

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra veterinárních disciplín**



**Onemocnění slinivky břišní u psů**

**Bakalářská práce**

**Autor práce: Monika Tomanová**

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

© 2016 ČZU v Praze

### **Čestné prohlášení**

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

V Praze dne 09.04.2016

---

### **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala paní doc. Ing. Evě Chmelíkové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, spolupráci a čas, který mi věnovala při zpracování této práce.

Mé poděkování patří také mé rodině a přátelům za podporu, pomoc a trpělivost během mého celého studia.

# Onemocnění slinivky břišní u psů

## Souhrn

Slinivka břišní (pankreas) je významným orgánem pro život jedince, který má hlavní úlohu v látkové výměně a trávení. Skládá se ze dvou částí: exokrinní a endokrinní. Exokrinní pankreas vylučuje do duodena pankreatickou šťávu s obsahem trávicích enzymů, které zajišťují intraluminární štěpení živin v tenkém střevě. Endokrinní část pankreatu jsou Langerhansovy ostrůvky produkující hormony inzulin, glukagon, somatostatin a pankreatický peptid, které jsou pak odváděny do krve.

Na nerovnováhu ve výživě psa pankreas zareaguje jako první. Onemocnění slinivky břišní se dělí na exokrinní a endokrinní. Nedostatečnost typu exokrinního pankreatu je závažný stav, který vede k poruše trávení a vstřebávání tuků, bílkovin, sacharidů a esenciálních prvků. Nejčastějším onemocněním je zánět slinivky břišní (pankreatitis), který představuje celé spektrum průběhu od akutního až po chronický stav, kam patří chronická recidivující pankreatitida a exokrinní pankreatická insuficience. Mezi exokrinní onemocnění pankreatu patří i nádory karcinom a adenokarcinom. Poruchy související s endokrinním pankreatem patří diabetes mellitus, inzulinom, glukagonom a gastrinom. Jako nejčastější endokrinní onemocnění se považuje diabetes mellitus, tedy cukrovka. Pro majitele je péče o psa s nemocnou slinivkou náročná nejen časově, ale také finančně.

Pro služební, pracovní a sportovní plemena je nemocná slinivka závažným handicapem, protože nezvládají nadměrnou fyzickou zátěž. Vzhledem k dědičné dispozici není možné nemocné jedince zařadit do chovu, aby se zabránilo dalšímu šíření těmto nemocí.

**Klíčová slova:** pes, onemocnění, slinivka břišní, diagnostika, terapie

# Pancreas diseases in dogs

## Summary

Pancreas is an important organ for the life of an individual, which has a major role in metabolism and digestion. Pancreas is composed of two parts: the exocrine and endocrine. Exocrine pancreas excretes into the duodenum of pancreatic juice containing digestive enzymes that provides intraluminal digestion of nutrients in the small intestine. Endocrine part of the pancreas are the islets of Langerhans producing the hormones insulin, glucagon, somatostatin and pancreatic peptide, which are then discharged into the blood.

Pancreas responds first to the imbalance in the dog nutrition. Diseases of the pancreas are divided into exocrine and endocrine. Type insufficiency of the exocrine pancreas is a serious condition that leads to disorder of digestion and absorption of fats, protein, carbohydrates and essential elements. The most common disease is an inflammation of the pancreas (pancreatitis), which represents the entire spectrum of progression from acute to a chronic condition, which includes chronic recurrent pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency. Between the exocrine pancreatic disease belong tumors of carcinoma and adenocarcinoma. Disorders associated with endocrine pancreas include diabetes mellitus, insulinoma, gastrinoma, and glucagonoma. A dog care with sick pancreas is time but also financially demanding for the owner.

Service, working and sporting breeds diseased pancreas is a serious handicap, because it can not cope of excessive physical stress. Due to genetic predisposition is not possible to use sick patients in breeding to prevention the further spread of these diseases.

**Keywords:** a dog; disease; pancreas; diagnostics; therapy

# Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíl práce .....	8
3 Slinivka břišní.....	9
3.1. Anatomie slinivky břišní .....	9
3.2. Fyziologie činnosti slinivky břišní .....	12
3.2.1. Exokrinní část slinivky břišní .....	12
3.2.2. Endokrinní část slinivky břišní .....	15
3.3. Onemocnění slinivky břišní u psů.....	22
3.3.1. Onemocnění exokrinní části slinivky břišní .....	23
3.3.1.1. Akutní pankreatitida.....	23
3.3.1.2. Chronická a rekurentní akutní pankreatitida (chronická recidivující pankreatitida).....	26
3.3.1.3. Exokrinní pankreatická insuficience (EPI).....	27
3.3.1.4. Nádory exokrinního pankreatu .....	30
3.3.2. Onemocnění endokrinního pankreatu .....	32
3.3.2.1. Cukrovka (Diabetes mellitus).....	32
3.2.2.2. Inzulinom (Insulinoma).....	36
3.2.2.3. Glukagonom (Glucagonoma) .....	37
3.2.2.4. Gastrinom (Gastrinoma, Zollingerův-Ellisonův syndrom) .....	38
4 Závěr .....	40
5 Seznam použité literatury.....	41

# 1 Úvod

Slinivka břišní (pankreas) patří mezi velmi důležitý orgán psa. Hned po játrech je považována za druhou největší žlázu s vnitřní sekrecí. Nemoci spjaté se slinivkou břišní jsou stále aktuálnějším výskytem. Onemocnění psa závisí v první řadě na druhu a poškození žlázy.

Onemocnění slinivky břišní může být jednak dědičné a jednak způsobeno nevhodnou skladbou stravy psa obsahující příliš tučné složky výživy nebo vysoký podíl obilovin. V léčbě ale i v prevenci onemocnění dbáme na způsob výživy a snížení hmotnosti, v případě obézního psa. Dieta by měla obsahovat nízký obsah tuku, vysoce kvalitní bílkoviny a krmení po menších dávkách. Vše je v rukou majitele psa, který zodpovídá za jeho stravu a měl by si být těchto skutečností vědom.

Mezi hlavní příznaky onemocnění patří hubnutí psa i při zvýšené žravosti, další známkou může být nekvalitní srst či nemocná kůže.

Včasná diagnóza, odpovídající léčba či vhodná prevence mohou zvířeti i majiteli zamezit zbytečné starosti. V opačném případě mohou být následky pro zvířata často fatální, ale i pro chovatele časově, finančně i psychicky náročné.

## **2 Cíl práce**

Cílem bakalářské práce je podat ucelený přehled poznatků týkající se problematiky onemocnění slinivky břišní u psů.



### 3 Slinivka břišní

Slinivka břišní (pankreas) má úlohu v látkové výměně a trávení (Swanie, 2010). Pankreas (ř. *pan* = celý, *kreas* = maso) je žláza s exokrinní i endokrinní funkcí (Halouzka, 1999) a je významným orgánem pro život jedince (Červený, 1998).

#### 3.1. Anatomie slinivky břišní

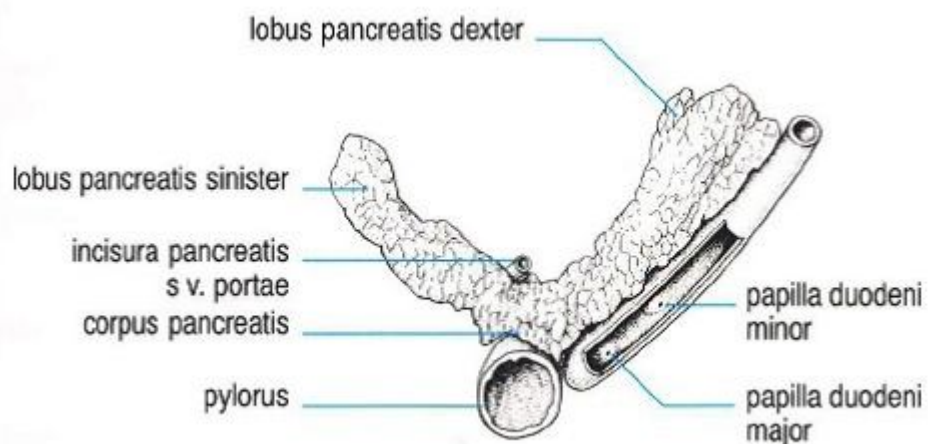
Slinivka břišní je žláza houbovitě struktury (Svoboda a kol., 2000). V čerstvém stavu má lalůčkovitou strukturu. Je tuhé konzistence a světlé růžové barvy (Červený, 1998). Najbrt a kol. (1980) uvádějí, je-li silně naplněna krví, má až temně rudou barvu.

Embryonálně vzniká pankreas jako výchlípka z entodermu prvostřeva ve stejné úrovni jako játra, a to z ventrálního a dorzálního pupenu. Oba základy mají každý svůj exokrinní vývod. Během intrauterinního vývoje splývají v jeden orgán (Červený, 1998).

Zůstává, na rozdíl od jater, v blízkosti místa svého původního vzniku a vyústění. Má úzký prostorový vztah k *pars cranialis duodeni* a je uložena v *mesogastrium dorsale* a v *mesoduodenum* (König a Liebich, 2002).

Topograficky je pankreas vázán na jaterní bránu, duodenum, žaludek, ledviny, slezinu a kranálně situované úseky tlustého střeva. V břišní dutině leží dorzálně, většinou s převahou v pravé polovině. Vazivový obal pankreatu je velmi tenký, krytý serózou. Na místech, kde dochází ke srůstu s okolními orgány, povrch žlázy kryje povázka. Lalůčky jsou oddělené jen velmi jemným řídkým vazivem (Červený, 1998).

Pankreas se skládá z těla, z něž vybíhají dva laloky. Pravý lalok leží v *mezoduodenu* podél *pars descendens duodeni* a *colon ascendens* a kaudálním směrem zasahuje až ke slepému střevu. Levý lalok leží ve velké oponě podél žaludečního antra a doleva může zasahovat až ke slezině. Tělo pankreatu je uloženo mezi *colon transversum* a *vena portae*, podél pyloru a *flexura duodeni cranialis* (Svoboda a kol., 2000).



**Obr. č. 1.: Slinivka břišní psa (König a Liebich, 2002)**

Pankreas se dělí na tělo, *corpus pancreatis* a levý a pravý lalok, *lobus pancreatis sinister* a *lobus pancreatis dexter* (obrázek č. 1.) (Černý, 2002). *Corpus pancreatis* je ta část žlázy, která je v kontaktu s *pars cranialis duodeni* a s viscerální plochou jater. Dorzálně má tělo pankreatu zářez – *incisura pancreatis*, kterým prochází *v. portae* (Červený, 1998). Z důvodu hlubokého uložení mezi okolními orgány nelze pankreas vyšetřit palpací. Sonograficky se pankreas za normálních podmínek zobrazuje jako anechogenní orgán, při zánětu (pankreatitis), nebo nádoru se zobrazuje na pravé straně mezi páteří a sestupnou částí duodena jako hypoechogenní útvar (Černý, 2002).

Na pankreatu rozlišujeme dorzální plochu – *facies dorsalis* a ventrální plochu – *facies ventralis*. Kraniální a kaudální okraje – *margo cranialis* a *margo caudalis* doplňují ještě levý okraj – *margo sinister* a pravý okraj – *margo dexter*. Celý orgán, i když má dva vývojové základy, je zevně jednotný a náznaky dvojitého základu jsou někdy zachovány ve stavbě vývodů exokrinní části žlázy (Červený, 1998).

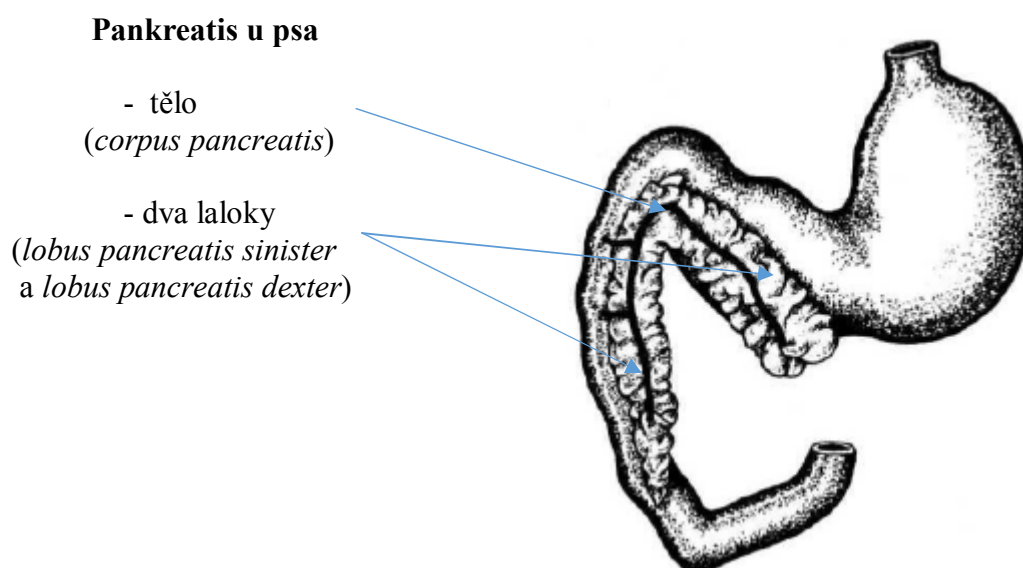
Levý lalok, poněkud kratší a širší, je zanořen v hluboké řase velké opony, zatímco lalok pravý, delší a štíhlejší, sdílí mezenteriální závěs se sestupnou částí duodena (Svoboda a kol., 2000). U psa *corpus pancreatis* představuje vrchol uložený v nevýrazné *ansa sigmoidea* dvanáctníku. Kaudálním směrem z těla pankreatu vybíhá *lobus dexter*, který sleduje *duodenum descendens* v jeho závěsu až k *flexura duodeni caudalis*. *Lobus sinister pancreatis* vybíhá z těla pankreatu směrem k pyloru do velké opony, proniká až ke *colon transversum* a k levé ledvině (Červený, 1998).

Slinivka břišní je lokalizována v oblasti gastroduodenální (obrázek č. 2.) (Svoboda, 2001). Krvení pankreatu zajišťují větve *a. celiaca* a *a. mesenterica cranialis*, žilní odvod směřuje do *v. portae*. Inzuloacinární portální systém zajišťuje, aby veškerá krev z ostrůvků prošla kapilárami acinů ještě předtím, než opustí pankreas. Hormony vylučované endokrinními buňkami tak mohou regulovat exokrinní funkce pankreatu. Levý lalok je krven větví *a. lienalis*, pravý lalok prostřednictvím *a. pancreaticoduodenalis*. (Svoboda a kol., 2000).

Hlavní vývod (Wirsungův, *ductus pancreaticus*) je tvořen dvěma, řidčeji pak třemi hlavními vývody, zpravidla situovanými do střední části žlázy (Svoboda a kol., 2000). Vychází z těla a pravého laloku pankreatu a ústí do duodena společně s *ductus choledochus* na *papilla duodeni major* 3–6 cm za pylorem (Červený, 1998). Tento vývod u některých psů není vyvinut (Svoboda a kol., 2000). König a Liebich (2002) uvádějí, že hlavní vývod *ductus pancreaticus* je malý, nebo může zcela chybět.

Přídavný vývod (Santoriniho, *ductus pancreaticus accessorius*) je paradoxně větší než hlavní vývod (Svoboda a kol., 2000). Tento vývod vychází z levého laloku. U psa je konstantní, silnějšího průsvitu a v případě absence *ductus pancreaticus* přijímá též vývody z těla a pravého laloku. Zajišťuje tak odtok pankreatické šťávy z celého pankreatu. Ústí do duodena na *papilla duodeni minor*, která leží 5–15 cm za pylorem (Červený, 1998).

Vyústění alternativního třetího (pouze drobného) vývodu je nejčastěji mírně proximálně od *papilla duodeni major* (Svoboda a kol., 2000).



**Obr. č. 2.: Schématické znázornění lokalizace pankreatu u psa (podle Rijnberka, 1996)**

## 3.2. Fyziologie činnosti slinivky břišní

Zevně sekretorická část – *pars exocrina pancreatis* náleží k extramurálním žlázám trávicí trubice a vnitřně sekretorická část – *pars endocrina pancreatis* je významnou žlázou endokrinní (Červený, 1998). Exokrinní pankreas syntetizuje, kumuluje a sekretuje do lumina proximální části tenkého střeva trávicí enzymy (Halouzka, 1999). Převažuje a vylučuje pankreatickou šťávu, která odtéká do duodena jedním nebo dvěma vývody. V pankreatické šťávě jsou enzymy, které štěpí bílkoviny, cukry a tuky (Červený, 1998). Bez enzymů nemůže tělo zužitkovat žádné živiny (Swanie, 2010). Endokrinní pankreas – Langerhansovy ostrůvky jsou unikátními mikroorgány obratlovců a představují anatomickou specializaci roztroušených endokrinních buněk ve sliznici trávicího traktu a žlučových (Halouzka, 1999). Vylučuje do krve a mízy hormony – inzulín a glukagon. Makroskopicky nelze exokrinní a endokrinní složky od sebe rozlišit (Červený, 1998).

### 3.2.1. Exokrinní část slinivky břišní

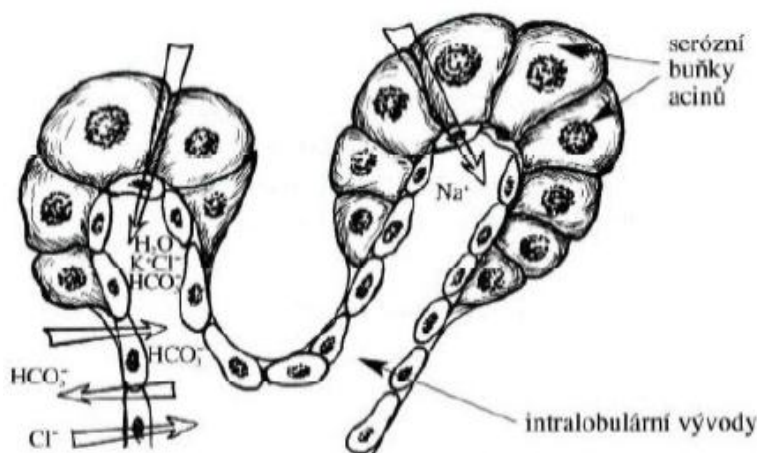
Exokrinní oddíl slinivky břišní je funkční složkou gastrointestinálního traktu. Jedná se o typickou tuboalveolární žlázu velmi podobnou párovým slinným žlázám. Tvoří se v ní za den přibližně 1 až 2 litry šťávy (je nutno počítat s opakovaným zvýšením po normálním příjmu potravy), která se do dvanáctníku dostává na *Vaterove papile* buď samostatně, nebo společným kanálem se žlučí. Funkční části žlázy jsou buňky ductů, centroacinální buňky a buňky acinů (pokračování kanálků v acinech) (Trojan, 2003).

Základní stavební jednotkou exokrinní tkáně pankreatu je acinus tvořený buňkami, jež syntetizují trávicí enzymy (obrázek č. 3.) (Svoboda a kol., 2000). Mají podobu váčků vystlaných jednou vrstvou sekrečních buněk (Marvan, 2007). Jsou intracelulárně skladovány v zymogenních granulích. Centroacinózní buňky představují začátek rozvětveného systému vývodů (Svoboda a kol., 2000).

Exokrinní serózní buňky jsou většinou pyramidového tvaru a vytvářejí aciny, jejichž lumen přechází do malých vsunutých vývodů. V bazální části jsou bazofilní pro akumulaci ribozomů a endoplazmatických retikul, v apikální části jsou acidofilní přítomností zymogenních granul. V centrální části acinů se vyskytují ojedinělé centroacinózní buňky, jejichž cytoplasma je chudá na organely a neobsahuje sekreční granula. Stěna hlavních

vývodů pankreatu je složena z vrstvy kolagenního vaziva, dvouvrstevného cylindrického epitelu s pohárkovými a endokrinními buňkami. Systém sinusoid v ostrůvcích umožňuje různým buněčným typům měnit funkci jiných buněk a portální systém kapilár odstupující ze sinusoid zásobující aciny umožňuje trofický a inhibiční účinek hormonů (Halouzka, 1999).

Dokonalé oddělení lumen acinů od mezibuněčného prostoru pomocí junkčního komplexu ("*tight junction*", *zonulae adherentes* a *desmosomy*) brání přestupu makromolekul, ale voda a elektrolyty jím poměrně snadno procházejí. Je důležité i z hlediska oddělení luminálního prostoru, kam jsou uvolňovány (v neaktivní podobě) potenciálně nebezpečné enzymy, které by v mezibuněčném prostoru žlázy mohly být aktivovány a způsobit její těžký zánět. Centroacinální buňky a buňky ductů obsahují mnoho karbonátdehydratázy a proti buňkám acinů mají málo endoplazmatického retikula (Trojan, 2003).



**Obr. č. 3.: Schéma pankreatických acinů a vývodů a jejich sekrece (Svoboda a kol., 2000)**

### **Pankreatická šťáva**

Pankreatická šťáva obsahuje anorganické a organické látky (tabulka č. 1.). Vzhledem k její funkci jsou důležité hydrogenkarbonátové ionty ( $\text{HCO}_3^-$ ), voda a trávicí enzymy (tvoří 90 % bílkovin pankreatické šťávy) potřebné pro štěpení peptidu, tuku, cukru a dalších látek v chymu. Pankreas produkuje na jednotku své hmotnosti nejvíc bílkovin ze všech tkání

v lidském těle. Je-li slinivka stimulována k sekreci, je šťáva čirá, bezbarvá, alkalická a isotonická s krevní plazmou. V klidu se jí tvoří 0,2-0,3 ml/min a toto množství může stoupnout až na 3 ml/min (Trojan, 2003).

**Tab. č. 1. Hormony a neurotransmitery, které stimulují intestinální sekreci střední šťávy *in vitro***

<i>Intracelulární mediátor</i>		
<i>cAMP</i>	$Ca^{2+}$	<i>Neznámý</i>
vazoaktivní intestinální peptid	Bradykinin	Bombesin
Prostaglandiny	Acetylcholin	produkty lipooxygenázy
Bradykinin	substance P	Thyreokalcitonin
	Neurotenzin	Histamin
	Serotonin	Vazopresin

Pankreatická šťáva zahrnuje množství hydroláz štěpicích bílkoviny, lipidy a sacharidy. Z lumenu acinů je sekret odváděn vsunutými vývody do nitrolalůčkových a mezilalůčkových vývodů (Marvan, 2007). Exokrinní pankreas vylučuje do duodena pankreatickou šťávu s obsahem inaktivních prekurzorů (zymogenů) trávicích enzymů. Ty po své aktivaci rozhodujícím způsobem zajišťují intraluminální štěpení živin v tenkém střevě. Názvy zymogenů jsou od příslušných enzymů odvozeny předponou pro- nebo koncovkou -gen. Bílkoviny jsou štěpeny proteázami - trypsinem, chymotrypsinem, karboxypeptidázou, elastázou, kolagenázou, leucinaminopeptidázou (Svoboda a kol., 2000).

Trypsin a chymotrypsin štěpí určité peptidové vazby uvnitř proteinové molekuly, jde tedy o endopeptidázy. Další enzym slinivky břišní, karboxypeptidáza je řazena mezi exopeptidázy, neboť odštěpuje jednotlivé aminokyseliny na karboxylovém konci peptidového řetězce. Je uvolněna trypsinem z neaktivní formy prokarboxypeptidázy (Trojan a kol., 2003). Tuky jsou štěpeny lipázou za přispění koenzymu kolipázy, a dále fosfolipázou A a cholesterolsterázou. Škroby hydrolyzuje alfa-amyláza. Kromě toho pankreas secernuje deoxyribonukleázu, ribonukleázu a další faktory, z nichž je nutno zmínit intrinsický faktor nezbytný pro absorpci vitamínu B12. U člověka je tento faktor na rozdíl od psa a kočky vytvářen ve sliznici žaludku. Autoaktivaci agresivních proteáz uvnitř žlázy a její následné autodigesci brání jejich syntéza ve formě zymogenů a oddělení zymogenních granulí

od lysozomů. Dále je to pankreatický sekreční inhibitor trypsinu (PSTI), který je produkován současně s trypsinogenem. Aktivaci trypsinogenu na trypsin zahájí v duodenu střevní enzym enterokináza (enteropeptidáza) (Svoboda a kol., 2000). Pokud by aktivace proběhla již ve slinivce břišní, došlo by k akutní nekróze pankreatu. Endopeptidázy katalyzují konverzi trypsinogenu na aktivní trypsin, který pak změní chymotrypsinogen na chymotrypsin (Kittnar a kol., 2011).

Poté už pokračuje autoaktivace trypsinem, který aktivuje i některé další enzymy. Sekrece odpovídajících enzymů narůstá během několika dnů po zvýšení obsahu příslušných živin v krmivu. Pankreatická šťáva má alkalickou reakci, čímž zabezpečuje optimální pH pro působení proteáz, ale též inaktivaci žaludečního pepsinu ve střevě. Tato alkalická reakce je dána vysokým obsahem hydrogenuhličitanů. Jejich zdrojem jsou především buňky vystylající vývodný systém pankreatu (Svoboda a kol., 2000).

### 3.2.2. Endokrinní část slinivky břišní

*Insulae pancreaticae (Langerhansi)* – Langerhansovy ostrůvky břišní slinivky jsou roztroušené ostrůvky speciálních žlázových buněk v exokrinním žlázovém parenchymu slinivky břišní. Endokrinní tkáň tvořená Langerhansovými ostrůvky se na celkové hmotnosti žlázy podílí nejvýše 20 % (Svoboda a kol., 2000). Jednotlivé ostrůvky jsou tvořeny zpravidla několika buňkami velikosti 75-175  $\mu\text{m}$  a někdy dosahují velikosti až 500  $\mu\text{m}$ . Od exokrinní tkáně pankreatu jsou *insulae pancreaticae* ohraničené jen velmi jemným vazivovým obalem (Červený, 1998).

Langerhansovy ostrůvky jsou roztroušeny v exokrinní tkáni a zajišťují endokrinní funkce. U mladých psů zaujímají tyto shluky specializovaných buněk asi 5 % tkáně pankreatu, v dospělosti jejich podíl klesá na 1-2 % (Svoboda et. al., 1998). Marvan (2007) uvádí 2-3 %.

Od okolní tkáně jsou téměř neohraničeny. Ostrůvky jsou složeny ze vzájemně anastomózujících trámčů epiteliálních buněk přiléhajících na krevní sinusoidy. Bez ohledu na velikost je vaskularizace ostrůvků velmi hustá. Mitotický index buněk ostrůvků je velmi nízký ve srovnání s exokrinní částí pankreatu. Běžnými barvicími metodami se špatně barví a jeví se jako světlé útvary v tmavě zbarvené exokrinní tkáni, ačkoliv beta-buňky se dobře barví chromovým hematoxylinem nebo aldehyd fuchsinem v trichromové metodě. Dobře se odlišují imunohistochemickými metodami při použití specifických protilátek (Halouzka, 1999).

V Langerhansových ostrůvcích jsou čtyři základní typy buněk s prokázanou endokrinní aktivitou. V tabulce č. 2. jsou uvedeny základní typy buněk a v nich prokázané faktory vnitřní sekrece (Svoboda, 2001). Jsou označovány jako  $\alpha$ -buňky (A-buňky) (glukagon),  $\beta$ -buňky (B-buňky) (inzulin),  $\delta$ -buňky (D – buňky) (somatostatin) a F-buňky (PP-buňky) (pankreatický polypeptid). Všechny pankreatické hormony jsou polypeptidy (Reece, 2011). Z funkčního hlediska jsou nejdůležitější A-buňky (alfa buňky), B-buňky (beta buňky) a D-buňky (delta buňky) (Červený, 1998).

**Tab. č. 2. Základní typy buněk a faktory vnitřní sekrece prokázané v pankreatu (upraveno podle Fischera, 1994)**

<i>Typ buněk</i>	<i>Faktory</i>
<b>B buňky</b> ( $\beta$ -buňky)	<b>Inzulin</b> , GABA, TRH, CA, met-enkefalin, amyloidpeptid.
<b>A buňky</b> ( $\alpha$ -buňky)	<b>Glukagon</b> , CCK, GABA, glicentin, sekretin, VIP, peptid YY, lipotropin, bombezin (GRP), CA, STH, gastrický inhibiční peptid (GIP), $\beta$ endorfin (BEN), neuropeptid Y.
<b>D buňky</b> ( $\delta$ -buňky)	<b>Somatostatin</b> , gastrin (fetálně).
<b>PP buňky</b>	<b>Pankreatický polypeptid</b> , dopamin.

Langerhansovy ostrůvky jsou velmi složitými strukturami složenými z několika typů endokrinních buněk, které produkují škálu bioaktivních peptidů nezbytných v regulaci karbohydrátového metabolismu. Mají rovněž významné regulační účinky na exokrinní pankreas a sekreci gastrointestinálních hormonů (Halouzka, 1999).

Pes a kočka patří mezi druhy s nepravidelným uspořádáním buněk Langerhansových ostrůvků. Podíl B-buněk kolísá mezi 60-80 % (Svoboda, 2001). Tyto buňky vylučují hormon inzulin, který snižuje hladinu cukru v krvi tím, že zvyšuje jeho utilizaci (využití) ve tkáních. Nedostatek inzulinu vyvolává onemocnění nazvané cukrovka (Diabetes mellitus) (Červený, 1998). A-buněk je mezi 10-20 % (Svoboda, 2001). V cytoplazmě obsahují červeně se barvící tzv. alfa granula. Vylučují hormon glukagon, který působí jako hyperglykemizující faktor (HGF), tedy zvyšuje hladinu glukózy v krvi (Červený, 1998). D-buněk je mezi 5-10 % (Svoboda, 2001). Produkují hormon somatostatin (Červený, 1998). PP-buněk je mezi 3-10 % z celkového počtu buněk ostrůvků. Mnohé z uvedených hormonů – somatostatin, gastrin, pankreatický polypeptid (PP), cholecystokinin (CCK), sekretin, glicentin aj. patří ke gastroenterálním hormonům (Svoboda, 2001).



## Hormony pankreatu

Vnitřněsekretorickou částí slinivky břišní jsou Langerhansovy ostrůvky umístěné difuzně ve tkáni žlázy (Rokyta, 2000). Langerhansovy ostrůvky pankreatu secernují nejméně čtyři peptidy s hormonální aktivitou (Ganong, 2005). Ty jsou secernovány specifickými buňkami, uloženými v ostrůvcích (*insulae pancreatis*), kde se nacházejí 4 hlavní typy buněk a každý typ je odpovědný za sekreci jednoho hormonu. Jsou označovány jako alfa buňky (glukagon), beta buňky (inzulin), delta buňky (somatostatin) a F buňky (pankreatický polypeptid) (Reece, 2011). Dva z těchto hormonů, inzulin a glukagon, mají významné funkce v regulaci intermediárního metabolismu sacharidů, proteinů i tuků. Třetí hormon, somatostatin, se uplatňuje při regulaci sekrece ostrůvků a čtvrtý hormon, pankreatický polypeptid pravděpodobně primárně působí na gastrointestinální funkce. Glukagon, somatostatin a asi i pankreatický polypeptid jsou secernovány též buňkami sliznice trávicího ústrojí (Ganong, 2005).

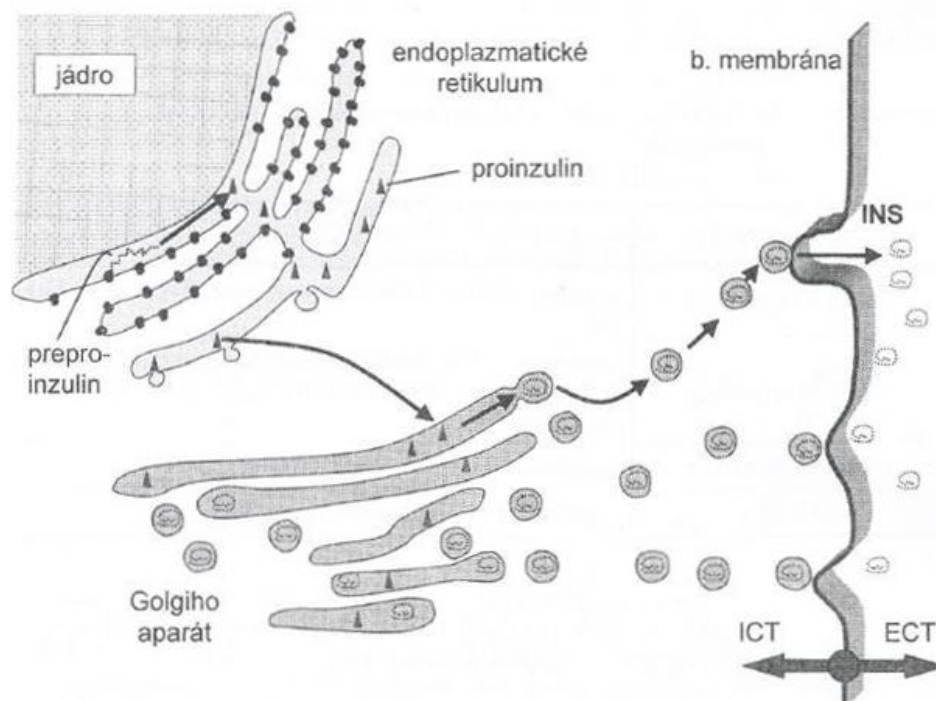
### Inzulin

Inzulin je jedním z nejvýznamnějších hormonů intermediárního metabolismu v těle (Halouzka, 1999). Je produktem  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků. Chemicky se jedná o protein, tvořený peptidovými řetězci A (21 aminokyselin) a B (30 aminokyselin), které jsou spojené dvěma disulfidovými vazbami. Název inzulin poprvé použil de Meyer v roce 1909. Banting a Best společně v roce 1921 tento hormon izolovali z pankreatu psa a dali mu jméno isletin (Svoboda et. al., 1998). Jméno bylo později změněno MacLeodem na inzulin. Zřejmě nevěděl, že tento název už byl vytvořen Mayerem v roce 1909. Později Banting a Best tuto skutečnost uznali (Poretsky, 2010).

Obsah inzulinu činí u psa 0,08-0,16 mg/g čerstvé tkáně pankreatu. Z hlediska klinického využití je významná skutečnost, že u psa a prasete má inzulin identickou strukturu (Svoboda et. al., 1998).

Inzulin je polypeptid, složený ze dvou řetězců aminokyselin, řetězce jsou spojeny disulfidovými můstky (Ganong, 2005). Tvoří se z prekurzorů preproinzulinu a proinzulinu. Preproinzulin se syntetizuje a přeměňuje na proinzulin v endoplazmatickém retikulu (Svoboda et. al., 1998). Pak se transportuje do Golgiho aparátu, kde je „balen“ do membránami ohraničených granul. Granula se pak pohybují směrem k buněčné stěně

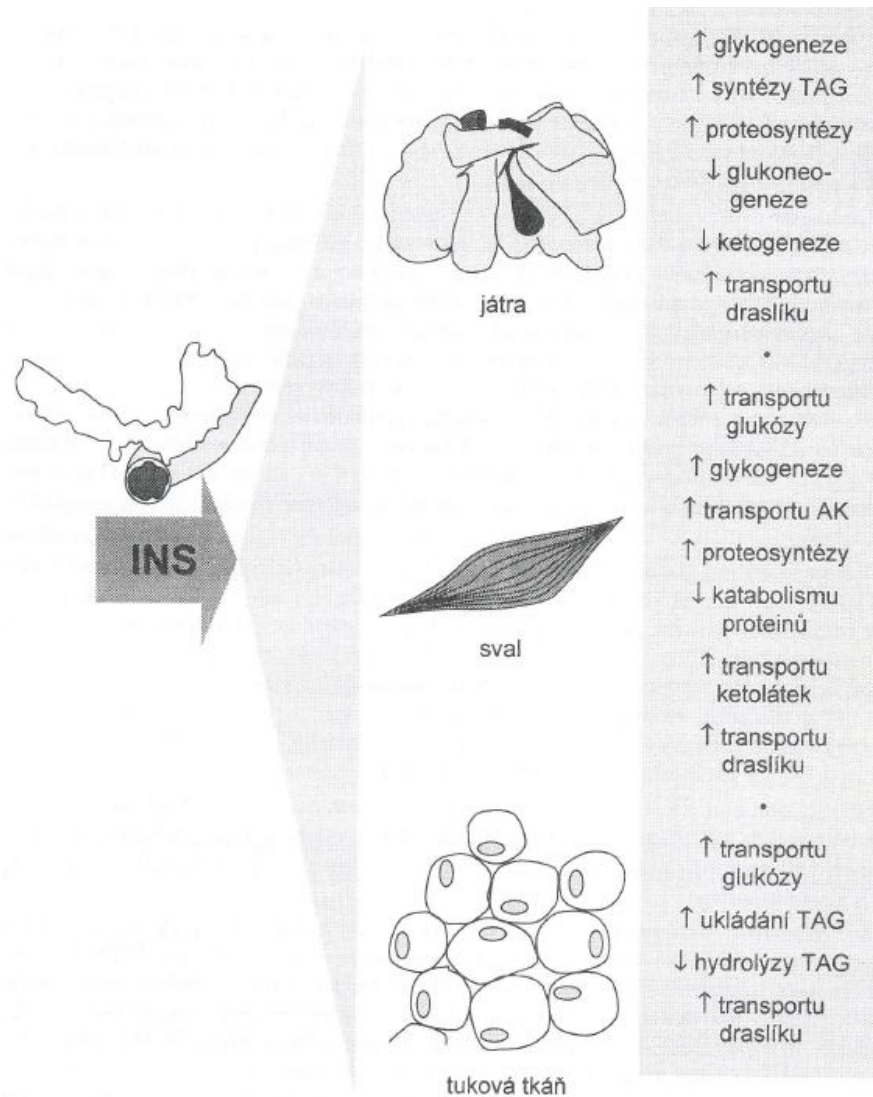
mechanismem, ve kterém se účastní mikrotubuly. Membrány granul se pak spojují s membránou buněčnou (Ganong, 2005). Hormon je pak vylučován zvláštním druhem exocytózy, označovaným emiocytóza. Její podstatou je splynutí membrány granulí s plazmatickou membránou (obrázek č. 4.) (Svoboda et. al., 1998). Inzulin pak přechází přes bazální membrány buněk B a přilehlé kapiláry (okénky – fenestracemi – v endotelu kapiláry) do krevního oběhu (Ganong, 2005). C-peptid má ve srovnání s inzulinem podstatně pomalejší metabolický obrat. V krevní plazmě cirkuluje proto ve vyšších koncentracích než inzulin, což může být využito k hodnocení funkce B-buněk. Je to významné zejména u pacientů s protilátkami proti inzulinu (Svoboda et. al., 1998).



**Obr. č. 4.: Zjednodušené schéma tvorby inzulinu. INS : inzulin, ECT : extracelulární prostor, ICT : intracelulární prostor (Svoboda et. al., 1998).**

V krevní plazmě je vedle inzulinu přítomen malým podílem i proinzulin. Koncentrace proinzulinu se zvyšuje při inzulinomech, CRF, hypertyreóze, nikoli však při diabetu. V krevní plazmě jsou přítomny další faktory s inzulinovými účinky – růstové faktory podobné inzulinu (IGF-I a IGF-II). Jejich aktivita není inhibována protilátkami proti inzulinu. Inzulin je degradován hlavně v játrech za účasti glutathioninzulíntranshydrogenázy a inzulinové proteinázy. Ledviny sehrávají v degradaci inzulinu menší roli. Větší význam mají při degradaci exogenního inzulinu. Inzulin může být ale degradován v podstatě ve všech

tkáních (Svoboda et. al., 1998). Výsledným účinkem inzulínu je ukládání cukrů, proteinů a tuků. Proto se inzulín někdy nazývá „hormonem nadbytku“ (Ganong, 2005). Hlavními cílovými orgány, příp. tkáněmi jsou játra, tuková tkáň a sval (na obrázku č. 5).



**Obr. č. 5.: Hlavní účinky inzulínu. AK = aminokyseliny, TAG = triacylglyceroly (Svoboda et. al., 1998).**

Orgány nejsou k inzulínu stejně citlivé – nejcitlivější je tuková tkáň. Inzulínový receptor je lokalizován na membráně a má tyrozinokinázovou aktivitu. Účinek vyžaduje autofosforylaci receptorového tyrozinu a fosforylaci specifického signálního proteinu. Mechanismus není stále zcela poznán. Uplatňují se v něm cAMP, DAG, IP3, příp. další poslové. Výsledkem aktivace tohoto mechanismu je postreceptorový efekt inzulínu. V játrech inzulín stimuluje glykogenezi, syntézu triacylglycerolů a proteosyntézu. Inhibuje

glukoneogenezi a ketogenezi. Ve svalech stimuluje transport glukózy do buněk a reguluje glykogenezi a glykolýzu. Stimuluje transport aminokyselin a proteosyntézu. Inhibuje katabolismus proteinů ve svalech. Zde také urychluje vychytávání a oxidaci ketolátek v cirkulaci. V tukové tkáni rovněž stimuluje transport glukózy do adipohibicí hormon-senzitivní lipázy brzdí hydrolyzu uskladněných triacylglycerolů. Zásahem do metabolismu lipidů se tak inzulin podílí na zvýšení zásob tuku v těle. Inzulin zasahuje i do metabolismu elektrolytů. Ovlivňuje transport iontů přes membrány (stimuluje aktivitu  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , -ATPázy). Stimuluje vstup draslíku do svalů, tukové tkáně a jater. Inhibuje natriurézu. To může být příčinou vzniku edémů při terapii inzulinem. Obecně stimuluje růst buněk. Lze shrnout, že inzulin je hormonem anabolickým (Svoboda, 2001).

Sekreci inzulinu stimuluje zejména glukóza, v menší míře pak další sacharidy (fruktóza, manóza), aminokyseliny (leucin, arginin, lyzin), mastné kyseliny, ketolátky (3-hydroxymáselná kyselina). Stimulátory jsou i některé gastroenterální hormony (sekretin, gastrin, CCK, gastrointestinální inhibiční peptid - GIP). Hormonálními antagonisty inzulinu jsou glukagon, kortizol, STH, adrenalin, tyroidální hormony, somatostatin, estrogeny, progesteron. Glukózou stimulovaná sekrece inzulinu je inhibována cytokiny – IL-1 beta, IL-6, TNF alfa a IFN gama. Cestou zvyšování tvorby NO působí tyto cytokiny v ostrůvcích cytotoxicky (Svoboda et. al., 1998).

Tkáně se liší svou citlivostí k působení inzulinu. Zatímco játra, svaly, tuková tkáň a leukocyty jsou na inzulin velmi citlivé, mozek, ledviny, střeva a erytrocyty odpovídají málo. Hlavním mechanismem účinku inzulinu na sacharidový metabolismus ve tkáních, které jsou k němu vnímavé (s výjimkou jater), je umožnit transport glukózy přes buněčné membrány. V těchto tkáních inzulin aktivní difuzi zvyšuje. V játrech zvyšuje inzulin vychytávání glukózy stimulací enzymů, které napomáhají tvorbě glykogenu a lipogenezi. Dále inhibuje enzymy, které katalyzují glykogenolýzu. Obecně inzulin podporuje ukládání tuků a syntézu proteinů. Výsledkem aktivity inzulinu je snížení hladiny krevní glukózy (glykémie) (Reece, 2011).

## **Glukagon**

Glukagon je polypeptid tvořený 29 aminokyselinami. Byl objeven v roce 1923 Murlinem a spolupracovníky. Murlin mu dal i jméno. Duodenální lalok pankreatu psa je chudý na A-buňky a neobsahuje téměř žádný glukagon. Je tvořen rovněž nejprve jako

preproglukagon, který se transformuje na proglukagon. Ten se označuje také jako glicentin (Svoboda, 2001).

Podobně jako inzulin se vyplavuje glukagon ze sekrečních granulí emiocytózou. V plazmě má jen část glukagonu biologickou aktivitu. Vedle něj se vyskytuje v plazmě i glukagon biologicky neaktivní, tzv. velký plazmatický glukagon. Různé formy glukagonu v plazmě se musí brát v úvahu při interpretaci nálezů, získaných použitím různých analytických metod. U psa je tak vysoký podíl žaludečního glukagonu, že po pankreatektomii se hladina glukagonu v krevní plazmě prakticky nemění (Svoboda et. al., 1998).

Glukagon je degradován především v ledvinách. Pokud pes lační, v jeho játrech se odbourává až 50 % pankreatického glukagonu (Svoboda, 2001). V organismu má glukagon opačnou funkci než inzulin. O hyperglykemickém účinku extraktu z pankreatu publikovali již v roce 1923 současně Collip a Fisher. Glukagon je hormonem katabolickým. V mechanismu účinku se uplatňuje jako druhý posel cAMP. Stimuluje glykogenolýzu, glukoneogenezi a ketogenezi v játrech (Svoboda et. al., 1998). Glukagon odpovídá za dostatek metabolizovatelné energie i v období hladovění. Zásah do metabolismu sacharidů má za následek vzestup glykémie. Stimulace ketogeneze má původ v tlumení lipogeneze (snižuje malonyl-CoA). Ve svalech glykogenolyticky nepůsobí. Stimuluje sekreci inzulinu, STH a somatostatinu původem z pankreatu. Sekreci stimuluji aminokyseliny, CA, glukokortikoidy. S ohledem na tuto informaci nepřekvapuje, že stimulatorem jsou různé stresory. Stimulační efekt vykazují také gastroenterální hormony (CCK, gastrin). Glukóza, ketolátky, mastné kyseliny, inzulin, somatostatin, sekretin, GABA (kyselina gama-aminomáselná) sekreci inhibují (Svoboda, 2001).

Výsledkem aktivity glukagonu je zvýšení koncentrace krevní glukózy. Toho je dosaženo aktivací adenylátcyklázy v jaterních buňkách, která pak stimuluje fosforylázu a má za následek štěpení glykogenu. Glukagon navíc zvyšuje glukoneogenezi, intenzitu metabolismu a stimuluje lipolýzu. Další činností glukagonu je stimulace sekrece inzulinu (a tak může do buněk difundovat nová glukóza) a somatostatinu (Reece, 2011).

## **Somatostatin**

Somatostatin je peptid, tvořený 14 aminokyselinami. Byl extrahován jako účinná látka z Langerhansových ostrůvků Hellmanem a Lernmarkem v roce 1969 a později byl

identifikován jako somatostatin. Podobně jako inzulin působí proti uvolňování glukagonu (Svoboda, 2001).

Jeho sekreci stimulují prakticky stejné faktory jako produkci inzulinu, především glukóza. Inhibuje přesun živin ze střeva do cirkulace, inhibuje evakuaci žaludku a žlučníku. Snižuje produkci gastrinu a tím i kyselost v žaludku. Inhibuje exokrinní pankreatickou sekreci a perfuzi splachnické oblasti. Jeho sekreci stimulují příjem potravy (glukóza, aminokyseliny), dále glukagon, inzulin aj. (Svoboda et. al., 1998).

Somatostatin obvykle působí jako inhibiční agens. Zpomaluje výdej živin do krevního oběhu a zmírňuje metabolické efekty inzulinu, glukagonu a růstového hormonu. Takto somatostatin inhibuje sekreci inzulinu a glukagonu. Také však jako modulátor inhibuje sekreci gastrinu, sekretinu, cholecystokininu, pankreatickou exokrinní sekreci a sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Somatostatin též moduluje gastrointestinální pohyby a resorpci glukózy (Reece, 2011).

### **Pankreatický polypeptid**

Pankreatický polypeptid (PP) má primární strukturu z 36 aminokyselin. Byl prokázán v roce 1968 Kimmelem. Inhibuje sekreci pankreatických hydrogenuhličitánů a enzymů a dále sekreci žluči. V tukové tkáni působí antilipolyticky (Svoboda, 2001). V hypotalamu vyvolává útlum příjmu potravy (jeden z hormonů nasycení). Relaxuje žlučník. Jeho sekreci stimulují příjem krmiva a exogenní inzulin. Endogenní inzulin a somatostatin sekreci PP tlumí (Svoboda et. al., 1998). Sekrece pankreatického polypeptidu je stimulována trávením proteinů, fyzickou námahou a hladověním. Funkce pankreatického polypeptidu nebyla zatím zcela objasněna (Reece, 2011).

### **3.3. Onemocnění slinivky břišní u psů**

Slinivka břišní (pankreas) plní dvě životně důležité funkce. Produkuje inzulin, který v těle řídí distribuci glukózy (proces endokrinní), dále vyrábí trávicí enzymy (proces exokrinní). Její onemocnění postihuje obě funkce. Nejznámější poruchou žláz s vnější sekrecí je exokrinní nedostatečnost pankreatu. Nejznámější endokrinní poruchou je cukrovka (Taylor, 1994).

### **3.3.1. Onemocnění exokrinní části slinivky břišní**

Exokrinní nedostatečnost pankreatu je závažný stav, který vede k poruše trávení a vstřebávání tuků, bílkovin a sacharidů, liposolubilních vitamínů (A, D, E a K) a esenciálních prvků (vápník, železo, hořčík, zinek a selén) (Seifert a Špičák, 2014).

#### **3.3.1.1. Akutní pankreatitida**

##### **Pankreatitida**

Pankreatitis, zánět slinivky břišní, je nejčastějším onemocněním exokrinního pankreatu psů (Xenouli, 2015). Představuje celé spektrum průběhu od akutního po chronickou. Většinou se jedná o zánět sterilní, ale příčiny a patofyziologie dosud nejsou zcela prostudovány (Watson, 2015).

##### **Akutní pankreatitida**

Akutní pankreatitida je akutní zánětlivé onemocnění pankreatu (Vajc, 2005). Postihuje nejčastěji obézní psy ve věku nad 7 let. Zřejmě pro sklon k obezitě jsou častěji postiženi kastráti obojího pohlaví. Obezita nebo nadváha je zjišťována u 43 % psů s pankreatitidou. Retrospektivní studie prokázaly, že u 26 % psů s fatální akutní pankreatitidou byla prokázána hyperlipidémie (Hess, 1998). Častější výskyt byl zaznamenán i u malých kníračů, u nichž se predispozičně uplatňuje hyperlipoproteinémie. Někdy je vyšší výskyt zmiňován i u teriérů, briardů a šeltií (Klimeš, 2000). Vajc (2005) uvádí, že se vyskytuje i u zvířat v optimální kondici a nižších věkových kategoriích.

Definice akutní pankreatitidy může být jako náhle vzniklý zánět slinivky břišní, který po odstranění vyvolávající příčiny může být reverzibilní a nezanechávat trvalé patomorfologické změny. Obdobně jako v humánní medicíně se popisuje mírná edematózní a těžká, potenciálně letální hemoragicko-nekrotická forma (akutní nekróza pankreatu na obrázku č. 6) (Svoboda a kol., 2000). Je-li pankreatitida přesně diagnostikována, může být včas zahájena odpovídající a účinná léčba a snížena tak morbidita i mortalita pacientů (Carsten, 2010).



**Obr. č. 6.: Akutní nekróza pankreatu (šipky značí nekrotickou slinivku)**

U lidí nejčastěji vyvolává akutní pankreatitidu příjem většího množství alkoholu v kombinaci s tučným jídlem a celá řada léků (Westermarck, 2012). Mezi známé vyvolávající příčiny vzniku je u psů na prvním místě náhlý příjem velkého množství tučné potravy, obzvláště, jedná-li se kořeněná a smažená jídla (Simpson, 1993), dále pak dlouhodobé nebo opakované působení vysokých hladin endogenních či exogenních kortikoidů. Častěji se tak pozoruje u pacientů s hyperdrenokorticozmem a konzervativně léčenými diskopatiemi (Moore, 1982).

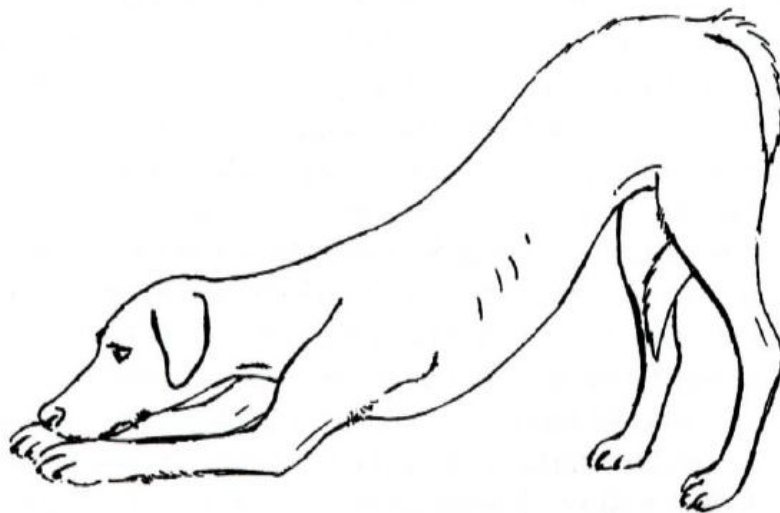
Klinický průběh může být velmi variabilní od potíží lehčího rázu se spontánním uzdravením až po těžké život ohrožující stavy. Při mírné formě onemocnění zjišťujeme nechutenství, apatii a mírnou abdominalgii. V závažnějších případech se přidává silné zvracení a někdy i průjem, který může být hemoragický (Klimeš, 2000).

Mezi majoritní klinické příznaky patří tzv. akutní abdomen – náhle vzniklá výrazná abdominalgie, úporné zvracení a profuzní průjem (Simpson 1993). Abdominalgie se projevuje neklidem, vyhledáváním chladu, třesem, povrchním kostálním dýcháním a zaujímáním abnormálních odlehčovacích postojů (tzv. prosebný postoj, obrázek č. 7). Absence palpační bolestivosti však pankreatitidu nevylučuje. Častá je rovněž dehydratace a zvýšená teplota nebo naopak hypotermie. V těžkých případech se pak objevují příznaky



koagulopatie, akutního selhání ledvin a šoku. Dezorientace může být projevem tzv. pankreatické encefalopatie (Klimeš, 2000).

Diagnostika může být velmi obtížná, neboť neexistují žádné patognomonické příznaky akutní pankreatitidy. Při diagnostice je nutné, kromě pečlivě odebrané anamnézy a klinického vyšetření, provést vyloučení dalších onemocnění vyvolávajících zvracení (Simpson 1993). Proto mezi základní paraklinická vyšetření rutinně patří hematologické a biochemické vyšetření včetně stanovení hladiny pankreatické lipázy, amylázy a TLI, RTG dutiny břišní a ultrasonografie slinivky a okolních orgánů, z pokročilejších pak magnetická rezonance a počítačová tomografie (Xenouli, 2015). Trypsin-like immunoreactivity (TLI) je současné měření koncentrace trypsinu a trypsinogenu v krvi (Mansfield, 2015).



**Obr. č. 7.: Úlevová pozice psů („prosebný“ postoj) při abdomnalgii (Svoboda a kol., 2000)**

Možnosti léčby jsou různé. Liší se podle závažnosti choroby, která závisí na její etiologii a lokálních nebo celkových komplikacích (Carsten, 2010). Základem terapie je několikadenní hladovka a intenzivní infuzní terapie při současném podávání antiemetik, případně analgetik a antibiotické clony (Steward, 1994). Intravenózní podání tekutin - během prvních 12-24 hodin léčby by podané infúze měly představovat záchovnou dávku a zároveň kompenzovat dehydrataci. Dávku je potřeba často korigovat tak, aby pokryla pokračující

ztráty (např. zvracení, průjmy, ascites) a vyrovnala elektrolytovou nerovnováhu (Carsten, 2010).

Pokud nemá zvracející pacient komplikace, doporučuje se hladovka po dobu 24-48 hodin a po odeznění zvracení pomalá realimentace dietou s nízkým obsahem tuku. Hladovka představuje pro pankreas „odpočinek“. Většina veterinárních pacientů však již při předvedení k veterináři nejedla déle než 48 hodin. Další hladovění může být škodlivé (Steward 1994). Proto je nezbytně nutná intravenózní výživa obsahující potřebné ionty, glukózu, aminokyseliny, případně i lipidy. Pacienti s opakovanými záchvaty akutní pankreatitidy nebo s podezřením na chronickou pankreatitidu by však měli být drženi na dietě s nízkým obsahem tuku (Carsten, 2010).

Jako prevence je dobré předcházení obezitě, nepodávání příliš tučných krmiv (nad 20 % tuku v sušině), zabránění dietním excesům a požívání odpadků a v opatrnosti při používání léčiv, která jsou spojována se vznikem tohoto onemocnění (Klimeš, 2000).

### **3.3.1.2. Chronická a rekurentní akutní pankreatitida (chronická recidivující pankreatitida)**

Tyto formy zánětu pankreatu u psa probíhají epizodicky, často i subklinicky. Projevují se těžko specifikatelnou chronickou bolestí břicha, opakovaným nechutenstvím a zvracením. Chronická pankreatitida představuje kontinuální zánětlivý proces v pankreatu charakterizovaný ireverzibilními morfologickými změnami (fibrózou) a potenciálně trvalým narušením jak exokrinní funkce (EPI), tak i endokrinní (cukrovka) (Watson, 2012). Častěji je diagnostikována akutní rekurentní neboli chronická recidivující pankreatitida, při níž navzdory opakovaným atakům přetrvávají jen malé nebo žádné trvalé patologické změny (Klimeš, 2000).

Klinické příznaky jsou nespecifické, velmi variabilní a obvykle odpovídají symptomům při mírné akutní pankreatidě, stejně jako u většiny běžných zánětů trávicího ústrojí. Zahrnují epizodickou inapetenci, apatii, zvracení nebo abdominalgii. Onemocnění mnohdy probíhá subklinicky (Watson, 2012).

Diagnostika je velmi náročná. Definitivně lze chronickou pankreatitidu diagnostikovat jedině pomocí histologického vyšetření. V období recidiv je někdy možno zachytit zvýšené aktivity lipázy a amylázy nebo hyperglykémii. Pozitivní mohou být rovněž výsledky testů zaměřených na EPI, tj. především stanovení TLI (Bostrom, 2013). Při fibróze je pankreas při USG vyšetření hyperechogenní, lépe lze však možné změny zobrazit, stejně jako u akutní pankreatitidy, zobrazit pomocí magnetické rezonance nebo počítačové tomografie (Mansfield, 2015). Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit např. nádory pankreatu, veškeré opakující se a chronické záněty trávicího ústrojí, procesy projevující se opakovanými nebo dlouhodobými bolestmi dutiny břišní (např. srůsty, peritonitidu, nádory), dráždivý tračník, hepatopatie a nemoci žlučových cest (např. cholelitiázu) (Watson, 2015).

Terapie je substituční pomocí pankreatických enzymů. Podáváme trvale dietu jako při akutní pankreatidě bez jakýchkoli pamlsků a zamezíme požívání odpadků. V době recidiv je nutno zavést hladovku a poté pozvolnou realimentaci dietou se sníženým obsahem tuku. Při současném výskytu diabetů provádíme léčbu inzulinem (Watson, 2012).

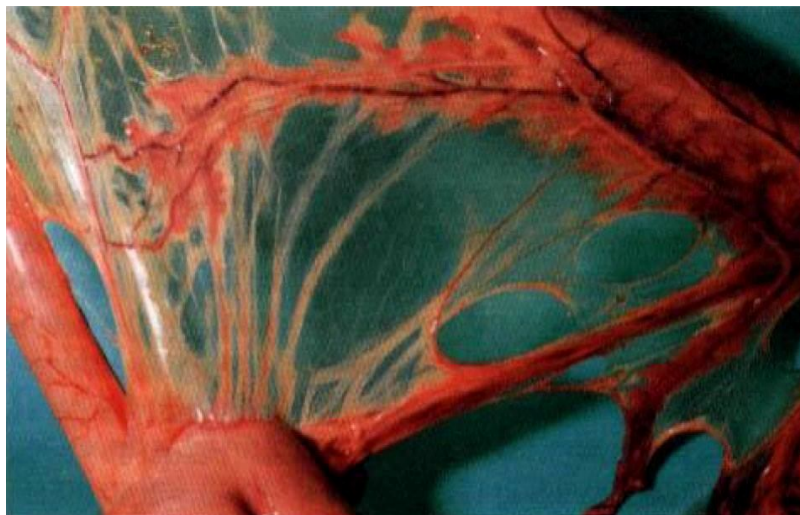
Prognóza je opatrná. Závisí na míře poškození a následcích sekundárně vzniklých onemocnění, jako je cukrovka a exokrinní pankreatická insuficience (Bonstrom, 2013). Velmi důležitá je zde role majitele, protože pro život pacienta je nezbytná správná dieta, případně správné podávání léků. Oboje je dlouhodobě časově a finančně náročné. Díky špatnému přístupu dochází k recidivám či komplikacím. Proto končí celé řada případů eutanázií (Watson, 2012).

### **3.3.1.3. Exokrinní pankreatická insuficience (EPI)**

Exokrinní pankreatická insuficience (EPI) je částečná nebo úplná zevně sekretorická nedostatečnost slinivky břišní, nejčastější příčina maldigesce u psů (Williams, 1994). Nejvýznamnější příčinou je dědičně podmíněná atrofie pankreatických acinů postihující nejčastěji mladé německé ovčáky (obrázek č. 8) (Klimeš, 2000), obvykle do dvou let věku, kteří tvoří 40 až 50 % pacientů s EPI (Klimeš, 1999), projevující se polyfagií (chorobně zvýšenou chutí k jídlu), hubnutím a chronickým průjmem se steatoreou (Klimeš, 2000). Steatorea znamená nadměrné množství tuku ve stolici (Raftery, 2010). Toto onemocnění se nejčastěji vyskytuje u mladých psů jako vrozené onemocnění, méně často se projevuje jako

následek proběhlých zánětů slinivky břišní, predisponovaným plemenem je německý ovčák (German, 2012).

EPI postihující kterákoli plemena v dospělém věku pokládáme za idiopatickou chorobu (není známa vlastní příčina nemoci) (Nelson, 1998).



**Obr. č. 8.: Atrofie pankreatu při EPI u feny německého ovčáka (Svoboda a kol., 2001)**

Postižení psi trpí na často se opakující či chronické průjmy, hubnutí, mladá zvířata se špatně vyvíjejí. Mívají sníženou kvalitu srsti. Stolice pacientů je světlá, objemná a výrazně zapáchající. Někdy bývá současně i zvracení a polydipsie (nadměrná žízeň). U vážných postižení pozorujeme i zvýšenou krvácivost způsobenou sníženou hladinou vitamínu K (Kennedy, 2012). Jsou přítomny borborygmy (škroukání) a flatulence (plynatost), případně i halitosis (zápach z dutiny ústní) (Klimeš, 1999).

Protože pacienti často trpí hladem a mají tendence požírat odpadky, bývají první epizody průjmů léčeny jako běžné alimentární intoxikace (Williams, 1994).

U vrozené formy onemocnění dochází k atrofii funkčních acinů pankreatu, nejedná se o vrozenou hypoplazii (German, 2012). Příčina úbytku funkčních acinů u vrozené formy je zatím nejasná. Problémem v bližším poznání patogeneze tohoto onemocnění je, že zachycujeme pacienty s již rozvinutým onemocněním. Pomohlo by prozkoumání preklinické fáze onemocnění (Westermarck, 2012). Klinické příznaky se projevují až po úbytku alespoň 85 % funkční exokrinní tkáně (Williams, 1994).

Není-li přítomno konkurentní onemocnění, jsou hematologické a biochemické nálezy u běžných případů v referenčním rozmezí. Specifická diagnostika se provádí pomocí stanovením hladiny TLI (současné měření koncentrace trypsinu a trypsinogenu v krvi) (Mansfield, 2015). Referenční hodnoty jsou v literatuře obvykle uváděny v rozmezí 5-35 ng/ml. Hodnoty nižší než 2,5 ng/ml svědčí jednoznačně o EPI. Hodnoty v rozmezí 2,5-5 ng/ml mohou být v souvislosti s nedodržením hladovky (Feldman, 1996). Hodnota TLI v krvi odráží uvolňování trypsinogenu z buněk pankreatických acinů, a proto snížené hodnoty svědčí o nedostatečné exokrinní sekreci, respektive o redukci funkční hmotnosti pankreatu. Je-li EPI ve vzácných případech způsobena obstrukcí pankreatických vývodů, hladina TLI neklesá a je nutno použít jiné diagnostické postupy (Strombeck, 1991). Byly popsány i případy se zvýšenou hladinou TLI. Toto zvýšení však bylo způsobeno současně probíhající pankreatitidou (Keller, 1990).

Krev odebíráme bezpodmínečně po 12-ti hodinové hladovce, jinak naměříme falešně vysoké hodnoty (Strombeck, 1991). Nevýhodou stanovení TLI je jeho vysoká cena. Přímé náklady na analýzu jednoho vzorku se pohybují okolo 500,- Kč (Klimeš, 1999).

Terapie spočívá v podávání pankreatických enzymů spolu s dietním krmivem. Dávkování pankreatických enzymů je zcela individuální a záleží na celé řadě faktorů. Mezi ně patří především míra pankreatické nedostatečnosti, případné konkurentní onemocnění (především záněty pankreatu a střev) a složení krmiva (Westermarck, 2012).

V zahraničí se doporučuje pouze pankreatin (extrakt ze zvířecího pankreatu) ve formě prášku (např. Viokase-V), který však u nás není běžně dostupný. Určitou náhražkou pravděpodobně mohou být drcené tablety pro humánní účely, např. Panpur-N, Panzynorm, Nutrizym, Pangrol, Pankreon, Combizym, Pancreolan Forte, Digestif Rennie, Cotazym apod. (Svoboda a kol., 2000). V české republice jsou v současné době registrovány 3 přípravky na bázi mikropellet – Kreon (Solvay Pharma, SRN), Panzytrat (Nordmark Arzneimittel, SRN) a Pangrol (Berlin-Chemie, SRN) (Lebenthal, 1994).

K úpravě stolice by mělo dojít během 2-5 dnů, zvyšování hmotnosti se projeví za 5-10 dnů. V zahraničí rovněž používají syrový mletý či sekaný hovězí nebo vepřový pankreas. Nezbytnou součástí léčby je aplikace vitaminů. Zásadní význam má parenlerální podávání kobalaminu v dávce 250 (ig pro toto 1 x týdně 4x za sebou s opakováním po 6-12 měsících. Perorálně přidáváme vitamin E v dávce 20-25 mg/kg ž. hm. denně po dobu jednoho měsíce, čímž dosáhneme normalizace jeho snížených hladin v krvi (Svoboda a kol., 2000).

Základem úspěšné stabilizace je správné složení krmiva. Hlavními faktory zde jsou stravitelnost jednotlivých složek krmiva (alespoň 87 % bílkovin a 90 % tuků a sacharidů), obsah tuku (10-15 %) a vlákniny (max. 2 %) v sušině (Westermarck, 1990). Pacienti by měli být krmeni častěji menšími dávkami krmiva. Optimální je krmení třikrát denně (Westermarck, 2012).

Prognóza závisí na míře poškození pankreatu, případném výskytu konkurentních onemocnění, ale především na přístupu a spolupráci majitele. Mnoho pacientů je utraceno z finančních důvodů, protože základní terapie velkých psů je poměrně nákladná (Kennedy, 2012). Pacienti zpravidla vyžadují celoživotní substituční terapii, což platí zejména u mladých německých ovčáků. Majitel musí být o této skutečnosti informován i s ohledem na finanční náklady takové terapie, které u psa plemene německý ovčák mohou činit kolem 500-1500,- Kč na měsíc, nepočítaje v to náklady na dietní krmivo. I ve vyspělých zemích se někteří majitelé po zvážení všech okolností rozhodnou pro eutanazii, přičemž ovšem diagnóza musí být stanovena zcela bezpečně (Klimeš, 1999).

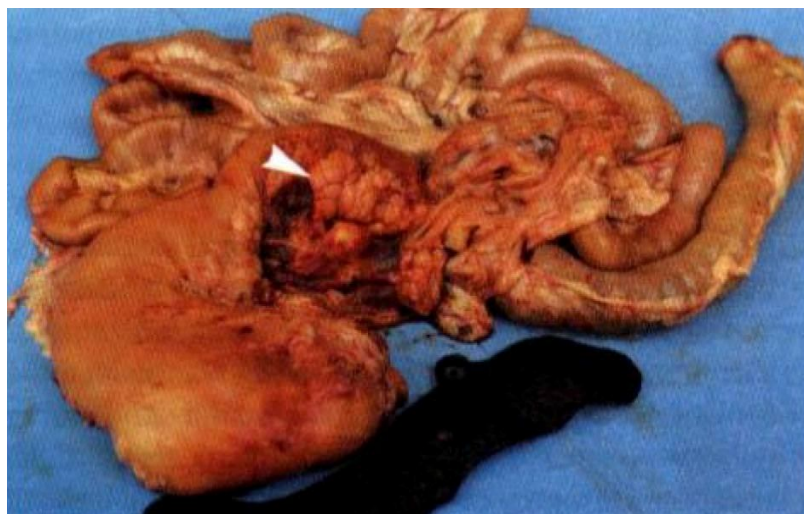
Kromě toho se často vyskytují běžné komplikace, jako je bakteriální přerůstání provázené průjmy, při kterém je nezbytná aplikace antibiotik (Kennedy, 2012). Vyhledky na stabilizaci onemocnění v přijatelné podobě jsou tím větší, čím dříve je choroba správně rozpoznána a zahájena odpovídající léčba (Klimeš, 1999).

Do chovu nezařazujeme jedince plemen německých ovčáků a kolíí vzhledem k dědičné dispozici (Svoboda a kol., 2000).

Pokud mají pacienti adekvátní péči, bývá kvalita jejich života dlouhodobě velmi dobrá a mohou dosáhnout normální délky života (Nelson, 1998).

#### **3.3.1.4. Nádory exokrinního pankreatu**

S nádory exokrinního pankreatu se u malých zvířat setkáváme poměrně zřídka. Klinicky nejvýznamnějším primárním nádorem exokrinního pankreatu je karcinom a adenokarcinom (adenokarcinom na obrázku č. 9) (Dennis, 2008). Postižení jsou obvykle starší jedinci; častější výskyt je uváděn u erdelteriérů. Vyznačuje se časnou tvorbou metastáz a vysokou malignitou (Klimeš, 2000).



**Obr. č. 9.: Adenokarcinom pankreatu u psa (Svoboda a kol., 2000)**

Nejčastějším nádorem exokrinního pankreatu je adenokarcinom projevující se progresivním hubnutím, příznaky akutního abdomenu imitující akutní pankreatitidu, nechutenstvím, případně známkami obstrukce žlučových cest (Bennett, 2001). Vzhledem k rychlému postupu onemocnění se jen vzácně stačí rozvinout EPI. V některých případech se přidávají příznaky metastáz jako dyspnoe (dýchací potíže), kulhání, bolestivost kostí. Charakteristický je rychlý progresivní průběh (Klimeš, 2000).

Diagnostika bývá značně obtížná. Laboratorní vyšetření krve bývá málo přínosné a obvykle odráží extrahepatickou obstrukci žlučových cest. Při nekrotizaci dochází k zánětlivé reakci a leukocytóze. Někdy můžeme zjistit anémii, hyperglykemii, hypokalemii, azotemii, vzácně i elevaci aktivity amylázy a lipázy. RTG může podobně jako při pankreatitidě odhalit odtlačení okolních struktur masou pankreatu (Klimeš, 2000). Nejčastějším neinvazivním vyšetřením je USG kombinovaná s biopsií. Pozorujeme masu v oblasti pankreatu a případnou efuzi. Definitivní stanovení diagnózy však obvykle vyžaduje probatorní laparotomii a biopsii, neboť makroskopicky mnohdy nelze odlišit karcinom od benigních nádorů, nodulární hyperplazie, nekrózy tukové tkáně, některých chronických zánětů apod. (Bennett, 2001).

Diferenciální diagnostika je, vzhledem k nespecifičnosti příznaků, velmi široká a zahrnuje mimo jiné ostatní pankreatopatie, další příčiny obstrukce žlučových cest, hepapatie, gastritidu, enteritidu a nádory GIT (Klimeš, 2000).

Terapie je chirurgická; pankreatektomie může prodloužit přežívání u jedinců bez zřejmých metastáz (Dennis, 2008).

Prognóza bývá infaustní vzhledem k tomu, že v době zjištění nádoru jsou již ve více než 80 % případů rozvinuty metastázy v játrech, regionálních mízních uzlinách, kostech, žaludku nebo v plicích (Klimeš, 2000). Většina pacientů i po operaci hyne do 6 měsíců po stanovení diagnózy. Pokud pacient žije déle než 12 měsíců od stanovení diagnózy, považujeme terapii jako velmi úspěšnou (Dennis, 2008).

### **3.3.2. Onemocnění endokrinního pankreatu**

Z poruch souvisejících s endokrinním pankreatem jsou nejvýznamnější diabetes mellitus, inzulinom, glukagonom, gastrinom (Svoboda et. al., 1998).

#### **3.3.2.1. Cukrovka (Diabetes mellitus)**

Cukrovka (diabetes mellitus, DM) je onemocnění způsobené absolutním nebo relativním nedostatkem inzulinu. Jedná se o nejčastější endokrinní onemocnění psů (Svoboda, 2001).

U lidí rozeznáváme dva typy. U DM 1. typu je způsoben úbytkem  $\beta$ -buněk langerhansových ostrůvků, takže slinivka není schopná produkovat dostatečné množství inzulinu. Jedná se tak o jeho absolutní nedostatek. Naproti tomu u DM 2. typu, označovaného také jako cukrovka 2. typu, *non-inzulin-dependentní diabetes mellitus* (NIDDM) či cukrovka vznikající v dospělosti, je metabolickou poruchou charakterizovanou zvýšenou hladinou glukózy v krvi při současné rezistenci na inzulin a relativním nedostatku inzulinu. Přitom je počet i produkce  $\beta$ -buněk normální. U lidí připadá cukrovka 2. typu 90 % případů. (Kumar, 2005).

U psů se vyskytuje diabetes, který je podobný 1. typu diabetu u lidí, ale s tím rozdílem, že psi trpí tímto onemocněním především ve středním a vyšším věku (Shields, 2015), kdežto u lidí tato nemoc propuká častěji již v dětském věku (Šafránková a Nejedlá, 2006).



Predisponovanou skupinou jsou nekastrované feny středního a staršího věku. To způsobuje především zvýšená hladina progesteronu během diestru. Progesteron stimuluje uvolňování somatotropního hormonu (STH) z hypofýzy. STH funguje jako přímý antagonist inzulínu. Proto je během diestru produkce inzulínu zvýšená. Postupem času tak dochází k „vyčerpání“  $\beta$ -buněk pankreatu (Fall, 2010). Obdobně jako somatotropní hormon působí jako antagonist inzulínu i glukokortikoidy. Další skupinu proto tvoří jedinci dlouhodobě nebo opakovaně a často vystavení působení zvýšené hladiny glukokortikoidů v krvi. Sem patří především pacienti s hyperadrenokorticismem a s různými typy alergií, imunitně zprostředkovanými a autoimunitními chorobami. Pacienti s nestabilizovaným hyperadrenokorticismem mají dlouhodobě zvýšenou hladinu endogenních glukokortikoidů, uvedení pacienti s poruchami imunity opakovaně dostávají glukokortikoidy jako součást terapie (Feldman, 1996).

Patofyziologie vzniku diabetu u psů není dosud dostatečně prostudována. Není jasné, co přesně způsobuje úbytek  $\beta$ -buněk. Současné teorie, mimo jiné, předpokládají probíhající atrofii pankreatu, chronickou pankreatitidu a imunitně zprostředkovanou destrukci  $\beta$ -buněk (Shields, 2015).

Starší teorie uvádějí, že dispozici k cukrovce mají především přetloustlí psi, kdy statistiky prokazovaly, že většina psů nemocných cukrovkou byla obézních (Sova, 1987). Podle současných poznatků je však situace opačná, cukrovka bývá příčinou obezity za současného úbytku svalové hmoty. Stejně tak dříve předpokládaná úprava krmné dávky, boj proti obezitě a dostatečný pohyb nemá na výskyt cukrovky v populaci psů statisticky významný výsledek (Shields, 2015).

Hlavními klinickými příznaky jsou polyurie a polydipsie (PU/PD), zvýšená unavitelnost, změny tělesné hmotnosti (častější obezita, někdy hubnutí), zvýšený apetit, snížená odolnost proti infekcím projevující se častějšími infekcemi močových a dechových cest a ztráta zraku (Svoboda, 2001). Špatně se hojí rány a mohou se objevit i různé kožní nemoci. Nepříjemné jsou oční komplikace (zákaly rohovky, porucha sítnice apod.) (Sova, 1987).

Typickým nálezem je přítomnost glukózy v moči (glykosurie). K tomu zde dochází překročením ledvinného prahu, kdy je hodnota glykemie vyšší než 10 mmol/l (Feldman, 1996). Přítomnost glykosurie však diagnózu nepotvrzuje, protože glukóza se do moči může

dostat i při normální hladině krevní glukózy, např. při onemocnění ledvin. Pro definitivní diagnózu je nutné provést biochemické vyšetření krve (Svoboda, 2001).

Komplikace jsou důsledek dlouhodobě zvýšené hladiny glukózy a současného nedostatku energie. Život ohrožující komplikací je diabetická ketoacidóza, při které získává organismus energii anaerobním metabolismem, proto se hromadí velké množství ketonů v krvi a postupem času je vážným způsobem narušena acidobazická rovnováha (Svoboda, 2001). Dlouhodobě zvýšenou hladinou krevní glukózy dochází k jejímu navazování na některé proteiny, tzv. glykace proteinů. Tím některé proteiny ztrácí své základní funkční vlastnosti. Jedná se především o imunoglobuliny, hemoglobin a proteiny čočky oka. Proto mají pacienti sníženou obranyschopnost, jsou unavitelnější a mohou oslepnout. U pokročilejších případů ubývají i svalové bílkoviny (Feldman 1996). Difuzní zákal čočky je pozdní komplikací onemocnění (obrázek č. 10) (Svoboda, 2001).



**Obr. č. 10.: Difuzní zákal čočky diabetického psa (Svoboda, 2001)**

Terapie spočívá v podávání inzulínu a úpravě krmného režimu. Nekastrované feny je nezbytně nutné vykastrovat (Feldman, 1996). Jak vyplývá z výše uvedeného, humánní antidiabetické léky, které stimulují  $\beta$ -buňky pankreatu k vyšší produkci inzulínu, je kontraindikované. Vlivem jejich účinku dojde ke krátkodobé úpravě glykemie, zbývající  $\beta$ -buňky se však za krátkou dobu vyčerpají a celkový stav pacienta se výrazně zhorší. Je nezbytně nutné podávat pouze inzulín, proti kterému si organismus nevytváří protilátky, jak je tomu u humánních preparátů. Jinak mohou vzniklé protilátky působit i na původně vhodné preparáty nebo dokonce na vlastní, endogenní, inzulín. To má fatální důsledky (Hoenig, 1995).

Úprava krmného režimu spočívá ve dvou krocích, doba podání vhodného množství a správné složení krmiva. Kromě správného složení a frekvence krmení je prokázáno, že krmení suchým krmivem je mnohem vhodnější, než vlhkým, měkkým, krmivem (Holste, 1989).

Je nutné rozdělit krmnou dávku na dvě nebo tři dílčí podle toho, jestli je inzulin aplikován jednou nebo dvakrát denně. Inzulin působí ve dvou vlnách, proto při aplikaci jednou denně krmíme psa dvakrát ( $2/3$  dávky před ranní aplikací a  $1/3$  po 8-9 hodinách) a při aplikaci dvakrát denně krmíme třikrát denně ( $1/2$  krmné dávky ráno,  $1/4$  po 8-9 hodinách před podáním druhé dávky inzulinu a  $1/4$  za dalších 6-8 hodin) (Feldman, 1996).

Správné krmivo pro diabetického psa by mělo obsahovat (v sušině) 10-15 % hrubé vlákniny, 45-55 % sacharidů, 18-25 % bílkovin a 8-12 % tuků (Zicker, 2000). Důležitou prevencí cukrovky je boj proti obezitě, upravená krmná dávka a dostatečný pohyb psa (Sova, 1987).

Za předpokladu dodržení dietetických opatření je u psů základem terapie pravidelné podávání inzulinu. Inzulin by měl být u pacientů aplikován s koncentrací plazmatické glukózy nad 15 mmol/l. U psů se většinou preferují přípravky s prolongovaným (intermediárním) účinkem obsahující 30 % amorfního Zn- inzulinu a 70 % krystalického Zn inzulinu. Amorfni inzulin se rychle vstřebává, maximální koncentrace dosahuje za 4 hodiny po aplikaci a pak jeho účinek odeznívá. Účinek krystalického inzulinu nastupuje později, vrcholu dosahuje za 11 hodin a účinnost odeznívá za 14 až 24 hod po aplikaci (Svoboda a kol., 2000).

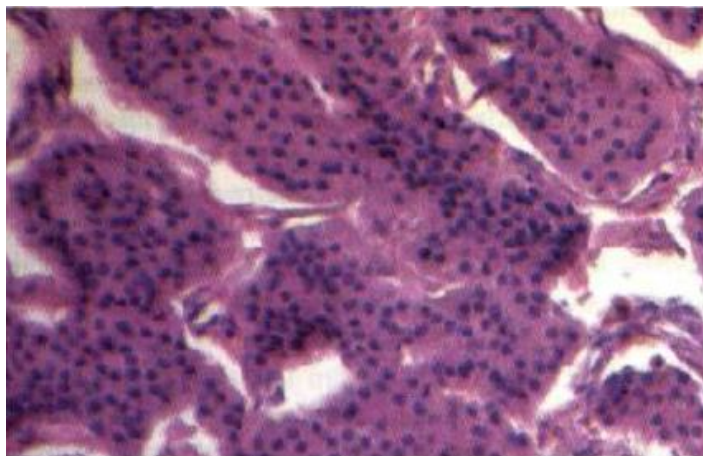
Při dlouhodobé inzulinové terapii psů jsou nejvhodnější přípravky, které obsahují porcinní inzulin, jenž má stejnou strukturu jako inzulin psa, jako například Caninsulin Monotard MC. Riziko tvorby protilátek je nižší než u heterologních inzulinů (Dowling, 1995). Počáteční dávka inzulinu se doporučuje 1 m.j./kg ž. hm./den. Dávka se postupně zvyšuje o 10 % denně až do chvíle než se podaří stabilizovat hladinu plazmatické glukózy (zjišťovanou před odpoledním krmivem) v rozmezí 6-8 mmol/l. K dosažení optimální dávky inzulinu je obvykle třeba několik dnů až jednoho týdne (je doporučováno za hospitalizace pacienta) (Svoboda a kol., 2000). Hlavní je dobrá spolupráce majitele psa a veterinárního lékaře (Dowling, 1995).

### 3.2.2.2. Inzulinom (Insulinoma)

Inzulinomy jsou vzácné maligní funkční tumory  $\beta$ -buněk pankreatu, které si ponechaly schopnost produkovat a sekretovat inzulin. Jsou to nejčastěji se vyskytující pankreatické neuroendokrinní nádory u psů. Navozují řadu klinických příznaků vycházejících z hypoglykemie a sekundárně vzniklých neuroglykopenických a adrenergních účinků (Goutal, 2012). Tyto nádory ohrožují život pacienta nadměrnou a nekontrolovanou produkcí inzulinu a následně vzniklou hypoglykemií (Meleo, 1990). Vyskytují se u psů středního a vyššího věku. Prognóza závisí na možnosti terapie (Goutal, 2012). Nádor pankreatických ostrůvků (nesidiom) u psa je zachycen na obrázku č. 11. (Svoboda, 2001).

Mezi hlavní klinické příznaky patří slabost, nervozita, intolerance zátěže, případně synkopy nebo křečové stavy či epileptiformní záchvaty. Tyto příznaky se projevují především nalačno (Goutal, 2012). Při biochemickém vyšetření krve je markantním nálezem signifikantní hypoglykemie vyskytující se současně se zvýšenou hladinou inzulinu v krvi. Nález hypoglykemie o hodnotě menší než 3 mmol/l a současně zvýšené hladině inzulinu je pro diagnózu inzulinomu patognomický (Silart, 1996). Tento nález však nebývá u všech pacientů. Definitivní diagnózu lze u nejasných případů potvrdit jedině biopsií a následným histologickým vyšetřením. Toto vyšetření je však technicky náročné a pro pacienta rizikové (Cordner, 2015).

Terapie spočívá v chirurgickém odstranění nádorové tkáně. Možnost provedení a úspěšnost tohoto zákroku závisí na tom, zda se jedná o lokalizaci a rozsahu nádoru. Operovat je možné pouze nádory, které zasahují pouze část slinivky. Nádory infiltrované do větší části jsou neoperabilní (Meleo, 1990). Rozsah nádorové tkáně je možné určit částečně pomocí ultrasonografie, přesněji pomocí magnetické rezonance či počítačové tomografie (Goutal, 2012). Jako provizorní konzervativní přístup je možné použití vyšších dávek glukokortikoidů a rozložení denní krmné dávky do několika (5-6) dílčích. Tento postup má však, na rozdíl od fretek, velmi omezený účinek (Meleo, 1990).



**Obr. č. 11.: Nádor pankreatických ostrůvků – nesidiom u psa (Svoboda, 2001)**

### **3.2.2.3. Glukagonom (Glucagonoma)**

Glukagonom (diabetická dermatopatie) je vzácné endokrinní onemocnění psů. Dochází k němu v důsledku nadprodukce glukagonu s dermatologickou manifestací (Svoboda, 2001).

Hlavním klinickým projevem onemocnění jsou kožní změny totožné s tzv. Hepatokutánním syndromem. Postiženy jsou především distální části končetin a mukokutánní spoje v oblasti očí, pysků, anu (řitního otvoru) a vulvy. Dále čenich, ušní boltce a tlakové body. Jedná se o alopecie, eroze až ulcerace a krusty (Oberkirchner, 2010). Pacienti mají pohybové problémy (kulhání v důsledku bolestivých tlapek) výrazně zhoršenou kvalitu srsti a progresivně hubnou. V pozdějších stádiích onemocnění se mohou projevit i klinické příznaky cukrovky, především polyurie a polydipsie (Gross, 1990).

Při laboratorních vyšetřeních nalézáme hyperglukagomenii v pokročilejších stádiích, potom i hypoglykémii (Allenspach, 2000), kromě toho sníženou hladinu aminokyselin v séru a zvýšenou aktivitu jaterních enzymů (ALP, ALT). Histologicky se v místech kožních změn nachází intracelulární a intercelulární edém a nekróza v horní polovině epidermis a difúzně parakeratóza (Gross, 1990).

Podobně jako u ostatních tumorů vycházející ze slinivky břišní se za terapii volby považuje resekce postižené části včetně případných metastáz. Glukagonom jako samostatné onemocnění, a tím spíše v kombinaci s polyneoplastickým procesem, má špatnou prognózu (Svoboda, 2001).

#### **3.2.2.4. Gastrinom (Gastrinoma, Zollingerův-Ellisonův syndrom)**

Vzácné endokrinní onemocnění psů a koček vyvolané zejména zvýšenou žaludeční sekrecí kyseliny chlorovodíkové v důsledku nadprodukce gastrinu. S gastrinomy se setkáváme při nádorech pankreatu, které jsou zpravidla maligní a v období výskytu klinických příznaků již více než 75 % z nich vykazuje metastázy v predilekčních mízních uzlinách, játrech, slezině, ale i na mezenteriu (Svoboda, 2001). Převážná většina případů gastrinomu byla popsána jako nádory pankreatu, existují však i případy nádorů tenkého střeva (Vergine, 2005).

Následkem nadprodukce gastrinu je zvýšená sekrece kyseliny chlorovodíkové, která postupně vyvolá hypertrofickou gastritidu, gastroduodenální ulceraci, příp. erozivní ezofagitidu, jenž je důsledkem reflexu kyselého žaludečního obsahu (Klimeš, 2000).

#### **Gastrin**

Gastrin zahrnuje tři biologicky aktivní peptidy obsahující od 14 do 34 aminokyselin. Je produkován ve fetálním období D buňkami, hlavně však vzniká v G buňkách žaludku a duodena. Ve sliznici žaludku byl také Edkinsem v roce 1905 poprvé prokázán. Hlavním účinkem gastrinu je stimulace sekrece kyseliny chlorovodíkové a pepsinu v žaludku a perfuze žaludeční sliznice (Svoboda, 2001).

Gastrin působí na parietální buňky žaludku a má trofický efekt na žaludeční sliznici. Ve vysokých dávkách také stimuluje sekreci pankreatické šťávy, kontrakce hladké žaludeční svaloviny a proteosyntézu v trávicím systému aj. Většina nádorů uvolňujících gastrin, gastrinomů, je lokalizována v Langerhansových ostrůvcích (Svoboda et. al., 1998).

Toto onemocnění je většinou diagnostikováno u psů ve středním a vyšším věku. Postižená zvířata jsou obvykle apatická a ve špatném výživovém stavu. Hypertrofická gastritida se klinicky manifestuje anorexií, zvracením, pokračujícím hubnutím a průjmem, případně polyurií a polydipsií. Klinické příznaky jsou způsobeny důsledkem erozivního zánětu jícnu a gastroduodenální ulcerace, perforujících ulcerací, obstrukcí žlučovodů (Hughes, 2006).

Zollingerův-Ellisonův syndrom bychom měli brát v úvahu u pacientů s chronickým gastroenterálním postižením, hubnutím, hematemézí, melenou, a to zejména tehdy, pokud jsou klinické příznaky podpořeny endoskopickým nálezem ezofagitidy, hypertrofické gastroenteritidy, příp. ulcerací v žaludku nebo v duodenu. Vyšetření krve není příliš specifické. Většinou se popisuje regenerativní anémie, leukocytóza, (mírná) hyperglykémie a hypoproteinémie. Definitivní diagnózu lze stanovit na základě mnohokrát (3-100 krát) zvýšené hladiny gastrinu v krvi (Svoboda, 2001).

Stejně jako u ostatních nádorů slinivky břišní by metodou první volby měla být resekce nádorově změněné tkáně a případných metastáz. Bohužel i při tomto onemocnění je pacient vystaven značnému riziku metastáz bez valné naděje na jejich chirurgické odstranění (Hughes, 2006).

Jelikož produkce HCl je stimulována nejen gastrinem, ale i histaminem a acetylcholinem, lze hypersekreci HCl snížit H<sub>2</sub>-blokátory a anticholinergiky. Z H<sub>2</sub>-blokátorů se v současné době doporučuje famotidin. Starší preparáty, obsahující cimetidin a ranitidin jsou mnohem méně účinné. Efekt H<sub>2</sub>-blokátorů lze podpořit Omeprazolem, inhibítozem protonové pumpy (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPázy) a Sukralfátem (Parente, 2014). Tato terapie je však pouze krátkodobá. S ohledem na značné riziko metastáz je dlouhodobá prognóza gastrinomu nepříznivá (Svoboda, 2001). Čas přežívání je u psů s gastrinomem zhruba 5,5 měsíců (Simpson, 1997).

## 4 Závěr

Slinivka břišní (pankreas) je většinou prvním orgánem, který zareaguje na nerovnováhu stravování. Vybrala jsem si toto téma pro větší informovanost veřejnosti. Bohužel, toto onemocnění se v posledních letech vyskytuje stále častěji. Nemusí se vždy jednat o dědičnou poruchu, ale hraje v tom roli i nesprávně sestavená výživa psa. Další možnou chybou může být nízká informovanost mezi chovateli. Pes trpící onemocněním slinivky břišní by neměl být připuštěn dále do chovu, protože nese velké riziko přenosu této nemoci na potomky. Jako dobrá prevence se považuje vhodná dieta. Určitě je důležité se vyvarovat lidskému jídelníčku obsahující převážně kořeněné, mastné a přepálené stravě z důvodu zbytečného zatěžování psího organismu.

Je třeba se umět orientovat v komerčně dostupných krmivech a nenakupovat pouze náhodně. Každému psovi vyhovuje něco jiného, každý pes má jiné nároky na stravu, stejně jako u lidí. Vizitkou vhodných krmiv může být vzhled psa, krásná lesklá srst bez šupin, kůže zdravá a prokrvená, pevné výkaly a hlavně chování psa.

Péče o nemocného psa slinivkou břišní je velice náročná a finančně nákladná, ale přináší uspokojivé výsledky. Při dodržování diety, správného dávkování, pohybu a psychického pohodlí se může pes dožít v naprosté pohodě i vysokého věku. Záleží na péči majitele a dobré spolupráce s veterinářem.



## 5 Seznam použité literatury

Allenspach, K., Arnold, P., Glaus, T., Hauser, B., Wolff, C., Eberle, C., Komminoth, P. 2000. Glucagon-producing neuroendocrine tumour associated with hypoaminoacidaemia and skin lesions. *J Small Anim Pract.* Sep. 41(9). 402-6.

Bennett, P. F., Hahn, K. A., Toal, R. L., Legendre, A. M. 2001. Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc.* Sep-Oct. 37(5). 466-73.

Bostrom, B. M., Xenoulis, P. G., Newman, S. J., Pool, R. R., Fosgate, G. T., Steiner, J. M. 2013. Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *Vet J.* Jan. 195(1). 73-9.

Carsten, E. 2010. Pankreatitida u psů a možnosti léčby. *Herriot – Cymedica.* 22. 9-13.

Cordner, A. P., Sharkey, L. C., Armstrong, P. J., McAteer, K. D. 2015. Cytologic findings and diagnostic yield in 92 dogs undergoing fine-needle aspiration of the pancreas. *J Vet Diagn Invest.* 27(2). 236-40.

Černý, H. 2002. Veterinární anatomie pro studium a praxi. Noviko, a.s. Brno. 528s. ISBN: 80-86542-01-7.

Červený, Č. 1998. Veterinární anatomie – Splanchnologia. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno. 133 s. ISBN 80-85114-31-3.

Dennis, M. M., O'Brien, T. D. Wayne, T., Kiupel, M., Williams, M., Powers, B. E. 2008. Hyalinizing pancreatic adenocarcinoma in six dogs. *Vet Pathol.* Jul. 45(4). 475-83.

Dowling, P. M. 1995. Insulin therapy for dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal.* 36. 577-579.

Fall, T., Hedhammar, A., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K. M., Hamlin, H. H., Lindblad-Toh, K., Andersson, G., Kämpe, O. 2010. Diabetes mellitus in elkhounds is associated with diestrus and pregnancy. *J Vet Intern Med.* Nov-Dec. 24(6). 1322-8.

Feldman, E. C., Nelson, R. W. 1996. Diabetes mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia, PA, WB Saunders Co. 339-391.

Ganong, W. F. 2005. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vyd. Praha: Galén. s. 890. ISBN 8072623117.

German, A. J. 2012. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. *Top Companion Anim Med.* Aug. 27(3). 104-8.

Goutal, C. M., Brugmann, B. L., Ryan, K. A. 2012. Insulinoma in dogs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc.* May-Jun. 48(3). 151-63.

Gross, T. L., O'Brien, T. D., Davies, A. P., Long, R. E. 1990. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc.* Dec 15. 197(12). 1619-22.

Hughes, S. M. 2006. Canine gastrinoma: a case study and literature review of therapeutic options. *N Z Vet J.* Oct. 54(5). 242-7.

Halouzka, R. 1999. *Systémová veterinární patologie*. Veterinární a farmaceutická univerzita. 112 s. ISBN 80-85114-57-7.

Hess, R. S., Saunders, M., Van Winkle, T. J. 1998. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 213. 665-670.

- Hoenig, M. 1995. Pathophysiology of canine diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 25. 553-561.
- Holste, L. C., Nelson, R. W., Feldman, R. C. 1989. Effect of dry, soft moist, and canned dog foods on postprandial blood glucose and insulin concentration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 50. 987.
- Chang, S. C., Liao, J. W., Lin, Y. C., Liu, C. I., Wong, M. L. 2007. Pancreatic acinar cell carcinoma with intracranial metastasis in a dog. *J Vet Med Sci*. Jan. 69(1). 91-3.
- Keller, E. T. 1990. High serum trypsin-like immunoreactivity secondary to pancreatitis in a dog with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*. Feb 15. 196(4). 623-6.
- Kennedy, O. C., Williams, D. A. 2012. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats: online support for veterinarians and owners. *Top Companion Anim Med*. Aug. 27(3). 117-22.
- Kittnar, O. a kolektiv. 2011. *Lékařská fyziologie*. Grada Publishing a.s. 800 s. ISBN 978-80-247-3068-4.
- Klener, P. 2011. *Vnitřní lékařství*. 4., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén. s. 1174. ISBN 978-80-7262-705-9.
- Klimeš, J. 1999. Diagnostika a terapie exokrinní pankreatické insuficience u psa. *Veterinářství*. 49 (1). 12 - 14.
- Klimeš, J., Vlašín, M., Svobodová, V. 2000. Nemoci trávicího systému a peritonea. In: Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J.: *Nemoci psa a kočky*. ČAVLMZ. 905-915.
- König, H. E., Liebich, H. G. 2002. *Anatomie domácích savců*. 2. díl – splanchnologie, cévní a nervová soustava. Nakladatelství Hajko a Hajkova. Bratislava. 296 s. ISBN: 80-88700-37-14.

- Kumar, V., Fausto, Nelson, Abbas, A. K., Cotran, Ramzi, S., Robbins, Stanley L. 2005. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th, Philadelphia, Pa.: Saunders, 1194–1195.
- Lebenthal, E., Rolston, D. K., Holsclaw, D. S. 1994. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: present status and future needs. *Pancreas*. 9. 1–12.
- Mansfield, C. 2015. Practical Interpretation and Application of Exocrine Pancreatic Testing in Small Animals. *lin Lab Med*. Sep. 35(3). 535-54.
- Marvan, F. 2007. Morfologie hospodářských zvířat. Praha: Česká zemědělská univerzita v Praze v nakl. Brázda. c1992. s. 303. ISBN 978-80-213-1658-4.
- Meleo, K. 1990. Management of insuloma patients with refractory hypoglycemia. *Probl Vet Med*. Dec. 2(4). 602-9.
- Moore, R. W., Withrow, S. J. 1982. Gastrointestinal hemorrhage and pancreatitis associated with intervertebral disk disease in the dog. *J Am Vet Med Assoc*. 180. 1443-1447.
- Najbrt, R. a kol. 1980. Veterinární anatomie 1. Státní zemědělské nakladatelství Praha. s. 596.
- Nelson R. W., Duesberg, C. A., Ford, S. L. 1998. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*. 212. 380-386.
- Oberkirchner, U., Linder, K. E., Zadrozny, L., Olivry, T. 2010. Successful treatment of canine necrolytic migratory erythema (superficial necrolytic dermatitis) due to metastatic glucagonoma with octreotide. *Vet Dermatol*. Oct. 21(5). 510-6.
- Parente, N. L., Bari, O. N., Refsal, K.R., Johnson, C.A. 2014. Serum concentrations of gastrin after famotidine and omeprazole administration to dogs. *J Vet Intern Med*. Sep-Oct. 28(5). 1465-70.

Poretsky, L. 2010. Principles of diabetes mellitus. 2nd ed. New York: Springer, XVIII. 887 p. ISBN 9780387098401.

Rafferty, A. T., Eric, K. S. L.. 2010. Diferenciální diagnóza: do kapsy. 1. české vyd. Praha: Grada, 520 s. Do kapsy (Grada). ISBN 978-80-247-2356-3.

Reece, W. O. 2011. Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat. 1. české vyd. Praha: Grada. 473 s. ISBN 978-80-247-3282-4.

Rokyta, R. 2000. Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech. Vyd. 1. Praha: ISV. s. 359. Lékařství. ISBN 80-85866-45-5.

Seifert, B., Špičák, J. 2014. Poruchy exokrinní funkce pankreatu: [suplementum k doporučenému postupu CDP-PL gastroenterologie]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. 5 s. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-86998-75-6.

Shields, E. J., Lam, C. J., Cox, A. R., Rankin, M. M., Van Winkle, T. J., Hess, R. S., Kushner, J. A. 2015. Extreme Beta-Cell Deficiency in Pancreata of Dogs with Canine Diabetes. PLoS One. Jun 9. 10(6).

Siliart, B., Stambouli, F. 1996, Laboratory diagnosis of insulinoma in the dog: a retrospective study and a new diagnostic procedure. J Small Anim Pract. Aug. 37(8). 367-70.

Simpson, K. W. 1993. Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. Compendium on Continuing Education for Practising Veterinarian. 247-254.

Simpson K. W., Dykes N. L. Diagnosis and treatment of gastrinoma. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 1997. 12. 274 – 281.

Steward, A. E. 1994. Pancreatitis in dogs and cats: Cause, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Compendium on Continuing Education for Practising Veterinarian. 16. 1423-1431.

- Strombeck, D. R., Guilford, W. G. 1991. Small animal gastroenterology. London. Wolfe, 744 s.
- Sova, Z. 1987. Nemoci psů. Státní zemědělské nakladatelství. 263 s. ISBN 07-113-87.
- Svoboda, M., Doubek, J. 1998. Endokrinologie psa a kočky. Brno: Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat. 271 s. ISBN 80-902595-0-2.
- Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J. (eds.) 2000. Nemoci psa a kočky I. díl. Noviko, a.s. Brno. 1014 s. ISBN 80-902595-2-9.
- Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J. (eds.) 2001. Nemoci psa a kočky II. díl. Noviko, a. s. Brno. 1019 s. ISBN 80-902595-3-7.
- Svoboda, M., Doubek, J., Kolevská, J. 2001. Nemoci endokrinního systému. In: Svoboda, M., Senior, D. F., Doubek, J., Klimeš, J.: Nemoci psa a kočky. ČAVLMZ. 1752-1765.
- Swanie, S. (přeložila Magdaléna Pomikálková) 2010. Zdravá výživa pro starého nebo nemocného psa: syrová strava BARF. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 8024732416.
- Šafránková, A. a Nejedlá, M. 2006. Interní ošetřovatelství. Vyd. 1. Praha: Grada. Sestra (Grada). ISBN 80-247-1148-6.
- Trojan, S. a kol. 2003. Lékařská fyziologie. Grada Publishing, a.s. 772 s. ISBN 80-247-0512-5.
- Taylor, D. 1994. Váš pes: Všestranný průvodce pro chovatele psů: Péče o psy, o jejich zdraví a chování. 2. vyd. Bratislava: Prúdy. 287 s. ISBN 80-85355-15-9.
- Vajc, J. Onemocnění pankreatu u psů - akutní pankreatitida [online]. ČR, Veterina-info. 7.7.2005 [cit. 4.3.2016]. Dostupné z <http://www.veterina-info.cz/odborne-clanky/onemocneni-pankreatu-u-psu--akutni-pankreatitida-194.html>.

- Vergine, M., Pozzo, S., Pogliani, E., Rondena, M., Roccabianca, P., Bertazzolo, W. 2005. Common bile duct obstruction due to a duodenal gastrinoma in a dog. *Vet J.* Jul. 170(1). 141-3.
- Vokoun, P. 1997. Pes přítel člověka č. 9/97. Může mít pes nemocnou slinivku?. 6 – 7 s.
- Watson, P. 2012. Chronic pancreatitis in dogs. *Top Companion Anim Med.* Aug. 27(3). 133-9.
- Watson, P. 2015. Pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract.* Jan. 56(1). 3-12.
- Westermarck, E., Wiberg, M. 2012. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis, and treatment. *Topics in companion animal medicine.* 27(3). 96-103.
- Westermarck, E., Wiberg, M., Junntila, J. T. 1990. Role of feeding in the treatment of dog with pancreatic degenerative atrophy. *Acta Veterinaria Scandinavica.* 31. 325-331.
- Williams, D. A. 1994. Exocrine pancreatic insufficiency. In: Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* WB Saunders Co. 1372-1392.
- Xenouli, P. G. 2015. Diagnosis of pancreatitis in dogs cats. *J Small Anim Pract.* Jan. 56(1). 13-26.
- Zicker, S. C., Ford, R. B., Nelson, R. W., Kirk, C. A. 2000. Endocrine and Lipid Disorders. In: Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L., Roudebush, P. *Small Animal Clinical Nutrition.* 851-860.