

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO
FAKULTA VETERINÁRNÍHO LÉKAŘSTVÍ
Klinika chorob ptáků, plazů a drobných savců

Inzulinom u fretek
Retrospektivní studie (2005-2015)
ODBORNÁ PRÁCE

Adéla Volková
Školitel: MVDr. Karel Hauptman, Ph.D.
Brno 2017

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych tímto poděkovala všem, kteří mi pomáhali při řešení mé odborné práce.

Především bych chtěla poděkovat **přednostovi kliniky prof. MVDr. Zdeňku Knotkovi, CSc., Dipl. ECZM (Herpetology)** za svolení k vypracování odborné práce a možnost navštěvovat Kliniku chorob ptáků, plazů a drobných savců.

Velké poděkování patří také mému **školiteli MVDr. Karlu Hauptmanovi, Ph.D.** za odborné vedení, trpělivost a cenné rady při zpracování odborné práce a stejně tak **doc. MVDr. Vladimírovi Jeklovi, Ph.D., Dipl. ECZM (Small Mammals)** za odborné rady a za statistické vyhodnocení výsledků. Dále také **MVDr. Editě Jeklové, Ph.D.** za statistické vyhodnocení výsledků.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem odbornou práci na téma – Inzulinom u fretek – vypracovala samostatně a použila jen pramenů, které cituji a uvádím v příložené bibliografii. Tato práce je z hlediska obsahu majetkem FVL VFU Brno a může být použita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího odborné práce a děkana FVL VFU Brno.

V Brně dne 27.11.2016

OBSAH

1	Literární přehled	1
1.1	Fretka (<i>Mustela putorius furo</i>).....	1
1.2	Gastrointestinální trakt (GIT)	1
1.2.1	Anatomie trávicího traktu	1
1.2.2	Příjem krmiva a pasáž zažitiny	5
1.2.3	Fyziologie trávení potravy	6
1.3	Metabolismus glukózy a řízení normoglykémie	8
1.4	Inzulinom fretek	10
1.4.1	Etiologie.....	11
1.4.2	Patofyziologie	12
1.4.3	Klinické příznaky	12
1.4.4	Paraklinické vyšetření	14
1.4.5	Stanovení diagnózy	15
1.4.6	Histologické vyšetření	15
1.4.7	Terapie	16
1.4.8	Prognóza	19
1.4.9	Prevence.....	20
1.5	Inzulinom psů, koček a ostatních exotických savců	20
1.5.1	Inzulinom psů.....	20
1.5.2	Inzulinom koček.....	22
1.5.3	Inzulinom morčat	24
2	Cíle.....	25
3	Materiál a metodika.....	26
3.1	Charakteristika pacientů s inzulinomem.....	26
3.1.1	Pacienti	26

3.1.2	Příjem pacienta.....	27
3.1.3	Odběr krve	28
3.1.4	Stanovení hladin amylázy a lipázy	29
3.2	Chirurgický zákrok.....	29
3.2.1	Stabilizace pacienta a kanylace.....	29
3.2.2	Premedikace, anestezie a příprava pacienta k zákroku	30
3.2.3	Průběh chirurgického zákroku (probatorní laparotomie)	30
3.2.4	Postoperační monitoring.....	37
3.3	Statistické vyhodnocení dat	37
4	Výsledky	39
4.1	Charakteristika fretok s inzulinomem.....	39
4.2	Charakteristika chirurgicky léčených pacientů	43
4.3	Charakteristika laboratorních ukazatelů – glukóza, amyláza, lipáza	56
5	Diskuze	59
5.1	Charakteristika fretok s inzulinomem.....	59
5.2	Charakteristika chirurgicky léčených pacientů	68
5.3	Charakteristika laboratorních ukazatelů – glukóza, amyláza, lipáza	73
6	Závěr	75
7	Souhrn	76
8	Summary	78
9	Literatura.....	80
	Přílohy.....	I

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<i>a.</i>	<i>arteria</i> , tepna
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMK	aminokyseliny
AST	aspartátaminotransferáza
CgA	chromogranin A
CT	computered tomography, počítačová tomografie
DF	dechová frekvence
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
EKG	elektrokardiografie
EMH	extramedulární hematopoéza
FVL	Fakulta veterinárního lékařství
G	gauge
GGT	gamaglutamyltransferáza
GIT	gastrointestinální trakt
h	hodiny
H ₂ receptory	histaminové receptory žaludku
HCl	kyselina chlorovodíková
HCM	hypertrofická kardiomyopatie
i.m.	intramuscularly, intramuskulární aplikace
i.v.	intravenously, intravenózní aplikace
IGF-1	inzulin-like growth factor
IgG	imunoglobuliny třídy G
inj	injekční
IT	<i>intestinum tenue</i> , tenké střevo
KCHPPDS	Klinika chorob ptáků, plazů a drobných savců
Ki-67	protein Ki-67
LDH	laktátdehydrogenáza
M	metric
<i>m.</i>	<i>musculus</i> , sval
MCV	mean corpuscular volume, střední objem erytrocytu
MEN	multiple endocrine neoplasia

MCH	mean corpuscular hemoglobin, průměrné množství hemoglobinu v erytrocytu
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration; střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytech
min	minuta, minuty
MK	mastné kyseliny
<i>mm.</i>	<i>musculi</i> , svaly
n	celkový počet
NSE	neuron-specifická enoláza
p.o.	per os, perorálně
PGA	polyglykolová kyselina
PP	pankreatický polypeptid
prn	dle potřeby
PZ-CCK	pankreozy-m-cholecystokinin
q	každé
RTG	rentgenologické vyšetření
s.c.	subcutaneously injection, podkožní aplikace
SpO ₂	saturace kyslíkem
tbl	tablety
TF	tepová frekvence
TNM	tumor, nodes, metastatis
USG	ultrasonography, vyšetření ultrazvukem
v.	<i>vena</i> , žíla
VFU	Veterinární a farmaceutická univerzita
VIP	vazoaktivní intestinální peptid

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obrázek 1:** Anatomie orgánů dutiny břišní u fretky. A - Po otevření dutiny břišní, B – Po odstranění střev (Lewington, 2007).2
- Obrázek 2:** Anatomie pankreatu fretky. Levé rameno (a) je uloženo v mezoduodenu a dotýká se žaludku (b). Pravé, větší rameno (c) kopíruje průběh sestupného duodena (d). Ramena se spojují v těle pankreatu. Mezi rameny je portální žíla.4
- Obrázek 3:** Anatomie pankreatu u fretky. A - Pravé, větší rameno pankreatu (černá šipka) se dotýká z velké části sestupného duodena (černá hvězda), B - Levé rameno (bílá šipka) je ukryté v mezoduodenu a dotýká se sleziny (bílá hvězda).5
- Obrázek 4:** Klinické příznaky inzulinomu u fretky. A - Fretka v hypoglykemickém záchvatu s nepřítomným výrazem a ptyalizmem (Eatwell, 2004), B - Hypoglykemická fretka vykazující ptyalizmus (Quenseberry a Carpenter, 2012).13
- Obrázek 5:** Výsledek histologického vyšetření u fretky s inzulinomem. A - Inzulinom pankreatu u fretky, měřítko=300 μ m. Inzulinomy se často barví světleji než okolní tkáň a jsou uspořádány do hnízd, B - Tentýž inzulinom, měřítko=60 μ m, ohraničený fibrovaskulárním stromatem.16
- Obrázek 6:** Inzulinom in situ (Beeber, 2011). a – pankreas, b – duodenum, šipka ukazuje na inzulinom se zvýšenou vaskularitou.19
- Obrázek 7:** Ultrasonografické vyšetření pankreatu u kočky s hypoglykemií. A – Sagitální pohled na masu na levém rameni pankreatu (vymezena šipkami), s viditelnými hypoechogenními kulatými částmi B – Transversální pohled na masu na levém rameni pankreatu, St - stomach (žaludek), P – pankreas se střední echogenitou, N – mírně hyperechogenní nodul v kaudální části pankreatu, Sp - spleen (slezina), šipka ukazuje na cévu (Schaub a Wigger, 2013).23
- Obrázek 8:** Perioperační pohled na pankreas fretky s inzulinomem. A - Během zákroku byla nalezena světlejší část pankreatu, která byla dále preparována (P – pankreas), B - Vypreparovaný inzulinom, N - nodul (Schaub a Wigger, 2013).23
- Obrázek 9:** Histologické vyšetření inzulinomu u morčat. A – Shluk kubických buněk vykazujících anizikaryózu utlačujících okolní pankreas (Vannevel a Wilcock, 2005), B – Inzulinom u pětiletého samce morčete (*Cavia porcellus*), šipka ukazuje tkáň exokrinního

<i>pankreat pankreatu, hvězda je v místě fibrovaskulárního stromatu tumoru (Hess a kol., 2013)</i>	24
Obrázek 10: A - Odběr krve u fretky z v. cava cranialis, B - Humánní glukometr CONTOUR TS.....	29
Obrázek 11: Fretka zakanylovaná ve v. cephalica	30
Obrázek 12: Postup při nodulektomii. Kapsula nodulu byla incidována.	31
Obrázek 13: Nodul byl poté tupě preparován.	32
Obrázek 14: Tupě vypreparovaný nodul byl vyloupen z okolní tkáně.....	32
Obrázek 15: A místo po nodulu bylo zašito vstřebatelným materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M).	33
Obrázek 16: Postup při parciální pankreatektomii. Dutina břišní byla zpřístupněna kraniální laparotomií.....	33
Obrázek 17: Slezina a střeva byly atraumaticky vybaveny z dutiny břišní a kryty vlhčenými rouškami. Poté byla provedena vizuální kontrola všech orgánů dutiny břišní. Následně byla pozornost zaměřena na pankreas a ten byl pečlivě vizuálně a palpačně prohlédnut. Na obrázku je pravé rameno pankreatu, které je lokalizováno v blízkosti duodena.....	34
Obrázek 18: Noduly na levém rameni byly preferenčně odstraňovány parciální pankreatektomií. Bylo vytvořeno okénko kolem apikální části levého ramene pankreatu, pankreas byl uvolněn z mezenteria a byla založena sutura.	34
Obrázek 19: Levé rameno bylo podle potřeby dále preparováno, tak aby se odstranily veškeré léze na pankreatu.....	35
Obrázek 20: Kolem dostatečně vypreparovaného pankreatu byla poté založena ligatura.....	35
Obrázek 21: Poté byl zaligovaný pankreas odstříhnut a mezenterium zašito vstřebatelným materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M)	36
Obrázek 22: Gilotinová biopsie jater (lobus caudatus)	36
Obrázek 23: Dvě hyperplazie světle šedé barvy na pravém rameni pankreatu (šipky ukazují jejich lokalizaci na pankreatu).....	45
Obrázek 24: Hyperplazie pravého ramene pankreatu (viz. obrázek 23).....	45
Obrázek 25: Hyperplazie pravého ramene na pankreatu (viz. obrázek 23) při preparaci	46

Obrázek 26: Hyperplazie pravého ramene pankreatu - místa hyperplazií jsou značena šipkami.....	46
Obrázek 27: Hyperplazie pravého ramene pankreatu (označeno černou šipkou).....	47
Obrázek 28: Hyperplazie pravého ramene pankreatu. Místo hyperplazie je označeno šipkou.	47
Obrázek 29: Inzulinom (vymezen šipkami) u fretky na pravém rameni pankreatu.	48
Obrázek 30: Inzulinom v apikální části pravého ramene pankreatu (přesné místo ukazuje černá šipka). Duodenální (peripankreatická) mízní uzlina je výrazně zvětšená (bílá šipka). ..	48
Obrázek 31: Inzulinom (vymezen šipkami) u stejné fretky (obrázek 30) v apikální části levého ramene pankreatu.....	49
Obrázek 32: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.	49
Obrázek 33: Inzulinom (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.....	50
Obrázek 34: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.	50
Obrázek 35: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.	51

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1: Fyziologická sekrece hormonů pankreatem.</i>	8
<i>Tabulka 2: Neuroendokrinní regulace glykémie (McBrearty a Ramsay, 2013).</i>	10
<i>Tabulka 3: Srovnání četnosti klinických příznaků u fretek s inzulinomem podle různých autorů (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).</i>	14
<i>Tabulka 4: Histologická diagnóza (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).</i>	16
<i>Tabulka 5: Lokalizace tumorů na pankreatu (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).</i>	16
<i>Tabulka 6: Srovnání disease-free intervalu a survival-time (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).</i>	20
<i>Tabulka 7: Charakteristika pacientů s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	39
<i>Tabulka 8: Klinické příznaky vykazovalo celkem 118 ze 152 fretek přijatých na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	41
<i>Tabulka 9: Přehled zvolené terapie pro pacienty s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	42
<i>Tabulka 10: Hladina krevní a plazmatické glukózy při příjmu fretky na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	42
<i>Tabulka 11: Typ zvoleného chirurgického zákroku pro odstranění patologických lézí na pankreatu u fretek s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	43
<i>Tabulka 12: Počet nodulů u asymptomatických fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	43
<i>Tabulka 13: Lokalizace nodulů (n=22) na pankreatu u asymptomatických fretek, které byly operovány (n=23) na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	44
<i>Tabulka 14: Počet nodulů na pankreatu u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	51
<i>Tabulka 15: Distribuce nodulů na pankreatu u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015</i>	51
<i>Tabulka 16: Distribuce nodulů na pankreatu se zaměřením na postižení více částí pankreatu u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	52

Tabulka 17: <i>Léčba již jednou operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	52
Tabulka 18: <i>Histologická diagnóza u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	53
Tabulka 19: <i>Histologická diagnóza u asymptomatických fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015</i>	54
Tabulka 20: <i>Srovnání výskytu hypoglykemických, euglykemických, hyperglykemických fretek 24 hodin po nodulektomii, parciální pankreatektomii a parciální pankreatektomii s nodulektomií a sledování relapsu klinických příznaků v těchto skupinách v postoperační době (24 hodin po operaci, 3 dny po operaci, do 90 dnů po operaci, 91-180 dnů po operaci). Pro každou ze skupin fretek je také vyjádřen medián survival-time (v dnech) na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	54
Tabulka 21: <i>Srovnání disease-free intervalu a survival-time u jednotlivých typů léčby fretek s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	55
Tabulka 22: <i>Medián hodnot plazmatické a krevní hladiny glukózy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem v předoperačním a postoperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	56
Tabulka 23: <i>Hladiny významnosti změn hladiny glukózy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem po operačním zákroku na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	57
Tabulka 24: <i>Medián hodnot plazmatické amylázy a ve skupině fretek s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a postoperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	57
Tabulka 25: <i>Medián hodnot plazmatické amylázy a plazmatické lipázy ve skupině fretek s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a postoperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	58
Tabulka 26: <i>Hladiny významnosti změn hladiny plazmatické amylázy a lipázy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem po operačním zákroku na KCHPPDS v letech 2005-2015.</i>	58

ÚVOD

Inzulinom je v současné době jedním z velmi častých endokrinopatií u fretek s ne zcela objasněnou etiologií. S tím jak stoupá obliba fretek jako domácích mazlíčků, tak se i zvyšuje věk chovaných zvířat a výskyt nádorových onemocnění. Inzulinom u fretek, podobně jako u jiných živočišných druhů, je typický svou nadprodukcí inzulínu, která vede k výrazné hypoglykémii a typickým klinickým příznakům. Nejčastěji je toto onemocnění diagnostikováno u středně starých fretek

.

1 LITERÁRNÍ PŘEHLED

1.1 Fretka (*Mustela putorius furo*)

Fretka (*Mustela putorius furo* Linnaeus 1758) je šelma z čeledi lasicovití (Mustelidae). Tchoř, kuna, lasička, norek, jezevec, skunk a vydra jsou dalšími zástupci čeledi se společnými znaky, jako je protáhlé tělo s krátkými pětiprstými končetinami, našlapováním na polovinu tlapky, přítomností pachových žlázek a výrazným pohlavním dimorfismem (samec větší než samice). Fretka je v podstatě domestikovaná forma tchoře. Jejím nejbližším příbuzným je norek. Její domestikace proběhla přibližně před 2000 lety (Fox, 2014) nejspíš v oblastech jižní Evropy u Středozevního moře (Lewington, 2007).

Domestikovaná fretka byla chována hned pro několik účelů. Nejdříve se lidé pokoušeli s její pomocí lovit králíky k zajištění vlastní obživy. Později fretky pomáhaly odpuzovat hlodavce ze skladů, sýpek i válečných lodí. Počátkem 20. století byla fretka využívána v kožešinovém a biomedicinské průmyslu. Fretka sloužila jako modelový organizmus pro studium chřipky a dalších virových onemocnění. Nadále je využívána jako modelový organizmus při studiu v oblastech virologie, anatomie, reprodukce, endokrinologie a toxikologie (Fox, 2014).

Posledních 30 let je fretka chována i jako domácí mazlíček. Na internetových stránkách fretka.kom.cz je registrováno přes 3464 fretek (z toho je 1964 samců, 1533 samic) žijících v České republice. A celkem 938 fretek je očiipováno (stav k 27.11.2016). Pro srovnání v Austrálii je chováno pouze několik stovek fretek. Velmocí mezi chovateli jsou USA a Kanada s populací větší než 10 miliónů (Lewington, 2007).

1.2 Gastrointestinální trakt (GIT)

1.2.1 Anatomie trávicího traktu

Anatomii dutiny břišní fretky zobrazuje obrázek 1.

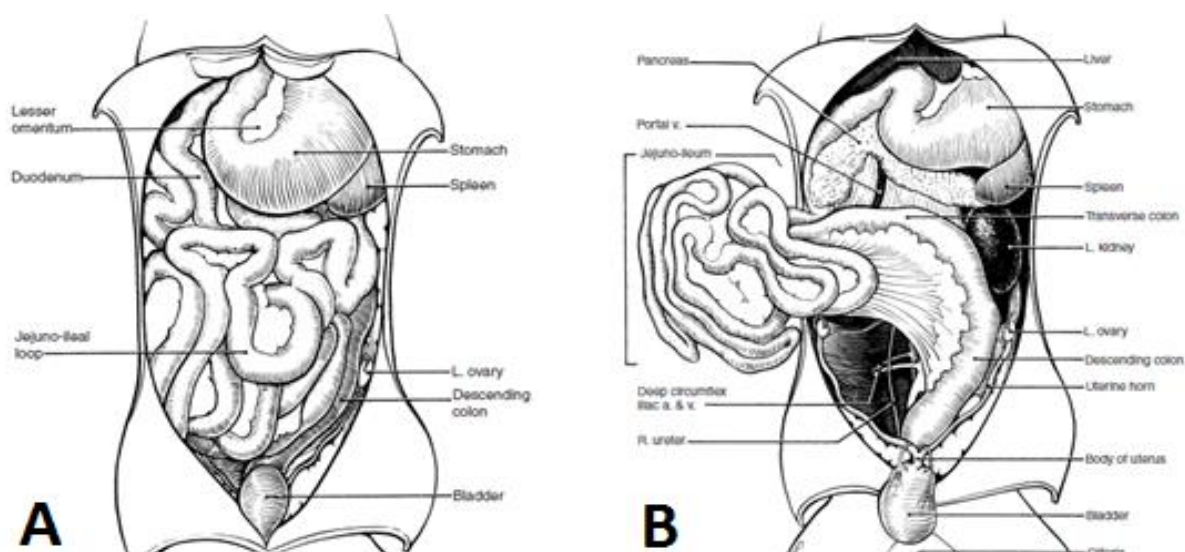
Dutina ústní je zevně ohraničena horním a spodním rtem, které se spojují v oblasti třetího premoláru. Horní ret je v mediální linii rozdělen philtrem a po stranách obklopen hmatovými fousky. Strop dutiny ústní je tvořen tvrdým patrem, které kaudálně přechází do měkkého patra. Za řezáky horní čelisti se nachází *papilla incisiva* s vyústěním vomeronasálního orgánu detekujícího feromony (Evans a An, 2014).

Dutinu ústní vyplňuje svalnatý jazyk, který je rozdělen ve střední linii žlábkem. Na rozdíl od psů a koček nebyla ve ventrální svalovině jazyka nalezena *lyssa*. Na dorsálním povrchu jazyka se vyskytují jazykové papily. Nitkovité papily jsou početné na hřbetu jazyka. Jsou uspořádané do několika řad. Mezi nitkovitými papilami nalezneme i několik houbovitých papil. Hrazené papily se nacházejí u kořene jazyka a jsou uspořádané do tvaru písmene V. V jejich blízkosti je i několik papil podobných papilám hrazeným s neznámou funkcí. Na okraji jazyka před mandlemi se nachází lístkovité papily (Evans a An, 2014).

Žvýkácí svaly umožňují fretkám při lovu silný a vytrvalý stisk kořisti. Mezi hlavní žvýkácí svaly patří *m. masseter*, *m. digastricus*, *m. temporalis*, *m. pterygoideus lateralis*, *m. pterygoideus medialis* a jeho hluboká část. Čelisti jsou otevírány pomocí *m. digastricus* a opačnou funkci zastává *m. temporalis* jako hlavní adduktor. *Mm. pterygoidei* pomáhají *m. masseter* a *m. temporalis* při zpracování potravy v dutině ústní (Evans a An, 2014).

Fretčí chrup odpovídá chrupu masožravců. Má tedy dlouhé špičáky a odolné premoláry a moláry. Trvalé zuby se začínají prořezávat mezi 50. až 74. dnem stáří fretky. Trvalá dentice je tvořena 34 zuby. Mléčný chrup tvoří 30 zubů (Quesenberry a Carpenter, 2012).

Fretka má 5 párů slinných žláz – příušní, podčelistní, podjazykovou, molární (tvářovou) a zygomatickou (Quesenberry a Carpenter, 2012). Vyústění příušních slinných žláz je v oblasti třetího moláru horní čelisti. Zygomatické žlázy vyúsťují několika vývody na každé straně do oblasti předsíně dutiny ústní v úrovni molárů horní čelisti. Podjazykové slinné žlázy vyúsťují na podjazykových papilách podél uzdičky jazyka (Evans a An, 2014).



Obrázek 1: Anatomie orgánů dutiny břišní u fretky. A - Po otevření dutiny břišní, B – Po odstranění střev (Lewington, 2007).

Jícen se otvírá v oblasti prstenčité chrupavky, pokračuje na dorsální straně průdušnice a postupně se stáčí na její levou stranu. Vstupuje do hrudníku, který opouští přes *hiatus esophageus* do dutiny břišní a následně ústí do žaludku. Má tedy celkem tři části a to krční, hrudní a břišní. Lumen jícnu je nejvíce zúženo v místě jeho vzniku, dále v oblasti křížení s levou průdušinkou a při průchodu bránicí. Jeho celková délka je 17 – 19 cm (Fox, 2014). Svalovina jícnu je v celém průběhu příčně pruhovaná a proto jsou fretky schopné zvracet (Lewington, 2005).

Žaludek je největším rozšířením trávicího traktu. Je jednoduchý, tvaru přibližně písmene J. Je uložen příčně, vlevo od střední linie dutiny břišní v rámci hrudního koše (Evans a An, 2014) Skládá se z vnitřní vrstvy cirkulární svaloviny a vnější vrstvy podélné. Vrstva šikmé svaloviny nebyla nalezena (Poddar a Murgatroyd, 1976). Jeho velikost a pozice v dutině břišní se může měnit v závislosti na množství přijaté potravy. Kraniálně se dotýká jater a bránice. Kaudálně je ve styku vlevo se slezinou, levým ramenem pankreatu a tělem pankreatu, ventrálně s kličky tenkého střeva. Je členěn na cardii, fundus, corpus a pylorus. Dále anatomicky rozlišujeme malé a velké zakřivení. Od malého zakřivení odstupuje malá opona až k fissuře portální žíly v játrech. Žaludek a slezina jsou spojeny přes *ligamentum gastrosplenicum*, ve kterém se nachází gastrosplenické cévy a nervy (Evans a An, 2014).

Délka trávicího traktu u fretek dosahuje přibližně 160 cm a je tak třikrát delší než je délka jejich těla. U koček je pro srovnání trávicí trakt čtyřikrát delší, u psů až šestkrát a u králíků až desetkrát (Colin, 1854).

Tenké střevo je dlouhé až 150 cm a zahrnuje duodenum a jejunoileum.

Duodenum má přibližný tvar písmene C a dosahuje délky 10 cm. Rozlišujeme na něm úsek kraniální, vzestupný a sestupný. Kraniální úsek měří 2 cm a vytváří kraniální duodenální flexuru, která směřuje prudce vlevo a kaudálně do rozšířené části v oblasti 13. žebra. Od žaludku je kraniální úsek oddělen velkou oponou. Sestupný úsek měří 5 cm a je ohraničen dvěma flexurami, jedna je v kraniální části duodena a druhá v počátku vzestupného úseku. Vzestupný úsek měří 3 cm a pokračuje kraniálním směrem k duodenojejunální flexuře až ke kořeni mezenteria, kde vytváří zúžení. Sestupný a vzestupný úsek duodena je spojen pomocí mezoduodena. *Papilla duodeni major* se nachází na dorsální straně sestupného duodena asi 3 cm kaudálně od kraniální flexury duodena. Vyúsťuje na ní vývod pankreatu a vývod ze žlučového měchýře. *Papilla duodeni minor* není vždy vyjádřena. Pokud je, tak většinou nepromínuje na povrch střeva (Evans a An, 2014).

Jejunum a ileum nejsou od sebe makroskopicky ani mikroskopicky odlišitelné a proto se označují společným názvem jejunoileum. Jejich celková délka může dosahovat až 140 cm.

Vinou se spirálovitě a jsou pevně spojeny dohromady mezojejunoileem ke kořeni mezenteria. Od břišní stěny jsou odděleny velkou oponou (Evans a An, 2014).

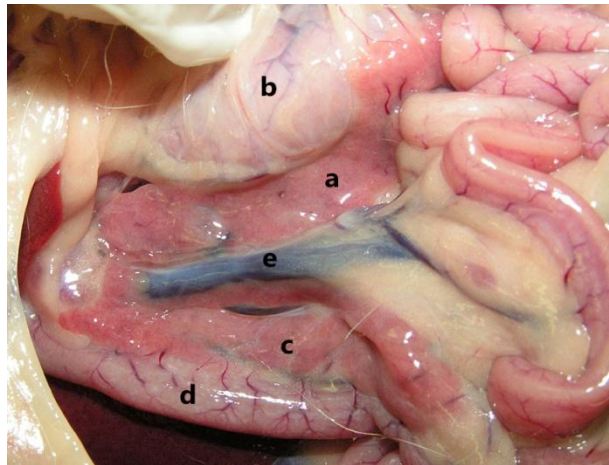
U frettek nenajdeme slepé střevo, červovitý výběžek ani ileocolickou chlopeň (Lewington, 2005).

Tlusté střevo je dlouhé přibližně 10 cm a je tvořeno tračníkem, konečníkem a anem. Jelikož slepé střevo chybí, ileokolické spojení je nezřetelné. K jeho rozlišení slouží anastomózy mezi jejunálními a ileokolickými arteriemi. Vzestupný tračník probíhá na pravé straně kraniálně do pravé kolické flexury a dále pokračuje jako příčný tračník na levou stranu kraniálně před *a. mesenterica cranialis* a kořenem mezenteria do levé flexury kolonu a sestupného tračníku. Ten vstupuje do pánve jako konečník, který zevně vyústí jako anus. Kolem anu probíhá hladkosvalový vnitřní svěrač a vnější příčně pruhovaný. Vnější svěrač je obklopen vývody análních žláz. Anální vak měří 15-20 mm a na rozdíl od psů nemá rovnoměrnou vrstvu apokrinálních tubulárních žlázek (Evans a An, 2014).

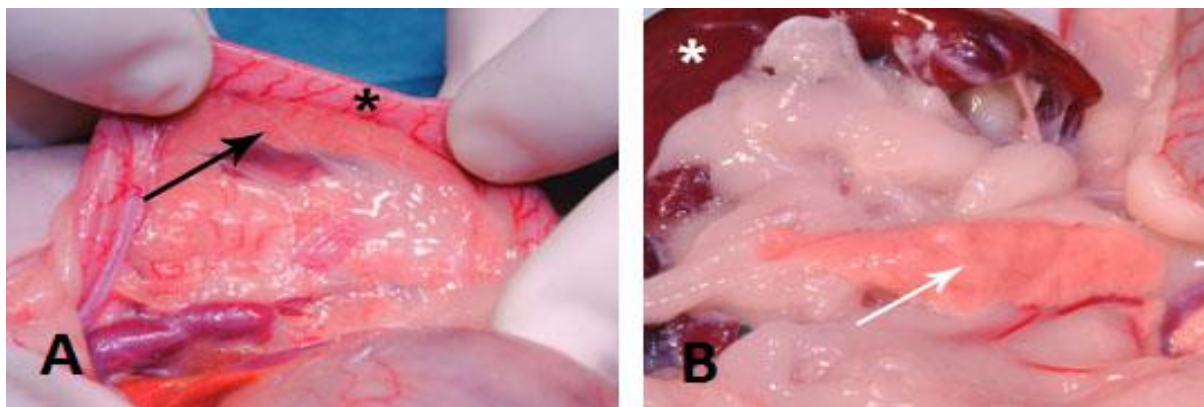
Mezi přídatné žlázy trávicího traktu řadíme játra a pankreas.

Játra frettek mají šest laloků – pravý mediální, pravý laterální, *lobus quadratus*, levý mediální, levý laterální a ocasatý lalok. Játra váží přibližně 4,3 % z celkové hmotnosti zvířete. Žlučový měchýř je uložen mezi pravým mediálním lalokem a *lobus quadratus*. Žlučovody jaterních laloků ústí jednotlivě do vývodu žlučníku (*ductus cysticus*) a dále vytváří *ductus hepaticus communis* vyústí na *papilla duodeni major* (Evans a An, 2014).

Pankreas je světle růžový laločnatý orgán složený ze dvou ramen. Anatomii pankreatu zobrazují obrázky – obrázek 2 a obrázek 3. Jeho levé rameno leží v mezoduodenu a dotýká se velkého zakřivení žaludku a sleziny. Je ohraničeno dorsálně portální žílou a levou ledvinou, ventrálně pak příčným tračníkem a jejunoileem. Pravé rameno je větší než levé a dotýká se z velké části sestupného duodena. Je ohraničeno dorsálně dolní dutou žílou, aortou, pravou ledvinou a ocasatým lalokem jater. Střeva leží ventrálně od pravého ramene. Obě ramena se spojují v těle pankreatu,



Obrázek 2: Anatomie pankreatu fretky. Levé rameno (a) je uloženo v mezoduodenu a dotýká se žaludku (b). Pravé, větší rameno (c) kopíruje průběh sestupného duodena (d). Ramena se spojují v těle pankreatu. Mezi ramena je portální žíla.



Obrázek 3: Anatomie pankreatu u fretky. A - Pravé, větší rameno pankreatu (černá šipka) se dotýká z velké části sestupného duodena (černá hvězda), B - Levé rameno (bílá šipka) je ukryté v mezoduodenu a dotýká se sleziny (bílá hvězda).

které leží v blízkosti pyloru žaludku (Evans a An, 2014).

Pankreas je žlázou exokrinní i endokrinní. Endokrinní část je tvořena roztroušenými Langerhansovými ostrůvky tvořící dvě procenta z celé plochy pankreatu.

Sekrety pankreatu jsou odváděny kanálky z každého ramena zvláště do společného vývodu pankreatu. Ten vyúsťuje na *papilla duodeni major* na dorsální stěně sestupného duodena. U menší části zvířat může být vyvinut i *ductus pancreaticus accessorius* vyúsťující na *papilla duodeni minor* (Evans a An, 2014).

Větve pankreatu jsou suplementovány krví odděleně. Krev k pravému ramenu přivádí *arteria pancreaticoduodenalis cranialis et caudalis*, levé rameno krví *arteria splenica*. Lymfatické žíly z pankreatu ústí do duodenální mizní uzliny. Pokud není přítomna, ústí do jaterních, slezinných či mezenterálních mizních uzlin (Evans a An, 2014).

1.2.2 Příjem krmiva a pasáž zažitiny

Fretky, stejně jako jejich předchůdci, mají gastrointestinální trakt (GIT) adaptován k trávení drobné kořisti jako jsou hlodavci, zajíci, králíci, ptáci apod. (Fox a kol., 2014). Jsou striktními masožravci. Jejich strava by tudíž měla být bohatá na kvalitní živočišné zdroje bílkovin a tuků s minimálním obsahem sacharidů a vlákniny. Jediným přirozeným zdrojem sacharidů v jejich potravě jsou sacharidy obsažené v zažitině střeva kořisti (Bell, 1999).

GIT fretek je velmi krátký, čemuž odpovídá i krátký tranzitní čas požití potravy. Fretky, stejně jako ostatní lasicovité šelmy, proto přijímají potravu v malém množství v krátkých intervalech často i desetkrát během dne, pokud jsou krmeny ad libitně. I přes to se nikdy nepřecpávají. To je odlišuje od ostatních šelem, které po úspěšném lovu kořisti a jejím spořádání, několik dní tráví, než se vydají na další lov. U dospělců činí tranzitní čas potravy

přibližně 3 hodiny (Bell, 1999). Fretky by nikdy neměly hladovět déle než 4 hodiny před plánovanou operací. Naplněný žaludek i po 6 hodinách hladovění může signalizovat zpomalené vyprazdňování GIT či obturaci GIT cizím tělesem (Johnos-Delaney, 2014).

Dosud bylo provedeno pár studií zabývajících se požadavky stravy fretek a jejich požadavky v nich uvedené jsou odvozeny od studií sledující výživové nároky farmových norků. Dostupné zdroje uvádějí alespoň přibližné požadavky. Tyto požadavky se liší v závislosti na pohlaví, věku, fázi růstu, graviditě, nemocech apod. (Fox a kol., 2014). Má se za to, že strava obsahující 30-35 % proteinů, 15-30 % tuků a sacharidy co v nejmenším množství je dostačující. Hlavním zdrojem kalorií by měly být tuky, jejich metabolizací se získá dvakrát více energie než při trávení proteinů a sacharidů (Bell, 1999).

U fretek se setkáváme s fyziologickým zvyšováním hmotnosti v zimním období až o 30 % původní hmotnosti. Tou dobou se zvyšuje příjem krmiva a tvorba podkožního tuku. Jakmile dojde k prodlužování světelné délky dne, fretky sníží příjem krmiva, metabolizují nadbytečný tuk a dosáhnou původní hmotnosti a tvaru těla. V případě, že nedochází k prodlužování a zkracování fotoperiody, sezónní kolísání hmotnosti nemusí nastat (Bell, 1999).

Přesné požadavky specifických složek potravy fretek nejsou dosud známy. Arginin a methionin jsou pravděpodobně limitujícími aminokyselinami potravy. Dosud není znám vliv taurinu na degeneraci sítnice a rozvoj hypertrofické kardiomyopatie (HCM) u fretek. Avšak suplementace taurinu fretkám trpící dilatační kardiomyopatií vedlo k jejich klinickému zlepšení. Kyselina arachinodová je nejspíš esenciální kyselinou pro fretky stejně jako pro kočky (Bell, 1999). Na rozdíl od koček, jsou fretky schopny přeměňovat betakaroten na vitamin A při splnění ostatních živinových nároků. I přesto by do potravy měl být přidáván vitamin A, protože tato přeměna betakarotenu na vitamin A je nedostatečná (Bell, 1999).

Jednou z nevhodných složek stravy fretek jsou obiloviny, které alkalizují moč a mohou zvyšovat incidenci struvitové urolitiázy (Johnson-Delay, 2014). Nevhodné je také krmit fretky psími granulami, které vede k jejich malnutrici. Jedním z prvních projevů malnutrice je zhoršená kvalita srsti – hrubá srst či suchá kůže. Z důvodu oslabené imunity se u těchto zvířat častěji vyskytují gastrointestinální či respirační infekce. Strava chudá na proteiny vede k zpomalení růstu mláďat a dysfunkci imunitního systému (Bell, 1999).

1.2.3 Fyziologie trávení potravy

Fretky přijímají potravu hltavě a tak se slinné žlázy trávení potravy neúčastní (neobsahují ani α -amylásu). Jejich hlavní funkcí je zvlhčování přijaté potravy (Whary, 2014).

Fretka polyká sousta ve formě bolů. Tyto boly prochází laterálně kolem dýchacích cest do jícnu a dalších částí trávicího traktu (Whary, 2014). Fretka je používána jako modelový organismus pro studium gastroesophageálního refluxu. Stejně jako u lidí dochází u fretek k přechodné relaxaci spodního esophageálního svěrače nezávisle na polknutí. Gastroesophageální reflux je možné vyvolat po aplikaci glukózy, lipidů a plynu do žaludku (Blackshaw a kol., 1995).

Žaludek fretky je jednoduchý (Johnson-Delaney, 2014) a má funkci především jako zásobník potravy. Jeho roztažitelnost je dána cirkulární svalovinou (Whary, 2014). U fretek dochází k bazální sekreci kyseliny chlorovodíkové (HCl), proteolytických enzymů i ochranných mucinů. Sekrece proteolytických enzymů je dále stimulována histaminem (Whary, 2014). Antagonisté H₂ receptorů (např. cimetidin) a atropin zabraňují sekreci HCl. Inzulinem vyvolaná hypoglykémie stimuluje sekreci HCl v žaludku (Whary, 2014). Dle Cathy A. Johnson-Delaney (2006) je tedy vhodné doplnit terapii inzulinomu o léčiva snižující sekreci HCl v žaludku.

Motilita GIT je velmi podobná jako u lidí. Začíná v oblasti antra pyloru, přesouvá se do duodena a ilea. V oblasti kolonu je bazální amplituda nižší a zvyšuje se pouze před defekací, kdy je detekovatelná jedna vyšší amplituda (Whary, 2014).

Studie morfologie tenkého střeva odhalila přítomnost klků a pohárkových buněk v celé délce tenkého střeva. Submukóza duodena před *papilou duodeni major* navíc obsahuje Brunnerovy žlázy vylučující pouze neutrální mukosubstance (Whary, 2014).

Motilita IT (*intestinum tenue*) je ovlivňována sekrecí hormonů jako je sekretin, pankreozymín-cholecystokinín (PZ-CCK), VIP, substancí P, neznámou vasoaktivní substancí. VIP a substance P se pod vagálním stimulem podílejí na zvýšení sekrece vody jejunálním epitelem. Motilita jejuny není inhibována aplikací atropinu (Whary, 2014). Cervikovagální reflex ovlivňuje motilitu IT. A tak zacházení s krkem a hrudníkem fretky při intubaci může stimulovat vagus a motilitu IT před zahájením operace (Johnson-Delaney, 2006).

Aktivita amylázy, celkových proteáz, lipáz, dipeptidáz, sukrazy je na rozdíl od potkanů posunuta distálním směrem. Nedochází tak k poklesu jejich koncentrace v průběhu IT, a živiny jsou v neustálém kontaktu s trávicími enzymy (Whary, 2014). A tak i přes krátký tranzitní čas může být potrava dostatečně využita.

Střevní flóra fretek je velmi jednoduchá (Bell, 1999), je složena minimálně ze dvou bakteriálních druhů. Nejčastěji jsou zastoupeny bakterie jako *Proteus vulgaris*, *Bacillus coli*, *Staphylococcus albus* či alfa-hemolytičtí *Streptococci* (Davies, 1955). Obvyklá anaerobní populace střeva se u fretek vyskytuje poskrovnu, nejspíš z důvodu krátké délky tlustého

střeva. Ani týdenní či měsíční podávání širokospektrých antibiotik nevedlo u fretek k problémům se zažívacím traktem jako je např. průjem (Bell, 1999).

Velmi málo je známo o vstřebávání živin sliznicí střeva a je potřeba dalších studií. Fretata jsou schopna absorbovat mnohem více IgG než děti (Whary, 2014). Fyziologický uzávěr sliznice střeva pro prostup IgG je mezi 33. a 45. dnem života mláděte (Clarke a Hardy, 1970). Kortikosteroidy se nepodílejí na uzávěru, na rozdíl od potkanů, a tak se předpokládá jiný mechanismu uzávěru u potkanů a masožravců (Carlile a Beck, 1983).

Tlusté střevo fretek je mnohem kratší než je tomu u koček, a proto mohou mít fretky nižší schopnost trávit vlákninu (Fox a kol., 2014). V oblasti kolonu se nacházejí pohárkové a tubulární žlázy secernují sulfatované mukosubstance. Svalovina je kruhová a podélná, bez přítomnosti taenií. Kolon je schopen retroperistaltiky, což může být spouštěčem zvracení (Whary, 2014).

Pankreas fretek má exokrinní a endokrinní část. Langerhansovy ostrůvky obsahují čtyři typy neuroendokrinních buněk. Každý typ buněk vylučuje určitý typ hormonů (Fix a Harms, 1990), které jsou uvedeny v tabulce 1.

Název buněk	Sekretovaný hormon
alfa buňky	glukagon
beta buňky	inzulin
delta buňky	somatostatin
PP buňky	pankreatický polypeptid

Tabulka 1: Fyziologická sekrece hormonů pankreatem.

V pankreatu byly objeveny kapilární spojky mezi Langerhansovými ostrůvky a exokrinní tkání. Směr proudu krve je od ostrůvků k exokrinní tkáni, a proto se i předpokládá, že exokrinní pankreas je ovlivňován látkami produkovanými v Langerhansových ostrůvcích (Daniel a Henderson, 1978). U dospělých a laktujících fretek byla nalezena lipáza ovlivňující sekreci žlučových solí. U dospělých může být hlavním lipolytickým faktorem (Whary, 2014). Zvýšené hodnoty sérové lipázy v krvi naznačují zánětlivý proces pankreatu (Johnson-Delaney, 2006).

1.3 Metabolismus glukózy a řízení normoglykémie

Sacharidy jsou základní, i když ne esenciální složkou potravy. V organismu jsou využívány přímo či ze zásob. Ve stravě lidí jsou sacharidy získávány z rostlinného škrobu, fretky je požírou jako součást obsahu GIT své kořisti. Jsou živinou pro každou buňku těla.

Pro mozek, sítnici, varlata a kůru nadledvin je glukóza většinou využívánou živinou a pro erytrocyty naprosto jedinou živinou (Ledvina, 2009).

Trávení sacharidů začíná u lidí v dutině ústní, avšak není tomu tak u psů, koček a fretek z důvodu nepřítomnosti α -amylázy. V žaludku je trávení na chvíli pozastaveno, kvůli nízkému pH a nepřítomnosti vhodných trávicích enzymů. Hlavním místem trávení sacharidů je tenké střevo a jeho kartáčový lem (Ledvina, 2009). Polysacharidy jsou v IT štěpeny na oligosacharidy a dále v oblasti kartáčového lemu až na monosacharidy s převahou glukózy. Trávení sacharidů probíhá u fretok s menší intenzitou (z důvodu nižší aktivity amylázy a disacharidáz) a distálněji než je tomu u jiných druhů zvířat (Whary, 2014). Monosacharidy jsou přenášeny do enterocytů a cestou *v. portae* do jater k dalšímu využití. Rychlost absorpce monosacharidů ve střevech je jen nepatrně ovlivňována inzulinem. Také transport a vstup glukózy do jater není závislý na inzulinu (Ledvina, 2009). Vstřebaná glukóza je dále využívána v pochodech glykolýzy ve všech buňkách či glykogenolýzy v játrech a svalech dle aktuálních potřeb organismu.

Hladina krevní glukózy je udržována v úzkém rozmezí hodnot 3,47-7,44 mmol/l (Jekl a kol., 2014) a je regulována neurohumorálně. Přehled neuroendokrinní regulace glykémie uvádí tabulka 2. Při hyperglykémii je uvolňován inzulin, který reaguje přímo na zvýšenou hladinu glukózy v krvi a její hladinu svými zprostředkovanými účinky snižuje. A naopak, pokud dojde k jejímu přílišnému snížení, uplatní se hned několik hormonů, které chrání tělo před hrozcí hypoglykemií. Glukagon a adrenalin vedou k rychlému, ale přechodnému zvýšení glykémie. Střednědobou hypoglykémii pomáhá regulovat tyroxin. Pokud je však hypoglykémie dlouhotrvající, dojde k uvolnění kortizolu a růstového hormonu s dlouhodobějším účinkem. Růstový hormon také stimuluje k uvolnění IGF-1. Ten je ale neúčinný ve snižování glykémie, pokud je v oběhu přítomen růstový hormon (McBrearty a Ramsey, 2013).

U masožravců existuje několik adaptací, které jim umožňují příjem krmiva bohatého na živočišné zdroje bílkovin a tuků. Nepřítomnost slinné α -amylázy a nízká aktivita enzymů degradující sacharidy v tenkém střevě vede u masožravců k zisku glukózy především z katabolismu proteinů. Tyto substráty jsou dále využity při glukoneogenezi v játrech, která je u koček a minků nepřetržitá a umožňuje tak zajistit dostatečnou energii pro funkci neuronů v mozku (Schermerhorn, 2013).

Hormon	Místo uvolnění	Účinek	Vliv na glykémii
Inzulin	β -buňky pankreatu	Zvyšuje vstup glukózy do buněk a stimuluje tvorbu glykogenu z glukózy Zesiluje syntézu tuků z glukózy (inhibiční vliv na lipolýzu) Zvyšuje syntézu proteinů (inhibiční účinek na proteolýzu a glukoneogenezi)	↓
Glukagon	α -buňky pankreatu	Stimuluje uvolnění glukózy z glykogenu (glykogenolýza) Zvyšuje tvorbu glukózy z glukogenních AMK (glukoneogeneze) Zvyšuje lipolýzu a tvorbu glukózy z glycerolu Stimuluje uvolnění somatotropinu	↑
Adrenalin	Dřeň nadledvin	Rychle zvyšuje uvolnění glukózy z glykogenu Stimuluje uvolnění glukagonu Stimuluje uvolnění MK z tukové tkáně	↑
Tyroxin	Štítná žláza	Zvyšuje glykogenolýzu Zvyšuje absorpci glukózy a jiných monosacharidů z IT	↑
Kortizol	Kůra nadledvin	Zvyšuje glukoneogenezi Dlouhodobý antagonist všech účinků inzulinu	↑
Somatotropin	Adenohypofýsa	Dlouhodobě antagonizuje účinky inzulinu, a tudíž snižuje využití glukózy perifériemi Stimuluje lipolýzu	↑

Tabulka 2: Neuroendokrinní regulace glykémie (McBrearty a Ramsay, 2013).

1.4 Inzulinom fretek

Inzulinom a hyperadrenokorticismus patří k velmi častým funkčním endokrinopatiím fretek (Li, Fox a Padrid, 1998). Může se jednat o hyperplazie daných buněk, adenomy či karcinomy způsobující typické klinické příznaky (Weiss, Williams a Scott, 1998).

První případ inzulinomu u fretky byl popsán roku 1984 (Kaufman a kol., 1984). Do roku 1990 bylo popsáno dalších 8 samostatných případů inzulinomu a toto onemocnění začalo být považováno u fretek za častější (Luttgen a kol., 1986; Lumeij a kol., 1987; Kemmerer, 1988; Jergens a Shaw, 1989; Fix a Harms, 1990). Roku 1998 byla provedena rozsáhlá retrospektivní studie sledující výskyt neoplastických onemocnění fretek na území Severní Ameriky (Li, Fox a Padrid, 1998). Z celkového počtu 4774 fretek byl tumor diagnostikován u 574 (12 %). Mezi nejčastější tumory patřily inzulinom (n=139; 21,7 %), tumory nadledvin (n=107; 16,7 %) a lymfom (n=76; 11,9 %). Celkem 94,5 % všech inzulinomů bylo funkčních a způsobovalo

různé klinické příznaky. Inzulinom ve studované lokalitě patřil k vůbec nejčastějšímu diagnostikovanému tumoru.

Inzulinom postihuje především fretky středního věku (medián 5 let) a neoplasticky změněné buňky vedou k sekreci velkého množství inzulinu způsobující typické klinické příznaky zprostředkované hypoglykemií (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; Quesenberry a Carpenter, 2012).

1.4.1 Etiologie

Etiologie onemocnění není doposud uspokojivě vysvětlená.

Výskyt onemocnění je častěji publikován v Severní Americe a Japonsku (japonské fretky často pochází ze severoamerických chovů) poukazující na možnou hereditární příčinu onemocnění (Fox, 2014). Bylo publikováno také pár případů z Nizozemska (Lumeij a kol., 1987) a Velké Británie (Lloyd a Lewis 2004; Eatwell, 2004). Incidence tumorů v australské populaci fretek je nízká. Jedním z důvodů může být menší počet chovaných fretek a neochota majitelů léčit nemocné zvíře (Lewington, 2007).

Vliv může mít i neustálá stimulace endokrinních žláz. Ta vede k jejich hyperplazii, vzniku adenomů či adenokarcinomů. Tyto děje byly popsány u myší, králíků, psů a lidí.

Má se za to, že výskyt dvou a více benigních nebo maligních proliferací endokrinních žláz vzniká téměř vždy na genetickém podkladu a způsobuje tzv. multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromy. U lidí existují dva mutační geny multiple endocrine neoplasia genes (MEN - MEN I a MEN II). Tyto MEN geny vedou k mutacím a opačně působí supresní geny, které se snaží kontrolovat mutace a zabránit jejich vzniku. U lidí vedly neúmyslné neutralizace v prepubertálním období ke změně poměru mezi těmito geny a převaze účinku MEN genů. U těchto lidí se po 40 letech rozvinuly neoplazie příštítné žlázy, inzulinomy, neoplazie hypofýzy, feochromocytomy, nádory nadlečin, štítné žlázy, brzlíku. Michelle Hawkins předpokládá, že podobná situace může nastat i u fretek a proto se u nich snaží najít analogii MEN genů (Johnson-Delaney, 2006; Lewington, 2007).

Uvažuje se také o vlivu předkládané stravy. Fretky v Severní Americe jsou krmeny granulovanou stravou a naopak fretky ve Velké Británii, Austrálii a na Novém Zélandě jsou krmeny raw stravou (Lewington, 2007). Komerční granulovaná strava obsahuje více sacharidů, což může mít negativní vliv na metabolismus glukózy u striktně masožravých fretek (Chen, 2008).

1.4.2 Patofyziologie

Langerhansovy ostrůvky pankreatu obsahují specializované neuroendokrinní buňky, které sekretují peptidové hormony (inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatický polypeptid). Tumory těchto buněk jsou pojmenované podle hormonu uvolňovaného v nejvyšším množství jako např. inzulinom či glukanom (Pilny a Chen, 2004). Hyperinzulinémie vede k výrazné hypoglykémii a klinickým příznakům (Kaufman a kol., 1984).

Inzulinom pravděpodobně vyrůstá z hyperplasticky změněných buněk pankreatu. Autonomně vylučuje enormní množství inzulinu (Buchanan a Belote, 2003) a to nezávisle na tlumivých faktorech jako je hypoglykémie a přítomnost glukagonu v krevním oběhu. Tumor přebírá funkci vylučovatele inzulinu. Acinární buňky pankreatu atrofují. Sekrece inzulinu a stavy hypoglykémie jsou nejdříve sporadické, později stále častější a následně mohou vést až k perzistentní hypoglykémii (Williams, 2006). Dlouhotrvající hypoglykémie má za následek cerebrální hypoxii a léze v mozkové kůře. Nicméně rychle aplikovaná glukóza ve stavu hypoglykémie vede k výrazné stimulaci tumorózní tkáně k vyloučení dalšího inzulinu a prohloubení stávající hypoglykémie (Chen, 2010).

Acinární hyperplazie může být přítomna i bez klinických příznaků hypoglykémie (Buchanan a Belote, 2003).

1.4.3 Klinické příznaky

Inzulinom postihuje především fretky středního věku (medián 5 let), ale byl popsán výskyt i u dvoutýdenního fretčího mláděte (Li a kol., 1998). Neoplasticky změněné buňky vedou k sekreci velkého množství inzulinu způsobující typické klinické příznaky zprostředkované hypoglykemií (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; Quesenberry a Carpenter, 2012). Samci jsou mírně nadprezentováni (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

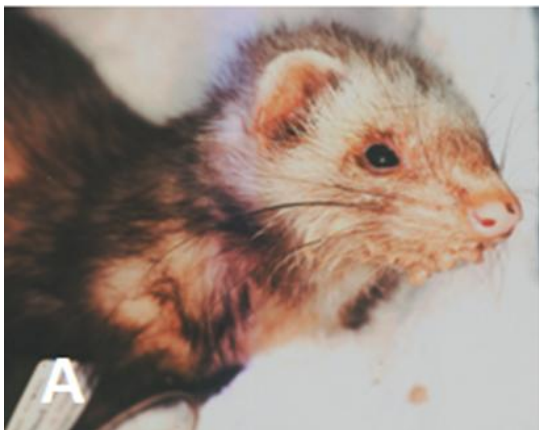
Majitelé klinické příznaky inzulinomu mylně zaměňují za příznaky související se stárnutím zvířete (Beeber, 2011). Mohou trvat několik dnů, týdnů až měsíců (Kaufman a kol. 1984; Luttgen a kol., 1986; Lumeij a kol., 1987). Medián délky trvání klinických příznaků před návštěvou veterináře byl v jedné studii 90,5 dne (Ehrhart a kol., 1996).

Příznaky jsou popisovány jako rekurentní. Častěji jsou pozorovány těsně před nakrmením či po fyzické aktivitě zvířete. S nakrmením mizí (Lumeij a kol., 1987). Neléčené vedou k prohlubování závažnosti klinických příznaků a častějším epizodám (Weiss a kol., 1998).

Nedostatečné zásobování mozku glukózou vede k neuroglykopenickým příznakům jako je apatie, ataxie, slabost, zírání do prostoru, dezorientace, slabost pánevních končetin

či celkové záchvaty a následné kóma. Nedostatek glukózy v hypotalamu způsobuje adrenergní příznaky a stimuluje sympatikus k uvolnění katecholaminů a příznakům jako je tremor, nervozita, neklid, tachykardie, mydriáza, vokalizace. Při chronické hypoglykémii hladina krevní glukózy klesá postupně a fretky po dlouhou dobu nevykazují žádné klinické příznaky. Symptomatickými se stávají až při tělesné zátěži či hladovění (Quesenberry a Carpenter, 2012).

K často uváděným příznakům patří slabost, ataxie, tremor, paréza pánevních končetin. (Lumeij a kol., 1987; Jergens a kol., 1989; Marini a kol., 1993; Caplan a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; Rosenthal, 2009). Kóma a záchvaty nejsou u fretek popisovány tak často jako u psů. Paréza pánevních končetin je u fretek nespecifickým příznakem slabosti. Je prezentována při inzulinomu, kardiomyopatii, lymfomu, obstrukci GIT. Popisováno je také hubnutí a zvracení. Ptyalizmus (obrázek 4) a šahání si tlapkou do dutiny ústní značí nauzeu (Weiss a kol., 1998).



Obrázek 4: Klinické příznaky inzulinomu u fretky. A - Fretka v hypoglykemickém záchvatu s nepřítomným výrazem a ptyalizmem (Eatwell, 2004), B - Hypoglykemická fretka vykazující ptyalizmus (Quesenberry a Carpenter, 2012).

Celkově jsou klinické příznaky velmi variabilní. Inzulinom může probíhat asymptomaticky a změny jsou odhaleny až při hematologickém vyšetření krve či laparatomii (Pilny a Chen, 2004).

Srovnání četnosti klinických příznaků u fretek s inzulinomem podle různých autorů uvádí tabulka 3.

	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.
Počet fretek	20	57	66
Pohlaví (samice/samci)	35 %/65 %	44 %/56 %	41 %/59 %
Věk v době diagnózy			
<i>Medián</i>	5 let	5 let	5 let (průměr)
<i>Rozmezí</i>	2 až 6 let	2 až 7 let	**
Délka trvání KP před diagnózou (medián)	90,5 dní	**	**
Klinické příznaky			
<i>Ztráta hmotnosti</i>	10 %	14 %	47 %
<i>Epizody apatie</i>	45 %	91 %	95 %
<i>Slabost</i>	**	88 %	82 %
<i>Ptyalizmus, Hypersalivace</i>	35 %	17 %	61 %
<i>Šahání si tlapkou do dutiny ústní</i>	**	**	58 %
<i>Zvracení</i>	**	19 %	8 %
<i>Třes</i>	**	17 %	**
<i>Epizody ataxie, slabosti pánevních končetin</i>	25 %	23 %	36 %
<i>Epizodické záchvaty</i>	60 %	11 %	9 %
<i>Kolaps</i>	**	47 %	21 %
<i>Alopecie</i>	20 %*	25 %	18 %
<i>Splenomegalie</i>	**	70 %	64 %

* konkurentní hyperadrenokorticismus

** údaje nebyly uvedeny

Tabulka 3: Srovnání četnosti klinických příznaků u fretek s inzulinomem podle různých autorů (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

1.4.4 Paraklinické vyšetření

Hematologické vyšetření krve odhalí hypoglykémii a v případě dehydratace zvýšený hematokrit (Kaufman a kol., 1984). Koncentrace plazmatického či sérového inzulinu může být zvýšená, v referenčním rozmezí či snižená. Věrohodnost výsledků pozměněného poměru inzulin:glukóza či jiných dříve používaných poměrů k odhalení inzulinomu není dnes doporučeno využívat, kvůli obtížím při jejich interpretaci. Mají vysokou incidenci falešně pozitivních výsledků (Pilny a Chen, 2004). Také provokativní testy jako aplikace glukagonu, glukózy a dalších látek nejsou vhodné, z důvodu možného navození fatální hypoglykémie (Jergens a Shaw, 1989). Dále si můžeme všimnout stresového leukogramu (Luttgen a kol., 1986).

Při biochemickém vyšetření krve můžeme zjistit nespecifické zvýšení jaterních enzymů, nejčastěji ALT a AST, méně ALP (Kaufman a kol., 1984; Pilny a Chen, 2004; Chen, 2010).

Inzulinomy vytváří malé noduly, často mikroskopické, tudíž zachycení při rentgenologickém vyšetření je velmi nepravděpodobné. Sonografické vyšetření odhalilo noduly větší než jeden centimetr v průměru pouze u malého procenta pacientů (Caplan a kol.; 1996; Chen, 2010).

Avšak sonografické vyšetření může odhalit změny a případné metastázy v ostatních orgánech dutiny břišní.

1.4.5 Stanovení diagnózy

Diagnóza je stanovena na základě anamnézy, klinických příznaků, hypoglykémie a Whippleovy triády. Whippleova triáda je soubor klinických příznaků, který je charakterizován – epizody hypoglykémie, neurologickými dysfunkcemi způsobenými hypoglykemií a vymizením neurologických příznaků po administraci glukózy nebo po nakrmení (Pilny a Chen, 2004). Ostatní příčiny hypoglykémie jako jsou hepatopatie, sepse a hladovění by měly být vyloučeny (Buchanan a Belote, 2003). Hyperinzulinémie podporuje diagnózu inzulinomu, ale inzulin v referenčním rozmezí s hypoglykemií přítomnost tumoru nevyklučuje (Chen, 2010). Probatorní laparotomie slouží jak k diagnóze tak i terapii inzulinomu. Definitivní diagnóza je stanovena na základě histologického vyšetření změněné tkáně pankreatu (Weiss a kol., 1998).

1.4.6 Histologické vyšetření

Histologickým vyšetřením zjišťujeme hyperplazie, adenomy, karcinomy nebo jejich kombinace. Srovnání histologické diagnózy u fretok s inzulinomem uvádí tabulka 4. Nejčastější lokalizaci inzulinomu na pankreatu popisuje tabulka 5. Většina inzulinomů vytváří shluky, hnízda a pseudorosety eosinofilních polyhedrických buněk s fibrovaskulárním stromatem (obrázek 5). Tumory mohou být opouzdřené, některé mohou mít tendenci invadovat do okolní tkáně (Jergens a Shaw, 1989; Fix a Harms, 1990; Chen, 2010). Metastazovat mohou obalené i neobalené tumory (Fix a Harms, 1990). Metastázy v jiných orgánech jsou vzácné, častější jsou lokální rekurence (Kemmerer, 1988). Byly popsány metastázy v regionálních mízních uzlinách, játrech a ve slezině (Fix a Harms, 1990; Marini a kol., 1993; Caplan a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

Inzulinomy jako primární tumory jsou imunohistochemicky dobře barvitelné na inzulin, méně se barví pro glukagon, somatostatin a PP (Fix a Harms, 1990). V případě pochybností je možné využít imunohistochemické barvení na CgA (chromogranin A) nebo NSE (neuron-specifická enolaza). Tyto dvě barvení jsou vhodná především pro diagnostiku dediferenciovaných tumorů nebo tumorů neznámého původu (Andrews a kol., 1997).

Histologická diagnóza	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.
Hyperplazie	**	**	**
Adenom	55 %	1 %	**
Karcinom	45 %	60 %	**
Kombinace - Karcinom s hyperplazií/adenomem	**	39%	**
Metastáze	0 %*	7 %	2 %

* sledovány metastáze do jiných orgánů

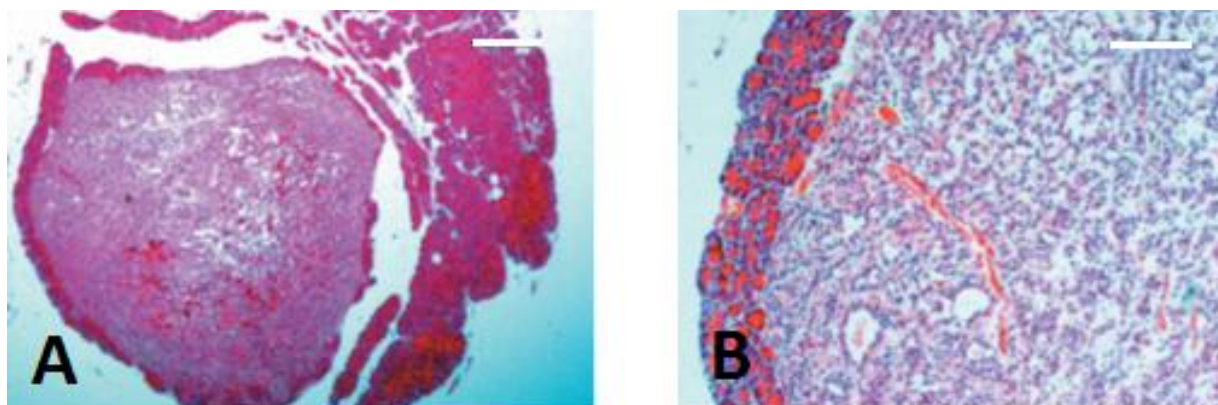
** údaje nebyly uvedeny

Tabulka 4: Histologická diagnóza (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

Lokalizace neoplazií pankreatu	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.
Pouze levá	*	34 %	56 %
Pouze pravá	*	9 %	30 %
Pouze tělo pankreatu	*	3 %	14 %
Bilaterální	*	53 %	*

* údaje nebyly uvedeny

Tabulka 5: Lokalizace tumorů na pankreatu (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).



Obrázek 5: Výsledek histologického vyšetření u fretky s inzulinomem. A - Inzulinom pankreatu u fretky, měřítko=300 μ m. Inzulinomy se často barví světleji než okolní tkáň a jsou uspořádány do hnízd, B - Tentýž inzulinom, měřítko=60 μ m, ohraničený fibrovaskulárním stromatem.

1.4.7 Terapie

Terapie může být medikamentózní či chirurgická. Vhodné je také upravit stravovací návyky nemocné fretky. Zvolená terapie závisí na závažnosti klinického stavu, přítomnosti konkurentních onemocnění a preferencích majitele.

1.4.7.1 Strava

Majitelé by měli být poučeni o ad libitním podáváním kvalitního krmiva. Jakékoliv sacharidové pamlsky by měly být vyřazeny z jídelníčku jako možné spouštěče hypoglykemických krizí (Chen, 2008). Do stravy je možné zařadit pekařské kvasinky jako dobrý zdroj chromu, který má schopnost stabilizovat hladinu krevní glukózy a inzulinu u lidí (Pilny a Chen, 2004).

1.4.7.2 Konzervativní terapie

Medikamentózní terapie umožňuje pouze potlačení klinických příznaků onemocnění. Nezastavuje jeho progresi (Buchanan a Belote, 2003). Je terapií volby pro fretky, které nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgické odstranění nádoru či pro ty, jejichž majitel chirurgickou terapii odmítl. Medikamentózní terapie se zahazuje také v případech pooperační hypoglykémie (Beeber, 2011). Rekurence klinických příznaků po medikamentózní terapii je obvykle v rozmezí 6-18 měsíců (Pilny a Chen, 2004).

K terapii lze použít prednizon, diazoxid, ocreotid, streptozotocin či doxorubicin. Nejčastější je používání prednizonu, ať už samostatně nebo v kombinaci s diazoxidem.

Glukokortikoidy stimulují jaterní glukoneogenezi a snižují příjem glukózy v periferních tkáních (Caplan a kol., 1996). Prednizon je podáván v dávce 0,5-2 mg/kg, p.o., q12h. Terapie se zahazuje nižší dávkou a v případě znovuobjevení klinických příznaků se dávka postupně navyšuje (Beeber, 2011). Prednizon má i částečně mineralokortikoidní aktivitu a může vést ke zvyšování celkového objemu cirkulující krve a zhoršení stavu u pacientů s kardiomyopatiemi. Tyto pacienty je tudíž lepší léčit diazoxidem. Vedlejší příznaky při léčbě glukokortikoidy se objevují u fretek zřídka (Pilny a Chen, 2004), ikdyž může dojít ke zvětšování abdomenu a zpomalenému nárůstu srsti na oholených místech (Chen, 2008).

Diazoxid zvyšuje glykémii tím, že zabraňuje intracelulárnímu uvolnění ionizovaného vápníku a tak dochází k inhibici uvolňování inzulinu z β -buněk pankreatu (Pilny a Chen, 2004). Navíc podporuje uvolnění adrenalinu, který zprostředkovává jaterní glukoneogenezi a glykogenolýzu a snižuje příjem glukózy periferními buňkami (Chen, 2008). Podává se v dávce 5-10 mg/kg, p.o., q12h. Maximální dávka by neměla být vyšší než 30 mg/kg, q12h (Carpenter, 2004). Diazoxid je možné kombinovat s prednizonem v případech, kdy samostatné vysoké dávky prednizonu již nestačí na potlačení klinických příznaků. V případně kombinované léčby prednizonem a diazoxidem je vhodné snížit původní dávky prednizonu na polovinu. Nevýhodou diazoxidu je jeho vysoká cena. Vedlejší účinky diazoxidu jako je zvracení a anorexie nejsou u fretek časté (Beeber, 2011).

Ocreotid je syntetický long-acting analog somatostatinu. Inhibuje sekreci inzulínu, glukagonu, sekretinu, gastrinu a motilinu normální i patologicky změněnou tkání pankreatu. Odpověď na léčbu je variabilní a závisí na expresi somatostatinových receptorů ve změněné tkáni. Dávka je 1-2 µg/kg, s.c., q12h (Pilny a Chen, 2004).

Streptozotocin je využíván pro léčbu pankreatických tumorů u lidí a psů v kombinaci s důslednou rehydratací. Streptozotocin je potenciálně nefrotoxický. Dosud nebylo publikováno použití u frettek (Pilny a Chen, 2004).

Alloxan má přímý toxický efekt na β-buňky pankreatu. Je výrazně nefrotoxický, hepatotoxický a pulmotoxický. Jeho užití u frettek nebylo dosud publikováno (Chen, 2008).

Doxorubicin je vhodný pro léčbu inzulinomu u lidí. Byla publikovaná dávka 1 mg/kg, i.v., q21 dní (Pilny a Chen, 2004). Musí být aplikován striktně intravenózně. Je nefrotoxický, kardiotoxický, způsobuje supresi kostní dřeně a gastroenteritidy (Chen, 2008).

1.4.7.3 Chirurgická terapie

Terapií volby inzulinomu frettek je chirurgická terapie. Chirurgická léčba by neměla být považována za kurativní, protože se jedná o difúzní mikroskopické onemocnění pankreatu a ne vždy mohou být všechny změněné tkáně pankreatu z tohoto důvodu odstraněny, což často vyúsťuje v rekurenci či perzistenci klinických příznaků i po operaci (Pilny, 2004). Disease-free interval je signifikantně delší než při medikamentózní léčbě. Delšího disease-free intervalu a survival-time je dosahováno při provedení parciální pankreatektomie v kombinaci s nodulektomií než při provedení samotné nodulektomie (Weiss a kol., 1998).

Preoperačně je fretka stabilizovaná pomalou aplikací infuzních roztoků obsahujících dextrózu (Jergens a Shaw, 1989; Marini a kol., 1993; Caplan a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; Lloyd a Lewis, 2004; Pilny, 2004; Chen, 2008; Quesenberry a Carpenter, 2012) či podáváním glukokortikoidů. Během zákroku je pankreas hodnocen vizuálně a palpačně. Tkáň pankreatu frettek je mnohem tužší než u ostatních zvířat, což umožňuje jeho palpaci bez vyvolání zánětlivé odpovědi (Williams, 2006). Inzulinomy jsou malé noduly, barevně odlišitelné od okolní tkáně a palpačně tuhé (Carpenter a Quesenberry, 2012). Byly popsány noduly průsvitné, světlejší barvy než je okolní tkáň a také světle šedé až erytrematózní se zvýšenou vaskularitou jak ukazuje obrázek 6 (Lumeij a kol., 1987; Kemmerer 1988; Marini a kol., 1993; Lloyd a Lewis, 2004; Beeber, 2011). Nález více než jednoho nodulu je velmi častý (Caplan a kol., 1996, Weiss a kol., 1998). Pokud se noduly vyskytují ve více než jednom rameni, je vhodné provést parciální pankreatektomii ramene s větším výskytem nodulů. Zbývající noduly ve druhém rameni je možné odstranit pomocí nodulektomie. Fretky trpící

inzulinomem či hyperadrenokorticismem mají často reaktivně zvětšené mezenterické mízní uzliny.

Krmivo může být překládáno již dvě hodiny po operaci. Pooperačně je vhodné zkontrolovat hladinu glukózy v krvi. Hyperglykémie je často stanovena 2-12 hodin pooperačně. Během několika dnů se hladina krevní glukózy normalizuje. Glykémii je vhodné kontrolovat za 14 dní po operaci a poté každé 3-4 měsíce.

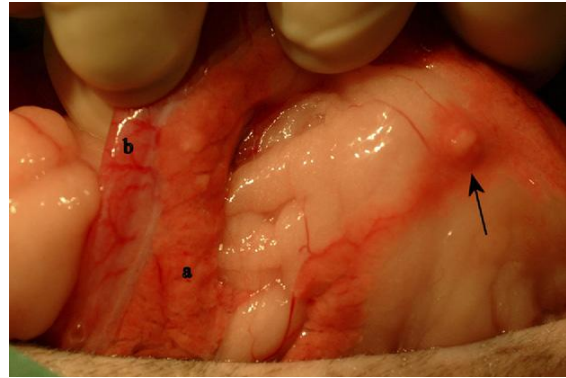
Mezi možné komplikace operace se řadí pankreatitida, diabetes mellitus a pneumothorax. Postoperativní pankreatitida je velmi vzácná. Diabetes mellitus se vyskytuje výjimečně (Jergens a Shaw, 1989). Přejídný diabetes mellitus se může objevit z důvodu dočasné suprese funkce pankreatických ostrůvků funkčně aktivním inzulinomem (Chrisman, 1980; Caplan a kol., 1996;). Iatrogenímu pneumotoraxu se lze vyhnout, pokud incize v linea alba nebude směřovat příliš kraniálním směrem (Lumeij a kol., 1987).

1.4.8 Prognóza

Disease-free interval a survival-time není ovlivněn věkem, pohlavím, počtem nalezených nodulů ani jejich charakterem (adenom, karcinom) či konkuretním onemocněním. Také medikamentózní terapie po provedené chirurgické léčbě signifikantně neprodloužila survival-time. Provedení druhého chirurgického zákroku u frettek při znovuobjevení klinických příznaků inzulinomu nezlepšilo jejich survival-time, jen vyústilo v druhý disease-free interval 60, 68, 120 a 150 dnů (Ehrhart a kol., 1996).

Délka trvání klinických příznaků před léčbou má výrazný vliv na disease-free interval a survival-time. Delší trvání klinických příznaků před provedenou probatorní laparotomií vyústilo v kratší disease-free interval. Délka trvání klinických příznaků nemá vliv na jejich charakter (Ehrhart a kol., 1996).

Tabulka 6 uvádí srovnání disease-free intervalu a survival-time v dosud provedených retrospektivních studiích (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).



Obrázek 6: Inzulinom in situ (Beeber, 2011). a – pankreas, b – duodenum, šipka ukazuje na inzulinom se zvýšenou vaskularitou.

	Ehrhart a kol.		Caplan a kol.		Weiss a kol.	
Disease-free interval (medián)	n		n		n	
Všechny fretky	20	**	57	**	66	**
Medikamentózní léčba	3	**	3	**	10	22 dnů*
Chirurgická léčba	17	240 dní	50	318 dní	56	**
<i>Nodulektomie</i>			34	**	27	234 dní*
<i>Parciální pankreatektomie</i>			9	**		
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>			7	**	29	356 dní*
Survival-time (medián)						
Všechny fretky	20	483 dní	57	510 dní	66	
Medikamentózní léčba	3	**	3	**	10	186 dnů*
Chirurgická léčba	17	**	50	477 dní	56	
<i>Nodulektomie</i>			34	**	27	456 dní*
<i>Parciální pankreatektomie</i>			9	**		
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>			7	**	29	668 dní*

* hodnoty byly uvedeny pouze jako průměr, ne jako medián

** hodnoty nebyly uvedeny

Tabulka 6: Srovnání disease-free intervalu a survival-time (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

1.4.9 Prevence

Majitelé fretky starší tří let by měli pravidelně sledovat hmotnost svého zvířete a dvakrát ročně navštívit veterináře pro vyšetření krve hematologicky a biochemicky (Marini a kol., 1993).

1.5 Inzulinom psů, koček a ostatních exotických savců

1.5.1 Inzulinom psů

Inzulinom u psů je vzácné onemocnění.

Před vyhledáním lékařské pomoci je většina psů asymptomatických po dobu 30-180 dní. Narozdíl od lidí, je více než 90 % inzulinomů u psů je maligních. V době prezentace pacienta jsou již založeny metastáze u 50 % pacientů. Metastáze jsou nejčastěji nalézány v regionálních mízních uzlinách, játrech a na mezenteriu. Plicní metastáze se objevují až později. Po chirurgickém zákroku dochází k rekurenci hypoglykémie během několika týdnů až měsíců (Nelson a Couto, 2014).

Klinické příznaky se objevují ve středním věku (medián 10 let). Pohlavní predispozice nebyla vysledována. Častěji je tumor diagnostikován u velkých plemen, jako je německý ovčák, labradorský retrívr a zlatý retrívr (Nelson a Couto, 2014).

Klinické příznaky zahrnují slabost, fascikulaci svalů, ataxii, projevy paraparézy či paralýzy, kolaps, záchvaty, dezorientaci. Psi mohou být snadno rozrušitelní či se projevovat intermitentními stavy podrážděnosti a neposlušnosti (Fossum, 2013). Klinické příznaky se projevují v závislosti na délce trvání a závažnosti hypoglykémie. Majitelé si můžou všimnout zvyšování hmotnosti psa v důsledku anabolických účinků inzulínu. Spouštěčem klinických příznaků může být vzrušení, fyzická aktivita, hladovění, krmení. Příznaky jsou rekurentní a trvají několik sekund až minut (Nelson a Couto, 2014), s postupem onemocnění se zintenzivňují a stávají se častějšími (Fossum, 2013).

Hematologické vyšetření může odhalit hypoglykémii či normoglykémii. V případě normoglykémie a podezření na inzulínom je pacientovi odepřeno krmivo a sleduje se jeho chování (Nelson a Couto, 2014). V případě opakované normoglykémie a silného podezření na inzulínom je možné provést vyšetření plazmatické hladiny fruktozaminu k zhodnocení hladiny glukózy v předcházejících 1-3 týdnech. Hladina fruktozaminu bývá snižená (Mellanby a Herrtage, 2002). Biochemický profil je obvykle bez abnormalit. Jako nespecifický nálezn můžeme nalézt hypoalbuminémii, hypofosfatémii, hypokalémii, zvýšenou aktivitu ALT, ALP (Nelson a Couto, 2014). Rentgenologické vyšetření dutiny hrudní ani břišní nepřispívá k identifikaci tumoru z důvodu jeho malé velikosti. Avšak může zviditelnit plicní metastáze, které jsou u inzulínomu vzácné (Fossum, 2013). Záchyt při sonografickém vyšetření je problémový (Nelson a Couto, 2014).

Diagnóza je stanovena na základě Whippleovy triády, hypoglykémie, abnormální sekrece inzulínu a nálezu pankreatické masy zobrazovacími metodami (USG, CT) či laparotomicky (Nelson a Couto, 2014).

Léčba zahrnuje probatorní laparotomii s odstraněním resektovatelné masy (Nelson a Couto, 2014). Psi by měli být 24-48 hodin před operací stabilizováni infuzí s 5 % glukózou, koncentrace plazmatické glukózy je změřena dále těsně před operací a případně upravena. Noduly jsou u psů nalézány se stejnou frekvencí v levém rameni, pravém rameni a těle pankreatu. V případě, že noduly nelze makroskopicky nalézt během operace, je možné aplikovat intravenózně metylenovou modř ke zviditelnění hypersekreční tkáně (Fossum, 2013).

V případě neresektovatelné masy nebo zjevných metastáz je terapie zaměřena na odstranění všech odstranitelných lézí (Nelson a Couto, 2014).

V pooperační periodě je důležité kontrolovat koncentraci plazmatické glukózy (Fossum, 2013). U psů existuje riziko rozvinutí pankreatitidy (Nelson a Couto, 2014) a pankreatické exokrinní insuficience v případě, že je odstraněno více než 85-90 % tkáně pankreatu

nebo pokud dojde k proříznutí pankreatického vývodu. V případě postoperační hypoglykémie je zahájena medikace glukokortikoidy či diazoxidem, což prodlužuje survival interval. Nejčastějším důvodem přetrvávající hypoglykémie jsou nerozeznané či neresekovatelné metastázy či multipní nebo nekompletně resekovaný primární nádor. Dlouhotrvající hypoglykémie může způsobit cerebrální laminární nekrózu a přetrvávající neurologické příznaky i přes stávající normoglykémii. U jedné třetiny pacientů se můžeme setkat s přechodnou hyperglykemií z důvodu suprese normálních β -buněk pankreatu inzulinem vylučovaným tumorem. V případě, že hyperglykémie přetrvává déle než 3-5 dní a je vyšší než 9,9 mmol/l je nutné zahájit terapii inzulinem (Fossum, 2013).

Survival-time je vyšší u psů podstupující probatorní laparotomii s odstraněním lézí než u pacientů podstupující pouze medikamentózní terapii. Dlouhodobá terapie zahrnuje podávání krmiva s vysokým obsahem bílkovin a polysacharidů v malých porcích několikrát denně, omezenou fyzickou aktivitu a terapii glukokortikoidy v co nejnižší účinné dávce (riziko iatrogenního hyperadrenokorticismu), případně diazoxidem, ocreotidem, streptozotocinem či alloxanem (Nelson a Couto, 2014).

Jako prognostické faktory pro survival-time lze využít přítomnosti stromální fibrózy. Prognostickým faktorem pro disease-free interval i survival-time lze využít index Ki67, velikost nádoru a klasifikaci dle TNM (Buishand a kol., 2010).

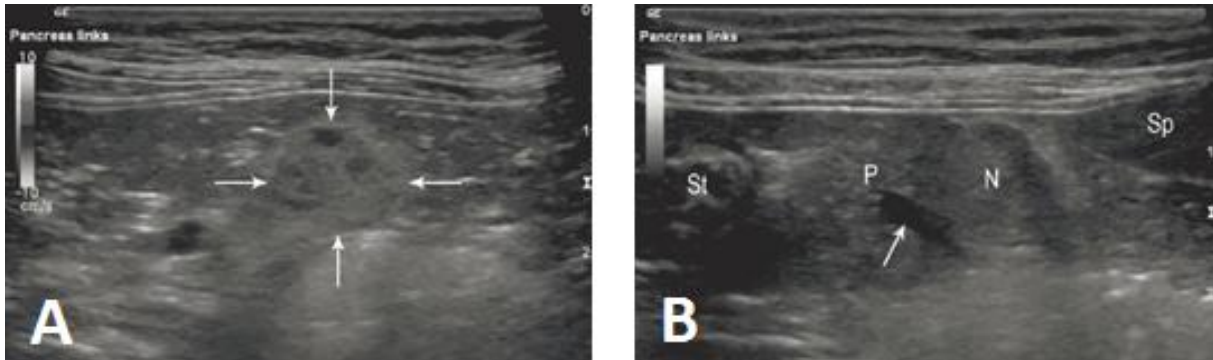
1.5.2 Inzulinom koček

Inzulinom koček je velmi vzácné onemocnění. Dosud bylo popsáno šest histologicky potvrzených případů (McMillan a kol., 1985; O'Brien a kol., 1990; Hawks a kol., 1992; Kraje, 2003; Greene a Bright, 2008; Schaub a Wigger, 2013). U všech byl inzulinom maligní a vyskytoval se ve vyšším věku zvířete (12-17 let). Tři případy byly diagnostikovány u plemene siamská kočka. U jedné kočky byly histologicky potvrzeny makroskopicky neobjevené metastázy inzulinomu v játrech a regionálních mízních uzlinách (Hawks a kol., 1992).

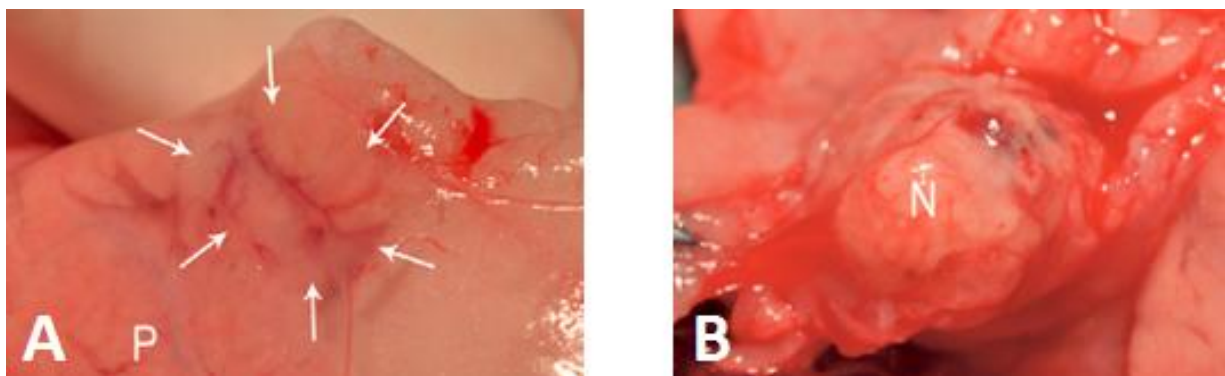
Klinické příznaky jsou nejčastěji neurologické či gastrointestinální (Schaub a Wigger, 2013). Kočky byly prezentovány s vrávoráním, grand mal záchvaty, stuporem, třesem, přepadáváním, fascikulací v oblasti hlavy a končetin, hypotermií, apatií, ztrátou hmotnosti, polyurií, polydipsií (McMillan a kol., 1985; O'Brien a kol., 1990; Hawks a kol., 1992; Kraje, 2003; Greene a Bright, 2008; Schaub a Wigger, 2013).

Diagnóza byla stanovena na základě hypoglykémie, záchvatových stavů a normální nebo zvýšené koncentrace inzulinu. Obrázek 7 ukazuje ultrasonograficky nalezenou lézi na levém rameni pankreatu u jedné z koček (Schaub a Wigger, 2013).

Terapií volby je probatorní laparotomie (obrázek 8) s odstraněním makroskopicky změněné tkáně pankreatu (Schaub a Wigger, 2013). Tři tumory se nalézaly v levém ramenu pankreatu.



Obrázek 7: Ultrasonografické vyšetření pankreatu u kočky s hypoglykemií. A – Sagitální pohled na masu na levém rameni pankreatu (vymezena šipkami), s viditelnými hypoechogenními kulatými částmi B – Transversální pohled na masu na levém rameni pankreatu, St - stomach (žaludek), P – pankreas se střední echogenitou, N – mírně hyperechogenní nodule v kaudální části pankreatu, Sp - spleen (slezina), šipka ukazuje na cévu (Schaub a Wigger, 2013).



Obrázek 8: Perioperační pohled na pankreas fretky s inzulinomem. A - Během zákroku byla nalezena světlejší část pankreatu, která byla dále preparována (P – pankreas), B - Vypreparovaný inzulinom, N - nodule (Schaub a Wigger, 2013).

Medikamentózní terapie může být použita adjuvantně k chirurgické terapii při relapsu klinických příznaků nebo jako jediný způsob terapie pro zvířata, pro něž je chirurgická terapie nedoporučitelná. Zvíře je pravidelně krmeno dietou s vysokým obsahem proteinů, tuků a polysacharidů. Pokud dieta sama o sobě není dostatečná k zlepšení klinických příznaků, k léčbě je možné přidat prednizon. V případě nežádoucí reakce na podávání prednizonu či jeho neúčinnosti je možné podávat diazoxid (samostatně či v kombinaci s prednizonem).

Avšak podávání diazoxidu, ocreotidu či streptozotocinu kočkám dosud nebyla dokumentována (Kraje, 2003).

Častou komplikací operace je pankreatitida. Preventivně se proto v postoperační periodě zahajuje léčba pomocí infuzních roztoků a zvíře je ponecháno bez krmení po dobu 24-48 hodin (Kraje, 2003). Atrofie acinárních buněk pankreatu může způsobit pooperační diabetes mellitus. (Greene a Bright, 2008)

1.5.3 Inzulinom morčat

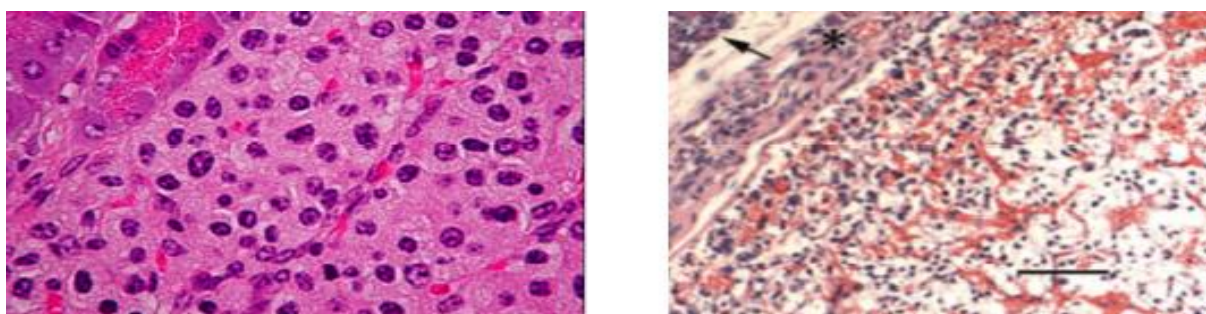
Skutečná frekvence onemocnění není známá. Dosud jsou popsány tři případy (Vannevel a Wilcock, 2005; Hess a kol., 2013) morčat ve věku 5 let.

Morčata jsou nejčastěji prezentována s neurologickými příznaky jako je náklon hlavy, pohyby v kruhu, hemiparéza končetin, ataxií, tonicko-klonickými záchvaty, laterální polohou těla a neschopností se postavit.

Diagnóza byla stanovena ve studii Vannevel a Wilcock (2005) na základě hypoglykémie reagující na intravenózní aplikaci dextrózy.

V první studii terapie zahrnovala perorální aplikaci dextrózy několikrát denně, což bohužel vedlo k prohlubování hypoglykémie a častějším atakům (Vannevel a Wilcock, 2005). Postupně se zvyšující dávky diazoxidu (5-25 mg/kg, q12h) až do ustoupení klinických příznaků byly použity v druhé studii. Zvíře se po dvanácti dnech bylo euglykemické. Morče zemřelo po čtyřech týdnech terapie poté, co se u něho objevily příznaky distenze GIT. Prednison ani prednizolon nebyly použity k terapii z důvodu možného oslabení organismu a projevení oportunních infekcí či poškození GIT (Hess a kol., 2013).

Histopatologické vyšetření odhalilo inzulinom u všech případů. Histopatologické vyšetření u dvou z nich ukazuje obrázek 9 (Vannevel a Wilcock, 2005; Hess a kol., 2013).



Obrázek 9: Histologické vyšetření inzulinomu u morčat. A – Shluk kubických buněk vykazujících anizokaryózu utlačujících okolní pankreas (Vannevel a Wilcock, 2005), B – Inzulinom u pětiletého samce morčete (*Cavia porcellus*), šipka ukazuje tkáň exokrinního pankreatu pankreatu, hvězda je v místě fibrovaskulárního stromatu tumoru (Hess a kol., 2013).

2 CÍLE

1. Charakteristika a vyhodnocení pacientů s inzulinomem na Klinice chorob ptáků, plazů a drobných savců (KCHPPDS) FVL VFU Brno
2. Charakteristika a vyhodnocení chirurgicky řešených pacientů s inzulinomem na Klinice chorob ptáků, plazů a drobných savců (KCHPPDS) FVL VFU Brno
3. Vyhodnocení vybraných laboratorních parametrů u pacientů s inzulinomem na Klinice chorob ptáků, plazů a drobných savců (KCHPPDS) FVL VFU Brno – glukóza, lipáza a amyláza

3 MATERIÁL A METODIKA

3.1 Charakteristika pacientů s inzulinomem

3.1.1 Pacienti

Do studie byly zařazeny fretky, které byly přijaty na ambulanci drobných savců - Kliniky chorob ptáků, plazů a drobných savců (KCHPPDS) FVL VFU Brno v období leden 2005 až prosinec 2015 a byl u nich diagnostikován inzulinom na základě klinických příznaků a hypoglykémie.

Fretky byly dále rozděleny do tří skupin - dle stanovených cílů práce.

První skupinu (n=152) tvořily všechny fretky vyšetřované na KCHPPDS v období roku 2005-2015, které vykazovaly klinické příznaky inzulinomu. Do této skupiny byly také zahrnuty fretky asymptomatické. Tedy fretky pouze hypoglykemické či fretky euglykemické s náhodným nálezem léze na pankreatu v průběhu jiné operace při adspekci orgánů dutiny břišní a fretky bez klinických příznaků, u nichž byl inzulinom identifikován při pitvě.

U této skupiny byly sledovány parametry jako je pohlaví, vypočítán poměr zastoupení samic k samcům, věk v době diagnózy inzulinomu, hmotnost, počet asymptomatických fretek a jejich charakteristika, počet fretek vykazujících klinické příznaky, délka trvání klinických příznaků před předvedením fretky na kliniku, klinické příznaky, způsob zvolené terapie (medikamentózní, chirurgická, kombinovaná) a hodnota glukózy v době příjmu.

Diagnóza byla stanovena na základě klinických příznaků a/nebo hypoglykémie u medikamentózně a chirurgicky léčených fretek. Definitivní diagnóza byla stanovena na základě histologického vyšetření tkáně pankreatu u chirurgicky léčených fretek a u fretek, u nichž byla provedena makroskopická pitva.

Fretky byly léčeny medikamentózně nebo chirurgicky v závislosti na rozhodnutí majitele a finančních nákladech léčby a ne v závislosti na závažnosti jejich onemocnění. Všem majitelům byla nabídnuta možnost jak medikamentózní, tak chirurgické terapie. Medikamentózní léčba zahrnovala léčbu prednizonem (0,5-2 mg/kg, p.o., q12h, Prednizon tbl, Zentiva, Česká republika), úpravu diety a volného přístupu ke krmivu.

Rozhodnutí o léčbě pomocí nodulektomie, parciální pankreatektomie či parciální pankreatektomie s nodulektomií bylo provedeno na základě lokalizace lézí na pankreatu. Fretky s multipními noduly na levém ramenu pankreatu byly léčeny pomocí parciální pankreatektomie levého ramena s nodulektomií ostatních nodulů. V ostatních případech byla provedena nodulektomie.

Druhou skupinu (n=99) tvořily chirurgicky léčené fretky. U těchto fretek byl sledován typ zvolené terapie. Dále byla provedena charakteristika asymptomatických fretek, u nichž byl proveden chirurgický zákrok s nálezem inzulinomu, celkový počet nodulů, jejich lokalizace a histologická diagnóza odstraněných lézí. U fretek operovaných dvakrát byl zjišťován počet nodulů na pankreatu a jejich lokalizace, typ zvoleného chirurgického zákroku, histologická diagnóza. U všech fretek byla zaznamenána doba od diagnózy inzulinomu po chirurgický zákrok, celkový počet lézí na pankreatu a jejich makroskopický vzhled, počet nodulů u jedné fretky, lokalizace nodulů, metoda chirurgického odstranění lézí, počet fretek, u nichž došlo k relapsu klinických příznaků, histologická diagnóza, disease-free interval a survival-time.

Do třetí skupiny byly zařazeny fretky, u nichž byly porovnány vybrané plazmatické parametry (glukóza, amyláza, lipáza). Fretky byly rozděleny do dvou podskupin, a to s předchozí medikací prednizonem (0,5 mg/kg, p.o., q12h, Prednizon tbl, Zentiva, Česká republika) a bez medikace prednizonu. Glykémie byla porovnávána zvláště pro hodnotu zjištěnou na glukometru a hodnoty zjištěné laboratoří. Hladina glukózy byla sledována u 37 fretek s medikací, 32 bez medikace. Plazmatické hladiny amylázy a lipázy byly sledovány u 23 fretek s medikací, 17 fretek bez medikace.

Hladiny plazmatické amylázy a lipázy byly sledovány za účelem zhodnocení možného vlivu manipulace s pankreatem během operace na rozvoj postoperační pankreatitidy.

3.1.2 Příjem pacienta

Po příchodu na kliniku byly od majitelů zjištěny základní údaje o pacientovi (pohlaví, kastrace, stáří, hmotnost, jméno zvířete, jméno a adresa majitele, telefonní kontakt), anamnéza (vlastní problém popsáný majitelem, jak onemocnění začalo, jak dále probíhalo, jak dlouho byly problémy již přítomny, čím byla fretka krmena, zda nedošlo k nějaké změně v krmení, jak bylo zvíře napájeno, kdy naposledy žralo, zda zvíře nemělo problémy s kálením a močením, zda zvracelo či je možné, že zvíře pozřelo cizí předmět, v jakém prostředí zvíře žije, jaká ostatní zvířata jsou v domácnosti chována, zda i ostatní zvířata trpěla nějakými problémy, kdy proběhla poslední vakcinace, na jaká onemocnění zvíře dříve trpělo a jak bylo/je léčeno). Poté byla zvířata celkově klinicky vyšetřena bez ohledu na popsáný problém.

Během klinického vyšetření byl zhodnocen celkový stav pacienta (výživný stav, temperament, změny viditelné na první pohled), stanoven trias (DF, SF, teplota), vyšetřeny viditelné sliznice (spojivka, sliznice vulvy a prepucia), vyšetřena kůže a kožní deriváty, palpačně zhodnoceny mízní uzliny, provedena auskultace srdce a plicního pole, provedena

palpace dutiny břišní, zhodnocen stav reprodukčních orgánů (velikost vulvy, přítomnost varlat a vzhled kůže v okolí genitálií), pohybového aparátu (postavení, poloha těla a schopnost chůze atd.) a nervového aparátu (zhodnocení vědomí, přítomnost křečí, záchvatů atd.).

Po zhodnocení status praesens byla u všech pacientů odebrána krev pro změření hladiny krevní glukózy pomocí humánního glukometru (CONTOUR TS, Bayer) – a stanovení základních hematologických a biochemických parametrů. V případě abnormálního nálezu při klinickém vyšetření (srdeční šelest, palpce masy v abdomenu apod.) byly fretky dále odeslány dle povahy abnormality k paraklinickému vyšetření dutiny břišní (RTG/ultrasonografie) a/nebo hrudní (RTG/ultrasonografie, EKG) pro vyloučení konkurentních onemocnění.

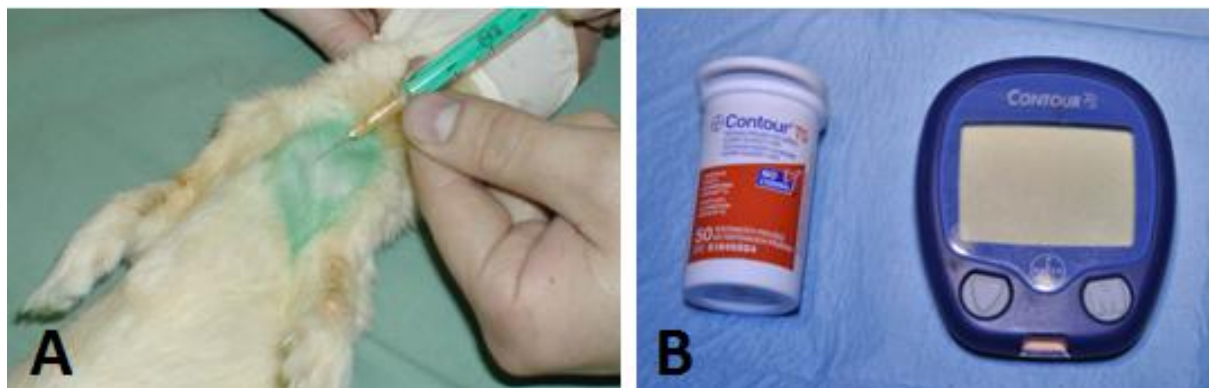
3.1.3 Odběr krve

Po klinickém vyšetření byla u zvířete odebrána krev z *v. cava cranialis* (obrázek 10a) a bylo provedeno stanovení vybraných hematologických (celkový počet erytrocytů a leukocytů, hladiny hemoglobinu, hematokritu, MCV, MCH, MCHC, počtu trombocytů, diferenciální rozpočet leukocytů, množství a procento retikulocytů) a biochemických parametrů (celková bílkovina, albumin, glukóza, laktát, cholesterol, triacylglyceridy, urea, kreatinin, celkový bilirubin, žlučové kyseliny, sodík, draslík, chloridy, vápník, fosfor, ALT, AST, ALP, GGT, amyláza, lipáza, kreatinkináza, LDH).

K odběru krve byla zvířata sedována pomocí inhalační anestezie směsí kyslíku s isofluranem (Isofluran, Rhodia) obličejovou masku (otevřený systém). Úvodní koncentrace isofluranu byla nastavena na 5 % s průtokem kyslíku 1,5-2 l/min jako nosiče anestetického plynu. Po maximální relaxaci zvířete byla koncentrace protékajícího isofluranu snížena na 1,5-2 % a zvíře uloženo do dorzální polohy. Odběr byl prováděn z *v. cava cranialis*, která u fretok leží podkožně přímo ve skloubení prvního žebra s *manubrium sterni*. Zde, po předchozí dezinfekci místa chlorhexidinem (SKINMED spray, Cymedia) byla zavedena jehla (CHIRANA 0.5x16 mm, 25G) se stříkačkou (CHIRANA 2 ml) pod úhlem 45° k protilehlé pánevní končetině. Po proniknutí kůží bylo aspirováno a jehla byla pomalu zaváděna hlouběji o další 2-5 mm, do doby než se v injekční stříkačce objevila krev.

Z kapky plné krve vstříknuté na podložní sklíčko byla ihned po odběru stanovena hladina krevní glukózy pomocí humánního glukometru (CONTOUR TS, Bayer) – obrázek 10b. Krev pro biochemické stanovení byla odebrána do mikrozkušavek (eppendorfek) s antikoagulačním činidlem heparinem (Heparin inj. Spofa, 50 m.j./ml krve), ihned

centrifugována (Centrifuge MPW-215, MED:INSTRUMENTS) po dobu 5 minut při 6000 otáčkách/min.



Obrázek 10: A - Odběr krve u fretky z *v. cava cranialis*, B - Humánní glukometr CONTOUR TS.

Získaná plazma byla odeslána spolu s krví odebranou do EDTA zkumavek pro hematologické a biochemické vyšetření do Klinické laboratoře pro malá zvířata VFU Brno.

Po odběru krve bylo zvíře probouzeno v kyslíkovém boxu na vyhřívací dečce.

3.1.4 Stanovení hladin amylázy a lipázy

Hladiny amylázy a lipázy byly stanoveny z odebrané plazmy na biochemickém analyzátoru Abbot ARCHITECT c4000 (Abbott Diagnostics, USA) pomocí fotometrického stanovení. Vzorky pro stanovení byly odebrány v předoperačním a postoperačním období.

3.2 Chirurgický zákrok

3.2.1 Stabilizace pacienta a kanylace

Fretky byly po příjmu stabilizovány aplikací ranitidinu (5 mg/kg, i.m., q12h, Ranital inj, Lek Pharmaceuticals d.d., Slovinsko), metoklopramidu (0,5 mg/kg, i.m., q12h, Degan inj, Sandoz d.d., Slovinsko), vit. B (1-2 mg/kg, s.c., prn, Vitamin B12 inj, Léčiva, Česká republika) a infúzí Duphalytu ředěného s fyziologickým roztokem v poměru 1 : 4 (2-5 ml/kg/h). Pro podávání infúzí byl pacient zakanylován (obrázek 11). Jeho hrudní/pánevní končetina byla oholena, vydezinfikována chlorhexidinovým sprejem (SKINMED spray, Cymedia) a poté byla zavedena intravenózní kanyla (VASOFIX SAFETY, 24G, žlutá) do *v. cephalica* nebo *v. saphena*. Fretky, které byly v době příjmu na KCHPPDS v záchvatu, byly navíc stabilizovány aplikací midazolamu (0,15-0,25 mg/kg, i.m., Midazolam Torrex inj, Rakousko).

3.2.2 Premedikace, anestezie a příprava pacienta k zákroku

Pacienti byli před inhalační anestezí premedikováni použitím kombinace medetomidinu (0,04-0,08 mg/kg, i.m., Torbugesic Vet inj, Zoetis Manufacturing, Španělsko), midazolamu (0,15-0,25 mg/kg, i.m., Midazolam Torrex inj, Rakousko) a ketaminu (3-15 mg/kg, i.m., Narkamon inj, Bioveta, Česká republika). Po zaujmutí laterální polohy byl pacient přemístěn na vyhřevnou dečku o stálé teplotě 39 °C, jeho oči byly zvlhčeny pomocí očního gelu (Recugel, Bausch+Lomb, USA) a dále byla anestezie vedena pomocí obličejové masky s koncentrací isofluranu 1,5-3 % a kyslíku jako nosiče anestetického plynu 1,5-2 l/min.



Obrázek 11: Fretka zakanylovaná ve v. *cephalica*.

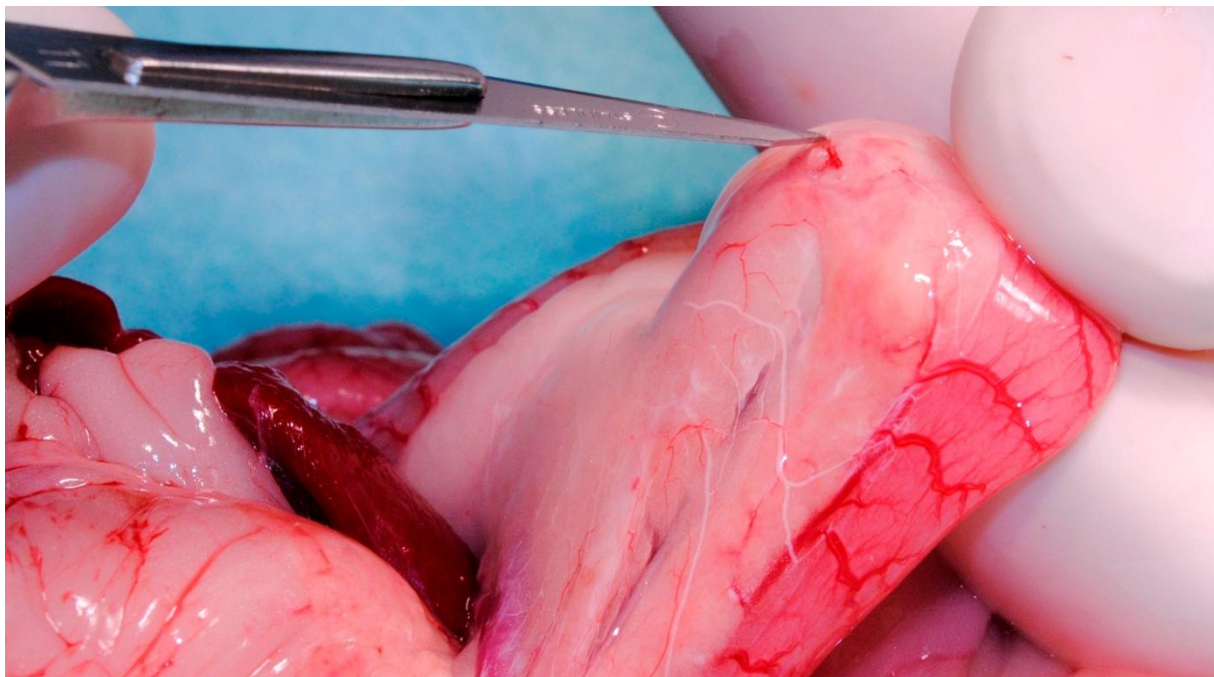
Po uložení pacienta do dorzální polohy bylo operační pole oholeno. Dále byl pacient napojen na monitoring základních životních funkcí (EKG, SpO₂, kapnografie) a kontinuální infuzi fyziologického roztoku (Chlorid sodný 0,9 % Braun, Německo) s Duphalytem (Duphalyte, Cymedica, Španělsko). Rychlost infúze byla nastavena na 15 ml/kg/h. Duphalyte byl ředěn fyziologickým roztokem v poměru 1 : 4. Infúzní roztok byl přehříván pomocí ohříváče infuzí (ohříváč infuzí, MAR). Před chirurgickým zákrokem bylo operační pole dvakrát vydezinfikováno chlorhexidinovým sprejem (SKINMED spray, Cymedia, Německo).

3.2.3 Průběh chirurgického zákroku (probatorní laparotomie)

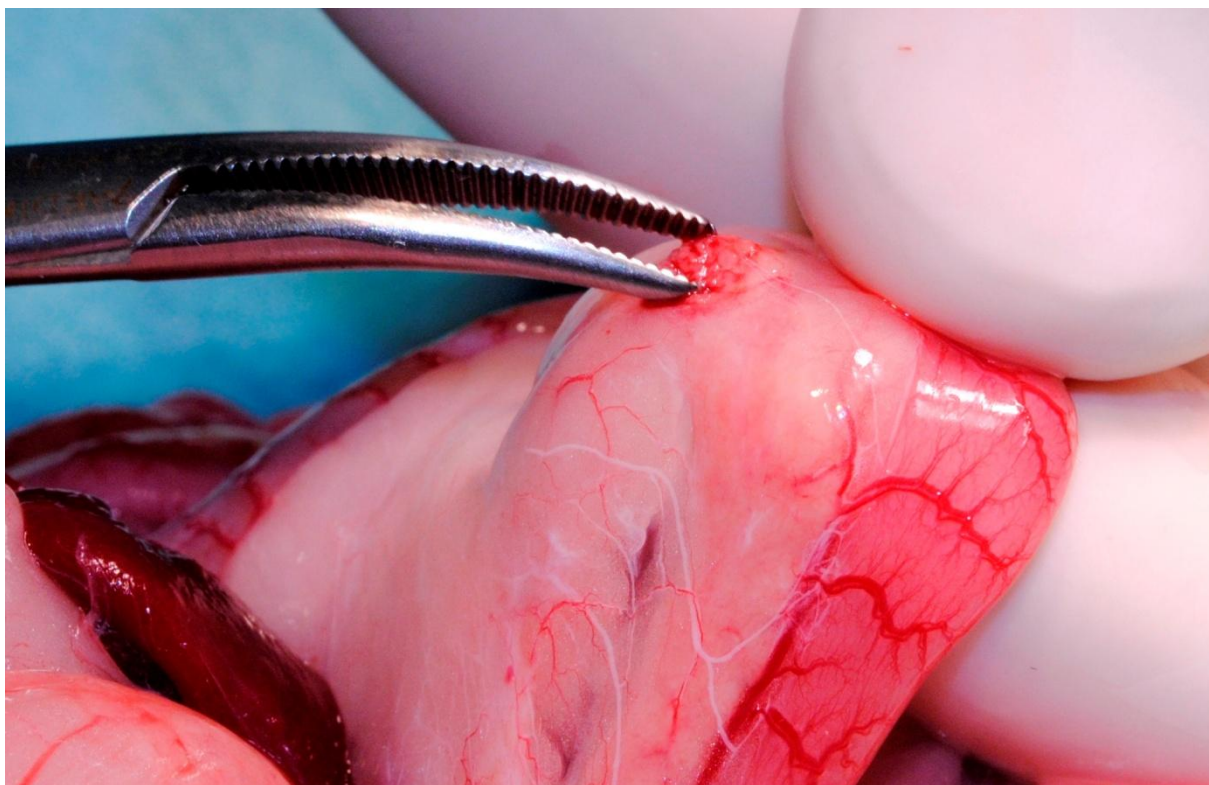
Pacient byl sterilně zarouškován a dutina břišní byla zpřístupněna kraniální laparotomií. Pro vizualizaci pankreatu bylo nutné atraumaticky vybavit slezinu a střeva. Tyto orgány byly chráněny před vysycháním pomocí vlhčených roušek a v průběhu operace byly opakovaně zvlhčovány temperovaným fyziologickým roztokem. Dále byl zkontrolován makroskopický vzhled a velikost všech dostupných orgánů dutiny břišní – jater, mízních uzlin, ledvin, nadledvin, trávicího traktu, močového a pohlavního aparátu. V případě makroskopických změn orgánů byla provedena biopsie daného orgánu a tkáň byla ihned vložena do zkumavky s 10% pufovaným formalínem. Odebrané vzorky byly po zákroku poslány k histopatologickému vyšetření. Po zhodnocení orgánů dutiny břišní byla zameřena pozornost na pankreas.

Pankreas byl hodnocen vizuálně a palpačně. Lokalizace, velikost a cévní zásobení nodulu/nodulů/lézí rozhodlo o metodě jeho/jejich odstranění. Jednotlivé noduly/léze

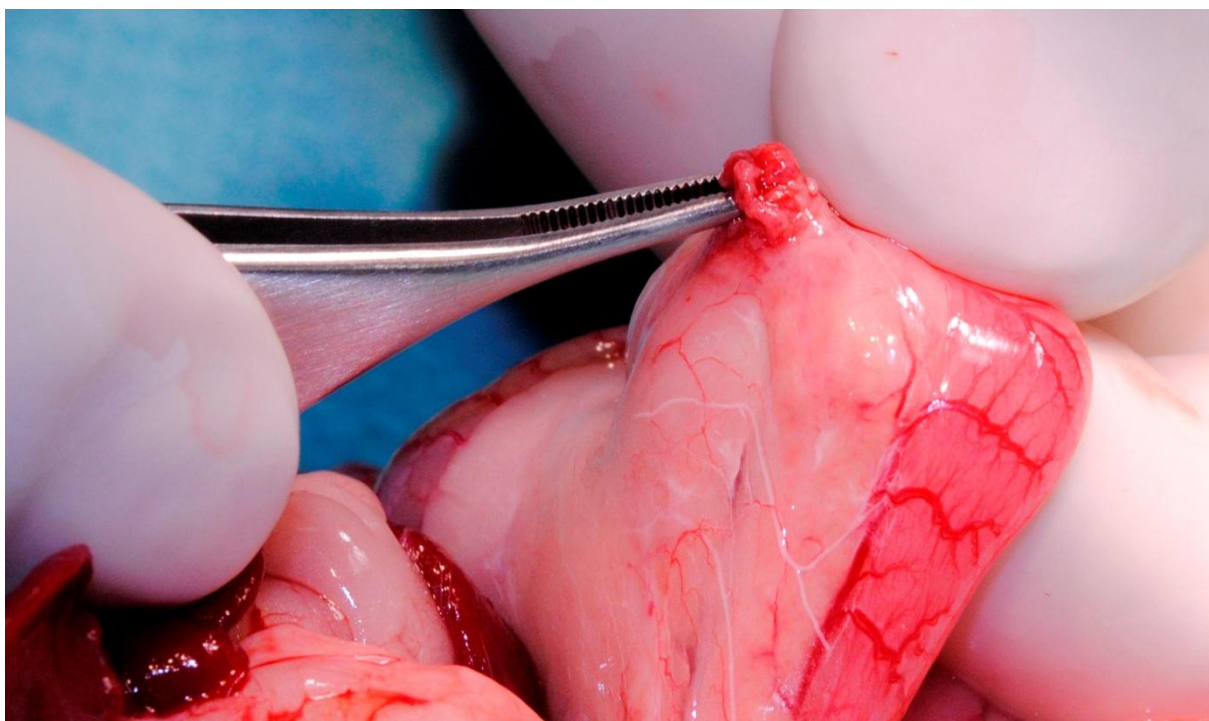
pankreatu lokalizované na pravém rameni či těle pankreatu byly odstraněny pomocí nodulektomie. Přesný postup je možné sledovat na obrázcích (obrázek 12-15). Kapsula byla rozříznuta, nodul tupě vypreparován a odstraněn. Kapsula byla poté uzavřena vstřebatelným šicím materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M). Noduly/léze lokalizované v levém rameni a noduly/léze špatně ohraničitelné byly preferenčně odstraňovány pomocí parciální pankreatektomie (obrázek 16-21). Bylo vytvořeno okénko na každé straně ramene pankreatu, pankreas byl uvolněn z mezenteria, založena sutura okolo apikální části pankreatu, rameno odštíhnuto a mezenterium zašito vstřebatelným šicím materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M). V případě výskytu více nodulů byla zvolena kombinace parciální pankreatektomie v místě s více noduly (především pokud se nacházely na levém rameni pankreatu) s nodulektomií ostatních nodulů.



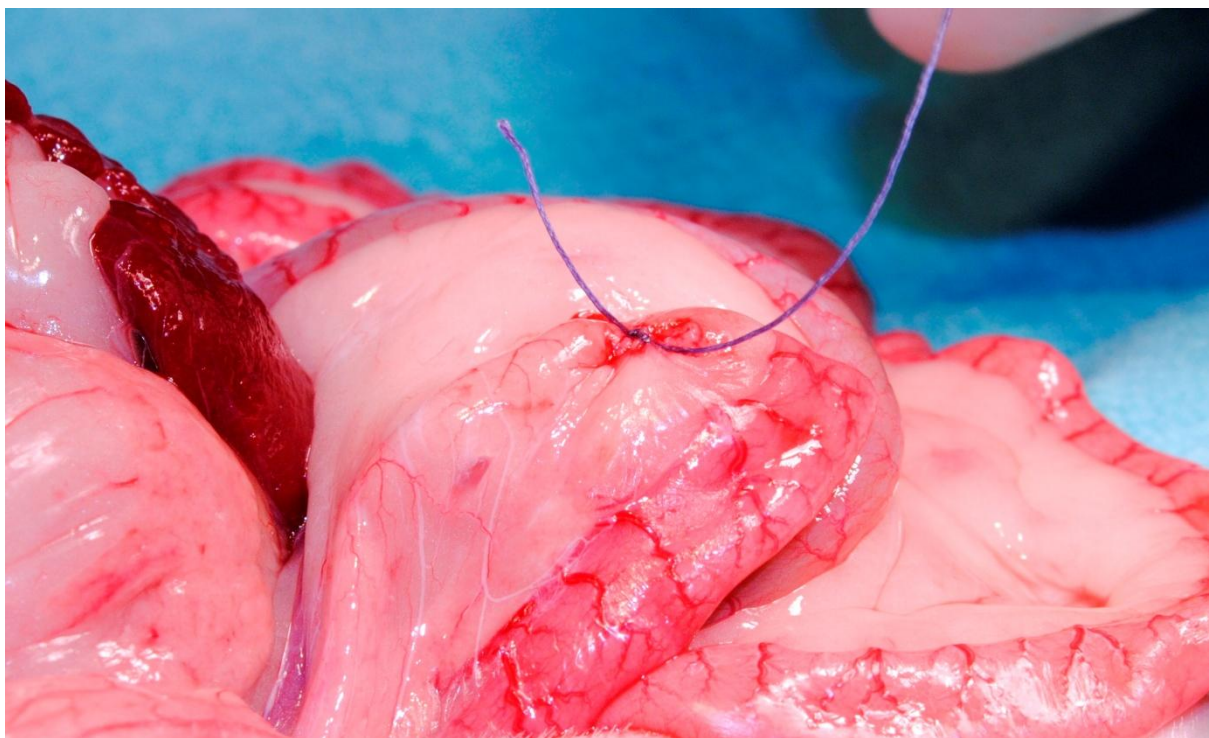
Obrázek 12: Postup při nodulektomii. Kapsula nodulu byla incidována.



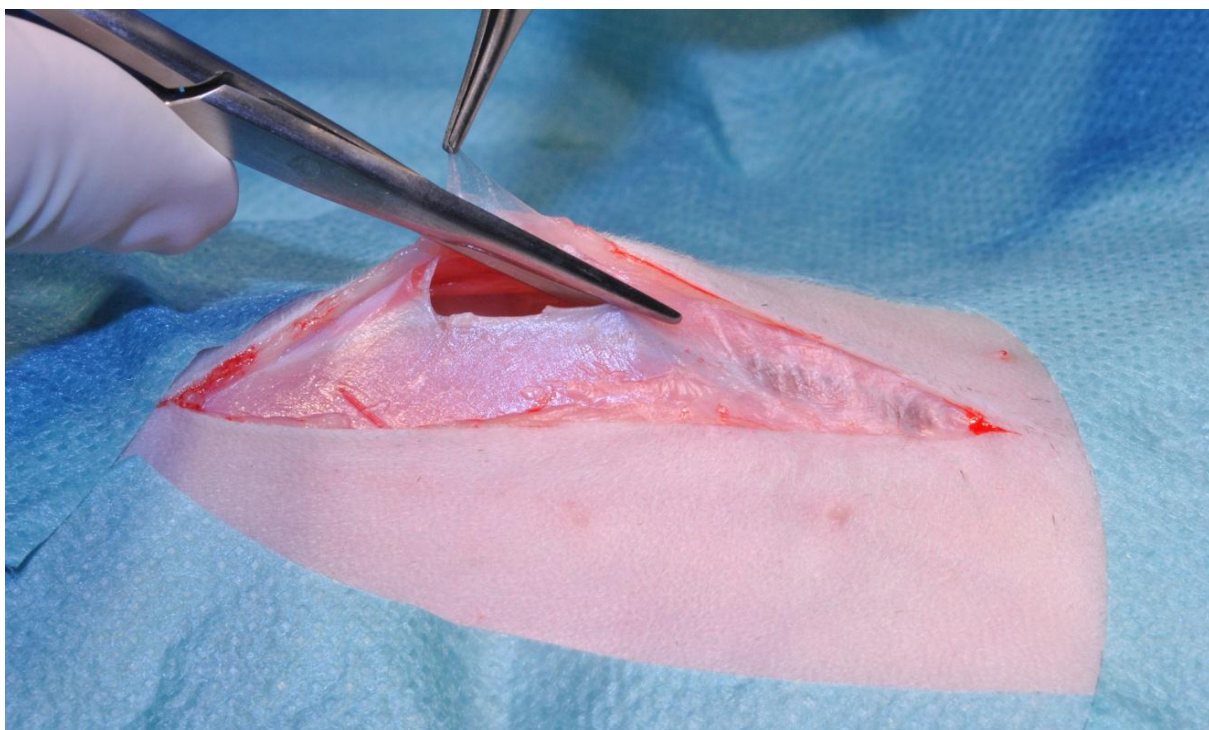
Obrázek 13: Nodul byl poté tupě preparován.



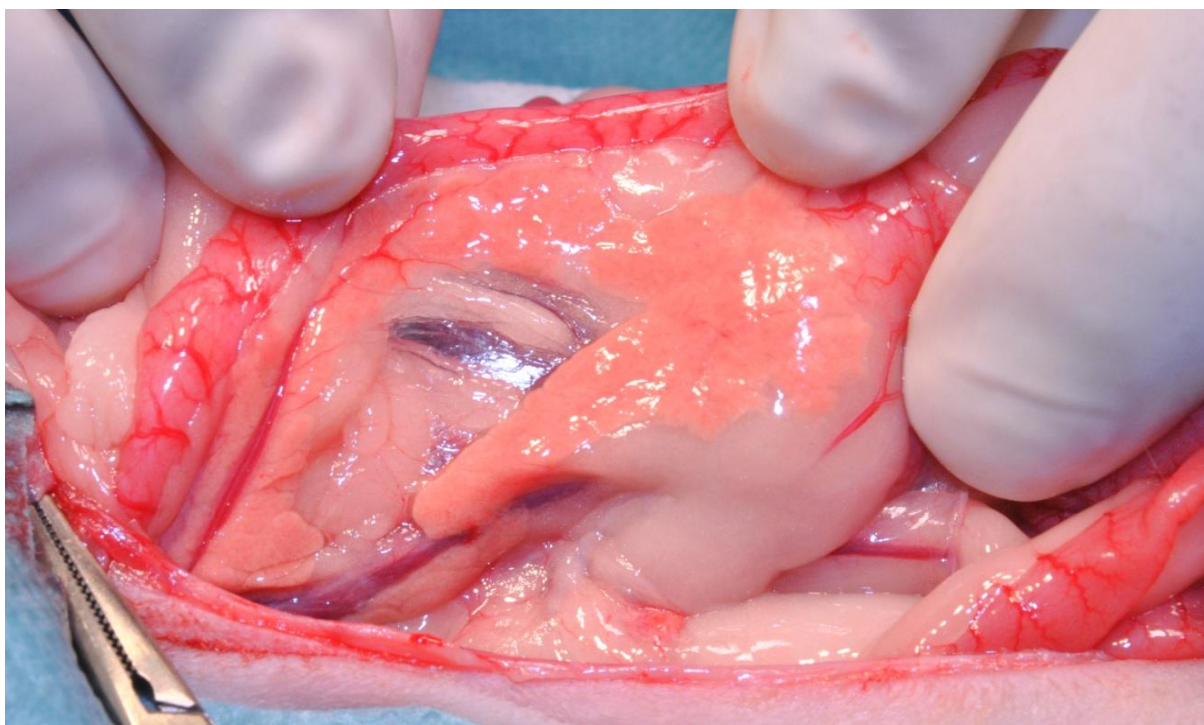
Obrázek 14: Tupě vypreparovaný nodul byl vyloupen z okolní tkáně.



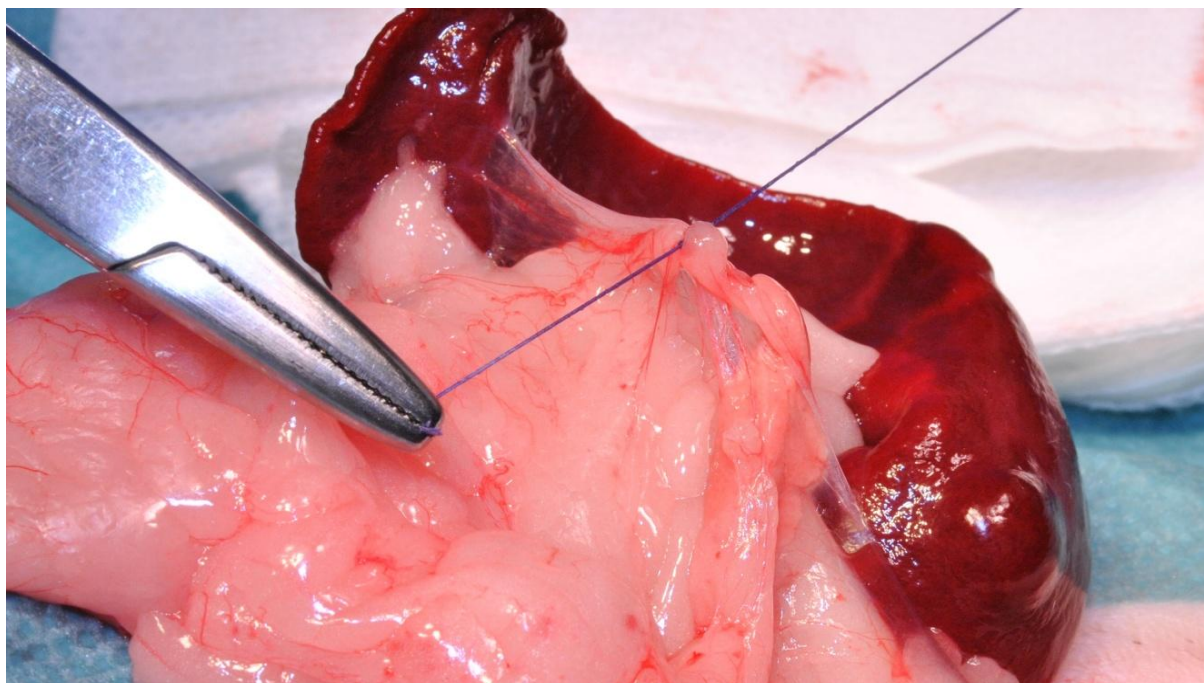
Obrázek 15: A místo po nodulu bylo zašito vstřebatelným materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M).



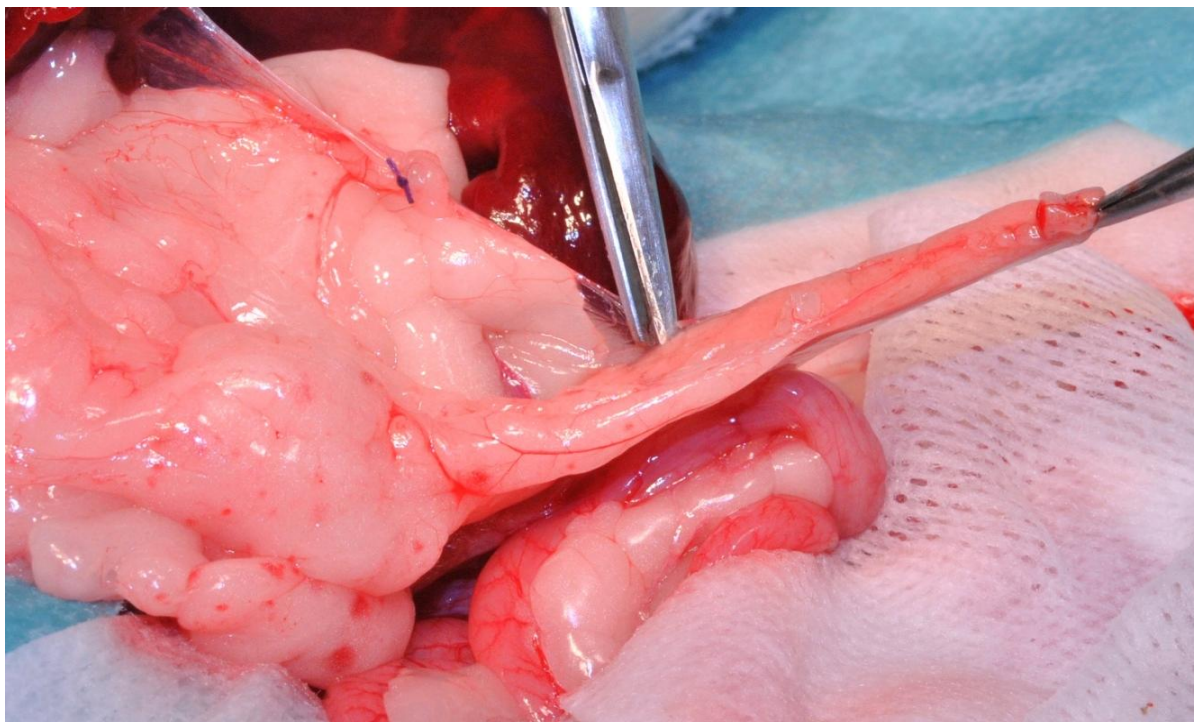
Obrázek 16: Postup při parciální pankreatektomii. Dutina břišní byla zpřístupněna kraniální laparotomií.



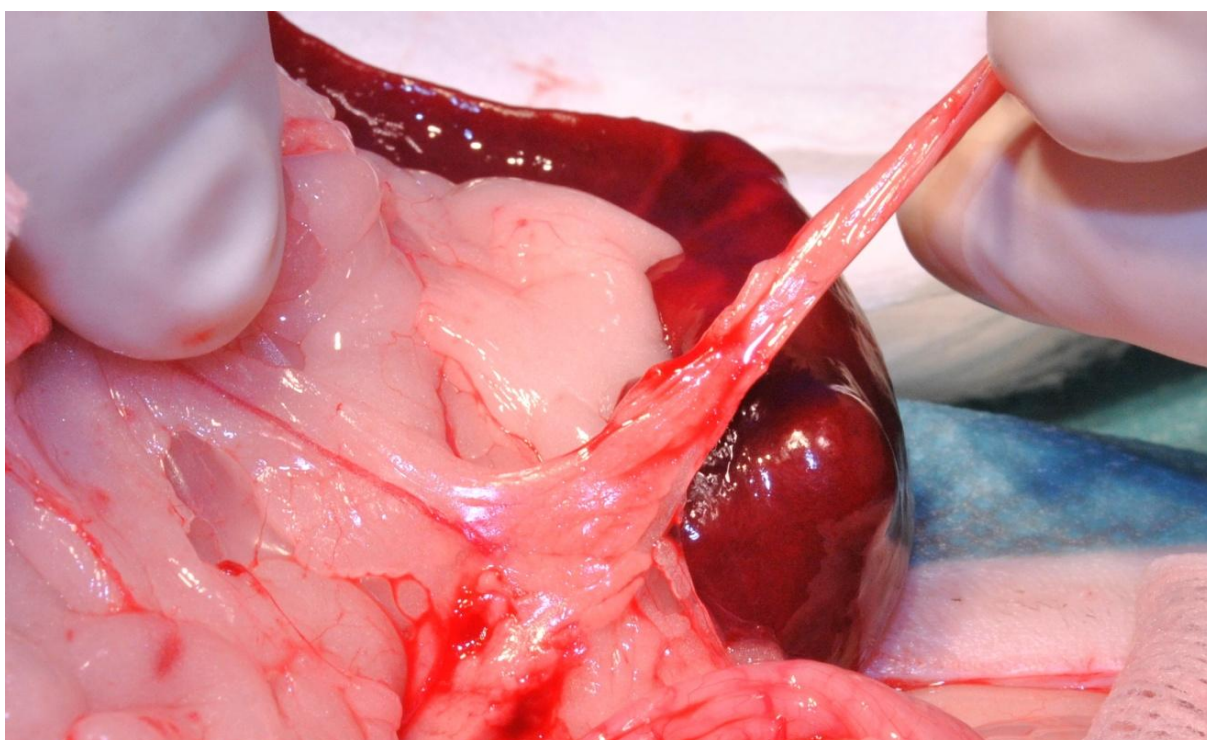
Obrázek 17: Slezina a střeva byly atraumaticky vybaveny z dutiny břišní a kryty vlhčenými rouškami. Poté byla provedena vizuální kontrola všech orgánů dutiny břišní. Následně byla pozornost zaměřena na pankreas a ten byl pečlivě vizuálně a palpačně prohlédnut. Na obrázku je pravé rameno pankreatu, které je lokalizováno v blízkosti duodena.



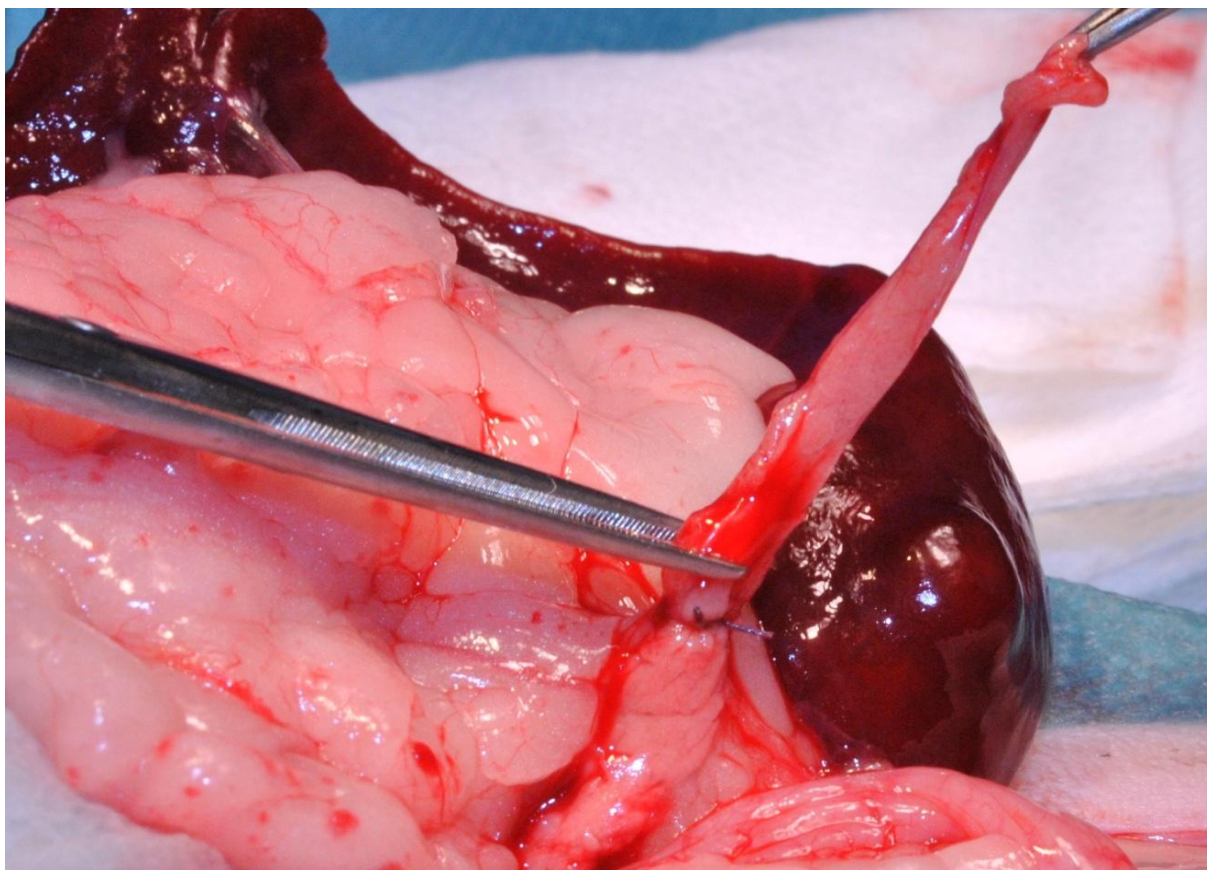
Obrázek 18: Noduly na levém rameni byly preferenčně odstraňovány parciální pankreatektomií. Bylo vytvořeno okénko kolem apikální části levého ramene pankreatu, pankreas byl uvolněn z mezenteria a byla založena sutura.



Obrázek 19: Levé rameno bylo podle potřeby dále preparováno, tak aby se odstranily veškeré léze na pankreatu.



Obrázek 20: Kolem dostatečně vypreparovaného pankreatu byla poté založena ligatura.



Obrázek 21: Poté byl zaligovaný pankreas odstříhnut a mezenterium zašito vstřebatelným materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M)

Odstraněné noduly, tkáň pankreatu a vzorky makroskopicky změněných tkání (incizní gilotinová biopsie jater – obrázek 22, excizní biopsie mízní uzlin a biopsie dalších orgánů) byly v průběhu operace ihned vloženy do zkumavek s 10% pufovaným formalínem. Tyto vzorky byly odeslány k histopatologickému vyšetření na oddělení Patologické morfologie, VFU Brno k určení definitivní diagnózy.



Obrázek 22: Gilotinová biopsie jater (*lobus caudatus*)

Následovalo uzavření jednotlivých vrstev dutiny břišní. Svaly byly sešity pokračovacím stehem vstřebatelným materiálem, polyglactin (Ethicon Vicryl, 1,5M). Kůže s podkožím byly sešity vstřebatelným materiálem pomocí modifikovaného intradermálního stehu, polyglykolová kyselina (PGA Resorba, 1,5M).

Po operaci byl pacient uložen do kyslíkového boxu k probuzení, které bylo urychleno antagonistou medetomidinu pětinasobnou dávkou atipamezolu (0,04-0,08 mg/kg, i.m., Antisedan inj, Zoetis Manufacturing, Španělsko). K postoperační analgezií byl u fretek , které předoperačně nebyly medikovány prednizonem, aplikován meloxicam (0,2-0,3 mg/kg, s.c., q8h, Meloxidyl inj, Cymedica, Německo). U fretek, které byly předoperačně medikovány prednizonem byl aplikován buprenorfin (0,01-0,05 mg/kg, Bupaq Multidose inj, Richter Pharma AG, Rakousko). K podpoře motility střev byl aplikován metoklopramid (0,5-1 mg/kg, i.m., q8h, Degan inj, Sandoz d.d., Slovinsko) a pro prevenci rozvinutí gastroduodenálních vředů byl aplikován ranitidin (2-5 mg/kg, i.m., q8h, Ranital inj, Lek Pharmaceuticals d.d., Slovinsko).

3.2.4 Postoperační monitoring

Po probuzení byl pacient přesunut z vyhřívací dečky do individuálního boxu, kde mu byla nabídnuta strava v podobě kaše (Royal Canin, VD Canine/Feline Instant Convalescence Support, nebo Emerald Carnivore, Lafeber) v prvních dnech a později byl krměn granulemi (Supreme Science Selective Ferret). Nadále se pokračovalo v infúzní terapii Duphalytu ředěného fyziologickým roztokem a monitoringu hladiny glykémie a to 24 hodin po operaci, 14 dní po operaci a poté v rozmezí každých 2-3 měsíců. Postoperačně byl také vyšetřen hematologický a biochemický obraz pacienta a stanovena hladina plazmatické amylázy a lipázy.

Pacient bez komplikací byl druhý den propuštěn do domácí péče.

3.3 Statistické vyhodnocení dat

Ke statistickému vyhodnocení dat byl použit program Microsoft Office Excel 2007. Byl vypočítán aritmetický průměr, medián, minimum, maximum a směrodatná odchylka. Hodnoty uváděné v předkládané práci jsou uváděny jako průměr \pm směrodatná odchylka (medián, minimum-maximum), pokud není uvedeno jinak.

Disease-free interval (celkové bezpříznakové období po zahájení léčby) je stanoven jako doba od operace/zahájení medikamentózní léčby po znovuobjevení klinických příznaků z důvodu hypoglykémie.

Survival-time (celková doba přežití od léčby) je stanoven jako doba od operace/zahájení medikamentózní léčby po poslední kontrolu/úhyn/eutanázii fretky.

Pro porovnávání vybraných plazmatických parametrů (glukóza, amyláza, lipáza) byly operované fretky rozděleny do dvou podskupin, a to s předchozí medikací prednizonem

(0,5 mg/kg, p.o., q12h, Prednizon tbl, Zentiva, Česká republika) a bez medikace prednizonem za účelem sledování vlivu perioperační manipulace s pankreatem na rozvoj postoperační pankreatitidy.

Předoperační a postoperační plazmatické hladiny glukózy byly porovnávány pomocí párového T-testu pomocí programu GraphPad Prism® version 3.03 software (Graph Pad Software, USA). Glykémie byla porovnávána zvlášť pro hodnotu zjištěnou na glukometru a hodnoty zjištěné laboratoří.

4 VÝSLEDKY

4.1 Charakteristika fretek s inzulinomem

V období leden 2005 až prosinec 2015 bylo na Klinice ptáků, plazů a drobných savců (KCHPPDS), VFU Brno přijato celkem 1034 fretek, z toho u 152 (14,7 %) fretek byl diagnostikovaný inzulinom na základě klinických příznaků a hypoglykémie.

Tabulka 7 uvádí stručnou charakteristiku pacientů s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015. Inzulinom byl celkem diagnostikován u 152 (14,7 %) fretek. Z toho bylo 88 (57,9 %) samců, z nichž 37 bylo intaktních (24,8 %), 51 (34,2 %) kastrovaných a 61 (40,1 %) samic, z nichž 15 (10,1 %) bylo intaktních, 46 (30,8 %) kastrovaných. Poměr samic k samcům byl 1 : 1,4. U třech pacientů nebylo pohlaví v záznamech uvedeno.

Průměrný věk fretek s inzulinomem byl $66 \pm 16,7$ měsíců (72; 12-120). Věk byl změřen u 138 fretek, u 14 fretek nebyl věk v evidenci poznačen.

Počet fretek s inzulinomem	152 (14,7 %)
Pohlaví (samice/samci)	40 %/58 %
Věk v době diagnózy	
<i>Medián</i>	6 let
<i>Rozmezí</i>	1 až 10 let

Tabulka 7: Charakteristika pacientů s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Samice vážily v průměru $749,3 \pm 177,37$ g (760; 240-980), kastrované samice v průměru $769,8 \pm 134,20$ g (745; 560-1120), samci v průměru $1149,7 \pm 310,87$ g (1150; 730-1610) a kastrovaní samci v průměru $1192,1 \pm 328,23$ g (1180; 660-2320).

V době příchodu na kliniku bylo 30 (20 %) fretek asymptomatických, 122 (80 %) klinicky prezentovalo inzulinom. Devatenáct (12,5 %) asymptomatických fretek nemělo žádné klinické příznaky, byly pouze hypoglykemické. Jedenáct (7,2 %) fretek nejevilo žádné klinické příznaky a byly euglykemické (léze na pankreatu byla odhalena při chirurgickém zákroku z důvodu jiného onemocnění a u všech byl inzulinom histologicky potvrzen). Chirurgický zákrok byl proveden celkem 23krát u 22 fretek (1 asymptomatická fretka, která byla vždy před zákroky pouze hypoglykemická a nevykazovala žádné klinické příznaky, byla operována dvakrát). Osm (5,8 %) fretek z 30 asymptomatických bylo léčeno medikamentózně.

Délka trvání klinických příznaků před předvedením fretky na kliniku byla průměrně $106,5 \pm 215,25$ dnů (24,5; 0,1-1574). Někteří majitelé kliniku navštívili ihned, jedni setrvali 1574 dnů.

Klinické příznaky vykazovalo 122 (80 %) fretek a shrnuje je tabulka 8. Ztrátou hmotnosti trpělo 78 fretek (66 %) – 53 (45 %) bylo kachektických, 38 (25 %) anorektických. Vědomí bylo změněno a zhodnoceno jako apatie u 59 (50 %) fretek, 1 (0,8 %) byla v kómatu, 2 fretky (1,7 %) byly dezorientovány, 1 (0,8 %) projevovala známky agrese. Poloha těla byla změněna u 10 (8,5 %) fretek, z toho 2 (1,7 %) byly více nahrbené a 8 (6,8 %) zaujímalu laterální polohu. Při klinickém vyšetření se posuzovala i celková schopnost koordinace. Dvanáct fretek (10,2 %) upadávalo při chůzi, 16 (13,6 %) vykazovalo známky ataxie, 40 (33,9 %) slabost pánevních končetin (z toho 11 trpělo kardiomyopatií, 5 mělo tupý srdeční úder, žádná neměla lymfom či obstrukci GIT), 13 (11 %) celkovou slabost, 2 (1,7 %) nechodily vůbec a 1 (0,8 %) se podélně točila. Jedna (0,8 %) fretka vykazovala náklon hlavy, 1 (0,8 %) kývala hlavou, u 2 (1,7 %) byla patrná atrofie svalů. Adrenergní příznaky byly zjištěny u 12 (10,2 %) fretek - 5 (4,2 %) vokalizovalo, 3 (2,5 %) byly tachykardické, 4 (3,4 %) byly polypnoické. Čtyřicetjedna fretka (34,7 %) vykazovalo různý stupeň mimovolního pohybu - 37 (31,4 %) se třáslu, 2 (1,7 %) třásly hlavou a 2 (1,7 %) vykazovaly trhavé pohyby. Devět (7,6 %) fretek bylo ve stavu strnulosti. U 28 (23,7 %) fretek byly při jejím příjmu popsány proběhlé záchvaty. Ty probíhaly s různou intenzitou a frekvencí. Během jednoho dne se záchvat vyskytl 1krát u 5 fretek (4,2 %), 2krát u 2 (1,7 %), 3krát u 1 (0,8 %), u žádné se nevyskytl 4krát za den, 5krát u 1 (0,8 %) a u 1 (0,8 %) záchvaty probíhaly kontinuálně. U 3 fretek (2,5 %) se záchvaty opakovaly každý den, u 2 (1,7 %) týdně. Dvě (1,7 %) fretky během záchvatu urinovaly a 2 (1,7 %) defekovaly. U 33 (28 %) fretek byl patrný ptylizmus, 8 (6,8 %) si šahalo tlapkou do dutiny ústní. Aktivita byla změněna u 15 (12,7 %) fretek – 10 (8,5 %) vykazovalo zvýšenou unavitelnost, 5 (4,2 %) mělo zvýšenou potřebu spánku. Jedenáct fretek (9,3 %) zvracelo, 7 (5,0 %) regurgitovalo, 3 (2,5 %) měly průjem, 2 (1,7 %) prskaly, 1 (0,8 %) pšikala. Dehydrataci trpělo 39 (33 %) fretek, 16 (13,6 %) bylo anemických, 1 měla systolický dmýchavý šelest (0,8 %). Šest (5,1 %) majitelů si stěžovalo na snížený příjem vody, 1 (0,8 %) fretka více pila, 2 (1,7 %) více močily. Kožní změny byly zaznamenány u 16 (13,6 %) fretek, z toho 6 (5,1 %) bylo alopetických, 3 (2,5 %) trpěly hypotrichózou, 5 (4,2 %) mělo sníženou kvalitu srsti a 2 (1,7 %) byly pruritické. Konkurentním hyperadrenokorticismem trpělo 6 fretek (6 alopetických, 1 hypotrichická, 1 se sníženou kvalitou srsti) a 1 hyperestrogenizmem (s projevem snížené kvality srsti). Jedna (0,8 %) vykazovala abdomenmegalii, 2 (1,7 %) abdomenalgie. Splenomegalie byla zjištěna u 51 (33,6 %) fretek. Výtok z očí byl zjištěn u 1 (0,8 %) fretky a serózní výtok z nozder u 2 (1,7 %). Klinické příznaky byly epizodického charakteru a s progresí onemocnění se stávaly častějšími a závažnějšími.

Klinické příznaky	počet	procent
Ztráta hmotnosti	78	66 %
Stav vědomí		
<i>Epizody apatie</i>	59	50 %
<i>Kóma</i>	1	1 %
<i>Agrese</i>	1	1 %
<i>Dezorientace</i>	2	2 %
Poloha těla	10	9 %
<i>Laterální poloha</i>	8	7 %
<i>Výraznější nahrbenost</i>	2	2 %
Koordinace/postoj těla/osvalení		
<i>Ataxie</i>	16	14 %
<i>Celková slabost</i>	13	11 %
<i>Slabost pánevních končetin</i>	40	34 %*
<i>Plegie</i>	2	2 %
<i>Upadávání při chůzi</i>	12	10 %
<i>Podélné točení kolem osy</i>	1	1 %
<i>Náklon hlavy</i>	1	1 %
<i>Kývání hlavou</i>	1	1 %
<i>Atrofie svalstva</i>	2	2 %
Adrenergní příznaky	12	10 %
<i>Vokalizace</i>	5	4 %
<i>Tachykardie</i>	3	3 %
<i>Polypnoe</i>	4	3 %
Mimovolní pohyb	41	35 %
<i>Celotělový třes</i>	37	31 %
<i>Třes hlavou</i>	2	2 %
<i>Trhavé pohyby</i>	2	2 %
Stav strnulosti	9	8 %
Záchvat	28	24 %
<i>Kontinuální</i>	1	1 %
<i>Denně</i>	3	3 %
<i>1krát</i>	5	4 %
<i>2krát</i>	2	2 %

Klinické příznaky	počet	procent
<i>3krát</i>	1	1 %
<i>5krát</i>	1	1 %
<i>Týdně</i>	2	2 %
<i>Urinace</i>	2	2 %
<i>Defekace</i>	2	2 %
Ptylizmus	33	28 %
Šahání si tlapkou do dutiny ústní	8	7 %
Změna aktivity zvířete	15	13 %
<i>Zvýšená unavitelnost</i>	10	9 %
<i>Spavost</i>	5	4 %
Dehydratace	39	33 %
Anémie	16	5 %
Systolický dmýchavý šelest	1	1 %
Regurgitace	7	5 %
Zvracení	11	9 %
Průjem	3	3 %
Snížený příjem vody	6	5 %
Polydipsie	1	1 %
Polyurie	2	2 %
Prskání	2	2 %
Pšikání	1	1 %
Kožní změny	16	14 %
<i>Alopecie</i>	6	5 %**
<i>Hypotrichóza</i>	3	3 %**
<i>Snížená kvalita srsti</i>	5	4 %***
<i>Pruritus</i>	2	2 %
Abdomenmegalie	1	1 %
Abodomenalgie	2	2 %
Splenomegalie	51	34 %
Výtok z očí	1	1 %
Výtok z nozder	2	2 %

Vybraná konkurentních onemocnění

* 11 (9 %) fretek kardiomyopatie, 5 (4 %) tupý úder

** 7 (6 %) fretek hyperadrenokorticismus

*** 1 (1 %) fretka hyperadrenokorticismus, 1 (1 %) fretka hyperestrogenizmus

Tabulka 8: Klinické příznaky vykazovalo celkem 118 ze 152 fretek přijatých na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Tabulka 9 uvádí typ zvolené terapie pro fretky s inzulinomem. Z celkového počtu 152 fretek bylo 30 (19,7 %) fretek léčeno pouze medikamentózně. Chirurgický zákrok (nodulektomie, parciální pankreatektomie, parciální pankreatektomie v kombinaci s nodulektomií) byl proveden celkem 108krát u 99 (65 %) fretek (9 majitelů souhlasilo s druhým chirurgickým zákrokem při recidivitě klinických příznaků). Pro 18 (12 %) fretek byla zvolena v průběhu léčby eutanázie z důvodu přetrvávajících křečových stavů a špatné prognózy. Dále eutanázii podstoupily fretky vykazující kombinaci jiných závažných klinických příznaků se špatnou prognózou. Pět (3 %) fretek uhynulo před zahájením léčby. U 15 (9,9 %) fretek byla provedena makroskopická pitva (u 7 fretek po eutanázii, u 2 po úhynu, u 1 léčené konzervativně, u 5 po operaci, z nichž 3 uhynuly a 2 byly utraceny).

Celkový počet zvířat ve studii	152
Medikamentózní	30 (20 %)
Chirurgická	99* (65 %)
Eutanázie	18 (12 %)
Úhyn při stabilizaci	5 (3 %)

* 45 fretek (30 %) s medikací před chirurgickým zákrokem prednizonem, ostatní častější krmení

Tabulka 9: Přehled zvolené terapie pro pacienty s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.

U všech vyšetřených fretek byla po klinickém vyšetření odebrána krev a ihned po odběru byla změřena hladina glukózy humánním glukometrem z plné krve. Hladina krevní glukózy byla následně srovnána s výsledkem hladin plazmatické glukózy z Klinické laboratoře pro malá zvířata VFU Brno. Hladiny krevní a plazmatické glukózy jsou uvedené v tabulce 10. Humánním glukometrem byla celkem vyšetřena krev od 114 fretek a dosahovala průměrně hodnoty $2,1 \pm 0,89$ mmol/l (1,9; 0,08-7,5). Hladina glukózy z plazmy pacienta byla změřena u 101 pacientů a dosahovala průměrně hodnot $3,7$ mmol/l $\pm 1,27$ (3,6; 1,53-8,86). Rozdíl hodnot glukózy v plazmě k plné krvi byl vypočítán u 30 fretek v předoperačním a postoperačním období. Rozdíl hodnot glukózy v plazmě a v plné krvi byl 45 % u fretek před operací, u fretek po operaci 24 %.

Hladina glukózy	n	medián (mmol/l)
Plná krev - Humánní glukometr	114	1,9
Plazma - Klinická laboratoř pro malá zvířata VFU Brno	101	3,6

Tabulka 10: Hladina krevní a plazmatické glukózy při příjmu fretky na KCHPPDS v letech 2005-2015.

4.2 Charakteristika chirurgicky léčených pacientů

Chirurgický zákrok byl proveden celkem 108krát u 99 (65 %) fretek. Z toho u 47 (31 %) fretek byla provedena nodulektomie, u 31 (20 %) parciální pankreatektomie a u 21 (14 %) parciální pankreatektomie spolu s nodulektomií. Tyto údaje jsou stručně shrnuty v tabulce 11. Druhý chirurgický zákrok při recidivě klinických příznaků a hypoglykémie podstoupilo 9 fretek (6 %). Z toho 4 (3 %) fretky byly znovu operovány pomocí nodulektomie, 3 (2 %) pomocí pankreatektomie, u 1 (1 %) nebyla nalezena žádná makroskopická léze na pankreatu v průběhu operačního zákroku a 1 (1 %) uhynula při její přípravě na chirurgický zákrok.

Počet chirurgicky ošetřených zvířat	99 (65 %)
Nodulektomie	47 (31 %)
Parciální pankreatektomie	31 (20 %)
Parciální pankreatektomie s nodulektomií	21 (14 %)

Tabulka 11: Typ zvoleného chirurgického zákroku pro odstranění patologických lézí na pankreatu u fretek s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.

V tomto výčtu (n=99) jsou zahrnuty i asymptomatické fretky (n=30). Chirurgický zákrok byl u nich proveden 23krát. U 9 fretek byla provedena nodulektomie (6 z nich bylo euglykemických), u 7 parciální pankreatektomie (3 euglykemické), u 2 parciální pankreatektomie s nodulektomií (2 euglykemické). Celkem bylo nalezeno 22 nodulů – shrnutí uvádí tabulka 12 (solitérní nodul u 13 fretek, multipní u 4). Jeden nodul se nacházel u 13 fretek (1 nodul na těle, 1 na pravém rameni, 11 na levém rameni), 2 noduly u 3 fretek (2 noduly na pravém rameni, 2 noduly na levém rameni, 1 nodul na levém rameni s 1 nodulem na pravém rameni), 3 noduly u 1 fretky (1 nodul na pravém rameni, 2 na levém rameni). Lokalizace nodulů uvádí tabulka 13 a byla následující – pouze na levém rameni bylo 13 nodulů (1 nodul u 11 fretek, 2 noduly u 1), pouze na pravém rameni 3 noduly (1 nodul u 1 fretky, 2 noduly u 1), pouze na těle 1 nodul (1 nodul u 1), na pravém a levém rameni 5 nodulů (po 1 nodulu na pravém a levém rameni u 1 fretky, u druhé fretky 2 noduly na levém rameni a 1 nodul na pravém rameni).

Počet nodulů na pankreatu u operovaných asymptomatických fretek (n=23)	
Celkový počet nodulů	22
Solitérní nodul	13 (59 %)
Multipní	4 (18 %)
2 noduly	3 (16 %)
3 noduly	1 (5 %)

Tabulka 12: Počet nodulů u asymptomatických fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Lokalizace nodulů na pankreatu (n=22) u asymptomatických operovaných frettek (n=23)	
Pouze levá	13 (59 %)
Pouze pravá	3 (14 %)
Pouze tělo pankreatu	1 (5 %)
Multipní	5 (23 %)
<i>Pravé a levé rameno pankreatu</i>	2 (9 %)

Tabulka 13: Lokalizace nodulů (n=22) na pankreatu u asymptomatických frettek, které byly operovány (n=23) na KCHPPDS v letech 2005-2015.

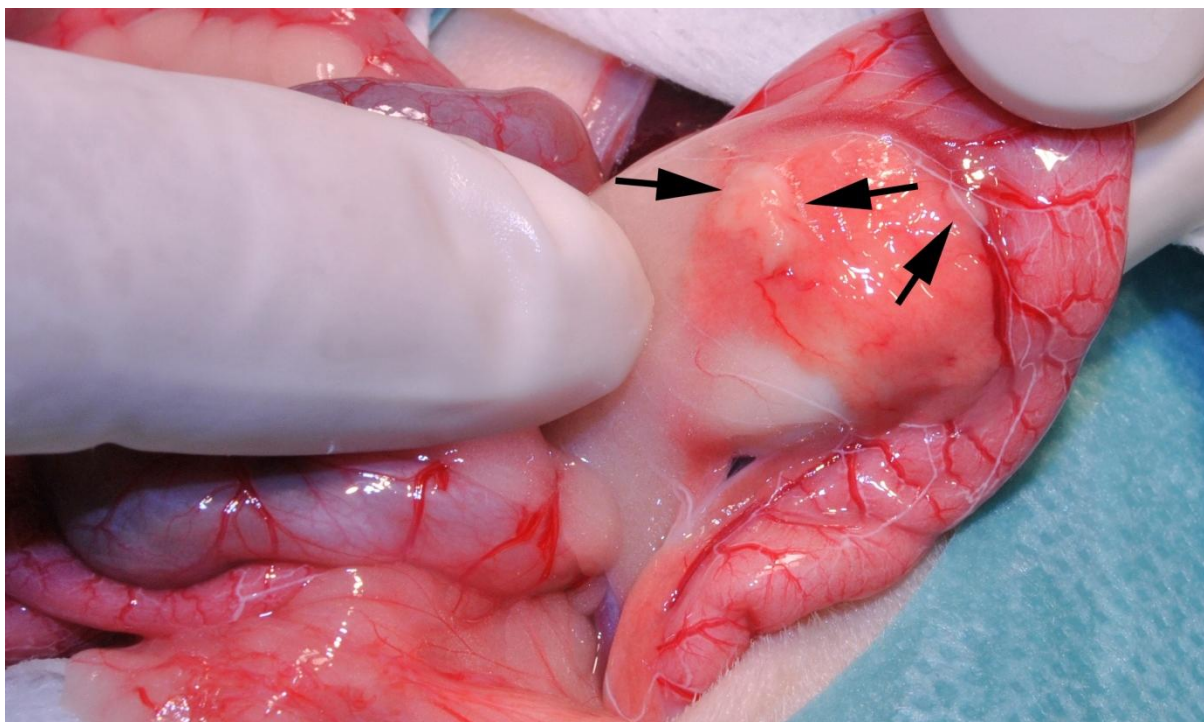
Při druhé probatorní laparotomii byl diagnostikován 1 nodul u 3 (33 %) frettek, 2 noduly u 2 (22 %) frettek, 3 noduly u 1 (11 %) fretky, u 1 (11 %) fretky bylo levé rameno pankreatu hyperplasticky změněné, u 1 (11 %) fretky nebyl žádný nodul nalezen a 1 (11 %) fretka uhynula při přípravě na chirurgický zákrok. Distribuce nodulů byla následující – 6 (60 %) nodulů bylo na pravém rameni, 4 (40 %) noduly na levém rameni. Noduly a hyperplastický pankreas byly odstraněny u 4 frettek nodulektomií, u 3 parciální pankreatektomií. Histologické vyšetření vzorků odhalilo 6 maligních inzulinomů, u 1 fretky výsledek není znám.

Průměrná doba od diagnózy inzulinomu po operativní zákrok (n=108) byla $116,0 \pm 320,25$ dnů (14; 0-1842).

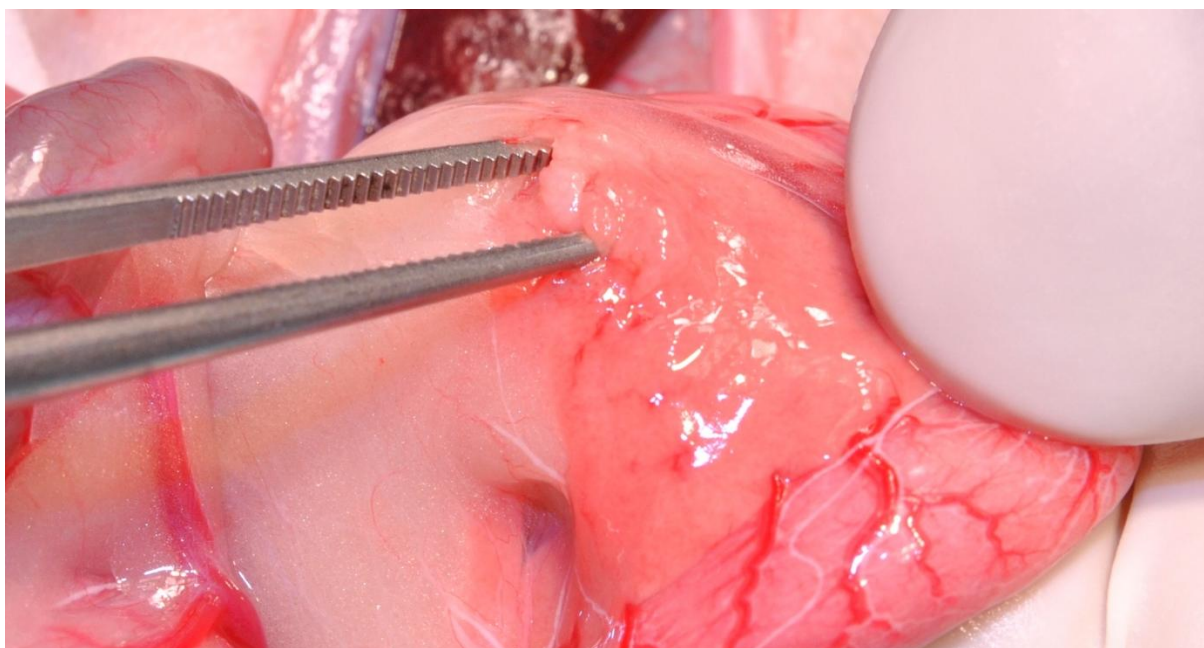
Během 108 chirurgických zákroků u 99 frettek bylo makroskopicky nalezeno celkem 157 nodulů u 94 frettek (94,9 %), u 5 (5,0 %) frettek byl pankreas makroskopicky hodnocen jako hyperplastický – obrázek 23-28 (v 1 případě se jednalo o hyperplazii celého pankreatu, ve 3 případech o hyperplazii levého ramene s 1 nodulem na pravém rameni, v 1 případě o hyperplazii pravého ramene), u 1 (1 %) fretky byla palpovaná tkáň pankreatu velmi tuhá a na histologickému vyšetření bylo podrobena levé rameno, během 2 (2 %) operačních zákroků nebyla žádná léze na pankreatu makroskopicky identifikována.

Tabulka 14 uvádí tyto údaje. Pouze 1 nodul byl zjištěn u 53 (53,5 %) frettek, 2 noduly u 23 (24,0 %) frettek, 3 noduly u 15 (15,2 %) frettek, 4 noduly u 2 (2,0 %) frettek a 5 nodulů u 1 (1,0 %) fretky.

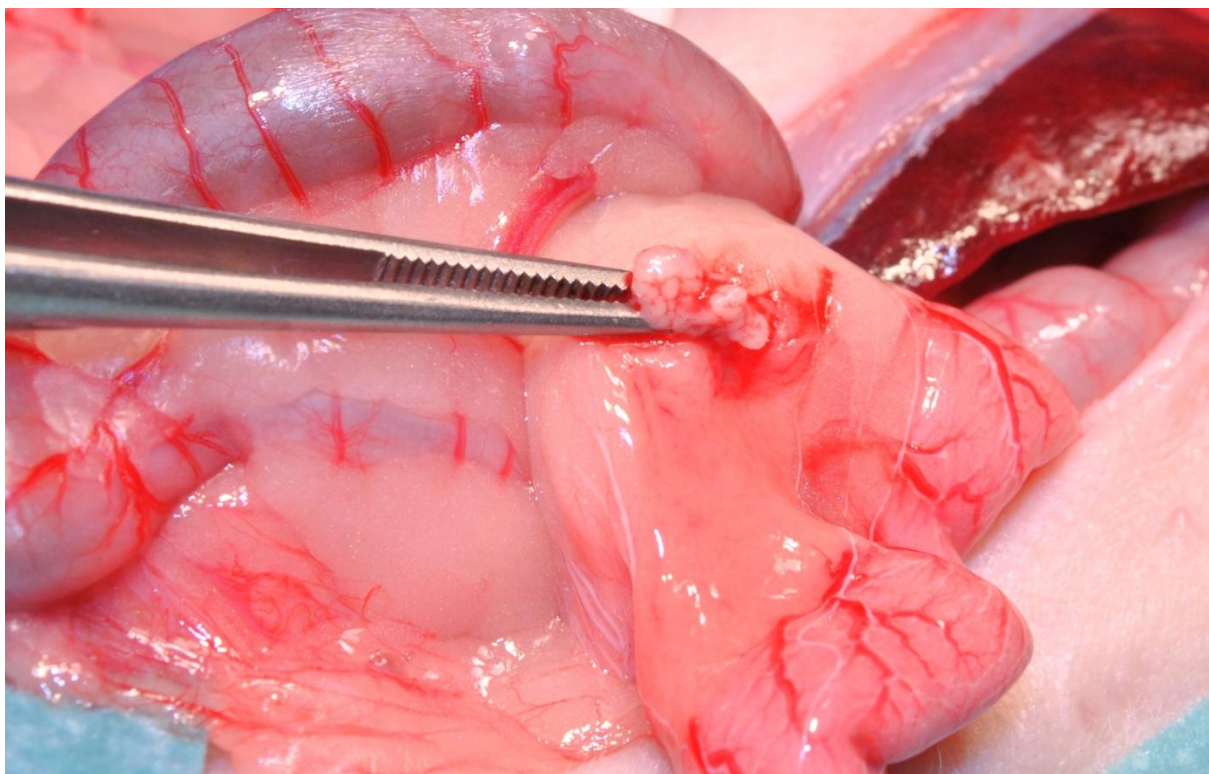
V tabulce 15 je zaznamenána distribuce nodulů na pankreatu a byla následující – 52 (33,1 %) nodulů bylo na pravém rameni – obrázek 29-30 (1 nodul u 25 frettek, 2 noduly u 9 frettek, 3 noduly u 3 frettek), 7 (4,6 %) na těle pankreatu (1 nodul u 5 frettek, 2 noduly u 1 fretky), 93 (59,2 %) na levém rameni pankreatu – obrázek 31-35 (1 nodul u 60 frettek, 2 noduly u 12 frettek, 3 noduly u 3 frettek). Lokalizace 5 (3,2 %) nodulů u 1 fretky nebyla blíže specifikována.



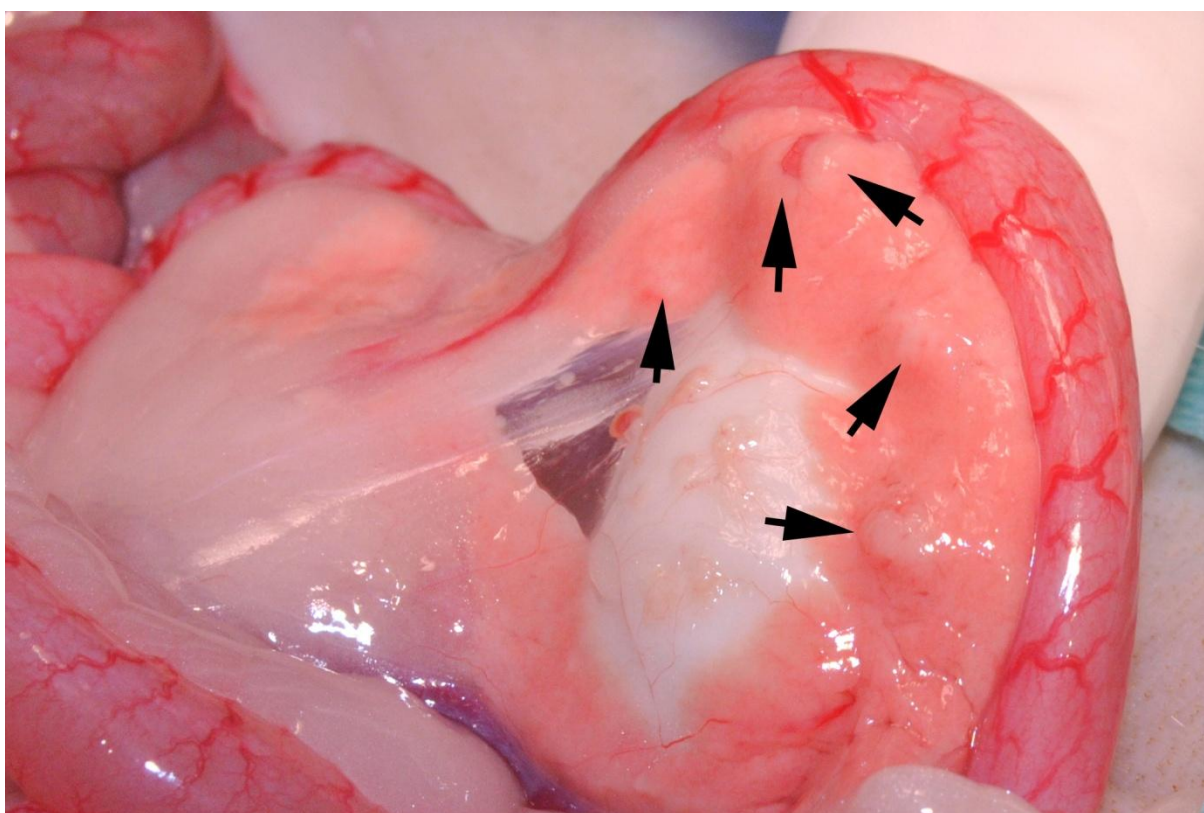
Obrázek 23: Dvě hyperplazie světle šedé barvy na pravém rameni pankreatu (šipky ukazují jejich lokalizaci na pankreatu).



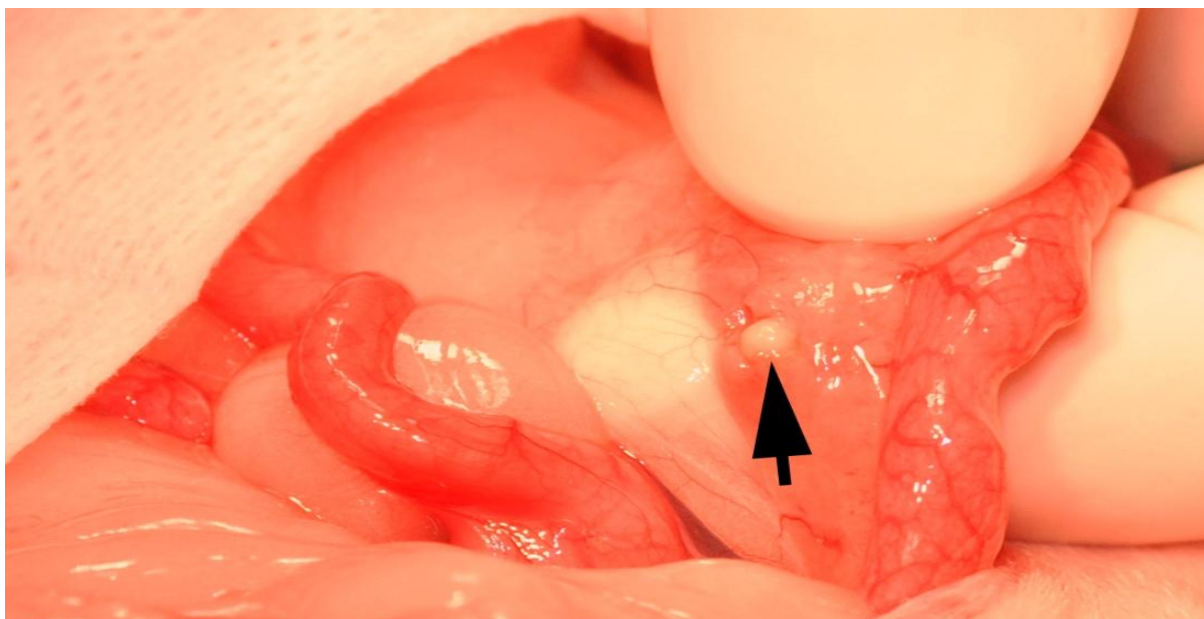
Obrázek 24: Hyperplazie pravého ramene pankreatu (viz. obrázek 23).



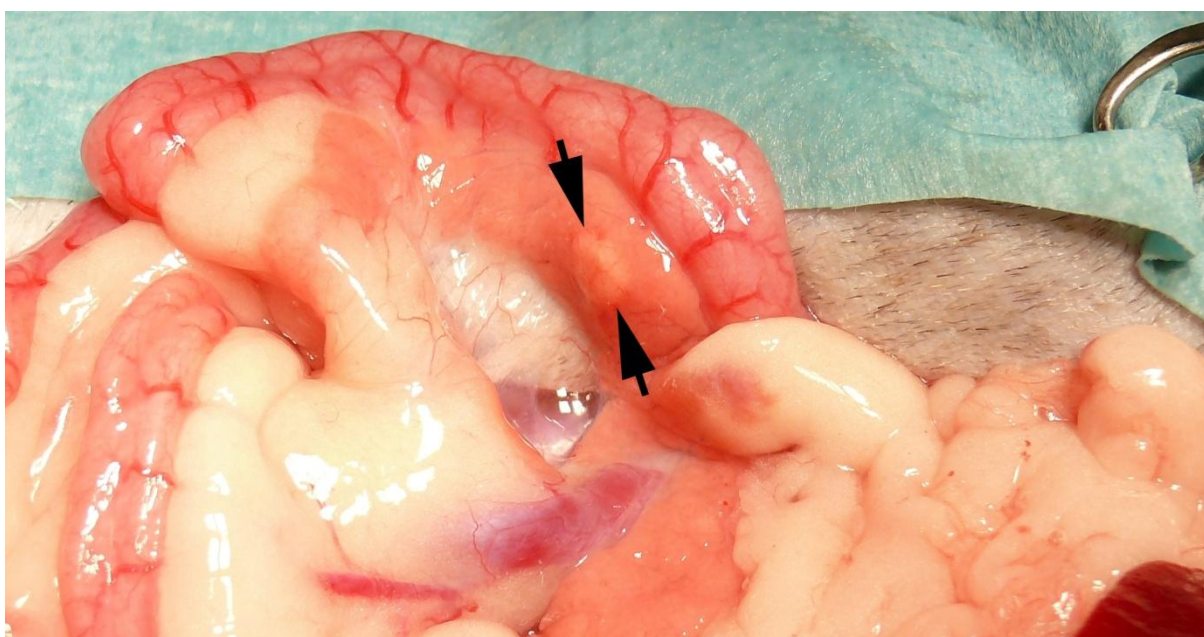
Obrázek 25: Hyperplazie pravého ramene na pankreatu (viz. obrázek 23) při preparaci.



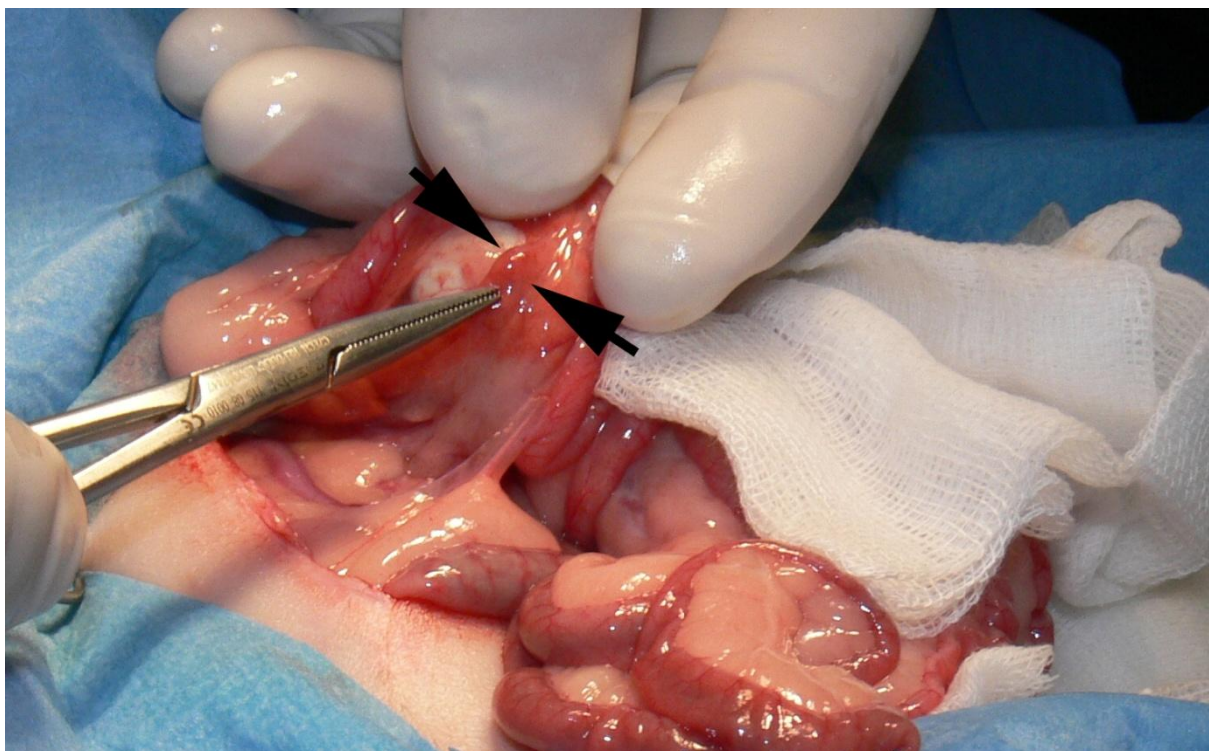
Obrázek 26: Hyperplazie pravého ramene pankreatu - místa hyperplazií jsou značena šipkami.



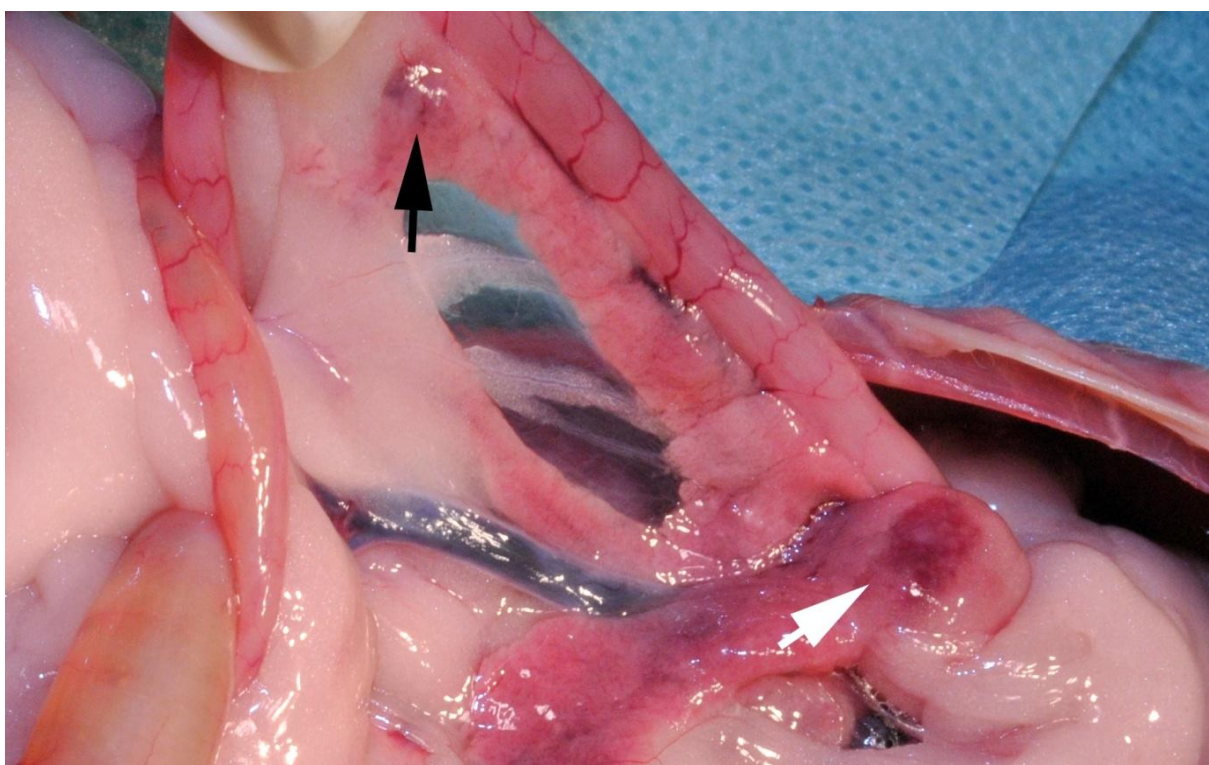
Obrázek 27: Hyperplazie pravého ramene pankreatu (označeno černou šipkou).



Obrázek 28: Hyperplazie pravého ramene pankreatu. Místo hyperplazie je označeno šipkou.



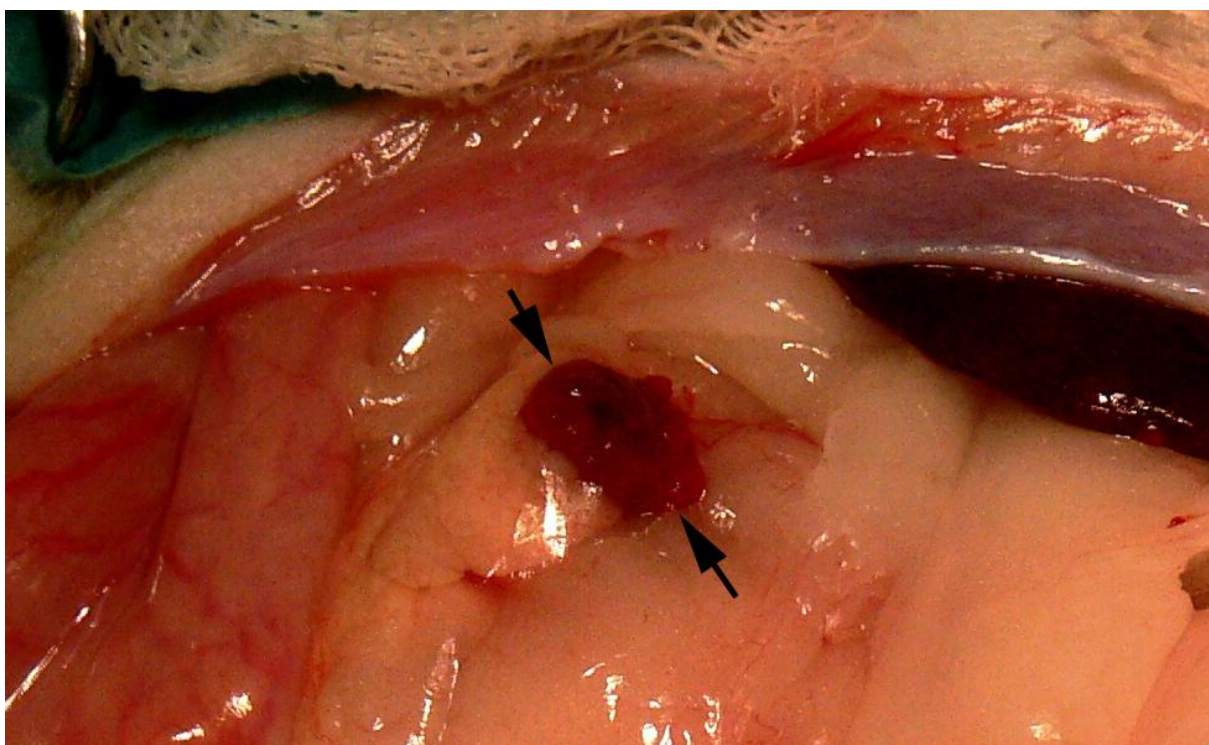
Obrázek 29: Inzulinom (vymezen šipkami) u fretky na pravém rameni pankreatu.



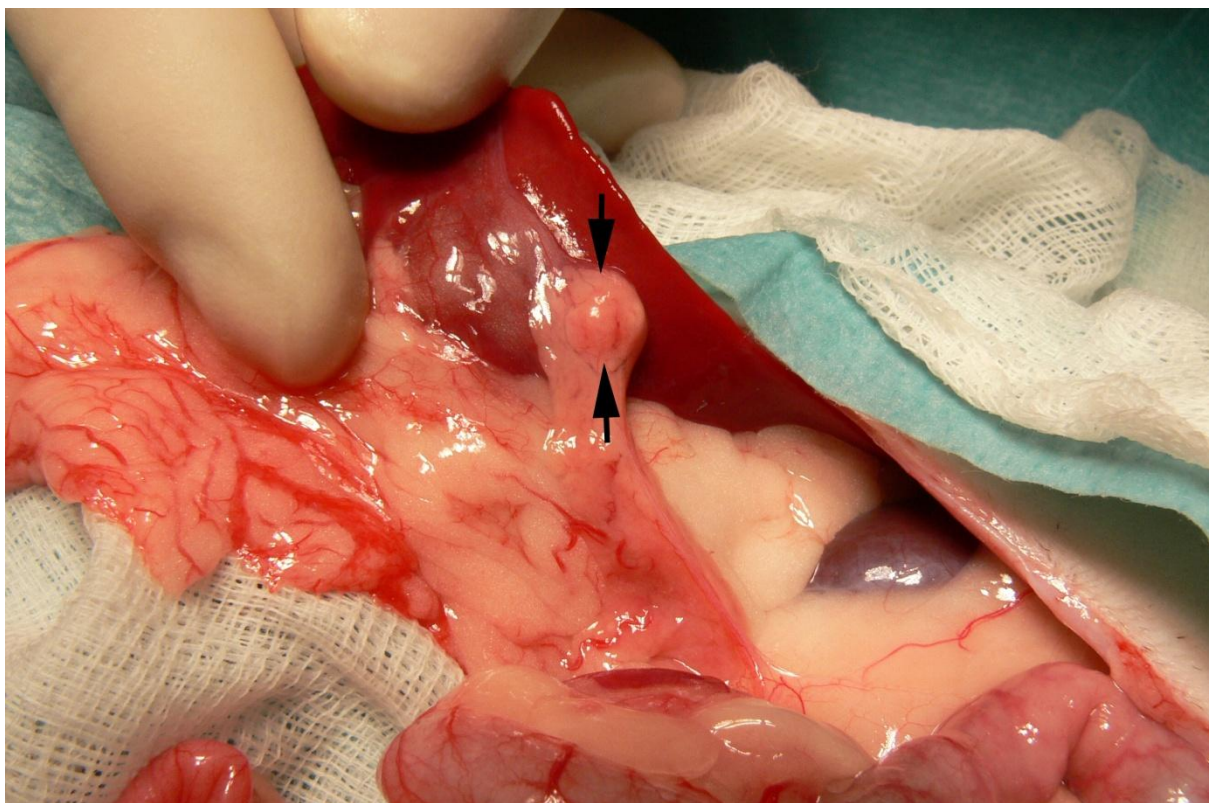
Obrázek 30: Inzulinom v apikální části pravého ramene pankreatu (přesné místo ukazuje černá šipka). Duodenální (peripancreatická) mízní uzlina je výrazně zvětšená (bílá šipka).



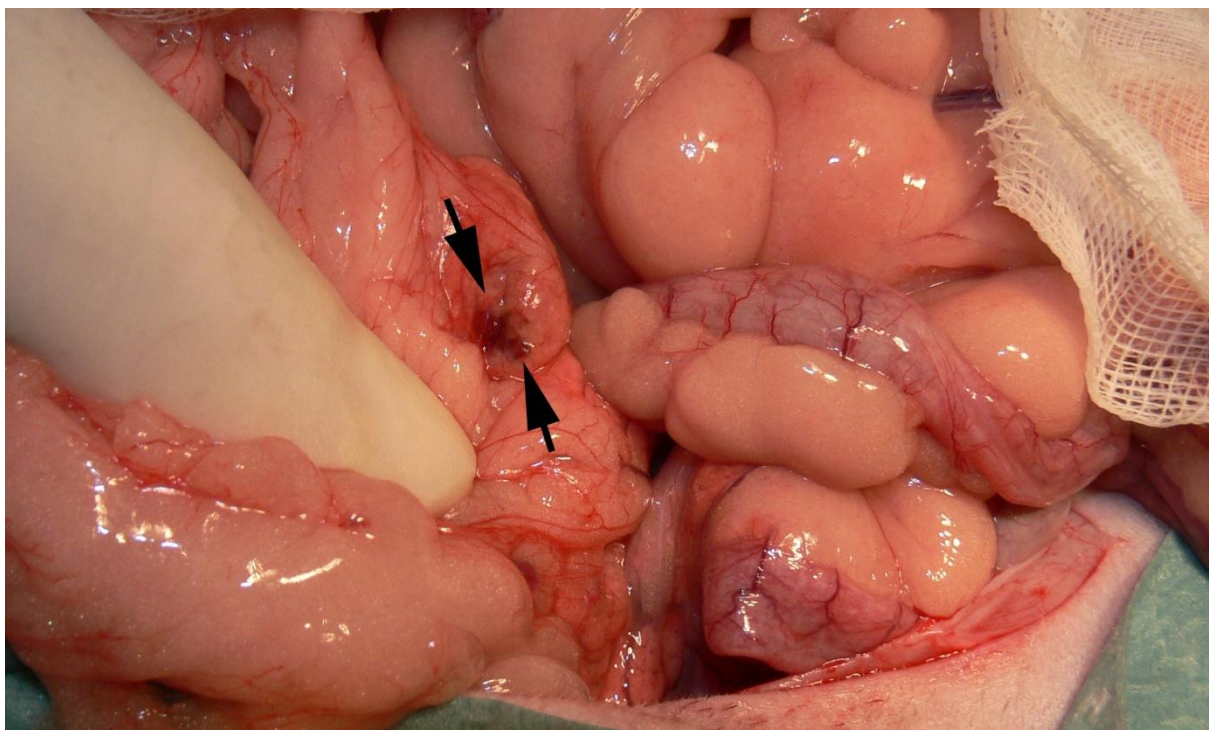
Obrázek 31: Inzulinom (vymezen šipkami) u stejné fretky (viz. obrázek 30) v apikální části levého ramene pankreatu.



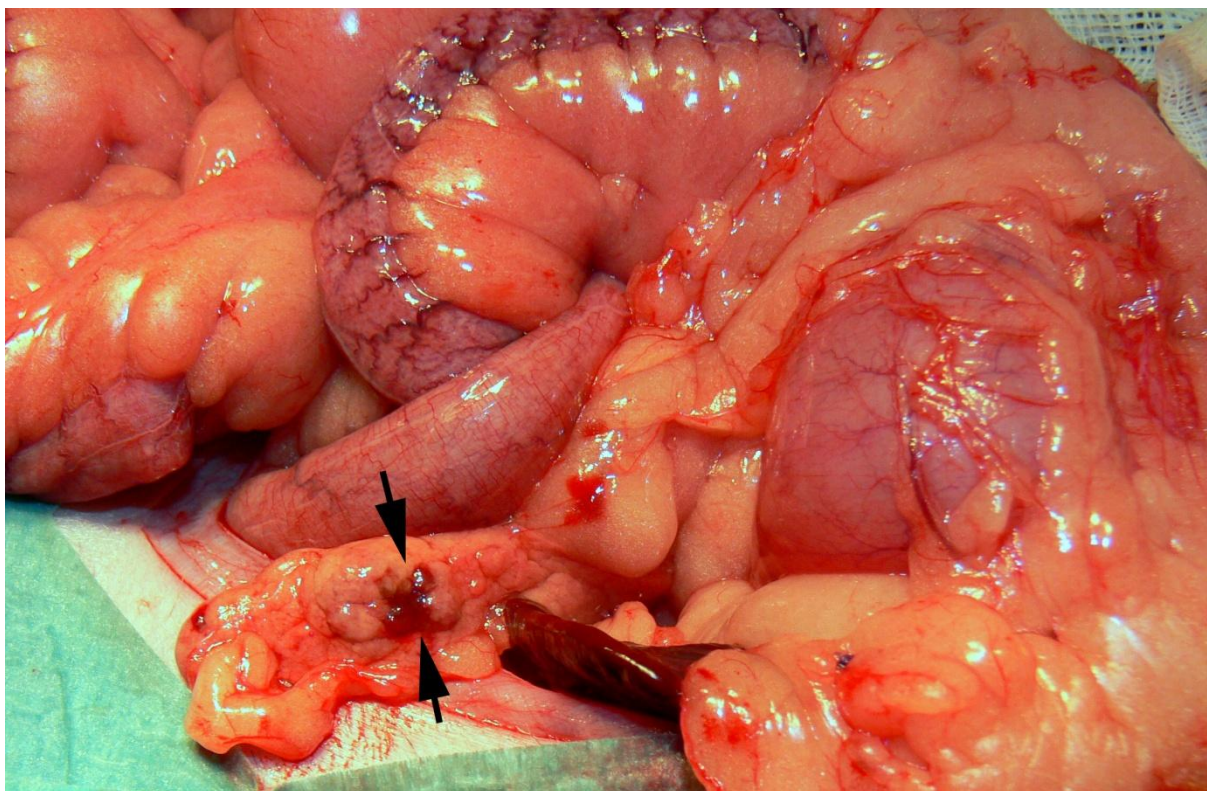
Obrázek 32: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.



Obrázek 33: Inzulinom (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.



Obrázek 34: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.



Obrázek 35: Inzulinom červené barvy (vymezen šipkami) na levém rameni pankreatu.

Počet nodulů na pankreatu	
Celkový počet nodulů	157
Soliterní nodule	53 (54 %)
Multipní	41 (42 %)
2 noduly	23 (24 %)
3 noduly	15 (15 %)
4 noduly	2 (2 %)
5 nodulů	1 (1 %)

Tabulka 14: Počet nodulů na pankreatu u operovaných frettek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Distribuce nodulů na pankreatu	
Pravé rameno (1-3 noduly)	52 (33 %)
Tělo pankreatu (1-2 noduly)	7 (5 %)
Levé rameno (1-3 noduly)	93 (59 %)

Tabulka 15: Distribuce nodulů na pankreatu u operovaných frettek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Tabulka 16 popisuje přesnější distribuci nodulů na pankreatu a je zaměřena především na postižení více částí pankreatu. Je zde popsáno, že 13 (13,1 %) frettek mělo 21 nodulů pouze na pravém rameni pankreatu (1 nodule u 7 frettek, 2 noduly u 4 frettek, 3 noduly u 2 frettek),

52 (52,5 %) fretek mělo 64 nodulů pouze na levém rameni (1 nodul u 42 fretek, 2 noduly u 8 fretek, 3 noduly u 2 fretek), 2 (2,0 %) fretky 3 noduly pouze na těle (1 nodul, 2 noduly). Současně se 53 nodulů vyskytovalo u 22 (22,2 %) fretek na pravém a levém rameni (1 a 1 nodul u 9 fretek, 1 nodul a hyperplazie u 3 fretek, 1 a 2 noduly u 3 fretek, 1 a 3 noduly u 1 fretky, 2 a 1 nodul u 5 fretek, 3 a 1 nodul u 1 fretky), 5 nodulů na těle a levém rameni u 2 (2,0%) fretek (1 a 1 nodul u 1 fretky, 1 a 2 noduly u 1 fretky), na pravém rameni, levém rameni a těle pankreatu se 6 nodulů vyskytovalo současně u 2 (2,0 %) fretek (vždy po 1 nodulu). U žádné fretky se noduly nevyskytovaly na pravém rameni a těle současně. Lokalizace 5 nodulů u 1 (1 %) fretky nebyla blíže specifikována.

Postižená část pankreatu u fretek	
Pouze levá	52 (53 %)
Pouze pravá	13 (13 %)
Pouze tělo pankreatu	2 (2 %)
Multipní	26 %
<i>Pravé a levé rameno pankreatu</i>	22 (22 %)
<i>Levé rameno a tělo pankreatu</i>	2 (2 %)
<i>Pravé, levé rameno a tělo pankreatu</i>	2 (2 %)
<i>Pravé rameno a tělo pankreatu</i>	0 (0 %)
Blíže nespecifikováno	1 (1 %)

Tabulka 16: Distribuce nodulů na pankreatu se zaměřením na postižení více částí pankreatu u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Všechny noduly a hyperplastický (či jinak změněný) pankreas byly odstraněny u 47 (47,5 %) fretek pomocí nodulektomie, 31 (31,3 %) fretek pomocí parciální pankreatektomie a u 21 (21,2 %) fretek pomocí parciální pankreatektomie v kombinaci s nodulektomií.

K relapsu klinických příznaků došlo celkem u 41 (41 %) fretek, z toho bylo 20 (20 %) fretek po nodulektomii, 9 (9 %) po parciální pankreatektomii, 12 (12 %) po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií. Z důvodu relapsu klinických příznaků, bylo 35 (23 %) fretek léčeno medikamentózně (15 fretek po nodulektomii, 8 po parciální pankreatektomii a 12 po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií) a 9 (6 %) fretek podstoupilo druhý chirurgický zákrok. Tři fretky byly léčeny medikamentózně před chirurgickým zákrokem. Zvolenou terapii u zvířat po relapsu klinických příznaků shrnuje tabulka 17.

Chirurgický zákrok	9* (6 %)
Medikamentózní terapie	35 (23 %)

*2 fretky (22 %) s medikací před chirurgickým zákrokem prednizonem, ostatní častější krmení

Tabulka 17: Léčba již jednou operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Celkem 157 odebraných lézí pankreatu bylo odesláno k histopatologickému vyšetření na oddělení Patologické morfologie, VFU Brno k určení definitivní diagnózy. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 18. Bylo zjištěno 12 (7,6 %) hyperplazií tkáně pankreatu, 7 (4,5 %) benigních inzulinomů, 74 (47,1 %) maligních inzulinomů (z toho v 1 případě byly nalezeny metastáze inzulinomu v mízních uzlinách), 2 (1,3 %) chronické pankreatitidy, 4 (2,5 %) fyziologické tkáně pankreatu, 3 (1,9 %) inzulinomy, 1 (0,6 %) enkapsulovaný inzulinom, 1 (0,6 %) inzulinom nejistých biologických vlastností s eozinofilními depozity amyloidu, 3 (1,9 %) hemoragie v interstitiu pankreatu (z toho v jednom případě došlo i ke zvětšení mízních uzlin), 1 (0,6 %) subakutní až chronická pankreatitida, 1 (0,6 %) pankreatitida a 1 (0,6 %) útvar vycházející ze serózy (neobvyklá pseudotumorózní léze). Ke 46 (29,3 %) zbývajícím útvarům chyběla přiřazená histologická zpráva.

Histologická diagnóza	
Celkový počet lézí	157
Hyperplazie	12 (8 %)
Adenom	7 (5 %)
Karcinom	74 (47 %)
Metastáze	1 (0,6 %)*
Enkapsulovaný inzulinom	1 (0,6 %)
Inzulinom nejasných biologických vlastností	1 (0,6 %)
Inzulinom	3 (2 %)
Subakutní až chronická pankreatitida	1 (0,6 %)
Chronická pankreatitida	2 (1 %)
Pankreatitida	1 (0,6 %)
Hemoragie v interstitiu pankreatu	3 (2 %)
Útvar vycházející ze serózy	1 (0,6 %)
Fyziologický pankreas	4 (3 %)
Bez histologické zprávy	46 (29 %)

*sledovány metastáze do jiných orgánů

Tabulka 18: Histologická diagnóza u operovaných fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Z tohoto výčtu jsou vyčleněny a zvláště popsány nálezy u asymptomatických fretek a výsledky jsou zaznamenány v tabulce 19. Histologické vyšetření bylo provedeno u všech asymptomatických fretek, avšak histologická zpráva byla nalezena jenom u 18 pacientů (u všech 11 euglykemických). Zjištěny byly 3 (17 %) hyperplazie, 2 (11 %) adenomy, 9 (50 %) karcinomů, 2 hyperplazie pankreatu s jedním maligním inzulinomem (11 %), 1 inzulinom nejasných biologických vlastností (6 %), 1 fyziologická tkáň pankreatu (6 %).

Histologická diagnóza	18 (60 %)
<i>Euglykemické</i>	11 (61 %)
<i>Hypoglykemické</i>	7 (39 %)
Hyperplazie	3 (17 %)
Adenom	2 (11 %)
Karcinom	9 (50 %)
Hyperplazie a maligní inzulinom	2 (11 %)
Inzulinom nejasných biologických vlastností	1 (6 %)
Fyziologická tkáň pankreatu	1 (6 %)

Tabulka 19: Histologická diagnóza u asymptomatických fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015

Tabulka 20 sleduje hladinu glukózy 24 hodin po operaci po jednotlivých typech operací. Na základě hladiny glukózy byly fretky rozděleny do následujících skupin – hypoglykemické, euglykemické a hyperglykemické. Dále se u nich sledovala doba ke znovuobjevení klinických příznaků a survival time. Hladina glukózy po operaci byla v záznamech uvedena u 35 (85 %) fretek z 41 po nodulektomii, 22 (71 %) z 31 po parciální pankreatektomii a 17 (81 %) z 21 po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií.

	24h	3 dny	<90 dnů	91-180 dnů	Survival-time (medián, dny)
Nodulektomie (n=35)					
<i>Hypoglykemické</i>	5 (14 %)	5 (100 %)			118
<i>Euglykemické</i>	20 (57 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	2 (10 %)	260
<i>Hyperglykemické</i>	10 (29 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	3 (30 %)	560
Parciální pankreatektomie (n=22)					
<i>Hypoglykemické</i>	1 (4 %)	1 (100 %)			1457
<i>Euglykemické</i>	13 (59 %)	1 (100 %)	2 (15 %)	1 (8 %)	243
<i>Hyperglykemické</i>	8 (36 %)			1 (13 %)	356
Parciální pankreatektomie s nodulektomií (n=17)					
<i>Hypoglykemické</i>	1 (6 %)	1 (100 %)			
<i>Euglykemické</i>	13 (76 %)		4 (31 %)	2 (15 %)	474
<i>Hyperglykemické</i>	3 (18 %)		2 (67 %)	1 (8 %)	344

Tabulka 20: Srovnání výskytu hypoglykemických, euglykemických, hyperglykemických fretek 24 hodin po nodulektomii, parciální pankreatektomii a parciální pankreatektomii s nodulektomií a sledování relapsu klinických příznaků v těchto skupinách v postoperační době (24 hodin po operaci, 3 dny po operaci, do 90 dnů po operaci, 91-180 dnů po operaci). Pro každou ze skupin fretek je také vyjádřen medián survival-time (v dnech) na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Ve skupině fretek po nodulektomii (n=35) zůstalo 24 hodin po operaci 5 (14 %) fretek hypoglykemických, 20 (57 %) euglykemických a 10 (29 %) hyperglykemických. Ke znovuobjevení klinických příznaků došlo do tří dnů po operaci u 5 (100 %) hypoglykemických fretek, 1 (5 %) euglykemické fretky, 1 (10 %) hyperglykemické fretky.

Do 90 dnů po operaci došlo k relapsu klinických příznaků u 1 (5 %) fretky euglykemické a 1 (10 %) hyperglykemické. V rozmezí 91-180 dnů po operaci došlo k relapsu klinických příznaků u 2 (10 %) euglykemických a 3 (30 %) hyperglykemických. Medián survival-time pro tyto skupiny (hypoglykemické, euglykemické, hyperglykemické) byl 118, 260 a 560 dní.

Ve skupině fretek po parciální pankreatektomii (n=22) byla 24 hodin po operaci 1 (4 %) fretka hypoglykemická, 13 (59 %) euglykemických a 8 (36 %) hyperglykemických. K relapsu klinických příznaků do 3 dnů po operaci došlo pouze u 1 (100 %) hypoglykemické fretky. Do 90 dnů po operaci pouze u dvou (15 %) euglykemických fretek. V rozmezí 91-180 dnů po operaci u 1 (8 %) fretky euglykemické a 1 (13 %) hyperglykemické. Medián survival-time ve skupinách fretek hypoglykemických, euglykemických a hyperglykemických byl 1457, 243 a 356 dní.

Ve skupině fretek po parciální pankreatektomii (n=17), byla 24 hodin po operaci 1 (6 %) fretka hypoglykemická, 13 (76 %) euglykemických a 3 (18 %) hyperglykemické. K relapsu klinických příznaků do 3 dnů po operaci došlo pouze u 1 (100 %) hypoglykemické fretky. Do 90 dnů došlo k relapsu klinických příznaků u 4 (31 %) euglykemických fretek a 2 (67%) hyperglykemických. V rozmezí 91-180 dnů došlo k relapsu klinických příznaků u 2 (15 %) fretek euglykemických a 1 (8 %) fretky hyperglykemické. Medián survival-time ve skupině euglykemických a hyperglykemických fretek byl 474 a 344 dní. Survival-time pro hypoglykemickou fretku je neznámý.

Tabulka 21 srovnává disease-free interval a survival-time u jednotlivých typů léčby fretek s inzulinomem na KCHPPDS (2005-20015).

Typ léčby	počet (n)	Disease-free interval (dny)		Survival-time (dny)	
		medián	rozmezí	medián	rozmezí
Medikamentózní léčba	30	201	12-427	130	3-586
Chirurgická léčba	93	93	0,5-909	260	1-909
<i>Nodulektomie</i>	45	114	1-909	284	1-909
<i>Parciální pankreatektomie</i>	30	29	0,5-491	266	10-1457
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>	18	41	6-555	415	104-559

Tabulka 21: Srovnání disease-free intervalu a survival-time u jednotlivých typů léčby fretek s inzulinomem na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Průměr disease-free intervalu pro fretky po nodulektomii byl $214 \pm 230,87$ dní (114; 1-909), parciální pankreatektomii $117 \pm 160,44$ dní (29; 0,5-491), parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomí $123 \pm 167,47$ dní (41; 6-555).

Průměr survival-time pro fretky po nodulektomii byla $370 \pm 255,69$ dnů (284; 1-909), parciální pankreatektomii $422 \pm 402,96$ dnů (266; 10-1457), parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií $332 \pm 161,59$ dní (415; 104-559).

4.3 Charakteristika laboratorních ukazatelů – glukóza, amyláza, lipáza

V této části práce se porovnávaly vybrané parametry (glukóza, amyláza, lipáza) od fretek s klinickými příznaky inzulinomu před zahájením terapie a po chirurgickém zákroku.

Fretky byly rozděleny do dvou podskupin, a to s předchozí medikací prednizonem 0,5 mg/kg, p.o., q12h a bez medikace prednizonem. Glykémie byla porovnáвана zvlášť pro hodnotu zjištěnou na glukometru a hodnoty zjištěné laboratoří.

Tabulka 22 srovnává krevní a plazmatické hladiny krevní glukózy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem v předoperačním a postoperačním období. Ve skupině fretek bez medikace (n=32) byl průměr hladiny krevní glukózy v době příchodu na KCHPPDS (předoperační období) $1,7 \pm 0,71$ (1,7; 0,9-4,6), v postoperačním období $7,1 \pm 6,82$ (4,4; 1,4-25,6). Průměr hladiny plazmatické glukózy byl ve stejné skupině před operací $4,2 \pm 1,37$ (3,8; 2,6-7,4), v postoperačním období $9,6 \pm 7,05$ (7,0; 0,3-26,3). Ve skupině medikovaných fretek (n=37) byl průměr hladiny krevní glukózy v době příchodu na KCHPPDS $2,4 \pm 1,47$ mmol/l (1,8; 1,1-6,8), v postoperačním období $9,0 \pm 6,88$ (5,7; 1,8-23,7). Průměr hladiny plazmatické glukózy byl před operací $3,5 \pm 0,92$ mmol/l (3,3; 2,0-5,3), v postoperačním období $11,0 \pm 8,85$ mmol/l (7,2; 2,9-35,9).

	Glukometr – plná krev (mmol/l)				Laboratoř – plazma (mmol/l)			
	Před operací		Postoperačně		Před operací		Postoperačně	
	Medián	Rozmezí	Medián	Rozmezí	Medián	Rozmezí	Medián	Rozmezí
Bez medikace (n=32)	1,7	0,9-4,6	4,4	1,4-25,6	3,8	2,6-7,4	7,0	0,3-26,3
S medikací (n=37)	1,8	1,1-6,8	5,7	1,8-23,7	3,3	2,0-5,3	7,2	2,9-35,9

Tabulka 22: Medián hodnot plazmatické a krevní hladiny glukózy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem v předoperačním a postoperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Tabulka 23 sleduje hladinu významnosti změn krevní a plazmatické glukózy po operaci u fretek bez medikace prednizonem a fretek medikovaných prednizonem. Výsledky glykémie ve skupině zvířat bez předchozí medikace prednizonem (n=32) byly pro glukometr s hodnotou významnosti $p < 0,001$ a pro laboratoř $p < 0,01$. Výsledky glykémie ve skupině

fretok medikovaných (n=37) před chirurgickým zákrokem prednizonem vyšly pro glukometr i laboratoř jako statisticky významné s hladinou významnosti $p < 0,001$.

	Glukometr – plná krev	Laboratoř - plazma
Bez medikace (n=32)	<0,001	<0,01
S medikací (n=37)	<0,001	<0,001

Tabulka 23: Hladiny významnosti změn hladiny glukózy ve skupině fretok bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem po operačním zákroku na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Tabulka 24 srovnává medián hodnot plazmatické amylázy ve skupině fretok s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a postoperačním období.

	Amyláza ($\mu\text{kat/l}$)			
	Před operací		Postoperačně	
	Medián	Rozmezí	Medián	Rozmezí
Bez medikace (n=17)	0,57	0,28-1,04	0,53	0,55-0,82
S medikací (n=23)	0,46	0,33-0,67	0,63	0,19-12,57

Tabulka 24: Medián hodnot plazmatické amylázy a ve skupině fretok s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a postoperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.

Ve skupině fretok bez medikace (n=17) byl průměr hladiny plazmatické amylázy v době příchodu na KCHPPDS (předoperační období) $0,57 \pm 0,175 \mu\text{kat/l}$ (0,57; 0,28-1,04), v postoperačním období $0,77 \pm 0,615 \mu\text{kat/l}$ (0,53; 0,55-0,82). Ve skupině medikovaných fretok (n=23) byl průměr hladiny plazmatické amylázy v době příchodu na KCHPPDS $0,47 \pm 0,092 \mu\text{kat/l}$ (0,46; 0,33-0,67), v postoperačním období $1,15 \pm 2,63 \mu\text{kat/l}$ (0,63; 0,19-12,57). Hodnoty změn hladin plazmatické amylázy po operaci u skupiny pacientů bez předchozí medikace prednizonem (n=17) byly na statistické hladině $p > 0,05$. U skupiny pacientů s předchozí medikací prednizonem (n=23) byly taktéž na hladině významnosti $p > 0,05$ a jsou uvedeny v tabulce 26.

Tabulka 25 srovnává medián hodnot plazmatické lipázy ve skupině fretok s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a postoperačním období. Ve skupině fretok bez medikace (n=17) byl průměr hladiny plazmatické lipázy v době příchodu na KCHPPDS (předoperační období) $5,97 \pm 5,267$ (5,39; 0,46-23,17), v postoperačním období $6,60 \pm 5,357$ (5,75; 0,50-23,65). Ve skupině

medikovaných fretek byl průměr hladiny plazmatické lipázy v době příchodu na KCHPPDS $5,37 \pm 4,348$ mmol/l (5,04; 0,25-14,81), v pooperačním období $7,05 \pm 7,378$ (6,45; 1,09-39,63). Hladiny významnosti změn hladin plazmatické lipázy jsou uvedeny v tabulce 26. Hodnoty změn plazmatické lipázy po operaci byly nesignifikační pro obě skupiny fretek. U fretek s medikací byly na hladině významnosti $p > 0,58$, u fretek bez medikace $p > 0,61$.

	Lipáza ($\mu\text{kat/l}$)			
	Před operací		Pooperačně	
	Medián	Rozmezí	Medián	Rozmezí
Bez medikace (n=17)	5,39	0,46-23,17	5,25	0,50-23,65
S medikací (n=23)	5,04	0,25-14,81	6,45	1,09-39-63

Tabulka 25: Medián hodnot plazmatické amylázy a plazmatické lipázy ve skupině fretek s předchozí medikací prednizonem a bez předchozí medikace prednizonem v předoperačním a pooperačním období na KCHPPDS v letech 2005-2015.

	Amyláza	Lipáza
Bez medikace (n=32)	$>0,05$	$>0,61$
S medikací (n=37)	$>0,05$	$>0,58$

Tabulka 26: Hladiny významnosti změn hladiny plazmatické amylázy a lipázy ve skupině fretek bez předchozí medikace prednizonem a s medikací prednizonem po operačním zákroku na KCHPPDS v letech 2005-2015.

5 DISKUZE

5.1 Charakteristika fretek s inzulinomem

Inzulinomem na základě klinických příznaků a hypoglykémie trpělo 14,7 % fretek, tedy méně než v americké studii (21,7 %), v níž byl inzulinom nejčastěji histologicky potvrzeným tumorem (Li a kol., 1998). Samci byli mírně nadprezentováni (1,4 : 1), což bylo vysledováno i v dřívějších studiích (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998). Vyšší zastoupení samců oproti samicím může být ovlivněno jejich vyšší oblíbeností chovu či častější prezentací na KCHPPDS, než aby byla vyjádřena skutečná pohlavní predispozice. Inzulinom je vzácné onemocnění psů a raritní onemocnění koček a vyskytuje se u nich také bez pohlavní predispozice (Elie a Zerbe, 1995).

Medián věku zvířat s diagnostikovaným inzulinomem v době příchodu na KCHPPDS byl 72 měsíců, tedy stejný jako ve studii Marini a kol. (1993) u 6 fretek. Je ale vyšší než v dřívěji provedených rozsáhlejších studiích, kde byl uveden medián věku 60 měsíců (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996). V těchto studiích byl medián věku sledován u nižšího počtu zvířat ($n=57$, $n=20$) než v naší studii ($n=138$). Nejmladší fretce v naší studii bylo 12 měsíců, tedy méně než v ostatních studiích (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998), kde byl uveden věk nejmladšího zvířete 48 měsíců. Inzulinom byl v literatuře popsán i u 2týdenního fretěte (Li a kol., 1998).

Střední hodnota hmotnosti intaktních samic byla 760 g, intaktních samců 1150 g, kastrováných samic 745 g, kastrováných samců 1180 g. Hmotnost byla snížena u nemocných kastrováných samic, u ostatních kategorií se pohybovala na spodní hranici referenčního rozmezí. Ztráta hmotnosti patří mezi jeden z mnoha nespecifických příznaků inzulinomu u zvířat (Nelson a Couto, 2014) a byla zaznamenána i u koček trpících inzulinomem (Hawks a kol., 1992). Naopak u psů je častější přírůstek hmotnosti (Nelson a Couto, 2014).

V době příchodu na kliniku bylo 22,4 % fretek asymptomatických. Tyto fretky byly prezentovány na klinice z důvodu jiného onemocnění než inzulinomu a hypoglykémie u nich byla odhalena při rutinním vyšetření krve glukometrem nebo byl u nich inzulinom náhodně nalezen při chirurgickém zákroku z důvodu jiného onemocnění při kontrolní perioperační adspekci orgánů dutiny břišní. To poukazuje na důležitost stanovení hladiny glukózy u fretek, ať už přijdou na kliniku s jakýmkoliv problémem, protože inzulinom může být zatím asymptomatický a fretka může být hypoglykemická bez příznaků inzulinomu. Také je velmi důležité při všech chirurgických zákrocích u fretek mimo jiné adspekčně a palpačně

vyšetřovat tkáň pankreatu, protože inzulinom byl nalezen nejenom u hypoglykemických fretek, ale i u euglykemických fretek bez jakýkoliv klinických příznaků.

77,6 % klinicky prezentovalo inzulinom. Prevalence asymptomatických fretek a fretek projevujících klinické příznaky inzulinomu nebyla dosud v žádné studii uvedena. Jedná se tedy o první popis této prevalence. V literatuře bylo popsáno, že při postupném poklesu hladiny glukózy v krvi, zvířata po dlouhou dobu nemusí vykazovat žádné klinické příznaky a symptomatickými se stávají až po tělesné zátěži či hladovění, to je možným vysvětlením nálezů inzulinomu u asymptomatických hypoglykemických fretek (Quesenberry a Carpenter, 2012). Pacienti, kteří byly euglykemičtí a byl u nich nalezen inzulinom náhodně během operace, která se konala z jiného důvodu, než operace inzulinomu, trpěli nejspíš inzulinom bez produkce inzulinu (nefunkčním inzulinomem). Možnou přítomnost nefunkčních tumorů u fretek popsal Li a kol. (1998). Tyto tumory se v jejich studii vyskytovaly u 8 fretek ze 139, tedy u podobného procenta zvířat jako v naší studii.

Klinické příznaky u fretek s inzulinomem jsou zprostředkovány především hypoglykemií. Ta může způsobovat jednak neuroglykopenické příznaky (jako je apatie, ataxie, slabost, zírání do prostoru, dezorientace, slabost pánevních končetin, celkové záchvaty či kóma), tak adrenergní příznaky (jako je tremor, nervozita, neklid, tachykardie, mydriáza, vokalizace), které jsou zprostředkované uvolněním katecholaminů do krevního oběhu (Quesenberry a Carpenter, 2012).

Medián délky trvání klinických příznaků před příchodem majitele na kliniku byl 24,5 dne. Bylo to až o jednu třetinu méně než jak uvádí literatura. V literatuře je uveden medián trvání klinických příznaků před příchodem 90,5 dne (Ehrhart a kol., 1996). V jeho studii bylo potvrzeno, že délka trvání klinických příznaků u fretek narozdíl od psů, má významný vliv na délku disease-free intervalu a survival-time (Ehrhart a kol., 1996).

Příznaky byly popisovány jako rekurentní a neléčení vedlo k prohlubování jejich závažnosti a častějším epizodám. Tento poznatek se shoduje s literaturou (Weiss a kol., 1998).

Ve starších pracích (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998) bylo popsáno méně klinických příznaků (ztráta hmotnosti, apatie, ataxie, celková slabost, slabost pánevních končetin, celotělový třes, záchvaty, ptyalizmus, šahání si tlapkou do dutiny ústní, zvracení, alopecie, splenomegalie, kóma) a u menší skupiny fretek než v naší retrospektivní studii. Naše studie přinesla náhled také do procentuálního rozložení již v minulosti popsaných klinických příznaků, které byly popsány většinou pouze v samostatných článcích u jedné až dvou fretek.

Příloha I srovnává pozorované klinické příznaky inzulinomu u fretek na KCHPPDS v letech 2005-2015 s literaturou.

Mezi nejčastěji pozorované klinické příznaky při příchodu fretky na KCHPPDS patřila ztráta hmotnosti (66 %), epizody apatie (50 %), slabost pánevních končetin (34 %), dehydratace (33 %), celotělový třes (31 %), ptyalizmus (28 %) a záchvaty (24 %). Méně často se vyskytovala splenomegalie (18 %), ataxie (14 %), celková slabost (11 %), upadávání (10 %), zvracení (9 %), zvýšená unavitelnost (9 %), stav strnulosti (8 %), laterální poloha (7 %), šahání si tlapkou do dutiny ústní (7 %), anémie (5 %), snížený příjem vody (5 %), alopecie (5 %), vokalizace (4 %), záchvaty 1krát za den (4 %), spavost (4 %), regurgitace (4 %), snížená kvalita srsti (4 %). Vzácně byla sledována polyypnoe (3 %), tachykardie (3 %), průjem (3 %), hypotrichóza (3 %), dezorientace (2 %), výraznější nahrbenost (2 %), plegie (2 %), atrofie svalů (2 %), třes hlavou (2 %), trhavé pohyby (2 %), záchvaty 2krát za den (2 %), záchvaty jednou za týden (2 %), urinace při záchvatu (2 %), defekace při záchvatu (2 %), dávení (2 %), polyurie (2 %), abdomenalgie (2 %), výtok z nozder (2 %), systolický dmýchavý šelest (1 %), výtok z očí (1 %), kóma (1 %), agrese (1 %), podélné točení (1 %), náklon hlavy (1 %), kývání hlavou (1 %), kontinuální záchvat (1 %), záchvat 3krát za den (1 %), záchvat 5krát za den, polydipsie (1 %), prskání (1 %), pšíkání (1 %), pruritus (1 %), abdomenmegalie (1 %).

Nejčastějším klinickým příznakem byla **ztráta hmotnosti** (u 66 % fretek) a je tedy typickým klinickým příznakem inzulinomu u fretek. Pilny a Chen (2004) popisují ztrátu hmotnosti jako jeden z typických příznaků inzulinomu u fretek. Ztrátou hmotnosti trpěly fretky i v ostatních rozsáhlejších studiích, avšak ne tak často. Ve studii Caplan a kol. (1996) to bylo 44 %, Ehrharta a kol. (1996) 10 %, Weisse a kol. (1998) 47 %.

Druhým nejčastějším klinickým příznakem byla **apatie** (u 50 % fretek). Apatie jako neuroglykopenický příznak byla popsána také v dřívějších studiích u 45 % (Ehrhart a kol., 1996), 91 % (Caplan a kol., 1996), 95 % fretek (Weiss a kol., 1998). Apatii můžeme považovat za častý příznak inzulinomu u fretek. Apatie byla popsána také u koček jako jeden z příznaků inzulinomu (Kraje, 2003).

Slabost pánevních končetin byla třetím nejčastějším klinickým příznakem. Představuje u fretek příznak generalizované slabosti a vyskytuje se nejenom u inzulinomu, ale také u fretek trpících kardiomyopatií, lymfomem a obstrukcí trávicího traktu (Quesenberry a Carpenter, 2012). U části fretek ve studii mohla být slabost pánevních končetin zprostředkována konkurenční kardiomyopatií (9 %) a tupým srdečním úderem – ten je často zjišťován u fretek s HCM (4 %). Žádná fretka ve studii netrpěla konkurenčním lymfomem.

Ostatní fretky prezentovaly slabost pánevních končetin z důvodu inzulinomu. Slabost pánevních končetin je často popisovaným klinickým příznakem inzulinomu u fretek (Lumeij a kol., 1987; Jergens a Shaw, 1989; Fix a Harms, 1990; Buchanan a Belote, 2003; Lloyd a Lewis, 2004; Pilny a Chen, 2004). Psi s inzulinomem mohou vykazovat paraparézu či paralýzu, ataxii či slabost (Nelson a Couto, 2014). U morčat byly popsány příznaky jako je hemiparéza, ataxie a neschopnost se postavit (Vannevel a Wilcock, 2005; Hess a kol., 2013). Kočky s inzulinomem mohou vrávorat či přepadávat (Schaub a Wigger, 2013).

Dehydratace byla popsána v naší studii u 33 % zvířat. Dehydratace je projevem ztrát extracelulárních tekutin. Mezi její projevy patří snížení elasticity kožní řasy, suché sliznice a prodloužené CRT. Příčinou dehydratace zvířat ve studii můžou být také nenahrazené ztráty tekutin např. trávicím traktem při průjmu (ve studii u 3 % fretek), při zvracení (ve studii u 9 % zvířat), dále z důvodu polyurie (u 2 %). Pět procent majitelů si stěžovalo, že fretka má snížený příjem vody, to mohlo vést k dehydrataci u další části fretek. Další zvířata mohla projevit příznaky dehydratace z důvodu dlouhodobých příznaků inzulinomu (dlouhodobých křečí a záchvatů) jednak ze zvýšených ztrát tekutin při tělesné aktivitě a také z neschopnosti doplnit ztracené tekutiny. Navíc uvolnění katecholaminů do krevního oběhu z důvodu hypoglykémie vede k periferní vazokonstrikci, která se mohla také projevit prodlouženým CRT. Další příčinou prodlouženého CRT však může být i šok či snížený srdeční výdej. Dehydratace nepatří mezi časté klinické příznaky inzulinomu psů, koček a morčat. Dehydratace byla dříve popsána u fretek v několika článcích (Kaufman a kol., 1984; Luttgen a kol., 1986; Lloyd a Lewis, 2008). Následkem dehydratace může u fretek dojít k elektrolytovým dysbalancím a projevení třesu, křečí až záchvatů. Dalším následkem dehydratace může být dezorientace zvířat či stav strnulosti. Tyto stavy tak mohou být zprostředkovány jak hypoglykemií (neuroglykopenické příznaky), tak dehydratací.

Celotělový třes byl zaznamenán u 31 % zvířat. Třes je jedním z adrenergických příznaků způsobených nedostatkem glukózy v hypotalamu (Quensenberry a Carpenter, 2012). Ve studii Caplana a kol. (1996) se třes vyskytoval pouze u 17 % zvířat. Tento klinický příznak inzulinomu byl popsán i ve článku Jergense a Shaw (1989).

Ptyalizmus je považován za častý příznak inzulinomu u fretek (Marini a kol., 1993), nebyl nikdy popsán u psů a koček (Nelson a Couto, 2014). Ve studii se vyskytoval u 28 % zvířat a byl tak 6. nejčastějším klinickým příznakem. Ptyalizmus stejně jako šahání si tlapkou do dutiny ústní jsou považovány za příznaky nauzey (Weiss a kol., 1989; Eatwell, 2004) a byly pozorovány i u fretek trpící gastroduodenálními vředy a obstrukcí trávicího traktu (Weiss, 1997). Příznaky jako šahání si tlapkou do dutiny ústní byly u fretek popsány i dalšími

autory (Kemmerer, 1988; Quesenberry a Carpenter, 2012) při popisu jednotlivých případů inzulinomu u fretek.

Epizody záchvatů byly popsány ve studii u 24 % fretek a tak se řadí mezi sedmý nejčastější klinický příznak. V provedené studii byly dále rozděleny na záchvaty, které se vyskytovaly pravidelně jednou za týden, 1krát za den, 2krát za den, 3krát za den, 4krát za den, 5krát za den až nepřetržitě (kontinuálně). Také bylo navíc sledováno, kolik fretek v průběhu záchvatu urinovalo a defekovalo. Vyšší incidence záchvatů je pouze ve studii Ehrharta a kol. (1996), kde se vyskytovaly až u 60 % zvířat. Ve studii Caplana a kol. (1996) se vyskytovaly pouze u 11 % zvířat, Weisse a kol. (1998) se vyskytovaly jen u 9 % zvířat. Záchvaty vznikají z důvodu nedostatečného zásobování mozku glukózou a můžou progredovat až do kómatu. Narozdíl od fretek, jsou u psů záchvaty nejčastějším klinickým příznakem inzulinomu (Nelson a Couto, 2014). Může za to nejspíš rozdílná tolerance k hypoglykémii u psů a u fretek a rozdílný způsob krmení. Fretky jsou nejčastěji krmeny ad libitně, avšak psům je krmivo většinou předkládáno jednou až dvakrát denně. Delší interval mezi krmením a vyšší tělesná aktivita představuje pro psy vyšší riziko k rozvinutí klinických příznaků inzulinomu (Ehrhart a kol., 1996). Záchvaty byly u fretek popsány několika autory (Luttgen a kol., 1986; Lumeij a kol., 1987; Fix a Harms, 1990; Quesenberry a Carpenter, 2012).

Splenomegalie byla popsána u 18 % fretek trpících inzulinomem. Nejčastěji je slezina zvětšena u fretek starších 12 měsíců z důvodu extramedulární hematopoézy (EMH) (Kaufman a kol., 1984; Ferguson 1985; Weiss a kol. 1998; Quesenberry a Carpenter, 2012). Splenomegalie tedy nebyla příznakem inzulinomu, ale jenom zcela běžným nálezem u starších fretek. Méně častými příčinami splenomegalie u fretek mohou být nádory (nejčastěji lymfom), hypersplenismus či onemocnění srdce. Příčina EMH není dosud objasněna. Většina fretek s EMH je zcela bez jakýkoliv klinických příznaků a nevykazuje ani známky anémie či jiné hematologické abnormality.

Ataxie byla pozorována u 14 % fretek. Ataxie je jedním z neuroglykopenických příznaků inzulinomu. V naší studii byla pozorována méně často než v ostatních studiích, kde byla uváděna u 23-36 % fretek (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998). Byla často popisována i u jednotlivých případů inzulinomu u fretek (Kaufman a kol., 1984; Luttgen a kol., 1986; Kemmerer, 1988; Jergens a Shaw, 1989; Fix a Harms, 1990; Buchanan a Belote, 2003; Lloyd a Lewis, 2004) a byla pozorována i u psů a morčat trpících inzulinomem (Vannevel a Wilcock, 2005; Hess a kol., 2013; Nelson a Couto, 2014).

Celková slabost jako jeden z neuroglykopenických příznaků byla pozorována pouze u 11 % fretek. V naší studii byl proveden detailnější popis variant celkové slabosti jako je upadávaní,

unavitelnost, strnulost a laterální poloha těla. Po sečtení všech těchto variant by se celková slabost vyskytovala celkově u 45 % zvířat, což je o polovinu méně, než jak uvádí literatura. V naší studii byla také uvedena prevalence jednotlivých variant celkové slabosti. Caplan a kol. (1996), Weiss a kol. (1998) ve svých studiích uvádí výskyt slabostí u 82-88 % fretek. Příznaky slabosti u fretek pozorovali také Kaufman a kol. (1984) a Lloyd s Lewisem (2004). Tento příznak nebyl popsán u psů, koček ani morčat.

Upadávání je zprostředkováno hypoglykemií a bylo pozorováno u 10 % fretek a dříve bylo popsáno v literatuře pouze jednotlivě (Jergens a Shaw, 1989; Eatwell, 2004) a ostatními autory byly příznaky upadávání nejspíš řazeny pod příznaky celkové slabosti.

Zvýšená unavitelnost jako příznak neuroglykopenických příznaků byla pozorována u 9 % fretek a dříve byl tento příznak popsán v literatuře pouze jednotlivě (Luttgen a kol., 1986; Quesenberry a Carpenter, 2012) a ostatními autory byly její příznaky nejspíš řazeny pod příznaky celkové slabosti.

Zvýšená spavost byla pozorována u 4 % fretek. Mohlo by se jednat o jeden z dalších neuroglykopenických příznaků a byla nejspíš způsobená slabostí a vyčerpáním zvířete. Ostatními autory byly její projevy nejspíš také vřazovány pod příznaky celkové slabosti zvířete.

Stav strnulosti jako jeden z neuroglykopenických příznaků byl pozorován u 8 % fretek a dříve byl tento příznak popsán pouze jednotlivě v literatuře (Quesenberry a Carpenter, 2012). Ostatními autory byly její příznaky nejspíš řazeny pod příznaky celkové slabosti.

Laterální poloha jako jeden z pokročilých neuroglykopenických příznaků se vyskytovala u 7 % fretek a dříve byl tento příznak popsán v literatuře pouze jednotlivě (Luttgen a kol., 1986). Ostatními autory byly její příznaky nejspíš řazeny pod příznaky celkové slabosti.

Zvracení jako nespecifický příznak onemocnění se vyskytlo u 9 % fretek, to přibližně odpovídá výsledkům Weisse a kol. (1998), kde zvracelo 8 % fretek. Naopak ve studii provedené Caplanem a kol. (1996) vykazovalo zvracení až 19 % fretek. Zvracení nepatří mezi typický klinický příznak inzulinomu psů, koček a morčat.

Regurgitace byla pozorována u 6 % fretek. Toto je první studie, která uvádí prevalenci regurgitace u fretek s inzulinomem a ani žádná literatura neuvádí tento klinický příznak. Čtyři ze 7 fretek vykazující regurgitaci zároveň trpělo ptyalizmem, který mohl být spouštěčem regurgitace. Jedna fretka vykazovala regurgitaci, třes, trpěla kardiopatií, prostatomegalii a mezenteriální lymfadenopatií. Druhá fretka s regurgitací vykazovala slabost pánevních končetin, byla apatická a hubená. Poslední fretka vykazovala výrazné klinické příznaky - pouze ležela, byla apatická, polypnoická a dávila se. Dávení u ní bylo tedy spíše projevem

výrazně zhoršeného zdravotního stavu. Ostatní fretky ve studii mohly regurgitovat nejspíš z důvodu nauzey.

Anémie byla přítomna u 5 % fretek. Anémie nebyla nikdy dříve v literatuře popsána u fretek s inzulinomem a není ani typickým klinickým příznakem u psů, koček a morčat s inzulinomem. Může se vyskytovat např. z důvodu hyperestrogenizmu (prodloužené říje či zbytkové ovariální tkáň), nutričních deficitů, nádorů či chronických onemocnění. Čtrnáct z 16 anemických fretek trpělo ztrátou tělesné hmotnosti, 6 kardiopatií, 2 měly prodlouženou říji, 1 měla útvar za ledvinou, 1 cystu na ledviňě, 1 měla zvětšené obě ledviny, 1 měla útvar na krku, v tříselech a nádor kůže. Pouze 2 fretky častěji spaly a 2 upadávaly. I když se anémie vyskytovala spíše jako projev konkurentních onemocnění a vyčerpání organismu než samotného inzulinomu, je více než vhodné provést kompletní hematologické a biochemické vyšetření před vlastním chirurgickým zákrokem k odhalení všech konkurentních onemocnění.

Alopecie se vyskytovala u 5 % fretek, tedy je mnohonásobně méně než uvádí literatura. Všechny alopetické fretky trpěly konkurentním hyperadrenokorticismem. Literatura uvádí prevalenci alopecie u 18-20 % fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998). Pouze ve studii Ehrharta a kol. (1998) byl sledován vliv konkurentního hyperadrenokorticismu a trpěly jím taktéž všechny fretky. V ostatních studiích nebyl sledován vliv hyperadrenokorticismu na rozvoj alopecie a proto není možné výsledky s těmito studii srovnávat. Alopecie v naší studii byly nejspíše způsobené konkurentním onemocněním, nejpravděpodobněji hyperadrenokorticismem.

Vokalizace jako jeden z adrenergických příznaků inzulinomu se vyskytovala u 4 % fretek. Toto je první studie, která uvádí prevalenci vokalizace u fretek s inzulinomem. Dříve byl příznak popsán v literatuře pouze u jedné fretky (Luttgen a kol., 1986).

Snížená kvalita srsti byla pozorována u 4 % fretek. Toto je první studie, která uvádí prevalenci snížené kvality srsti u fretek s inzulinomem a ani žádná literatura neuvádí tento klinický příznak. Tento příznak se vyskytoval především u fretek s pokročilejšími příznaky inzulinomu a celkového vyčerpání organismu.

Ostatní příznaky se vyskytovaly velmi vzácně. **Tachykardie** jako jeden z adrenergických příznaků byla pozorována u 3 % fretek. Toto je první studie, která uvádí prevalenci tachykardie u fretek, i když dvě ze tří fretek trpěly kardiopatií a tudíž se mohlo jednat o příznak konkurentního onemocnění než samotného inzulinomu. Poslední fretka trpěla tachykardií a ptyalizmem. Jiné adrenergické příznaky se u ní neprojevovaly. Tato fretka netrpěla

kardiopatií ani dehydratací a tak je možné, že tachykardie byla u ní způsobena inzulinomem. Výsledná celková prevalence tachykardie bude tedy nižší, než je uvedeno.

Dezorientaci jako jeden z neuroglykopenických příznaků vykazovaly 2 % fretek. Toto je první studie uvádějící prevalenci dezorientace u fretek s inzulinomem a tento příznak byl popsán v literatuře pouze u jedné fretky (Eatwell, 2004).

Třes hlavou vykazovaly 2 % fretek. Toto je první studie uvádějící prevalenci třesu hlavou u fretek s inzulinomem a tento příznak byl popsán v literatuře pouze u jedné fretky (Fix a Harms, 1990). Jedná se nejspíš o jeden z dalších adrenergických příznaků hypoglykémie podobně jako celotělový třes.

Plegii jako jeden z neuroglykopenických příznaků vykazovaly 2 % fretek. Toto je první studie uvádějící prevalenci plegie u fretek s inzulinomem a tento příznak již byl popsán v literatuře (Luttgen a kol., 1986; Fix a Harms, 1990).

Kóma jako velmi pokročilý neuroglykopenický příznak vykazovalo 1 % fretek. Toto je první studie uvádějící prevalenci kómatu u fretek s inzulinomem a tento příznak již byl popsán v literatuře (Quesenberry a Carpenter, 2012).

Kolapsy nebyly vůbec posány v naší práci. Literatura uvádí výskyt u 21-41 % fretek (Caplan a kol., 1996; Weiss a kol., 1998).

Agrese jako jeden z adrenergických příznaků vykazovalo 1 % fretek. Toto je první studie uvádějící prevalenci agrese u fretek s inzulinomem a tento příznak již byl popsán v literatuře (Quesenberry a Carpenter, 2012).

Polypnoe byla pozorována u 3 % fretek trpících inzulinomem. Toto je první studie, která uvádí prevalenci polypnoe u fretek s inzulinomem a ani žádná literatura neuvádí tento klinický příznak. U 4 fretek z 5 se polypnoe vyskytovala s dalšími klinickými projevy inzulinomu (apatie, ležení, celotělový třes, slabost pánevních končetin, ptyalizmus, vyšší potřeba spánku, dávení). Poslední fretka vykazovala pouze příznaky polypnoe a tachykardie. Z ostatních vzácných a dříve literaturou nepopsaných klinických příznaků byly sledovány příznaky, jako je **nahrbenost** (u 2 % fretek), **atrofie svalů** (2 %), **trhavé pohyby** (2 %), **podélné točení** (1 %), **náklon hlavy** (1 %) a **kývání hlavou** (1 %).

U jedné fretky byla nahrbenost a ztrátou hmotnosti jedinými příznaky inzulinomu, u druhé fretky se nahrbenost vyskytovala společně s depresí a ztrátou hmotnosti. Atrofie svalů byla u jedné fretky pozorována spolu se ztrátou hmotnosti jako jediný příznak inzulinomu. Druhá fretka s atrofií svalů se nehýbala, trpěla ztrátou hmotnosti, apatií a slabostí pánevních končetin. K atrofii svalů dochází většinou z důvodu dlouhodobé nečinnosti, a tak byla velmi pravděpodobná u ležící fretky se slabostí pánevní končetin. Trhavé pohyby a podélné točení

mohou být dalšími z adrenergních a neuroglykepenických příznaků inzulinomu. Náklon hlavy a kývání hlavou se může vyskytovat i při poškození středního ucha či výrazné parazitární manifestaci v oblasti ušního boltce a zevního zvukovodu. K jejich vyloučení by bylo nutné provést další vyšetření.

Mezi další dříve nepopsané příznaky při inzulinomu patřil **pruritus** (1 %), **průjem** (3 %) **abdomenmegalie** (1 %), **abdomenalgie** (2 %), **polyurie** (2 %), **polydipsie** (1 %), **prskání** (1 %), **pšikání** (1 %), **výtok z nozder** (2 %). Tyto příznaky byly způsobeny spíše konkurenčním onemocněním než aby příčinou jejich byl inzulinom. Jedna fretka vykazovala průjem spolu se zvracením, ptyalizmem, dehydratací a ztrátou hmotnosti. Druhá fretka pouze ležela a vykazovala průjem, dehydrataci, záchvaty a měla sklon více spát. Poslední fretka s průjmem trpěla pouze splenomegalií. Fretka trpící pruritem trpěla i konkurenčním hyperadrenokorticismem, který mohl být příčinou pruritu. Fretka, která trpěla abdomenmegalií vykazovala také příznaky jako je třes, nahrbenost, dehydrataci a měla nižší hmotnost. Fretka trpící abdomenalgií byla apatická, trpěla slabostí pánevních končetin, měla záchvaty, polydipsii a splenomegaliu. Obě fretky, které trpěly na polyurii měly současně zvětšené jednu nebo obě ledviny. Jedna fretka, která prskala, vykazovala i ptyalizmus, druhá fretka vykazovala s prskáním jen třes. Fretka, která pšikala, souběžně vykazovala i ptyalizmus. Jedna fretka s výtokem z nozder vykazovala také polypnoe, dávení a pouze ležela. Druhá fretka byla pouze v depresi a bez dalších příznaků. U této fretky mohl za výtok z nozder nejspíš konkurenční onemocnění.

Příloha II srovnává způsob zvolené terapie v naší studii s literaturou. Z celkového počtu 152 fretek bylo 20 % fretek léčeno medikamentózně, 65 % podstoupilo chirurgický zákrok, pro 12 % byla zvolena eutanázie z důvodu přetrvávajících křečových stavů a možného irreverzibilního poškození mozku a 3 % uhynula při pokusu o jejich stabilizaci. Toto rozložení odpovídá i literatuře (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol. 1996; Weiss a kol., 1998), kde byla větší část fretek léčena chirurgicky (85-88 %) a menší část byla léčena pouze medikamentózně (5-15 %).

Medián hladiny krevní glukózy byl 1,9 mmol/l, medián hladiny plazmatické glukózy byl 3,6 mmol/l. Hodnota krevní glukózy je podobná hodnotě 1,8 mmol/l naměřené u 57 fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996).

Koncentrace glukózy v plné krvi je normálně nižší než koncentrace v plazmě. Tento rozdíl je dán rozdílným obsahem vody v obou materiálech (plná krev 0,84 kg/l, plazma 0,99 kg/l). Jednoznačný vztah mezi hodnotami neexistuje. Průměrný rozdíl hodnot bývá 10-15 %, tj. průměrná hodnota koncentrace glukózy v plné krvi činí přibližně 90 % nalezené v plazmě

(Kvasnicová, 2004). V naší studii bylo dosahováno nižší koncentrace glukózy v plné krvi než v plazmě. Průměr rozdílu hodnot glukózy v plazmě a plné krvi byl u fretek před operací skoro dvakrát vyšší (45 %) než u fretek po operaci (24 %). Tyto výsledky mohou napovídat o horší schopnosti humánních glukometrů měřit nízké koncentrace glukózy než vyšší. Ještě nikdy nebylo provedeno srovnání hladin glukózy z plné krve a plazmy u fretek trpících inzulinomem u tak velké skupiny zvířat.

V naší studii nebyly měřeny a vyhodnoceny plazmatické či sérové hladiny inzulinu. Přesných a správných výsledků je možné dosáhnout pouze při používání validovaných analýz (radioimunoanalýza, imonoreaktivní radioimunoanalýza) pro daný živočišný druh. Odběry pro stanovení inzulinu se musí dělat opakovaně, protože inzulin je vylučován v pulzech. U zdravých zvířat jsou hladiny inzulinu v případě hypoglykémie nízké. Naopak u zvířat s inzulinomem se předpokládaly vysoké hladiny inzulinu. Ve studiích bylo potvrzeno, že i u fretek trpící inzulinomem mohou být hladiny inzulinu jak zvýšené, tak v referenčním rozmezí, tak snížené, což dále činí diagnostiku inzulinomu na základě hladin inzulinu problematickou (Pilny a Chen, 2004; Quensenberry a Carpenter, 2012).

5.2 Charakteristika chirurgicky léčených pacientů

Z celkového počtu 152 fretek byl chirurgický zákrok proveden u 99 (65 %) fretek. Srovnání typu zvoleného chirurgického zákroku u fretek s inzulinomem mezi literaturou a naší studií provádí příloha III. Nodulektomie byla provedena u 48 % fretek, parciální pankreatektomie u 31 % fretek a parciální pankreatektomie s nodulektomií u 21 % fretek. U 1 (1 %) fretky nebyla nalezena žádná makroskopická léze na pankreatu. Léze na pankreatu mohou být mikroskopických rozměrů a tudíž jejich nálezy při probatorní laparotomii je velmi obtížný (Chen, 2008). U psů byla popsána intravenózní aplikace metylénové modři za účelem zvýraznění špatně identifikovatelných lézí (toto barvivo je preferenčně vychytáváno hyperfunkční tkání pankreatu). Nevýhodou je riziko cyanózy z důvodu poškození erytrocytů a formování Heinzových tělísek (Fingeroth a Smeak, 1988). Bezpečnější je tudíž provedení intraoperativního ultrasonografického vyšetření pankreatu, které bylo popsáno u psů a u lidí. Specifita tohoto vyšetření záleží především na zkušenostech vyšetřujícího (Meleo a Caplan, 1999; Lurye a Behrend, 2001). Toto provedení u fretek není možné.

Ve studii provedené Caplanem a kol. (1996) byla nodulektomie provedena u většího procenta fretek a naopak parciální pankreatektomie a parciální pankreatektomie spolu s nodulektomií u nižšího procenta fretek. Ve studii Weisse a kol. (1998) nebyla provedena ani jedna parciální pankreatektomie a proto není možné srovnání s touto studií. Ve studii Ehrharta a kol. (1996)

nebylo množství jednotlivých typů chirurgických zákroků vůbec vyjádřeno a proto není možné ani srovnání s touto studií.

Při znovuobjevení klinických příznaků inzulinomu podstoupilo 9 (6 %) fretek druhý chirurgický zákrok. Nejčastěji se nalézal jenom jeden nodule, častěji byly noduly nalezeny na pravém rameni pankreatu. Noduly a hyperplastický pankreas byly u 4 fretek odstraněny pomocí nodulektomie a u 3 pomocí parciální pankreatektomie. Ve všech případech se jednalo o maligní inzulinom. V literatuře (Ehrhart a kol., 1996) bylo popsáno provedení druhého chirurgického zákroku při znovuobjevení příznaků inzulinomu, avšak počet nodulů u jedné fretky, jejich lokalizace na pankreatu, typ zvoleného chirurgického zákroku k jejich odstranění ani histologická diagnóza nebyly uvedeny. Ve studii Ehrharta a kol. (1996) bylo konstatováno, že druhý chirurgický zákrok neovlivnil délku celkového survival-time.

Průměrná doba od diagnózy inzulinomu po chirurgický zákrok byla 116 dní (medián 14 dnů). Tato doba byla ovlivněna zdravotním stavem fretky (nutnost stabilizace některých fretek před zákrokem) a hlavně rozhodnutím majitele, zda a kdy bude chtít fretku operovat. Tato doba nebyla v literatuře sledována. Avšak bylo ve studiích vysledováno, že čím později byla fretka od projevení prvních klinických příznaků operována, tím byl zkrácen její disease-free interval a survival-time (Ehrhart a kol., 1996). Je tedy doporučitelné provést chirurgický zákrok co nejdříve po úvodní stabilizaci pacienta.

Během 108 chirurgických zákroků u 99 fretek bylo makroskopicky nalezeno celkem 157 nodulů u 94 (95 %) fretek, u 5 (5 %) fretek byl pankreas makroskopicky zhodnocen jako hyperplastický, u 1 (1 %) fretky byla tkáň pankreatu velmi tuhá a během 2 (2 %) zákroků nebyla žádná léze na pankreatu identifikována. Počet nalezených nodulů byl poloviční než ve studii Weisse a kol. (1998), kde bylo nalezeno během skoro polovičního počtu zákroků (n=56) celkem 145 tumorů. V provedených studiích (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998) nebyl popsán nález hyperplastického pankreatu ani v nich nebyl zmíněn problém s nalezením lézí při probatorní laparotomii.

Příloha IV srovnává počet nalezených nodulů u jedné fretky během operačního zákroku v naší studii s literaturou. Solitérní i multipní noduly byly nalezeny skoro se stejnou četností, lze ale pozorovat mírnou převahu solitérních nodulů. U fretek se z multipních nodulů nejčastěji vyskytovaly 2-3 noduly. U jedné fretky se nejvíce nacházelo 5 nodulů. Výsledky jsou shodné s provedenou studií Ehrharta a kol. (1996), kde byl častější nález solitérních nodulů. Avšak v této studii nebyl sledován přesný počet nodulů u jedné fretky a celkově do studie byl zařazen nízký počet fretek. Naopak ve studiích provedených Caplanem a kol. (1996) a Weissem a kol. (1998) byla zjištěna převaha multipních nodulů. Nejčastěji se z multipních

nodulů vyskytovaly 2-4 noduly, respektive 2-5 nodulů. Prevalence počtu nodulů u jedné fretky není znám ani v těchto studiích. Nejvyšší počet nodulů dosahoval u 4 fretek 6-10 nodulů (Weiss a kol., 1998).

Ve studii provedené Weissem a kol. (1998) byla sledována lokalizace v těchto částech pankreatu – pouze levé rameno, pouze pravé rameno, pouze tělo pankreatu. Ve studii Caplana a kol. (1996) byla lokalizace nodulů detailnější - bylo sledováno i bilaterální postižení pankreatu. Výsledky naší studie byly postupně srovnány s oběma studiemi. Studie Erharta a kol. (1996) lokalizaci nodulů na pankreatu nesledovala a srovnání s touto studií nebylo tedy provedeno.

Příloha V srovnává lokalizaci lézí na pankreatu v naší studii se studií Weisse a kol. (1998). Nejvíce nodulů se vyskytovalo na levém rameni pankreatu (93 nodulů, 59 %), poté na pravém rameni pankreatu (52 nodulů, 33 %) a nejméně na těle pankreatu (7 nodulů, 5 %). V naší studii byla navíc uvedena prevalence počtu nodulů na dané větvi pankreatu. Podobné rozložení nodulů na ramenech a těle pankreatu bylo vysledováno také ve studii Weisse a kol. (1998). Avšak mnohem více nodulů se nacházelo na těle pankreatu.

Příloha VI srovnává lokalizaci nodulů v naší studii se studií Caplana a kol. (1996). Noduly se nejčastěji vyskytovaly na levém rameni pankreatu (u 52 fretek, 52 %), následovalo postižení více částí pankreatu, poté pravého ramene pankreatu. Pouze tělo pankreatu bylo postiženo jen u 2 (2 %) fretek. Nikdy nebylo postihnuto pravé rameno a tělo pankreatu současně. Na rozdíl od ostatních studií byl v naší studii proveden popis při postižení dvou a více částí pankreatu. Navíc byla popsána i prevalence počtu nodulů na jednotlivých částech pankreatu u fretek. Ve studii Caplana a kol. (1996) bylo častější bilaterální postižení pankreatu než pouze levého ramene pankreatu. Dále bylo obdobně postiženo pravé rameno pankreatu. Postižení pouze těla pankreatu se vyskytovalo nejméně.

Z důvodu znovuobjevení klinických příznaků po operaci, bylo celkem 35 (35 %) medikováno prednizonem, z toho bylo 15 fretek po nodulektomii, 8 po parciální pankreatektomii a 12 po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií. Také ve studii Ehrharta a kol. (1996) bylo 6 (30 %) fretek medikováno po provedeném chirurgickém zákroku, avšak v této studii bylo celkem operováno pouze 17 fretek. V této studii bylo také vysledováno, že podávaná medikace po již provedeném chirurgickém zákroku signifikantně neovlivnila survival-time, avšak zmírnila projevené klinické příznaky.

K relapsu klinických příznaků došlo celkem u 41 (41 %) fretek. Nejčastěji docházelo k relapsu u fretek po nodulektomii (20 fretek, 20 %), zhruba o polovinu méně u fretek po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií a u fretek po parciální

pankreatektomii. Literatura (Caplan a kol., 1996) uvádí relaps klinických příznaků inzulinomu u polovičního procenta fretek (28 %), avšak neuvádí, prevalenci relapsu u jednotlivých skupin chirurgicky léčených fretek.

Příloha VII srovnává naše výsledky histologického vyšetření s literaturou. Při histologickém vyšetření byly nejčastěji odhaleny karcinomy pankreatu (74 inzulinomů, 47 %), poté hyperplazie pankreatu (12 vzorků, 8 %) a dále adenomy (7 vzorků, 5 %). V 1 (1 %) případě byly nalezeny metastáze inzulinomu v mízních uzlinách. Navíc i u fretek projevující klinické příznaky inzulinomu, byla nalezena normální tkáň pankreatu, nejspíš z důvodu odběru vzorku z patologicky nezměněné části pankreatu. U další části fretek vykazujících klinické příznaky inzulinomu byly nalezeny hemoragie v interstitiu pankreatu. Ty mohly vzniknout v důsledku manipulace s pankreatem, nebo je možné, že v pankreatu byly ještě před samotnou operací např. v důsledku traumatu. Dvě fretky trpěly subakutní či chronickou pankreatitidou a u jedné fretky byl nalezen útvar vycházející ze serózy. U fretek byl popsán pouze jeden případ pankreatitidy s konkurentní diabetickou ketoacidózou, inzulinomem a hyperadrenokorticismem u obézní fretky (Phair a kol., 2011). Suspektní postoperační pankreatitida byla literaturou popsána u jedné fretky (Caplan a kol., 1996). Celkově je literaturou přijímán názor, že postoperativní pankreatitida u fretek je vzácná a fretky jsou odolné k jejímu rozvinutí (Weiss a kol., 1998). Výsledky histologického vyšetření dokazují jejich důležitost pro stanovení definitivní diagnózy. I v ostatních studiích (Ehrhart a kol., 1996; Caplan a kol., 1996) byl nejčastěji histologicky diagnostikován karcinom pankreatu. Prevalence hyperplazií dosud nebyla popsána.

Studie Weisse a kol. (1998) také sledovala počet fretek, které byly po nodulektomii (n=27) a parciální pankreatektomii (n=29) hypoglykemické. Čtyři (15 %) z 27 fretek po nodulektomii byly hypoglykemické, tedy velmi podobné procento jako v naší studii. Pouze u 1 (3%) z 29 fretek po parciální pankreatektomii se vyvinula postoperační hypoglykémie, tedy pouze u polovičního množství než v naší studii. Ve studii Caplana a kol. (1996) byl sledován také počet hypoglykemických fretek po zákroku (n=50). V jeho studii bylo celkem 26 (52 %) fretek hypoglykemických 24 hodin po zákroku, tedy až pětkrát více než v naší studii – kde bylo sledováno celkem 74 fretek a hypoglykémie se 24 hodin pooperačně vyvinula u 7 (10 %). V jeho práci se u 16 (32 %) fretek rozvinula hypoglykémie v rozmezí 30-705 dnů po operaci. V naší studii se hypoglykémie rozvinula v době od 4-180 dnů u 6 (8 %) fretek, tedy u nižšího procenta, avšak v naší studii byl sledován rozvoj hypoglykémie v kratším časovém úseku. V naší studii bylo také mnohem více fretek 24 hodin po operaci euglykemických (46, 62 %). Ve studii Caplana a kol. (1996) bylo pouze 8 (16 %) fretek

po operaci euglykemických. K relapsu klinických příznaků v naší studii docházelo jak ve skupině fretek euglykemických, tak ve skupině hyperglykemických. K relapsům klinických příznaků docházelo dokonce až dvakrát častěji ve skupině fretek hyperglykemických než euglykemických. Avšak skupina hyperglykemických fretek neobsahovala tak velký počet fretek jako skupina euglykemických, a tak výsledky mohou být zkreslené a bylo by potřeba dalších studií. Avšak nejdelšího survival-time dosahovaly fretky hyperglykemické. Ve studii Caplana a kol. (1996) dosahovaly delšího survival-time fretky postoperačně hypoglykemické než euglykemické. V jeho studii není uveden počet hyperglykemických fretek, ale je možné, že v jeho studii neměla ani jedna fretka postoperační hyperglykémii.

Fretky v naší studii (n=152) byly léčeny medikamentózně či chirurgicky (pomocí nodulektomie, parciální pankreatektomie, parciální pankreatektomie s nodulektomií). Do výpočtu disease-free intervalu a survival-time nebyly zařazeny fretky s histologickým nálezem jako jsou hemoragie v interstitiu pankreatu, fretky se subakutní až chronickou pankreatitidou, pankreatitidou, fretky s fyziologickým pankreatem a fretka s útvarem vycházejícím ze serózy. Celkem bylo ze studie vyřazeno 12 fretek. Pro výpočet disease-free intervalu a survival-time byly zbývající fretky rozřazeny do skupin dle zvoleného způsobu léčby.

Příloha VIII srovnává disease-free interval a survival-time v naší studii s literaturou. Třicet fretek bylo pouze medikováno, 47 podstoupilo nodulektomii, 31 parciální pankreatektomii a 21 parciální pankreatektomii s nodulektomií. Medián disease-free intervalu ve skupinách byl následující 201, 114, 29, 41 dní. Medián survival-time pro každou ze skupin byl 130, 284, 266, 415 dní.

U medikovaných fretek byl dvojnásobně dlouhý disease-free interval než u fretek, které podstoupily chirurgický zákrok. Podávaný prednizon byl tudíž nejspíš dostatečně účinný, aby bránil rozvinutí hypoglykémie a klinickým příznakům u fretek s inzulinem. Avšak tyto fretky měly kratší survival-time. U chirurgicky léčených fretek byl nejdelší disease-free interval u fretek po nodulektomii a nejnižší u fretek po parciální pankreatektomii. Zdá se, že nodulektomie je účinnější metodou k odstraňování dobře lokalizovaných a viditelných lézí. Ve skupině fretek, které podstoupily parciální pankreatektomii s nodulektomií byl delší disease-free interval pravděpodobně díky kombinaci s nodulektomií, která měla obecně delší disease-free interval. Nejnižší disease-free interval byl ve skupině fretek, které podstoupily parciální pankreatektomii, nejspíš z důvodu, že tato metoda je nejčastěji volena pro léze, které jsou špatně ohraničené a také v případech, kdy byl

pankreas makroskopicky hodnocen jako hyperplastický či lézi nebylo možné vůbec lokalizovat. V těchto případech bylo vysoké riziko, že nedojde k odstranění veškeré patologicky změněné tkáně. To mohlo vyústit v nejkratší disease-free interval u této skupiny fretek.

Survival-time byl výrazně ovlivněn zvolenou terapií. U chirurgicky léčených fretek byl survival-time 2krát delší než u medikamentózně léčených. Nejdelšího survival-time dosahovaly fretky po parciální pankreatektomii v kombinaci s nodulektomií, což odpovídá literatuře (Weiss a kol., 1998). Medián survival-time pro fretky po provedené parciální pankreatektomii byl nepatrně kratší než u fretek po nodulektomii, nejspíš z již dříve zmíněných důvodů. Navíc v literatuře ještě nikdy nebyl sledován disease-free interval a survival-time pro fretky po parciální pankreatektomii

Studie provedená Weissem a kol. (1998) sledovala průměr disease-free intervalu a průměr survival-intervalu u medikovaných fretek (n=10), fretek po nodulektomii (n=27) a parciální pankreatektomii (n=29). V této studii byl uveden jenom průměr hodnot. Tyto hodnoty byly následně srovnány s průměrnými hodnotami v naší studii.

Průměr disease-free intervalu byl v naší studii ve skupinách medikamentózně léčených fretek, fretek po nodulektomii, parciální pankreatektomii a parciální pankreatektomii s nodulektomií následující - 210, 214, 117, 123 dní. Průměr survival-time byl 218, 370, 422, 332 dní. Zjištěný průměr disease-free intervalu byl zcela jiný než ve studii Weisse a kol. (1998). U fretek medikamentózně léčených byl průměr délky disease-free intervalu skoro desetinasobně delší, po nodulektomii byl srovnatelný, po parciální pankreatektomii dosahovaly fretky v naší studii až třikrát kratšího disease-free intervalu. Průměr délky survival-time byl ve skupině medikamentózně léčených fretek a fretek po nodulektomii podobný, po parciální pankreatektomii dosahovaly fretky v naší studii polovičního survival-time. Velká variabilita délky disease-free intervalu a survival-time u jednotlivých fretek byla příčinou rozdílných výsledků ve srovnávaných studiích. Pro srovnání variabilních hodnot je více vhodný jejich medián než průměr a proto jsme se v naší studii přiklonili k uvedení mediánu disease-free intervalu a survival-time.

5.3 Charakteristika laboratorních ukazatelů – glukóza, amyláza, lipáza

V literatuře dosud nebyla publikována data, sledující vývoj hladiny glukózy, amylázy a lipázy u fretek v předoperačním a postoperačním období. Tyto hodnoty byly sledovány u fretek

s medikací a bez medikace prednizonem. Glykémie byla navíc zvlášť hodnocena pro hodnoty získané humánním glukometrem a laboratoří.

Byl sledován vývoj hladin krevní a plazmatické glukózy u pacientů s medikací a bez medikace prednizonu v předoperační a postoperačním období. V obou skupinách došlo k signifikantnímu zvýšení hladin glukózy v postoperačním období. Zvýšení hladiny v postoperačním období dokumentuje účinnost zvolené terapie.

Dále byly sledovány změny plazmatických hladin amylázy a lipázy v předoperačním a postoperačním období u pacientů s medikací prednizonem a bez něj. Změny byly nesignifikantní pro amylázu i lipázu v obou skupinách a tak bylo potvrzeno, že pankreas fretky je velmi odolný k rozvinutí postoperační pankreatitidy, i když byl v průběhu zákroku pečlivě palpován.

6 ZÁVĚR

Inzulinom se řadí mezi velmi časté funkční endokrinopatie u fretek. V předložené práci bylo zjištěno, že z celkového počtu zvířat (n=1034), trpělo inzulinomem 15 %, tedy méně než údaje uvedené literaturou, kde byl inzulinom nejčastěji histologicky potvrzeným tumorem. Medián věku zvířat byl v naší studii vyšší (72 měsíců) oproti literatuře. Byla poprvé popsána prevalence asymptomatických fretek (22 %) k fretkám vykazující klinické příznaky inzulinomu (78 %). Asymptomatické fretky byly v naší práci dále podrobně charakterizovány. Byl zjištěn jiný medián délky klinických příznaků před příchodem majitele na kliniku (24,5 dne) oproti údajům uvedených v literatuře. Bylo popsáno mnohem více klinických příznaků vyskytujících se s inzulinomem (např. agrese, celotělový třes, upadávání, zvýšená unavitelnost, stav strnulosti, dezorientace, třes hlavou, laterální poloha těla, plegie, splenomegalie, vokalizace, zvýšená spavost, regurgitace, snížená kvalita srsti, záchvaty byly rozděly do skupin dle jejich frekvence) a zjištěna jejich prevalence. Navíc bylo popsáno několik klinických příznaků, které nikdy dříve popsány nebyly (např. nahrbenost, atrofie svalů, trhavé pohyby, podélné točení, náklon hlavy, kývání hlavou). Bylo zjištěno jiné procentuální zastoupení prováděných chirurgických typů zákroků (nodulektomie u 31 % fretek, parciální pankreatektomie u 20 %, parciální pankreatektomie s nodulektomií u 14 %) na KCHPPDS v letech 2005-2015 oproti ostatním pracovištím. Byly podrobně popsány výsledky u fretek, které podstoupily druhý chirurgický zákrok, uvedena průměrná doba od diagnózy po chirurgický zákrok, navíc byly při chirurgickém zákroku zmíněny nálezy jako hyperplazie pankreatu či problémy s lokalizací patologicky změněné tkáně. Fretky byly navíc detailně rozděleny do skupin dle celkového počtu nodulů u jedné fretky a byla také uvedena prevalence počtu nodulů v daných částech pankreatu. Noduly se nejčastěji vyskytovaly jednotlivě, na levém rameni a byly maligní. Nejvyššího survival-time dosahovaly fretky po parciální pankreatektomii. V postoperačním období došlo k signifikantně významnému zvýšení hladiny krevní a plazmatické glukózy u pacientů bez medikace i s medikací prednizonem. Statistické vyhodnocení hladin plazmatické amylázy a lipázy u stejně rozdělených skupin pacientů potvrdilo, že fretky nejsou náchylné k rozvoji postoperační pankreatitidy.

7 SOUHRN

Cílem této práce byla charakteristika pacientů KCHPPDS s inzulinomem po stránce klinické a chirurgické. Dalším cílem bylo také zhodnocení změn hladin krevní a plazmatické glukózy, plazmatické amylázy a lipázy u pacientů v předoperačním a postoperačním období. Tyto hladiny byly měřeny u dvou skupin pacientů (s přechodí medikací prednizonem a bez medikace prednizonu).

V první části studie byly u pacientů sledovány parametry jako je pohlaví, věk v době diagnózy inzulinomu, klinické příznaky a délka jejich trvání, způsob zvolené terapie a hodnota krevní a plazmatické glukózy v době příjmu pacienta. Do studie bylo zahrnuto celkem 152 fretek s mediánem věku 72 měsíců. Samci ve studii byli mírně nadprezentováni (1,4 : 1). V době příchodu na kliniku bylo 30 (20 %) fretek asymptomatických, 122 (80 %) klinicky prezentovalo inzulinom. Nejčastějšími klinickými příznaky byla ztráta hmotnosti (66 %), dehydratace (33 %), celotělový třes (31 %), ptyalizmus (28 %) a epizody záchvatů (24 %). Dále byly pozorovány příznaky jako je splenomegalie (18 %), ataxie (14 %), celková slabost (11 %), upadávání (10 %), zvracení (9 %), zvýšená unavitelnost (9 %), stav strnulosti (8 %), laterální poloha (7 %), anémie (5 %), alopecie (5 %), vokalizace (4 %), zvýšená spavost (4 %), regurgitace (4 %), snížená kvalita srsti (4 %). Vzácně se vyskytovaly příznaky jako je tachykardie (3 %), dezorientace (3 %), třes hlavou (2 %), plegie (2 %), dávení (2 %), kóma (1 %), agrese (1 %), polypnoe (3 %). Příznaky jako je nahrbenost (2 %), atrofie svalů (2 %), trhavé pohyby (2 %), podélné točení (1 %), náklon hlavy (1 %) a kývání hlavou (1 %) byly velmi vzácné a byly poprvé popsány v této práci. Léčba byla volena medikamentózní (30, 20 %) či chirurgická (99, 65 %) dle volby a možností majitele. U 18 (12 %) fretek byla provedena eutanázie z důvodu přetrvávajících křečových stavů a špatné prognózy, 5 (3 %) fretek uhynulo před zahájením léčby. U 15 (10 %) fretek byla provedena makroskopická pitva. Medián hladiny krevní glukózy byl nižší (1,9 mmol/l) než medián plazmatické glukózy (3,6 mmol/l) z důvodu nižší koncentrace glukózy v plné krvi než v plazmě a vlivu zvolené metody měření. Sérové či plazmatické hladiny inzulinu nebyly měřeny z důvodu neexistence validovaných metod pro fretky v místních podmínkách.

V druhé části práce byl sledován typ zvolené terapie, charakterizovány fretky asymptomatické a fretky operované dvakrát, zjištěn celkový počet lézí na pankreatu a jejich makroskopický vzhled, počet nodulů u jedné fretky, jejich lokalizace a metoda odstranění, počet fretek, u nichž došlo k relapsu klinických příznaků, histologická diagnóza, disease-free interval a survival time. Nodulektomie byla provedena u 47 (48 %) fretek, parciální pankreatektomie

u 31 (31 %), parciální pankreatektomie s nodulektomií u (21) 21 %. Při znovuobjevení klinických příznaků podstoupilo 9 (6 %) fretek druhý chirurgický zákrok při němž byl nejčastěji nalezen jeden nodul na pravém rameni pankreatu. Všechny noduly byly maligní. Průměrná doba od diagnózy po chirurgický zákrok byla 116 dní (medián 14 dnů) a jeho délka mohla ovlivnit disease-free interval a survival-time. Celkem u 94 fretek bylo nalezeno 157 nodulů, u 5 fretek hyperplazie pankreatu, u 1 fretky tkáň pankreatu byla velmi tuhá a během 2 zákroků nebyla žádná léze nalezena. Soliterní nodul byl nalezen u 53 (54 %) fretek, 2 noduly u 23 (24 %) fretek, 3 noduly u 15 (15 %) fretek, 4 noduly u 2 (2 %) fretek a 5 nodulů u 1 (1 %) fretky. Více jak 5 nodulů nebylo nalezeno. Nejčastěji se noduly nalézaly na levém rameni pankreatu (u 52 fretek, 52 %), poté na pravém a levém rameni součastně (u 22, 22 %), pravém rameni (13, 13 %) a se stejnou četností (2, 2 %) samostatně na těle pankreatu, součastně na levém rameni a těle pankreatu či v kombinaci na pravém, levém rameni a těle pankreatu. Noduly nebyly nikdy nalezeny na pravém rameni a těle pankreatu součastně. K relapsu klinických příznaků došlo celkem u 41 fretek (41 %). Histologické vyšetření tkání pankreatu odhalilo nejčastěji karcinomy (74, 47 %), hyperplazie (12, 8 %) a adenomy pankreatu (7, 5 %). U 4 (3 %) fretek byla odhalena pouze fyziologická tkáň pankreatu, nejspíš z důvodu nesnadné lokalizace patologicky změněné tkáně pankreatu. Dále byly popsány hemoragie v interstitiu pankreatu (3, 2 %), subakutní až chronická pankreatitida 1 (1 %), chronická pankreatitida (1, 1%) a 1 (1 %) útvar vycházející ze serózy. Medián disease-free intervalu a survival time byl změřen pro skupiny medikamentózně léčených fretek, fretek po nodulektomii, parciální pankreatektomii, po parciální pankreatektomii s nodulektomií. Disease-free interval byl pro dané skupiny 201, 114, 29 a 41 dní. Survival- time 130, 284, 266, 415 dní.

V třetí části byly sledovány změny hladin krevní a plazmatické hladiny glukózy u pacientů s medikací a bez medikace prednizonem. V obou skupinách došlo k signifikantnímu zvýšení hladin glukózy v postoperačním období. Zvýšení hladiny glukózy v postoperačním období dokumentuje úspěšnost zvolené terapie. Dále byly sledovány změny plazmatických hladin amylázy a lipázy v předoperačním a postoperačním období u pacientů s medikací prednizonu a bez něj. Změny byly nesignifikantní pro amylázu i lipázu v obou skupinách a tak bylo potvrzeno, že pankreas fretek je velmi odolný k rozvinutí postoperační pankreatitidy, i když byl pankreas v průběhu zákroku pečlivě palpován.

8 SUMMARY

This study clinically and surgically characterized Avian & Exotic Animal Clinic's patients that suspected suffer from insulinoma. Blood and plasma glucose level, plasma amylase and lipase level were also evaluated in this study in preoperative and postoperative period. These patients were divided into two groups (with presurgical prednisone medication and without medication).

Sex, age at the time of insulinoma diagnosis, clinical signs and how long they lasted, type of chosen therapy and levels of blood and plasma glucose at the time of patient's arrival were evaluated. 152 ferrets with median age of 72 months were in this retrospective study (2005 – 2015). Male were slightly overrepresented. (1,4 : 1). 30 (20 %) ferrets were without any clinical signs at the time of arrival, 122 (80 %) showed clinical signs of insulinoma. Weight lost (66 %), dehydration (33 %), whole-body tremor (31 %), ptyalism (28 %) and seizures (24 %) were the most common clinical signs. Also splenomegaly (18 %), ataxia (14 %), weakness (11 %), falling (10 %), vomiting (9 %), increased tiredness (9 %), numbness (8 %), lateral position (7 %) anemia (5 %), alopecia (5 %), vocalization (4 %), increased sleepiness (4 %), regurgitation (4 %), poor quality of coat (4 %) were also observed. Although tachycardia (3 %), disorientation (3 %), head tremor (2 %), plegia (2 %), retching (2 %), coma (1 %), aggression (1 %), polyphagia (3 %) were rare. Round-shouldered position (2 %), muscle atrophy (2 %), body twitching (2 %), horizontal rotation (1 %), head tilt (1 %) and head nodding (1 %) were described for the first time in this study and were overall very rare. Ferrets were treated medically (30 ferrets, 20 %) or surgically (99, 65 %) upon owner decision and capabilities. 18 (12 %) had to be euthanized because of long-term seizures and poor prognosis. 5 (3 %) ferrets died before therapy could be started. The median blood glucose level were lower than median plasma glucose because glucose concentration is lower in whole blood than plasma and influence of chosen type of measurement. Plasma or serum insulin level were not evaluated because there is not an appropriate laboratory with validated assays for ferret nearby.

Type of chosen therapy, evaluation of ferrets that were asymptomatic and ferrets that underwent second surgery, number of pancreatic's lesions and their macroscopical appearance, number of nodules in one ferret, their localization and type of their removal, number of ferrets with relaps of clinical signs, histological diagnosis, disease-free interval and survival-time were observed in second part of this study. Nodulesctomy was done in 47 (37 %) ferrets, partial pancreatectomy in 31 (20 %), partial pancreatectomy combined

with nodulectomy in 21 (14 %). 9 (6 %) ferrets had to be operated for the second time because they showed clinical signs of insulinoma again. They mostly had one nodule in right arm of pancreas. All removed nodules were malignant. The mean time from suspected diagnosis to surgery was 116 days (median 14 days) and this could affect ferret's disease-free interval and survival-time. 157 nodules were found in 94 ferrets, hyperplasia in 5 ferrets, pancreatic tissue was very firm in 1 ferret and any lesion was found in 2 cases. 53 (54 %) had only 1 nodule, 23 (24 %) had 2 nodules, 15 (15 %) had 3 nodules, 2 (2 %) had 4 nodules, 1 (1 %) had 5 nodules. More than 5 nodules were never found. Nodules were mostly (in 52 ferrets, 53 %) located in left pancreatic arm, then together in right and left pancreatic arm (in 22, 22 %), right pancreatic arm (13, 13 %). There were found at the same rate of prevalence (2, 2%) in body of pancreas, together in left arm and body and lastly in left and right pancreatic arm and body. They were never seen in right arm and body of pancreas together. 41 (41 %) ferrets had relaps of clinical signs. Most common histologic diagnosis were pancreatic beta cell carcinoma (74 ferrets, 47 %), hyperplasia (12, 8 %) and pancreatic adenoma (7, 5 %). Only physiological tissues were seen in 4 (3 %) ferrets probably because inappropriate tissue sampling and difficulty with locating of lesions. Interstitial hemorrhages in pancreas tissue (3 ferrets, 2 %), subacute to chronic pancreatitis (1, 1 %), chronic pancreatitis (1, 1 %) and some structure originating from serosa (1, 1 %) were also described. The median disease-free interval and survival-time were counted for medically treated ferrets, ferrets after nodulectomy, partial pancreatectomy and partial pancreatectomy combined with nodulectomy. The median disease-free interval for these groups were 201, 114, 29 and 41 days. The median survival-time were 130, 284, 266 and 415 days, respectively.

Third part was concentrated on changes of blood and plasma glucose levels preoperatively and postoperatively in ferrets with prednisolone medication and without prednisolone treatment. Glucose levels were significantly changes in both groups (with and without medication) postoperatively. This confirms that chosen therapy was successful. Changes of plasma amylase and plasma lipase levels were also observed in same groups of ferrets. These changes were insignificant for both groups of ferrets (with medication and without medication) for both analytes and this confirms that ferrets are highly resistant to development of postoperative pancreatitis even though previous insensitive palpation.

9 LITERATURA

1. ANDREWS G.A., MYERS N.C., CHARD-BERGSTROM C., 1997: Immunohistochemistry of pancreatic islet cell tumors in the ferret (*Mustela putorius furo*). Vet Pathol., 34 (5): 387-393.
2. BEEBER N.L., 2011: Surgical management of adrenal tumors and insulinomas in ferrets. J Exot Pet Med., 20 (3): 206-216.
3. BELL J.A., 1999: Ferret Nutrition. Vet Clin North Am Exot Anim Pract., 2 (1): 169-192.
4. BLACKSHAW L.A., O'YOUNG E., GARDENER M., DENT J., HOLLOWAY R.H., MALBERT C.H., 1995: Mechanisms of gastroesophageal reflux in the ferret. Gastroenterology, 108 (4): A572.
5. BUCHANAN K.C., BELOTE D.A., 2003: Pancreatic islet cell tumor in a domestic ferret. Contemp Top Lab Anim Sci., 42 (6): 46-48.
6. BUIHAND F.O., KIK M., KIRPENSTEIJN J., 2010: Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinoma. Vet J., 185 (1): 62-67.
7. CAPLAN E.R., PETERSON M.E., MULLEN H.S., QUESENBERRY K.E., ROSENTHAL K.L., HOEFER H.L., MOROFF S.D., 1996: Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). J Am Vet Med Assoc., 209 (10): 1741-1745.
8. CARLILE A.E., BECK F., 1983: Maturation in the ferret ileal epithelium and the effect of cortisone acetate. J Anat., 136 (2): 401-405
9. CARPENTER J.W., 2004: Exotic Animal Formulary. Elsevier Science Health Science Division, Missouri, 564 s.
10. CLARKE R.M., HARDY R.N., 1970: Structural changes in the small intestine associated with the uptake of polyvinyl pyrrolidone by the young ferret, rabbit, guinea-pig, cat and chicken. J Physiol., 209 (3): 669-687.
11. COLIN G., 1854: Traité de physiologie comparée des animaux domestiques I. L. Martinet. Paris., 800 s.
12. DANIEL P.M., HENDERSON J.R., 1978: Circulation in the islets of Langerhans (proceedings). J Physiol., 275: 10P-11P.
13. DAVIES M.E., 1955: Normal mouth and intestinal flora of the ferret (*Mustela furo* L.). Nature, 175: 1048.

14. EATWELL K., 2004: Two unusual tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). J Small Anim Pract., 45 (9): 454-459.
15. EHRHART N., WITHROW S.J., EHRHART E.J., WIMSATT J.H., 1996: Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). J Am Vet Assoc., 209 (10): 1737-1740.
16. ELLIE M.S., ZERBE C.A., 1995: Insulinoma in dogs, cats, and ferrets. Compend Contin Educ Vet; 17 (1): 51-59.
17. EVANS H., AN N.Q., 2014: Anatomy of the Ferret. In: Fox J.G., Marini R.P.: *Biology and diseases of the ferret*. Wiley-Blackwell, Oxford, s.23-67.
18. FERGUSON D.C., 1985: Idiopathic hypersplenism in a ferret. Vet Clin North Am Small Anim Pract., 186 (7): 693-695.
19. FINGEROTH J.M., SMEAK D.D., 1988: Intravenous methylene blue infusion for intraoperative identification of pancreatic islet-cell tumors in dogs. J Am Anim Hosp Assoc., 24 (2):175-182.
20. FIX A.S., HARMS C.A., 1990: Immunocytochemistry of pancreatic endocrine tumors in three domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). Vet. Pathol., 27 (3): 199-201.
21. FOSSUM T.W., 2013: Small Animal Surgery. Elsevier Mosby, Missouri, 1619 s.
22. FOX J.G., 2014: Taxonomy, History, and Use. In: Fox J.G., Marini R.P.: *Biology and diseases of the ferret*. Wiley-Blackwell, Oxford, s. 5-22.
23. FOX J.G., SCHULTZ C.S., BOLER B.M.V, 2014: Nutrition of the Ferret. In: Fox J.G., Marini R.P.: *Biology and diseases of the ferret*. Wiley-Blackwell, Oxford, s. 123-144.
24. GREENE S.N., BRIGHT R.M., 2008: Insulinoma in a cat. J Small Anim Pract., 49 (1): 38-40.
25. HAWKS D., PETERSON M.E., HAWKINS K.L., ROSEBURY W.S., 1992: Insulin-Secreting Pancreatic (Islet Cell) Carcinoma in a Cat. J Vet Intern Med., 6 (3): 193-196.
26. HESS L.R., RAVICH M.L. REAVILL D.R., 2013: Diagnosis and treatment of an insulinoma in a guinea pig (*Cavia porcellus*). J Am Vet Med Assoc., 242 (4): 522-526.
27. CHEN S., 2008: Pancreatic endocrinopathies in ferrets. Vet Clin North Am Exot Anim Pract., 11 (1): 107-123.
28. CHEN S., 2010: Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). Vet Clin North Am Exot Anim Pract., 13 (3): 439-452.
29. CHRISMAN C.L., 1980: Postoperative results and complications of insulinomas in dogs. J Am Anim Hosp Assoc, 16: 677-684.

30. JEKL V., HAUPTMAN K., MINÁRIKOVÁ A., 2014: Kurz medicíny drobných savců I. výukový den. 4.1.2014, Hotel Atlantis, Rozdrojovice, 21 s.
31. JERGENS A.E., SHAW D.P., 1989: Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc.*, 194 (2): 269-271.
32. JOHNSON-DELANEY C.A., 2006: Anatomy and physiology of the gastrointestinal system of the ferret and selected exotic carnivores. *Proc Assoc Avian Vet.*, 29-38.
33. JOHNSON-DELANEY C.A., 2006: Update of ferret adrenal disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Proc Assoc Avian Vet.*, 69-74.
34. JOHNSON-DELANEY C.A., 2014: Ferret nutrition. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.*, 17 (3): 449-470.
35. KAUFMAN J., SCHWARZ P., MERO K, 1984: Pancreatic beta cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc.*, 185 (9): 998-1000.
36. KEMMERER D., 1988: Pancreatic beta-cell tumours in two domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Comp Anim Pract.*, 2: 29-30.
37. KRAJE A.C., 2003: Hypoglycemia and irreversible neurologic complications in cat with insulinoma. *J Am Vet Med Assoc.*, 223 (6): 812-814.
38. KVASNICOVA V., 2004: Glukóza v séru a v plazmě. 30.11.2016. Dostupné na: http://www.prevedig.cz/pict/fotogalerie/Odborne_texty/Gluk%C3%B3za%20v%20s%C3%A9ru%20a%20v%20plazm%C4%9B.pdf
39. LEDVINA, 2009: Biochemie pro studující medicín – I a II. díl. Karolinum, Praha. 568 s.
40. LEWINGTON J., 2005: Ferrets. In: O'MALLEY B., *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species*. Elsevier Saunders, Philadelphia, s. 237-261.
41. LEWINGTON J.H., 2007: Classification, history and current status of ferrets. In: Lewington J.H.: *Ferret husbandry, medicine and surgery*. Elsevier, Missouri, s. 3-14.
42. LEWINGTON J.H., 2007: General neoplasia. In: Lewington J.H.: *Ferret husbandry, medicine and surgery*. Elsevier, Missouri, s. 318-345.
43. LI X., FOX J.G., PADRID P.A., 1998: Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J Am Vet Med Assoc.*, 212 (9): 1402-1406.
44. LLOYD C.G., LEWIS G.V., 2004: Two cases of pancreatic neoplasia in British ferrets (*Mustela putorius furo*), *J Small Anim Pract.*, 45 (9), 558-562.
45. LUMEIJ J.T., VAN DER HAGE M.H., DORRESTEIN G.M., VAN SLUIJS F.J., 1987: Hypoglycaemia due to a functional pancreatic islet cell tumour (insulinoma) in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Rec.*, 120 (6): 129-130.

46. LURYE J.C., BEHREND E.N., 2001: Endocrine tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 33 (5): 1083-1110.
47. LUTTGEN P.J., STORTS R.W., ROGERS K.S., MORTON L.D., 1986: Insulinoma in a ferret. *J Am Vet Med Assoc.*, 189 (8): 920-921.
48. MARINI R.P., RYDEN E.B., ROSENBLAD W.D., MURPHY J.C., FOX J.G., 1993: Functional islet cell tumor in six ferrets. *J Am Vet Med Assoc.*, 202 (3): 430-433.
49. MCBREARTY A., RAMSEY I., 2013: Hypoglycaemia. *Companion Animal*, 18 (3): 96-100.
50. MCMILLAN F.D., BARR B., FELDMAN E.C., 1985: Functional pancreatic islet cell tumor in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 21: 741-746.
51. MELEO K.A., CAPLAN E.R., 1999: Treatment of insulinoma in the dog, cat, and ferret. In: Bonagura J.D. (editor): *Current veterinary therapy XIII*. WB Saunders, Philadelphia, s. 357-361.
52. MELLANBY R.J., HERRTAGE M.E., 2002: Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamin. *J Small Anim Pract.*, 43 (11): 506-508.
53. NELSON R.W., COUTO C.G., 2014: *Small Animal Internal Medicine*. Elsevier Mosby, Missouri, 1 440 s.
54. O'BRIEN T.D., NORTON F., TURNER T.M., JOHNSON K.H., 1990: Pancreatic endocrine tumor in a cat: Clinical, pathological, and immunohistochemical evaluation. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 26 (5): 453-457.
55. PHAIR K.A., CARPENTER J.W., SCHERMERHORN T., GANTA C.K., DEBEY B.M., 2011: Diabetic Ketoacidosis with Concurrent Pancreatitis, Pancreatic β Islet Cell Tumor, and Adrenal Disease in an Obese Ferret (*Mustela putorius furo*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.*, 50 (4): 531-535.
56. PILNY A.A., CHEN S., 2004: Ferret insulinoma: Diagnosis and treatment. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 26 (9): 722-728.
57. PODDAR S., MURGATROYD L., 1976: Morphological and histological study of the gastro-intestinal tract of the ferret. *Acta anat.*, 96: 321-334.
58. QUESENBERRY K.E., CARPENTER J.W., 2012: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Elsevier Saunders, Missouri, 596 s.
59. SCHAUB S., WIGGER A., 2003: Ultrasound-aided diagnosis of an insulinoma in a cat. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 41 (5): 338-342.
60. SCHERMERHORN T., 2013: Normal glucose metabolism in carnivores overlaps with diabetes pathology in non-carnivores. *Endocrinology*, 4: 188.

61. VANNEVEL J.Y., WILCOCK B., 2005: Insulinoma in 2 guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Can Vet J.*, 46 (4): 339-341.
62. WEISS C.A., 1997: Insulinoma in ferret. *Proceed, Ninth Sm Mammal Vet Conf*, 151-154.
63. WEISS C.A., WILLIAMS B.H., SCOTT M.V., 1998: Insulinoma in the ferret: Clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 24 (6): 471-475.
64. WHARY M.T., 2014: Physiology of the Ferret. In: Fox J.G., Marini R.P.: *Biology and diseases of the ferret*. Wiley-Blackwell, Oxford, s. 81-122.
65. WILLIAMS B.H., 2006: Insulinoma in ferrets. Dostupné na: <http://ohoyama.free.fr/biblio/insulinoma.pdf>

PŘÍLOHY

- Příloha I:** Srovnání klinických příznaků u fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). I
- Příloha II:** Srovnání zvolené terapie pro fretky s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). II
- Příloha III:** Srovnání typu zvoleného chirurgického zákroku pro fretky s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). II
- Příloha IV:** Srovnání počtu nodulů u jedné fretky nalezených při chirurgickém zákroku u fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). III
- Příloha V:** Srovnání lokalizace nodulů v naší studii se studií Weiss a kol. (1998) a studií Erharta a kol. (1996), KCHPPDS v letech 2005-2015. III
- Příloha VI:** Srovnání lokalizace nodulů u fretek v naší studii se studií Caplana a kol. (1996). V naší studii byla navíc uvedena i přesná lokalizace lézí na dvou a více částech pankreatu. .III
- Příloha VII:** Srovnání histologické diagnózy u operovaných fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). IV
- Příloha VIII:** Srovnání disease-free intervalu a survival-time u fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015). IV

Příloha I: Srovnání klinických příznaků u fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Počet fretek	20	57	66	152
Pohlaví (samice/samci)	35 %/65 %	44 %/56 %	41 %/59 %	40 %/ 58 %
Věk v době diagnózy				
<i>Medián</i>	5 let	5 let	5 let	6,5 let
<i>Rozmezí</i>	2 až 6 let	2 až 7 let	*	1 až 10 let
Délka trvání KP před diagnosou (medián)	90,5 dní	*	*	24,5 dne
Klinické příznaky				
<i>Ztráta hmotnosti</i>	10 %	14 %	47 %	66 %
<i>Epizody apatie</i>	45 %	91 %	95 %	50 %
<i>Slabost</i>	*	88 %	82 %	11 %
<i>Ptylizmus, Hypersalivace</i>	35 %	17 %	61 %	28 %
<i>Šahání si tlapkou do dutiny ústní</i>	*	*	58 %	7 %
<i>Zvracení</i>	*	19 %	8 %	9 %
<i>Třes</i>	*	17 %	*	35 %
<i>Epizody ataxie, slabosti pánevních končetin</i>	25 %	23 %	36 %	14 %/34 %
<i>Epizody záchvatů</i>	60 %	11 %	9 %	24 %
<i>Kolaps</i>	*	47 %	21 %	
<i>Kóma</i>	*	*	*	1 %
<i>Alopecie</i>	20 %*	25 %	18 %	5 %
<i>Splenomegalie</i>	*	70 %	64 %	34 %
<i>Dehydratace</i>	*	*	*	33 %
<i>Upadávání</i>	*	*	*	10 %
<i>Zvýšená unavitelnost</i>	*	*	*	9 %
<i>Stav strnulosti</i>	*	*	*	8 %
<i>Laterální poloha</i>	*	*	*	7 %
<i>Anémie</i>	*	*	*	5 %
<i>Snížený příjem vody</i>	*	*	*	5 %
<i>Vokalizace</i>	*	*	*	4 %
<i>Spavost</i>	*	*	*	4 %
<i>Regurgitace</i>	*	*	*	4 %
<i>Snížená kvalita srsti</i>	*	*	*	4 %

* údaj nebyl uveden

Příloha II: Srovnání zvolené terapie pro fretky s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Celkový počet fretek	20	57	66	152
Medikamentózní	3 (15 %)	3 (5 %)	10 (15 %)	30 (20 %)
Chirurgická	17 (85 %)	50 (88 %)**	56 (85 %)	99 (65 %)***
<i>Nodulektomie</i>	*	34 (60 %)	27 (41 %)	47 (31 %)
<i>Parciální pankreatektomie</i>	*	9 (16 %)		31 (20 %)
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>	*	7 (12 %)	29 (44 %)	21 (14 %)
<i>Euthanázie</i>	*	4 (7 %)	*	18 (12 %)
<i>Úhyn při stabilizaci</i>	*	*	*	5 (3 %)
Medikamentózní po chirurgické terapii	6 (30 %)	*	*	35 (23 %)
Druhý chirurgický zákrok	4 (20 %)	*	*	9 (6 %)****
Relaps KP po operaci	*	16 (28 %)	*	41 (41 %)
Pitva	3 (15%)	*	*	15 (10 %)

* údaj nebyl uveden

**38 (67 %) s medikací před chirurgickým zákrokem (25 fretek prednizonem/12 fretek prednizonem a diazoxidem/1 fretka pouze diazoxidem/12 fretek častým krmením)

***45 (30 %) fretek s medikací před chirurgickým zákrokem prednizonem, ostatní časté krmení

**** 2 (22 %) fretek s medikací před chirurgickým zákrokem prednizonem, ostatní časté krmení

Příloha III: Srovnání typu zvoleného chirurgického zákroku pro fretky s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Celkový počet fretek ve studii	20	57	66	152
Chirurgická terapie	17	50	56	99
<i>Nodulektomie</i>	*	34 (68 %)	27 (48 %)	47 (48 %)
<i>Parciální pankreatektomie</i>	*	9 (18 %)		31 (31 %)
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>	*	7 (14 %)	29 (52 %)	21 (21 %)

* ve studii nebylo sledováno

Příloha IV: Srovnání počtu nodulů u jedné fretky nalezeném při chirurgickém zákroku u fretek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Počet operovaných fretek	20	50	56	99
Celkový počet nodulů			145	157
Soliterní	12 (60 %)	13 (26 %)	22 (39 %)	53 (54 %)
Multipní	7 (35 %)	37 (74 %)	34 (61 %)	41 (41 %)
2 -4 noduly		32 (64 %)		40 (40 %)
5 - 9 nodulů		5 (10 %)		1 (1 %)
2 - 5 nodulů			30 (54 %)	41 (41 %)
6 - 10 nodulů			4 (7 %)	0 (0 %)
Hyperplazie				5 (5 %)

Příloha V: Srovnání lokalizace nodulů v naší studii se studií Weiss a kol. (1998) a studií Ehrharta a kol. (1996), KCHPPDS v letech 2005-2015.

Postižená část pankreatu	Ehrhart a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Pouze levá	*	81 (56 %)	93 (59 %)
Pouze pravá	*	44 (30 %)	52 (33 %)
Pouze tělo pankreatu	*	20 (14 %)	7 (5 %)

* nebylo sledováno

Příloha VI: Srovnání lokalizace nodulů u fretek v naší studii se studií Caplana a kol. (1996). V naší studii byla navíc uvedena i přesná lokalizace lézí na dvou a více částech pankreatu.

Postižená část pankreatu	Caplan a kol.	KCHPPDS
Pouze levá	11 (34 %)	52 (52 %)
Pouze pravá	3 (9 %)	13 (13 %)
Pouze tělo pankreatu	1 (3 %)	2 (2 %)
Bilaterální	17 (53 %)	26 (26 %)
<i>Pravé a levé rameno</i>	*	22 (22 %)
<i>Levé rameno a tělo pankreatu</i>	*	2 (2 %)
<i>Pravé, levé rameno a tělo pankreatu</i>	*	2 (2 %)
<i>Pravé rameno a tělo pankreatu</i>	*	0 (0 %)

* ve studii nebylo sledováno

Příloha VII: Srovnání histologické diagnózy u operovaných fretkek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

Histologická diagnóza	Ehrhart a kol.	Caplan a kol.	Weiss a kol.	KCHPPDS
Hyperplazie	*	*	*	12 (8 %)
Adenom	11 (55 %)	1 (1 %)	*	7 (5 %)
Karcinom	9 (45 %)	34 (60 %)	*	74 (47 %)
Kombinace; karcinom s hyperplazií či adenomem	*	22 (39 %)	*	*
Metastáze**	0%	4 (8%)	1 (2 %)	1 (1 %)
Subakutní až chronická pankreatitida	*	*	*	1 (1 %)
Chronická pankreatitida	*	*	*	1 (1 %)
Hemoragie v interstitiu	*	*	*	3 (2 %)
Útvar vycházející ze serózy	*	*	*	1 (1 %)
Fyziologická tkáň	*	*	*	4 (3 %)

* nebylo uvedeno

** sledovány metastáze do jiných orgánů

Příloha VIII: Srovnání disease-free intervalu a survival-time u fretkek s inzulinomem (Caplan a kol., 1996; Ehrhart a kol., 1996; Weiss a kol., 1998; KCHPPDS v letech 2005-2015).

	Ehrhart a kol.		Caplan a kol.		Weiss a kol.		KCHPPDS	
Disease-free interval (medián)	n		n		n		n	
Všechny fretky	20	**	57	**	66	**	152	46 dní
Medikamentózní léčba	3	**	3	**	10	22 dnů*	30	201 dní
Chirurgická léčba	17	240 dní	50	318 dní	56	**	99	93 dní
<i>Nodulektomie</i>		**	34	**	27	234 dní*	47	114 dní
<i>Parciální pankreatektomie</i>		**	9	**		**	31	29 dní
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>		**	7	**	29	356 dní*	21	41 dní
Survival time (medián)								
Všechny fretky	20	483 dní	57	510 dní	66	**	152	294 dní
Medikamentózní léčba	3	**	3	**	10	186 dnů*	30	130 dní
Chirurgická léčba	17	**	50	477 dní	56	**	99	260 dní
<i>Nodulektomie</i>		**	34	**	27	456 dní*	47	284 dní
<i>Parciální pankreatektomie</i>		**	9	**		**	31	266 dní
<i>Parciální pankreatektomie s nodulektomií</i>		**	7	**	29	668 dní*	21	415 dní

*hodnota uvedena jako průměr a ne jako medián

** hodnota nebyla uvedena