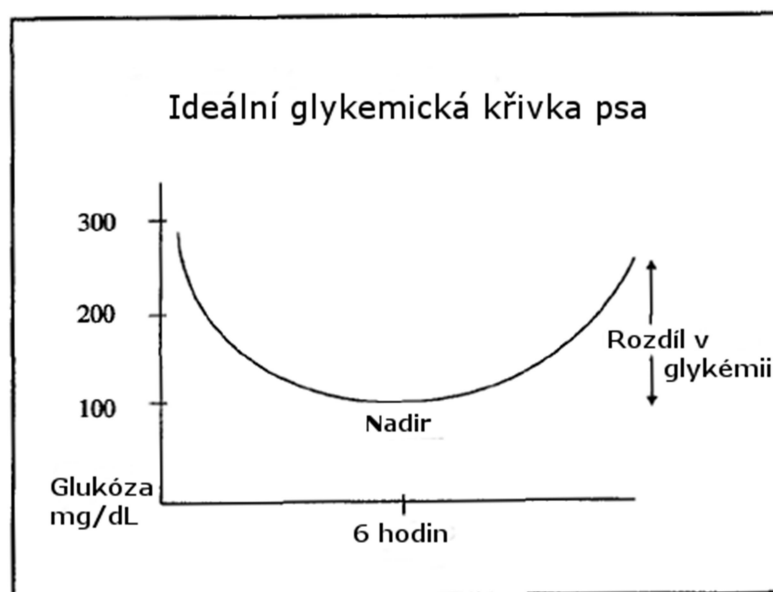
Ideální glykemická křivka psa má minimální hodnotu 80 - 120 mg/dl (4,4 - 6,6 mmol/l). Nadir glukózy (nejnižší koncentrace glukózy v krvi na křivce) naznačuje dobu vrcholového účinku inzulínu, která by měla být zhruba v polovině délky účinku inzulínu. Pokud je tedy inzulín podáván každých 12 hodin, nejnižší glykémie by měla být za 5 - 6 hodin po podání inzulínu. Glykemická křivka u psa začíná hodnotou před aplikací inzulínu. Hodnota je zhruba 200 mg/dl (11,1 mmol/l), poté by měla klesnout na nadir, to je minimálně 80 mg/dl (4,4 mmol/l) a do 12 hodin se opět zvednout zhruba na 200 mg/dl (Stein et Greco, 2002), viz obrázek č. 11.

Obrázek č. 10 - Glukometr s proužky. Dostupné z:

<http://www.paksurgical.pk/index.php?route=product/product&product_id=158>



Obrázek č. 11 - Ideální glykemická křivka psa (Stein et Greco, 2002).



Pokud je již dávkování inzulínu pevně nastaveno je vhodné glykémii zjišťovat pouze dvě hodiny po aplikaci inzulínu. Tento monitoring majitelem je směrodatný pro změnu dávkování inzulínu (Sieber-Ruckstuhl et al., 2003).

V případě, že majitel nechce vytvářet glykemickou křivku pomocí měření glukometrem, existuje možnost využití implantovaného senzoru. CGM neboli kontinuální monitoring glukózy je poměrně nová technologie. Nejdříve byla využívána na veterinárních pracovištích při hospitalizaci pacienta. Cílem bylo včasné rozpoznání hypoglykémie a hyperglykémie bez nadměrného odebírání vzorků. V oblasti selfmonitoringu (měření glykémie v domácích podmínkách) bylo cílem zabránění hypoglykémii, kontrola glykémie přes noc, zpomalení nástupu diabetických komplikací a zlepšení kvality života. CGM poskytuje přesnost a výhody v porovnání s tradičním monitoringem glykémie (Surman et Fleeman, 2013).

Systém CGM měří koncentrace glukózy v intersticiální tekutině podkožního prostoru za pomoci malého, flexibilního sondového systému. Po uložení do podkožní tkáně je sonda připojena k záznamovému zařízení, které je připojeno ke zvířeti a zaznamenává koncentraci glukózy z intersticiální tekutiny každých 5 minut (288 odečtů za 24 hodin). Po připojení a správné kalibraci může přístroj zůstat na svém místě několik dní, hospitalizace pacienta není nutná a tím může být zachována běžná každodenní rutina. Údaje ze záznamového zařízení jsou poté staženy a je možné získat velmi podrobný obraz koncentrace glukózy intersticiální tekutiny během tohoto časového období. Koncentrace glukózy v podkožní intersticiální tekutině má dobrou korelaci s koncentracemi glukózy v krvi

(Wiedmeyer et DeClue, 2008). Jediné nesrovnalosti jsou mezi daty postprandiální glykémie, to naznačuje, že postprandiální hyperglykémie se v intersticiální tekutině vůbec nemusí projevit (Davison et al., 2003).

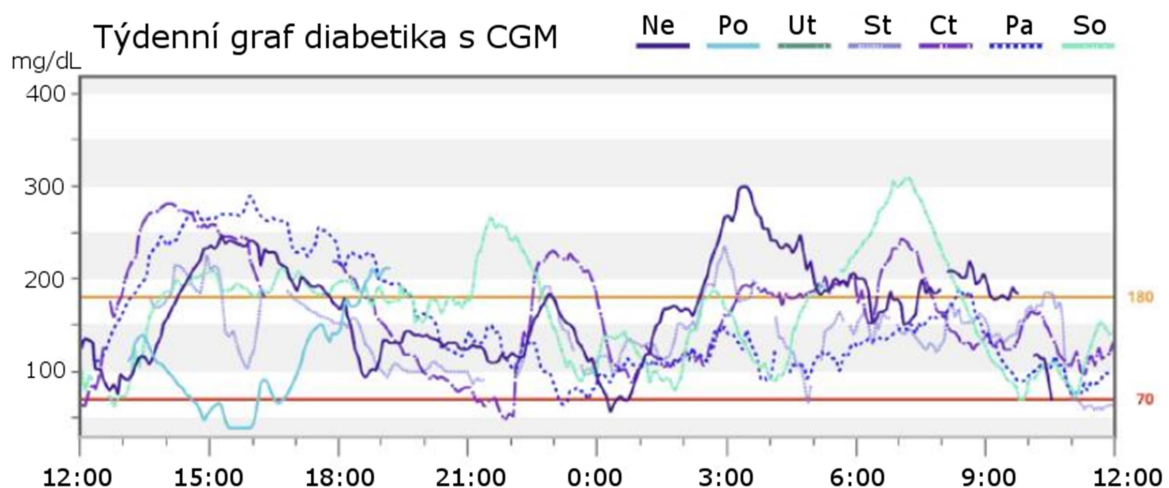
Glykovaný hemoglobin

Glykovaný hemoglobin (HbA1c, GHb) je produktem nevratné, neenzymatické a na inzulínu nezávislé vazby glukózy na hemoglobin v systémovém oběhu. Jedná se o dlouhodobý ukazatel kompenzace diabetu. Glykosylace je přímo ovlivněna koncentrací glukózy a dostupností červených krvinek. Poločas rozpadu GHb je přímo spojen s životností erytrocytů, která je u psa asi 100 dní. GHb se tedy používá k měření dlouhodobé regulace glukózy za posledních 10 až 14 týdnů (Bennett, 2002). Diabetes je charakterizován hodnotou HbA1c větší než 6,5 % (Cheisson et al., 2017). Tato metoda sledování není nijak ovlivněna rychlými změnami v koncentraci plazmatické glukózy, například stresem (Bennett, 2002).

Koncentrace fruktosaminů

Fruktosaminy jsou glykované sérové proteiny (Loste et Marca, 2001), které díky své životnosti odráží glykemickou kontrolu za poslední 2 - 3 týdny. U zdravých psů je koncentrace fruktosaminu v rozmezí od 187 do 386 pmol/l. Diabetes je charakterizován při hodnotě vyšší než 374 pmol/l (Liehs et al., 1993). Na stanovení koncentrace fruktosaminu dosud neexistuje žádný komerčně vyráběný test (Betsy et al., 2017). Byla zjištěna pozitivní korelace mezi sérovým fruktosaminem a glykovaným hemoglobinem (Loste et Marca, 2001).

Obrázek č. 12 - Týdenní glykemický graf získaný prostřednictvím CGM. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>



Obrázek č. 13 - Pes měřený CGM. Na zádech má podkožně aplikovaný senzor s vysílačem a na postroji přijímač. Dostupné z: <<http://scottishterriernews.com/2009/07/more-on-angus-scottie-dogs-cataract.html>>



5.4.3 Výživa diabetických psů

Výživa diabetického psa je jedním z nejdůležitějších faktorů léčby diabetu. Strava diabetického psa by měla být neměnná. Základem jsou stejné dávky, složení i čas podávání potravy (Svoboda, 2001).

Ideální je krmivo s vyšším obsahem vlákniny (10 – 13 %) a přiměřeně stravitelnými sacharidy, které nenavodí vysoké kolísání postprandiální glykémie (Svoboda, 2001). Bylo totiž prokázáno, že dieta s vysokým obsahem vlákniny výrazně snižuje průměrnou hodnotu postprandiální koncentrace glukózy v plazmě. Dále také snižuje koncentraci fruktosaminu, glykovaného hemoglobinu, volného glycerolu a cholesterolu. Takto krmení psi také dosahují vyšší pohybové aktivity a tím dochází ke snížení tělesné hmotnosti, což je řešení dalšího faktoru vzniku diabetu – obezity (Graham et al., 2002). Dále by strava měla být bohatá na lehce stravitelné bílkoviny a škrob. Také nesmí obsahovat jednoduché cukry a větší množství tuku (Novosádová, 2011).

Strava psa by měla být postavena na jeho individualitě. Jinak je krmen diabetik, který trpí obezitou a jinak hubený diabetický pes. Správná dieta pro psa s cukrovkou obsahuje pouze 5 - 25 % energie ze sacharidů a více jak 40 % z kvalitních proteinů. Pokud pes zároveň netrpí pankreatitidou nebo není obézní, obsah tuků nemusí být nijak regulován.

Energie z tuků by měla být do 30 %. Pokud je pes obézní, je vhodné přidat vlákninu a proteiny (Kůrová, 2016).

V případě hárajících fen se krmí dvakrát denně krmivo s nízkým obsahem sacharidů. U fen s glykemií nad 15 mmol/l se musí aplikovat inzulín (Svoboda, 2001).

Mezi nevhodné pamlsky patří ovoce, sladké a kalorické pamlsky ale i sušená masa, která jsou často zvlhčována umělými alkoholy a cukry. Správný pamlssek má být nízkokalorický, například zelenina, kousek sýra, maso nebo granule (Kůrová, 2016).

Granulovaná krmiva

Z granulovaných krmiv se využívá standartní krmná směs nebo směs pro diabetické psy. Krmít by se mělo nejméně 2x denně po 7,5 hodinách (Svoboda, 2001).

Směs pro diabetické psy se užívá pouze v případě, že je pacient obézní. Komerčně vyráběné krmné směsi jsou totiž koncipovány tak, že obezita je již předpokládána. Obsahují tedy málo energie a tuků, což je pro hubeného psa velice nevhodné (Kůrová, 2016).

Komerčně vyráběná krmiva pro diabetické psy jsou například:

- Hill's Prescription Diet r/d Weight Reduction
- Hill's Prescription Diet w/d Digestive/Weight/Diabetes Management
- Royal Canin Veterinary Diet Canine Diabetic
- Eukanuba VD Weight/Diabetic Control

Pro diabetické neobézní psy je vhodné zvolit kterékoliv kvalitní granule s lehce stravitelnými proteiny, vyšším obsahem vlákniny a s menším množstvím rychle vstřebatelných sacharidů.

Vařená dieta a BARF

Vařená strava je pro diabetické psy ideální díky její dobré stravitelnosti. Mezi vhodná masa patří kuřecí, krůtí, jehněčí, hovězí a rybí. Zelenina je vhodná jakákoliv. Jako příloha je ideální rýže, pohanka, jáhly, brambory nebo těstoviny (Novosádová, 2011). Energetický příjem pro psa, z vařené stravy, by měl být zhruba 80 – 100 kJ/kg/den (Kůrová, 2016).

BARF neboli krmení syrovými surovinami a kostmi (bones and raw food) je v současnosti populární styl krmení, který odpovídá přirozené potřebě psa (Novosádová, 2011). Nejlépe stravitelné a běžně dostupné zdroje bílkovin jsou: kuřecí maso, vaječný bílek, tvaroh, cottage sýr, jogurty (Kůrová, 2016), krůtí, ryby, hovězí, králičí, jehněčí, pštosí a méně tučné vnitřnosti, například dršťky, žaludky, plíce a ledvinky. Ovoce je méně vhodné, ovšem pokud ho podáváme, tak by mělo být málo sladké a nepřežralé. Zelenina je

nejvhodnější listová, ale může být použita jakákoliv (Novosádová, 2011). Dobrý obsah vlákniny má zejména dýně a hrášek (Kůrová, 2016).

Složení krmné dávky u psa diabetika by mělo být: 50 % masa + 20 % kostí + 30 % příloh. Je také důležité, aby měl pes dostatečný přísun chrómu, jelikož ten zvyšuje aktivitu inzulínu, a tak snižuje jeho spotřebu. Mezi potraviny s dostatkem chrómu se řadí například brokolice, pangamin, ořechy či švestky. Velmi důležitá je pravidelnost podávané potravy. Pokud má pes dlouhotrvající inzulín, je nejlepší krmit víckrát denně v menších dávkách. Jestliže u psa aplikujeme inzulín s krátkodobějším účinkem, doba krmení musí být v souladu s dobou nejvyššího působení inzulínu. Důvodem je předcházení hypoglykemií (Novosádová, 2011).

6 Diabetologické komplikace

Komplikace diabetu u psů by se daly rozdělit na akutní a chronické. Mezi akutní patří hypoglykémie, diabetická ketoacidóza, hyperglykemický hyperosmolární syndrom a laktátová acidóza. Chronické komplikace jsou diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie. Dále do této skupiny patří kardiovaskulární komplikace (akutní koronární syndrom, srdeční selhání, diabetická kardiomyopatie a další vaskulární onemocnění), hypertenze, diabetická dyslipoproteinemie, metabolický syndrom, změny pohybového ústrojí, infekce a jiná gastroenterologická a kožní onemocnění (Rybka, 2007).

V souvislosti s diabetem je často popisována emfysematózní cholecystitida (zánět žlučového měchýře, při kterém se tvoří plyny). Její diagnostika probíhá radiograficky. Léčba je pomocí antibiotik, účinkujících na bakterie produkující plyn (penicilín, klindamycin, metronidazol) (Snížková, 2014).

Bylo prokázáno, že chronická hyperglykémie podporuje růst maligních buněk. Rakovinovým buňkám totiž poskytuje dostatek energie pro růst a množení. Diabetes je tedy spojený s různými druhy rakoviny (Chang et Yang, 2016).

6.1 Akutní komplikace diabetu

6.1.1 Hypoglykémie

Při předávkování inzulínu dochází k rychlému poklesu plazmatické hladiny glukózy, zejména je-li to spojeno se zvýšenou pohybovou aktivitou zvířete. Tento stav se nazývá hypoglykemický a začíná při hodnotách pod 3,3 mmol/l (Feldman et Nelson, 2004). Při hodnotě 2,5 - 3 mmol/l je pes značně neklidný, velmi hladový či naopak apatický. Organismus na hypoglykémii odpovídá zvýšením sekrece glukagonu, kortizolu, adrenalinu a STH. Dále dochází ke glykogenolýze a do 2 hodin se zvyšuje hladina plazmatické glukózy. Zvýšení glykémie je výrazné a dochází k hyperglykémii, která většinou přesáhne ledvinový práh a dojde ke glykosurii. Tato reakce organismu se nazývá Somogyiho efekt. Pokud je však dávka inzulínu příliš vysoká, Somogyiho efekt již hypoglykémii nekompensuje. Pokud má pes nižší glykémii než 2,0 mmol/l, dochází k ataxii a dezorientaci. Pes dále ztrácí kontrolu nad končetinami a klopýtá, až ulehá. Pokud hypoglykémie přetrvává, dochází k excitacím, křečím až exitu (Svoboda, 2001). Hypoglykémie může nastat nejen předávkováním inzulínu, ale i při onemocnění jater, sepsi, hyperadrenokorticismu, neoplazii β buněk nebo jiných orgánů (Fernandez et al., 2009).

Pro zvládnutí hypoglykémie je velmi důležité rozpoznat její příznaky a včas zasáhnout, perorálním podáním roztoku glukózy. Roztok je podáván tak dlouho, dokud není pes plně při vědomí, schopný přijímat pevné krmivo (Svoboda, 2001).

6.1.2 Diabetická ketoacidóza (DKA)

Diabetická ketoacidóza je komplexní onemocnění charakterizované mnohočetnými hormonálními abnormalitami. Tyto abnormality u psa způsobují závažné dysbalance tekutin a elektrolytů (Kerl, 2001). DKA je jedním z ukazatelů špatné kompenzace diabetického psa. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, ideálně na veterinárním pracovišti s možností hospitalizace a infuzní terapie (Svoboda, 2001).

DKA nastává, pokud je v organismu relativní nadbytek glukagonu v poměru s inzulínem, tím dochází k hyperglykémii. Hyperglykemického účinku, majícího vliv na vznik ketoacidózy, dosahují také hormony kortizol, katecholaminy (adrenalin) a růstový hormon (Hume et al., 2006).

Inzulín je hormon, nezbytný pro transport glukózy do většiny buněk v organismu, zejména pro svaly, játra a tukovou tkáň. Buňky mozku jsou pro glukózu propustné a

nepotřebují tedy k jejímu využití inzulín. Pokud dojde ke ztrátě aktivity inzulínu jeho sníženou tvorbou, nebo rezistencí buněčných receptorů, vzniká onemocnění diabetes mellitus a následná diabetická ketoacidóza. Bez inzulínu dojde v organismu k hyperglykémii a lipolýze. Při lipolýze v adipocytech dochází k uvolňování VMK (volných mastných kyselin) do krve. Takto uvolněné cirkulující VMK jsou dále vychytávány v játrech, kde jsou z nich syntetizovány TAG (triacylglyceroly) a ketony. Ketony se pro většinu buněk stávají dodatečným zdrojem energie. Glukagon stimuluje ketogenezi, glukoneogenezi a glykogenolýzu v játrech. Díky tomu se hyperglykémie ještě zvyšuje. V důsledku probíhajících procesů produkce ketolátek rychle překročí schopnost jejich zpětné metabolizace organismem a dojde ke vzniku hyperketonemie. Stresové hormony (kortizol, adrenalin a růstový hormon) také působí lipolyticky a zvyšují hladinu VMK v krvi. Dále blokují buněčné receptory inzulínu a tím zvyšují periferní rezistenci buněk na inzulín, čímž dochází k dalšímu rozvoji hyperglykémie. Ve svalové tkáni stresové hormony působí glykogenolyticky a proteolyticky, což způsobuje uvolňování aminokyselin, která jsou dalším substrátem pro glukoneogenezi v játrech (Kerl, 2001).

Stav organismu psa je při DKA v kritickém stavu, vyplývá to z hyperosmolality, dehydratace, acidémie a elektrolytových abnormalit. Ketolátky způsobují osmotickou diurézu a spolu s nedostatečným příjmem vody a jejími trvalými ztrátami (zvracením, průjmy), přispívají k rozvoji dehydratace. Prerenální azotemie (množství nebílkovinného dusíku v krvi) je výsledkem sníženého intravaskulárního objemu a tento pokles rychlosti glomerulární filtrace (GFR) způsobuje zrychlenou akumulaci glukózy a ketonů, což ještě zhoršuje klinický stav pacienta. Pro udržení elektroneutrality séra dochází k vylučování negativně nabitých ketolátek kladně nabitými ionty sodíku, draslíku, hořčíku a vápníku, což vede k již zmiňovanému nedostatku elektrolytů (Kerl, 2001).

Vzhledem k dehydrataci je nezbytné zavedení kanyly a infuzní léčba. V infuzi se používá Ringerův roztok nebo roztok NaCl s draslíkem. Také je nutná aplikace krátkodobě působícího inzulínového preparátu (Svoboda, 2001).

Mezi symptomy DKA patří polydipsie a polyurie, snížení aktivity, polyfagie, acetonový dech, zvracení, inapetence, pokles tělesné hmotnosti až anorexie, tupost, neupravená srst, špatná tělesná kondice, atrofie svalů a hypotermie. Zřídka se u psa projeví diabetická katarakta (náhlé oslepnutí) (Kerl, 2001). Hlavními diagnostickými body jsou: glukosurie, hyperglykémie, ketonurie a metabolická acidóza. Metabolická acidóza se projevuje nízkým pH, nízkým obsahem hydrogenuhličitanů a zjištěním velkého negativního nadbytku arteriálního nebo venózního krevního plynu (VBG) (Koenig, 2013).

Laboratorně se vyšetřuje krev a moč. Rozvoj DKA urychluje také stres. Biochemickým vyšetřením lze zachytit hypercholesterolemii, hypertriglyceridemii, zvýšení ALT a AST (enzymy specifické pro játra), zvýšení kreatininu a močoviny. Změny elektrolytů zahrnují hypochloremii (snížení Cl^- v séru), hypokalemii (snížení K^+), hyponatremii (snížení Na^+), hypofosfatemii nebo hyperfosfatemii (snížení nebo zvýšení P), hypomagnezémii (snížení Mg^{2+}) a snížení celkového vápníku (Kerl, 2001).

Nejběžnější změny elektrolytů jsou hypokalémie a hypofosfatemie. Přechod draslíku a fosfátu z intracelulárního do extracelulárního prostoru je důsledkem hyperglykémie, acidózy a hypoinzulinémie. Osmotická diuréza nebo infuze poté způsobí vyčerpání extracelulárního draslíku i fosfátu, což vede k vyčerpání těchto elektrolytů v celém těle. Hypokalémii a hypofosfatemii může zhoršit zvracení a anorexie. Hypomagnezémie byla sice nalezena u některých psů, ovšem u většiny byla koncentrace normální (Hume et al., 2006).

Hypokalémie nemusí být u DKA vždy zachycena, jelikož draslík je v průběhu acidózy vyplavován z buněk. Jeho koncentrace se však může náhle snížit. Když se hladina plazmatické glukózy sníží na 10 mmol/l, začne se s podáváním glukózy v infuzi. Hladina glukózy totiž klesá rychleji než hladina ketolátek a podávání glukózy umožní další podávání inzulínu, který postupně eliminuje nadbytečné ketolátky (Svoboda, 2001).

6.1.3 Hyperglykemický hyperosmolární syndrom (HHS)

HHS je charakterizován závažnou hyperglykemií, minimálním obsahem nebo absencí ketonů v séru a moči a závažnou hyperosmolalitou. Stejně jako DKA má i HHS absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu a tak buňky psa ani v tomto případě nejsou schopné využívat glukózu z krve jako zdroj energie. Díky tomu dochází ke glukoneogenezi a glykogenolýze, což vede k dalšímu rozvoji hyperglykémie. Stejně jako u DKA se z adipocytů uvolňují volné mastné kyseliny (VMK/FFA), které slouží jako zdroj energie pro některé buňky. VMK se v játrech mění na triacylglyceridy a přes trikarboxylový cyklus jsou metabolizovány na CO_2 a vodu, nebo jsou přeměněny na ketonová tělíška (acetoacetát, aceton a β -hydroxybutyrát). Patogeneze HHS a DKA jsou si podobné, u HHS se však předpokládá, že přítomnost malých množství inzulínu a jaterní glukagonové rezistence inhibuje lipolýzu, čímž se zabraňuje ketóze. Při HHS je výsledkem hormonální změny hyperglykémie, která podporuje osmotickou diurézu, což vede k dehydrataci a hyperosmolalitě (Koenig, 2013).

U diabetického psa bez komplikací z triacylglycerolu vzniká jen malé množství ketolátek, které jsou zcela metabolizovány na energii. K rozvoji DKA nebo HHS dochází pouze při nedostatku inzulínu a rostoucí koncentraci stresových hormonů (glukagonu, epinefrinu, kortizolu a růstového hormonu). Tyto hormony jsou vylučovány v reakci na sekundární stresor (infekce, hyperadrenokortizmus, pankreatitida, selhání ledvin, srdeční selhání či neoplazie) (Koenig, 2013).

6.1.4 Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, dříve označovaná jako metformin-asociovaná laktátová acidóza (MALA), je překyselení organismu kyselinou mléčnou (laktátem). Je to změna vnitřního prostředí organismu, definovaná pH nižším než 7,35 a vyšší koncentrací laktátu (nad 5 mmol/l). Dané onemocnění má i přes pokročilou léčbu, vysokou úmrtnost. Laktátová acidóza u diabetických pacientů vzniká užíváním metforminu (proto označení MALA) jako hypoglykemického léku (Barrella et al., 2017). Může však také vzniknout z jiných příčin, nesouvisejících s diabetem (šok, sepse, hypoxemie, selhání jater, intoxikace) (Forsythe et Schmidt, 2000).

Při normálním koloběh laktátu v těle anaerobní glykolýza generuje pyruvát, který je pak v cytosolu redukován laktát-dehydrogenázou na laktát. Kyselina mléčná se může znovu přeměnit na pyruvát, který dále spotřebují mitochondrie v játrech a ledvinách nebo další tkáně (Barrella et al., 2017).

Symptomy laktátové acidózy jsou nespecifické. Patří mezi ně anorexie, nevolnost, zvracení, bolesti břicha, letargie, hyperventilace (zvýšené dýchání) a hypotenze (nízký tlak) (Barrella et al., 2017). Léčba je založena na co nejrychlejší odstranění acidózy, ke kterému se využívá hydrogenuhličitan sodný (NaHCO_3). Dále je třeba okysličit organismus a kontrolovat hladinu pH a draslíku. Pokud dojde k hyperglykémii, je třeba aplikovat inzulín (Forsythe et Schmidt, 2000).

Užívání metforminu, jako hypoglykemického léku u pacientů s diabetem, se pokládá za hlavní důvod vzniku laktátové acidózy. Metformin se běžně užívá také u psích diabetiků (Barrella et al., 2017).

6.2 Chronické komplikace diabetu

Chronická hyperglykémie má za důsledek poruchu funkce některých proteinů, u kterých vyvolává enzymovou glykosylaci. Dochází k poškození nervových zakončení, stěny artérií, glomerulů, bazální membrány, proteinů čočky, hemoglobinu, imunoglobulinů, skeletárních proteinů a erytrocytární membrány. Všechny tyto změny vedou ke vzniku diabetických komplikací. Také je narušen lipidový metabolismus a dochází k tvorbě produktů pokročilé glykosilace (AGE) a defektům růstových faktorů. I tyto procesy se podílí na vzniku diabetických komplikací – polyneuropatie, angiopatie, nefropatie, katarakty a retinopatie. Další komplikací diabetu je difúzní zákal čočky, chronická kožní onemocnění a záněty drápaných lůžek (Svoboda, 2001).

Diabetická angiopatie je charakterizována ztlustěním membrány tepen, žil a kapilár. Dělí se na makroangiopatii a mikroangiopatii. Makroangiopatie je zodpovědná za změny ve velkých cévách. Příkladem jsou cévní mozkové příhody a ischemické choroby (choroby s místní nedokrevností). Mikroangiopatie je zodpovědná za rozvoj diabetické retinopatie, nefropatie a neuropatie. U lidí je také specifickým problémem tzv. syndrom diabetické nohy. Syndrom je způsobený kombinací ischemie, neuropatie a infekce (Broulíková, 2011).

Mezi chronické komplikace diabetu by se také dalo zařadit hojení ran. Diabetes může rány způsobovat, nebo zhoršovat jejich hojení. Vředy jsou zvláštním typem ran, vznikají následkem poruch vnitřního prostředí, které způsobuje právě diabetes. U klasických mechanických, chemických nebo termických ran diabetes zhoršuje jejich hojení a dochází tak k chronicky probíhajícímu hojení rány (Lexmaulová, 2002).

6.2.1 Diabetická polyneuropatie

Diabetická polyneuropatie je nestejnorodá skupina poruch, postihující strukturu a funkčnost neuronů v celém těle. Může být postižen jak periferní, tak autonomní NS. K nevratnému poškození nervových vláken většinou dojde z důsledku dlouhotrvající hyperglykémie a k ní přidružených metabolických poruch, například oxidačním stresem či akumulací produktů pokročilé glykosilace. Na poruchách nervových vláken se podílí mikroangiopatie (poškození drobných krevních cév vedoucí k poruše krevního průtoku v dané oblasti). Prevence a léčba neuropatie je založena na udržování normoglykémie (Lášticová, 2012). Diabetická neuropatie je u psů poměrně vzácná (Bhatti et Van Ham, 2003).

6.2.2 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie patří mezi chronická onemocnění ledvin. Vlivem dlouhodobé hyperglykémie se zvyšuje tloušťka stěny membrány glomerulu (navázání nadbytečné glukózy na bílkoviny membrány) a dochází ke snížení propustnosti a tím k nevratnému poškození filtrační schopnosti ledvin. Jako u jiných diabetologických komplikací i zde léčba spočívá ve snížení dlouhodobé hyperglykémie a tím i ke zpomalení průběhu onemocnění. Na místě je také nízkoproteinová dieta (Tichá, 2013). U psa obsahují komerčně vyráběné renální diety zejména dostatek energie, aby se zabránilo endogennímu rozkladu proteinů. Renální diety jsou tedy založeny na použití kvalitních tuků a sacharidů. Selhání ledvin patří mezi nejběžnější onemocnění starších psů (Králová, 2009).

6.2.3 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie patří mezi nejběžnější lidské komplikace spojené s chronickou hyperglykémií u pacientů s DM (Olivares et al., 2017). Retinopatie je u psa definována jako přítomnost petechiálních krvácenin nebo mikroaneurysmat, která však nemá velký klinický význam pro ztrátu zraku psa (Herring et al., 2014).

6.2.4 Katarakta - difúzní zákal čočky

Katarakta neboli šedý zákal čočky je onemocnění spojené s hyperglykémií a diabetem. S vzestupem glykémie stoupá i obsah glukózy ve sklivci. Glukóza dále prostou difuzí prostupuje do čočky. Část glukózy je v čočce přeměněna na sorbitol a zůstává zde v nezměněné podobě. Následně se v čočce zvyšuje obsah vody a dochází k bobtnání čočkových vláken. Zakalení může být částečné nebo úplné. Díky zakalení se na sítnici oka nedostane potřebné množství světla a pacient tak není schopný vytvořit dostatečně ostrý obraz předmětu. Obraz může být neostrý nebo v horších případech žádný. Katarakta je zákeřné onemocnění, jelikož zakalování čočky postupuje od okraje ke středu. Pacient tedy vidí, dokud není zakalena středová část, která však zůstává čirá poměrně dlouho (Vlach et Korynta, 2004). Katarakta patří mezi nejběžnější komplikace diabetu u psů (Barnett, 1981).

6.2.5 Hypertenze

Vysoký krevní tlak (hypertenze) se u psů, na rozdíl od lidí, vyskytuje pouze ve spojitosti s jiným onemocněním (Načeradská, 2014). Hypertenze je u psa definována jako tlak krve vyšší než 150/90 mm Hg (Herring et al., 2014) a může se vyskytovat z různých důvodů. Nejčastěji je to při ledvinovém selhání (60 - 90 %), diabetu (25 - 40 %) a při nadměrné funkci nadledvinek (70 - 80 %). V menší míře pak při nádorech nadledvinek, onemocnění CNS (centrální nervové soustavy) a podávání některých léčiv (Načeradská, 2014).

7 Závěr

V poslední době se zvyšuje stav psů, trpících diabetem. Důvodem je pravděpodobně stále častější používání gestagenů za účelem oddálení říje feny a také čtenější užívání kortikoidů u psů. Tyto léky přispívají k rozvoji diabetu díky zvýšené rezistenci na inzulín. Je tedy důležité, aby se feny, které nejsou určeny do chovu, včas nechaly vykastrovat. Kastrace nejenže zabrání rozvoji diabetu, ale také dalším onemocněním a samozřejmě i nechtěným štěňatům.

Diabetes nesmí zůstat neléčený, jinak dochází k poměrně rychlému exitu psa. Nejdůležitějším faktorem je pravděpodobně spolupráce majitele a veterináře, jelikož právě na nich závisí další život psa. Majitel musí být s onemocněním dobře seznámen. Velmi často jsou psi léčeni podobně jako lidé, v poslední době je stále aktuálnější použití kontinuálního měření glykémie (CGM).

V současnosti již u psa úspěšně proběhla transplantace Langerhansových ostrůvků nebo celé slinivky břišní. Tyto zákroky však byly součástí výzkumu pro transplantaci slinivky břišní člověka. V praxi se u psa transplantace slinivky neprovádí.

Na rozdíl od diabetu u lidí, léčbu psa nehradí pojišťovna a tak je pro majitele péče o psa náročná nejen časově, ale i finančně. To jsou důvody, díky kterým se majitelé na místo terapie občas rozhodnou pro eutanazii.

8 Bibliografie

- Adams, J., Holder, A., Short, A., Ollier, W., Kennedy, L., Catchpole, B. 2013. Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs?. *The Veterinary Journal*. 195 (2). 139-147.
- Aptekmann, K., Armstrong, J., Coradini, M., Rand, J. 2014. Owner Experiences in Treating Dogs and Cats Diagnosed With Diabetes Mellitus in the United States S. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 50 (4). 247-253.
- Authier, F., Desbuquois, B. 2008. Glucagon receptors. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 65 (12). 1880-1899.
- Barnett, K. 1981. Diabetic retinopathy in the dog. *British Journal of Ophthalmology*. 65. 312-314.
- Barrella, N., Eisenberg, B., Simpson, S. 2017. Hypoglycemia and severe lactic acidosis in a dog following metformin exposure. *Clinical Case Reports*. 5 (12). 2097-2104
- Bartošková, A. Aktuální gynekologické problémy u malých zvířat. *Veterinářství* [online]. 2008. [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <<http://vetweb.cz/aktualni-gynekologicke-problemy-u-malych-zvirat/>>
- Bennett, N. 2002. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 17 (2). 65-69.
- Bensellam, M., Laybutt, D., Jonas, J. 2012. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 364 (1-2). 1-27.
- Betsy, A., Fidel, A., Sergio, L. 2017. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros. *Abanico Veterinario*. 7 (1). 53-67.
- Bhatti, S., Van Ham, L. 2003. Polyneuropathy in a dog with diabetes mellitus. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*. 72 (1). 59-66.
- Blois, S., Dickie, E., Kruth, S., Allen, D. 2011. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 238 (12). 1616-1621.
- Bloom, S., Polak, J. 1987. Somatostatin. *BMJ*. 295 (6593). 288-290.
- Brito-Casillas, Y., Melian, C., Maria Vagner, A. 2016. Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. *Endocrinología y Nutrición*. 7 (63). 345-353.
- Broulíková, A. 2011. Diabetes mellitus a cévní onemocnění. *Interní medicína*. 13 (5). 199-201.
- Campos, C. 2015. Chronic Hyperglycemia and Glucose Toxicity: Pathology and Clinical Sequelae. *Postgraduate Medicine*. 124 (6). 90-97.

- Catchpole, B., Kennedy, L., Davison, L., Ollier, W. 2008. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of Small Animal Practice*. 49 (1). 4-10.
- Coenegrachts, K. 2009. *Diagnosis and imaging of chronic pancreatitis*. Nova Biomedical Books. New York. p. 82. ISBN: 978-160-4566-918.
- Cook, A. 2012. Monitoring Methods for Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 6 (3). 491-495.
- Cryer, P., Davis, S., Shamoon, H. 2003. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 26 (6). 1902-1912.
- Červený, Č., Komárek, V., Štěrbá, O. 1999. *Koldův atlas veterinární anatomie*. Grada. Praha. 704 s. ISBN: 80-716-9352-9.
- Davison, L., Slater, L., Herrtage, M., Church, D., Judge, S., Ristic, J., Catchpole, B. 2003. Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 44. 435-442.
- Dennis, M., O'Brien, T., Wayne, T., Kiupel, M., Williams, M., Powers, B. 2008. Hyalinizing Pancreatic Adenocarcinoma in Six Dogs. *Veterinary Pathology*. 45 (4). 475-483.
- DiBona, G. 2002. Neuropeptide Y. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 282 (3). 635-636.
- DiFazio, J., Fletcher, D. 2016. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 26 (1). 108-115.
- Doyle, C., Yancey, K., Pitt, H., Wang, M., Bemis, K., Yip-Schneider, M., Sherman, S., Lillemo, K., Goggins, M., Schmidt, C. 2012. The Proteome of Normal Pancreatic Juice. *Pancreas*. 41 (2). 186-194.
- Evans, H., Miller, M. 1993. *Miller's anatomy of the dog*. 3rd ed. Saunders. Philadelphia. p. 1130. ISBN: 978-072-1632-001.
- Fall, T., Hedhammar, Å., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K., Hamlin, H., Lindblad-Toh, K., Andersson, G., Kämpe, O. 2010. Diabetes Mellitus in Elkhounds Is Associated with Diestrus and Pregnancy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24 (6). 1322-1328.
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, Å., Bergström, A., Hedhammar, Å. 2008. Gestational Diabetes Mellitus in 13 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22 (6). 1296-1300.
- Fall, T., Hamlin, H., Hedhammar, Å., Kämpe, O., Egenvall, A. 2007. Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21 (6). 1209-1216.
- Feldman, E., Nelson, R. 2004. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd ed. Saunders. Saint Louis. p. 1104. ISBN: 978-072-1693-156.

- Fernandez, N., Barton, J., Spotswood, T. 2009. Hypoglycemia in a dog. *The Canadian veterinary journal*. 50 (4). 423-426.
- Forsythe, S., Schmidt, G. 2000. Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis. *Chest*. 117 (1). 260-267.
- Fracassi, F., Corradini, S., Hafner, M., Boretta, F., Sieber-Ruckstuhl, N., Reusch, C. 2015. Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 247 (1). 73-78.
- Fusek, M. 2012. *Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe*. Grada. Praha. 219 s. ISBN: 978-80-247-3727-0.
- Gilor, C., Graves, T. 2010. Synthetic Insulin Analogs and Their Use in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 40 (2). 297-307.
- Graham, P., Maskell, I., Rawlings, J., Nash, A., Markwell, P. 2002. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. *Journal of small animal practice*. 43 (2). 67-73.
- Grant, S., Hakonarson, H., Schwartz, S. 2010. Can the Genetics of Type 1 and Type 2 Diabetes Shed Light on the Genetics of Latent Autoimmune Diabetes in Adults?. *Endocrine Reviews*. 31 (2). 183-193.
- Groneberg, D., Folkerts, G., Peiser, C., Fan Chung, K., Fischer, A. 2004. Neuropeptide Y (NPY). 17 (4). 173-180.
- Happé, R., Van Der Gaag, I., Lamers, C., Van Toorenburg, J., Rehfeld, J., Larsson, L. 1980. Zollinger-Ellison Syndrome in Three Dogs. *Veterinary Pathology*. 17 (2). 177-186.
- Havel, P., Dunning, B., Verchere, C., Baskin, D., O'Dorisio, T., Taborsky Jr, G. 1997. Evidence that vasoactive intestinal polypeptide is a parasympathetic neurotransmitter in the endocrine pancreas in dogs. *Regulatory Peptides*. 71 (3). 163-170.
- Havlíčková, A., Ramešová, A., Macháčková, K., Váňová, I. Glukagon. *Interaktivní atlas endokrinního systému - Ústav fyziologie VFU Brno* [online]. 2016. [cit. 2018-03-26]. Dostupné z: <https://cit.vfu.cz/klinpat_atlas/glukagon.html>
- Hayden, D., Henson, M. 1997. Gastrin-Secreting Pancreatic Endocrine Tumor in a Dog (Putative Zollinger-Ellison Syndrome). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 9 (1). 100-103.
- Herring, I., Panciera, D., Werre, S. 2014. Longitudinal Prevalence of Hypertension, Proteinuria, and Retinopathy in Dogs with Spontaneous Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28 (2). 488-495.
- Hlavsa, J. 2008. Nádory pankreatu. *Medicína pro praxi*. 5 (10). 388-392.
- Hoenig, M. 2002. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197. 221-229.

- Holeček, M. 2006. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. Grada. Praha. 288 s. ISBN: 978-80-247-1562-9.
- Hume, D., Drobatz, K., Hess, R. 2006. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *Journal of veterinary internal medicine*. 20 (3). 547-555.
- Chang, S., Yang, W. 2016. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 108. 146-153.
- Cheisson, G., Jacqueminet, S., Cosson, E., Ichai, C., Leguerrier, A., Nicolescu-Catargi, B., Ouattara, A. 2017. Summary of hyperglycaemia. *Anesthesie & Reanimation* 3 (3). 212-217.
- Jensen, K., Chan, D. 2014. Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 24 (3). 240-250.
- Jiracek, J. 1993. Biochemistry of IGF-I and IGF-II. *Chemické listy*. 87 (7). 493-503.
- Joslin, E., Kahn, C., Moses, A., Weir, G., King, G., Jacobson, A., Smith, R., Kahn, R. 2007. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. p. 1209. ISBN: 978-078-1727-969.
- Kala, Z., Hlavsa, J., Procházka, V., Kysela, P., Marek, F., Svatoň, R. 2010. Neuroendokrinní nádory pankreatu – pohled chirurga. *Onkologie*. 4 (6). 344-348.
- Kennedy, L., Davison, L., Barnes, A., Short, A., Fretwell, N., Jones, C., Lee, A., Ollier, W., Catchpole, B. 2006. Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens*. 68 (6). 467-476.
- Kerl, M. 2001. Diabetic ketoacidosis: Pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. 23 (3). 220-229.
- Koenig, A. 2013. Endocrine Emergencies in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 43 (4). 869-897.
- Kohout, P., Pavlíčková, J. 1996. Onemocnění slinivky břišní: dieta a rady lékaře. Pavla Momčilová - Medica Publishing. Čestlice. 110 s. ISBN: 80-859-3611-9.
- Králová, S. 2009. Management chronického selhání ledvin u psů a koček – review. *Veterinářství*. 59. 25-29.
- Kůrová, L. Jak krmit psa s cukrovkou. *Psí dieta* [online]. 2016. [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <<http://psidieta.cz/jak-krmit-psa-s-cukrovkou/>>
- Langer, N., Jergens, A., Miles, K. 2003. Canine glucagonoma. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. 25 (1). 56-63.
- Lášticová, M. 2012. Diabetická neuropatie z pohledu diabetologa. *Medicína pro praxi*. 9 (12). 477-479.
- Lester, N., Newell, S., Hill, R., Lanz, O. 1999. Scientigraphic diagnosis of insulinoma in dog. *Veterinary Radiology*. 40 (2). 174-178.

- Lexmaulová, L. 2002. Použití Alaptidu při léčbě ran u malých zvířat. *Veterinářství*. 52. 330-332.
- Liehs, M., Hoyer, M., Vochezer, R., Reusch, C. 1993. Fructosamine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 7 (3). 177-182.
- Logrono, R. 2005. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract, and ampullary region: Author. *Diagnostic Cytopathology*. 33 (3). 218-218.
- Loiseau, P. Obezita je onemocnění, které se musí léčit. *Veterinářství* [online]. 2007. [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <<http://vetweb.cz/obezita-je-onemocneni-ktere-se-musi-lecit/>>
- Loste, A., Marca, M. 2001. Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. *Veterinary Research*. 32 (1). 55-62.
- Mansfield, C., Beths, T. 2015. Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *Journal of Small Animal Practice*. 56 (1). 27-39.
- Mansfield, C. 2012. Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27 (3). 123-132.
- Mared, M., Catchpole, B., Kämpe, O., Fall, T. 2012. Evaluation of circulating concentrations of glucose homeostasis biomarkers, progesterone, and growth hormone in healthy Elkhounds during anestrus and diestrus. *American Journal of Veterinary Research*. 73 (2). 242-247.
- Marek, G., Milnerowicz, H., Śliwińska-Mossoń, M. 2017. The role of pancreatic polypeptide in pancreatic diseases. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 26 (9). 1447-1456.
- Marvan, F., Hampl, A. 2011. *Morfologie hospodářských zvířat*. Vyd. 5. Brázda. Praha. 304 s. ISBN: 978-80-213-2188-5.
- Miceli, D., Gallelli, M., Cabrera Blatter, M., Martiarena, B., Brañas, M., Ortemberg, L., Gómez, N., Castillo, V. 2012. Low dose of insulin detemir controls glycaemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*. 93 (1). 114-120.
- Monroe, W., Laxton, D., Fallin, E., Richter, K., Santen, D., Panciera, D., Towell, T., Williams, K., Hart, J., Hill, S., Finkler, M., Shinn, J. 2005. Efficacy and Safety of a Purified Porcine Insulin Zinc Suspension for Managing Diabetes Mellitus in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 19 (5). 675-682.
- Mori, N., Lee, P., Muranaka, S., Sagara, F., Takemitsu, H., Nishiyama, Y., Yamamoto, I., Yagishita, M., Arai, T. 2010. Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. *Research in Veterinary Science*. 88 (3). 394-399.
- Morisset, J. 2017. Somatostatin. *Pancreas*. 46 (1). 8-18.
- Mossner, J., Adler, G. 2005. Pankreaserkrankungen. *Der Internist*. 46 (2). 121-122.

- Načeradská, M. Hypertenze - vysoký krevní tlak u psů a koček. MVDr. Načeradská [online]. 2014. [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <<http://www.naceradska.cz/hypertenze-vysoky-krevni-tlak-psu-kocek/>>
- Najbrt, R. 1980. Veterinární anatomie 1. 2. vyd. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 520 s. ISBN: (Váz.).
- Nelson, R., Reusch, C. 2014. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of endocrinology. Bioscientifica.* 3. 1-9.
- Norris, D. 2006. *Vertebrate Endocrinology.* 4th ed. Elsevier Science. 573 s. ISBN: 9780120887682.
- Novosádová, K. 2011. BARF: krmení psa přirozenou stravou. Plot. Praha. 230 s. ISBN: 978-80-7428-062-7.
- Olivares, A., Althoff, K., Chen, G., Wu, S., Morrisson, M., DeAngelis, M., Haider, N. 2017. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports.* 17 (10).
- Potschka, H., Baeumer, W. 2006. Treatment of diabetes mellitus in dogs and cats - current status. *Tieraerztliche praxis ausgabe kleintiere heimtiere.* 34 (6). 425-431.
- Prosserová, J. Falešná gravidita u fen. Veterinářství [online]. 2005. [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <<http://vetweb.cz/falesna-gravidita-u-fen/>>
- Qureshi, S., Rios Candelore, M., Xie, D., Yang, X., Tota, L., Ding, V., Li, Z., Bansal, A., Miller, C., Cohen, S., Jiang, G., Brady, E., Saperstein, R., Duffy, J., Tata, J., Chapman, K., Moller, D., Zhang, B. 2004. A Novel Glucagon Receptor Antagonist Inhibits Glucagon-Mediated Biological Effects. *Diabetes.* 53 (12). 3267-3273.
- Reece, W. 2011. Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat. Grada. Praha. 473 s. ISBN: 978-80-247-3282-4.
- Reichlin, S. 1983. Somatostatin. *New England Journal of Medicine.* 309 (24). 1495-1501.
- Reinus, J., Simon, D. 2014. *Gastrointestinal anatomy and physiology: the essentials.* Wiley-Blackwell. Chichester. p. 200. ISBN: 978-047-0674-840.
- Rijnberk, A. 1997. *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text.* Kluwer academic publ. Dordrecht. p. 222. ISBN: 07-923-3416-7.
- Rijnberk, A., Kooistra, H. 2010. *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text.* 2nd ed. Schlütersche. Hannover. p. 338. ISBN: 978-3-89993-058-0.
- Roček, Z. 1998. *Obecná morfolgie živočichů: Žlázy s vnitřní sekrecí.*
- Ruaux, C. 2003. Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clinical techniques in small animal practice.* 18 (4). 245-249.
- Rybka, J. 2006. *Diabetologie pro sestry.* Grada. Praha. 283 s. ISBN: 80-247-1612-7.

- Rybka, J. 2007. Diabetes mellitus - Komplikace a přidružená onemocnění: Diagnostické a léčebné postupy. Grada. Praha. 320 s. ISBN: 9788024767345.
- Sako et al, T. 2011. Time-action profiles of insulin detemir in normal and diabetic dogs. *Research in Veterinary Science*. 90 (3). 396-403.
- Sedláková, S. Diabetes Mellitus. SlidePlayer [online]. 2006. [cit. 2018-03-14]. Dostupné z: <<http://slideplayer.cz/slide/5872791/>>
- Shields et al, E. 2015. Extreme Beta-Cell Deficiency in Pancreata of Dogs with Canine Diabetes. *Plos one*. 10 (6). 1-19.
- Short, A., Catchpole, B., Kennedy, L., Barnes, A., Fretwell, N., Jones, C., Thomson, W., Ollier, W. 2007. Analysis of Candidate Susceptibility Genes in Canine Diabetes. *Journal of Heredity*. 98 (5). 518-528.
- Sieber-Ruckstuhl, A., Casella, M., Reusch, C. 2003. Heimmonitoring des Blutglukosespiegels durch Besitzer diabetischer Hunde und Katzen. *Schweiz Arch Tierheilk*. 145 (11). 537-543.
- Siliart, B., Montrade, M., Andre, F. 1990. Clinical biochemistry of tumors of the endocrine glands in the dog and the cat. *Recueil de medecine veterinaire*. 166 (11). 973-982.
- Snížková, J. Nemoci biliárního traktu u psů a koček. *Veterinářství* [online]. 2014. [cit. 2018-03-31]. Dostupné z: <<http://vetweb.cz/nemoci-biliarniho-traktu-u-psu-a-kocek/>>
- Song, Y., Li, P., Lee, K., Chang, T., Chey, W. 1999. Canine pancreatic juice stimulates the release of secretin and pancreatic secretion in the dog. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 277 (3). 731-735.
- Stein, J., Greco, D. 2002. Portable blood glucose meters as a means of monitoring blood glucose concentrations in dogs and cats with diabetes mellitus. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 17 (2). 70-72.
- Suchánek, P. Historie diabetu. Plus pro Vás [online]. 2012. [cit. 2018-03-25]. Dostupné z: <<https://www.plusprovas.cz/clanek/historie-diabetu>>
- Surman, S., Fleeman, L. 2013. Continuous Glucose Monitoring in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practic*. 43 (2). 381-406.
- Svoboda, M. 2001. Nemoci psa a kočky 2. Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat. Brno. 1024 s. ISBN: 978-809-0259-539.
- Svoboda, M. 2008. Nemoci psa a kočky 1. 2. vyd. Noviko. Brno. 1152 s. ISBN: 978-808-6542-188.
- Špičák, J. 2005. Akutní pankreatitida. Grada. Praha. 216 s. ISBN: 80-247-0942-2.
- Tichá, B. Diabetická nefropatie: příčiny, příznaky, diagnostika a léčba. Medlicker [online]. 2013. [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <<https://cs.medlicker.com/68-diabeticka-nefropatie-priciny-priznaky-diagnostika-a-lecba>>

- Tomandl, J. Transdukce signálu - Masarykova Univerzita [online]. 2008. [cit. 2018-03-14]. Dostupné z: <<https://is.muni.cz/el/1411/jaro2008/VSBC041s/um/receptory-podklady.pdf>>
- Uzbekova, D. 2015. The works of professor N.P. Kravkov in the area of endocrinology. Diabetes mellitus. 18 (4). 142-146.
- Vajc, J. Onemocnění pankreatu u psů - akutní pankreatitida. Veterina-info [online]. 2005. [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <<http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/onemocneni-pankreatu-u-psu--akutni-pankreatitida-194.html>>
- Vanderperren, K., Haers, H., Van der Vekens, E., Stock, E., Paepe, D., Daminet, S., Saunders, J. 2014. Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumours. Journal of Small Animal Practice. 55 (3). 164-169.
- Vlach, T., Korynta, J. Šedý zákal u psů a možnosti jeho terapie. Veterina-info [online]. 2004. [cit. 2018-04-03]. Dostupné z: <<http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/sedy-zakal-u-psu-a-moznosti-jeho-terapie-175.html>>
- Vondráková, K., Klimeš, J., Benák, J. 2002. Exokrinní pankreatická insuficience a chronická hepatitida u psa – klinický případ. Veterinářství. 52. 184-186.
- Walsh, E., Drobatz, K., Hess, R. 2016. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 26 (1). 101-107.
- Watson, P. 2015. Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. Journal of Small Animal Practice. 56 (1). 3-12.
- Watson, P., Roulois, A., Scase, T., Holloway, A., Herrtage, M. 2011. Characterization of Chronic Pancreatitis in English Cocker Spaniels. Journal of Veterinary Internal Medicine. 25 (4). 797-804.
- Watson, P. 2012. Chronic Pancreatitis in Dogs. Topics in Companion Animal Medicine. 27 (3). 133-139.
- Wehner, A., Geist, S. 2014. Insulin therapy in the dog and cat: an update. Kleintierpraxis. 59 (8). 443.
- Westermarck, E., Wiberg, M. 2003. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 33 (5). 1165-1179.
- Wiedmeyer, C., DeClue, A. 2008. Continuous Glucose Monitoring in Dogs and Cats. Journal of Veterinary Internal Medicine. 22 (1). 2-8.
- Willard, M. 2014. Biliary tract disorders in dogs/cats. Proceedings of the LAVC. Lima - Peru.
- Xenoulis, P. 2015. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. Journal of Small Animal Practice. 56 (1). 13-26.

9 Seznam použitých zkratek

AGE	Advanced glycation end products	GRP	Gastrin releasing peptid
ALT/AST	Alanin/aspartátaminotransferáza	HHS	Hyperosmolar hyperglycemic state
BARF	Bones and raw food	IDD/IDDM	Insulin-dependent diabetes mellitus
BEN	Beta endorfin	IGF	Insuline-like growth factor
CA	Katecholaminy	IRD	Insulin resistant diabetes
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát	LADA	Latent autoimmune diabetes of adults
CCK	Cholecystokinin	MALA	Metformin-associated lactic acidosis
CGM	Continuous glucose monitoring	MHC	Major histocompatibility complex
CNS	Centrální nervová soustava	MK/VMK	Mastné kyseliny /volné mastné kys.
CRF	Cardiovascular research foundation	NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
CT	Computed tomography scan	NPY	Neuropeptide Y
DKA	Diabetická ketoacidóza	PBGM	Portable blood glucose meters
DLA	Dog leukocyte antigen	PLI	Pancreatic lipase immunoreactivity
DM1/2	Diabetes mellitus 1. /2. typu	PNET	Pankreatické neuroendokrinní tumory
EPI	Exocrine pancreatic insufficiency	PP	Pankreatický polypeptid
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie	RIA	Radioimunoanalýza
GABA	Kyselina γ -aminomáselná	SST	Somatostatin
GDM	Gestational diabetes mellitus	TAG	Triacylglyceroly
GH/STH	Growth/somatotropic hormone	TLI	Trypsin-like immunoreactivity
GHb/HbA1c	Glykovaný hemoglobin	TRH	Thyrotropin-releasing hormone
GIP	Gastric inhibitory polypeptide	USG	Ultrasonografie
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	VBG	Venous blood gas
GRF	Growth hormone releasing factor	VIP	Vazoaktivní intestinální peptid