

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



Diabetes mellitus u psů

Bakalářská práce

Autor práce: Martina Dohnalová

Vedoucí práce: MVDr. Romana Krejčíková

© 2015 ZU v Praze

estné prohlá-ení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Diabetes mellitus u ps " jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva těchto osob.

V Praze dne 10. 4. 2015

Podkování

Ráda bych touto cestou podkovala vedoucí bakalářské práce MVDr. Roman Krejčíkové za odborné vedení, cenné rady, konzultace a trpělivost. Děkuji také své rodině za podporu při studiu.

Diabetes mellitus u ps

Souhrn

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění podmíněné relativním nebo absolutním deficitem hormonu inzulínu, který je produkován Langerhansovými ostrvkami slinivky břišní.

Toto onemocnění bylo známo již v roce 1550 před naším letopočtem. Samotné slovo diabetes pochází z řečtiny a doslova znamená sifón či pruchodný. Později bylo přidáno slovo mellitus, kdy doslovný překlad je sladký. V současné době se diabetes odlišuje od nejčastěji se vyskytujícím endokrinním onemocněním slinivky břišní.

Z etiologického hlediska se diabetes dělí na dva typy. První typ diabetu je vyvolán destrukcí B buněk pankreatu. U tohoto typu diabetu dochází k tvorbě specifických protilátek proti B buňkám pankreatu, které produkují inzulín. Tvorba těchto protilátek má za následek autoimunitní autodestrukci B buněk a nedostatečnou produkci inzulínu. Nejčastěji se jedná o relativní nedostatek inzulínu, později se však může nastat nedostatek absolutní s následkem vysokého množství glukózy v krvi. Druhý typ diabetu, neboli na inzulín nezávislý diabetes mellitus, se vyskytuje zejména u starších zvířat, kdy dochází ke kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních v důsledku sníženého počtu receptorů.

Diagnostikovat diabetes lze zejména vyšetřením krve a moči. Mezi základní projevy diabetu patří patologická žíravost, nadměrné močení, nadměrná žíznivost, úbytek hmotnosti, případně kombinace těchto problémů. Vždy je však nutné vyloučit jiná onemocnění, která se mohou projevovat podobně.

Hlavním cílem léčby je odstranění příznaků nemoci a předjetí komplikací. Základem terapie je podávání inzulínových preparátů spolu s dodržováním dietetických opatření.

Nově diagnostikovaní psi s diabetem by měli být považováni za inzulín-dependentní a léčba inzulínem by měla být zahájena ihned po zjištění diagnózy.

Nejčastěji se k léčbě diabetu používají přípravky s prolongovaným účinkem, které obsahují 30 % amorfního ZN-inzulínu a 70 % krystalického ZN-inzulínu. Amorfní inzulín je velmi rychle vstřebáván, nejvyšší koncentrace dosahuje za 4 hodiny po aplikaci, poté jeho účinek odeznívá. Na našem trhu jsou přípravky (jak veterinární tak i lidské), jejichž účinnost se blíží 24 hodinám. To umožňuje podávat pouze jednu injekci za den. Vždy je však

vyřadován pravidelný režim, který je předpokladem dlouhodobé úspěšnosti léčby. U léčby inzulinem je důležité sledovat pravidelnou hladinu glukózy. Sledování glukózy se provádí buď měřením hladiny glukózy v krvi anebo se kontroluje hladina glukózy v moči (není tak přesné jako měření hladiny glukózy v krvi).

Velice důležitá jsou při léčbě dietetická opatření, kdy denní potřeba kalorií u dobře kontrolovaného diabetického psa je totožná jako u zdravého psa, je však potřeba minimalizovat výkyvy koncentrace glukózy pomocí jednotného plánu krmení. U obézního psa by měla být jeho hmotnost vždy korigována, jelikož způsobuje rezistenci na inzulin a tím se zhoršuje možnost léčby. Krmný režim diabetického psa by měl být neměnný, a uhl se jedná o složení krmné dávky, množství krmiva nebo dobu podávání.

Pokud nedojde ke včasné diagnóze a následné léčbě, končí diabetes vždy smrtí pacienta. Při odpovídající terapii má diabetes mellitus velmi příznivou prognózu. Pokud je psovi dopřána správná péče a pravidelné kontroly u lékaře, je délka života téměř stejná jako u zdravých jedinců.

Klíčová slova: diabetes mellitus, inzulin, slinivka břišní, glukóza, diagnostika, výživa

Diabetes Mellitus in Dogs

Summary

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease caused by relative or absolute deficiency of the hormone insulin which is produced by Islets of Langerhans of the pancreas.

This disease was already known in 1550 BC. The word diabetes comes from Greek and means literally siphon or passable. The word mellitus was added later, the literal translation is sweet.

From the aetiological point of view, the diabetes is divided into two types. The first type of diabetes is caused by destruction of pancreatic B cells. In this type of diabetes results in the formation of specific antibodies against the B cells of the pancreas, which produce insulin. The formation of these antibodies results in an autoimmune destruction of B cells and a lack of insulin production. First, it is a relative lack of insulin, However, later it changes to absolute deficiency resulting in high levels of blood glucose. The second type of diabetes, or insulin dependent diabetes mellitus, occurs mainly in older animals, where there is a combination of impaired insulin secretion and its action in target tissues due to reduced receptor numbers. Diabetes can be diagnosed especially by blood tests and urine tests or through clinical symptoms and physical exam. The basic symptoms of diabetes include pathological greed, excessive urination, excessive thirst, weight loss, or a combination of these problems. It is absolutely necessary to exclude other diseases that can manifest alike.

The main goal of treatment is to relieve the symptoms of the disease and prevent complications, especially hypoglycemia (pathological reduction in blood sugar), recurrent ketosis (re-accumulation of ketone bodies), recurrent lethargy (somnolence, drowsiness). The basis of therapy is the administration of insulin preparations along with adherence to dietary measures.

Newly diagnosed dogs with diabetes should be considered as insulin-dependent and insulin therapy should be initiated immediately after the diagnosis.

The most commonly used to treat diabetes are the preparations with prolonged effect containing 30 % amorphous zinc insulin and 70 % crystalline zinc insulin. Amorphous insulin is rapidly absorbed, reaching maximum concentrations for 4 hours after application, then its effect subsides. In our market there are products (both human and veterinary), the efficiency

approaches 24 hours. This enables you to make only one injection per day. Regular routine is always required, which is a prerequisite for long-term treatment success. For insulin treatment, it is important to regularly monitor blood glucose. Monitoring of glucose is carried out either by measuring blood glucose and or monitored level of glucose in the urine (not as accurate as the measurement of blood glucose).

Dietary measures are very important in the treatment, the daily calories needed for a well-controlled diabetic dog is the same as for a healthy dog, but it is necessary to minimize fluctuations in glucose levels using a single plan feeding. Obese dog should always be corrected by its weight, since it causes insulin resistance and thereby worsens treatment option. Feeding regime of diabetic dog should be constant, whether the composition of the diet, the amount of feed or administration period.

If there is no early diagnosis and subsequent treatment, diabetes always ends with death of the patient. When there is an appropriate therapy, diabetes mellitus has very favorable prognosis. If a dog is treated with proper care and regular appointments with the doctor, and overall good quality of life, there is an expectation of life length almost the same as in healthy individuals.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, pancreas, glucose, diagnostics, nutrition

Obsah

1 Úvod	1
2 Cíl práce	2
3 Literární re-er-e	3
3.1 Anatomie a fyziologie pankreatu.....	3
3.1.1 Endokrinní ást.....	4
3.1.2 Exokrinní ást.....	10
3.1.3 Nej ast ji se vyskytující onemocn ní pankreatu.....	12
3.2 Diabetes mellitus.....	14
3.2.1 Historie onemocn ní diabetes mellitus.....	15
3.2.2 Typy diabetes mellitus.....	17
3.2.3 Symptomy a diagnostika diabetes mellitus.....	19
3.2.4 Terapie diabetes mellitus.....	20
3.2.5 Dieta a stravování diabetického psa.....	24
3.2.6 T lesná aktivita diabetického psa.....	25
3.2.7 Monitoring a kontrola diabetika.....	26
3.2.8 Recidiva klinických p íznak	27
3.2.9 Prevence vzniku diabetes mellitus.....	28
3.2.10 Prognóza diabetes mellitus.....	28
4 Záv r	30
5 Seznam literatury	31

1 Úvod

Onemocnění diabetem se stává závažným problémem. Na vzestupu je zejména ve všech vyspělých společnostech. Za posledních pět let incidence tohoto onemocnění výrazně vzrostla. Není pochyb o tom, že tomu napomohlo i užívání preparátů na potlačení i také plošné podávání kortikoidů. Samozřejmě určitou roli sehraje i civilizace. Zejména obezita, kdy majitelé své psy často překrmují (podávají psům zbytky lidské stravy a dávají nadměrné množství pamlsků) a nedopřávají jim dostatek pohybu. Diabetes je nepochybně jednou z nejzávažnějších chorob látkové přeměny. Svými projevy a komplikacemi prolíná do všech odvětví medicíny (například do kardiologie, nefrologie, gastroenterologie).

Léčebné možnosti diabetu psů vychází z poznatků humánní medicíny, které jsou doplněné o poznatky týkající se diabetu u zvířat. Současně je možno konstatovat, že se v posledních letech veterinární medicína velmi rozvíjela a tím i poznatky týkající se diabetu psů.

Výzkum v oblasti diabetologie jak v humánní tak i veterinární medicíně je na výrazném vzestupu. Cílem výzkumu v oblasti onemocnění diabetes mellitus je především vývoj co nejdokonalějších praktických metod prevence a samotné léčby diabetu a zabránění vzniku závažných komplikací. Dalším cílem je získávání nejzákladnějších informací o etiologických mechanismech diabetu a jeho komplikacích.

2 Cíl práce

Cílem této práce je podat literární pohled o problematice onemocnění diabetes mellitus u psů. Hlavní důraz je kladen na rozdělení fyziologie a funkce slinivky břišní, příčiny vzniku diabetu s návazností na terapii diabetu. Tato práce má ambici poučít chovatele a poskytnout rady jednak pro včasné rozpoznání nemoci a jeho terapii a také jak s takovým zvířetem zacházet.

3 Literární re-er-e

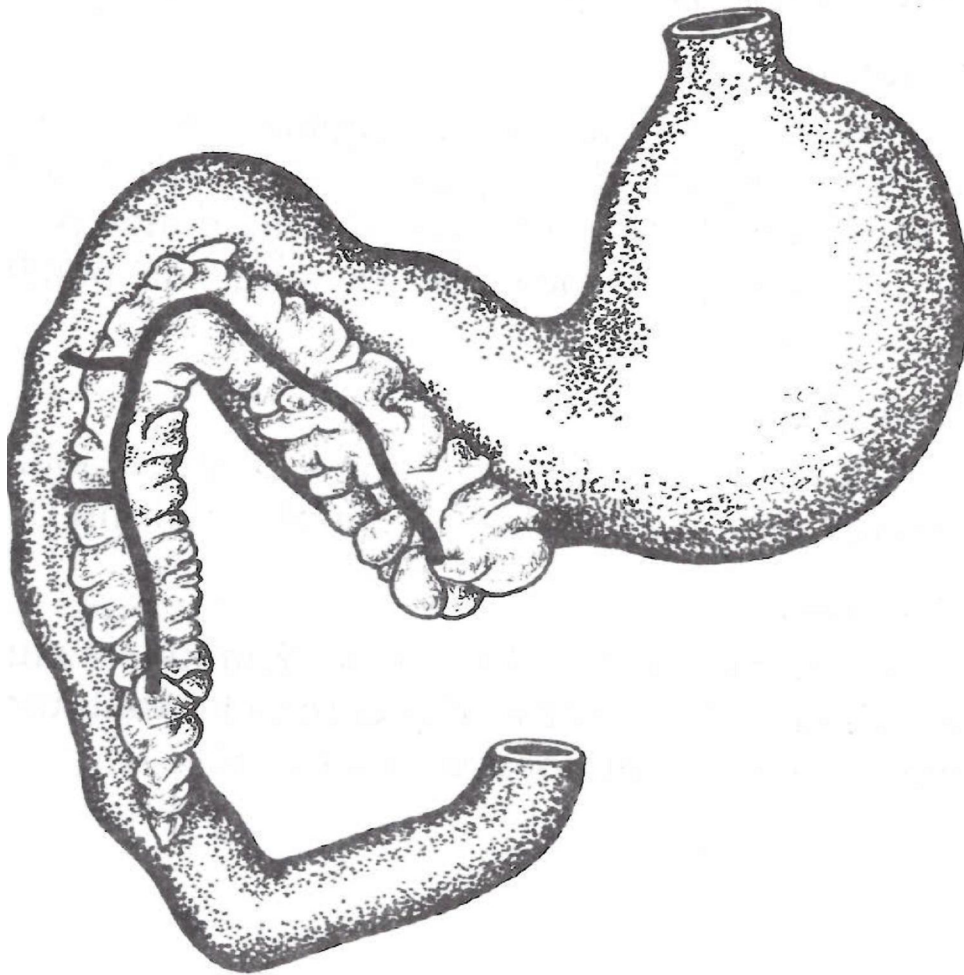
3.1 Anatomie a fyziologie pankreatu

Pankreas neboli slinivka b i-ní pat í k velkým flázám trávicího ústrojí (po játrech druhá nejv t-í fláza) s n kolika funkcemi, uloženým mimo st nu trávicí trubice (Marvan et al., 2013).

Nachází se podél po áte ní ásti tenkého st eva (dvanáctníku). Na slinivce se vyskytuje uprost ed umíst né t lo (corpus pancreatis), které se p íkládá k dvanáctníku, pravý duodenální lalok (lobus pancreatis dexter) a levý slezinný lalok (lobus pancreatis sinister). Slinivka má tvar kaudáln otev eného písmene U, v jeho nitru probíhá flíla vrátnice (vena portae) (König et Liebich, 2003).

Povrch slinivky kryje pouzdro z kolagenního vaziva. Z hlediska mikroskopické anatomie je slofena z lal k (acin) a je typickým parenchymatickým orgánem (Tichý et al., 2004).

Slinivka b i-ní u psa, je-li siln napln na krví, má temn rudou barvu. V-echny ásti slinivky psa mají p íblifn stejný tvar a to tvar protáhlého hranolu. Z pravého laloku a z t la vystupuje vývod slinivky b i-ní (duktus pancreaticus), který ústí na velkou dvanáctníkovou papilu (papilla duodeni major). Z levého laloku vystupuje p ídatný vývod slinivky b i-ní (ductus pancreaticus accesorius), který je siln j-í a ásto m fle být jen jediným vývodem slinivky. Ústí na malou papilu dvanáctníku (papilla duodeni minor). Slinivka b i-ní vylučuje pankreatickou – ávu, vylévající se pankreatickými vývody do dvanáctníku (Najbrt et al., 1980).



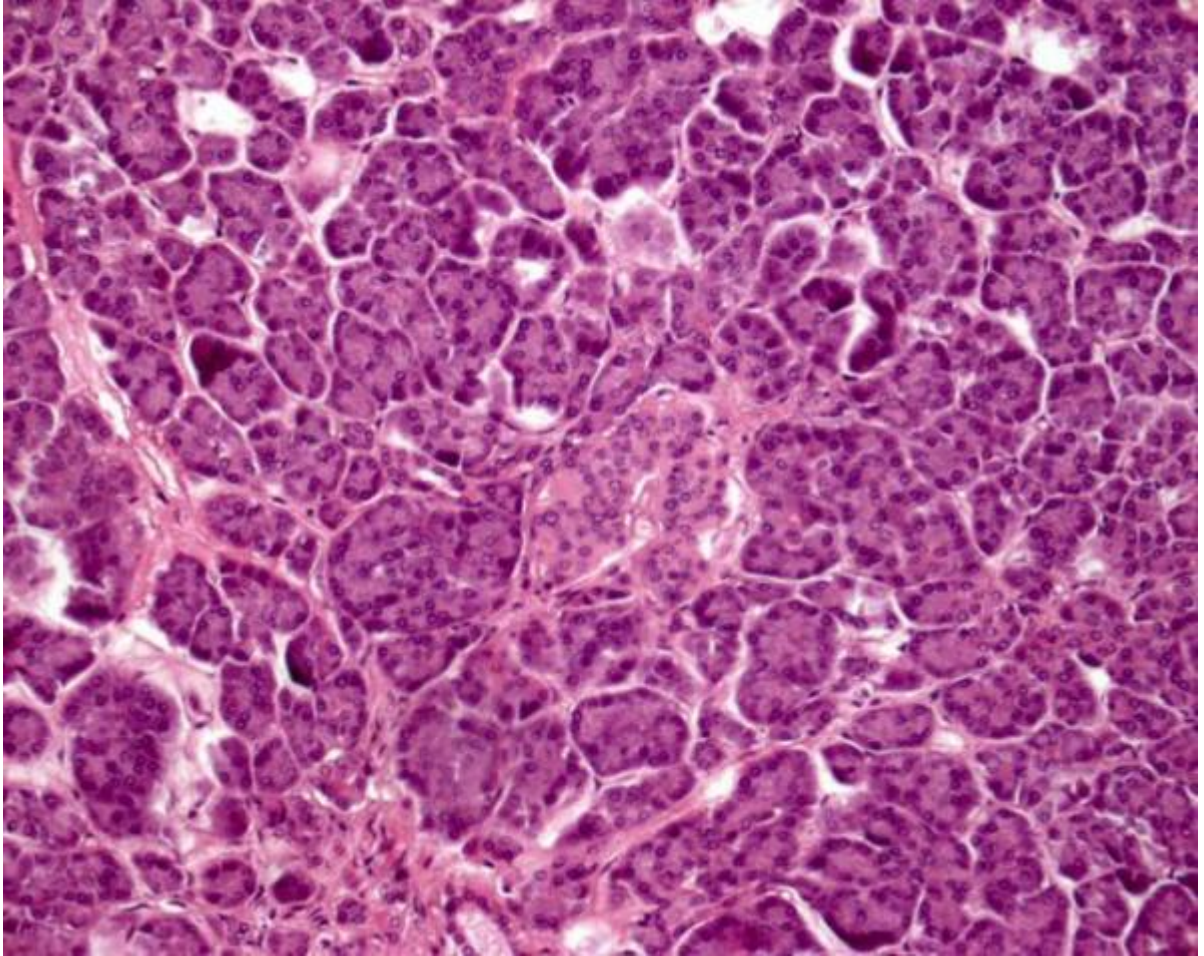
Obr. 1. Schématické znázornění lokalizace slinivky (Svoboda et al., 2001).

3.1.1 Endokrinní část

Endokrinní funkce je zprostředkována Langerhansovými ostrůvky, které jsou roztroušeny v exokrinní části slinivky břišní. U psa mají buňky Langerhansových ostrůvků nepravidelné

uspořádaní. Tyto ostrůvky byly objeveny roku 1869 Paulem Langerhansem (Svoboda et al., 2001).

Langerhansovy ostrůvky jsou morfologicky i funkčně specifické oblasti flázového parenchymu slinivky. Na barevných histologických preparátech se jeví jako nápadně světlé ostrůvky, roztroušené nejčastěji ve středě pankreatických lalůček (Tichý et al., 2004).



Obr. 2. Langerhans v ostrůvek: světlejší oválný útvar uprostřed snímku. 12. listopadu 2010 [cit. 2015-3-20]. Dostupné z: <http://katalog.lf3.cuni.cz/katalog/id/751>.

Tvar těchto ostrůvků je podélný a nepravidelný. Velikost ostrůvků kolísá od několika buněk až do ostrůvků o velikosti 0,5 mm. Počet ostrůvků může dosáhnout až několika milionů, avšak s věkem jejich počet klesá. Ostrůvky jsou tvořeny ztrámcem nebo shlukem epitelových buněk, oddělenými krevními sinusoidami a retikulárními vlákny. Barvením lze rozlišit tyto i typy buněk, z nichž hlavní jsou buňky nazývané A buňky a B buňky, kromě

tyto buňky jsou jeť buňky druhu C a D. Buňky typu A se nacházejí na periférii ostrůvku (Marvan et al., 2013).

Buňky A jsou zastoupeny v Langerhansových ostrůvcích v druhově odlišném množství. U psa je tento počet kolem 20 %, nejvíce jsou buňky typu A zastoupeny počtem 45 % u koně a naopak nejméně u skotu 9 %. V cytoplazmě tyto buňky obsahují zhruba 0,3 mikrometru velká granula (alfa granula) s výrazně elektronodenním stědem a světlým okrajem (Tichý et al., 2004).

V buňkách typu A vzniká glukagon (Mařák et Mařáková, 2004).

Glukagon byl objeven roku 1923 Murlinem a jeho týmem. Z chemického hlediska je glukagon lineární polypeptid obsahující 29 aminokyselin v jednom řetězci. Vzniká odštěpením z molekuly proglukanu tvořeném 160 aminokyselinami. Glukagon je produkován A buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky. Glukagon je také částečně produkován ve střevě a žaludku, kde je ovšem nazývaný enteroglukagon (Jelínek et al., 2003).

Výsledkem aktivity glukagonu je zvýšená koncentrace krevní glukózy. Toho je dosaženo aktivací enzymu adenylátcyklázy v jaterních buňkách, která pak stimuluje enzym fosforylázu a má za následek štěpení glykogenu. Glukagon navíc zvyšuje, podporuje glukoneogenezi (z aminokyselin a laktátu), intenzitu metabolismu a stimuluje, urychluje lipolýzu tuků. Dalšími účinky glukagonu je stimulace sekrece inzulínu a somatostatínu. Glukagon je dále částečně katabolickým hormonem. V játrech inhibuje syntézu glykogenu a stimuluje glykogenolýzu (Reece, 1998).

Účinky glukagonu: jeho molekula přes krátkou dobu existence (pokojuje 5 minut) staří ovlivnit hlavně játra a tukovou tkáň, velmi málo sval. Konečný efekt na tkáň závisí na aktuálním poměru inzulín/glukagon. Glukagon je v ústředních antagonistou inzulínu, mobilizuje potenciální zdroje energie (Ledvina et al., 2005).

Glukagon urychluje glykogenolýzu, avšak pouze v játrech, ve svalech glykogenolýzu neurychluje. Důsledkem je pokles zásob glykogenu; působí tedy stejně jako adrenalin, avšak ten účinkuje až ve vysokých koncentracích (Ledvina et al., 2005).

Glukagon potlačuje syntézu mastných kyselin, triacylglycerol (TAG) a cholesterolu v játrech (Ledvina et al., 2005).

Při hladovění bylo u psa zjištěno, že se v játrech odbourává až 50 % pankreatického glukagonu (Svoboda et Doubek, 1998).

Buňky typu B jsou v ostrvcích zastoupeny nejpočetněji. U psa to může být až 75 % z celkového počtu buněk, které tvoří ostrvek (Marvan et al., 2013).

Například u lovců jsou buňky typu B zastoupeny nejastěji až 70 % z celkového počtu buněk tvořící ostrvek (Maňák et Maňáková, 2004).

Nejvíce se nacházejí v centrálních částech ostrvku. V cytoplazmě obsahují tvarově i velikostně polymorfní granula (beta granula). Tato granula obsahují homogenní nebo jemně zrnitou substanci, popřípadě krystaloidní struktury (Tichý et al., 2004).

Jemná granula buněk typu B jsou prekurzorem hormonu inzulínu (Marvan et al., 2013).

Inzulín byl poprvé popsán, respektive izolován, Bantingem a Bestem roku 1921, avšak poprvé název inzulín byl užit až roku 1909. Slovo inzulín pochází z latinského slova insula, což v překladu znamená ostrov (Jelínek et al., 2003).

Z chemického hlediska je inzulín peptidový hormon složený z 51 aminokyselin. Skládá se ze dvou řetězců, řetězce A (21 aminokyselin) a řetězce B (30 aminokyselin). Oba řetězce jsou spojeny dvěma disulfidovými můstky, třetí disulfidový můstek stabilizuje řetězec A (Andl et al., 2001).

Inzulín snižuje hladinu krevního cukru a usnadňuje vstup glukózy do buněk, tkání a svalů (Marvan et al., 2013).

Fyziologickou hodnotu glukózy v plazmě udržují vzájemným působením inzulínu a kontraregulačních hormonů, mezi které jsou řazeny glukagon, adrenalin, kortizol a růstový hormon (Tvrha, 2008).

Deficit inzulínu je příčinou onemocnění cukrovkou (diabetes mellitus). Inzulín se tvoří v endoplazmatickém retikulu v cytoplazmě buňky, odkud se transportuje do Golgiho komplexu, kde se tvoří granula. Tato granula přecházejí přes buněčnou membránu do krevního oběhu (Marvan et al., 2013).

Vzájemný poměr obou typů buněk je druhově odlišný. Například u prasete jsou A a B buňky v poměru 1:4. A buňky a B buňky jsou receptory a regulátory hospodářství s krevním cukrem, zatímco některé tkáně jsou efekty v udržení homeostázy krevního cukru a zásobení a zásobení těla energií (Marvan et al., 2013).

řízení sekrece inzulínu: nejdůležitějším podnětem je hladina glukózy. Vysoká hladina glukózy při jídle má pozitivní vliv na sekreci inzulínu nahromaděného v Langerhansových ostrvcích. Při hladovění a bezsacharidové stravě sekrece inzulínu značně klesá. Pozitivními faktory sekrece inzulínu (jako je glukóza) jsou i aminokyseliny a vápenaté kationy. Dále sekreci podněcuje hormon adrenalin a další beta adrenergní faktory, kortizol,

r stový hormon, estrogeny, gastrointestinální hormony. Inhibi n p sobí alfa adrenergní faktory (Ledvina et al., 2005).

Odbourávání inzulínu se odehrává v játrech a je velmi rychlé. Cestou inaktivace je proteolýza, usnadná reduktivní likvidací disulfidových m stk mezi et zci A a B. Z t chto d vodu je biologický polo as secernovaného i podaného inzulínu velmi krátký, a to 5-10 minut (Ledvina et al., 2005).

Úinky inzulínu na metabolismus: inzulín ídí metabolismus lipid a aminokyselin , podporuje anabolické pochody (syntézu bílkovin, glykogenu a tuk), potla uje katabolismus. Z toho plyne, že efekty inzulínu jsou opa né než u glukagonu a adrenalinu (Ledvina et al., 2005).

Aktivní efekt inzulínu: vstup glukózy do bun k, glykolýza, syntéza glykogenu, syntéza mastných kyselin, syntéza triacylglycerol , vstup aminokyselin do bun k, syntéza bílkovin, proliferace bun k (Ledvina et al., 2005).

Inhibi ní efekt inzulínu: glukoneogeneze, glykogenolýza, -t pení tryacylglycerol .

Nejhlubší metabolické zm ny inzulín vyvolává ve svalech, játrech a v tukové tkáni. Naopak minimáln citlivé na inzulín jsou erythrocyty, mozek, st evní sliznice a ledviny (Ledvina et al., 2005).

V tukové tkáni po ú inku inzulínu dochází k urychlení p estupu glukózy do tukové bu ky (adipocytu) spojenému s urychlením katabolismu glukózy. Dále v tukové tkáni dochází k urychlení syntézy mastných kyselin a esterifikace na triacylglyceroly (TAG), jehož výsledkem je ukládání tuku (Ledvina et al., 2005).

V tukové tkáni ú inkem inzulínu také dochází ke snížení hladiny hormon-senzitivní lipasy (Ledvina et al., 2005).

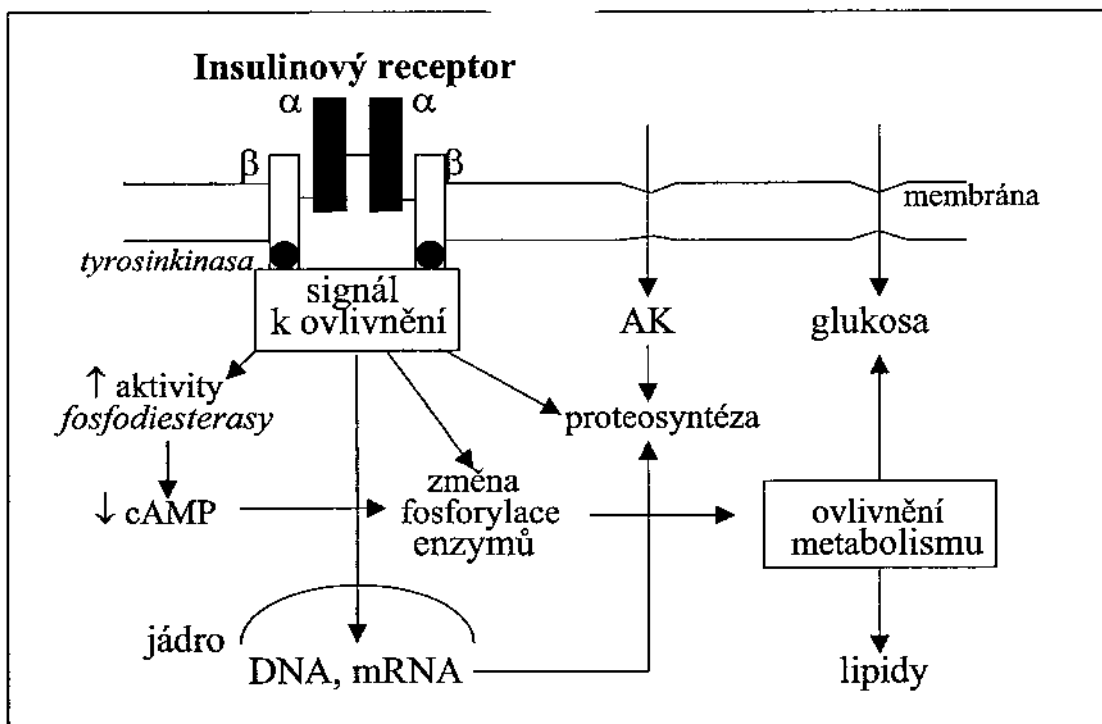
V játrech zvy-uje inzulín vychytávání glukózy stimulací enzym , které napomáhají tvorbu glykogenu a lipogenezi (Reece, 1998)

Ve svalovin jsou metabolické zm ny po ú inku inzulínu podobné jako v tkáni tukové (Ledvina et al., 2005).

Obecn inzulín podporuje ukládání tuk a syntézu protein (Reece, 1998).

Cílovými orgány, pop ípad tkán mi, jsou játra, tuková tká a sval. Orgány nejsou k inzulínu stejn citlivé, p í emfl nejcitliv j-í je tká tuková (Svoboda et al., 2001).

Výsledkem aktivity inzulínu je snížení hladiny krevní glukózy (glykémie) (Reece, 1998).



Obr. 3. Mechanismy účinku insulínu (Ledvina et al., 2005).

Funkční význam C buněk není zcela jasný, uvádí se, že z nich vznikají klidové A buňky nebo B buňky (Marvan et al., 2013).

Nejméně jsou v Langerhansových ostrvcích zastoupeny buňky D, tyto buňky tvoří hormon somatostatin (Marvan et al., 2013).

Cytoplazma buněk typu D obsahuje gama granula. Jejich obsah má vláknitou strukturu (Tichý et al., 2004).

Somatostatin je hormon peptidové povahy a je to další hormon slinivky. Byl objeven roku 1969 Hellmanem a Lernmarkem (Svoboda et Doubek, 1998).

Vzniká z pre-pro-somatostatinu (116 aminokyselin), ze kterého vzniká pro-somatostatin (28 aminokyselin, přítomný hlavně vstěvě), poté vzniká vlastní somatostatin, cyklický peptid o 14 aminokyselinách (Trojan et al., 2003).

Somatostatin působí jako inhibiční agens ke zpomalení vydávání inzulínu do krevního oběhu a zmírňuje metabolické efekty inzulínu, glukagonu a růstového hormonu. Tímto je inhibována sekrece inzulínu a glukagonu. Dále je inhibována sekrece gastrinu, sekretinu, cholecystokininu, pankreatická exokrinní sekrece a sekrece kyseliny chlorovodíkové

v žaludku. Somatostatin též moderuje gastrointestinální pohyby a resorpci glukózy (Reece, 1998).

Kromě základních typů buněk, existují i další typy buněk, například F buňky. Z F nebo PP buňky Langerhansových ostrůvků se secernuje pankreatický polypeptid (Ledvina et al., 2005).

Sekrece pankreatického polypeptidu je stimulována trávením proteinů, fyzickou námahou a hladováním. Tento polypeptid v hypotalamu má za účinek vyvolání útlumu příjmu potravy. Ihned po jídle byla prokázána zvýšená hladina tohoto hormonu. Avšak funkce pankreatického polypeptidu nebyla zatím zcela objasněna (Reece, 1998).

Typ buněk	Faktory
B-buňky	Inzulin, met-enkefalin, amiloidpeptid.
A-buňky	Glukagon, glicentin, sekretin, lipotropin.
D-buňky	Somatostatin, gastrin (fetální).
PP-buňky	Pankreatický polypeptid, dopamin.

Základní typy buněk a faktory vnitřní sekrece prokázané v pankreatu: (Svoboda et al., 2001)

3.1.2 Exokrinní část

Exokrinní část slinivky břišní je složitá alveolární fláza serózního typu, v jejím parenchymu jsou rozptýleny ostrůvky endokrinní flázové tkáně, označované jako Langerhansovy ostrůvky. Sekretem exokrinní části slinivky je pankreatická šťáva (Tichý et al., 2004).

Povrch pankreatu kryje pouzdro z kolagenního vaziva, od něhož do vnitřku orgánu vybíhají vazivové přepážky, které rozdělují flázu na množství lalůků. Tyto lalůčky jsou sestaveny z oválných acinů vystlaných acinózními buňkami, které mají vzhled serózních buněk. V centrální části acinů se nacházejí centroacinózní buňky (Tichý et al., 2004).

Acinózní buňky mají pyramidový tvar a nasedají na bazální membránu acin. Centroacinózní buňky jsou ploché buňky polyedrického tvaru se sv. tlou. cytoplazmou a představují pokračování výstelky vsunutých vývodů. Mezi centroacinózními buňkami jsou vytvořeny intercelulární kanálky, kterými prostupuje sekret acinózních buněk do vývodných cest. Vývodné cesty začínají úzkými vsunutými vývody, vystlanými jednovrstevným plochým epitelem. Vsunuté vývody pak pokračují jako vývody intralobulární a interlobulární, které vystýlá jednovrstevný kubický nebo cylindrický epitel. Interlobulární vývody se spojují v hlavní vývod slinivky neboli duktus pancreaticus a vedlejší vývod neboli duktus pancreaticus accesorius (Tichý et al., 2004).

Sekretem exokrinní části slinivky je pankreatická šťáva. Pankreatická šťáva obsahuje anorganické i organické látky. Vzhledem k její funkci jsou velmi důležitě hydrogencarbonátové ionty, voda a trávicí enzymy (tvoří 90 % bílkovin pankreatické šťávy) potřebné pro trávení peptidů, tuků, cukrů a dalších látek v chymu (trávenin). Slinivka produkuje na jednotku své hmotnosti nejvíce bílkovin ze všech tkání v lidském těle. Je-li slinivka stimulována k sekreci, je šťáva řídká, bezbarvá, alkalická a isotonická s krevní plazmou (Trojan et al., 2003).

Řízení tvorby pankreatické šťávy: nervové řízení tvorby a uvolnění pankreatické šťávy zprostředkovávají parasympatická vlákna nervu vagu působením na neurony ve tkáni pankreatu. Část postgangliových vláken směřuje k aminom, kde uvolní acetylcholin. Acetylcholin působí na muskarinové receptory buněk acin. Aktivovaný receptor umožní v povrchové membráně oddělení několika podjednotek alfa z G-proteinu. Uvolněné podjednotky mají aktivitu enzymu adenylátcyklázy. Útlum nebo zvýšení tvorby cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) ovládá exocytózu sekretních granúl. Po stimulaci nervu vagu dochází ke zvýšení sekrece enzymu. Sympatikus tlumí sekreci exokrinní části pankreatu. Hlavní část sympatické inervace pankreatu je určená cévám (Trojan et al., 2003).

Tvorba pankreatické šťávy je řízena především dvěma hormony, a to sekretinem a cholecystokininem. Uvolnění cholecystokininu způsobují tuky a peptidy, uvolnění sekretinu způsobují také tuky, peptidy a snížená hodnota pH v duodenální trávenin. Sekretin se dostává krví do slinivky, kde působí hlavně na vývody. Zde aktivuje obohacování pankreatické šťávy o vodu a enzym karbonátdehydratázu. Zvýšená intracelulární koncentrace cAMP způsobí zvýšení tvorby a sekrece karbonátdehydratázy (Trojan et al., 2003).

Enzymy přítomné v pankreatické šťávě jsou proteázy a fosfolipázy. Tyto enzymy jsou secernovány v neaktivní podobě (jako proenzymy), jejich aktivace probíhá ve střevě. Pokud dojde k aktivaci jím v slinivce, může dojít k nekróze pankreatu. Enzym enteropeptidáza převede neaktivní trypsinogen na aktivní trypsin. Aktivní trypsin mění chymotrypsinogen na chymotrypsin. Trypsin aktivuje i další proteázy (Trojan et al., 2003).

Trypsin a chymotrypsin štěpí uvnitř peptidové vazby uvnitř proteinové molekuly. Trypsin je také schopen zahájit štěpení nativních bílkovin, které nepodlehly štěpení pepsiny žaludkem. Mezi další enzymy slinivky patří karboxypeptidáza, která odštěpuje jednotlivé aminokyseliny z karboxylového konce polypeptidu. Dalším enzymem slinivky hydrolyzujícím polysacharidy je alfa-amyláza, která štěpí škroby a glykogen na oligosacharidy a disacharidy. Následné odbourávání zajišťují enzymy epitelu tenkého střeva. Nejdominantnějším enzymem, který štěpí tuky, je pankreatická lipáza. Pankreatická lipáza štěpí triacylglyceroly na monoacylglyceroly a volné mastné kyseliny. Avšak pro své další působení potřebuje další kofaktor kolipázu (Trojan et al., 2003).

3.1.3 Nejčastěji se vyskytující onemocnění pankreatu

Mezi onemocněními mající souvislost s endokrinním pankreatem, kromě nejčastěji se vyskytujícího onemocnění diabetes mellitus, patří také nádory ostrvkových buněk. Tyto nádory produkují pouze jeden hormon a podle něho se nazývají inzulinom a glukagonom (Maňák et Maňáková, 2004).

Inzulinom

Toto nádorové onemocnění charakterizované nadprodukcí inzulinu a z toho plynoucí hypoglykemií. Příčinou onemocnění je zvýšená produkce inzulinu neoplasticky aktivními B buňkami slinivky břišní. Inzulinomy jsou obvykle jednotlivé, případně mohou být i mnohčetnými nádory, v druhé se jedná o nádory maligní. Mají výraznou tendenci k metastázám do regionálních lymfatických uzlin, tkání v těsném sousedství (mezenteria) a ze vzdálenějších orgánů pak obvykle do jater (Svoboda et al., 2001).

Nádorová transformace B buněk pankreatu byla pozorována nejčastěji u středních a velkých plemen psů. Průměrný věk zvířat, která onemocní inzulinomem, je 8 let. Hraniční

hypoglykémie vyvolává u psa pocit hladu a pokud majitel zvýší krmnou dávku, dochází zpravidla k nárůstu hmotnosti (Svoboda et Doubek, 1998).

Hlavními klinickými projevy inzulinomu jsou záchvaty (68 % psů), kolapsy (34 %), generalizovaná slabost (33 %), paréza (obrně) pánevních končetin (33 %), letargie (chorobná spavost, netečnost) (19 %), svalový třes (18 %), změny chování (15 %), polyfágie (chorobná flávost) (11 %), intolerance fyzické zátěže (10 %), polyurie/polydipsie (chorobně zvýšené vylučování moči/patologicky nadměrná flízivost) (7 %). Poměrně vzácně bývá popisována i periferní neuropatie (porucha periferních nervů) (Kolevská et Vlach, 2011).

Klinické příznaky nastupují obvykle při láně zvláště (např. ráno), po fyzické zátěži nebo při kombinaci zátěže a hladovně. V pozdějších stádiích mají klinické příznaky přechodný charakter, později se stupují v permanentní křeč (Svoboda et Doubek, 1998).

O inzulinomu je třeba uvažovat při často klesajících hodnotách plazmatické glukózy pod 3 mmol/l (Svoboda et Doubek, 1998).

Pro léčbu tohoto onemocnění se doporučuje podávat přesně stanovené dávky kortikoidů (využívá se jejich hyperglykemického účinku), v některých případech však tato léčba selhává. Dále se doporučuje radikální odstranění nádorové změně tkáně parciální pankreatektomií, následně je nutné odstranění metastáz v lymfatických uzlinách. Avšak je velmi náročné nádor přesně lokalizovat a celý ho odstranit (Svoboda et Doubek, 1998).

Největší význam v lokalizaci nádoru má počítačová tomografie. Představuje poměrně přesnou metodu pro zobrazení inzulinomu. Robben publikoval v roce 2004 výsledky srovnání senzitivity CT a USG vyšetření při vizualizaci inzulinomu, z celkových 12 psů u kterých byla prokázána diagnóza inzulinomu, byli při vyšetření USG zobrazeny pouze dva inzulinomu, zatímco při vyšetření CT s podáním kontrastní látky bylo odhaleno inzulinomů 10 (Kolevská et Vlach, 2011).

Pro zamezení rizika vzniku hypoglykémie během operace, doporučuje se během, ale i po zákroku nitrožilní infuze 5% glukózy, pokud možno za pravidelného monitorování hladin plazmatické glukózy. Nejméně po dobu 2 dnů by se nemělo podávat krmivo per os ani tekutiny (riziko akutní pankreatitidy). Pes dostává tekutiny a výživu pomocí kontinuálních infuzí. Na pooperační komplikace umírá až 20 % psů (v důsledku šoku, akutní pankreatitidy). Po úspěšném chirurgickém zákroku se prodlužuje doba flávoty bez nutnosti podávat další medikace prodlužuje o jeden rok. Pro příznivou prognózu je třeba dodržovat určitá zásady a to zejména dodržovat dietu chudou na sacharidy, při němž by se krmivo mělo podávat více jak ve čtyřech dávkách během 24 hodin, dále je nutné omezit fyzickou zátěž a dodržovat medikamentózní terapii (Svoboda et Doubek, 1998).

Glukagonom (diabetická dermatopie)

Jedná se u ps o velmi vzácné onemocnění. V důsledku postifení A buněk pankreatu nádorovým bujením dochází ke vzniku glukagonomu. Mezi příznaky tohoto onemocnění patří kofní změny na distálních částech končetin, které mají v tělnou charakter erozí a ulcerací, dochází také k vypadávání srsti, zánětlivé infiltraci a tvorbě krust okolo pysků, očí, análního otvoru, vulvy, řourku a uší. Často také dochází k sekundárním infekcím. Při onemocněním glukagonomem může pes vykazovat příznaky podobné diabetes mellitus. Často je u postifených jedinců pozorován průjmy. Za vhodnou léčbu se považuje resekce postifené části v etně metastáz. Postupuje se podle stejných zásad jako při léčbě inzulinomem. Obecně má toto onemocnění velmi špatnou prognózu (Svoboda et al., 2001).

Mezi další onemocnění slinivky patří například akutní a chronická pankreatitida a exokrinní pankreatická insuficience (Svoboda et al., 2001).

3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus s prevalencí 0,32 až 0,64 % je jednou z nejčastějších endokrinních poruch u psů (Willems et al., 2012).

Diabetes mellitus je způsoben absolutním nebo relativním nedostatkem inzulínu, hlavním důsledkem je hyperglykémie (zvýšená koncentrace glukózy v krvi) (Svoboda et al., 2001).

Mezi akutní komplikace diabetu patří také hypoglykémie. Glukóza je základním zdrojem energie pro mozkovou tkáň. Mozek je přímo závislý na nepřetržitě dodávaní glukózy z krevního oběhu. Pokud dojde k poklesu pod normu (hypoglykémii), je ohrožena správná funkce mozkových buněk i jejich periférií (Venhálová et Venhálová, 2006).

Inzulin snižuje hladinu cukru v krvi a důsledkem nedostatku inzulínu vzniká hyperglykémie. (Svoboda et al., 2001).

Nejbližší forma diabetu u psů se podobá diabetu prvního typu u člověka. I možnosti léčby jsou velmi podobné metodám léčby používaným v humánní medicíně (Nelson et Reusch, 2014).

Za posledních 5 let je diabetes u psů velmi na vzestupu. Velkou roli hraje častější používání preparátů na potlačení itchy, plošné podávání kortikoidů. Velkou roli také sehrávají civilizační faktory (zejména obezita psů). Co se týká plemenné predispozice, vyšší výskyt byl zaznamenán především u pudlů, jezevčků a německých ovčáků. Až dvakrát častěji postihuje diabetes mellitus fený neřípsy. Vyšší výskyt diabetu byl také zaznamenán u zvířat středního a vyššího věku (Svoboda et al., 2001).

Mezi hlavní příznaky diabetu patří: časté močení, nadměrná flízivost, chorobná zvržená chuť k jídlu, úbytek hmotnosti, anorexie, floutenka, mastná srst, čedý zákal, patologické zvětšení jater, zvracení, nezánětlivé poškození funkce a struktury periferních nervů, nezánětlivé onemocnění oční sítnice, průjmy, kožní onemocnění, infekce močových cest (Schrey, 2006).

Psi s diabetem mohou mít i jiné souběžné onemocnění. Mezi nejčastější souběžná onemocnění diabetu patří infekce močových cest, zánět kůže, hyperadrenokorticismus (onemocnění kůry nadledvin), akutní pankreatitida (zánět slinivky břišní), nádory a hypothyreózy (snížená funkce štítné žlázy) (Hess et al., 2000).

3.2.1 Historie onemocnění diabetes mellitus

Označení cukrovka neboli diabetes mellitus pochází z řetiny. Diabetes mellitus patří k nejstarším známým chorobám vůbec. Za první zmínku o této nemoci bývá považován Ebers v papyrus z období 1550 l. př. n. l. O cukrovce se zde hovoří jako o zvláštní nemoci, při níž se maso a kosti ztrácejí do moči. Také indický vědec Susruta poměrně přesně popsal cukrovku, nazývá ji madhumeda (v překladu medová moč) a uvádí dva typy choroby. První, při které se hubne a druhou, pro kterou je typická otylost. Řecký lékař Aretaios z Kappadokie chápal cukrovku jako chorobu, při které maso a kosti zkapalují a mizí spolu s močí tak dlouho, dokud jí ledviny a močové měchýřky nepestanou produkovat. Také starověká Čína znala poměrně přesný popis cukrovky (Rybka et al., 2006).

Ve středověku popsal cukrovku arabský vědec Avicenna. Avicenna dokázal jako jeden z prvních rozpoznat příznaky cukrovky (Rybka et al., 2006).

Další významnou osobností v historii diabetu je Claude Bernard, který zjistil, že játra produkují glukózu nezávisle na přítomnosti sacharidů v potravě. Prokázal tedy, že tělo je schopno samo vyrábět složitější chemické látky i za normálních podmínek. Bernard tento proces nazval vnitřní sekrecí a tento pojem se stal klíčovým pro celou budoucí endokrinologii. Dalšími pokusy prokázal, že cukr nevzniká v krvi, ale v játrech ze speciální látky, kterou v roce 1857 objevil a nazval glykogen (Rybka et al., 2006).

V roce 1869 objevil Paul Langerhans ve slinivce břišní shluky specializovaných buněk, které byly později nazvány podle pana Langerhansa Langerhansovy ostrůvky, ale v této době stále nebyla známa jejich přesná funkce. V roce 1889 prováděli pokusy na psech Oskar Minkowski a Josef von Mehring. Zjistili, že cukrovku lze u pokusných psů vyvolat odstraněním pankreatu. Později Edward Sharpey-Schafer zjistil, že látka nezbytná pro metabolismus sacharidů vzniká právě v Langerhansových ostrůvcích a nazval ji inzulin (podle latinského slova insula neboli ostrov) (Rybka et al., 2006).

V roce 1921 provedli Frederick Grant Banting a jeho spolupracovník, student medicíny Charles Herbert Best, experimenty s extrahováním inzulínu z psích a telecích slinivek (Schott et al., 1994).

Na jaře roku 1923 se inzulin objevil na trhu, téhož roku byla Bantingovi a Macleodovi udělena Nobelova cena (Houdek, 2012).

V roce 1934 se dánský vědec Hagedorn jako první zasadil o vznik inzulínu s prodlouženým účinkem, téhož roku připravil jako první protamininzulin (Houdek, 2012).

V roce 1925 český internista Josef Charvát poukázal jako první na svět inzulín jako katalyzátor vlivu při nediatetických stavech slabosti a vyčerpání (Houdek, 2012).

V roce 1930 argentinský fyziolog B. Houssay provedl pokus, při němž objevil a popsal vzájemný antagonistický vztah inzulínu a hormonu předního laloku hypofýzy v látkové výměně cukru. Při provádění pokusu prokázal zlepšení zdravotního stavu u diabetického psa se zcela odstraněním pankreatem po následném vyloučení hypofýzy. V roce 1947 získal Houssay Nobelovu cenu (Houdek, 2012).

V roce 1952 britský biochemik Frederick Sanger stanovil kompletní strukturu inzulínu (jako vůbec první bílkovinné látky) (Houdek, 2012).

Na počátku 60. let americký biochemik Martin Rodbell zjistil, že inzulin ve fyziologických koncentracích stimuluje vstup glukózy do buňky (Houdek, 2012).

V roce 1966 proběhla v USA první transplantace slinivky. V České republice se první transplantace slinivky uskutečnila v červnu 1983 a první transplantace Langerhansových ostrůvků v únoru 2005 (Houdek, 2012).

V roce 1978 se v USA poprvé podařilo biotechnologicky připravit inzulín. V roce 1982 byl transgenní (geneticky modifikovaný) inzulín schválen k použití (Houdek, 2012).

V roce 1978 inzulín mohl být vyráběn dvěma způsoby. První způsob byl genetickou cestou pomocí vložení protiinzulinového genu do bakterie *Escherichia coli* nebo semisynteticky (výroba inzulínu z inzulínu vepřového) (Peručinová, 2007).

3.2.2 Typy diabetes mellitus

Diabetes mellitus I. typu

Primární diabetes je vyvolán destrukcí B buněk pankreatu. Tento typ diabetu je také nazýván IDDM (inzulin-dependentní diabetes mellitus), neboli na inzulínu závislý. Vyskytuje se v juvenilním věku a přetrvává do dospělosti. U tohoto typu diabetu dochází k tvorbě specifických protilátek proti B buňkám pankreatu, které produkují inzulín. Protilátky jsou děleny podle místa svého účinku. První typ je typ ICA (protilátky proti cytoplazmatickým membránám buněk) a druhý typ ICSA, což jsou protilátky proti povrchovým buněk Langerhansových ostrvků. Vytvoření těchto protilátek má za následek autoimunitní autodestrukci B buněk a nedostatečnou produkci inzulínu. Nejprve se jedná o relativní nedostatek inzulínu, později se však mění na nedostatek absolutní s následkem vysokého množství glukózy v krvi. Pokud dojde k překročení ledvinového prahu (ledvinový práh se pohybuje u psů v rozmezí 10-12 mmol/l), dochází k vyloučení glukózy močí. To má za následek žízeň a nadměrné močení, kompenzované velkou flízivostí, doprovázené nadměrným příjmem tekutin, dále sníženou hladinou draslíku, fosforu a sodíku v krvi. Destrukce i atrofie buněk pankreatu může být způsobena i jinými patologickými procesy (například píštělami pankreatu) (Svoboda et al., 2001).

Diabetes mellitus II. typu

Diabetes mellitus II. typu, neboli na inzulínu nezávislý diabetes mellitus (non-inzulin dependentní diabetes mellitus, NIDDM). Vyskytuje se zejména u starších zvířat, kdy dochází ke kombinaci porušené sekrece inzulínu a jeho působení v cílových tkáních v důsledku

sníženého počtu receptorů. U tohoto typu diabetu se výrazně uplatní genetické predispozice a faktory vnitřního prostředí. Nízká vnímavost buněk k inzulínu je označována jako inzulínová rezistence, což je metabolická odpověď na příliš produkovaný inzulín, který je vyloučen v nadměrném množství a zabráňuje tukovým buňkám vydávat svůj zdroj energie. Tento typ diabetu bývá velmi často doprovázen dalšími chronickými onemocněními kůže, sliznic, očí, ale také mozku a srdce (Svoboda et al., 1998).

Primární absolutní deficit inzulínu (inzulin dependentní diabetes, IDD) je charakterizovaný nedostatečnou produkcí inzulínu v pankreatu, zatímco relativní deficit inzulínu (IRD) vzniká při nedostatečné funkci inzulínu ve tkáních. Prolongovaná glykémie (glukóza v krvi více než 14 mmol/l) může být také příčinou permanentní dysfunkce B buněk pankreatu. Proto může u některých zvířat dojít ke změně z primárního IRD na IDD, pravděpodobně v důsledku sekundárních ztrát B buněk, které mohou souviset s toxicitou glukózy nebo vyerpáním B buněk. Přesná diagnóza u těchto pacientů může být IDD, ale tlumení hyperglykémie inzulínovou terapií je obtížné, protože příčinou onemocnění je inzulínová rezistence. IDD postihuje typicky psy mezi pátým a dvanáctým rokem. U většiny psů není příčina deficitu inzulínu objasněna, předpokládá se poškození B buněk související se zánětem slinivky (pankreatitidou) nebo s autoimunitní destrukcí B buněk. Přítomnost protilátek byla prokázána u většiny diabetických psů, což potvrzuje, že by mohla hrát určitou roli v patogenezi onemocnění (Catchpole et al., 2008).

Určitá plemena psů jsou ke vzniku diabetu predisponována. V databázi zahrnující více než 6000 diabetických psů (v USA) patří k rizikovým plemenům především miniaturní knírači, bišonci a miniaturní pudli. Byla zjištěna vysoká predispozice k diabetu u samojeda, tibetského teriéra a kern teriéra, nízké riziko u boxerů, německého ovčáka a zlatého retrívra. Tyto plemenné rozdíly potvrzují významný genetický rizikový faktor a plemennou specifitu. U některých diabetických psů byly detekovány protilátky, což potvrzuje existenci imunitní zprostředkované substance vztahující se k patogenezi diabetu u některých jedinců (Catchpole et al., 2008).

3.2.3 Symptomy a diagnostika diabetes mellitus

Klinické příznaky u psa se vyvíjejí velmi pozvolna. U fen začíná onemocnění obvykle koncem metestrus polyurií a zvýšeným příjmem tekutin (Svoboda et al., 2001).

U fen které onemocní diabetem v průběhu březosti nebo v diestrus, je tento typ diabetu srovnatelný s lidským gestačním diabetem (Rand et al., 2004).

Lidský gestační diabetes je porucha tolerance sacharid určitého stupně, je diagnostikován v době těhotenství a po porodu vymizí (Bartoš et Pelikánová, 1996).

Zvíře začíná hubnout i přesto, že dobře přijímá krmivo. V nichž případech je možné v raném stádiu pozorovat příznaky hypersomatotropismu (nadměrná produkce růstového hormonu). V průběhu diabetu se může objevit jako pozdní komplikace difúzní zákal očí (diabetická katarakta). Zvíře trpí metabolickou ketoacidózou, která se projevuje zejména hubnutím. V plazmě se nachází větší množství glukózy a lipidů. V moči je přítomna glukóza, případně ketolátky (Svoboda et al., 2001).

Mezi další příznaky diabetu patří žloutenka (ikterus), mastná srst, nezánětlivé onemocnění ledvin postihující především glomerulus (glomerulonefróza), infekce močových cest. Při laboratorním vyšetření krve je zjištěna zvýšená hladina cukru v krvi (v moči se cukr objeví ať již při vyšších hladinách cukru v krvi). Jsou rovněž zjištěny zvýšené hodnoty jaterních enzymů (Schrey, 2006)

Při podezření na diabetes mellitus je nutné potvrdit, zda se opravdu jedná o onemocnění diabetes mellitus a nebylo zaměněno s jiným onemocněním s podobnými symptomy (Pelikánová et Bartoš, 2003).

Diagnostikovat diabetes lze zejména vyšetřením krve a moči, pomocí klinických příznaků a dle výše popsaných příznaků (Johnson, 2014).

Kompletní laboratorní vyšetření psa, u kterého je podezření na diabetes zahrnuje:

1) **vyšetření krve:** krevní cukr, fruktosamin (glykosilovaný protein), hematokrit (poměr objemu erytrocytů k celkovému objemu krve), albumin (hlavní bílkovina krevní plazmy), erytrocyty (červené krvinky), hemoglobin (červené krevní barvivo), leukocyty (bílé krvinky),

diferenciální krevní obraz, rychlost sedimentace, sodík, draslík, chlór, bilirubin (fluové barvivo), močovina, amyláza, lipáza, triglyceridy (Schrey, 2006).

2) **vyšetření moči**: specifická hmotnost, chemická analýza, močový sediment (Schrey, 2006).

U psa se zjišťuje hladina plazmatické glukózy po 12 hodinové hladovce. Pokud je tato hladina vyšší než 7,00-7,5 mmol/l, jedná se pravděpodobně o diabetes. Diagnózu diabetu je podpořena nálezem glykosurie. Rovněž je možné provést glukózový toleranční test, který se využívá zejména při hraniční glykémii, tj. 6-8 mmol/l. U pacientů při hyperglykémii vyššího stupně a v případě diabetické ketoacidózy je toto vyšetření nevhodné. Glukózový toleranční test se provádí po 12-ti hodinové hladovce, kdy se aplikuje nitrožilně D-glukózu v dávce 1g/kg tělesné hmotnosti, ve formě 40-50 % roztoku. Ke stanovení hladiny plazmatické glukózy se odebírá krev za 15, 30, 45 a 60 minut. U zdravých psů se hladina plazmatické glukózy vrátí k povodním hodnotám do 45 minut (Svoboda et al., 2001).

Při diabetu jsou Langerhansovy ostrůvky postiženy nejzávažněji: u mladých psů vrozenou hypoplazií, Langerhansovy ostrůvky jsou redukovány v důsledku nekrózy a fibrózy. Následně dochází k vakuolizaci buněk ostrůvků (je vyvolána akumulací glykogenu a je typická pro diabetes mellitus) (Svoboda et al., 2001).

3.2.4 Terapie diabetes mellitus

Základním principem terapie diabetu u psů je sledovat klinické příznaky a vyhnout se buďto komplikacím, zejména hypoglykémii (patologické snížení hladiny cukru v krvi), rekurentní ketóze (opětovné hromadění ketolátek), rekurentní letargii (chorobná spavost, netečnost). Dalšími projevy jsou patologická flávnost, nadměrné močení, nadměrná flávnost, úbytek hmotnosti, případně kombinace těchto problémů (Nelson et Reusch, 2014).

Základní terapeutické schéma je postaveno na podávání inzulínu za dodržování dietetických opatření (Svoboda et al., 2001).

Inzulín je možné aplikovat nitrožilně, do svalů i do podkoží. Nejzávažněji se inzulín aplikuje podkožně neboli subkutánně (Piňhová, 2006).

Inzulín se podle délky účinku dělí na krátkě působící (účinek končí za 4-6 hodin), středně dlouho působící (účinek končí až za 12 hodin) a dlouho působící (účinek končí až za 36

hodin). U ps se nejastji poufívá inzulin st edn dlouho p sobící a dlouho p sobící (Zerrenner et al., 2007).

Preparáty inzulinu s krátkodobým ú inkem jsou nevhodné, asté podávání preparátu by bylo nepraktické (Svoboda et al., 2001).

Nov diagnostikovaní psi s diabetem by m li být považováni za inzulin-dependentní a lé ba inzulinem by m la být zahájena ihned po zji-t ní diagnózy (Nelson et Reusch, 2014).

K lé b inzulinu se poufívá n kolik typ ínulinu, nap íklad lispro, detamir, glargin a dal-í (Gilor et Graves, 2010).

Inzulinové p ípravky ur ené k lé ebným ú el m jsou vysoce í-t né, neutrální vodné roztoky inzulinu, tvo ícího sm s monomer , dimer , tetramer a hexamer . Krom látek, které ovliv ují délku ú inku inzulinu, obsahují adu konzerva ních, stabilizujících a pufujících p ísad (Pi hová, 2006).

Nejastji se poufívají p ípravky s prolongovaným ú inkem, které obsahují 30 % amorfního ZN-inzulinu a 70 % krystalického ZN-inzulinu. Amorfní inzulin je velmi rychle vst ebáván, nejvy-í koncentrace dosahuje za 4 hodiny po aplikaci, poté jeho ú inek odeznívá. Na na-em trhu jsou p ípravky (jak veterinární tak i humánní), jejichfl ú innost se blíží 24 hodinám. To umofl uje podávat pouze jednu injekci za den. Vfdy je vyfladován pravidelný reffim, který je p edpokladem dlouhodobé úsp -nosti lé by (Svoboda et al., 2001).

Doporu ená po áte ní dávka inzulinu je 1 mezinárodní jednotky/kg flivé hmotnosti/den. K celkové dávce lze p idat p ídavek 1. j. psa o hmotnosti 10 kg, 2-3 mezinárodní jednotky pro psa o hmotnosti 10-20 kg a 4 mezinárodní jednotky pro psa o hmotnosti 20 kg a vý-e. V následujících dnech se po áte ní dávka inzulinu zvy-uje o 10 % denn , nefl se poda í hladinu plazmatické glukózy stabilizovat. Pokud pes p íjímá pouze ást krmiva nebo ást krmiva vyzvrací, je nutné podat men-í dávku inzulinu. K dosaflení optimální dávky je pot eba afl jeden týden. V tomto období je dobré pacienta hospitalizovat. Pokud není mofné dosáhnout ú inné dávky zvy-ováním o 10 %, doporu uje se nár st afl o 20 %, musí se v-ak pe liv monitorovat hladina plazmatické glukózy a sledovat glykosurie. Nutnost podávání vysokých dávek inzulinu m flé signalizovat p ítomnost dal-ích obvykle primárních onemocn ní jako je nap íklad hyperadrenokorticismus nebo inzulinová rezistence (Svoboda et al., 2001).

P i studiu protilátek proti inzulinu u diabetických ps po o-et ení r znými inzulinovými p ípravky bylo zji-t no, flé hov zí inzulín, který byl podán diabetickým ps m v rámci lé by, je více imunogenní nefl vep ový inzulín (Davison et al., 2008).

Rezistenci na inzulín způsobují konkurenční onemocnění a medikace. Například prednison způsobuje rezistenci na inzulín a interferuje s efektivitou inzulínové terapie. Rozsah rezistence na inzulín může být mírný až rozsáhlý. Nadbytek glukokortikoidů, růstového hormonu a progesteron způsobuje silnou rezistenci na inzulín a výraznou hyperglykémii (bez ohledu na dávkování inzulínu). Mírnou rezistenci na inzulín způsobují záněty jako například chronická pankreatitida, gingivitida a jiné. Mírná rezistence na inzulín se dá překonat zvýšením dávky aplikovaného inzulínu. Onemocnění způsobující mírnou rezistenci na inzulín mají prokazatelně negativní dopad na diabetika v důsledku kolísavé povahy inzulínové rezistence. Při diagnostice nového diabetika je nutné provést kompletní krevní obraz, biochemické vyšetření krve, vyšetření moči s bakteriální kultivací, stanovení sérové koncentrace T4 (thyroxin) a u nekastrovaných žen stanovení koncentrace sérového progesteronu. Nejčastěji konkurenční onemocnění u diabetických pacientů je pankreatitida, proto je také nutné provést ultrasonografické vyšetření břišní dutiny a stanovení imunoreaktivity plazmatické lipázy (Nelson et al., 2009).

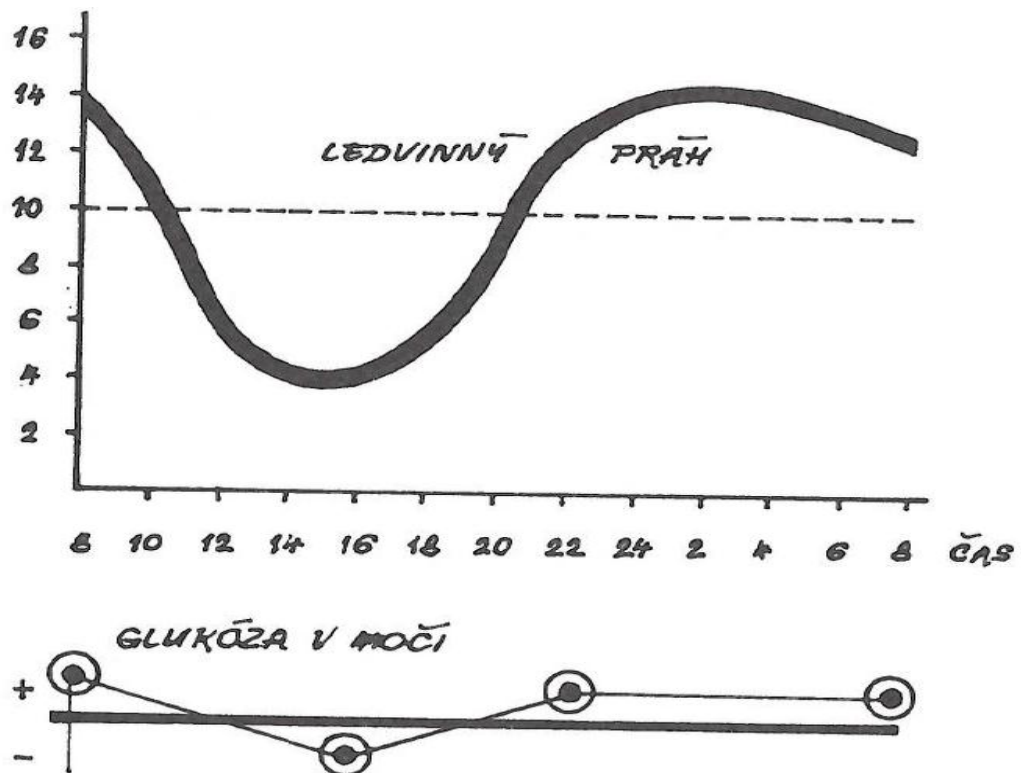
Při podávání inzulínem může nastat obranná reakce, která se nazývá Somogyiho efekt (Svoboda et Doubek, 1998).

Somogyiho fenomén (posthypoglykemická hyperglykémie) je výsledkem fyziologické odpovědi na rozvíjející se hypoglykémii, indukovanou nadbytkem inzulínu. Tato fyziologická odpověď na hypoglykémii zvýší koncentraci glukózy, minimalizuje hypoglykémii a během 12 hodin způsobí hyperglykémii. Po této době může být koncentrace glukózy extrémně zvýšená až na 22 mmol/l, koncentrace glukózy při měření v moči je 0,5 až 1 mmol/l (Nelson et al., 2009).

Nerozpoznaný krátký a dlouhý efekt inzulínu a kolísání rezistence na inzulín jsou nejčastěji příčinou Somogyiho fenoménu. Diagnostika Somogyiho efektu zahrnuje stanovení hypoglykémie (pod 4,4 mmol/l) následované hyperglykemií (více než 17 mmol/l) po aplikaci inzulínu. O Somogyiho efekt se jedná i při rapidním poklesu glukózy bez ohledu na nejnižší bod glykémie (například pokles z 22 na 5,6) během 1 hodiny. Somogyiho fenomén může být snadno přehlédnutelný během inzulínové rezistence navozené diabetogenními hormony a může přetrvávat několik dní. Terapie spoívá v redukci dávky inzulínu a vyhodnocení klinické odpovědi v následujících 5 dnech. Pokud během této doby nebyla zaznamenána žádná změna v klinických příznacích, pokračuje se v postupném snižování dávky inzulínu.

Pokud se však klinické příznaky diabetu zhoršily po redukcí dávky, mly by být hledány jiné příiny způsobující neefektivnost inzulínu (Nelson et al., 2009).

Somogyiho efekt byl pojmenován po maarsko-americkém vědci (biochemik), který se tímto fenoménem zabýval. Dále rozvinul metodu stanovení amyláz v séru, jako metodu ke zjištění akutní pankreatitidy (Luká-et al., 2010).



Obr. 5. Somogyiho efekt (Svoboda et Doubek, 1998)

3.2.5 Dieta a stravování diabetického psa

Denní potřeba kalorií u dobře kontrolovaného diabetického psa je totožná jako u zdravého psa, je však potřeba minimalizovat výkyvy koncentrace glukózy pomocí jednotného plánu krmení (Remillard, 1999).

Jaký typ diety se zvolí, závisí na výživovém stavu psa (zda je obezní, či má optimální hmotnost nebo horší výživový stav). Důležitá je skutečnost, zda se spolu s diabetem vyskytuje u nemocného také konkurenční onemocnění jako je například pankreatitida nebo selhávání ledvin. Cílem diety je dosažení optimálního výživného stavu. U obezního psa by měla být jeho hmotnost korigována, jelikož způsobuje rezistenci na inzulín. Úspěšná redukce tělesné hmotnosti vyžaduje kombinaci restriktivního příjmu kalorií, krmení krmiv s nízkým obsahem kalorií a zvýšení kalorického výdeje pohybem. Existuje mnoho diet navržených speciálně na redukci hmotnosti psa, většina z těchto diet obsahuje vlákninu (Nelson et al., 2009).

Viskózní rozpustná vláknina (například lepek, pektin) je efektivnější ve zpomalování vstřebávání glukózy přes stěvní stěnu než nerozpustná vláknina. Množství vlákniny se v jednotlivých produktech značně liší a pohybuje se v rozmezí od 3 do 25 % v sušinu. U psa s diabetem jsou preferovány diety se smíšeným podílem rozpustné a nerozpustné vlákniny. Diety obsahující 8 a více procent podílu rozpustné a nerozpustné vlákniny jsou efektivnější v minimalizaci postprandiální hyperglykémie (hladina glukózy v krvi po jídle, vzestup této hladiny za určitým odstupem po začátku jídla, maxima dosahují mezi 30. a 60. minutou) u diabetických psů. Diety, které obsahují vlákninu, jsou indikovány u psů s nadváhou na redukci hmotnosti. U psa, který má optimální váhu, se tento typ diety používá k minimalizaci postprandiální hyperglykémie a snížené průměrné koncentrace během dvanáctihodinové periody. Udržovací diety obsahují malé množství smíšené vlákniny a jsou doporučovány u hubených diabetických psů na podporu zvyšování hmotnosti (Nelson et al., 2009).

Obezita je definována jako hromadění nadměrného množství tukové tkáně v těle a patří mezi nejčastější poruchy výživy u zvířat flujících s člověkem (German, 2006).

Obezita u psa je velmi častý jev ve veterinárních ordinacích, bohužel se výskyt tohoto fenoménu stále zvyšuje. Obezita způsobuje problémy s pohybovým aparátem, zejména se jedná o velký nápor na klouby, kardiovaskulární onemocnění, ale i zkrácuje délku života psa.

Pro zhodnocení fyzického stavu psa a jeho váhy je samozřejmě hlavní ukazatel váha psa, dále je vhodné použít tzv. šBody Condition Scoring- Systems (systém pro hodnocení tělesné kondice) (Passlack et Zentek, 2014).

Nejčastěji příčiny obezity jsou přejídání, kastrace, hyperkorticizmus (Cushingův syndrom), dlouhodobá terapie glukokortikoidy, hypothyreóza (snížená funkce štítné žlázy) a nedostatek pohybu (Schrey, 2009).

Mezi nejúčinnějšími možnostmi léčby obezity patří zejména dietní opatření a zvýšení fyzické aktivity (German, 2006).

Krmný režim diabetického psa by měl být neměnný, což se složením krmné dávky týká. Stále by mělo být i množství krmiva a doba podávání. Je doporučeno krmení dvakrát denně, přičemž interval mezi dvěma krmeními by měl být 7,5 hodin. Je dávana jediná krmiva s vyšším obsahem vlákniny a standardním obsahem příměsí stravitelných polysacharidů, které po příjmu potravy nenavozují vysoké kolísání plazmatické glukózy. Z krmiva by měl být odstraněn med, epný cukr, atd. Z komerčně vyráběných diabetických diet je doporučována například High Fibre diet (Svoboda et al., 2001).

3.2.6 Tělesná aktivita diabetického psa

Tělesná aktivita pomáhá udržovat glykémii v požadovaných hodnotách pomocí snížení hmotnosti a eliminovat vznik rezistence na inzulín způsobené obezitou. Snižuje hladinu glukózy zvýšením mobilizace inzulínu z místa injekční aplikace, zvýšením průtoku krve do pohybujících se, respektive cvičících svalů a stimuluje přímou rovnání transportérů glukózy do svalových buněk. Denní režim cvičení u diabetických psů by měl zahrnovat cvičení ve stejném úseku. Nejlepší doba na fyzickou aktivitu je v době, kdy je koncentrace glukózy v krvi nejvyšší. Není doporučena fyzická námaha, když je koncentrace glukózy v krvi nízká (příliš nízká v době aplikace inzulínu) a také není doporučeno cvičit, když má inzulín na glykémii maximální účinek. U diabetických psů je nevhodná nepřiměřená zátěž a sporadické cvičení (Nelson et al., 2009).

3. 2.7 Monitoring a kontrola diabetika

Nejdůležitějším parametrem pro kontrolu stavu diabetického pacienta je subjektivní názor majitele na intenzitu klinických příznaků a celkový zdravotní stav psa, klinické vyšetření a stabilizace tělesné hmotnosti. Když je majitel spokojen s výsledkem léčby, klinické vyšetření ukazuje dobrou glykemickou kontrolu, nejsou pozorovány klinické příznaky hypoglykémie a tělesná hmotnost je stabilní, je pacient adekvátně kompenzovaný. Dalším ukazatelem správně korigovaného diabetu je stanovení sérového fruktosaminu (glykovaných proteinů). Stanovení sérových kivek se doporučuje na začátku léčby diabetického psa a u špatně regulovaných pacientů. Variabilní výsledky jsou přímým důsledkem vdechování plynů, které mohou ovlivňovat koncentraci glukózy u diabetiků. Účelem těchto měření je vystihnout bod účinku inzulínu u daného diabetického zvířete a identifikovat důvody, proč je pacient špatně kompenzovaný. Zhodnocení anamnézy, klinického vyšetření, tělesné hmotnosti a koncentrace sérového fruktosaminu pomáhá redukovat potřebu opětného stanovení sérové kivity glukózy, minimalizuje averzi zvířat k této diagnostické metodě a zvyšuje šanci na dosažení smysluplných výsledků (Nelson et al., 2009).

Domácí monitoring:

Na domácí stanovení glykémie se používá veterinární přenosný glukometr kalibrovaný pro psa. Lidský glukometr využívá techniku kalibrovanou pro lidskou krev a jeho používáním u psů může docházet k odchylkám až okolo 30 %, což znemožňuje správnou interpretaci výsledků. Odchylka se obvykle zvyšuje při extrémně vysokých nebo nízkých hodnotách glykémie, což by mohlo mít signifikantní následky u pacientů s hypoglykemií a mohlo by to vést k nesprávným terapeutickým krokům. V České republice byl v roce 2013 uveden na trh veterinární glukometr Wellion Gluco Galea, který je doporučovaný pro použití na veterinárních klinikách, ale je také vhodný pro domácí monitoring diabetických pacientů (psi i kočky). Pro stanovení hladiny glukózy stačí velmi málo krve, přibližně 0,5 mikrolitru. Na odběr kapky krve se používá odběrové pero nebo jednorázové lancety (chirurgický nožiček nejčastěji s dvěma bity pro vytváření vpichů) (Tarkaová et Svoboda, 2014).

Cíle domácího monitoringu jsou: minimalizace a odstranění neřádných klinických příznaků, udržení hodnoty glykémie v průběhu dne pod 10 mmol/l, prevence hypoglykémie a diabetické

ketoacidózy, prevence chronických komplikací diabetu, remise (stav pacienta před onemocněním) (Tarko-ová et Svoboda, 2014).

V kombinaci s domácím monitoringem se doporučují pravidelné kontroly u veterinárního lékaře, kde se vyhodnocují zapsané výsledky měření a optimalizuje se terapie. U diabetických pacientů se doporučuje hematologické a biochemické vyšetření krve, moči a sérového fruktosaminu (Tarko-ová et Svoboda, 2014)

3.2.8 Recidiva klinických příznaků

Návratnost a perzistence příznaků onemocnění je u diabetických pacientů často komplikací. Nejčastěji je to způsobeno problémy s aplikací inzulínu majitelem nebo s podáním nesprávného typu inzulínu, jeho dávkou, druhem a frekvencí podávání, nedostatečnou odpovědí na inzulín způsobenou zánětem, infekcí, případně hormonálními poruchami. Chybná aplikace správné dávky biologicky aktivního inzulínu je vyústěná v trvalé (perzistentní) klinické příznaky. Důvodem je aplikace biologicky inaktivního inzulínu (například inzulín po datu expirace, po zahájení, předchozím zmrazení, znečištění způsobené otevřením lahvičky s inzulínem), aplikace zedněho inzulínu, pouhívání nevhodných injekčních stříkaček k aplikaci inzulínu podle koncentrace inzulínu (obsahující 100 m.j., respektive 40 m.j.), případně problémy spojené s nevhodnou aplikací technikou (nepochopení správného odečítání dávky na stříkačce, nesprávná technika aplikace). Tyto komplikace se eliminují kontrolou klienta po dobu aplikace nového, zedněho inzulínu a několika měřeními koncentrace glukózy během dne (Nelson et al., 2009).

Mezi nejčastější problémy inzulínové terapie je jejich poddávování, předávování způsobující Somogyiho efekt, nedostatečný efekt lente inzulínu a dávování jednou denně. Strategie léčby inzulínem by měla být přehodnocena na základě uvedených problémů a vhodně korigovaná za účelem zvýšení efektivity inzulínu, zvláště, když anamnéza a klinické vyšetření nevykazují konkurenční probíhající onemocnění, které způsobuje rezistenci na

inzulin. Ur ování k iveau glukózy umoží uje detekovat základní p í inu problém vznikajících v pr b hu lé by inzulinem (Nelson et al., 2009).

3.2.9. Prevence vzniku diabetes mellitus

Diabetes je polyfaktoriální onemocn ní, proto není snadné ur it komplexní preventivní opat ení tohoto onemocn ní, zejména pokud se jedná o diabetes primárního typu. Pro omezení p í iny vzniku sekundárního typu diabetu by m lo být chovateli vysv tleno riziko spojené s opakovaným uflíváním gestagen za ú elem oddálení íje feny. Pokud to zdravotní stav feny dovoluje, je dávána p ednost ovariohysterektomii (Svoboda et al., 2001).

Diabetogenní ú inek kortikoid je schopen veterinární léka zmírnit uváflivým podáváním pouze v indikovaných p ípadech, které jsou podpo eny správnou diagnostikou. Veterinární léka by m l p sobit na chovatele, informovat ho o mofnostech prevence a zejména radit v otázkách adekvátní výflivy psa (Svoboda et al., 2001).

3.2.10. Prognóza diabetes mellitus

Nelé ený diabetes mellitus kon í v fldy smrtí pacienta, a to bu p í mo v d sledku diabetické ketoacidózy nebo sekundárních infekcí (nap íklad mo ových cest) (Svoboda et al., 2001).

P í odpovídající terapii má diabetes mellitus velmi p íznivou prognózu. Po v asné ovariohysterektomii dochází u velkého procenta fen k trvalému zlep ení bez nutnosti pokračovací lé by inzulinem. Také dlouhodobá inzulinová terapie má velmi dobrou prognózu, ov em za p edpokladu zodpov dného p ístupu majitele. Dlouhodobá lé ba diabetes mellitus je bez t sné spolupráce mezi majitelem psa a veterinárním léka em nemofná.. Po stanovení diagnózy je kladen velký d raz na obsáhlé seznámení majitele s tímto onemocn ním, mofnostmi a riziky terapie, pofladavky na denní režim, dietu, první pomoc pokud dojde k p edávkování inzulinem a mnohé dal í informace. Je vhodné, aby tyto informace m l majitel k dispozici. Majitel by m l se zví etem trávit co nejvíce asu, aby mohl kontrolovat p íjem potravy, tekutin, mo ení a kolísání hladiny plazmatické glukózy.

Dlouhodobá léčba diabetu se pojí s vyššími finančními náklady, s tím by měl majitel zvířete také počítat, zejména pokud se jedná o psa většího 20 kg (Svoboda et al., 2001).

Mezi nejdelejší chronické komplikace nedostatečně kompenzovaného diabetu patří cévní onemocnění sítnice (diabetická retinopatie), postižení nervů (neuropatie), onemocnění ledvin (nefropatie) a diabetický šedý zákal (diabetická katarakta) (Svoboda et al., 2001).

4 Záv r

Bakalá ská práce shrnuje poznatky týkající se onemocnění diabetes mellitus. Pojednává o fyziologii slinivky b i-ní, p í inách vzniku diabetu s návazností na terapii diabetu. Práce se zmi uje i o dal-ích onemocněních, které mají souvislost s endokrinním pankreatem. Cílem práce bylo nastítnit široké chovatelské ve ejnosti, jak onemocnění p edcházet, jak ho rozpoznat a také upozornit na jiné onemocnění slinivky b i-ní, které mohou být s diabetem zam n ny.

Po et ps s onemocněním diabetes mellitus v posledních p ti letech nar stá. I p es to, fle se jedná o nej ast ji se vyskytující endokrinologické onemocnění, jsou majitelé zví at asto touto diagnózou p ekvapeni. D leflitou roli u tohoto onemocnění hraje prevence. Majitel by m l dodrřovat zásady správné výřivky (zejména psa nep ekrmovat), zabránit vzniku obezity, dop át zví eti dostate nou pohybovou aktivitu a u fen nepouřřívat preparáty oddalující říji. P í v asné diagnóze a odpovídající terapii má diabetes mellitus velmi dobrou prognózu a pes má -anci prořřít kvalitní a d stojný řívot. Na majiteli pak závisí, jak se k onemocnění postaví, jak kvalitn bude o psa pe ovat a dodrřovat rady léka e.

5 Seznam literatury

- And I, M., Rybka, J., Zamrazil, V. 2001. Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu. Galén. Praha. 210 s. ISBN: 8072620479.
- Bartoš, V., Pelikánová, T. (eds.). 1996. Praktická diabetologie. Maxdorf-Jessenius. Praha. 376 s. ISBN: 80-85800-31-4.
- Catchpole, B., Kennedy, L., Davison, L. J., Ollier, W. E. R. 2008. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of small animal practice*. 49. 4-10.
- Davison, L. J., Walding, B., Herrtage, M. E., Catchpole, B. 2008. Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *Journal of veterinary internal medicine*. 22 (6). 1317-1325.
- German, A. J. 2006. The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. *The Journal of Nutrition*. 136. 1940-1946.
- Gilor, C., Graves, T. K. 2010. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. *Veterinary clinics of North America*. 40 (2). 297.
- Hess, R., Saunders, M., Van Winle, T., Ward, C. 2000. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 217 (8). 1166-1173.
- Houdek, F. 2012. Příběh inzulinu. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. 4 (2). 76-78.
- Jelínek, P., Koudela, K. (eds.). 2003. Fyziologie hospodářských zvířat. MZLU. Brno. 414 s. ISBN: 80-7157-644-1.
- Johnson, A. 2014. Small animal pathology for veterinary technicians. John Wiley, Sons Inc. USA. 240 p. ISBN: 978-1-118-77028-3.
- Kolevská, J., Vlach, D. 2011. Inzulinom u psa – kazuistika. *Veterinární stvívání*. 3. 129-131.
- König, H. E., Liebich, H. G. 2003. Anatomie domácích savců. Slovenská Grafia. Bratislava. 286 s. ISBN: 80-88700-57-4.

- Ledvina, M., Stoklasová, A., Cerman, J. 2005. Biochemie pro studující medicíny. Karolínium. Praha. 562 s. ISBN: 80-246-0850-2.
- Lukář, K., Fiák, A. (eds.). 2010. Chorobné znaky a příznaky. Grada. Praha. 486 s. ISBN: 978-80-247-2764-6.
- Mařík, J., Maříková, J. 2004. Patologie. Grada. Praha. 348 s. ISBN: 80-247-0785-3.
- Marvan, F., Hampl, A., Hloflánková, E., Kresan, J., Masanyi, L., Vernerová, E. 2007. Morfologie hospodářských zvířat. Brázda. Praha. 304 s. ISBN: 978-80-213-1658-4.
- Najbrt, R., Červený, J., Kaman, J., Mikyska, E., Tvarha, O., Tvarha, O. 1980. Veterinární anatomie 1. díl. Státní zemědělské nakladatelství. Praha. 521 s. ISBN: 07-097-80.
- Nelson, R., W. Couto, C., G. Davidson, A. (eds.). 2009. Small animal internal medicine. Hardcover. St. Louis. 1504 s. ISBN: 978-0323048811.
- Nelson, R., W. Reusch, C. 2014. Animal models of disease: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. Journal of endocrinology. 222 (3). 51-59.
- Passlack, N., Zentek, J. 2014. Obesity in dogs and cats. Kleintierpraxis. 59 (9). 499-511.
- Pelikánová, T., Bartoň, V. (eds.). 2003. Praktická diabetologie. Maxdorf. Praha. 479 s. ISBN: 80-85912-69-4.
- Peručinová, J. 2007. Diabetes mellitus 1. typu. Geum. Praha. 615 s. ISBN: 978-80-8625-662-7.
- Piňhová, P. 2006. Inzulín a novinky v léčbě inzulínem. Interní Medicína pro praxi. 1. 9-13.
- Rand, J. S., Fleeman, L. M., Farrow, H. A., Appleton, D. J., Lederer, R. 2004. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture?. The journal of nutrition. 134 (8). 2072-2080.
- Reece, O. W. 2009. Fyziologie hospodářských zvířat. Grada. Praha. 456 s. ISBN: 80-7169-547-5.

- Remillard, R. L. 1999. Nutritional management of diabetic dogs. *Compend contin ed pract veterinarian*. 21 (8). 699.
- Rybka, J., Trha, J., Adamíková, A. 2006. *Diabetologie pro sestry*. Grada. Praha. 283 s. ISBN: 8024716127.
- Schoott, H., Muller, W. J., Roxlete, V., Braunová, B. V., Schandenalt, H. 1994. *Kronika medicíny*. Fortuna Print. Bratislava. 648 s. ISBN: 80-85873-16-8.
- Schrey, Ch. F. 2009. *Hlavní symptomy a hlavní nálezy u psa a ko ky*. Grada. Praha. 451 s. ISBN: 978-80-247-2467-6.
- Svoboda, M., Doubek, J. 1998. *Endokrinologie psa a ko ky. eská asociace veterinárních léka malých zví at*. Brno. 270 s. ISBN: 80-902595-0-2.
- Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J. (eds.). 2001. *Nemoci psa a ko ky 2. díl*. Noviko. Brno. 2038 s. ISBN: 80-902595-3-72.
- Trha, J. 2008. *Hypoglykémie ó d leflitý fenomén moderní lé by diabetu mellitu*. *Remedia*. Praha. 4. 34-41.
- Tarkašová, D., Svoboda, M. 2014. *Diabetes mellitus u ma iek-review*. *Veteriná ství*. 5. 350-356.
- Tichý, F., Horký, D., Buchtová, M., Gorošová, A., Kociánová, I., Páral, V., Zibrín, M. 2004. *Histologie ó Mikroskopická anatomie*. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno. Brno. 275 s. ISBN: 80-7305-495-7.
- Trojan, S., Langmeier, M. (eds.). 2003. *Léka ská fyziologie*. Grada. Praha. 772 s. ISBN: 80-247-0512-5.
- Venhá ová, J., Venhá ová, P. 2006. *Akutní komplikace u diabetes mellitus 1. typu*. *Pediatrics pre praxi*. 7 (1). 10-13.
- Willems, A., Smets, P., Van de Maele, I. Vandenabeele, S., Daminet, S. 2012. *Monitoring of diabetics dogs*. *Vlaams diergeneeskundig tijdschrift*. 81 (4). 195-204.

Zerrenner, D., Peterson, M., Crawford, M. 2007. The evolution of insulin therapy. *Veterinary Journal*. 29 (9). 522.