

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FAKULTA VETERINÁRNÍHO LÉKAŘSTVÍ

KLINIKA CHOROB PSŮ A KOČEK



VYBRANÉ ENDOKRINOPATIE PSA A KOČKY

Projekt IVA 2019FVL/1660/18

MVDr. Benicie Kosková

MVDr. Carlos F. Agudelo, PhD.

Brno 2019

OBSAH

HYPERADRENOKORTICISMUS	3
ETIOLOGIE	5
PATOGENEZE	8
NACIONÁLE	9
KLINICKÉ PŘÍZNAKY	10
LABORATORNÍ NÁLEZY	17
DIAGNOSTIKA	20
TERAPIE	27
KLINICKÝ PŘÍPAD	35
LITERATURA	39
HYPOADRENOKORTICISMUS	42
ANATOMIE A FYZIOLOGIE	42
ETIOLOGIE	43
NACIONÁLE	45
KLINICKÉ PŘÍZNAKY	46
LABORATORNÍ NÁLEZY	46
DIAGNOSTIKA	50
TERAPIE AKUTNÍ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE – ADDISONSKÁ KRIZE .	52
TERAPIE CHRONICKÉ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE - UDRŽUJÍCÍ MEDIKACE	56
PROGNÓZA	58
KLINICKÝ PŘÍPAD	59
LITERATURA	64
DIABETES MELLITUS	66
ETIOLOGIE	66
NACIONÁLE	71
KLINICKÉ PŘÍZNAKY	71
DIAGNOSTIKA	72
TERAPIE	75
PROGNÓZA	88
KLINICKÝ PŘÍPAD	89
LITERATURA	94
HYPERTYREÓZA	95

ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	95
ETIOLOGIE	96
NACIONÁLE	98
KLINICKÉ PŘÍZNAKY	98
DIAGNOSTIKA	99
ROZDĚLENÍ SKUPIN KOČEK S HYPERTYREÓZOU DLE 2016 AAFP	104
TERAPIE	107
PROGNÓZA	115
KLINICKÝ PŘÍPAD	116
LITERATURA	120
HYPOTYREÓZA	122
ETIOLOGIE	122
NACIONÁLE	126
KLINICKÉ PŘÍZNAKY	126
DIAGNOSTIKA	129
TERAPIE A MONITORING	135
KLINICKÝ PŘÍPAD	137
LITERATURA	140

HYPERADRENOKORTICISMUS

Hyperadrenokorticismus neboli Cushingův syndrom je jedno z nejčastějších endokrinopatií psů, charakterizováno přebytkem glukokortikoidů. Etiologie tohoto onemocnění je různá. U koček se vyskytuje výjimečně.

Americký neurochirurg Harvey Cushing popsal klinickou manifestaci lidí s basofilním adenomem hypofýzy. Rok později bylo zjištěno, že tyto tumory produkují adrenokortikotropní hormon (kortikotropin, ACTH), mající za výsledek bilaterální adrenokortikální hyperplazii. Eponym *Cushingův syndrom* je označení pro klinické, tak chemické abnormality, které jsou důsledkem chronického vystavení nadměrné koncentraci glukokortikoidů. Toto označení se používá pro periferní formu onemocnění. Eponym *Cushingova nemoc* je více specifitější a platí pro jedince s Cushingovým syndromem, u kterého dochází k sekundárnímu hyperkortizolismu v důsledku nadměrné sekrece ACTH hypofýzou, tj. centrální forma onemocnění. Stejně jako u lidí, tak u psů má hyperadrenokorticismus různé patofyziologické původy. Všechny však mají společný jmenovatel a to je chronický nadbytek systémového kortizolu.¹

Hyperadrenokorticismus je klasifikován dle lokalizace příčiny na primární, sekundární, příp. terciární. Výraznou roli v dnešní době hraje iatrogenní příčina.

Hypotalamus vykonává kontrolu nad hypofýzou, která je nadřazená nad nadledvinami a sekreci kortizolu. Centrální nervový systém pomocí neurotransmiterů moduluje uvolňování hypofyzeotropinů v hypotalamu (statiny a liberiny), jako je např. kortikoliberin (hormon uvolňující kortikotropin; CRH corticotropin- releasing hormone) a antidiuretický hormon (ADH, vazopresin). Hypotalamo – hypofyzární žilní systém vede CRH do předního laloku hypofýzy, kde stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH; kortikotropinu). V humánní medicíně je znám zesilující efekt antidiuretického hormonu, tak angiotensinu II na sekreci CRH a tím i ACTH, naopak oxytocin sekreci inhibuje. U psů tyto regulace nebyly důsledně prokázány.¹ Mezi nejpodstatnější stimulační hypotalamické peptidy patří hormony CRH a vasopresin.²

Hypofýza psa a kočky se dělí na adenohypofýzu, *pars intermedia* a neurohypofýzu.³ **Adenohypofýza** na rozdíl od lidí má *pars distalis* a odlišnou *pars intermedia*.¹ Adenohypofýza produkuje hormony, jako jsou kortikotropin, tyreotropin, luteotropin, folikulotropin, somatotropin, prolaktin.³ *Pars distalis* adenohypofýzy produkuje zejména ACTH hormon a β -lipoprotein hormon (β -LPH). Prekurzorem pro tvorbu kortikotropinu a lipotropinu je proopiomelanokortin (POMC). Sekrece ACTH je regulována primárně CRH, který stimuluje tvorbu ACTH a adrenokortikálními glukokortikoidy (kortizol), které inhibují sekreci ACTH. *Pars intermedia* obsahuje dva typy buněk. Buňky A, kde vzniká α -MSH (melanocyty stimulující hormon) a peptid středního laloku podobný kortikotropinu (CLIP). B buňky *pars intermedia* se podobají *pars distalis* a štěpí se zde POMC na ACTH a β -LPH. *Pars intermedia* je z velké části regulována tonickou dopaminergní inhibicí. Dlouho se předpokládalo, že *pars intermedia* aktivně nevyklučuje ACTH do cirkulace, však výsledek nedávné studie u psů naznačují, že *pars intermedia* může přispívat ke koncentraci cirkulující ACTH. Sekrece ACTH je pulzní s šesti až dvanácti vrcholy během dne a je regulována epizodickou sekrecí CRH a inhibována negativní zpětnou vazbou glukokortikoidů.^{1,2}

Nadledviny se skládají z *kůry a dřeně*. Kůra nadledvin má tři histologické vrstvy: vnější zónu - *zona glomerulosa*, střední zónu – *zona fasciculata*, vnitřní zónu – *zona reticularis*. *Zona glomerulosa* produkuje **mineralkortikoidy** (zejména aldosteron) a není schopna produkovat kortizol nebo androgeny.² ACTH z části stimuluje syntézu aldosteronu, ale syntéza je regulována primárně renin-angiotensin systémem a sérovou koncentrací draslíku.¹ *Zona fasciculata* a *zona reticularis* produkují **glukokortikoidy** (kortizol, kortikosteron) a **androgeny**. Tyto dvě zóny jsou primárně regulovány ACTH. Během několika minut po stimulaci ACTH se zvýší plazmatická koncentrace zejména kortizolu a také androgenů. Chronická stimulace nadledvin ACTH vede k hyperplazii a hypertrofii nadledvin. Naopak nedostatek ACTH vede k atrofii a snížení hmotnosti nadledvin.¹

Dřeň nadledvin produkuje **katecholaminy** (epinefrin, norepinefrin). Katecholaminy mají v krevním oběhu krátký poločas rozpadu, méně než 5 minut, což poukazuje na krátkou dobu účinku katecholaminů. Ke zvýšení hladiny katecholaminů dochází při hypovolémii, hypotenzi, hemorragiích, hypoglykémii, hypoxii, námaze apod.²

ETIOLOGIE

1. PRIMÁRNÍ HYPERADRENOKORTICISMUS – PERIFERNÍ FORMA

(Adrenocorticotropic hormone-independent hyperadrenocorticism)

Tato forma představuje cca 15- 20% výskytu spontánního hyperadrenokorticismu psů. ⁴ Většina adrenokortikálních tumorů je unilaterální, mohou se ale vyskytnout případy s bilaterálním tumorem. ⁵ Frekvence výskytu adenomu a karcinomu nadledviny je stejná. Nedokážeme pomocí klinických příznaků, či biochemických vyšetření krví rozlišit, zda se jedná o karcinom, nebo adenom nadledviny. Většinou jsou karcinomy větších rozměrů (> 2 - 4cm v průměru). ^{1,6} Adrenokortikální karcinomy jsou agresivní, a mohou prorůstat do okolních struktur, jako je např. *phrenicoabdominální vena*, *v. cava caudalis*, nebo do ledvin. Časté jsou také metastáze do jater a plic.

Nebyly zaznamenány rozdíly ve frekvenci postižení levé či pravé nadledviny. Ojediněle se vyskytují bilaterální adrenokortikální tumory. Ty jsou častěji nefunkční a souvisí s výskytem feochromocytomu (nádor dřeně nadledvin) na kontralaterální nadledvině. ¹ Byla zjištěna také tzv. makronodulární hyperplazie kůry nadledvin, kde není zjištěn přesná patogeneze. ⁶

Nádory nadledvin jsou funkční a produkují nadměrné množství kortizolu, nezávisle na kontrole hypofýzou. ¹ Vyplavený kortizol těmito útvary potlačuje hladinu ACTH a CRH v plazmě. Výsledkem negativní zpětné vazby dochází k atrofii kontralaterální nadledviny. ⁴ Pomocí ultrasonografického vyšetření abdomenu, můžeme detekovat asymetrickou atrofii nadledvin.

Většina adrenokortikálních tumorů si zachovává ACTH receptory a reagují na exogenní aplikaci ACTH. U většiny tumorů nadledvin je nefunkční osa hypothalamus-hypofýza-nadledviny z důvodu chronického potlačení produkce ACTH hypofýzou, a nereagují na aplikaci dexamethasonu. ⁶

2. SEKUNDÁRNÍ HYPERADRENOKORTICISMU – CENTRÁLNÍ FORMA – HYPOFYZÁRNÍ HYPERADRENOKORTICISMUS (PDH –pituitary-dependent hyperadrenocorticism)

Jedná se o **nejčastější formu spontánního hyperadrenokorticismu**, představující okolo 80-85% případů.⁵ Příčinou je funkční nádor hypofýzy vylučující ACTH. Nejčastěji se jedná o adenom *pars distalis* adenohipofýzy (u 70 % případů), ojediněle pak adenom buněk A nebo buněk B *pars intermedia* adenohipofýzy a u malého množství psů se nekropsií potvrdil karcinom hypofýzy. Zhruba u 50 % jedinců je tumor velikosti v průměru 3 mm, 10-20% jedinců má tumor větší než 10 mm. Takto velké útvary již mohou způsobovat kompresi okolních struktur a mohou se u pacientů objevit neurologické příznaky, zejména pokud roste útvar dorsálně do hypotalamu a thalamu.⁵ Velké nádory vykazují také větší rezistenci na dexamethason.^{1,6}

Zvýšená sekrece ACTH způsobuje oboustrannou adrenokortikální hyperplazii a zvýšenou sekreci glukokortikoidů (kortizolu) ze *zóny fasciculaty*. Jelikož je u těchto jedinců vymizelá zpětná vazba inhibice sekrece ACTH nadbytkem kortizolu, sekrece ACTH přetrvává. Vylučování ACTH i kortizolu je v epizodách a proto mohou být občas měřeny v referenčních hodnotách.⁶

Bylo také zjištěno, že chronická stimulace hypofýzy CRH z hypotalamu vede k nadměrné sekreci ACTH, hyperplazii hypofýzy a eventuálně k neoplastické transformaci kortikotropinů. Koncentrace CRH u psů s PDH jsou nízké, což naznačuje, že nádory hypofýzy jsou primární, příp. v důsledku autonomní příčiny.

3. IATROGENNÍ

Iatrogenní forma hyperadrenokorticismu je v důsledku nadměrné aplikace glukokortikoidů. Popisuje se vznik také po dlouhodobém podávání očních, ušních, kožních léků, obsahující glukokortikoidy, zejména u menších plemen psů. Při této formě je funkce osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny normální. Dlouhodobé podávání glukokortikoidů ale potlačuje cirkulaci ACTH v plazmě a dochází k bilaterální atrofii nadledvin.⁵ Výsledky ACTH stimulačního testu jsou podobné jako u spontánního hypoadrenokorticismu, navzdory klinickým příznakům hyperadrenokorticismu.⁶

U psů prozatím není častá ektopická produkce ACTH, ale u lidí je známé množství tumorů (např. karcinomy plic, nádory pankreatických ostrůvků) schopných syntetizovat a vyplavovat nadměrné množství ACTH. U psů byly zaznamenány 3 případy s ektopickou sekrecí ACTH. Jednalo se o pacienty s abdominálními neuroendokrinními tumory.^{5 4}



Obrázek 1: prvotní známky alopecie u pacienta s iatrogenním hyperadrenokorticismem.

PATOGENEZE

Glukokortikoidy (kortizol, kortikosteron) mají v těle vliv na mnoho soustav. Sekrece kortizolu je pod kontrolou zpětné negativní vazby hypotalamus – hypofýza – nadledviny, pomocí sekrece ACTH. Koncentrace glukokortikoidů v krvi se zvyšuje během stresových situací, při dlouhodobém hladovění, během zvýšené fyzické aktivity, při traumatech, apod.

Syntéza a vylučování glukokortikoidů je závislé na ACTH, který se uvolňuje z hypofýzy. Kromě vlivu na syntézu glukokortikoidů má ACTH ještě trofický účinek na kůru nadledvin. Proto při chronickém přebytku ACTH (při hyperadrenokorticismu) dochází k hypertrofii a hyperplazii nadledvin, a také k přehnané produkci kortizolu, i při exogenním podání ACTH. Při nedostatku ACTH naopak vzniká atrofie nadledvin, snížená produkce kortizolu, a také snížená odpověď na exogenní aplikace ACTH. Během dlouhodobého stresu nedochází k atrofii kůry nadledvin.²

Glukokortikoidy jsou metabolismem jater enzymaticky přeměněny na tetrahydrokortisol a poté konjugován s kyselinou glukuronovou. Takto konjugované steroidy jsou rozpustné ve vodě a jsou vylučovány močí. Malé zastoupení volného kortizolu prochází glomerulární filtrací a je vyloučeno močí.²

Glukokortikoidy jsou důležité pro metabolismus bílkovin, sacharidů, tuků, vápníku, fosforu a glukózy. Kortizol je důležitou složkou pro zachování substrátů pro glukoneogenezi a glykogenových zásob u psů. Vlivem glukokortikoidů dochází ke zvýšené rezistenci buněk k inzulinu. V důsledku toho se snižuje využití glukózy na periférii a vzniká hyperglykémie. Mezi další efekty glukokortikoidů patří glykolytický efekt ve svazech. Při dlouhodobém hladovění navozují glukokortikoidy glykogenogenezi v játrech a tlumí glykogenolýzu.^{2 3} Při nedostatku energie dochází ke zvýšení koncentrace glukokortikoidů a změnám metabolismu glukózy i v jiných tkáních, jako je např. mozek. Glukokortikoidy snižují absorpci glukózy ve svalu a tuku, a také zvyšují glukoneogenezi v játrech.⁷ Ve vysokých dávkách se glukokortikoidy používají jako protizánětlivá a imunosupresivní terapie.

Glukokortikoidy zvyšují lipolýzu v periferním tuku a rozvíjí diferenciaci preadipocytů v tuku centrálním. Podílejí se také ale na lipogenezi, synergicky s inzulinem.⁸ Centripetální obezita u jedinců s hyperadrenokorticismem je spojována s inzulinovou rezistencí. Uplatňují se zde receptory pro glukokortikoidy a glukokortikoidy samotné. Tělesný tuk se distribuuje

z periferie centrálně. Tyto adipocyty obsahují velké množství glukokortikoidových receptorů. Dále mají glukokortikoidy různý vliv na tuk na různých místech těla.

Na periférii zvyšují lipolýzu a snižují aktivitu lipoproteinové lipázy a zvyšují diferenciaci adipocytů v centrálním tuku.⁷ Bylo také prokázáno, že glukokortikoidy v tukové tkáni snižují citlivost na inzulín a potlačují absorpci glukózy. Toto platí pouze pro viscerální adipocyty, nikoliv pro podkožní adipocyty.²

V katabolismu bílkovin se uplatňují taktéž glukokortikoidy a dochází k atrofii svaloviny.

NACIONÁLE

Hyperadrenokorticismus je onemocnění vyskytující se ve **středním věku zvířat až u starších jedinců**, medián stáří výskytu HAC je 10 let.⁹ Existují však výjimky, kdy byl hyperadrenokorticismus diagnostikován u jedince mladšího 1 roku.^{1,6} Co se týče pohlaví, byla zjištěna vyšší predispozice pro rozvoj onemocnění u **fen**.⁹ Stejně tak adrenokortikální tumor je sledován častěji u fen než u psů.¹⁻⁴ Kastrace jedince je spojena s mírným zvýšením pravděpodobnosti výskytu hyperadrenokorticismu.⁹ HAC byl diagnostikován u mnoho plemen psů. Mezi častěji prezentované plemena s HAC patří pudl, jezevčík, knírač, fox teriér, německý ovčák, bígl, labradorský retrívr, boxer a bostonský teriér. Většinou se však HAC vyskytuje u **menších plemen psů**. Přibližně 75% psů s centrální formou onemocnění váží méně než 20 kg, naopak asi 50% psů s periferní formou onemocnění váží více než 20 kg.^{1,4-6}

Důležitá informace pro veterinárního lékaře je dosavadní terapie, zejména aplikace glukokortikoidů.

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Klinické příznaky HAC jsou často majiteli přehlíženy a přisuzovány věku psa. Indikace pro provedení diagnostických testů je přítomnost jednoho nebo více klinických příznaků. Nejčastěji je pozorována polyurie a polydipsie (82-91% případů), alopecie nebo kožní změny (viz tabulka 1).^{4 10} Většina pacientů vykazuje tyto příznaky, však nemusejí být u jednoho pacienta zastoupeny všechny klinické příznaky. Naopak někteří psi mají pouze polydipsii a polyurii jako jediné klinické příznaky.

Tabulka 1: Klinické příznaky HAC u psů dle četnosti výskytu

Časté	Méně časté	Ojedinelé
Polydipsie	Letargie	Tromboembolismus
Polyurie	Hyperpigmentace	Ruptura zkříženého vazů
Polyfagie	Komedony	Obrna nervu facialis
Bolestivost	Zeslabená kůže	Pseudomyotonie (snížený svalový tonus)
Abdominální distenze	Špatný růst chlupů	Atrofie varlat
Alopecie	Inkontinence	Perzistentní anestrus
Hepatomegalie	Inzulín – rezistentní Diabetes mellitus	
Svalová slabost		
Systémová hypertenze		

Modifikace dle Behrend et al. 2012¹⁰

Patogeneze vzniku **PU/PD** je vlivem glukokortikoidů, které snižují reabsorpci vody v tubulech ledvin, zvyšuje se glomerulární filtrace a průtok krve ledvinami a dochází k inhibici antidiuretického hormonu (ADH) v tubulární oblasti a snížení citlivosti ledvin na ADH. U těchto pacientů byl prokázán snížený příjem vody i snížená produkce moči po nasazení přírodního nebo syntetického antidiuretického hormonu, což naznačilo interferenci kortizolu s antidiuretickým hormonem.¹ Často během anamnézy a pokládání otázek majitelům si majitelé vybavují i ostatní klinické příznaky, jako je např. zvýšený příjem krmiva, apatie, dýchavičnost, ale často také to, že pacient prospívá více času.¹

Polyfagie je výsledkem vlivu nadměrného množství glukokortikoidů. U některých pacientů je znatelný přírůstek na váze. **Centripetální obezita** je u pacientů s HAC důsledkem svalové slabosti, redistribuce tuku do mezenteria, obezity a hepatomegalie. ⁴ Za **svalovou slabost** je zodpovědný katabolický efekt glukokortikoidů. ¹



Obrázek 2: Pacient s centripetální obezitou.



Obrázek 3: Pacient se známkami hyperadrenokorticismu: centripetální obezita, slabá kůže abdomenu, horší kvalita srsti, apatie.



Obrázek 4: Pacient s diagnostikovaným iatrogenním hyperadrenokorticismem: centripetální obezita, slabá kůže, hyperpigmentace kůže.

Alopecie je většinou bilaterální a symetrická. U některých se rozvíjí rozsáhlá alopecie, kdy osrstění zůstává pouze na hlavě a distálních částech končetin. Alopecie je výsledkem atrofie folikulů vlivem chronické nadprodukce glukokortikoidů.⁴ Mezi další časté dermatologické změny patří **komedony**, **tenká kůže**, **hyperpigmentace**, **seborhea**. Tyto změny jsou opět v důsledku potlačení imunitního systému při nadbytku glukokortikoidů a antiproliferativního efektu glukokortikoidů na fibroblasty a syntézu kolagenu.⁴ U některých pacientů může dojít i **pyodermii**. Kalcinóza kůže je vzácná, však charakteristická u HAC, u které dochází k ukládání dystrofických vápníkových depozit v kůži nebo v podkoží.⁴



Obrázek 5: Pacient se spontánním hyperadrenokorticismem: špatná kvařta srsti, míty alopetické ložiřka, hyperpigmentace kůži.



Obrázek 6: Pacient s iatrogenním hyperadrenokorticismem po ostřihání srsti: výrazné krusty podél hřbetu, míty pyodermie kůži.



Obrázek 7: Pacient s iatrogením formou hyperadrenokorticismu: výrazně slabá kůže v oblasti abdomenu a hrudníku, pyodermie.

Dýchavičnost je způsobená sníženou plicní poddajností, plicní hypertenzí, nebo přímým ovlivněním respiračního centra kortizolem. Při dlouhodobém zvýšení kortizolu v krvi dochází ke změnám v plicní intersticiální pojivové tkáni a může vést k dystrofické mineralizaci.¹

U psů s HAC se může vyvinout **infekce močových cest** v důsledku imunopresivního účinku přebytku kortizolu, nízké specifické hmotnosti moči, která je méně bakteriocidní, a retence moči v močovém měchýři. Komplikací může být i urolitiáza, obvykle struvity, nebo kalcium oxaláty.¹¹ U těchto pacientů můžeme pozorovat inkontinenci, polakisurii, hematurii, příp. strangurii.¹ Při těžkých a chronických infekcích dolních cest močových se může rozvinout pyelonefritida.¹¹

Hyperadrenokorticismus je také spojován s **glomerulonefritidou**. Rozvoj glomerulonefritidy souvisí se změnou rozpustnosti imunitního komplexu, častými výskyty chronických infekcí a mineralkortikoidním efektem, vedoucí k retenci sodíku a k expanzi objemu vody a tím zvýšené glomerulární filtraci.¹¹ U pacientů s HAC je incidence výskytu proteinurie 44-75%.¹²

Letargie je spojována s vysokou koncentrací ACTH a účinky kortizolu na mozkové enzymy a tvorbu neurotransmiterů. ¹

V důsledku chronického hyperkortisolismu a suprese funkce adenohipofýzy dochází k perzistentnímu anestru, atrofii varlat a někdy i k sekundární hypotyreóze. ^{6 10}

U pacientů s HAC dochází ke zvýšené glukoneogenezi v játrech a snížené absorpci glukózy na periférii. ¹¹ Kortizol způsobuje inzulinovou rezistenci a interferuje s inzulinem na buněčné úrovni, v důsledku toho může hrát roli v **rozvoji diabetes mellitus** a neefektivnosti inzulinové terapie. ⁶ Často u těchto pacientů pozorujeme hyperglykémii i přes vysoké dávky insulínu (> 2 UI/kg). ¹ Proto je důležité zvažovat u pacientů s diabetem, nereagující na inzulinovou terapii, konkurentní onemocnění jako je hyperadrenokorticismus.

Hyperadrenokorticismus může vést také k **systémové hypertenzi**. ⁶ Systémová hypertenze se vyskytuje u 59 – 86 % jedinců s HAC. ¹² Mezi možné mechanismy vedoucí k hypertenzi patří zvýšená koncentrace reninu a tím angiotensinu I, sekrece mineralkortikoidů a snížení vazodilatačních prostaglandinů. Renální mineralkortikoidní receptor vykazuje stejnou afinitu jak pro kortizol, tak aldosteron. Cílové buňky obsahují enzym 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenázu, která inaktivuje přeměnu kortizolu na kortizon. Dochází k nadbytku kortizolu, který vykazuje mineralkortikoidní efekt a následně dochází k hypertenzi. ⁴ Při hyperaldosteronismu, kde dochází k hypernatrémii a retenci vody, je také riziko hypertenze. Následnými riziky jsou oslepnutí, proteinurie, hypertrofie levé komory, plicní tromboembolie. U většiny pacientů dochází ke zlepšení hodnot krevního tlaku po nasazení medikace hyperadrenokorticismu, však někteří vyžadují antihypertenzní terapii. ¹¹

Při hyperadrenokorticismu se může objevit **hyperkoagulace a vznik spontánního tromboembolismu** napadající plicní cévy a způsobit akutní dýchací potíže. ^{4,10} Jedná se o závažnou a často letální komplikaci. Predispozičními faktory pro rozvoj trombu jsou zvýšená koncentrace fibrinogenu, snížená fibrinolýza, trombocytóza, stáze krve v cévách nebo turbulence krve a poškození endotelu cév. ⁴ Roli v hyperkoagulaci hraje zvýšená syntéza koagulačních faktorů závislých na vitamínu K, syntéza destiček, nebo uvolnění faktoru V a Von Willebrandova faktoru. ¹¹



Obrázek 8: Pacient se spontánním hyperadrenokorticismem: vznik hematomů během kanylace pacienta.

Další komplikací při HAC může být vznik **akutní pankreatitidy**. Pro objasnění asociace mezi HAC a pankreatitidou jsou potřebné studie.^{4,11}

Velké nádory hypofýzy mohou způsobovat **neurologické příznaky**, jako je nechutenství, anorexie, stupor, ataxie a změny chování, v důsledku utlačování nervových struktur. Jedná se o syndrom makrotumoru hypofýzy (velikost útvaru > 1 cm v průměru), který se vyvine u 10 – 25 % psů, měsíc až rok po diagnostice HAC.¹⁰ Velice zřídka se může vyskytnout u pacienta s HAC unilaterální, nebo bilaterální **paralýza nervus facialis**.¹

Psi, u nichž se rozvinuly neurologické příznaky, měli výrazně kratší dobu přežitelnosti (medián 50 dnů) ve srovnání s pacienty bez klinických příznaků (medián 852 dnů).¹¹

Tumory nadledvin mohou prorůst do phrenicoabdominální žíly, v.cavy caudalis, nebo do obou a rizikem u této formy je **retroperitoneální krvácení, anémie, abdomenalgie**.¹⁰

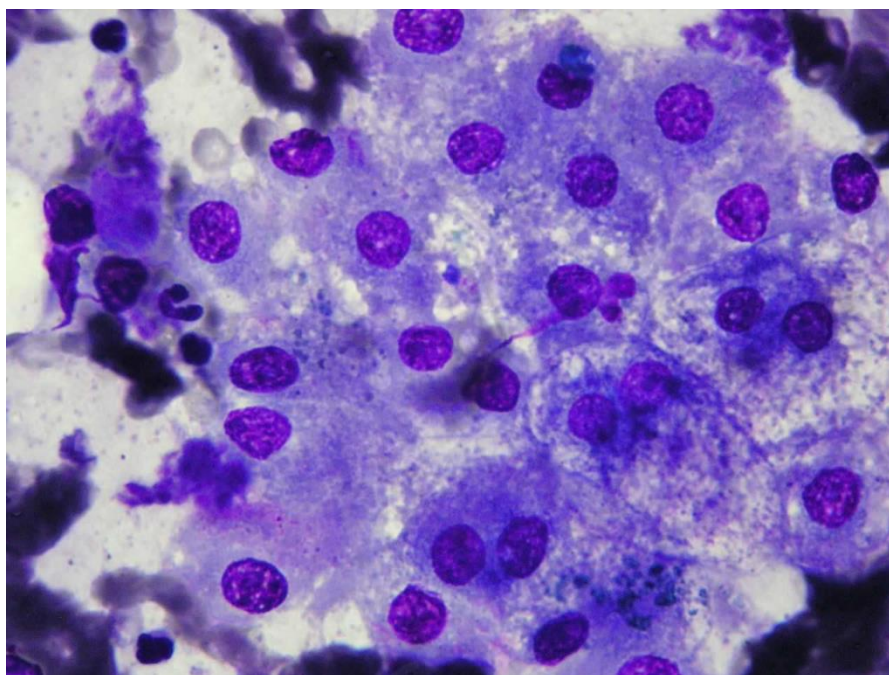
Přítomnost komorbidit nejsou asociovány s dobou přežití pacienta s HAC, však mají vliv na kvalitu života jedince.⁹

LABORATORNÍ NÁLEZY

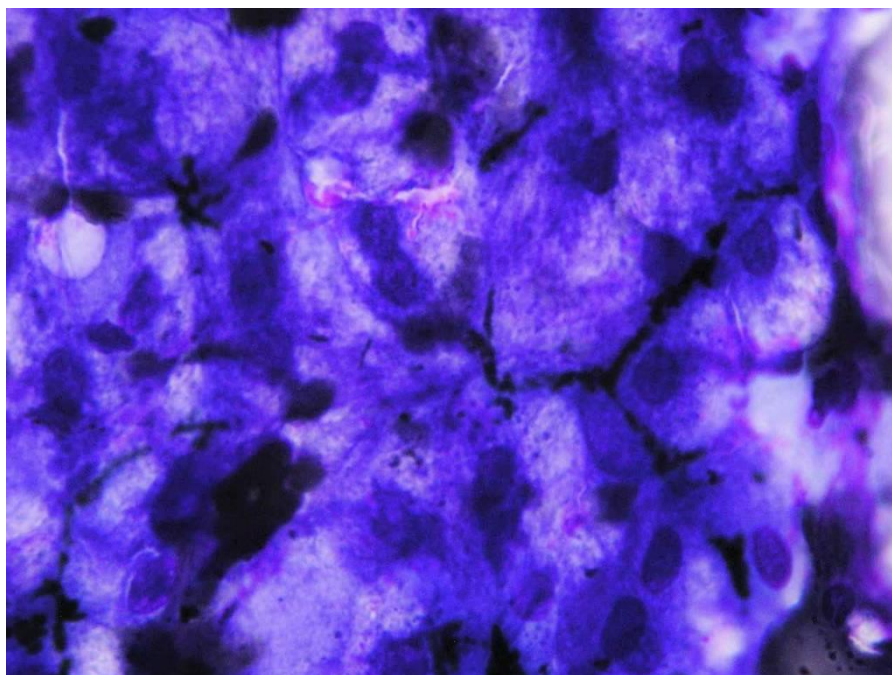
V rámci diagnostiky hyperadrenokorticismu je důležité hematologické a biochemické vyšetření. V **hematologii** může být znatelný **stresový leukogram**, pro který je charakteristická lymfopenie, eosinopenie, monocytóza a neutrofilie.⁵ Lymfopenie vzniká pravděpodobně v důsledku steroidní lymfolýzy, eosinopenie pak sekvestrací eozinofilů kostní dřeně. Vlivem nadprodukce kortizolu dochází ke kapilární demarginaci neutrofilů a monocytů a tím k neutrofilii a monocytóze.⁴ Častým nálezem je **erytrocytóza**, v důsledku dehydratace, nebo přímé stimulace kostní dřeně. U psů s HAC se setkáváme také s **trombocytózou**.^{1 4}

Nejčastější abnormality v biochemii jsou **elevace alkalické fosfatázy (ALP)**. Zvýšená hladina ALP je znatelná u 85 – 95 % psů.⁵ ALP není spolehlivým diagnostickým ukazatelem, jelikož známe několik izoenzymů. Při HAC dochází k elevaci ALP – kortikosteroidy indukovaného izoenzymu, což je izoenzym vyskytující se pouze u psů, a dále v důsledku vakuolární hepatopatie.⁴ Není prokázána žádná korelace mezi elevací ALP a závažnosti HAC, odpovědi na léčbu, prognózu.⁶

Mezi další abnormality v biochemickém vyšetření patří mírná **elevace alaninaminotrasferázy (ALT)**. Toto zvýšení je v důsledku poškození hepatocytů a ukládání glykogenu v játrech. Mírné zvýšení hladiny **cholesterolu a triglyceridů** jsou pozorovány u více než 50% psů s HAC, a jsou výsledkem lipolýzy v důsledku stimulace glukokortikoidy.



Obrázek 9: Cytologické vyšetření jater: vakuolární degenerace hepatocytů u hyperadrenokorticismu, tzv. steroidní hepatopatie.



Obrázek 10: cytologické vyšetření jater: žlučové válce a krystaly mezi hepatocyty, známky cholestázy.

Glukokortikoidy stimulují glukoneogenezi v játrech a snižují periferní využití glukózy inhibicí efektu inzulínu. Proto u 5-10% pacientů s HAC můžeme pozorovat **hyperglykémii**.. Zhruba u 30-50 % jedinců s HAC nalézáme v biochemickém vyšetření **nízkou hladinu urey**. Snížená sérová koncentrace močoviny (urey) může být způsobena polyurií a zvýšenou clearance ledvinami. ⁴

U jedné třetiny pacientů můžeme zaznamenat **hypofosfatémii**, z důvodu ztráty fosfátů močí. Ojedinele mohou být změny v elektrolytech, to je **zvýšená koncentrace sodíku** v séru a **snížená koncentrace draslíku**. Bylo zjištěno, že až u 30% jedinců s HAC mohou být **zvýšeny žlučové kyseliny**. ¹

Vyšetřením moči zjišťujeme nízkou specifickou hmotnost, obvykle méně než 1.020, často však menší než 1.006. U neléčených jedinců je běžná také proteinurie. Etiologie proteinurie může být systémová, nebo glomerulární hypertenze vlivem glukokortikoidů, nebo při glomerulonefritidě. Po nasazení medikace HAC se může proteinurie snížit. Dále můžeme detekovat bakterie v močovém sedimentu. ^{5 6} U některých jedinců můžeme pozorovat glykosurii. ⁴

Tabulka 2: Časté laboratorní nálezy u psů s HAC

Hematologie	Biochemie	Urinalýza
Leukocytóza	Elevace ALP	Specifická hmotnost ≤ 1.018 – 1.020
Neutrofilie	Elevace ALT	Proteinurie
Lymfopenie	Hypercholesterolemie	Bakteriurie
Eosinopenie	Hypertriglyceridemie	
Trombocytóza	Hyperglykémie	
Mírná erytrocytóza		

Modifikace dle Behrend et al. 2012¹⁰

DIAGNOSTIKA

Diagnostika HAC psů může být někdy poněkud náročná. Není určen standardní test pro diagnostiku a mnoho faktorů může ovlivnit diagnostiku. Závěrečná diagnóza je definována na základě nacionále, anamnézy, klinických nálezů a výsledků různých diagnostických testů. ¹³

ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTIKA

Na **rentgenografickém vyšetření hrudníku** může být detekována mineralizace bronchiálních a tracheálních prstenců. Tyto změny jsou nespecifické, ale mohou způsobit hypoxémii pacientů. Při adrenálním tumoru mohou být znatelné metastázy v plicích. Další komplikací je plicní tromboembolismus, který má většinou akutní průběh. ¹

Radiograficky můžeme pozorovat hepatomegálii, způsobenou steroidní hepatopatií až u 80 – 90 % psů. Dále také distenzi močového měchýře, sekundárně při polyurii pacienta, a kalcifikace měkkých tkání. ⁶ Při tumoru nadledviny může být zřetelná kalcifikace tumoru, která však neslouží k diferenciaci mezi adenomem a karcinomem. ¹

Sonograficky pak zjistíme velikost a tvar nadledvin. Bilaterálním zvětšením nadledvin poukazuje na centrální formu onemocnění. Nadledviny mohou být hladké s pravidelnými okraji s maximální šířkou 2 cm. Adrenální masa je různé velikosti, od 1 až více než 8 cm v šířce. Při větších masách dochází ke změně tvaru nadledviny a kompresi či invazi cév a orgánů. Tyto změny poukazují na adrenokortikální karcinom.

Kontralaterální nadledvina většinou bývá menší. ¹ Kalcifikace masy jednoznačně nerozliší benigní x maligní proces nadledviny. ⁶

CT a MRI vyšetření slouží k lepšímu hodnocení hypofýzy a k posouzení velikosti a symetrie nadledvin, případně detekce trombu.

STANOVENÍ BAZÁLNÍ KONCENTRACE KORTIZOLU

Stanovení koncentrace bazálního kortizolu **není v diagnostice HAC spolehlivá**, jelikož sekrece kortizolu během dne výrazně kolísá. Citlivost stanovení bazální koncentrace kortizolu v diagnostice HAC je okolo 0,5, tzn., že přibližně 50% jedinců s HAC má vysokou hodnotu bazálního kortizolu. Specifická testu je však výrazně nízká. Stanovení koncentrace kortizolu v séru nebo plazmě je užitečná pouze po dynamických testech, jako je ACTH stimulační test, nebo LDDS test. ⁵

DYNAMICKÉ FUNKČNÍ TESTY

Kortizol : Kreatinin v moči (Urine corticoid-to-creatinine ratio; UCCR)

Stanovení poměru kortizolu: kreatininu v moči je jednoduchá metoda. Kortizol a jeho metabolity se vylučují močí. Exkrece kortizolu močí se bude zvyšovat při zvýšené adrenální sekreci. ⁵ Výhodou tohoto vyšetření je odběr moči v domácím prostředí. ¹⁰ Doporučuje se odebrat moč vždy ve stejnou hodinu ráno, po alespoň 2 – 3 dny. ⁵ Hospitalizace zdravého psa po 1,5 dne signifikantně zvyšuje UCCR ve srovnání s výsledky z moči sbírané v domácím prostředí. ¹³ Senzitivita tohoto testu je různá dle různých studií. Udává se však, že je senzitivita okolo 92-100%. Specifická poté v rozmezí 21 – 100%. ¹³ Specifická testu je ovlivněna konkurenčním onemocněním. Dlouhodobé podávání exogenních glukokortikoidů a progestagenů, může potlačit osu hypotalamus- hypofýza-nadledviny a snížit UCCR. ^{10 13} **UCCR je vhodným screeningovým testem u psů**, u nichž nejsou klinické příznaky HAC a toto onemocnění je spíše nepravděpodobné. Pokud však vyjde tento test pozitivní, měl by být prozkoumán dalšími screeningovými testy. ¹⁴ Ve většině laboratoří je stanovena referenční hodnota poměru kortizol: kreatinin menší než $15 - 20 \times 10^{-6}$. Hodnota je však ovlivněna mnohými stresovými situacemi. ¹⁵

Supresní test s nízkou dávkou dexamethasonu (Low-dose dexamethasone suppression test; LDDS test)

LDDS test je používám **pro diagnostiku HAC**. Tento test je založen na snížené odpovědi hypotalamo – hypofyzární – nadledvinové osy na negativní zpětnou vazbu glukokortikoidů.¹³ Dexamethason je používán pro provedení tohoto testu, jelikož nedochází ke zkříženým reakcí s hladinou bazálního kortizolu a jedná se o účinný glukokortikoid.⁵

Provedení testu je následující:

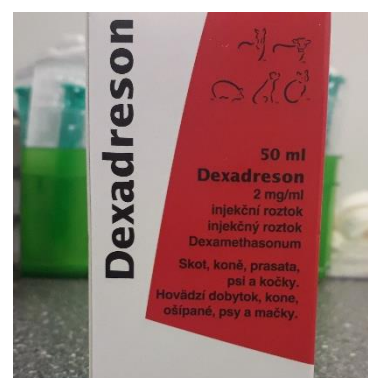
1. Odběr krve (stanovení kortizolu), poté aplikace dexamethasonu **v dávce 0,01 – 0,015 mg/kg** intravenózně
2. Odběr krve (stanovení kortizolu) za 4 hodiny po aplikaci dexamethasonu
3. Odběr krve (stanovení kortizolu) za 8 hodin po aplikaci dexamethasonu

U zdravých psů má dexamethason vliv na hypofýzu a supresi sekrece ACTH a tím i sekrece kortizolu. Psi s HAC mají abnormálně fungující osu hypotalamus – hypofýza – nadledviny a sekrece ACT a kortizolu je rezistentní k supresi dexamethasonem.^{5 16}

Zvýšená koncentrace kortizolu nad referenční rozmezí po osmi hodinách od aplikace dexamethasonu je spojena s hyperadrenokorticismem.¹³ Citlivost LDDS testu se udává kolem 85-100%, specificita testu 44 – 95%.^{13 14} Jedná se o velmi citlivý test vhodný pro iniciální diagnostiku onemocnění. LDDS test má vyšší senzitivitu pro diagnostiku HAC než ACTH stimulační test. LDDS test však nemůžeme použít k hodnocení iatrogenního hyperadrenokorticismu.

Přibližně u 30ti% psů s centrální formou HAC dochází k supresi sérové hladiny kortizolu za 4 hodiny pod 30 nmol/l a poté k vzrůstu hladiny kortizolu za 8 hodin po aplikaci dexamethasonu.¹⁶ **Pokud není suprese kortizolu za 8 hodin po aplikaci dexamethasonu je tento stav diagnostický pro HAC.** Dále pokud sledujeme **pokles** hladiny kortizolu **po 4h** alespoň **o více než 50%** oproti bazálnímu kortizolu, můžeme zvažovat **centrální formu HAC**.

14



Obrázek 11: komerční přípravek dexadreson (účinná látka - dexamethason)

V mnoha studiích byla užívána mezní hodnota 3. kortizolu odebraného po osmi hodinách 40 nmol/l. Jedna studie použila hodnotu 52 nmol/l. V ideálním případě by měly být mezní hodnoty stanoveny laboratoří, dle použité metody měření. Nejčastěji se však používá mezní hodnota pro **třetí kortizol 40 nmol/l**.¹³

Podání glukokortikoidů nebo progestagenů může potlačit osu hypotalamus – hypofýza – nadledviny a následně ovlivnit LDDS test. **Dexamethason neinterferuje s analýzou kortizolu**, proto se využívá v supresních testech. Prednison s kortizolem však křížově reaguje a jeho podání ovlivňuje veškeré funkční testy pro diagnostiku HAC. Dexamethason i prednison inhibují vylučování ACTH u normálně fungující osy hypotalamus – hypofýza- nadledviny, a tím koncentraci kortizolu. Pokud se aplikují kortikoidy jedincům s podezřením na centrální formu HAC může vyjít falešně negativní LDDS test, ACTH stimulační test, a UCCR, z důvodu negativní zpětné vazby. Terapie fenobarbitalem nemá vliv na LDDS test.¹³

LDDS test se používá také pro diagnostiku hyperadrenokorticismu **u koček**. U koček je doporučeno použít dávku 0,1mg/kg, jelikož v dávce 0,01 mg/kg až u 20 % koček nedojde k supresi.^{17 18} ACTH stimulační test není vhodný pro diagnostiku HAC u koček, jelikož citlivost tohoto testu je 56%. Pro diferenciaci centrální a periferní formy HAC je doporučena ultrasonografie abdomenu a stanovení endogenní koncentrace ACTH.¹⁸

Supresní test s vysokou dávkou dexamethasonu (High - dose dexamethasone suppression test; HDDS test)

Supresní test s vysokou dávkou dexamethasonu je proveden a interpretován podobně jako LDDS test. Dávka dexamethasonu je v tomto případě **0,1 mg/kg**. HDDS test se používá pro **rozlišení centrální a periferní formy HAC**.¹³ U psů, kteří mají tumor nadledviny, nedojde k supresi zpětné vazby a koncentrace kortizolu v séru zůstává vysoká (>40 nmol/l). Pokles koncentrace kortizolu pod 40 nmol/l vylučuje adrenální tumor. Při provedení HDDS testu dojde u 80 % jedinců s centrální formou hyperadrenokorticismu k poklesu kortizolu pod 40 nmol/l. Zbývajících 20% jedinců s centrální formou HAC nemusí reagovat adekvátní supresí koncentrace kortizolu. Mnoho těchto psů má velké tumory hypofýzy.¹⁹

Lze kombinovat provedení UCCR testu s HDDS testem. Moč je sbírána po 2 dny vždy ráno pro měření UCCR. Po odebrání druhého vzorku moči majitel aplikuje psovi dexamethason v celkové dávce 0,1 mg/kg/den perorálně rozdělen do 3 dávek s intervalem 8 hodin. Třetí den ráno se odebere moč. Snížení UCCR méně než 50% oproti bazálnímu vyšetření (před aplikací dexamethasonu) je v souladu s centrální formou hyperadenokorticismu.^{10 19}

ACTH stimulační test

ACTH stimulační test je vhodný pro diagnostiku iatrogenního HAC. Test je proveden použitím syntetického adrenokortikotropního hormonu (přípravek Synacthen; Cortrosyn) v dávce **5 µg /kg** intravenózně, případně intramuskulárně. Krevní odběr se provádí před aplikací ACTH a **poté 1 hodinu** (60-90minut) po aplikaci ACTH. U zdravých jedinců dochází po aplikaci ACTH ke zvýšené produkci kortizolu, většinou nad 300 nmol/l. Jedinci s **HAC** mají **přehnané reakce** a koncentrace kortizolu po podání ACTH je vyšší než 600 nmol/l.²⁰ Pokud je koncentrace kortizolu mírně zvýšená, měla by být interpretace stavu opatrná, zejména u pacientů, kteří vykazují minimální známky HAC. Psi, u nichž se rozvinul iatrogenní HAC mívají bazální koncentraci kortizolu normální až nižší a post ACTH koncentraci kortizolu s minimálním nárůstem. Senzitivita tohoto testu je okolo 60% u pacientů s tumorem nadledviny, a okolo 80-85% u jedinců s centrální formou HAC.¹⁰ Specificita testu se pohybuje od 60 – 90%, ačkoliv neadrenální onemocnění může vyvolat falešně pozitivní výsledky.^{13 14} Kvůli nízké citlivosti testu je tento test pro diagnostiku HAC podřadný LDDS testu. Krmení nemá vliv na provedení testu.¹⁰

Po otevření lze syntetický ACTH uchovávat ve stříkačce zmrazený po 6 měsících.¹⁰

Stanovení endogenní koncentrace adrenokortikotropního hormonu (eACTH)

ACTH je sekretován z hypofýzy intermitentně jak u zdravých psů, tak u psů s HAC. Koncentrace eACTH se neliší u zdravých psů a u psů s centrální formou HAC, a proto není měření eACTH vhodné pro diagnostiku HAC. Stanoveí eACTH se však může použít pro **diferenciaci centrální x periferní HAC**.¹⁰ Při centrální formě HAC dochází k nadměrné sekreci ACTH hypofýzou. Naopak při periferní formě HAC dochází ke zvýšené sekreci kortizolu funkčním tumorem nadledviny a tím na základě negativní zpětné vazby k potlačení

sekrece ACTH hypofýzou. Na základě toho, se očekává, že plazmatická koncentrace ACTH bude u psů s centrální formou HAC vysoká a u psů s periferní formou HAC nízká. Stanovení endogenní koncentrace ACTH však není jednoduché. Selhání řádného odběru a uchování vzorku vede k chybným výsledkům. Plazmové proteázy degradují endogenní ACTH, proto by se odběr na stanovení eACTH měl provádět do zchlazených, křemíkem potažených skleněných, nebo platových zkumavek s EDTA. Centrifugace by se měla provést do 15ti minut od odebrání krve. Poté se plazma musí zamrazit a transportovat do laboratoře zmražená.¹³

Kortikotropní-uvolňující hormon (CRH) a Vazopresin stimulační test

Jedinci s centrální formou HAC si udržují schopnost reagovat na CRH a vazopresin a tím i zvyšovat koncentraci ACTH nad referenční hodnotu. Naopak u periferní formy HAC je sekrece ACTH potlačena a produkce ACTH se nezvyšuje po stimulaci CRH nebo vazopresinem. Dle reakce můžeme rozlišit, zda se jedná o centrální nebo periferní HAC. Nevýhodou provedení testu jsou jeho finanční náklady a dostupnost léků.²⁰

Tabulka 3: Porovnání sensitivity a specificity některých testů

Test	Sensitivita	Specificita	Poznámky
UCCR	92 – 100 %	21 – 100 %	Dobry screening, pokud je HAC nepravděpodobný
LDDS	85-100 %	44 – 95 %	Vhodný počáteční test pro diagnostiku HAC
ACTH st. test	60 – 85 %	60 – 90 %	Vodný pouze pro identifikaci iatrogenního HAC

Modifikace dle: Gallagher A. (2014); Benmain M. et al. (2019)

LDDS test a ACTH stimulační test je ovlivněn předchozí aplikací prednisonu. V humánní studii byl sledován návrat bazálního kortizolu do referenčního rozmezí po 6- 9 měsících, bazální ACTH do 2 – 5 měsíců po dlouhodobém přijímání kortikoidů.²¹ Výsledky jiné studie zjistili, že jednorázová aplikace dexamethasonu v dávce vyšší než 0,1 mg/kg ovlivňuje výsledek ACTH stimulačního testu po 3 dny. Trvání suprese koncentrace kortizolu před aplikací ACTH závisí na dávce dexamethasonu. Dávka 5mg/kg dexamethasonu způsobuje supresi kortizolu po 3 dny. Post ACTH plasmatická koncentrace kortizolu byla suprimována po dobu 3 dnů při použití dávky dexamethasonu 1 mg/kg a 1 – 3 dny po použití dávky 5 mg/kg. Efekt těchto dávek dexamethasonu nebyl delší než 7 dnů. Z této studie vyplývá, že i jednorázová aplikace dexamethasonu může snížit pre a post ACTH plazmatickou koncentraci kortizolu po několik dnů u zdravých jedinců.²² Pokud byl pacientovi jednorázově aplikován prednison, doporučuje se provést ACTH stimulační test pro kontrolu, zda nedochází k insuficienci nadledvin, nebo pro dg HAC, 24 hodin po vysazení prednisonu. Délka je odvozena od biologického poločasu rozpadu, což je 12- 24h.

ATYPICKÁ CUSHINGOVA CHOROBA

Někteří jedinci mohou vykazovat klinické příznaky HAC a také mají typické laboratorní nálezy pro HAC, avšak koncentrace kortizolu v séru je v referenčním rozmezí po dynamických funkčních testech, jako jsou LDS test, ACTH stimulační test, UCCR. Nepřítomnost hyperkortizolémie u psů s atypickým hyperadrenokorticismem není zcela objasněna. Předpokládá se, že při tumoru nadledviny dochází k mutacím a změnám tkáni nadledvin a může vést k blokaci syntézy kortizolu. Centrální forma HAC vede k hyperplazii nadledviny a ke zvýšené sekreci adrenálních steroidních hormonů. Produkce kortizolu během 24 h je abnormální, ale náhodně cirkulující koncentrace kortizolu může být v referenčním rozmezí. U jedinců s atypickým HAC sledujeme zvýšenou koncentraci dvou nebo více adrenálních steroidních hormonů. Zvýšená sekrece ostatních adrenálních hormonů oproti kortizolu může být v důsledku nedostatku enzymů řídící normální tvorbu steroidů při nádorově změněné tkáni nadledvin. Tato deficeence enzymů vede k akumulaci prekurzorů steroidů (např. 17-hydroxyprogesteron) a adrenálních pohlavních hormonů, které mohou utlumit osu hypotalamus – hypofýza a tím produkci kortizolu.¹⁶ Označení atypická Cushingova choroba se používá také pro hyperadrenokorticismus způsobený nadbytkem adrenálních pohlavních hormonů.²⁰

TERAPIE

Cílem terapie je eliminace zdrojů ACTH nebo autonomního nadbytku kortizolu, zmírnit klinické příznaky nebo je zcela odstranit a zlepšit kvalitu života a prodloužit život pacienta. Mezi možnosti terapie patří chirurgické odstranění útvaru, radioterapie a farmakoterapie. Bez terapie je střední doba přežití okolo 359 - 506 dnů při centrální formě onemocnění. Pro určení doby přežitelnosti psů s periferní formou onemocnění jsou potřebné další studie.²³ Diagnostika a léčba jedinců s HAC je však nákladná, jak finančně, tak časově. Proto je nutné, aby byli majitelé dostatečně informováni. Terapie zmírní klinické příznaky, ale neodstraní příčinu problému. Pro léčbu HAC je navrženo několik možností.²⁴

CHIRURGIE

Hypofyzektomie

Při hypofyzektomii dochází k odstranění celé hypofýzy. Ve studii van Rijn et al. 2016 přežilo 91% psů 4 týdny po hypofyzektomii, z toho byla remise u 92%. Jedinci, kteří byli v remisi, byla sledována recidiva u 27%. Střední doba přežití byla 781 dnů, střední doba bez projevu onemocnění u psů, kteří byli v remisi, byla 951 dnů. U jedinců po hypofyzektomii je nutné celoživotně suplementovat glukokortikoidy a tyroxin, dočasně také podávání desmopresinu a syntetického vazopresinu. Mezi nejčastější komplikace hypofyzektomie patří pooperační hypernatremie, přechodná zástava produkce slz, přechodný nebo trvalý diabetes insipidus. Mezi negativní faktory hypofyzektomie patří odstranění velké části hypofýzy, vysoká cirkulující hladina ACTH, vysoký UCCR poměr. Hypofyzektomie je náročný chirurgický proces a vyžaduje tým zkušených chirurgů a specializované vybavení.^{23 24}

Adrenalektomie

Adrenalektomie se doporučuje u psů s unilaterálním nebo bilaterálním tumorem nadledvin. V humánní medicíně se používá i laparoskopická adrenalektomie. Doba přežití psů po adrenalektomii je v rozmezí od 778 dnů až 953 dnů. Jedinci s neléčeným ADH mají vyšší riziko během anestezie, z důvodu špatné funkce jater, plic, hyperkoagulace, špatný tonus cév. Mezi hlavní perioperační a pooperační komplikace patří krvácení, hypotenze, tachykardie, dále rozvoj pankreatitidy a tromboembolismu. Akutní postoperativní hypoadrenokorticismus

představuje častou komplikací v souvislosti s atrofií kolaterální nadledviny. Perioperativní mortalita se odhaduje na 30%.²⁴

Míra recidivy hyperkortizolismu je 12 – 30 %, což může být v důsledku opětovného růstu tumoru, nebo metastáz. Vaskulární invaze nevylučuje pacienty z provedení adrenalektomie, jelikož některé studie naznačují, že prorůstání tumoru do *veny cavy caudalis* neovlivňuje perioperační úmrtnost. Pokud je však vaskulární invaze rozsáhlá může být perioperační úmrtnost zvýšená.²³ Postoperativní péče představuje monitoring elektrolytů, nezbytná je suplementace mineralkortikoidů, případně glukokortikoidů. Během dvou měsíců se léky postupně vysazují.²⁴

RADIOTERAPIE

Hypofyzární radioterapie

Radioterapie může být užitečná pro zmenšení velikosti tumoru hypofýzy a snížení neurologických příznaků u velkých nádorů. Nevýhodou provedení je opakované uvádění psa do anestezie. Zmenšení velikosti nádoru je zřetelné ve většině případů, zmírnění klinických příznaků hyperkortizolismu je odlišné mezi jedinci. Někdy je vyžadována farmakoterapie i po provedení radioterapie. Medián přežití je 539 – 702 dnů.²³

Adrenální radioterapie

V dnešní době je známa pouze jedna studie zabývající se radioterapií při tumoru nadledviny (Dolera et al. 2016). Pro hodnocení účinnosti radioterapie nadledvin jsou potřeba další studie. V humánní medicíně se radioterapie používá postoperativně po odstranění adrenálního karcinomu.²³

FARMAKOTERAPIE

Trilostan

Trilostan je analog syntetického steroidu inhibující steroidogenní enzym 3 β -hydroxysteroid dehydrogenázu (3 β HSD), který je potřebný pro produkci všech adrenokortikálních hormonů. Proto dochází po použití trilostanu k inhibici produkce kortizolu a aldosteronu.^{23 24 25} V důsledku této inhibice dochází ke zvýšení aktivity reninu. Trilostan je registrován a používán k léčbě centrální tak periferní formy onemocnění. Doporučuje se podávat trilostan společně s jídlem, jelikož se zvyšuje rychlost a rozsah absorpce léku.^{16 23 24}

Trilostan zmírňuje klinické příznaky asi u 70 % jedinců. Během prvních týdnů dochází ke zlepšení klinických příznaků jako je polyurie, polydipsie a polyfagie. Změny v osrstění a kvalitě srsti jsou viditelné až po měsíci léčby.^{16 23 24} Ve studii Neiger et al. 2002 byl trilostan velmi dobře tolerován pacienty, u 70 % jedinců došlo k vymizení PU/PD, kožní změny byly vyřešeny u 62 %.²⁶

Optimální dávka trilostanu je variabilní, doporučuje se začínat s nižšími dávkami, než doporučuje výrobce kvůli nepříznivým účinkům. Doporučené dávkování je jednou denně. V některých případech trvá suprese kortizolu méně než 12 h, proto při použití dvakrát denně se může u některých pacientů zlepšit klinická odpověď.²⁵ Doporučená počáteční dávka je 1 – 2 mg/kg jednou denně²³ ; (2-3mg/kg 1x denně).¹⁶ Doba trvání léku je méně než 20 hodin.²⁵

Trilostan je většinou dobře snášen. Může se však objevit letargie, snížený apetit, mírná elektrolytové abnormality. Tyto změny mohou nastat 2-4 dnů po zahájení terapie.¹⁶ Mezi nepříznivé účinky může patřit přechodný hypokortizolismus (nedostatek glukokortikoidů), hypoadrenokorticismus (nedostatek glukokortikoidů + mineralkortikoidů). V těchto případech se doporučuje snížit terapii na nižší dávky. Ojedinele se může vyskytnout nekróza nadledvin po terapii trilostanem. Studie však naznačují, že nekrózu nadledvin může způsobit zvýšená hladina ACTH v důsledku útlumu negativní zpětné vazby. Zvýšená opatrnost by měla být při dávkování trilostanu spolu s použitím diuretik šetřící draslík, z důvodu dvojité inhibice aldosteronu. Pro zacházení s trilostanem nejsou žádné zvláštní opatření, výjimkou jsou těhotné ženy, které by měly při manipulaci s lékem nosit rukavice. Zacházení s trilostanem je pro majitele bezpečnější než mitotan. Nedoporučuje se rozdělování tobolek.²⁴

Medián přežití pacientů s terapií trilostanem je od 662 – 852 dnů při centrální formě onemocnění a 353 – 427 dnů při periferní formě onemocnění.²³

Důležitý je monitoring léčby a klinický stav pacienta. **ACTH stimulační test je doporučen pro kontrolu** účinnosti a bezpečnosti léčby, který sleduje rezervní kapacitu nadledvin pro produkci kortizolu. Provedení kontrolního ACTH stimulačního testu by se mělo provést 2-4 h po podání trilostanu, v intervalech 7 až 14 dnů, 30 dnů a 90 dnů od zahájení léčby.^{23 25} Koncentrace post ACTH kortizolu by se měla pohybovat v rozmezí 40 – 150 nmol/l.¹⁶ Pokud je hodnota kortizolu po ACTH stimulačním testu nižší než 20 nmol/l, je nutné pozastavit aplikaci trilostanu na 5 – 7 dnů, poté zahájit léčbu v nižších dávkách. Pokud je koncentrace kortizolu vyšší než 120 nmol/l, měla by se dávka trilostanu zvýšit. Pokud se provádí ACTH stimulační test za více než 4-6 h po aplikaci trilostanu, koncentrace kortizolu by měla být vyšší než 20 nmol/l a nižší než 250 nmol/l. Je však nutné se řídit také klinickým stavem pacienta a doporučením výrobce.^{16 24} Jakmile je pacient stabilní, kontroly by se měly provádět co 3 měsíce, společně s hematologickým a biochemickým vyšetřením krve.¹⁶

Z důvodu těžké dostupnosti syntetického ACTH se navrhla nová **alternativní metoda kontroly terapie hyperadrenokorticismu**. Jedná se o metodu měření koncentrace kortizolu před podáním léku a porovnávání s klinickými příznaky jedince. Nevýhodou tohoto testu je, že nedokážeme zjistit rezervní kapacitu nadledvin, která je důležitá pro stresové situace.²³

U psů s centrálním hyperadrenokorticismem, má léčba vliv na snížení klinických příznaků nadbytků glukokortikoidů, ale nemá vliv na růst nádoru hypofýzy. U pacientů s periferní formou hyperadrenokorticismu trilostan pouze snižuje klinické příznaky a opět neovlivňuje růst tumoru a vznik metastáz. Psi s periferní formou onemocnění mohou být více citliví na aplikaci trilostanu, proto se doporučuje zahájit medikaci v nižších dávkách: 0,5 mg/kg 2x denně. Nejsou však pro tyto údaje žádné vědecké podklady a tento fakt je pouze na základě doporučení a zkušeností autorů.²³



Obrázek 12: Komerční přípravky Vetoryl (trilostan), běžně používané pro terapii hyperadrenokorticismu

Mitotan

Mitotan (o,p'-DDD = 1,1-(dichlorodiphenyl)-2,2-dichloroethane) patří mezi adrenokortikolytické léky, které vedou k adrenokortikální nekróze a atrofii. Dále působí jako inhibitor steroidogeneze, indukuje cytochrom P450 enzymy, které zvyšují metabolický clearance glukokortikoidů. Mitotan byl užíván pro léčbu HAC po několik desetiletí. Nedávno však bylo zjištěno, že způsobuje inhibici sterol- O-acyl-transferázy, který katalyzuje přeměnu volného cholesterolu na estery cholesterolu. Inhibice této přeměny vede k ukládání cholesterolu v buňce a následně ke stresovým situacím v buňce až k buněčné apoptóze.

Mitotan je v dnešní době nahrazován trilostanem pro jeho bezpečnost a méně nežádoucích účinku. Mitotan má však stále svou úlohu při použití u jedinců s periferní formou onemocnění, jelikož může ničit nádorové buňky. Dále je indikace použití, pokud pacient nereaguje na terapii Vetorylem.^{23 24} Riziko použití je destrukce kůry nadledvin (zejména nekróza zona fasciculata a zona reticularis), proto je důležitý monitoring pacienta během podávání léku.²⁵

Doporučené schéma je 50 – 75mg/kg/den (25-50mg/kg/den²⁵) mitotanu po 5 dnů, poté každý druhý den po 40 dní. Denní dávka by měla být rozdělena na 3 - 4 dávky. Mitotan by měl být podáván s jídlem pro větší absorpci léku.¹⁶ Třetí den terapie je vhodné zahájit substituční terapii glukokortikoidy, mineralkortikoidy, případně solí 2x denně. Abychom zabránili rekurenci, doporučuje se poté aplikovat mitotan v počáteční dávce jednou týdně po dobu 6ti měsíců, nebo doživotně.²³ Starší studie doporučují zahajující dávku 25 – 50mg/kg jednou denně, nebo rozdělit do dvou dávek. Během tohoto období je sledován příjem tekutin, příjem krmiva a chování jedince. Současné podávání prednisolonu je diskutabilní. Tato prvotní fáze trvá asi 10 dnů, většina psů s PDH odpovídají na terapii do 14ti dnů. Pokud sledujeme snížený příjem tekutin a krmiva, nebo začne-li zvíře zvracet, či mít průjem, ukončujeme terapii a provedeme ACTH stimulační test. Pokud je koncentrace kortizolu po provedeném ACTH stimulačního testu menší než 120 nmol/l, došlo k supresi kůry nadledvin. Je-li koncentrace kortizolu vyšší než 120 nmol/l, pokračujeme s terapií až 21 dnů. Po této době, není vhodné pokračovat v terapii, pokud nevidíme klinickou a laboratorní odpověď. Udržující dávka je 25 – 50 mg/kg perorálně jednou za týden. ACTH stimulační test by se měl provádět každý měsíc, dokud není pes stabilní, poté každé 3 měsíce.²⁴ Pro provedení ACTH stimulačního testu je důležité, aby pes nedostal prednison 24 hodin před provedením testu.²⁵

Nežádoucí účinky mitotanu představují anorexie, nauzea, zvracení, letargie, úzkost, průjem.²⁵ V případě objevení nežádoucích účinků je nutné ukončit terapii mitotanem ale pokračovat v substituční terapii. Mitotan může být absorbován kůží a má cytotoxický účinek na nadledviny lidí, proto by měla být manipulace s lékem opatrná a měly by být použity rukavice. S lékem by neměly manipulovat těhotné ženy.^{23 24} Kompletní insuficience glukokortikoidů a mineralkortikoidů se může rozvinout u 5% psů.¹⁶

Kontrola účinnosti terapie mitotanem se provádí UCCR testem. UCCR test se provádí z ranní moči po 45 dnech od zahájení terapie a poté každých 6 měsíců. Kompletní destrukce adrenokortikálního tumoru má za následek velmi nízké hodnoty UCCR. Dále je důležité pravidelné měření sodíku, draslíku v krvi a dle toho regulovat dávky mineralkortikoidů.²³

Medián přežití jedinců s adrenokortikálním tumorem a léčených mitotanem je 102 – 476 dnů. Tato doba se významně nelišila od psů léčených trilostanem.²³

Ketokonazol

Ketokonazol je syntetický derivát imidazolu, původně vyvinut jako antimykotikum. Ketokonazol inhibuje více enzymů cytochromu P450, což vede ke snížené produkci kortizolu. Ketokonazol byl používán k léčbě hyperkortizolismu psů, ale procento nereagujících jedinců bylo vysoké, stejně tak nežádoucí účinky.²³

Antagonisté receptoru melanokortinu 2

Receptor melanokortinu 2 (MCR2) je receptor pro ACTH a vyskytuje se v kůře nadledvin. Selektivní antagonisté MCR2 mohou mít potenciál v léčbě PDH. Pro využití v praxi jsou potřebné další studie a poznatky.²³

Abirateron acetát

Jedná se o inhibitor enzymu CYP17. CYP 17 je steroidogenní enzym důležitý pro tvorbu kortizolu a ne pro aldosteron u psů. Selektivní inhibice enzymu CYP 17 by byla využita v terapii HAC. Abirateron acetát je prozatím schválen jen v USA v humánní medicíně u pacientů s rakovinou prostaty.²³

Inverzní agonisté steroidogenního faktoru- 1 (SF- 1)

Steroidogenní faktor-1 je receptor regulující růst, rozvoj a steroidogenezi. Agonisté SF-1 jsou efektivními inhibitory produkce kortizolu. Jsou však potřebné další studie pro použití v praxi.²³

Mezi další možné léky k terapii HAC, které jsou prozatím ve výzkumech, patří inhibitory sterol-O-acyl-transferázy 1, cabergoline, pasireotid, ocreotid a další.²³

KOMPLIKACE VZNIKLÉ PŘI TERAPII HAC

HYPOKORTIZOLISMUS

Vyšší riziko vzniku hypokortizolismu je při léčbě mitotanem, než při terapii trilostanem. Problém se může projevit již po několika dávkách léku, nebo i po několika letech medikace. Většinou se sleduje mírná inapetence, zvracení, odpověď na vysazení léčiva. V závažnějších případech dochází k depresi a hemoragickému průjmu. V těchto případech by měl být proveden ACTH stimulační test- post ACTH kortizol < 20 nmol/l potvrzuje hypokortizolismus. V těchto případech je nutné zahájit infuzní terapii a aplikaci glukokortikoidů a v případě hyperkalemie a hyponatremie také aplikace mineralkortikoidů.²⁴

PŘEHLÉDNUTÍ ONEMOCNĚNÍ REAGUJÍCÍ NA PODÁNÍ STEROIDŮ

Někteří jedinci, kteří mají steroid rezpozivní onemocnění, jako je artritida, atopie, mohou mít horší příznaky po zahájení terapie HAC. Možností je neléčit HAC u psů se současným onemocněním reagujícím na aplikaci steroidů, však málokdy je to uspokojivé. Aplikace nesteroidních protizánětlivých léků souběžně s trilostanem nebo mitotanem nepředstavovala přítomnost vedlejších účinků u psů s HAC a artritidou. Pokud je zapotřebí aplikace steroidů u psů léčených s trilostanem nebo mitotanem, dává se přednost aplikací prednisolonu v nejnižších účinných dávkách.²⁴

FACIÁLNÍ PARALÝZA

Vzácně se může krátce po nastavení terapie objevit neuropatie 5. hlavového nervu, projevující se faciální paralýzou a ztrátou korneálního reflexu. Tento stav může být unilaterální nebo bilaterální. Není však jednoznačné, zda se jedná o vedlejší účinek terapie, nebo progresse onemocnění.²⁴

Bylo potvrzeno, že mnoho psů s léčeným HAC nakonec umírá z jiné, nesouvisející příčiny.⁹

KLINICKÝ PŘÍPAD

Nacionále

- Fena kastovaná
- Bígl
- 13 let
- Váha 17,7 kg

Anamnéza

Majitelé pozorují zvýšenou únavu feny, kterou přisuzovali stáří a problémy s kolenem. Fena je více dýchavičná, procházky netoleruje. Občas se objevuje kašel. Chůze k jídlu je pořád dobrá. Za poslední půl rok přibývání na váze. Při dotázání na příjem tekutin, majitelé potvrzují zvýšený příjem tekutin a polyurii.

Klinické vyšetření

- **Vědomí:** normální
- **Chování:** nervózní
- **Výživný stav:** 4/5
- **Sliznice:** růžové, CRT do 2s
- **Mízní uzliny:** nezvětšené
- **KVS:** systolický šelest v po mitrální chlopně 1/6, periferní pulz synchronní s činností srdce
- **DS:** bronchovezikulární dýchání
- **Abdomen:** distenze, prohmatný, nebolestivý

Na základě klinického vyšetření bylo doporučeno provést hematologické a biochemické vyšetření krvi, rentgenografické vyšetření hrudníku, sonografické vyšetření abdomenu a kardiologické vyšetření.

Laboratorní nálezy

Hematologie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Leukocyty	10,39	10 ⁹ /l	6,0 - 17,0
Erytrocyty	9,03	10 ¹² /l	5,5 - 8,5
Hemoglobin	191	g/l	120 - 180
Hematokrit	0,55	l/l	0,37 - 0,55
Střední objem erytrocytů	65	fl	65 - 75
Hemoglobin erytrocytu	23	pg	22 - 25
Stř. konc. Hemat. V erytr.	338	g/l	300 - 340
Trombocyty	624	10 ⁹ /l	200 - 500
Tyčky	0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,45
Segmenty	7,94	10 ⁹ /l	3,3 - 10,5
Lymfocyty	1,62	10 ⁹ /l	1,0 - 3,6
Monocyty	0,74	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50
Eozinofily	0,08	10 ⁹ /l	0,00 - 0,60
Bazofily	0,01	10 ⁹ /l	0,00 - 0,10

Biochemie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protein	73,9	g/l	55 - 75
Albumin	33,4	g/l	23 - 34
Bilirubin celkový	3,5	umol/l	0,0 - 7,0
Kreatinin	60,9	umol/l	35 - 110
Glukóza	6,1	mmol/l	3,1 - 6,7
Urea	3,4	mmol/l	3,3 - 8,3
ALP	9,21	ukat/l	0,1 - 4,0
ALT	1,35	ukat/l	0,1 - 1,0
AST	0,68	ukat/l	0,1 - 1,0
Ca	2,60	mmol/l	2,30 - 3,00
P	1,19	mmol/l	1,0 - 2,1
Na	151,1	mmol/l	140 - 155
K	4,7	mmol/l	4,0 - 5,5
Cl	119	mmol/l	

RTG hrudníku

- Suspektní kolaps průdušnice
- Bronchiální plicní vzor, dif.dg.: chronické onemocnění dolních cest dýchacích různé etiologie
- Mírná pravostranná kardiomegalie

USG abdomenu

- Bilaterální adrenomegálie
- Echogenita jater mírně zvýšená, dif.dg.: steroidní hepatopatie, tuková infiltrace, difúzní neoplazie (méně pravděpodobná)
- Slezina – hypoechogenní nodulární změna, dif.dg.: nodulární hyperplazie, neoplazie, extramedulární hematopoéza
- Sediment ve žlučovém měchýři

Echokardiografie

- Výrazná hypertrofie levé komory
- Detekce nedomykavosti mitrální chlopně
- Prozatím bez medikace, kontrolní vyšetření za půl roku

Další doporučení:

Na základě vyšetření krví (hemokoncentrace, elevace ALP, elevace ALT, trombocytóza, známky stresového leukogramu) a sonografie abdomenu (bilaterální adrenomegálie + hepatopatie) bylo doporučeno provedení supresního testu s nízkou dávkou dexamethasonu.

Výsledky LDDS testu:

- Kortizol č. 1 – 131 nmol/l
- Kortizol č. 2 – 63,2 nmol/l
- Kortizol č. 3 – 89,9 nmol/l

Na základě LDDS testu potvrzena centrální forma hyperadrenokorticismu. Majiteli bylo doporučeno nasazení medikace Vetoryl 60 mg jednou denně, nejlépe ráno současně s krmením.

Kontrolní klinické vyšetření, vyšetření krvi a ACTH stimulační test bychom měli provést po 2 týdnech, 4 týdnech a 12 týdnech po zahájení terapie, poté každé 3 měsíce. Je nutné, aby byl ACTH stimulační test proveden 4 – 6 hodin po podání dávky.

Kontrolní vyšetření po 2 týdnech

Majitelé pozorují klinické zlepšení, zejména vyšší aktivitu feny, snížené PU/PD, občas kašel, dýchavičnost.

Provedení ACTH stimulačního testu:

Kortizol č. 1 – 292 nmol/l

Kortizol č. 2 – 582 nmol/l

I přes zvýšenou hladinu postACTH kortizolu bylo doporučeno pokračovat ve stejném dávkování, kontrola byla doporučena za 4 týdny.

Kontrolní vyšetření po 6 týdnech

Fena je výrazně klinicky lepší, výrazně aktivní, PU/PD ustálo, kašel ani dýchavičnost již majitelé nepozorují.

Provedení ACTH stimulačního testu:

Kortizol č. 1 – 132 nmol/l

Kortizol č. 2 – 279 nmol/l

Kontrolní vyšetření po 6 měsících od nasazení medikace

Fena je klinicky v pořádku, aktivní, bez PU/PD, bez kašle a dýchavičnosti.

Provedení ACTH stimulačního testu:

Kortizol č. 1 – 107 nmol/l

Kortizol č. 2 – 212 nmol/l

Majitelům doporučeno pokračovat ve stejném dávkování léků a provádění kontrol co 3 měsíce.

LITERATURA

1. Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th Edition, Volume 2. :2222.
2. Kemppainen RJ, Behrend E. Adrenal Physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1997;27(2):173-186. doi:10.1016/S0195-5616(97)50026-X
3. Svoboda M, Doubek J. *Endokrinologie Psa a Kočky*. Vol 1998.
4. Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *The Veterinary Journal*. July 2019:105342. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105342
5. Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2007;22(1):2-11. doi:10.1053/j.ctsap.2007.02.007
6. Nelson RW, Couto CG. *Small Animal Internal Medicine 5th Ed*. Vol 2014.
7. Rose AJ, Vegiopoulos A, Herzig S. Role of glucocorticoids and the glucocorticoid receptor in metabolism: Insights from genetic manipulations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;122(1-3):10-20. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.02.010
8. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of Dyslipidemia in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1):86-90. doi:10.1159/000314213
9. Hoffman JM, Lourenço BN, Promislow DEL, Creevy KE. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*. doi:10.1111/jsap.12904
10. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*. 2013;27(6):1292-1304. doi:10.1111/jvim.12192
11. Nichols R. Complications and Concurrent Disease Associated With Canine Hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1997;27(2):309-320. doi:10.1016/S0195-5616(97)50034-9

12. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.ygcen.2010.07.004
13. Bennaim M, Shiel RE, Mooney CT. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *The Veterinary Journal*. July 2019;105343. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105343
14. Gallagher A. Demystifying Tests for Hyperadrenocorticism. :4.
15. Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Influence of Veterinary Care on the Urinary Corticoid: Creatinine Ratio in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1998;12(6):431-435. doi:10.1111/j.1939-1676.1998.tb02146.x
16. Peterson ME. CUSHING'S DISEASE IN DOGS: RECOMMENDED DIAGNOSTIC PROTOCOLS AND TREATMENT OPTIONS. :15.
17. Peterson ME, Graves TK. Effects of low dosages of intravenous dexamethasone on serum cortisol concentrations in the normal cat. *Research in Veterinary Science*. 1988;44(1):38-40. doi:10.1016/0034-5288(88)90010-0
18. Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW, et al. Clinical Findings, Diagnostic Test Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism: 30 Cases. *J Vet Intern Med*. 2014;28(2):481-487. doi:10.1111/jvim.12298
19. Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. :8.
20. Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2007;22(1):2-11. doi:10.1053/j.ctsap.2007.02.007
21. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural History of Pituitary-Adrenal Recovery Following Long-Term Suppression with Corticosteroids. *None*. 1965;25(1):11-16. doi:10.1210/jcem-25-1-11
22. (8) (PDF) Effects of single intravenously administered dose of dexamethasone on response to the adrenocorticotrophic hormone stimulation test in dogs. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/20595785_Effects_of_single_intravenously_administered_dose_of_dexamethasone_on_response_to_the_adrenocorticotrophic_hormone_stimulation_test_in_dogs. Accessed October 8, 2019.

23. Sanders K, Kooistra HS, Galac S. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *The Veterinary Journal*. 2018;241:42-51.
doi:10.1016/j.tvjl.2018.09.014
24. Ramsey I, Neiger R. Treatment of canine hyperadrenocorticism. *In Practice*. 2007;29(9):512-519. doi:10.1136/inpract.29.9.512
25. Reine NJ. Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2007;22(1):18-25.
doi:10.1053/j.ctsap.2007.02.003
26. Neiger R, Hurley KJ, Ramsey I, O'Connor J, Mooney CT. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*. 2002;150(26):799-804. doi:10.1136/vr.150.26.799

HYPOADRENOKORTICISMUS

Hypoadrenokorticismus neboli Addisonova choroba je méně častá endokrinopatie vyskytující se u psa. Incidence výskytu se popisuje na 0,5 %. Klinicky se projevuje až při postižení 85 – 90% adrenokortikální tkáně. Obvykle dochází k bilaterální destrukci kůry nadledvin (primární hypoadrenokorticismus) nebo nedostatkem sekrece adrenokortikálního hormonu (sekundární hypoadrenokorticismus). Tím dochází k nedostatku mineralkortikoidů a glukokortikoidů, nebo jen glukokortikoidů. ^{1, 2}

ANATOMIE A FYZIOLOGIE

Nadledvinky se skládají z **kůry a dřene**. Dřeň produkuje katecholaminy. **Kůra** nadledvin má 3 vrstvy. Vnější vrstva, *zona glomerulosa*, sekretuje mineralkortikoidní hormony. Střední vrstva, *zona fasciculata*, syntetizuje glukokortikoidní hormony. Vnitřní vrstva, *zona reticularis*, vylučuje androgenní hormony. Mezi nejdůležitější mineralkortikoid řadíme aldosteron, kortizol pak představuje důležitý glukokortikoid. Prekurzorem obou hormonů je cholesterol. ¹

Aldosteron je důležitý pro udržování homeostázy sodíku, draslíku a objemu extracelulární tekutiny. Ovlivňuje vylučování draslíku ledvinami a reabsorpci sodíku a vody. To znamená, že zvýšená hladina aldosteronu zvyšuje hladinu sodíku a resorpci vody se ztrátou draslíku a vodíku v moči. Sekrece aldosteronu je závislá na systému *renin-angiotensin-aldosteron*, zejména na angiotenzinu II, ale také na koncentraci sodíku a draslíku, a z části koncentrací ACTH. K aktivaci RAAS dochází při snížení extracelulárního objemu tekutiny, hypotenze, hyponatrémie, hyperkalémie. Angiotensinogen se přeměňuje na angiotensin I pomocí reninu, enzymu produkovaného ledvinami. Angiotensin I se pak pomocí angiotensin konvertujícím enzymem štěpí na angiotensin II. Mezi složkami renin-angiotensin-aldosteron funguje přímá zpětná vazba. ^{1,3}

Adrenokortikotropní hormon také stimuluje uvolňování aldosteronu, ale pro stimulaci sekrece je zapotřebí vyšší koncentrace ACTH. Naopak dopamin, atriální natriuretický peptid inhibují sekreci aldosteronu. ¹

Draslík má silný a přímý vliv na vylučování aldosteronu, naopak také aldosteron ovlivňuje koncentraci draslíku. Je tedy známá přímá zpětná vazba na draslík a aldosteron (vyšší hladina draslíku stimuluje vylučování aldosteronu a naopak). ³

Kortizol je důležitý pro udržování krevního tlaku, vodní rovnováhy, objemu cév. Pomáhá udržovat tonus cév, permeabilitu cév a endoteliální integritu. Jsou důležité pro udržení normoglykémie u hladovějících jedinců zvýšením lipolýzy a glukoneogeneze. Dále potlačuje zánětlivé reakce, má katabolické účinky na svaly, kosti, pojiva. Kortizol stimuluje tvorbu erytrocytů a hraje důležitou roli ve stresových situacích. Regulace uvolnění kortizolu závisí na sekreci **ACTH z hypofýzy**, která je závislá na kortikotropinu (CRH) z hypotalamu. Žlázy tvoří osu hypotalamo-hypofyzární a je řízená mechanismem zpětné vazby. Kortizol má silná inhibiční účinek na hypofýzu a hypotalamus. ACTH je vylučováno v epizodickém rytmu. Stres představuje stimul pro uvolnění CRH a aktivace osy. ¹

ETIOLOGIE

PRIMÁRNÍ HYPOADRENOKORTICISMUS

Primární hypoadrenokorticismus vzniká při **atrofii nebo destrukci všech vrstev kůry nadledvin**. Tím dochází k nedostatečné sekreci mineralkortikoidů (aldosteron) a glukokortikoidů (kortizol). Mezi primární příčiny vzniku Addisonovy choroby patří imunitně zprostředkovaná destrukce kůry nadledvin. ⁴ Mezi méně časté příčiny patří fungální infiltrace kůry nadledvin (Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus), dále neoplazie, amyloidóza, trauma, koagulopatie. ¹ Zhruba u 15 % jedinců se může vyskytovat další endokrinopatie, např. hypotyreóza, diabetes mellitus, hypoparatyreóza, apod. ¹ U koček může být příčinou vzniku hypoadrenokorticismus lymfomatózní infiltrace nadledvin. ⁵

IATROGENNÍ PRIMÁRNÍ HYPOADRENOKORTICISMUS

Iatrogení primární hypoadrenokorticismus se může vyvinout po **aplikaci některých léků**, způsobujících destrukci kortexu nadledvin. Mezi ně patří např. mitotan, trilostan. Většinou dochází k postižení všech 3 vrstev kůry nadledvin, a je potřebná suplementace glukokortikoidy a mineralkortikoidy. Pokud se vyvine pouze hypokortizolismus, je nutná aplikace glukokortikoidů. ¹ Ve studii Chapman et al. (2004) je popsán případ hypoadrenokorticismu krátce po zahájení terapie Vetorylem u desetiletého psa plemene stafordšírský teriér, jemuž byl diagnostikován hyperadrenokorticismus. Histopatologickým vyšetřením byla zjištěna nekróza kortexu nadledvin. V takových případech se doporučuje vysadit medikaci trilostanem a zahájit infuzní terapii pacienta a suplementaci glukokortikoidy a mineralkortikoidy. Rizikem je opět rozvoj klinických příznaků hyperadrenokorticismu.

Pacienti přijímající trilostan mají zvýšenou koncentraci endogenního ACTH, což může přispět k nekróze kůry nadledvin. Tato studie poprvé poukázala na vznik nekrózy kůry nadledvin při podávání trilostanu.⁶ Mezi další možné léky utlumující kůru nadledvin a způsobující iatrogenní hypoadrenokorticismus patří ketokonazol, progestogeny (např. megestrol acetát), nebo delmadinone, využívaný k léčbě hyperplazie prostaty.⁴

SEKUNDÁRNÍ HYPOADRENOKORTICISMUS

Sekundární hypoadrenokorticismus se vyskytuje při ***selhání hypofýzy a sekrece ACTH***. Příčinou mohou být neoplazie hypofýzy, zánět, či trauma hlavy. Nedostatečné množství ACTH vede k atrofii *zona fasciculata* a *zona reticularis*. *Zona glomerulosa* je neporušena. Proto při sekundárním hypoadrenokorticismu je ***nedostatečná produkce kortizolu***.² Elektrolyty v séru bývají v normě, jelikož není narušena sekrece aldosteronu. Klinické příznaky odpovídají hypokortizolismu, jako je např. zvracení, anorexie, ztráta hmotnosti, průjem, abdomenalgie, slabost, letargie apod. sekundární hypoadrenokorticismus se vyskytuje ojediněle.¹ Sekundární hypoadrenokorticismus je vzácný jak u psů, tak u koček.⁵

IATROGENNÍ SEKUNDÁRNÍ HYPOADRENOKORTICISMUS

Iatrogenní sekundární hypoadrenokorticismus obvyklé vzniká při ***exogenním podávání glukokortikoidů***. Vznik této formy může nastat při dlouhodobém podávání injekčních, orálních, ale také očních, ušních nebo lokálních přípravků kortikoidů. Na základě negativní zpětné vazby dochází v důsledku nadbytku glukokortikoidů k inhibici sekrece ACTH, což může vést k atrofii *zona fasciculata* a *zona reticularis*. Další příčinou hypokortizolismu je náhlé vysazení glukokortikoidů. Obecně je velmi důležité používat glukokortikoidy indikovaně a kontrolovat opakovaně zdravotní stav pacienta.¹

TERCIÁRNÍ HYPOADRENOKORTICISMUS

Terciární hypoadrenokorticismus vzniká při ***postižení hypotalamu*** a tím narušení produkce CRH. Tato forma hypoadrenokorticismu se ojediněle vyskytuje u lidí.¹

ATYPICKÝ HYPOADRENOKORTICISMUS

Atypický hypoadrenokorticismus se vyskytuje ojediněle (cca 10%) a představuje jedince s **primárním hypoadrenokorticismem, kteří mají normální hodnoty sérových elektrolytů**. Pacientům s atypickým hypoadrenokorticismem chybí aktivita glukokortikoidů. To může nastat sekundárně při postupné ztrátě adrenokortikální tkáně. Atypický hypoadrenokorticismus se popisuje spíše u starších jedinců (mezi 6 – 7 rokem života).⁴ Obvykle jsou nespecifické klinické příznaky, jako je intermitentní nebo chronická letargie, slabost, zvracení, průjem, ztráta váhy. Méně často tito pacienti mají akutní kolaps, nebo akutní gastrointestinální onemocnění.² Přestože z počátku nemají pacienti s atypickým hypoadrenokorticismem abnormality elektrolytů, většinou se vyvine během dnů, měsíců nebo let.^{1,2} Ve studii Thompson et al. (2007) bylo prokázáno, že u pacientů s atypickým hypoadrenokorticismem je častěji přítomna anémie, hypocholesterolemie a hypoalbuminémie.

7

HYPOALDOSTERONISMUS

Izolovaný hypoaldosteronismus je znám u lidí a je velmi vzácný. U psů byl popsán ojediněle.¹

NACIONÁLE

Hypoadrenokorticismus se většinou vyskytuje **v mladším až středním věku psa**, ale může postihnout psy jakéhokoliv věku. Hlášené věkové rozmezí v literaturách jsou od 4 týdnů až 16 let jedince. Průměrný věk pro diagnostiku je 4-5 let. Většina studií uvádějí, že u **fen** je toto onemocnění častěji zjišťováno. Addisonova choroba se může projevit u různých plemen psů, mezi predisponovaná plemena se řadí německé dogy, pudli, west highland white teriéři, portugalský vodní pes, bearded kolie⁸, rotvajleři, špringršpaněl, bassethound, nova scotia duck tolling retrívr. Je popisována autosomálně recesivní dědičnost tohoto onemocnění u portugalských vodních psů,⁹ pudlů¹⁰ a nova scotia duck tolling retrívrů.^{1, 4, 11}

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Pro hypoadrenokorticismus nejsou specifické klinické příznaky. Obvykle se jedná o příznaky, které se mohou objevit i při jiných onemocnění, jako je selhání ledvin, neurologické onemocnění, gastrointestinální onemocnění. Klinické příznaky se objevují epizodicky. V zahraničí popisovány jako „waxing and waning“, kdy se *střídá období prospívání s obdobími strádání, nebo akutní addisonovská krize*.⁵ Závažnost a rychlost progresu onemocnění je u každého jedince jiná. U většiny psů se klinické příznaky objeví při stresu, změně životního stylu, stěhování, cestování, jízda k veterináři apod. Nejčastěji majitelé popisují sníženou chuť k jídlu, anorexii, letargii, depresi, zvracení, regurgitaci, slabost, úbytek váhy, průjem, polyurie, polydipsie, třes, kolaps. Popisuje se také výskyt hematemézy, hematochezie, melény, ataxie, záchvaty, dyspnoe.^{1, 2, 4, 5, 12}

Klinickým vyšetřením můžeme zjistit dehydrataci pacienta, prodloužené CRT, slabý pulz, apatii, letargii, hypotermii, bradykardii apod.^{1, 4}

LABORATORNÍ NÁLEZY

Abnormality představující hyperkalémii, **hyponatrémii**, **hypochloremii** se vyskytují zejména při primárním hypoadrenokorticismu. **Hyperkalémie** je pozorována u 95 % jedinců s primárním hypoadrenokorticismem a není zaznamenána u jedinců se sekundární hypoadrenokorticismem. Hyponatrémie se popisuje u 86 % psů s primárním hypoadrenokorticismem a u 34 % psů se sekundárním hypoadrenokorticismem. Hypochlorémie se vyskytuje zhruba u 40 % případů.¹ Většinou se elektrolytové abnormality rozvíjí s progresí onemocnění a nemusejí být zřetelné na začátku onemocnění. U některých pacientů může být přítomna pouze hyponatrémie bez hyperkalémie a naopak.⁴

Při primárním hypoadrenokorticismu je hyperkalémie a hyponatrémie důsledkem nedostatku aldosteronu. U sekundárního hypoadrenokorticismu je hyponatrémie spíše v důsledku ztrát gastrointestinálním traktem a nechutenstvím.¹

Zvýšená hodnota draslíku má negativní vliv na srdeční funkci a vede k bradykardii.¹

Ztráta sodíku vede ke ztrátám vody. Ztráty vody mohou být ještě zhoršeny při gastrointestinálních obtížích a důsledkem může být vyčerpání sodíku v těle a závažnému

snížení objemu extracelulární tekutiny. Rozvíjí se hypovolémie, hypotenze, snížená perfuze tkání a snížená glomerulární filtrace. ¹

Normální poměr sodíku k draslíku je mezi 27:1 až 40:1. Jedinci s **primárním hypoadrenokorticismem** mají často poměr iontů **menší než 27:1**. Poměry 15:1 jsou silně potvrzující hypoadrenokorticismus než jiné onemocnění, které může vést k iontové dysbalanci.

¹ Mezi diferenciální diagnózy hyponatrémie a hyperkalémie patří zvracení, průjem, gastrointestinální onemocnění, selhání ledvin, obstrukce močových cest, onemocnění jater, metabolická acidóza apod. ¹ Je nutné si uvědomit, že normální hodnoty elektrolytů nevylučují hypoadrenokorticismus a pacienti s nízkým poměrem Na: K, nemusí mít vždy hypoadrenokorticismus. ⁴

Mezi další nálezy může patřit **prerenální azotemie, hyperfosfatémie** v důsledku snížené glomerulární filtrace, hypovolémie a snížené exkrece fosforu ledvinami. ^{1, 4} **Hypoglykémie** se popisuje až u 15 % jedinců s hypoadrenokorticismem, pravděpodobně je to v důsledku snížené glukoneogeneze a zvýšené inzulínové citlivosti. ⁴

Elevace alaninaminotransferázy, alkalické fosfatázy a aspartátaminotransferázy může být pozorována cca u 20 % pacientů s hypoadrenokorticismem v důsledku hypoperfuze jater. ⁴

Mezi další vyšetření patří **vyšetření moči**. U Addisonovy choroby je zhoršená schopnost koncentrace ledvin, a specifická hmotnost moči je většinou nižší než 1,030. Po zahájení infuzní a medikamentózní léčby hypoadrenokorticismu se hodnoty kreatininu a urey dostávají většinou do referenčního rozmezí. Pokud není terapie zahájena včas, může v důsledku hypovolemie a hypoperfuze ledvin dojít k poškození ledvin. Dále se může rozvinout **metabolická acidóza**. Metabolická acidóza zhoršuje hyperkalémii, z důvodu přesunu draslíku z intracelulárního prostoru do extracelulárního výměnnou za ionty vodíku. Těžká metabolická acidóza má vliv na srdeční funkci, způsobující snížení srdečního výdeje, hypotenzi. ¹ U 30% pacientů se může vyskytnout zvýšený sérový vápník. **Hyperkalcémie** se dává do souvislosti s hyperkalémií a závažnou dehydratací. Hyperkalcémie se obvykle rychle upravuje po zahájení infuzní a medikamentózní terapie. ^{1, 5}

Glukokortikoidy jsou důležité pro udržování normoglykémie, jejich nedostatek může vést k hypoglykémii. Výskyt hypoglykémie se udává 22% při primárním hypoadrenokorticismu a 43% u psů se sekundárním hypoadrenokorticismem. ¹

Dále může být u pacientů s hypoadrenokorticismem **hypoalbuminémie**, v důsledku anorexie, ztrátami gastrointestinálním traktem, ale také z důvodu zhoršené syntézy albuminu. Mírné až střední elevace alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) je zřetelné u 30- 50% jedinců a etiologie elevace není zřejmá. Předpokládá se v důsledku zhoršeného srdečního výdeje, hypotenze a špatné perfuze tkání. ¹

Z hematologického vyšetření může být zjištěna mírná **normocytární, normochromní neregenerativní anémie**. Výskyt se popisuje u 25 % případů. ⁵ Předpokládanou příčinou mírné anémie je sekundárně suprese kostní dřeně v důsledku nedostatku glukokortikoidů. Pokud mají pacienti přidružené gastrointestinální krvácení, anémie bývá závažnější. Často však pacienti s Addisonovou chorobou jsou dehydratováni a v krvích je zřejmá hemokoncentrace, která nám překrývá možnou anémii. Po obnovení stavu hydratace se anémie může projevit. ^{1, 4} Celkový počet bílých krvinek bývá v referenčním rozmezí, případně mírně zvýšený a představující současnou infekci. Eozinofilie může být zhruba u 10 – 20 % jedinců, lymfocytóza se popisuje u 10 – 13 % pacientů. ¹ Popisuje se **absence stresového leukogramu**. ¹²

ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTIKA

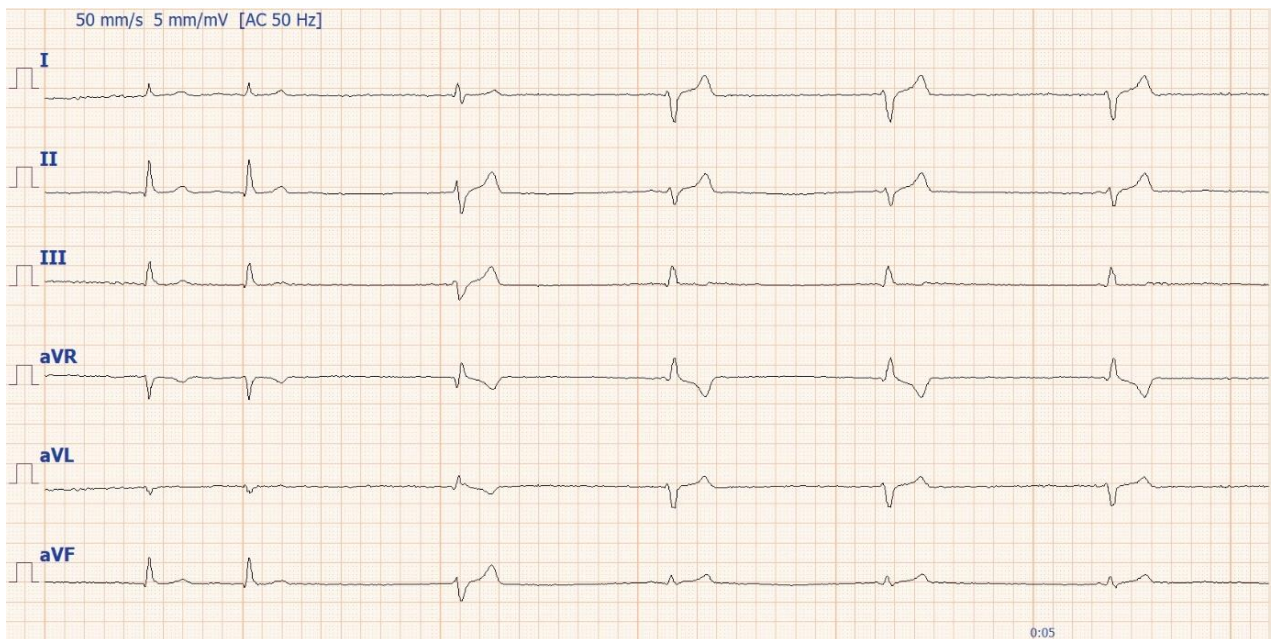
Pro Addisonovu chorobu nejsou specifické nálezy, co se týče zobrazovací diagnostiky. U pacientů s hypoadrenokorticismem můžeme nacházet **známky hypovolémie a dehydratace**. Na rentgenogramu hrudníku proto může být viditelná mikrokardie, snížená náplň veny cavy caudalis. Ojedinele se může vyskytovat megaesophagus. Z radiografie abdomenu může být znatelná mikrohepatie. Abdominální ultrasonografií můžeme zjistit zmenšené nadledvinky. ^{1, 12} Ve studii Wenger et al. (2010) je popsáno, že jedinci s primárním hypoadrenokorticismem měli výrazně menší nadledvinky ve srovnání se zdravými jedinci. Šířka levé nadledviny méně než 3,2 mm silně korelovala s nálezem primárního hypoadrenokorticismus. Ultrazvuk nadledvinek je jedním z dalších diagnostických kroků hypoadrenokorticismu. ¹³

MĚŘENÍ KREVNÍHO TLAKU

V humánní medicíně je hypotenze přibližně u 90 % lidí s primárním hypoadrenokorticismem. Hypotenze je také zaznamenána u psů s hypoadrenokorticismem, zejména při Addisonské krizi. ¹

ELEKTROKARDIOGRAFIE

Provedení elektrokardiografie (EKG) je vhodné u kolabovaného pacienta, nebo pacienta v šoku. Neléčení psi s Addisonovou chorobou mohou vykazovat normální nálezy na EKG, nebo mohou být zaznamenány **arytmie a bradykardie v důsledku hyperkalemie**. Nedostatek glukokortikoidů nevytváří změny na EKG. Elektrokardiografické změny způsobené hyperkalemií jsou výsledkem změn excitability a útlumu přenosného systému. Při hladině draslíku 5 mmol/l můžeme sledovat na EKG zvýšenou amplitudu vlny T a bradykardii. Atrioventrikulární blok 1. stupně (prodloužený P-R interval) a rozšíření QRS komplexu se vyskytuje při hodnotě draslíku $\geq 6,5$ mmol/l. Mezi další změny patří snižování vlny P, delší doba trvání vlny P, prodloužený Q-T interval. Hladiny draslíku vyšší než 7,0 – 8,5 mmol/l souvisí s vymizením vlny P a bradykardií. Při překročení hladiny draslíku více než 10 mmol/l, QRS komplexy jsou výrazně rozšířené. Mezi možné arytmie patří komorový flutter, fibrilace komor, komorová asystola.^{1, 5}



Obrázek 1: EKG pacienta s hypoadrenokorticismem - u pacienta je zřetelná bradykardie (60 tepů/min), únikový rytmus a snížené vlny P.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika hypoadrenokorticismu je založena na anamnéze, klinických příznacích, laboratorních nálezech a zejména na provedení ACTH stimulačního testu. Dysbalance iontů, zejména hyponatrémie a hyperkalémie nemusí být u všech pacientů. Bylo zjištěno, že poměr Na:K < 27:1 není patognomický pro hypoadrenokorticismus, zatímco poměr Na:K < 15 je specifitější pro hypoadrenokorticismus. ²

ACTH STIMULAČNÍ TEST

Definitivní diagnóza hypoadrenokorticismu je stanovena po provedení ACTH stimulačního testu. ACTH stimulační test hodnotí schopnost funkce *zona reticularis* a *zona fasciculata* produkovat kortizol v reakci na stimul. Psi s hypoadrenokorticismem nereagují na podání ACTH. ^{2, 14}

Provedení testu:

1. Odběr plné krve (sérum) pro stanovení hladiny kortizolu
2. Aplikace syntetického ACTH (Synacthen) v dávce 5 µg/kg intravenózně;
existují protokoly, které používají dávku ACTH 250 µg pro toto intravenózně, případně intramuskulárně
3. Druhý odběr krve pro stanovení hladiny kortizolu 1 hodinu po aplikaci ACTH



Obrázek 2: Synacthen (úč. látka- syntetický ACTH) používán pro diagnostiku hypoadrenokorticismu

U jedinců s normální funkcí nadledvin způsobí ACTH stimulační test zvýšení koncentrace kortizolu 2- 3 krát. Pacienti s hypoadrenokorticismem nemají dostatečně funkční adrenální kortikální tkáň, proto nebude reakce při ACTH stimulačním testu. Naopak pacienti s hyperadrenokorticismem budou mít postACTH koncentraci kortizolu elevován více jak 3 krát až 6 krát. Měření bazální koncentrace kortizolu není adekvátní pro diagnostiku, jelikož tím netestujeme adrenokortikální rezervu, a nízká koncentrace kortizolu může být i u zdravých jedinců, případně u jedinců trpících jiným onemocněním. ²

Referenční rozmezí pro kortizol se mírně liší, ale každá laboratoř by měla mít své referenční rozmezí. Normální hladina kortizolu před podáním ACTH je mezi 13,8 – 137,9 nmol/l. Za normální post-ACTH hladinu kortizolu se považuje 151, 75 – 469 nmol/l. Většina jedinců s Addisonovou chorobou má základní hladinu kortizolu ≤ 55,2 nmol/l. Ve studii sledující

provedení ACTH stimulačního testu vykazovali psi s primárním hypoadrenokorticismem hladinu kortizolu $\leq 55,2$ nmol/l. ¹⁴ **Diagnóza hypoadrenokorticismu** je tedy potvrzena pokud **post-ACTH kortizol je < 55 nmol/l**, post-ACTH kortizol > 55 nmol/l vylučuje hypoadrenokorticismus.⁴ Nelze využít pro diagnostiku pouze jedno měření hladiny kortizolu, jelikož během dne kolísá. Ikdyž je obvykle kortizol v nízkých hladinách, nezjišťujeme tím adrenokortikální rezervy a nízkou hladinu kortizolu mohou vykazovat i jedinci s nonadrenálním onemocněním. ¹⁴

Bylo zjištěno, že dávka syntetického ACTH 5 μ g/kg má stejnou vypovídající hodnotu jako použití dávky 250 μ g pro toto pro rozlišení hypoadrenokorticismu a non-adrenální nemoci. ¹⁴

ACTH stimulační test je jednoduchým, bezpečným, krátkým a spolehlivým testem, který lze provést prakticky kdykoliv během dne před podáním exogenních glukokortikoidů. Exogenní glukokortikoidy (prednison, prednisolone, hydrokortizon) ovlivňují výsledky ACTH stimulačního testu, v důsledku suprese osy hypofýza – nadledvinky. ¹⁴

Během ACTH stimulačního testu se měří hladina kortizolu, to znamená, že se hodnotí pouze schopnost kůry nadledvin produkovat glukokortikoidy. Nehodnotí se schopnost produkce mineralkortikoidů a nedokáže se z tohoto testu rozlišit, zda se jedná o primární nebo sekundární hypoadrenokorticismus. ⁴

Pro rozlišení primárního a sekundárního hypoadrenokorticismu můžeme použít stanovení **endogenní hladiny ACTH**, která bude elevována při primární formě Addisonovy choroby. Pro stanovení endogenního ACTH je nutné dodržet striktní postup odběru a transport vzorku do laboratoře. ^{2, 14}

Stanovení plazmatického aldosteronu je v současné době obtížná a v dnešní době není prozatím dostatečně využitelná. ¹⁴

Aplikace glukokortikoidů (prednison, methylprednison) **může interferovat s ACTH stimulačním testem** a snížit odpověď na test. Exogenní glukokortikoidy mohou křížově reagovat s endogenním kortizolem a mohou vést k vyšším hodnotám endogenního kortizolu. Pokud pacient přijal prednison a potřebujeme provést ACTH stimulační test, je potřeba prednison vysadit na 12 – 24 hodin. Déletrvající glukokortikoidy, jako je methylprednison je potřeba vynechat alespoň 4 týdny před provedením ACTH stimulačního testu. ⁴ Dexamethason neovlivňuje provedení ACTH stimulačního testu. Proto, pokud je potřeba aplikovat steroidy, je vhodné zvolit dexamethason.

TERAPIE AKUTNÍ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE – ADDISONSKÁ KRIZE

Addisonská krize je život ohrožující stav vyžadující akutní ošetření. Dochází k těžké hypovolémii, dehydrataci, hypotenzi, poruchám elektrolytů a acidobazické rovnováhy. Je důležité co nejdříve začít s korekcí těchto patologických stavů. Neřešená Addisonská krize může způsobit smrt pacienta v důsledku těžké hypovolémie a šoku. Při kanylaci pacienta je vhodné odebrat krev na hematologické a biochemické vyšetření, včetně elektrolytů a stanovení primární kortizolu.⁵

1. INFUZNÍ TERAPIE

Infuzní terapii zahajujeme intravenózně **v šokových dávkách**, tj. 60 – 90 ml/kg/h po první 1 – 2 hodiny. Během těchto dávek je důležitý klinický monitoring pacienta, sledujeme CRT, stupeň dehydratace, a dýchání jedince.^{4, 12} Z důvodu hyponatrémie bychom měli použít **fyziologický roztok (0,9 % NaCl)** pro náhradu deficitu sodíku, zmírnění hyperkalémie a zlepšení metabolické acidózy. Pokud není k dispozici fyziologický roztok, lze použít alkaligenní roztoky jako je Plasmalyte nebo Ringerův roztok pro korekci metabolické acidózy.⁴

Pokud se u pacienta vyskytuje hypoglykémie s klinickými příznaky, aplikujeme bolus glukózy v dávce 0,5- 1 ml /kg 50% dextrózy. Pokud klinické příznaky hypoglykémie nejsou přítomny, lze použít 2,5 % – 5% dextrosa do infuze.^{2, 4, 12, 14}

2. KOREKCE ELEKTROLYTŮ

Jakmile se podaří pacienta stabilizovat, měli bychom kontrolovat zejména hladiny draslíku a sodíku. Sérová **hladina sodíku** by měla být **korigována opatrně**. Sérový sodík by neměl stoupat více než 10 – 12 nmol/l za den (nebo ne více než 0,5 mEq/kg/h). Pokud dojde k rychlému vzestupu sodíku v séru, mohou nastat neurologické komplikace jako je centrální myelinolýza, neinflamatorní demyelinizace. Klinické příznaky těchto onemocnění jsou letargie, slabost, dysfágie, trismus apod. U stabilizovaného pacienta pokračujeme s infuzní terapií, kterou upravujeme dle stupně dehydratace pacienta. Obvykle po zahájení terapie se upraví elektrolyty během 24 – 48 hodin.¹⁴

Hyperkalémie se většinou zlepší během podávání šokových dávek infuzní terapie. Terapie hyperkalémie se doporučuje, pokud se vyskytuje bradykardie, nebo pokud hladina draslíku neklesá po infuzní terapii a přetrvává $K > 8$ mmol/l.

Mezi doporučený, nejbezpečnější a nejrychlejší kardioprotektivní lék pro snížení draslíku je **10% calcium glukonát** v dávce 0,5 – 1 ml/kg, nebo 2-10ml/pes. Aplikace calcium glukonátu by se měla provést, pokud jsou elektrokardiografické změny. Calcium glukonát by měl být podán pomalu během 10 – 15 minut v infuzi a pacient by měl být monitorován elektrokardiograficky. Rychlá aplikace calcium glukonátu může způsobit arytmiie a závažnější bradykardii.⁴ Jestliže se objeví po aplikaci bradykardie, a jiné abnormality na EKG, měla by se aplikace ukončit. Jestliže abnormality vymizí, můžeme nasadit calcium glukonát, ale aplikace by měla proběhnout ještě pomaleji. Účinek calcium glukonátu nastupuje velmi rychle, ale většinou trvá pouze 15 – 30 minut. Pacient je po stálou dobu na infuzní terapii.^{2, 5, 14}

Mezi další možné léky pro snížení draslíku patří **insulin** v dávce 0,2 mg/kg IV¹⁴ (0,55 – 1,1 UI/kg)², následně aplikace bolu **dextrosy 5%**¹⁴ (1-2g dextrosy na 1 IU inzulinu)^{2, 4}, a pokračovat v infuzní terapii s dextrosou. Inzulin řídí pohyb draslíku do buňky a účinnost trvá 15 – 30 minut. Je však poté nutné co 30 – 60 minut monitorovat hladinu glukózy pacienta, poté intervaly prodlužovat.^{2, 14}

Mezi uváděné metody snížení hladinu draslíku patří **bikarbonát** v dávce 1 – 2 mEq/kg pomalu aplikován intravenózně. Bikarbonát přemísťuje ionty draslíku do buněk jako ionty vodíku. Účinnost bikarbonátu nastupuje za 1 hodinu a účinek trvá několik hodin.¹⁴ Bikarbonát by neměl být přidáván do roztoků obsahující vápník, jelikož vápník může precipitovat s bikarbonátem.²

3. KOREKCE METABOLICKÉ ACIDÓZY

U některých pacientů se může rozvinout mírná metabolická acidóza. Obvykle je korigována aplikací alkaligenních roztoků. V případě přetrvávání metabolické acidózy ($\text{pH} < 7,1$; $\text{HCO}_3 < 12$ mmol/l; $\text{TCO}_2 < 12$ mEq/l) můžeme podat bikarbonát sodný.^{2, 14}

Deficit bikarbonátu (v mmol/l) je vypočítán podle vzorce:

$$0,3 \times \text{váha pacienta (kg)} \times (24 - \text{pacientovo HCO}_3) \text{ }^{14}$$

Z vypočítaného množství aplikujeme nejdříve $\frac{1}{4}$ nebo $\frac{1}{2}$ dávky pomalu IV během 2-4 hodin. Poté je potřebné kontrolní vyšetření acidobazické rovnováhy. ¹⁴

4. SUPLEMENTACE GLUKOKORTIKOIDY

Během addisonské krize je důležitá suplementace glukokortikoidy pro udržení krevního tlaku a metabolických procesů závislých na glukokortikoidech. Z počátku pro intravenózní aplikaci můžeme použít **Dexamethason** v dávce 0,5 – 4 mg/ kg IV ¹⁴ (0,25mg/kg IV). ⁴ Dexamethason by měl být první volbou, jelikož neinterferuje s ACTH stimulačním testem. ² Dexamethason představuje 8x vyšší aktivitu než má prednison (0,25mg/kg dexamethasonu odpovídá 2 mg/kg prednisonu) a 10x vyšší než fyziologická dávka. Dříve doporučované dávky dexamethasonu 2mg/kg jsou tedy nadbytečné. ⁴ Místo dexamethasonu se dá použít *prednisolone sodium sukcinát* v dávce 2 mg/kg IV ⁴ (15- 20 mg/kg) ^{5, 12}, nebo **hydrokortizon** v dávce 5 mg/kg IV jako bolus během 5 ti minut, poté pokračovat v 1 mg/kg každých 6 hodin. Lze použít i kontinuální aplikaci hydrokortizonu v dávce 0,3 mg/kg/h ¹⁴ (0,5 – 0,625 mg/kg/h) ⁴. Hydrokortizon vykazuje glukokortikoidní aktivitu a mírně i mineralokortikoidní. Hydrocortisone a prednisolon interferují s ACTH stimulačním testem. ¹⁴

Intravenózní aplikace dexamethasonu (0,05 – 0,1mg/kg dvakrát nebo třikrát denně) by měla být zajištěna po celou dobu, dokud pacient není schopen přijímat prednison perorálně. Prednison by měl být zahájen v dávce 0,1 – 0,22 mg/kg/den ² (0,5 mg/kg/ 2x denně). ⁴



Obrázek 3: Dexadreson (úč. látka dexamethason) používán při terapii akutní addisonské krize.



Obrázek 4: Hydrocortisone může být použit v addisonské krizi

5. SUPLEMENTACE MINERALKORTIKOIDY

Co se týče zahájení medikace mineralkortikoidy během addisonské krize, jsou zde různé názory. Někteří autoři dávají přednost infuzní terapii a terapii glukokortikoidy pro stabilizaci. Jiní autoři pak upřednostňují parenterální aplikaci mineralkortikoidů.^{2, 14}

Desoxykortikosteron pivalát (DOCP) představuje parenterální formu aplikace mineralkortikoidů. DOCP je aplikován intramuskulárně co 25 dnů v iniciální dávce 2,2 mg/kg IM. DOCP nelze podat intravenózně pro riziko šoku a akutního kolapsu. Většinou se jeho aplikace doporučuje až po stabilizaci pacienta.¹⁴

6. DALŠÍ MEDIKACE

Při addisonské krizi bychom měli také **tlumit nauzeu a vomitus**. Můžeme v těchto případech aplikovat antiemetika jako je maropitant (v dávce 1mg/kg SC, nebo 2mg/kg PO), metoclopramide (v dávce 0,25 – 0,5 mg/kg IV/IM/SC), ondansetron (v dávce 0,5mg/kg IV) a další. U pacientů s hypoadrenokorticismem může dojít ke gastrointestinálním ulceracím, proto je doporučena gastroprotektivní terapie, jako je sukralfát, H2 blokátory, inhibitory protonové pumpy.¹⁴

Jestliže pacienti vykazují výraznou anémii, je třeba zvážit transfuzní terapii.

Pacienti v addisonské krizi představují kriticky nemocné jedince a je potřebné dodržet moitoring jedince. Infuzní terapii bychom měli upravovat dle klinického stavu pacienta a stavu dehydratace jedince. V ideálním případě by měl být pacient napojen 24 hodin na EKG monitoringu. Pokud jsou pacienti oliguričtí, měli bychom zavést katetr a sledovat produkci moči.¹⁴



Obrázek 5: Cerenia (maropitant) používána jako antiemetikum.



Obrázek 6: Degan (metoclopramid) antiemetikum.

TERAPIE CHRONICKÉ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE - UDRŽUJÍCÍ MEDIKACE

Chronická terapie představuje **celoživotní podávání glukokortikoidů a mineralkortikoidů** pro náhradu ztrát kortizolu a aldosteronu.

Pacienti s primárním hypoadrenokorticismem s klasickými elektrolytovými abnormality vyžadují celoživotní medikaci mineralkortikoidy a glukokortikoidy.

Psi se sekundárním hypoadrenokorticismem většinou vyžadují celoživotní suplementaci glukokortikoidy, ale ne mineralkortikoidy.

Jedinci s atypickým hypoadrenokorticismem potřebují celoživotní náhradu glukokortikoidů a časem i mineralkortikoidů.¹⁴

Mineralkortikoidy jsou důležité pro udržení homeostáze elektrolytů. Desoxykortikosteron acetát (DOCA) je krátkodobě působící syntetický kortikosteroid, který byl vyvinut v humánní medicíně. Ve veterinární medicíně se dnes používá **desoxykortikosteron pivalát (DOCP)**. DOCP je dlouhodobě trvající mineralkortikoid. Aplikace DOCP (přípravek Zycortal®, Dechra Pharmaceuticals, Overland Park, KS, USA; Percorten-V®, Elanco, Indianapolis, IN, USA) se provádí intramuskulárně nebo subkutánně v počáteční dávce 2,2 mg/kg co 25 dnů.^{2, 12} Pacientům, kterým aplikujeme DOCP, bychom měli udělat kontrolní klinické vyšetření a biochemické vyšetření krví za 12 – 25 dnů po aplikaci DOCP. Tyto kontroly by měly pokračovat po podání prvních 2 – 3 dávek. Pokud se u pacientů projeví hyperkalémie a/nebo hyponatrémie, měli bychom následující dávku navýšit o 5 – 10%. Jeli naopak hypokalémie a hypernatrémie, poté dávku musíme redukovat o 5 – 10%. Pravidelné kontroly elektrolytů bychom měli provádět co 25 dnů.² Pokud neustále přetrvává hyperkalémie a hyponatrémie doporučuje se zkrátit interval aplikace o 1 den.² DOCP představuje pouze mineralkortikoidní přípravek, proto je nutné doplnění glukokortikoidy. Prednison se doporučuje v dávkách 0,22 mg/kg 2x denně. Úpravy prednisonu se provádějí dle klinického stavu pacienta.^{2, 14}

Úprava následující aplikace DOCP se provádí dle doporučení výrobce. Studie popisuje medián dlouhodobé aplikace DOCP 1,69 mg/kg. Dlouhodobý monitoring pacientů s DOCP by se měl provádět každých 3 – 6 měsíců. Vedlejší účinky DOCP jsou ojediněle, občas se může vyskytnout PU/PD.⁴

Fludrokortizon je krátkodobě působící kortikosteroid, který má převážně mineralkortikoidní aktivitu. Jedná se o perorální aplikace v zahajující dávce 0,01 - 0,02 mg/kg rozdělena a podávána 2x denně.^{2, 12} Většinou se u pacientů musí tato dávka navýšit v průběhu prvních 6 – 8 měsíců. Kontrola elektrolytů by se měla provádět každý týden po adissonské krizi, dokud se nestabilizují elektrolyty.² Pokud přetrvává hyponatrémie a hyperkalémie navyšuje se dávka o 0,05 – 0,1 mg/den.⁴ Cílem je normální koncentrace elektrolytů. Fludrokortizon představuje i glukokortikoidní aktivitu, proto méně než 50 % jedinců nebude potřebovat další suplementaci prednisonu. Občas může mineralkortikoidní a glukokortikoidní aktivita fludrokortizonu ovlivňovat nastavení správné dávky léku. To znamená, pokud pacient bude mít elektrolytovou dysbalanci, navýšíme fludrokortizon, ale glukokortikoidní aktivita léku může způsobit klinické příznaky hyperkortizolismu, jako je PU/PD, ztráta osrstění, apatie apod. U těchto pacientů je na zvážení přeměny terapie z fludrokortizonu na DOCP.¹⁴ Kontroly u stabilních pacientů provádíme co 3 – 6 měsíců.

Někteří pacienti vyžadují suplementaci **glukokortikoidy**, i přesto, že již jsou medikováni fludrokortizonem. Zahajující dávka prednisonu je 0,22 mg/kg/den² (0,1 – 0,25 mg/kg/den).⁴ Dávku upravujeme dle klinických příznaků hypokortizolismu a dle výskytu stresových situací.² Snížená chuť k jídlu, občasné zvracení nebo průjem, ztráta váhy a letargie bývají známkami indikující u pacientů s hypoadrenokorticismem navýšení dávky prednisonu.²

Při sekundárním hypoadrenokorticismu nebo atypickém hypoadrenokorticismu je potřebná suplementace pouze glukokortikoidů, tzn. aplikace prednisonu. Dávka se upravuje opět dle klinického stavu pacienta, ve stresových situacích se dávka navyšuje.

Terapie atypického hypoadrenokorticismu spočívá v náhradě kortizolu, tzn. aplikace prednisonu v dávce 0,1 – 0,25 mg/kg/den. Časem se mohou rozvinout známky mineralkortikoidní deficeience, proto je důležitý monitoring pacienta.^{2, 4}

V různých literaturách mohou autoři doporučovat při přetrvávající hyponatrémii a normokalémii přidat k fludrokortizonu kuchyňskou sůl do krmiva, místo navýšení dávky fludrokortizonu.^{2, 14}

Stabilizované pacienty bychom měli kontrolovat klinicky a laboratorně 3- 4 x za rok.



Obrázek 7: Fludrocortison - mineralkortikoid pro dlouhodobou terapii hypoadrenokorticismu.



Obrázek 8: Prednicortone (prednisolone) je u některých pacientů potřeba jako náhrada glukokortikoidů. Lze jej použít místo prednisonu.



Obrázek 9: Prednison - představuje náhradu glukokortikoidů. Lze místo něj použít prednisolone.



Obrázek 10: Famosan (famotidin), gastroprotektivum, součást terapie při použití mineralkortikoidů a glukokortikoidů.

PROGNÓZA

Pokud se podaří pacient stabilizovat, je prognóza tohoto onemocnění obecně dobrá. V jedné studii uvedli 80% pozitivní reakci na terapii u 205 sledovaných psů. Medián přežitelnosti byl v této studii 4,7 let. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v přežitelnosti mezi psy léčenými fludrokortizonem nebo DOCP a ani mezi primárním nebo sekundárním hypoadrenokorticismem.^{5, 15}

Obvykle dochází k úmrtí pacienta z jiných důvodů než z hypoadrenokorticismu.²

KLINICKÝ PŘÍPAD

Nacionále

- Pes nekastrovaný
- Anglický kokršpaněl
- 3 roky
- Váha 12,8 kg

Anamnéza

Dva dny majitelé sledují náhlou apatii psa a nechutenství. Pes nechce vůbec přijímat krmivo. Opakovaně zvracel. Pije, močí normálně. Ve stolici se objevila krev. Majitelé si nejsou vědomi, že by pes pozřel cizí těleso. Otravu spíše negují.

Klinické vyšetření

- **Vědomí:** apatie
- **Chování:** smutný, nemá zájem o okolí
- **Výživný stav:** 3/5
- **Sliznice:** růžové, CRT 4 s, dehydratace
- **TF:** 66/min
- **DF:** 28/min
- **T:** 36,9 °C
- **Mízní uzliny:** nezvětšené
- **KVS:** srdeční ozvy hůře slyšitelné, periferní pulz synchronní s činností srdce
- **DS:** bronchovezikulární dýchání
- **Abdomen:** prohmatný, nebolestivý

Na základě klinického vyšetření bylo doporučeno provést hematologické a biochemické vyšetření krví, rentgenografické vyšetření hrudníku a abdomenu a sonografické vyšetření abdomenu.

Laboratorní nálezy

Hematologie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Leukocyty	10,37	10 ⁹ /l	6,0 - 17,0
Erytrocyty	8,72	10 ¹² /l	5,5 - 8,5
Hemoglobin	203	g/l	120 - 180
Hematokrit	0,50	l/l	0,37 - 0,55
Střední objem erytrocytů	37,8	fl	65 - 75
Hemoglobin erytrocytu	23,3	pg	22 - 25
Stř. konc. Hemat. V erytr.	403	g/l	300 - 340
Trombocyty	229	10 ⁹ /l	200 - 500
Tyčky	0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,45
Segmenty	5,35	10 ⁹ /l	3,3 - 10,5
Lymfocyty	3,9	10 ⁹ /l	1,0 - 3,6
Monocyty	0,39	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50
Eozinofily	0,45	10 ⁹ /l	0,00 - 0,60
Bazofily	0,01	10 ⁹ /l	0,00 - 0,10

Biochemie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protein	62,3	g/l	55 - 75
Albumin	27,3	g/l	23 - 34
Bilirubin celkový	2,3	umol/l	0,0 - 7,0
Kreatinin	74,6	umol/l	35 - 110
Glukóza	4,6	mmol/l	3,1 - 6,7
Urea	19,5	mmol/l	3,3 - 8,3
ALP	0,55	ukat/l	0,1 - 4,0
ALT	0,58	ukat/l	0,1 - 1,0
AST	0,40	ukat/l	0,1 - 1,0
Ca	2,59	mmol/l	2,30 - 3,00
P	2,02	mmol/l	1,0 - 2,1
Na	116,1	mmol/l	140 - 155
K	7,8	mmol/l	4,0 - 5,5
Cl	94,0	mmol/l	

RTG hrudníku

- Snížená náplň *veny cavy caudalis*
- Snížená náplň plicních cév
- Srdeční silueta – VHS cca 9,9
- Dif.dg.: dehydratace/šok/krvácení

RTG abdomenu

- Snížený detail
- Viditelné orgány - normální nález
- dif.dg: malé množství peritoneální tekutiny

USG abdomenu

- Nespecifické nálezy, susp. změny GIT plynaté střevo, susp.gastroenteritis, retence tekutiny v žaludku, mírně hypoechogenní játra, ostatní orgány beze změn

Pro vyloučení krvácení a otravy se provedlo hemostazeologické vyšetření

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protrombinový čas	12,9	s	6 - 10
APTT	18,7	s	12 - 16
Trombinový test	18,8	s	10 - 19
Fibrinogen	4,6	g/l	1,5 - 4,0

Mírně prodlouženým srážecím časům se nepřidával klinický význam.

Další postup

- Hospitalizace pacienta
- kanylace do v. cephalica antebrachii sinister
- umístění do kotce s vyhřívanou podložkou
- aplikovány šokové dávky infuzí – Ringerfundin 1/1 v dávce 90 ml/kg/hodinu
- poté změna infuzní terapie na 0,9 % NaCl + glukóza – v dávce 100 ml/kg/den
- byla aplikována Cerenia (maropitant) v dávce 1 mg/kg IV pro nauzeu

Po šokových dávkách infuzní terapie se stav pacienta výrazně zlepšil. Bylo provedeno EKG vyšetření pro hyperkalémii, kde na EKG byla bradykardie bez známek arytmií.

Pro podezření na Addisonovu chorobu (známky hypovolémie, apatie, hyperkalémii, hyponatrémie) se provedl ACTH stimulační test a kontrolní vyšetření vybraných biochemických parametrů.

Výsledky ACTH stimulačního testu:

Kortizol č. 1 – pod 27,6 nmol/l

Kortizol č. 2 – pod 27,6 nmol/l

Na základě ACTH stimulačního testu byl potvrzen hypoadrenokorticismus pacienta.

Kontrolní vyšetření vybraných biochemických parametrů v odpoledních hodinách:

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Glukóza	6,5	mmol/l	3,1 - 6,7
Ca	2,36	mmol/l	2,30 - 3,00
P	1,68	mmol/l	1,0 – 2,1
Na	118,5	mmol/l	140 - 155
K	6,7	mmol/l	4,0 - 5,5
Cl	99,4	mmol/l	

Vzhledem k potvrzení hypoadrenokorticismu, přistoupilo se k následující terapii:

- Dexadreson (dexamethason) v dávce 0,25 mg/kg IV dvakrát denně
- Quamatel (famotidin) v dávce 1 mg/kg IV jednou denně
- Pokračování v infuzní terapii 0,9 % NaCl + glukóza – v dávce 100 ml/kg/den
- Monitoring teploty, tepové frekvence, EKG

Druhý den pacient vykazoval známky zlepšení klinického stavu, reagoval na oslovení, měl tendenci se postavit, měl chuť k jídlu. Proto jsme převedli aplikaci glukokortikoidů na tabletovou formu a přidali mineralkortikoidní terapii.

Terapie druhý den:

- Infuzní terapie 0,9 % NaCl v dávce 100 ml/kg/den
- Prednison 5 mg (0,2 mg/kg) – ½ tablety perorálně dvakrát denně
- Fludrocortisone 0,1 mg (0,01 mg/kg) – 1 + ¼ tablety perorálně dvakrát denně
- Quamatel (famotidin) v dávce 1 mg/kg IV jednou denně

Po pěti dnech hospitalizace byl pacient propuštěn do domácí péče s perorální aplikací léků (prednison, fludrocortisone, famotidin) v dávkách, které byly aplikovány na hospitalizaci. Před propuštěním do domácí péče se provedlo kontrolní vyšetření krví (hematologie, biochemie), kde již nebyly nalezeny abnormality. EKG bylo také bez abnormalit. Bylo doporučeno kontrolní vyšetření krví za týden od propuštění z hospitalizace. Kontrolní vyšetření neodhalilo žádné abnormality.

Po půl roce pacient opět upadl do Addisonské krize. Pacient byl hospitalizován a stabilizován. Bylo nutné navýšit dávky léků. Pacient je nyní kontrolován každé 3 měsíce, prozatím je bez klinických a laboratorních abnormalit.

LITERATURA

1. Klein SC, Peterson ME. Review Article *Compte rendu*. 51:7.
2. Lathan P, Tyler J. Canine Hypoadrenocorticism: Diagnosis and Treatment. 2005:10.
3. Kemppainen RJ, Behrend E. Adrenal Physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1997;27(2):173-186. doi:10.1016/S0195-5616(97)50026-X
4. Lathan P, Thompson A. Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *VMRR*. 2018;Volume 9:1-10. doi:10.2147/VMRR.S125617
5. Greco DS. Hypoadrenocorticism in Small Animals. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2007;22(1):32-35. doi:10.1053/j.ctsap.2007.02.005
6. Chapman PS, Kelly DF, Archer J, Brockman DJ, Neiger R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Animal Practice*. 2004;45(6):307-310. doi:10.1111/j.1748-5827.2004.tb00241.x
7. Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;230(8):1190-1194. doi:10.2460/javma.230.8.1190
8. Oberbauer AM, Benemann KS, Belanger JM, Wagner DR, Ward JH, Famula TR. Inheritance of hypoadrenocorticism in Bearded Collies. *American Journal of Veterinary Research*. 2002;63(5):643-647. doi:10.2460/ajvr.2002.63.643
9. Oberbauer A, Bell J, Belanger J, Famula T. Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC Vet Res*. 2006;2(1):15. doi:10.1186/1746-6148-2-15
10. Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Animal Practice*. 2003;44(1):8-12. doi:10.1111/j.1748-5827.2003.tb00096.x

11. Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, Bannasch DL. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231(3):407-412. doi:10.2460/javma.231.3.407
12. Kintzer PP, Peterson ME. Primary and Secondary Canine Hypoadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1997;27(2):349-357. doi:10.1016/S0195-5616(97)50036-2
13. Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Veterinary Record*. 2010;167(6):207-210. doi:10.1136/vr.c4235
14. Klein SC, Peterson ME. Review Article *Compte rendu*. 51:6.
15. Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and Long-Term Follow-up of 205 Dogs With Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997;11(2):43-49. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00072.x

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus, neboli cukrovka, představuje časté endokrinní onemocnění psů a koček. Jedná se o stav spojený s přetrvávající hyperglykemií, v důsledku ztráty nebo poruchy funkce sekrece inzulínu, nebo sníženou citlivostí tkání na inzulín. Vzhledem k mnohým faktorům ovlivňujícím stav diabetika, je mnohdy terapie náročná a nestabilní. Každý pacient vyžaduje mnohdy individuální přístup.¹

ETIOLOGIE

Etiologie diabetes mellitus je multifaktoriální.² Diabetes mellitus u psů může být způsobená imunitně zprostředkovanou destrukcí beta buněk pankreatu, vakuolární degenerací, nebo pankreatitidou.² U nekastrovaných fen se může diabetes rozvinout během diestrální fáze pohlavního cyklu, při kterém dochází k rezistenci na inzulín.³

U koček se popisuje ztráta nebo dysfunkce beta buněk pankreatu v důsledku inzulínové rezistence, amyloidózy ostrůvku pankreatu nebo při chronické lymfoplasmocytické pankreatitidě. U koček se popisuje možnost remise 15 – 100% při zahájení terapie dietou a aplikací inzulínu.³

Inzulínová rezistence způsobená obezitou patří mezi rizikové faktory rozvoje diabetu u psů i koček. Inzulínová rezistence může nastat také při onemocnění ledvin, hyperadrenokorticismu, hypertriglyceridémie, hypotyreóze psů, při stomatologických onemocnění, systémových infekcích, pankreatitidě, graviditě, diestru, nebo při podávání léků jako jsou steroidy, progestiny, cyklosporiny.³

Vliv genetiky je zvažován a některá plemena jsou více predisponovaná k tomuto onemocnění. Jedná se např. o australského teriéra, bígla, samojeda, nebo vlčího špice. Co se týče koček, tam se zařazuje barmská kočka.³

DIABETES MELLITUS TYP 1 - PES

Nejčastěji se vyskytující forma diabetu psa se podobá diabetu mellitus typu 1 lidí. Typ 1 DM je výsledkem *autoimunitní destrukce pankreatických beta buněk*.¹ Tento typ je charakterizován trvalým snížením endogenního inzulínu a vyžaduje aplikaci exogenního inzulínu.⁴ U mladých jedinců se diabetes vyskytuje ojediněle a může k němu dojít absolutním nedostatkem beta buněk pankreatu hypoplazií či aplazií pankreatických ostrůvků. Vrozená hypoplazie ostrůvku beta buněk byla popsána u štěnat keeshondů.¹ U starších jedinců dochází ke změnám ve snížení počtu pankreatických ostrůvků a k vakuolizaci a degeneraci beta buněk pankreatu.⁴

Etiologie tohoto typu je multifaktoriální. Studie poukazují na imunitně zprostředkovanou složku v rozvoji diabetu. Autoimunitní mechanismy společně s genetickými, environmentálními faktory, léky a pankreatitidou hrají roli v rozvoji diabetu psů. Výsledkem je ztráta funkce beta buněk, hypoinzulinémie, zvýšená funkce glukoneogeneze a glykogenolýzy a následně k rozvoji hyperglykémie.⁴

Při tomto typu diabetu dochází k nevratnému porušení funkce beta buněk pankreatu a celoživotní aplikaci inzulínu.⁴

DIABETES MELLITUS TYP 2 – PES

Inzulínová rezistence vyvolaná obezitou byla sledována pouze u některých psů. Na rozdíl od lidí a koček nedochází k úplné ztrátě produkce inzulínu i při déletrvající obezitě pacienta.^{1,4}

DALŠÍ PŘÍČINY DIABETU

Cukrovka u psů se může objevit i sekundárně při onemocnění exokrinního pankreatu, např. při pankreatitidě.¹ Více se tato etiologie vzniku DM popisuje u psů než u koček. Mezi další příčiny vzniku diabetu patří některé endokrinopatie, jako je hyperkortizolismus (hyperadrenokorticismus) u psů a hypersomatotropismus (akromegalie) u koček, které způsobují inzulínovou rezistenci. Glukokortikoidy způsobují inzulínovou rezistenci a ovlivňují funkci beta buněk snížením sekrece inzulínu potlačením inkretinu a přímou glukotoxicitou. Hypersomatotropismus je způsoben benigním nádorem somatotropů přední hypofýzy.^{1,4}

Dále podávání diabetogenních léků, jako jsou glukokortikoidy a progestiny, může vést k rozvoji diabetu. ⁴

U nekastrovaných fen se může diabetes rozvinout v období diestru. V tomto období po ovulaci dochází ke zvýšení koncentrace progesteronu. Progesteron stimuluje sekreci růstového hormonu (STH) z mléčné žlázy feny. Progesteron i STH způsobují inzulínovou rezistenci a intoleranci sacharidů u psů. Obdobný stav nastává u fen při graviditě. Rychlé rozpoznání nemoci a včasná ovariektomie (ovariohysterektomie) může obnovit funkci beta buněk a není potřeba inzulínová terapie. ⁴

DIABETES MELLITUS TYP 1 - KOČKA

U koček je tento typ diabetu **velmi vzácný**. Imunitně zprostředkované onemocnění pankreatu bylo popsáno pouze u pár koček. ⁴ Většinou se jednalo o lymfocytární infiltraci endokrinního pankreatu jako autoimunitní onemocnění. ^{1,5}

DIABETES MELLITUS TYP 2 – KOČKA

Přibližně **80 % koček** s diabetem trpí typem 2, což je onemocnění charakterizované **dysfunkcí beta buněk pankreatu a periferní inzulínovou rezistencí**. ⁶ Může být způsoben několika faktory, jako je špatná funkce inzulínu v játrech, svalch a tukové tkáni (tzv. inzulínová rezistence) a selhání beta buněk pankreatu. V rozvoji DM se zvažuje také genetické faktor a environmentální. Genetické faktory DM jsou nyní předmětem výzkumů a předpokládá se, že za rozvoj DM bude stát více genů. U barmských koček je přibližně 4x vyšší četnost výskytu DM než u domácích koček, zejména v Austrálii a na Novém Zélandu. ^{4,5}

Jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje DM u koček je **obezita**. U obézních koček je 3,9 x vyšší pravděpodobnost rozvoje DM. Existuje několik studií, sledující vliv obezity na rozvoj DM u koček. Jedna studie udává, že každý kilogram váhy navíc snižuje citlivost na inzulín o 30 %. U obézních jedinců je exprese inzulínových signálních genů v játrech a kosterní svalovině nižší, než u hubených jedinců, proto dochází k dřívějšímu rozvoji inzulínové rezistence. ⁵ Ačkoliv je obezita predispozičním faktorem, ne u všech obézních koček se musí rozvinout DM. ⁴



Obr. 1

Obrázek 1 + 2: Obezita koček je jeden z predispozičních faktorů pro rozvoj diabetes mellitus.



Obr. 2

Jedna z hypotéz pro ztrátu funkce beta buněk pankreatu je destrukce beta buněk v důsledku **ukládání amyloidů**.⁵ Depozita amyloidů byla nalezena u mnoha koček s DM, ale nacházejí se také u koček bez diabetu. Není známo, proč se jen u některých diabetických koček rozvíjí depozita amyloidu a zda jsou příčinou nebo následkem DM. Kočky mají amyloidogenní aminokyselinovou strukturu IAPP s potenciálem tvořit amyloidové depozita v ostrůvcích slinivky na rozdíl od psů, které tuto strukturu nemají. Narušené ukládání amylinu v beta buňkách vede k tvorbě toxických oligomer. Následně tyto intracelulární molekuly indukují cytotoxicitu a mohou vést ke snížení funkce beta buněk nebo k apoptóze buněk.^{4,7} Tato hypotéza vzniku diabetu je však mnohdy negována z několika důvodů. Závažnost diabetu nesouvisí s množstvím přítomného amyloidu, mnoho zdravých jedinců má amyloid v ostrůvcích pankreatu, a všechny buňky pankreatických ostrůvků (a, b, d buňky) jsou vystaveny amyloidu, ale pouze beta buňky jsou narušeny.⁵

Mezi další faktor mající negativní vliv na beta buňky pankreatu patří hyperglykémie a tzv. **glukotoxicita**, která může způsobit apoptózu Langerhansových ostrůvků. Včasná glykemická kontrola inzulinovou terapií snižuje negativní účinky glukotoxicity a je důležitá pro remisi v diabetu koček.^{4,5}

Z menší části může mít vliv také **lipotoxicita**. Jedná se o škodlivé účinky vysokých koncentrací volných mastných kyselin na beta buňky pankreatu.⁴

Pankreatitida může také vést k rozvoji diabetu, nebo může způsobit komplikaci při terapii DM.¹ Není jednoznačné, zda je diabetes příčinou, nebo následkem chronické pankreatitidy. Pankreatitida koček je často spojena s cholangiohepatitidou a zánětlivým onemocněním střev.⁵

Další příčinou inzulinové rezistence může být **akromegalie koček** (hypersomatotropismus). Jedná se o zvýšenou produkci růstového hormonu v důsledku nádoru hypofýzy. Diabetes koček vyvolaný akromegálií se projevuje většinou extrémní rezistencí na inzulín a tedy vysokými dávkami inzulinu. Kočky s akromegálií mají hyperplazii beta buněk a po odstranění tumoru hypofýzy dochází k přechodné hypoglykémii.⁵

Diabetická remise je u kočičích pacientů možná. Jedná se o stav s diagnostikovaným diabetem, ale již bez potřeby inzulínu a bez objevení klinických příznaků diabetu. Podávání inzulínu usnadňuje zotavení dysfunkce beta buněk a minimalizuje hyperglykémii, což usnadňuje návrat endogenní sekrece inzulínu. Ikdyž se dosáhne remise, funkčnost beta buněk není zcela normální. Použití glarginu vykazuje nejvyšší míru remise u diabetických koček. Vyšší hadina cholesterolu je negativní ukazatel remise.⁸

NACIONÁLE

Průměrný věk při objevení klinických příznaků diabetes mellitus je **8,6 let.**² Mezi predisponovaná plemena se popisují australský teriér, samojed, švédský losí pes, bígl, border kolie. Diabetes mellitus se více vyskytuje u fen. Vyšší riziko rozvoje diabetu u jedinců s hyperadrenokorticismem bylo také u fen.²

U koček je DM nejvíce pozorován u barmských koček. Mnoho koček je starších 7 let a jsou více postiženi samci.^{6,7}

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Mezi klinické příznaky diabetu patří **polyurie, polydipsie, polyfagie a ztráta hmotnosti.**⁴ Někdy se může vyskytnout letargie, slabost, zvracení, dehydratace, nebo špatná kondice těla. Zvýšená spotřeba tuku v játrech vede k jaterní lipidóze, hepatomegalii, hypercholesterolemii a hypertriglyceridémii a tím zvýšenému katabolismu. Pokud není zahájena terapie pacienta, může se rozvinout ketonémie, ketonurie a ketoacidóza.³

U psů se může rozvinout šedý zákal, u koček abnormální chůze, periferní neuropatie a plantigrádní postoj.^{6,9} Déletrvající hyperglykémie způsobuje tzv. diabetickou neuropatii, při níž dochází ke slabostem pánevních končetin a obtížné chůzi. Většinou je tato slabost reverzibilní po stabilizaci glykémie. Přetrvávající hyperglykémie vede k osmotické diuréze, polyurii a tím možnosti dehydratace. Tyto stavy mohou zhoršit pankreatitidu a renální azotémii.¹⁰

Někteří jedinci mohou mít přechodnou nebo jen mírnou hyperglykémii bez rozvoje klinických příznaků. Jedná se o skupinu pacientů s rizikem rozvoje diabetu.

Klinické příznaky se rozvíjejí při **překročení renálního práhu pro glukózu**. U psa se jedná o rozmezí 180 - 220 mg/dl (10 – 12 mmol/l), u koček 250 – 300 mg/dl ³ (14 – 16,6 mmol/l); 220 – 270 mg/dl (12- 15 mmol/l). ⁴ Klinické příznaky jsou přítomny, pokud přetrvává glykosurie a hyperglykémie. ³

Elevace glukózy může nastat také při stresu, aplikaci glukokortikoidů, nebo při přítomnosti onemocnění rezistentního na inzulín (např. hyperadrenokorticismus, obezita). Pro rozlišení stresové hyperglykémie od perzistentní hyperglykémie můžeme provést stanovením fruktosaminu v séru. ³

DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy diabetes mellitus je na základě anamnézy, celkového klinického vyšetření pacienta, společně s kompletním vyšetřením krví, zahrnující hematologické vyšetření, biochemické vyšetření včetně elektrolytů, analýzu moči, stanovení poměru proteinu ke kreatininu (UP/UC). Dalším vyšetřením by mělo být měření krevního tlaku a u koček stanovení hormonu tyroxin (T4) pro vyloučení hypertyreózy. Důležité je vyloučit ostatní onemocnění, které mají podobnou manifestaci. ³

Pro určení diagnózy je důležité identifikovat veškeré komplikace spojené s onemocněním, které by mohly ovlivňovat odpověď pacienta na léčbu (infekce močových cest, pankreatitida, hypertyreóza, onemocnění ledvin, hyperadrenokorticismus apod.). ³

LABORATORNÍ NÁLEZY

Mezi typické nálezy pro diabetes mellitus patří **hyperglykémie a glykosurie** a dále stresový leukogram. Může se vyskytnout elevace cholesterolu a triglyceridů. ⁴ U psů může být zvýšená hladina alkalické fosfatázy (ALP) a alaninaminotransferázy (ALT). Z hematologického hlediska můžeme sledovat dále mírnou anémii. ⁶ Hypokalémie, hyponatrémie a hypofosfatémie jsou častými abnormalitami při diabetické ketoacidóze.

Častá komorbidita je **pankreatitida**, proto je vhodné doplnit vyšetření o specifickou psí pankreatickou lipázu. Při dlouhotrvajícím onemocněním se může rozvinout metabolická acidóza. ³

Vyšetřením moči zjišťujeme přítomnost glukózy, případně bílkovin, ketonů a bakterií. U těchto pacientů bychom měli provést také mikrobiologické vyšetření z důvodu glykosurie a možné infekce močových cest.³

Pokud máme pacienty s podezřením na současně probíhající **onemocnění štítné žlázy**, měli bychom stanovit hormony štítné žlázy až po stabilizaci pacienta co se diabetu týče. Pravděpodobně se bude o takových pacientů vyskytovat euthyroid sick syndrom. U koček je důležité vyloučit hypertyreózu z důvodu podobných klinických příznaků.³

Je známo, že u některých diabetických koček může dojít k **hypofosfatémii** po zahájení inzulinové terapie, infuzní terapie v důsledku transcelulárního přesunu fosfátu do buněk, zvýšených ztrát fosforu ledvinami nebo kombinací mechanismů. Při chronické metabolické acidóze nebo zahájení terapie bikarbonátem se může také objevit hypofosfatémie. U těchto případů je důležité korigovat koncentraci fosforu, jelikož hrozí riziko rozvoje hemolytické anémie v důsledku hypofosfatémie.¹¹



Obrázek 3: Ventroflexie hlavy u kočky s hypokalémií, která může nastat při diabetické ketoacidóze.

GLYKOVANÉ PROTEINY

Mezi glykované proteiny patří **fruktosamin a glykovaný hemoglobin (A1C)**.¹² Ve veterinární medicíně se využívá stanovení fruktosaminu, jehož podstatou je neenzymatická a nevratná vazba glukózy na proteiny v séru, zejména na albumin. Rychlost glykace je ovlivněn množstvím glukózy.^{9,13}

Čím vyšší je hladina glykemie, tím je vyšší koncentrace fruktosaminu. Hladina fruktosaminu odráží průměrnou hodnotu glukózy za poslední 1 – 2 týdny⁶ (3-4 týdny)¹⁰ před vyšetřením krve. Bohužel u dobře kontrolovaných diabetiků mohou být zvýšené koncentrace fruktosaminu a naopak u nestabilních diabetiků fruktosamin může být v normálních hodnotách. Hodnota fruktosaminu není ovlivněna stresem, proto je vhodné stanovení fruktosaminu pro rozlišení stresové hyperglykemie od diabetu.³ Normální sérová koncentrace fruktosamin je 200 – 360 $\mu\text{mol/L}$. U diabetiků je hodnota často $> 400 \mu\text{mol/L}$.⁶

Kočky s hypertyreózou, nebo hypoalbuminémií mohou mít falešně sníženou koncentraci fruktosaminu.³

Glykovaný hemoglobin se používá při kontrole diabetu v humánní medicíně. Koncentrace glykovaného hemoglobinu nás informuje o hodnotách glykemie v předchozích 2 – 3 měsících. K použití ve veterinární medicíně je potřeba více studií.³

VYŠETŘENÍ MOČI

Při podezření na diabetes by měla být vyšetřena moč pro vyloučení infekce močových cest, či pyelonefritidy. Glukóza v moči je dobrý zdroj živin pro oportunní bakterie. Při vyšetření moči můžeme detekovat glukózy, případně ketony. U koček se může vyskytnout stresová hyperglykémie a tím glykosurie.⁹

TERAPIE

Základem léčby psů i koček je inzulín spolu se správným dietním opatřením.

TERAPIE KOČEK

U koček je možné dosáhnout remise onemocnění. Cílem terapie je zvládnutí klinických příznaků diabetu a zlepšení komplikací doprovázející diabetes (ketoacidóza, periferní neuropatie apod.).³

Pokud má kočka klinické příznaky diabetu, případně je v ketoacidóze, měli bychom pacienta hospitalizovat a zahájit monitoring a terapii pacienta. Orální léky na terapii diabetu nejsou u koček doporučovány.³

Zahájení terapie diabetu u koček se doporučuje inzulinovou terapii Glarginem (Lantus; humánní inzulín) nebo protamin-zink-inzulinem (ProZinc; humánní inzulín) v počáteční dávce 1 – 2 IU (mezinárodní jednotky) na kočku co 12 hodin. Během prvních dnů podávání je vhodné monitorovat glykemickou křivku pacienta a kontrolovat, zda nedochází k hypoglykémii. Doporučuje se měřit glukóza co 2-4 hodiny. V případě, že bude hodnota glykémie 150 mg/dl, kdykoliv během dne, doporučuje se snížit dávku o 50%. Další kontrola by měla být provedena za 7 – 14 dnů.³

Dietní opatření

Dietní opatření minimalizuje postprandiální výkyvy krevní glukózy. Je důležité dodržovat řád v krmení koček. Majitelé by měli krmit 2x denně s rozestupem 12 hodin.⁶ Doporučené krmivo je s nízkým obsahem sacharidů a tuků, s vysokým obsahem bílkovin a vysokým obsahem vlákniny. U obézních koček je potřeba redukce váhy a dodržováním doporučeného dávkování krmiva.^{6,13} Zdá se, že vlhčená strava je u obézních diabetiků prospěšnější než suché krmivo.¹³

Až u 60 % koček může dojít k remisi onemocnění při inzulinové a dietní terapii. Přibližně 30 % koček v remisi se může vrátit zpět do diabetického stavu a vyžadovat opět inzulinovou terapii.⁶

TERAPIE PSŮ

Léčba diabetu u psů vyžaduje aplikaci inzulínu. Mezi doporučované typy inzulínu patří porcinní inzulín (Caninsulin) v počáteční dávce 0,25 UI/kg co 12 hodin. U většiny psů je délka účinku téměř 12 hodin a amorfnní část inzulínu pomáhá minimalizovat hyperglykémie po nakrmení. ³ Ředění inzulínu se nedoporučuje z důvodu neočekávaných reakcí a možné bakteriální kontaminaci. ³

Stejně jako u koček by měl být pes s klinickými příznaky a známkami ketoacidózy přijat na hospitalizaci a měla by se zahájit terapie. Na rozdíl od koček se u psů remise objevuje vzácně. ³

V případě nekastrovaných fen je ovariohysterektomie jedním z možných řešení diabetu a podporuje remisi onemocnění. ³

TYPY INZULÍNŮ

1. Porcinní typ inzulínu (Lente; Caninsulin) 40 IU/ml

Jedná se o středně působící inzulín, který je schválen pro použití u psů i u koček. Většinou je doba trvání 12 hodin. ³

2. Glargin – humánní rekombinantní inzulín (Lantus) 100 IU/ml

Glargin je dlouhodobě působící typ inzulínu, který se používá zejména u koček, ale můžeme jej použít i u psů. Studie prokázaly, že glargin je vhodný pro kontrolu glykémie u koček a přispívá k remisi onemocnění. ¹³ Jedná se o analog humánního inzulínu, který se rozpouští při pH 4. V neutrálním pH krve a těla se po subkutánní aplikaci tvoří mikroprecipitáty, které napomáhají pomalému absorpci po injekčním podání. Tento jev umožňuje rychlý nástup a dlouhé trvání účinku inzulínu. Při vytváření glykemické křivky nemusíme sledovat pík účinnosti inzulínu. Doporučuje se použít s nízko sacharidovou a vysoko proteinovou dietou u koček pro vyšší míru remise. ^{3 6}

3. PZI - humánní rekombinantní protamin zinečnatý inzulin (Pro-Zinc) 40IU/ml

PZI je kombinací protaminu (silně bazického proteinu) a zinku (kovový iont), díky kterému se prodlužuje účinnost tohoto typu inzulinu.¹³ Využívá se zejména při diabetu koček. Doba trvání PZI je 8 – 24 hodin, nadir se popisuje mezi 5-7 hodinami. Proto je vhodné jej aplikovat dvakrát denně u diabetických pacientů. Ojedinele se používá u psů. U psů může mít delší dobu účinku, a proto je možné jej u psů podávat jednou denně.^{3,6}

4. NPH – rekombinantní humánní inzulin; neutrální protamin (Humulin); 100 IU/ml

Tento typ inzulinu představuje středně působící inzulin, který se používá u psů. Doba působení je 12 hodin. U některých jedinců mohou přetrvávat postprandiální hyperglykémie.³

5. Detemir – humánní rekombinantní inzulin (Levemir); 100 IU/ml

Dlouhodobě působící inzulin, který lze aplikovat u psů i u koček. Detemir má stabilní trvání účinku a menší variabilitu biologické aktivity. Detemir se reverzibilně váže na albumin prostřednictvím svého řetězce mastných kyselin, což prodlužuje dobu působení inzulinu.¹³ U koček se při použití detemiru popisuje také možnost remise onemocnění jako je při glarginu, jen vyžadují nižší počáteční dávky (1,75 IU/ kočka).¹³ Psi mohou reagovat citlivě na vysoké dávky, proto počínající dávka by měla být nižší (0,1 IU/kg). U menších plemen psů je vyšší riziko hypoglykémie při použití tohoto typu inzulinu. Dávka inzulinu se musí upravovat individuálně a neměla by se navyšovat častěji než co 1 – 2 týdny.³

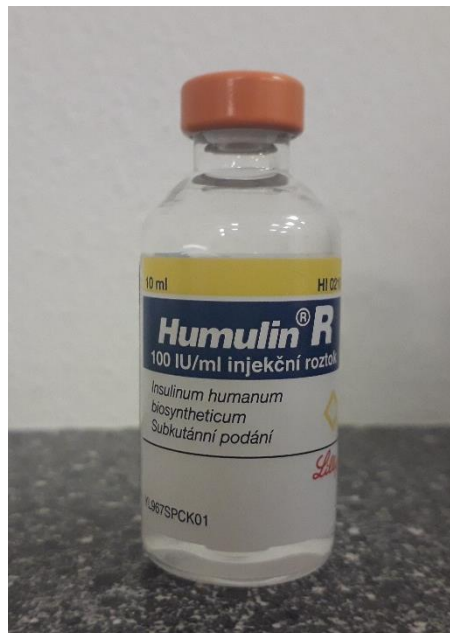
Odborníci většinou doporučují pro terapii diabetu koček zahájit medikací aplikací glarginu v dávce 0,5 IU/kg co 12 hodin, což je přibližně 1 IU/kočku. PZI lze také aplikovat a to v počáteční dávce 1 – 2 IU/kočku.³

U psů je dobře snášena terapie inzulinem v dávce 0,5 IU/kg co 12 hodin, rozsahem 0,2 – 1 UI /kg.³

Ačkoliv v dnešní době neexistuje typ inzulínu obsahující kočičí nebo psí aminokyselinové sekvence, antiinzulinové protilátky nejsou problémem. Doporučuje se otevřenou lahvičku po 4 – 6 týdnech měnit, zavřenou lahvičku spotřebovat do data expirace.³



Obrázek 4: Caninsulin - porcinní typ inzulínu používaný u psů i koček.



Obrázek 5: Humulin R - rekombinantní humánní inzulín používán u psů, příp. i u koček.



Obrázek 6: Lantus - humánní rekombinantní inzulín používán zejména u koček.

Tabulka č. 1 – modifikace dle 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats

Inzulínový produkt	LENTE (střední doba působení)	GLARGINE (dlouhodobě působící)	PZI (dlouhodobě působící)	NPH (střední doba působení)	DETEMIR (dlouhodobě působící)
<i>Popis produktu</i>	Porcinní typ inzulínu	Rekombinantní humánní inzulínový analog	Rekombinantní humánní inzulínový analog	Rekombinantní humánní inzulínový analog	Rekombinantní humánní inzulínový analog
<i>Komerční název</i>	Vetsulin, Caninsulin	Lantus	Prozinc	Humulin, Novolin	Levemir
<i>Cílový druh</i>	Psi, kočky	Neregistrováno pro zvířata	Kočky	Neregistrováno pro zvířata	Neregistrováno pro zvířata
<i>Pík účinku (nadir) a doba trvání</i>	Kočka Nadir 2–8 h Trvání 8–14 h Pes Nadir 1–10 h Trvání 10–24 h	Kočka Nadir 12–14 h Trvání 12–24 h Pes Nadir 6–10 h Trvání 12–20 h	Kočka Nadir 5–7 h Trvání 8–24 h Pes Nadir 8–12 h	Pes Nadir 0,5–8,5 h Trvání 4–10 h	Kočka Nadir 12–14 h Trvání 12–24 h
<i>Doporučené počáteční dávkování</i>	Kočka 0,25–0,5 IU/kg q 12h (ne více než 3 UI/kočka) Pes 0,25–0,5 UI/kg q 12h	Kočka 0,5 IU/kg q 12h, pokud je glykémie > 360 mg/dL; 0,25 IU/kg q 12h, pokud je glykémie < 360 mg/dL Pes 0,3 IU/kg q 12h	Kočka 1–2 IU/kg kočku q 12h Pes 0,25–0,5 IU/kg q 12 h	Pes 0,25–0,5 IU/kg q 12 h	Kočka 0,5 IU/kg q 12h, pokud je glykémie > 360 mg/dL; 0,25 IU/kg q 12h, pokud je glykémie < 360 mg/dL Pes 0,1 IU/kg q 12h
<i>Koncentrace</i>	40 IU v 1 ml	100 IU v 1 ml, 300 IU v 1 ml	40 IU v 1 ml	100 IU v 1 ml	100 IU v 1 ml
<i>Poznámky</i>	Běžně se používá u psů. Dávkování pomocí injekčních per, nebo inzulínových stříkaček. Nutné před aplikací promíchání lahvičky.	Obvykle používán u koček. Obvykle se používá v koncentraci 100 IU v 1 ml. Potenciálně možné použít i u psů.	Obvykle používán u koček. Není běžně užíván u psů. Klinici udávají, že pro psy je dostatečná dávka 0,25 IU/ kg a dávka 0,5 IU/kg by měla být použita pro náročné diabetiky.	Volba terapie pro psy, zřídka doporučeno pro kočky z důvodu krátkého trvání. Doporučeno zvážit použití nižší počáteční dávky pro velké psy a vyšší počáteční dávku pro malé psy.	Velmi silný účinek u psů, opatrné dávkování. Lze použít u psů i koček. Vhodné pro psy a kočky, u nichž má Humulin nebo Caninsulin krátké trvání účinku.

DALŠÍ MOŽNOSTI TERAPIE

1. Sulfonylurea

Sulfonylurea patří mezi glipizidy, které podporují uvolňování inzulínu z pankreatu. Jedná se o perorální aplikaci používanou zejména u koček s diabetem. Úspěšnost terapie se popisuje na 40%. Existuje i transdermální forma aplikace, která je však nespolehlivá. Mezi nežádoucí účinky perorální aplikace patří cholestáza, hypoglykémie a zvracení. Udává se, že sulfonylurea může u některých pacientů vést k progresi diabetu a pankreatické amyloidóze.³

Aplikace sulfonylurey se doporučuje současně se správným dietním opatřením u jedinců, kteří netolerují inzulínovou terapii. Počáteční dávka je 2,5mg/kočku perorálně co 12 hodin. Pokud není nedostatečná odpověď na terapii, je možné navýšit dávku na 5 mg/kg po 2 týdnech. V případě, že není adekvátní odpověď na terapii sulfonylureou po 4-6 týdnech, měla by být zahájena inzulínová terapie.³

Glipizidy by se neměli používat u psů z důvodu odlišné patogeneze diabetu.

2. Inhibitory α -glukosidázy – akarbóza

Tato skupina léků funguje na principu inhibice absorpce glukózy střevem a snižují postprandiální účinek hyperglykémie. Používá se u koček společně s inzulínem a dietou s nízkým obsahem uhlohydrátů. U psů se může také používat společně s aplikací inzulínu a může tak snížit dávku exogenního podávání inzulínu. Ojedinele se používá samostatně. Vedlejším účinkem může být diarhea.³

3. Inkretiny – glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1)

Jedná se o metabolické nebo gastrointestinální hormony, které lze použít u psů i u koček. GLP-1 se může kombinovat s inzulínovou terapií glarginem (Lantus) a speciální dietou. Jak u zdravých, tak i u potenciálních diabetických koček inkretiny zvyšují sekreci inzulínu a u koček chrání beta buňky před oxidačním účinkem.³

DIETÁRNÍ OPATŘENÍ

Cílem vhodné diety při léčbě diabetu je upravení tělesné hmotnosti pacienta pomocí vhodného složení bílkovin, uhlohydrátů a tuků. U obézních koček je cílem snížení tělesné hmotnosti o 0,5 %-2 % z tělesné hmotnosti za týden, u psů je to pak o 1 – 2 % z tělesné hmotnosti za týden. ³

Diabetické kočky bychom měli krmit stravou s **vysokým množstvím bílkovin**, snažit se snížit riziko jaterní lipidózy během ztráty tělesné hmotnosti, a zabránit ztrátě svalové hmoty. Protein pomáhá s metabolismem tuků a poskytuje konzistentní zdroj energie. Další důležitou složkou je arginin, který stimuluje sekreci inzulínu. Omezení by měly být uhlohydráty, jelikož mohou přispívat k hyperglykémii. ³

Dieta s vysokým obsahem vlákniny se u koček s DM obvykle nedoporučuje. Doporučuje se krmení v porcích (ráno a večer). Pacientům bychom měli zajistit dostatečný přísun tekutin.

Jestliže se vyskytuje konkurenční onemocnění, měla by být strava upravena dle stavu pacienta (např. při selhání ledvin, pankreatitidě apod.). ³

Cílem je normalizovat tělesnou hmotnost, zvýšit svalovou hmotu a stabilizovat metabolismus jak u obézních jedinců, tak i u podvyživených jedinců. ³

MONITORING

Monitoring diabetických pacientů představuje sledování klinického stavu pacienta a snaha vyhnout se hypoglykémii. Hladina glukózy v krvi kolísá a krátké období hyperglykémie je přijatelné. Cílem terapie není normalizovat glykémie, ale snažit se držet glykémii pod ledvinným prahem, tzn. mírně v hyperglykémii. ¹² Pokud nastává glykosurie, dochází k příznakům jako je PU/PD. ³

Metody monitoringu můžeme rozdělit na nepřímé a přímé. Nepřímé metody zahrnují sledování příjmu tekutin za den, výskyt glukózy nebo ketonů v moči a stanovení glykovaných proteinů. Přímými metodami se rozumí měření glykemické křivky. ^{6,12} U nové diagnostikovaných pacientů se doporučují kontrolní vyšetření co 7 -14 dnů, pokud je pacient stabilní prodlužuje se interval mezi kontrolami. ¹² Po stabilizaci pacienta se doporučují provést kontrolní vyšetření krví (hematologické a biochemické vyšetření) a vyšetření moči co 6 měsíců.

MĚŘENÍ GLYKEMICKÉ KŘIVKY

Měření glykémie v hodinových, nebo delších intervalech, nám umožňují detekovat výkyvy glykémie, zejména hypoglykémii. Glykemická křivka napomáhá při úpravě dávky inzulínu.^{3, 12}

Existují doporučení, kdy provádět glykemickou křivku:

1. Po první dávce nového druhu inzulínu
2. 7-14 dnů po úpravě dávky inzulínu
3. Co 3 měsíce u léčených stabilních diabetických pacientů
4. Kdykoliv, pokud se objeví klinické příznaky u pacienta
5. Při podezření na hypoglykémii

Měření glykémie se doporučuje co 2 hodiny po 12 – 24 hodin. Pokud jsou však známky hypoglykémie, měli bychom měření provádět co hodinu.³

Pro měření glykémie se doporučují veterinární glukometry, které jsou přímo kalibrovány na zvířecí krev a obsah glukózy a jsou proto přesnější. Lidé mají větší krvinky a proto obsah glukózy v plazmě je proporcionálně menší než v krvince psa. Proto mohou vyjít při měření humánním glukometrem někdy falešně pozitivní výsledky (vyšší hodnoty).¹² Většina majitelů si však pro kontroly svých diabetických zvířat pořídí humánní glukometr (dostupnost, cena). Nebráníme se humánním glukometrům - pro kontrolu diabetiků stačí. Důležitější je používat jeden a naučit se v jakých hodnotách se pacient vyskytuje.^{3,10}

Během měření glykemické křivky je důležité dodržovat správné krmení (typ, množství) a dobu aplikace inzulínu.³

Měření glykémie v domácím prostředí

Měření glykemické křivky mohou provádět majitelé také v domácím prostředí. Toto se doporučuje zejména u koček, z důvodu vyšší míry stresu během hospitalizace.³

Měření glykémie v domácím prostředí napomáhá ke zlepšení kvality života pacientů, z důvodu monitoringu hyperglykémie, která negativně ovlivňuje kvalitu života. Domácí sledování glykémie snižuje riziko předávkování inzulínem.¹⁰

Místa odběru

Mezi možná místa odběru krve patří **vnější a vnitřní strana uší**, kde se snažíme sbírat kapilární krev, nikoliv žilní. Mezi komplikace při zasažení žíly může být krvácení, nebo vznik modřin. Před odběrem krve z ušního boltce se doporučuje otírat ucho teplým navlhčeným hadříkem pro vytvoření vazodilatace a lepší odběr krve. ¹⁰

Dále se popisuje možnost odběru krve **z polštářků na tlapkách**. Z metakarpálního, metatarsálního nebo z prstních polštářků lze odebrat dobrý vzorek krve. Z důvodu zatěžování končetin je ale odběr z těchto částí hůře tolerován u psů i koček a je zde větší riziko rozvoje infekce. U koček lze však odebrat krev ze zápěstního polštářku. ¹⁰

MĚŘENÍ GLUKÓZY V MOČI

Kontrola glykosurie u pacientů s léčeným diabetem představuje doplňující metodu kontroly terapie. Negativní glukóza v moči nám dává informaci, že je glukóza v krvi pod ledvinným prahem. Kontrola glykosurie je přínosná zejména u koček, u kterých z důvodu stresové hyperglykémie mohou být zkresleny výsledky měření glykémie, a proto přítomna glykosurie nám může napomoci s úpravou terapie. ³

SOMOGYI FENOMÉN

Jedná se o hypoglykémii indukovanou hyperglykemií. Tento stav je odpovědí na předávkování jedince inzulinem. Dochází k hypoglykémii a aktivují se protiregulační hormony, které působí zvýšení koncentrace glukózy (např. kortizol, adrenalin a glukagon). Hyperglykémie nastává velmi rychle, a může po ní nastat období inzulinové rezistence. Tato situace však nemusí nastat při každé hypoglykémii. Pokud pozorujeme Somogyiho efekt, musíme snížit dávku inzulinu. ³

MONITORING PACIENTA V DOMÁCÍM PROSTŘEDÍ

V domácím prostředí je důležité zejména sledování, zda jsou přítomny klinické příznaky onemocnění. Důležitá je také kontrola denního příjmu krmivo, příjem tekutin a zachování apetitu zvířete. Pokud jedinec nevykazuje klinické příznaky a tělesná váha jedince je stabilní, je diabetes mellitus stabilní. ³

Pokud kočka spotřebovala alespoň 50 % z nabízené stravy, měl by majitel podat plnou dávku inzulínu. Je-li však spotřeba stravy nižší než 50%, dávka inzulínu by se měla snížit o 50%. Při nepřijímání krmiva by měl majitel změřit hladinu glykémie. V případě, že je glukózy nízká (6,6 – 8,3 mmol/l) inzulín by neměl být podán a zahajuje se monitoring pacienta (opakované měření glykémie, kontrola klinického stavu jedince). ¹⁰

ÚPRAVA TERAPIE – DOPORUČENÍ ³

1. Úprava terapie pokud je nejnižší hadina glukózy (nadir) < 80 mg/dl (< 4,44 mmol/l)

- Pokud nejsou přítomny klinické příznaky, je doporučeno snížit dávku inzulínu o 10 – 25 % v závislosti na hladině glukózy
- Pokud jsou přítomny klinické příznaky hypoglykémie, je doporučeno snížit dávku o 50%
- U koček, pokud jsou přítomny klinické příznak hypoglykémie, doporučuje se snížit dávku inzulínu o 0,5 – 1 IU
- Kontrolovat glykemickou křivku
- Pokud přetrvává hypoglykémie, je potřeba další snížení dávek inzulínu
- Pokud se koncentrace glukózy nevrátí na > 250 mg/dl (13, 89 mmol/l), zvažte remisi u koček

2. Úprava terapie pokud je nejnižší hadina glukózy (nadir) > 150 mg/dl (> 8,33 mmol/l)

- Pokud jsou přítomny klinické příznaky, doporučuje se navýšit dávku o 10 – 25 % u psů v závislosti na velikosti pacient a stupni hyperglykémie
- U koček a přítomnosti KP se doporučuje navýšit dávku 0,5 – 1 IU
- Pokud se aplikuje inzulín 1x denně, zvažte v těchto případech aplikaci 2x denně
- Klinické příznaky nejsou pozorovány:
 - Zvažte stresovou hyperglykémii
 - Je-li hmotnost pacienta stejná, ponechejte dávku stejnou a kontrolu proveďte za 1 – 3 měsíce
 - Pokud hmotnost pacienta klesá, můžete navýšit dávku inzulínu a kontrolu provést za 14 dnů.
- Zvažte přítomnost inzulínové rezistence, pokud
 - dávka inzulínu u psů je > 1 IU/kg bez odpovědi
 - nebo je dávka inzulínu > 1,5 IU/kg bez snížení hladiny glukózy pod 300 mg/dl (16,67 mmol/l)
 - dávka inzulínu > 5 IU/dávku u koček

3. Úprava terapie pokud je nejnižší hadina glukózy (nadir) 80 - 150 mg/dl (4,44 – 8,33 mmol/l)

- Zda jsou klinické příznaky kontrolovány, není potřeba úprava medikace
- Pokud se však klinické příznaky objevují, měli bychom zvážit:
 - Glykemická křivka neodráží celkovou hodnotu a může se měnit každý den, proto raději zopakujte vyšetření
 - Pokud je dáván inzulín jednou denně, zvažte aplikaci dvakrát denně
 - Pokud je aplikován inzulín dvakrát denně, je možné zvážení změny typu inzulínu
 - Má-li glykemická křivka klesající tendenci, je potřeba druhou večerní dávku snížit
 - Výskyt současně probíhajícího onemocnění způsobující KP

NESTABILNÍ DIABETIK

Nestabilní diabetik je ten, který má nekontrolované KP, hypoglykémii, nebo hyperglykémii, nebo rezistenci na inzulínovou terapii. Pokud máme pacienta, který má KP (PU/PD, polyfagie apod.) a hubne, měli bychom pokračovat dle doporučeného algoritmu.³

1. Vyloučit nesprávnou aplikaci/zacházení s inzulínem. Zkontrolovat, zda majitel používá správný ty stříkaček dle typu inzulínu.
2. Zkontrolovat dietní opatření a plán hubnutí jedince.
3. Zkontrolovat, zda pacient nedostává další léky, které by mohli způsobit inzulínovou rezistenci, jako jsou glukokortikoidy, cyklosporin a progestin. Pokud pacient některé z těchto léků dostává, měli bychom zkontrolovat stav pacienta po vybrání terapie. Pokud je nutné, aby pacient přijímal léky, které mohou způsobit inzulínovou rezistenci déle než 2 týdny, je někdy potřeba navýšit dávky inzulínu.
4. Vyloučit současné onemocnění
 - Vyšetření dutinu ústní, dásně a zuby. Některá stomatologická onemocnění mohou narušovat koncentraci glukózy.
 - U nekastrovaných fen a koček je doporučeno provést ovariohysterektomie.
 - Provést základní hematologické a biochemické vyšetření krví a vyšetření moči. U koček stanovit celkový T4.
 - Zvážit provedení paraklinických vyšetření, jako je rentgenogram hrudníku a sonografické vyšetření abdomenu.
 - Provedení dalších vyšetření a testů – stanovení specifické pí pankreatické lipázy (cPLI), enzym TLI (trypsin-like immunoreactivity, stanovení B12, folátu, SDMA
 - Zvážit diagnostiku hyperadrenokoticismu, akromegalie a onemocnění štítné žlázy, která mohou ovlivňovat efekt inzulínu. Vyšetření hormonů TSH a T4 pro diagnostiku hypotyreózy psů by se mělo provést až po několika týdnech od stanovení diagnózy diabetes mellitus. Mnoho diabetických psů může mít totiž euthyroid sick syndrom a sníženou hladinu T4.
5. Pokud byl pacient pouze na jednom typu inzulínu, je možné zvážit změnit typ inzulínu.

Nejčastější současná onemocnění způsobující inzulínovou rezistenci:

- Obezita (pes, kočka)
- Hypotyreóza (pes)
- Hypertyreóza (kočka)
- Stomatologické onemocnění (pes, kočka)
- Infekce – např. močová infekce (pes, kočka)
- Hypetriglyceridemie (pes)
- Hyperadrenokorticismus (pes, kočka)
- Onemocnění ledvin (pes, kočka)
- Akromegalie (kočka)
- Pankreatitida (pes, kočka)
- Gravidita/diestrus (pes, kočka)

POUČENÍ MAJITELŮ

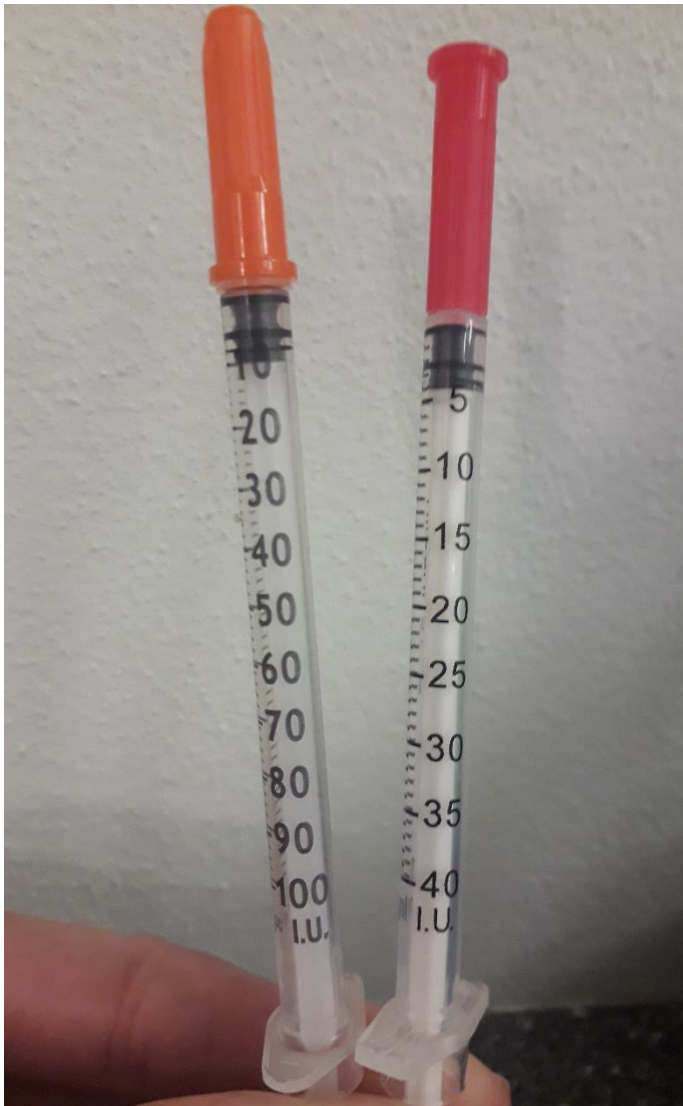
Majitel by měl být řádně poučen o aplikaci a skladování inzulínu. Před každou aplikací je potřeba lahvičku s inzulínem promíchat aby vznikla homogenní suspenze (u caninsulinu převraťte několikrát lahvičku, příp. dle doporučení výrobce). Inzulínové preparáty by se neměly mrazit a ani vystavovat teplu a přímému slunci. Doporučené je skladování v chladničce. Pokud je inzulín uchovávan řádně, lze jej použít i po jeho expiraci, pokud však nedošlo ke změně barvy suspenze, nebo ke změně konzistence.³

Glargin je doporučen používat pouze 28 dnů a skladovat při pokojové teplotě.³

Je důležité majitele upozornit také na 2 typy inzulínových stříkaček U-40 a U-100. Vždy používejte U-40 inzulínovou stříkačku na inzulín U-40 IU/ml a U-100 inzulínovou stříkačku na inzulín U- 100 IU/ml. Stříkačky jsou dle výrobce určeny k jednorázovému použití.^{3,6}

Naučte majitele doma měřit glykémii. V případě zvracení, nechutenství a apatii tak může při změření glykémie předejít hypoglykémii pacienta. Poučte majitele o klinických příznacích hypoglykémie (slabost, ospalost, třes, záchvaty) a možnosti řešení. V těchto případech můžeme dát med, nebo glukózový sirup perorálně.^{3,6}

Majitel by nikdy neměl sám navyšovat dávku inzulínu.³



Obrázek 7: 2 Typy inzulínových stříkaček. Stříkačka vlevo má 100 jednotkovou stupnici a používá se na typy inzulínů, které obsahují 100 IU v 1 ml (např. Humulin).

Napravo je stříkačka se 40 jednotkovou stupnicí a používá se pro inzulíny, které obsahují 40 IU v 1 ml (např. Caninsulin).

PROGNÓZA

Medián doby přežití je 964 dnů (22-3140). Ve studii Tardo et al. byla zjištěna horší prognóza u jedinců s vysokou hodnotou hematokritu a sérového fosforu.¹⁴ Průměrná doba přežití u psů s diabetem je okolo tří let od doby stanovení diagnózy. Některé studie poukazují vyšší výskyt onemocnění v zimním období, jiné studie neprokázaly sezónní výskyt.² Míra remise závisí na typu použití inzulínu, např. jedna studie uvádí 100% remisi pro Glargin, 38 % pro PZI a 25 % pro Caninsulin. Je však možný relaps onemocnění, který se popisuje na 25 %.¹³

KLINICKÝ PŘÍPAD

Nacionále

- Kocour kastrovaný
- Kočka domácí
- 11 let
- Váha 6 kg

Anamnéza

Poslední 2 týdny kocour intermitentně zvrací. Sledují také špatnou kvalitu srsti, kocour se přestal o srst starat. Také více pije a více močí.

Klinické vyšetření

- **Vědomí:** normální
- **Chování:** klidný
- **Výživný stav:** 5/5, obezita
- **Sliznice:** růžové, CRT do 2s
- **TF:** 190/min
- **DF:** 45/min
- **T:** 38,2 °C
- **Mízní uzliny:** nezvětšené
- **KVS:** srdeční ozvy ohraničené, periferní pulz synchronní s činností srdce
- **DS:** bronchovezikulární dýchání
- **Abdomen:** neprohmatný (obezita), nebolestivý

Na základě klinického vyšetření bylo doporučeno provést hematologické a biochemické vyšetření krví a sonografické vyšetření abdomenu.

Laboratorní nálezy

Hematologie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Leukocyty	7,2	10 ⁹ /l	7,0 - 17,0
Erytrocyty	10,71	10 ¹² /l	5,0 – 10,0
Hemoglobin	151	g/l	80-150
Hematokrit	0,48	l/l	0,24 – 0,45
Střední objem erytrocytů	44,5	fl	35 – 50
Hemoglobin erytrocytu	14,1	pg	12 – 17
Stř. konc. hemat. v erytr.	317	g/l	290- 340
Trombocyty	182	10 ⁹ /l	300 – 600
Tyčky	0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,30
Segmenty	5,17	10 ⁹ /l	3,6 – 12,0
Lymfocyty	1,08	10 ⁹ /l	1,0 – 6,0
Monocyty	0,23	10 ⁹ /l	0,00 - 0,60
Eozinofily	0,46	10 ⁹ /l	0,00 - 0,90
Bazofily	0,0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,10

Biochemie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protein	78,3	g/l	57 - 95
Albumin	27,8	g/l	23 – 35
Bilirubin celkový	1,3	umol/l	0,0 - 7,0
Kreatinin	148,0	umol/l	50 – 170
Glukóza	34,9	mmol/l	3,1 - 6,9
Urea	12,3	mmol/l	5,0 - 11,3
ALP	1,35	ukat/l	0,1 - 4,0
ALT	0,69	ukat/l	0,1 - 1,0
AST	0,12	ukat/l	0,1 - 1,0
GMT	pod 0,07	ukat/l	0,0 – 0,16
Cholesterol	4,82	mmol/l	2,0 – 5,2
Triacylglyceroly	4,05	mmol/l	0,5 – 2,60
Ca	2,32	mmol/l	2,30 - 3,00
P	1,0	mmol/l	0,9 – 2,0
Na	146,6	mmol/l	150 – 160
K	4,5	mmol/l	3,5 - 5,0
Cl	114,6	mmol/l	

USG abdomenu

- Pankreas – heteroechogenní parenchym levé větve pankreatu, bez okolní reakce, dif.dg.: chronická pankreatopatie
- Multipní infarkty v kortexu ledvin bilaterálně, dilatace ledvinných pánviček, dif.dg.: PU/Pd, nefropatie

Vyšetření moči

- Moč z cystocentézy
- Makroskopicky světle žlutá, bez zákalu
- Hustota: 1031
- pH 6, glukóza +++++, krev +, ostatní negativní, sediment neaktivní
- nasazen Uricult

Vzhledem ke klinickému stavu pacienta a podezření na diabetes mellitus byl pacient přijat na hospitalizaci, stabilizaci a další management. Byly provedeny snaptesty na FeLV a FIV nemoci, které byly negativní. Provedlo se vyšetření acidobazické rovnováhy (ABR) a zaslala se krev na vyšetření fruktosaminu pro vyloučení stresové hyperglykémie.

Laboratorní výsledky ABR

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
pH	7,230		7,28 – 7,40
pCO ₂	5,4	kPa	4,8 – 6,4
pO ₂	6,9	kPa	4,7 – 6,0
Celkový CO ₂	17,5	mmol/ l	17,0 – 24,0
Bikarbonát	16,2	mmol/ l	17,5 – 20,7
Base Excess	-10,6	mmol/ l	-0,5 – +4,0

Interpretace vyšetření ABR: nekompensovaná metabolická acidóza

TERAPIE PACIENTA

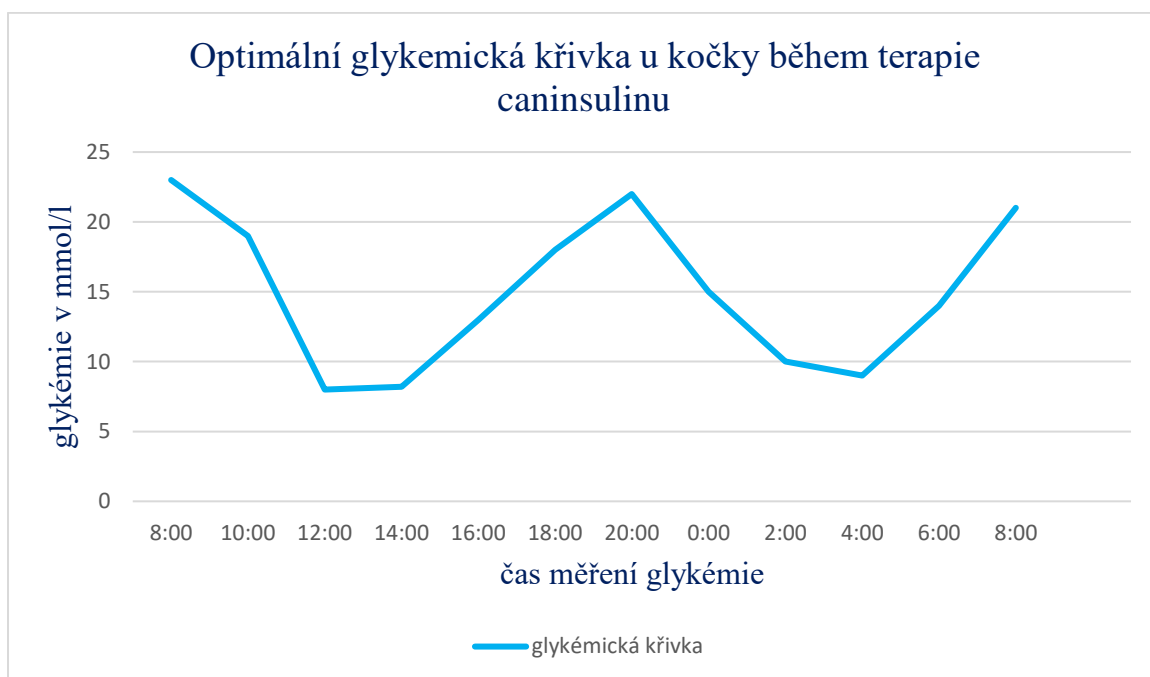
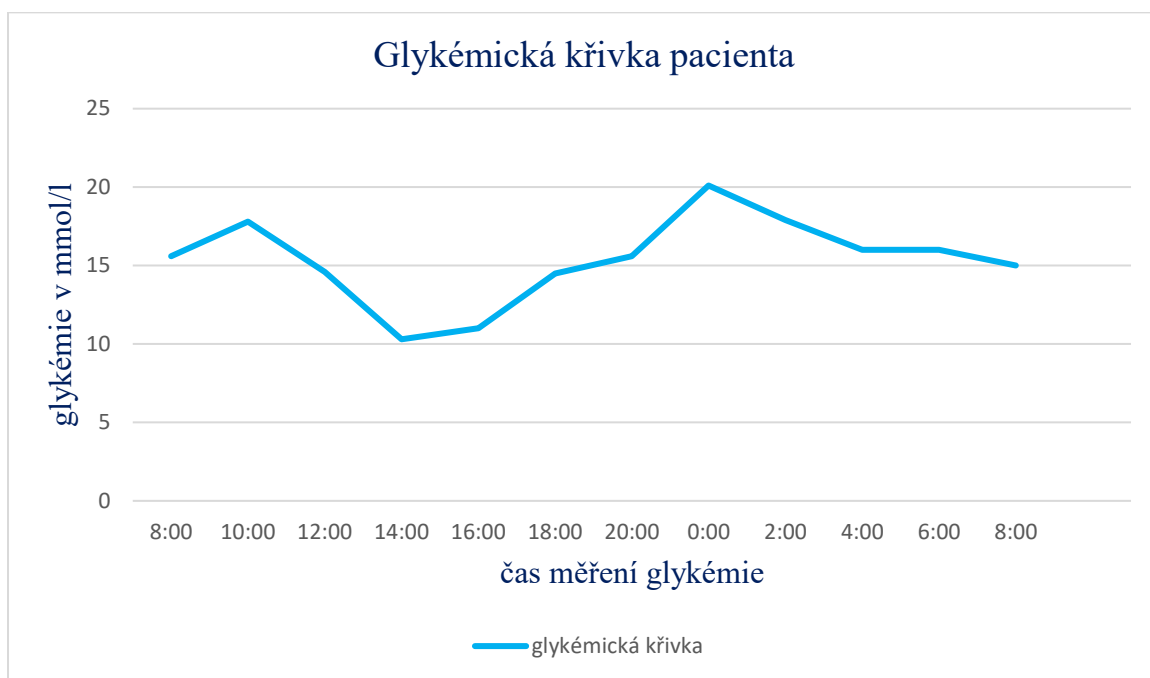
- infuzní terapie alkalizujícím roztokem: Plasmalyte v dávce 80 ml/kg/den
- aplikace Humulinu 2 IU pro toto SC 2x denně
- měření glykémie
- kontrolní vyšetření ABR

2. den hospitalizace

Kocour vykazuje vyšší aktivitu, má zájem o potravu. Převedení pacienta na aplikaci *Caninsulinu 1 IU SC 2x denně*, 20 – 30 minut po nakrmení.

Výsledek fruktosaminu: 480 µmol/L (norma 190 - 365 µmol/L)

Glykemická křivka – během hospitalizace, kdy byl pacient převeden na Caninsulin (uvedena křivka během 2 dnů)



U našeho pacienta nebylo dosaženo optimální glykemické křivky. Vliv na glukózu má zejména stres způsobený hospitalizací. Vzhledem k dobrému klinickému stavu pacienta a příjmu potravy byl pacient následující den propuštěn do domácí péče.

Terapie v domácím prostředí, doporučení:

- Pokračovat v aplikaci Caninsulinu 1 IU subkutánně ráno a večer, 20 minut po nakrmení
- Zajistit dostatečný přísun tekutin
- Doporučeno krmit komerčními diabetickými granulemi, rozdělit denní krmnou dávku na 2/3 ráno a 1/3 večer
- Doporučeno snížit váhu pacienta
- Inzulín skladovat v ledničce, před aplikací krouživým pohybem promíchat
- Měření hladiny glukózy v případech nechutenství, zvracení, apatie apod.
- Majitel upozorněn na známky předávkování inzulínem
- Kontrolní vyšetření za 1 měsíc

Při kontrolním vyšetření měl kocour lepší kvalitu srsti, vykazoval známky vyšší aktivity, jevil zájem o okolí. Majitelé popisují, že jej kocour aktivnější, hraje si. Snížení váhy o 200g. Dodržují diabetický management. Aplikaci inzulínu majitelé zvládají. Za měsíc nepozorovali známky hypoglykémie. Kontrolní vyšetření krví bez abnormalit, hodnota glukózy: 11,2 mmol/l. Bylo doporučeno pokračovat v nastavené terapii. Kontrolní vyšetření co půl roku, v případě komplikací ihned.

LITERATURA

1. Gilor C, Niessen SJM, Furrow E, DiBartola SP. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *J Vet Intern Med.* 2016;30(4):927-940. doi:10.1111/jvim.14357
2. Fall T, Hamlin HH. Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. :9.
3. Behrend E, Holford A, Lathan P, Rucinsky R, Schulman R. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 2018;54(1):1-21. doi:10.5326/JAAHA-MS-6822
4. Nelson RW, Reusch CE. ANIMAL MODELS OF DISEASE: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology.* 2014;222(3):T1-T9. doi:10.1530/JOE-14-0202
5. Rand JS. Pathogenesis of Feline Diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2013;43(2):221-231. doi:10.1016/j.cvsm.2013.01.003
6. Huang A. Feline Diabetes Mellitus. *NAVCClinician's Brief 2012 NoOctober pp21-24.*
7. O'Brien TD. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2002;7.
8. Gottlieb S, Rand JS. Remission in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2013;43(2):245-249. doi:10.1016/j.cvsm.2013.01.001
9. Bennett N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 2002;17(2):65-69. doi:10.1053/svms.2002.33044
10. Ford SL, Lynch H. Practical Use of Home Blood Glucose Monitoring in Feline Diabetics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2013;43(2):283-301. doi:10.1016/j.cvsm.2012.12.003
11. Adams LG, Hardy RM, Weiss D, Bartges J. Hypophosphatemia and Hemolytic Anemie Associated With Diabetes Mellitus and Hepatic Lipidosis in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1993;7(5):6.
12. Cook AK, Dip. ACVIM-SAIM, Dip. ECVIM-CA. Monitoring Methods for Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(3):491-495. doi:10.1177/193229681200600302
13. Roomp K, Rand JS. Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 2013;43(2):251-266. doi:10.1016/j.cvsm.2012.12.005
14. Tardo AM, Del Baldo F, Dondi F, Pietra M, Chiocchetti R, Fracassi F. Survival estimates and outcome predictors in dogs with newly diagnosed diabetes mellitus treated in a veterinary teaching hospital. *Veterinary Record.* October 2019;vetrec-2018-105227. doi:10.1136/vr.105227

HYPERTYREÓZA

Hypertyreóza je onemocnění charakterizována nadprodukcí hormonů štítné žlázy, které se uvolňují z abnormálně fungující štítné žlázy. Toto onemocnění je popisováno jako nejčastější endokrinopatie u koček středního až staršího věku. ¹

U psů je častější hypotyreóza. Ačkoliv byly popsány i funkční adenomy štítné žlázy u psů, většinou je hypertyreóza u psů způsobena karcinomem štítné žlázy. ²⁻⁴

Hypertyreóza (někdy též nazývána jako tyreotoxikóza) koček se dostávala do podvědomí veterinárních lékařů a majitelů zhruba před 35ti lety, kdy do té doby byl záchyt adenomů štítné žlázy u koček nízký. Prevalence hypertyreózy koček se stále zvyšuje po celém světě a momentálně představuje postižení 8,7 – 11,4 % starších koček. Jedná se o onemocnění, které detekujeme spíše u středního až staršího věku koček. ⁵ Je to multiorgánové onemocnění, které je způsobeno elevací hormonů štítné žlázy. ^{1,6}

ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Štítná žláza se skládá ze dvou podlouhlých částí, které jsou umístěné kaudálně od hrtanu a laterálně k průdušnici z každé strany. Velikost jednoho laloku je u koček cca 2cm na délku a široka cca 0,3 cm. Často se můžeme setkat s ektopickou tkání štítné žlázy, která se může nacházet v kterémkoliv místě od hrtanu a podél průdušnice v úrovni vstupu do hrudníku, nebo podél sestupné aorty až po úroveň bránice. ^{1,7}

Každý lalok štítné žlázy je vaskularizován kraniální thyroideální arterií, což je větev ze společné karotidy. Inervace je zajištěna sympatickými kraniálními cervikálními gangliemi, a parasympatikem prostřednictvím hrtanových větví nervu vagu. ¹

Štítná žláza je spojena se čtyřmi přištitnými tělísky, dvě jsou uloženy na vnější straně štítné žlázy, a dvě tělísky jsou součástí kaudální kapsuly štítné žlázy. Jejich uložení i počet se může měnit. ¹

SYNTÉZA A UVOLNĚNÍ HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Celý proces syntézy hormonů štítné žlázy začíná ve střevním traktu, kde je zachycen jód z potravy a je přeměněn na jodid, který je poté transportován krví. Na úrovni štítné žlázy je jodid oxidován na jód (I₂) a pomocí enzymu peroxidázy je kovalentně váže s tyrosinovými zbytky v molekule zvané tyreoglobulin. Vznikají monojodtyrosin (MIT) a dijodtyrosin (DIT), ze kterých následně vznikají biologicky aktivní jodtyroniny : tetrajodtyrotin, neboli **tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3)**. Tyto molekuly jsou uloženy mimo periferní folikulární buňky štítné žlázy a vytváří koloid. Teprve když se molekuly vrátí do lumen folikulárních buněk, spojí se s lysozomy, T4 a T3 se oddělí od tyreoglobulinu a mohou být sekretovány do krevního oběhu. ^{1,7}

V periferních tkáních, hlavně v játrech a ledvinách, je velké množství T4 dejódováno na T3. Tyreotropin uvolňující hormon (TRH) je produkován hypotalamem a stimuluje uvolnění tyreotropního hormonu (TSH), produkovaného adenohypofýzou. TRH a TSH jsou ovládány negativní zpětnou vazbou. ^{1,7}

Hormony štítné žlázy jsou **důležité pro bazální metabolismus**. Obecně fungují více katabolicky. Mají efekt na vyšší absorpci glukózy střevem, zvýšenou glykolýzu a glukoneogenezi, zvýšení syntézy lipidů, proteinů. Dále zvyšují citlivost tukové tkáně na lipolýzu, zvyšují přeměnu cholesterolu na žlučové kyseliny. Všechny tyto procesy vyžadují kyslík a teplo. Proto může dojít ke zvýšení tělesné teploty. Mezi další účinky patří zvýšená srdeční frekvence, vyšší kontraktilita srdce a srdeční výdej. Hormony štítné žlázy jsou zodpovědné za správný vývoj nervového systému a normální růst mladých zvířat společně s růstovým hormonem. ^{1,7}

ETIOLOGIE

Etiologií vzniku hypertyreózy koček je **funkční nodulární adenomatózní hyperplazie** (70- 75%), nebo **adenomy folikulárních buněk** (20 – 25 %). Takto změněná štítná tkáň vylučuje velké množství hormonů štítné žlázy, T4 a T3, což vede k multisystémovému onemocnění. Nadměrná sekrece hormonů má negativní vliv na hypofýzu a dochází k potlačení produkce TSH. Normální štítná žláza atrofuje, v důsledku nedostatku TSH. ⁷

Některé kočky mají cystické zvětšení štítné žlázy bez hypertyroxémie. Histopatologové udávají, že většina koček s hypertyreózou trpí formou toxické nodulární strumy, která je podobná lidské Plummerově chorobě štítné žlázy. Tato forma onemocnění je benigní a růst a

funkce štítné žlázy jsou autonomní. Prozatím **nebylo potvrzeno autoimunitní onemocnění štítné žlázy**, jak je tomu u lidí, tzv. Gravesova - Basedova choroba. ^{1,5,6}

Nejčastější příčinou je tedy benigní funkční adenomatózní hyperplazie štítné žlázy. U malého procenta jedinců se jedná o karcinom štítné žlázy (1 – 3 %). Noduly mohou mít cystický charakter a mohou komprimovat okolí struktury. Karcinomy štítné žlázy jsou často větších rozměrů a mohou způsobit nekrózu okolí, krvácení a mineralizaci. ¹

Prozatím není zcela jasná etiologie vzniku hypertyreózy. Předpokládá se vliv více faktorů. **Genetika** může mít vliv na rozvoj onemocnění – v jedné studii bylo zjištěno, že Barmské a siamské plemena koček měli snížené riziko vzniku onemocnění. ^{7,8}

Bylo zjištěno, že **fenoly, halogenové uhlovodíky** mohou mít vliv na rozvoj hypertyreózy koček. Bisfenol, ftaláty, sójové isoflavony mohou být součástí některých krmiv, zejména konzerv určených kočkám. Dále polybromované difenyl ethery, které jsou součástí protipožárních prostředků, mohou být kontaminantem životního prostředí. Všechny tyto látky patří mezi strumigenní látk (goitrogeny), stimulující TSH. ^{1,5,6}

Taktéž použití lokálních **antiparazitárních přípravků** je spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje hypertyreóz koček. Dále bylo uvedeno, že na rozvoj hypertyreózy má vliv použití podestýlky. Prozatím není jasné jaký typ antiparazitik a steliva má vliv na rozvoj hypertyreózy. ^{7,8} Obsah jódu a selenu v krmivu má vliv na rozvoj hypertyreózy koček. ^{1,6}

Většina koček mívá bilaterální postižení štítné žlázy (70-90% koček). Unilaterální postižení se tedy vyskytuje zhruba u 10 – 30% jedinců. U 9 % jedinců se může vyskytnout tzv ektopická tkáň, kde je diagnostika obtížná a vyžaduje vyšetření scintigrafií. Většinou se jedná o benigní procesy, pouze 2% koček s hypertyreózou má maligní onemocnění – karcinomy štítné žlázy. ⁵ Bilaterální postižení štítné žlázy podporuje hypotézy spíše environmentální a výživové etiologie, než mutační příčiny. ⁵

Změny v chovech koček, jako je chování koček více v domácnostech, tzv. indoor, krmení komerčními krmivy a delší životnost koček ovlivňuje prevalenci onemocnění.

Exogenní hypertyreóza u psů může nastat po **nadměrném podávání levotyroxinu sodného**. V humánní medicíně nadměrná konzumace masa kontaminovaného tkání štítné žlázy má za následek exogenní hypertyreózu. Toto tvrzení bylo nedávno potvrzeno i u psů, zejména pokud majitelé krmili syrovým masem, tzv. BARF, kde součástí jsou i části s průdušnicí a

přílehlou štítnou žlázou. Hormony štítné žlázy nejsou ničeny žaludeční kyselinou a jsou absorbovány podobně, jako bychom podávali levotyroxin při hypotyreóze. Zvýšená koncentrace exogenního tyroxinu může způsobit klinické příznaky hypertyreózy i u psů. U těchto pacientů byla zjištěna zvýšená koncentrace tyroxinu. ²

U psů je výskyt hypertyreózy ojedinělý (uvádí se prevalence 6-22%) a obvykle je tento stav způsoben karcinomem štítné žlázy. Jedinci vykazují obdobné klinické příznaky jako kočky s hypertyreózou. Z důvodu velkých rozsahů útvaru se mohou objevit problémy s dýcháním a kašel. ^{3,4}

NACIONÁLE

Hypertyreóza se vyskytuje u koček většinou **starších 8 let**. Popisuje se, že pouze 5% hypertyreoidních koček je mladší 10ti let. Byly popsány ojedinělé případy hypertyreózu u juvenilních jedinců. Pro toto onemocnění není uvedena predispozice, co se pohlaví týče. Pokud jde o plemena, někteří klinici popisují nižší výskyt hypertyreózy u čistokrevných koček, zejména u plemene siamská a himalájská kočka. ^{1,6}

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Klinické příznaky nejsou specifické a jsou výsledkem zvýšené produkce hormonů štítné žlázy. Mezi klasické klinické příznaky hypertyreózy však patří **hubnutí** při zachování normálního příjmu krmiva, nebo **polyfagie, dále polyurie a polydipsie**. Častá je zvýšená vokalizace, zvýšená aktivita zvířete, tachypnoe, tachykardie a horší kvalita srsti. Může se objevovat zvracení a průjem. ^{1,5,7}

Mezi diferenciální diagnózy těchto klinických příznaků je diabetes mellitus, gastrointestinální malabsorbce, neoplazie gastrointestinálního traktu, nebo chronické onemocnění ledvin. ⁵ Majitelé často tyto klinické příznaky přehlížejí, a přisuzují je spíše k pozitivnímu chování kočky, jelikož je kočka ve vysokém věku velice aktivní. ⁵

DIAGNOSTIKA

KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Klinickým vyšetřením kočky může být zjištěna snížená váha pacienta a ztráta svalové hmoty (snížené tzv. body condition score = BCS; a muscle condition score, MCS). Kůže je neudržovaná, často matná, nelesklá. Na štítné žláze, kromě jejího zvětšení, či nodulů, můžeme také hmatat tzv. nefunkční útvary štítné žlázy nebo cysty. Hmatatelné zvětšení štítné žlázy nemusí být tedy vypovídající a je ovlivněno zkušenostmi vyšetřujícího lékaře. Při hypertyreóze koček se může vyskytovat také hypertrofie srdce, proto můžeme zaznamenat srdeční šelest, případně arytmie. ^{1,5}

Při hypertyreóze dochází k hypertenzi, proto se doporučuje i měření krevního tlaku a oftalmologické vyšetření z důvodu retinopatie. ⁵



Obrázek 1: Čtrnáctiletá kočka s hypertyreózou: špatná kvalita srsti, matná srst, BCS 2/5.

VYŠETŘENÍ KRVÍ

Součástí diagnostiky by mělo být kompletní hematologické a biochemické vyšetření krve a analýza moči.

V hematologickém vyšetření může být mírná erytrocytóza. Leukocytóza, neutrofilie, lymfopenie a eosinopenie může být sekundárně jako reakce na stresovou situaci vlivem zvýšených katecholaminů.⁹

Z biochemického vyšetření můžeme zaznamenat elevaci alanintransferázy (ALT), méně často pak elevaci alkalické fosfatázy (ALP), laktátdehydrogenázy (LDH), aspartátaminotransferázy (AST), močoviny, glukózy a fosforu. Kreatinin může být zvýšen, ale v důsledku ztráty svalové hmoty u hypertyreózy koček je kreatinin normální, nebo nízký. Doplnit bychom měli rentgenografické vyšetření hrudníku, echokardiografické vyšetření a ultrasonografii abdomenu.^{1,5,7,9}

Hustota moči je většinou variabilní od 1,009 až 1,050. Ostatní parametry z vyšetření moči nejsou specifické pro diagnostiku hypertyreózy.⁹

Mezi další vyšetření může patřit **sonografické vyšetření štítné žlázy**. Existuje pozitivní korelace mezi velikostí štítné žláz a koncentrací T4 v séru. Ultrazvukem můžeme detekovat i přístítná tělíška. Ultrazvuk může vizualizovat přítomné adenomy, hyperplazii štítné žlázy, zda se jedná o jednostranný nebo oboustranný proces a zda je přítomna invaze do okolních tkání při karcinomu. Dále slouží k detekci ektopické tkáně.¹ Normální nezměněná štítná žláza nejde na rentgenovém snímku vidět. V případě zvětšení, lze vidět na rentgenogramu jako efekt masy v krční nebo mediastinální oblasti. Dále toto vyšetření slouží ke zhodnocení přítomnosti plicních metastáz. Téměř u 50 % koček s hypertyreózou můžeme detekovat kardiomegalii.¹

SPECIÁLNÍ TESTY

Stanovení T4 (tyroxin)

Definitivní diagnóza hypertyreózy koček vyžaduje perzistentní zvýšení hormonů štítné žlázy, jako je T4 (tyroxin), nebo T4 v kombinaci s volným T4. Současné by kočka měla vykazovat jeden nebo více klinickým příznaků. ⁵ Jeli koncentrace T4 vyšší jak 55 nmol/l, vyslovujeme podezření na hypertyreózu. Při hodnotách vyšších jak 64 nmol/l je hypertyreóza jednoznačná.

Přestože se hladina tyroxinu mění během dne, u 90 % koček s hypertyreózou budeme detekovat zvýšenou hodnotu T4. ⁹ Stanovení hodnoty T4 se doporučuje pro prvotní screening koček než stanovení T3. Většinou se stanovení provádí metodou radioimunoanalýzy. Existují i snaptesty. ⁷

Stanovení T3

Stanovení T3 se většinou nedoporučuje pro screening, jelikož je v ormáním referenčním rozmezí u 25 – 30 % hypertyreoidních koček. T4 společně s T3 může být falešně snížen u současného netyreoidálního onemocnění. ¹

Stanovení volného T4

Někdy je potřeba dalšího testování, jako je stanovení volného tyroxinu (fT4). Volný tyroxin představuje méně než 1 % celkového cirkulujícího hormonu štítné žlázy. Slouží jako prohormon pro T3. Více než 95 % koček s hypertyreózou a hladinou T4 v referenčním rozmezí, bude mít zvýšenou koncentraci fT4. Pokud je tomu tak a kočka vykazuje klinické příznaky, je potvrzena hypertyreóza. ⁷ Stanovení hladiny volného T4 v séru je v hodné v raných formách onemocnění a mělo by se stanovit současně s tyroxinem. ⁹U 10 – 15 % jedinců mohou být falešně pozitivní výsledky, ovlivněné netyreoidálním onemocněním. ⁵ Volný T4 je však ovlivněn méně netyreoidální onemocněním než stanovení tyroxinu (T4). ⁹

Trijódtyronin (T3) supresní test

Tento test vyhodnocuje účinnost zpětné negativní vazby. U zdravých jedinců hormony štítné žlázy vykazují negativní zpětnou vazbu na hypotalamus a přední lalok hypofýzy, což vede ke snížené produkci TRH a TSH, dokud nedojde ke snížené produkci hormonů štítné žlázy. Exogenní podání hormonu T3 kočce s normální funkcí štítné žlázy způsobí potlačení sekrece TSH hypofýzou a to vede ke snížené produkci hormonu T4. Jedinci s hypertyreózou vylučují hormony štítné žlázy nezávisle na hypofýze. Sekrece TSH je chronicky suprimována a proto exogenní podání T3 nebude mít efekt na koncentraci hormonu T4. Tento test je vhodný pro rozlišení hypertyreózy od euthyroidního stavu a tedy spíše vyloučení hypertyreózy. ^{7,9}

TSH stimulační test

TSH stimulační test se pro diagnostiku hypertyreózy v dnešní době moc neprovádí, jelikož má omezení při hodnocení hypertyreózy. U hypertyreózních koček se koncentrace T4 po aplikaci TSH výrazně nelišila od bazální hodnoty T4, jelikož změněná štítná žláza má sníženou schopnost odpovědi na TSH. Naopak u zdravých jedinců dochází po aplikaci TSH k vysokému nárůstu post T4 koncentrace oproti bazální koncentrace T4. ⁹

TRH stimulační test

TRH stimulační test má omezenou specificitu a je obvykle doprovázen vedlejšími účinky, jako je zvracení, slinění, tachypnoe a defekace. ¹

V humánní medicíně se doplňuje vyšetření o stanovení tyreotropního hormonu (TSH) pro diagnostiku hypertyreózy. Bohužel v současné době nemáme k dispozici žádný test na stanovení druhově specifického TSH u koček. Psí TSH může být použit, ale není dostatečně citlivý, aby rozlišil hypertyreoidní kočky od normálních koček. U koček s hypertyreózou bychom očekávali nízké TSH. Bohužel nízké TSH je často také u pacientů s netyreoidálním onemocněním a proto není doporučován pro diagnostiku hypertyreózy koček. ¹

SCINTIGRAFIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

V případě nejasných výsledků testů na hormony štítné žlázy, můžeme provést scintigrafii štítné žlázy. Scintigrafie poskytuje informace ohledně **anatomie a funkce štítné žlázy** a je důležitá pro zjištění rozsahu onemocnění, včetně zjištění ektopických ložisek.¹⁰ Pro zobrazení se používá radioaktivní technecium - 99m. Tento radionuklid se shromažďuje do folikulárních buněk štítné žlázy, jelikož se svou velikostí podobá jodidu.⁷ Technecium se vyloučí do krevního řečiště a poté je vylučován zejména ledvinami.

Po intravenózní aplikaci technecia, se koncentrace radionuklidu vyskytuje v tkáni štítné žlázy v průběhu 20 – 120 minut a veškerá funkční tkáň štítné žlázy je detekovaná gama kamerou. Aktivita štítné žlázy se hodnotí porovnáním poměru technecia vychytaného štítnou žlázou versus množství technecia vychytaného slinnou žlázou. Poměr vyšší než 1:1 se vyskytuje při hypertyreóze.⁷ Pokud máme jednostranné postižení štítné žlázy, normální lalok štítné žlázy je potlačen a nebude viděn na scintigramu. Multifokální nodulární hyperplazie, nebo adenomatózní hyperplazie se může projevit zvýšeným vychytáváním radionuklidů. Na základě scintigrafie štítné žlázy nelze rozlišit, zda se jedná o benigní, nebo maligní proces.¹¹

Ve studii Peterson and Broome (2015) bylo prováděno scintigrafické vyšetření u více než 2000 koček s hypertyreózou. Výsledkem studie mimo jiné bylo, že nejvíce se objevuje jednostranné nebo oboustranné postižení štítné žlázy, ojediněle se objeví multifokální distribuce, která byla spojena s ektopickými ložisky, nebo s karcinomem štítné žlázy.¹⁰

ROZDĚLENÍ SKUPIN KOČEK S HYPERTYREÓZOU DLE 2016 AAFP

Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism

SKUPINA 1 – KLASICKÁ KLINICKÁ HYPERTYREÓZA

Do této skupiny řadíme kočky, které mají nekomplikovanou **klinickou hypertyreózu a zvýšenou koncentrací T4**. Tyto kočky vykazují jeden nebo více klinických příznaků hypertyreózy a nemají žádné další onemocnění. Koncentrace T4 je nad referenční rozmezí dané laboratoře.

V hematologickém vyšetření může být přítomna makrocytóza. Pokud se vyskytuje závažná anémie, měli bychom tento nález dále diagnostikovat. Z biochemického hlediska může být u koček s hypertyreózou elevace alanintransferázy (ALT) nebo alkalické fosfatázy (ALP). Pokud nedochází k úpravě jaterních enzymů po zahájení medikace hypertyreózy, měla by se započít další diagnostika onemocnění jater. Azotémie může být prerenální a značit tak dehydrataci pacienta nebo může poukazovat na selhání ledvin.

Vyšetření moči může poukázat na nižší specifickou hmotnost moči (< 1030) v důsledku polydipsie, nebo neschopnosti koncentrovat moč kvůli hypertyreóze.

U této skupiny koček zahajujeme terapii hypertyreózy.

SKUPINA 2 – MOŽNÁ HYPERTYREÓZA S PRAVDĚPODOBNÝM NETYREOIDÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM

Do této skupiny řadíme kočky, které vykazují **klinické příznaky hypertyreózy**, ale koncentrace hormonu **T4 je v normě**.

V tomto případě se doporučuje stanovit koncentraci T4 a volného T4 (fT4) za 2 – 4 týdny po prvním testování. Zvýšená koncentrace T4 v horní polovině referenčního rozmezí v kombinaci se zvýšenou hladinou fT4 potvrzuje diagnózu hypertyreóza.

Jestliže jsou hormony T4 a fT4 v referenčním rozmezí může kočka trpět netyreoidálním onemocněním. Mezi tato tzv. netyroidální onemocnění, vykazující podobné klinické příznaky hypertyreózy patří Diabetes mellitus, gastrointestinální malabsorbce, maldigesce a gastrointestinální nádorové onemocnění.

Pokud není nalezené jiné onemocnění a je na hypertyreózu stále podezření, je doporučeno další testování, zahrnující trijodtyronin (T3) supresní test, stanovení koncentrace TSH ve spojení s T4, nebo scintigrafie štítné žlázy.

SKUPINA 3 – ZVĚTŠENÁ ŠTÍTNÁ ŽLÁZA BEZ KLINICKÝCH PŘÍZNAKŮ HYPERTYREÓZY

Skupina koček, které nevykazují žádné klinické příznaky hypertyreózy, T4 hodnota je v referenčním rozmezí, ale byla zjištěna **palpačně zvětšená štítná žláza**. U této skupin se doporučuje sledovat pacienta, zda se nerozvinou klinické příznaky a zopakovat stanovení sérové koncentrace T4 za 6 měsíců.

SKUPINA 4 – SUBKLINICKÁ HYPERTYREÓZA

Jedná se o kočky, **bez klinických příznaků hypertyreózy**, ale s **elevací T4** a některými **nálezy z klinického vyšetření** poukazující na hypertyreózu.

U těchto pacientů je doporučeno znovu stanovit T4 za 1- 2 týdny. Pokud je sérová koncentrace T4 stále zvýšená, je doporučeno zahájit terapii hypertyreózy.

Pokud by byla kontrolní hladina T4 v normě, provedeme stanovení T4 za 6 měsíců s kompletním klinickým vyšetřením a vyšetřením krví.

SKUPINA 5 – KLINICKÁ HYPERTYREÓZA S POTVRZENÝM NETYREOIDÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM

Do této skupin se řadí kočky **klinickými příznaky hypertyreózy, elevací T4 a přítomnosti** jedné nebo více **souběžných onemocnění**.

Jelikož se hypertyreóza vyskytuje spíše u starších koček, je zřejmé, že se budou vyskytovat i další onemocnění. Mezi komorbidity spojené s hypertyreózou patří srdeční onemocnění, hypertenze, retinopatie, chronické selhání ledvin, gastrointestinální malabsorbce, inzulinová rezistence.

Hypertyreóza koček je však vážné onemocnění, které může mít za následek rychlé zhoršení stavu pacienta, proto se doporučuje zahájit terapii hypertyreózy i při přítomnosti jiných onemocnění.

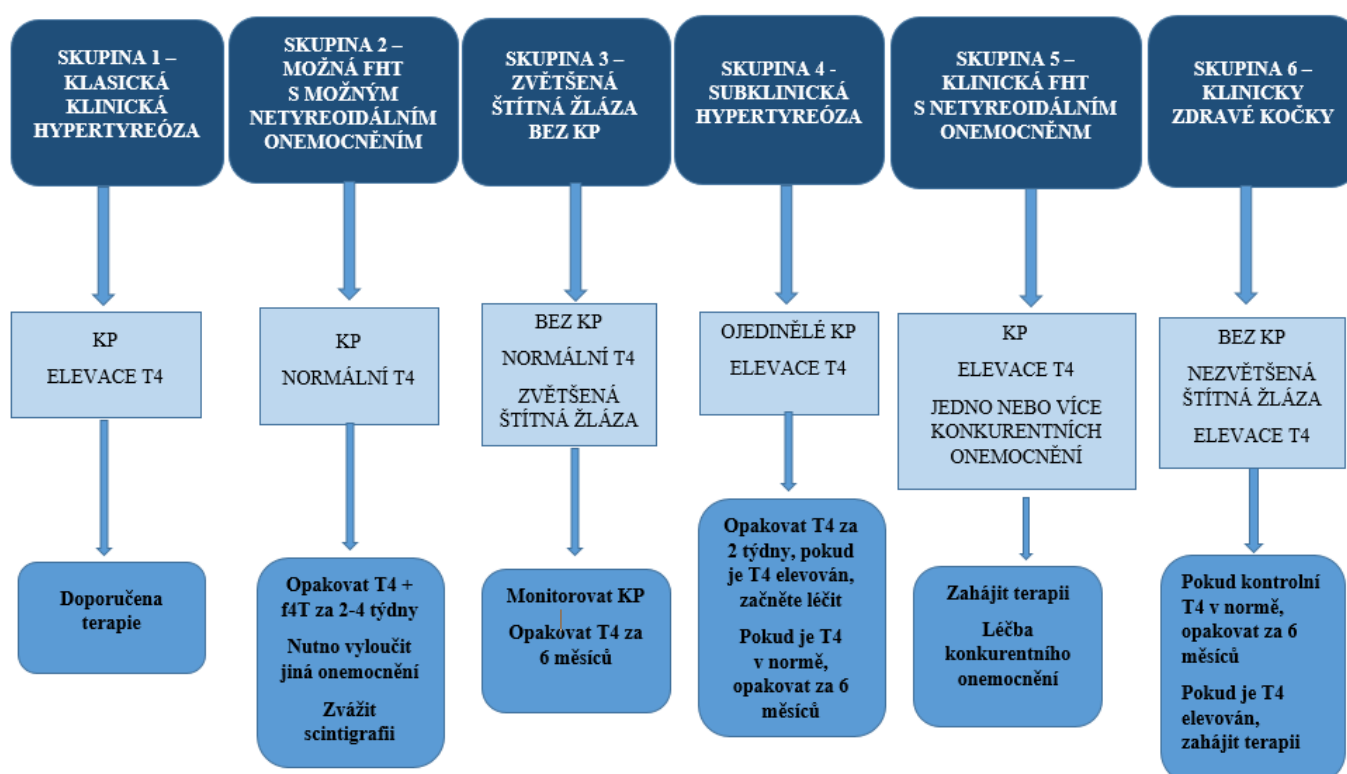
SKUPINA 6 – KLINICKY ZDRAVÉ KOČKY

V této skupině se nacházejí kočky, které **nevykazují klinické příznaky hypertyreózy, nemají zvětšenou štítnou žlázu**, nebo hmatné noduly štítné žlázy, ale při screeningovém laboratorním vyšetření **vyšla zvýšená T4**.

Jelikož se mohou vyskytovat falešně pozitivní hodnoty T4, měli bychom opakovat stanovení T4 (nejlépe metodou radioimunoanalýzy, nebo chemiluminescencí).

Pokud hodnota T4 vyjde v referenčním rozmezí, sledujeme kočku a stanovíme T4 za 6 měsíců, nebo dříve, pokud se objeví klinické příznaky. Jeli při opakovaném stanovení hladina T4 zvýšená, je doporučeno zahájit terapii hypertyreózy.

Souhrn diagnostiky hypertyreózy koček



Modifikace dle: 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism; FHT – felinní hypertyreóza; KP- klinické příznaky; T4 - tyroxin

TERAPIE

Hypertyreóza koček vyžaduje co nejrychlejší zahájení léčby. Existuje několik forem léčby a volba záleží na faktorech, jako je věk, přítomnost jiného onemocnění, finanční nálady na terapii, dostupnost léčby. Cílem terapie je dosáhnout stavu euthyroidismu a vyhnout se hypotyreóze.⁵

Momentálně jsou k dispozici **4 možnosti terapie hypertyreózy**: medikamentózní terapie methimazolem nebo karbimazolem, chirurgická tyreoidektomie, ošetření radioaktivní jódem a dietní opatření se sníženým obsahem jódu.⁵

Většina veterinárních kliniků doporučuje jako **definitivní terapii tyreoidektomií**, nebo **terapii radioaktivním jódem** zejména, pokud se jedná o mladou kočku bez jiných komorbidit. U geriatrických koček se současným netyreoidálním onemocněním je optimální terapie methimazolem a karbimazolem nebo dietním opatřením s restrikcí jódu. Methimazol nebo karbimazol se využívají k obnovení euthyroidního stavu ještě před tyreoidektomií.⁵

Zřídka se dnes používá perkutánní aplikace ethanolu, nebo tepelná ablace štítné žlázy.

TERAPIE RADIOAKTIVNÍM JÓDEM

Odborníci v endokrinologii obecně souhlasí, že terapie radioaktivním jódem je nejlepší volbou pro většinu koček. Nejlépe reagují stabilní kočky, které nemají konkurentní onemocnění. Po podání radioaktivního jódu (¹³¹I) jej štítná žláza aktivně shromažďuje, zejména buňky, které mají největší metabolickou aktivitu. Radioaktivní jód ¹³¹I emituje beta částice a gama záření. Zářením dojde k eliminaci těchto buněk, snížení činnosti štítné žlázy a zmenšení štítné žlázy. Beta částice jsou zodpovědné za zničení většiny tkáně, ale účinkují pouze do 2mm. Proto nedochází ke zničení okolních struktur, jako jsou např. příštítná tělíska.^{5,11}

Cílem terapie je obnovit euthyroidní stav s nejmenší možnou dávkou ¹³¹I. Hladina T4 obvykle klesá do referenčního rozmezí v intervalu 4 – 12 týdnů po ošetření. Vymizení klinických příznaků může trvat delší dobu, obvykle několik měsíců.⁵

U 5% koček není dosažen stav euthyroidismu po první dávce. Jedná se o rozsáhlé tumory, pacienti se závažnými klinickými příznaky, vyššími hodnotami, nebo se jedná o karcinom štítné žlázy. Pokud se jedná o karcinom štítné žlázy, musí se v druhé dávce použít vyšší dávky radioaktivního jódu, jelikož maligní buňky štítné žlázy nekonzentrují tak dobře jód

jako hyperplastické nebo adematózní buňky. U karcinomu štítné žlázy je doporučeno použít vyšší dávky radioaktivního jódu, nebo v kombinaci s chirurgií. Rizikem je však vznik hypotyreózy.⁵

Přibližně 30 % ošetřených koček může být hypotyreózních přibližně 3 měsíce po ošetření radioaktivním jódem.⁵ Ojediněle se však vyskytují nežádoucí účinky terapie.¹¹

Dávky používané při karcinomu štítné žlázy jsou tři až desetkrát vyšší než při použití u benigních onemocnění.¹¹

Výhody

- Ničí abnormální buňky na jakémkoliv místě (i extratyroidální tkáň)
- Více než 95% úspěšnost v terapii zvýšen funkce štítné žlázy
- Míra recidivy je 5%
- Jedná se o poměrně jednoduché ošetření – aplikace injekční, nebo perorální kapsle
- Závažné nežádoucí účinky jsou vzácné
- Minimální riziko vzniku trvalé hypotyreózy
- Preferovaná terapie v humánní medicíně

Nevýhody

- Vyžaduje se zvláštní zařízení
- Nutnost hospitalizace zvířete od 3 dnů do 4 týdnů, délka hospitalizace je v závislosti na dávce radioaktivního jódu
- Během hospitalizace nesmí majitel navštívit kočku
- Po propuštění z hospitalizace musí být kočka pouze v domácím prostředí po 2 týdny, teprve poté může ven
- Kontakt s kočkou musí být majitelem omezen po 2 týdny od propuštění z hospitalizace
- Není reverzibilní

TERAPIE ORÁLNÍMI NEBO TRANSDERMÁLNÍMI MEDIKAMENTY (methimazol, karbimazol)

Antithyroidní léky lze používat dlouhodobě, nebo krátkodobě pro stabilizaci pacientů před chirurgickým řešením, nebo terapii radioaktivním jódem. Karbimazol je metabolit methimazolu s podobným mechanismem účinku.⁵

Methimazol

Methimazol blokuje peroxidázu štítné žlázy, čím inhibuje biosyntézu hormonů štítné žlázy. Není schopen ale blokovat již vytvořené hormony štítné žlázy, což vysvětluje snížení hladin T4 až po 2-4 týdnech od nasazení terapie.¹²

Počáteční dávkování by mělo být 1,25 – 2,5 mg na kočku dvakrát denně. Dávkování dvakrát denně je spojeno s menším množstvím vedlejších účinků. Obvykle dochází k úpravě hodnot T4 během 2 týdnů – 3 týdnů od nasazení medikace.¹³ Po této době bychom měli opět stanovit koncentraci T4. Pokud přetrvává hypertyreóza, upravuje se dávka methimazolu o 1,25 – 2,5 mg/den dokud není dosaženo euthyroidismu. Pokud je T4 pod referenčním rozmezím, snižujeme dávku methimazolu o 1,25 – 2,5 mg /den a zopakujeme stanovení T4 za 1 týden.⁵ Jakmile nastane euthyroidní stav kočky, můžeme zkusit aplikovat léky pouze jednou denně ve stejné dávce.⁵ Obvykle se tato forma aplikace doporučuje u pacientů se selháním ledvin.

Kontrolní vyšetření by se mělo provádět za 2 – 3 týdny od nasazení medikace a poté co 4-6 týdnů. Kontrola zahrnuje klinické vyšetření, hematologické a biochemické vyšetření krví a stanovení koncentrace T4.¹²

Při déletrvající léčbě je důležité se vyhnout iatrogenní hypotyreóze. Nízká koncentrace sérové T4 a vysoká koncentrace TSH jsou diagnostické pro iatrogenní hypotyreózu.

Transdermální methimazol

Existují i transdermální methimazolové přípravky, které mohou být vhodné u nespolupracujících koček, nebo pokud se vyskytnou gastrointestinální problémy po perorální medikaci methimazolem.⁵ Transdermální forma aplikace je spojena s menším výskytem gastrointestinálních problémů. Obvykle dochází k úpravě hladin T4 až po 4 týdnech, tzn. po delší době než při perorální formě aplikace (2 týdny).¹³ V současné době neexistují žádné registrované produkty a krém musí být vyroben v lékárně. Dávkování je stejné jako u perorálního přípravku. Připravená mast se aplikuje na vnitřní stranu ušního boltce dvakrát denně.¹⁴ Je nutné, aby majitelé používali pro aplikaci rukavice. U některých koček se může objevit erytém v místě podání masti.¹²

Doporučená dávka aplikace transdermálního gelu je 2,5 mg/kočku co 24h až 10 mg/kočku co 12h.¹⁴

Vedlejší účinky methimazolu

Vedlejší účinky methimazolu představují podráždění gastrointestinálního traktu, letargie, hepatotoxicita, svědění obličeje a exkoriace kůže. Velmi vzácným vedlejším účinkem methimazolu je vývoj získané myastenien gravis.¹²

Podráždění gastrointestinálního traktu se může projevovat zvracením, anorexií a letargií. Obvykle se tyto nežádoucí účinky objevují během prvních 4 týdnů od zahájení medikace a mohou se zmírnit při snížení dávky. Gastrointestinální vedlejší účinky jsou méně časté u transdermální formy aplikace.¹²

Faciální exkoriace se vyskytuje u 2 – 3 % léčených koček a je charakteristická šupinatými lézemi ušních boltců. Někdy se může objevit generalizovaný erytém a pruritus. Obvykle se léčba musí přerušit.¹²

Mezi vedlejší účinky methimazolu patří také útlum kostní dřeně a hepatotoxicita. V krvích můžeme sledovat leukopénii, anémii, a trombocytopenii. V biochemickém vyšetření můžeme zaznamenat elevaci ALP, bilirubin nebo ALT.¹² Methimazol inhibuje srážecí faktory závislé na vitamínu K. Prodloužené srážecí čas a klinické krvácení se však vyskytuje velmi ojedinelé. Je však potřebné brát tuto informaci v potaz.¹²

Transdermální aplikace vykazuje méně klinických příznaků, zejména co se týče podráždění gastrointestinálního traktu.¹⁵

Výhody

- Míra odezvy > 95% během terapie
- Malé tabletky, tekutý nebo topický gel
- Nevyžaduje se hospitalizace pacienta
- Nehrozí riziko trvalé hypotyreózy
- Reverzibilní, po vynechání se hladina celkového T4 zvýší za 24-72 hodin

Nevýhody

- Míra recidivy 100 %, pokud se přestane medikace podávat
- Denní aplikace, obvykle 2x denně po celý život kočky
- Časté kontroly a laboratorní testy
- Reakce na léčiva se vyskytují až u 25 % koček – jedná se o svědění obličeje, zvracení, selhání jater, abnormální hodnoty v hematologickém vyšetření krví, krvácení
- Útvar neustále roste a může se stát maligním

CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ – TYREOIDEKTOMIE

Chirurgické řešení hypertyreózy představuje bilaterální tyreoidektomii s intrakapsulárním nebo extrakapsulárním přístupem, případně jednostranná tyreoidektomie (pro kočky vykazující pouze jednostranné postižení).^{5,9} Riziko anestézie u neléčených koček je vysoká, proto bychom měli před chirurgií začít medikovat methimazolem v tabletové formě.

Rizikem je postoperační výskyt hypokalcémie v důsledku narušení příštítných tělísek.⁹ Hypokalcémie s hypoparatyreózou může být přechodná nebo permanentní. Další komplikací při tyreoidektomii patří Hornerův syndrom, paralýza laryngeálního nervu a rekurence hypertyreózy. Dočasná nebo trvalá hypotyreóza je také častá a proto musí být monitorována hormony štítné žlázy pravidelně.^{5,9}

Před operací je někdy vyžadována scintigrafie pro lepší přehled a rozsah poškozené tkáně, včetně detekce ektopické tkáně. Přibližně 4 – 9 % koček má adenomatózní tkáň na ektopických místech (sublingvální nebo substernální místa jsou nejčastější).⁵

Jelikož je poločas rozpadu T4 u koček krátký, obvykle nastává euthyroidismus 24 – 48 hodin po tyreoidektomii.⁵

Výhody

- Více než 90% míra vyléčení, pokud jsou obě žlázy odstraněny
- 35– 60 % míra vyléčení, jestliže je odstraněna pouze jedna žláza
- Většinou nevyžaduje dlouhou hospitalizaci pacienta
- Míra recidivy 5% v případě oboustranného odstranění
- Míra recidivy < 30%, pokud je jednostranné odstranění štítné žlázy
- Není potřeba speciální vybavení

Nevýhody

- Nutná celková anestezie (u koček s onemocněním kardiovaskulárního systému může být riskantní)
- Riziko je poškození příštítné žlázy a způsobení přechodné nebo trvalé vápníkové krize
- Není reverzibilní
- Většina koček před operací vyžaduje stabilizaci léky
- Po operaci se může změnit hlas kočky

DIETNÍ TERAPIE

Štítná žláza pro vytvoření hormonů vyžaduje dostatečné množství jódu. Studie uvádějí, že dieta s omezeným množstvím jódu je efektivní v úpravě sérové koncentrace T4 při hypertyreóze koček. Délka normalizace koncentrace tyroxinu je závislá na počáteční hodnotě T4 a závažnosti hypertyreózy. Doba normalizace se popisuje od 61 – 180 dnů.¹⁶ V jiné studii došlo u 75 % koček k výraznému snížení hladiny T4 a zlepšení klinických příznaků během 28 dnů od zahájení terapie.¹⁷

Tato forma terapie se doporučuje u koček, kde nejsou výrazné elevace hormonů štítné žlázy. Dlouhodobý důsledek krmení dietou s omezeným množstvím jódu není znám. Obsah jódu v těchto dietách je dvojnásobně menší než v jiných dietách. U koček však prozatím nebyly sledovány známky nedostatku jódu, pokud majitelé krmili kočku dietou po 1 rok. ¹⁶ V dnešní době existuje komerčně dostupná dieta s omezeným obsahem jódu.

Pokud majitel zvažuje chirurgickou excizi štítné žlázy, lze krmit kočku dietou s omezeným obsahem jódu. Pokud však chtějí podstoupit terapii radioaktivním jódem, není zatím známo, zda dieta mění citlivost štítné žlázy k léčbě radioaktivním jódem. ⁵

Výhody

- Pouhá změna ve stravě
- Míra odezvy > 82%
- Bezpečné u koček s renálním onemocněním

Nevýhody

- Kočka nesmí přijímat žádné jiné krmivo
- Pamlsky musí být tak s nízkým obsahem jódu
- Míra recidivy je 100 % pokud se nedodrží dieta
- Horší kontrolovatelnost v domácnosti s více kočkami

DALŠÍ DOPORUČENÍ:

MANAGEMENT PACIENTA S HYPERTÓZOU A SELHÁNÍM LEDVIN

Chronické onemocnění ledvin a hypertyreóza jsou nejčastější onemocnění u geriatrických koček, které se mohou vyskytovat současně. Celková prevalence výskytu azotémie a hypertyreózy se dává kolem 10 – 23 %.¹⁸

Dle nedávných studií je žádoucí zahájit terapii hypertyreózy u koček s onemocněním ledvin. Takoví pacienti vyžadují pravidelný monitoring a dosažení euthyroidního stavu a snaze vyhnout se hypotyreóze. Doporučuje se stanovit míru postižení ledvin dle IRIS klasifikace. Jedná se zejména o tonometrii, stanovení proteinurie. U koček s hypertyreózou musím brát v potaz, že hladina Urey může být elevována v důsledku kachexie a zvýšenému obratu bílkovin, a kreatinin naopak snížen.⁵ Při zahájení terapie hypertyreózy dochází k elevaci sérového kreatininu, až po dobu 6 ti měsíců a snižuje se glomerulární filtrace po dobu 1 měsíce, až do doby euthyroidního stavu.¹⁸ Pokud se azotémie vyskytne u léčené kočky s hypertyreózou, není potvrzeno, že se zkracuje doba přežití.¹⁸

Zvýšená hladina T4 způsobuje zvýšenou betaadrenergní aktivitu a aktivuje renin-angiotensin-aldosteronový systém, což vede ke zvýšení srdečního objemu, objemovému přetížení, zvýšenému průtoku krve ledvinami, retenci sodíku, ledvinné hypertenzi a glomerulární skleróze, což progreduje a zhoršuje onemocnění ledvin. Při hypertyreóze se může objevit proteinurie v důsledku hypertenze.^{5,18}

MANAGEMENT PACIENTA S HYPERTYREÓZOU A ONEMOCNĚNÍM SRDCE

Současné onemocnění srdce je u hypertyreózních koček časté a může, ale nemusí být důsledkem hypertyreózy. Pokud máme potvrzenou hypertyreózu, doporučuje se u těchto pacientů zahájit terapii hypertyreózy a provést opakovaně echokardiografii. U některých koček se po korekci tyrotoxicity a normalizaci krevního tlaku zlepší srdeční onemocnění.⁵

Natriuretický peptid, jako je NTproBNP může být elevován u koček s hypertyreózou a u koček s hypertrofickou kardiomyopatií. Obvykle dochází ke snížení NTproBNP do 3 měsíců od zahájení medikace, pokud j hypertrofie srdce v důsledku hypertyreózy. Pokud zůstává NTproBNP zvýšeno i po 3 měsících od zahájení terapie, hodnotíme stav jako hypertrofická kardiomyopatie nezávislá na hypertyreóze. Samozřejmě, pokud se u kočky již vyskytuje srdeční selhání, zahajujeme terapii obou patologických stavů.⁵

MONITORING PACIENTŮ

Počáteční kontrolní vyšetření se provádí za 2 – 4 týdny od zahájení terapie. Pokud dojde k jakékoliv změně v dávce terapie, kontrola by měla být opět za 2 – 4 týdny od provedené změny. Stabilní, nekomplikované kočky jsou sledovány co 4 – 6 měsíců, kde bychom měli vyšetřit kompletní hematologické a biochemické vyšetření, stanovit T4 a provést analýzu moči.⁵

Klinické zlepšení očekáváme v momentě, kdy se T4 dostane do referenčního rozmezí. V těchto případech můžeme sledovat přírůstek hmotnosti, lepší kvalitu srsti, úprava chování a tachykardie.⁵

PROGNÓZA

Starší studie uvádějí dobu přežití 2 roky po stanovení diagnózy. Novější poznatky však poukazují na delší dobu přežití, a to kolem 5,3 let. Pokud se nezahájí terapie hypertyreózy dochází k rychlé prognóze a vyššímu riziku úmrtnosti. Při výskytu dalších komorbidit se zkracuje délka přežití. Karcinom štítné žlázy má také horší prognózu než adenom. Ačkoliv, pokud je zahájena terapie i při karcinomu štítné žlázy, většinou koček umírají na jiné onemocnění.⁵

KLINICKÝ PŘÍPAD

Nacionále

- Kočka kastovaná
- Kočka domácí
- 14 let
- Váha 3,3 kg

Anamnéza

Majitelé přišli na preventivní prohlídku z důvodu snížené hmotnosti kočky. Kočka je jinak aktivní, žere s chutí, ale nepřibírá. Pozorují také špatnou kvalitu srsti. Kočka je indoor i outdoor, doma ještě 2 kočky, ty jsou v pořádku.

Klinické vyšetření

- **Vědomí:** normální
- **Chování:** klidná
- **Výživný stav:** 2/5
- **Sliznice:** růžové, CRT do 2s
- **TF:** 186/min
- **DF:** 38/min
- **T:** 39 °C
- **Mízní uzliny:** nezvětšené, hmatatelná štítná žláza, zvětšení
- **KVS:** systolický šelest v po mitrální chlopně 2/6, periferní pulz synchronní s činností srdce
- **DS:** bronchovezikulární dýchání
- **Abdomen:** prohmatný, nebolestivý

Na základě klinického vyšetření bylo doporučeno provést hematologické a biochemické vyšetření krví, stanovení tyroxinu, sonografické vyšetření abdomenu, rentgenografické vyšetření hrudníku a kardiologické vyšetření.

Laboratorní nálezy

Hematologie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Leukocyty	8,25	10 ⁹ /l	7,0 - 17,0
Erytrocyty	8,80	10 ¹² /l	5,0 – 10,0
Hemoglobin	125	g/l	80-150
Hematokrit	0,39	l/l	0,24 – 0,45
Střední objem erytrocytů	44,7	fl	35 – 50
Hemoglobin erytrocytu	14,2	pg	12 – 17
Stř. konc. hemat. v erytr.	318	g/l	290- 340
Trombocyty	251	10 ⁹ /l	300 – 600
Tyčky	0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,30
Segmenty	4,40	10 ⁹ /l	3,6 – 12,0
Lymfocyty	2,66	10 ⁹ /l	1,0 – 6,0
Monocyty	0,41	10 ⁹ /l	0,00 - 0,60
Eozinofily	0,78	10 ⁹ /l	0,00 - 0,90
Bazofily	0,0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,10

Biochemie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protein	64,9	g/l	57 - 95
Albumin	23,7	g/l	23 – 35
Bilirubin celkový	1,5	umol/l	0,0 - 7,0
Kreatinin	55,4	umol/l	50 – 170
Glukóza	5,0	mmol/l	3,1 - 6,9
Urea	9,1	mmol/l	5,0 - 11,3
ALP	2,06	ukat/l	0,1 - 4,0
ALT	6,05	ukat/l	0,1 - 1,0
AST	2,31	ukat/l	0,1 - 1,0
GMT	pod 0,07	ukat/l	0,0 – 0,16
Cholesterol	3,09	mmol/l	2,0 – 5,2
Triacylglyceroly	0,74	mmol/l	0,5 – 2,60
Ca	2,26	mmol/l	2,30 - 3,00
P	2,0	mmol/l	0,9 – 2,0
Na	155,6	mmol/l	150 – 160
K	4,4	mmol/l	3,5 - 5,0
Cl	129,6	mmol/l	
T4	Nad 309	nmol/l	12,9 – 51,5

RTG hrudníku

- Kardiomegalie , bez známek srdečního selhání
- Bronchiální plicní vzor – dif.dg: chronické onemocnění dolních cest dýchacích různé etiologie

USG abdomenu

- Bez abnormalit, normální nález

USG štítné žlázy

- Zvětšený levý lalok štítné žlázy, ektopická tkáň štítné žlázy v *apertura thoracis cranialis*

Kardiologické vyšetření

- Zvětšená levá předsíň – LA/Ao 1,96 (norma do 1,6)
- Bez hypertrofie mezikomorového septa a volné stěny levé komory
- Dg.: hypertrofická kardiomyopatie (HCM) / Restriktivní kardiomyopatie (RCM)

Mezi hlavní nálezy u tohoto pacienta patří elevace tyroxinu, a hypertrofická kardiomyopatie.

Bylo doporučeno zahájit terapii hypertyreózy: Felimazole (methimazole) 2,5 mg 2x denně, a terapii HCM/RCM a to ACE inhibitory v dávce 0,4 mg/kg 1x denně, Clopidogrel v dávce 18,75 mg/kočku 1x denně.

Vzhledem k rozsahu postižení štítné žlázy, výskytu ektopické tkáně bylo majitelům doporučeno vyšetření štítné žlázy scintigrafií a poté terapie radioaktivním jódem.

KONTROLNÍ VYŠETŘENÍ

Majitelé toto ošetření absolvovali a 14 dnů po terapii radioaktivním jódem přišli na kontrolní vyšetření. Dle majitelů je kočka v pořádku, nepozorují žádné abnormality. Žere, pije normálně. Majitelé nezačali medikaci na srdce.

- Hodnota T4 – 245 nmol/l
- Echokardiografické vyšetření – známky zhoršení, zvětšení levé předsíně, LA/Ao 2,45
- Hematologické a biochemické vyšetření krve v pořádku, jaterní parametry v normě

Bylo doporučeno nasadit léčbu na srdce a přijít na kontrolní stanovení koncentrace T4 za 14 dnů.

Kontrolní vyšetření měsíc od terapie radioaktivním jódem

Majitelé nepozorují klinické abnormality. Klinickým vyšetřením zjištěna menší štítná žláza.

- Hodnota T4 – 197 nmol/l
- Hematologické a biochemické vyšetření v normě

Vzhledem k rozsahu postižení, přítomnosti ektopických ložisek a možnosti maligního procesu, byli majitelé upozorněni na průběh tohoto onemocnění. Vzhledem k přetrvávání vysokých hodnot T4 bylo doporučeno znovu provedení ošetření radioaktivním jódem. Majitelé toto druhé ošetření již nepodstoupili.

Téměř po roce majitelé přišli na kontrolní vyšetření. Klinicky se kočka zdá v pořádku. Momentálně je pouze na terapii srdečního onemocnění. Provedlo se kontrolní hematologické, biochemické vyšetření, stanovení T4 a kardiologické vyšetření.

- Hodnota T4 – 111 nmol/l
- Hematologické a biochemické vyšetření v normě
- Echokardiografické vyšetření – nález stabilní, bez zhoršení

Majitelům bylo doporučeno pokračovat v nastavené terapii srdečního onemocnění a dodržovat pravidelné kontrolní vyšetření.

LITERATURA

1. Volckaert V, Vandermeulen E, Daminet S, Saunders JH, Peremans K. Hyperthyroidism in cats Part I: anatomy, physiology, pathophysiology, diagnosis and imaging. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 2016;10.
2. Köhler B, Stengel C, Neiger R. Dietary hyperthyroidism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 2012;53(3):182-184. doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01189.x
3. Lawrence D, Thompson J, Layton AW, Calderwood-Mays M, Ellison G, Mannella C. Hyperthyroidism associated with a thyroid adenoma in a dog. :3.
4. Bezzola P. Thyroid carcinoma and hyperthyroidism in a dog. :2.
5. Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, et al. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016;18(5):400-416. doi:10.1177/1098612X16643252
6. Mooney C. Pathogenesis of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2002;4(3):167-169. doi:10.1053/jfms.2002.0177
7. Khare D, Gupta D, Shukla P, Meena N, Khare R. Feline hyperthyroidism: An overview. *Journal of Entomology and Zoology Studies*.:6.
8. Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of Environmental, Nutritional, and Host Factors in Cats with Hyperthyroidism. :7.
9. Mooney CT. Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2001;31(5):963-983. doi:10.1016/S0195-5616(01)50008-X
10. Peterson ME, Broome MR. THYROID SCINTIGRAPHY FINDINGS IN 2096 CATS WITH HYPERTHYROIDISM: Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroid Cats. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015;56(1):84-95. doi:10.1111/vru.12165
11. Volckaert V, Vandermeulen E, Daminet S, Saunders JH, Peremans K. Hyperthyroidism in cats Part II: scintigraphic diagnosis and radioiodine treatment. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 2016;9.

12. Trepanier LA. Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007;37(4):775-788.
doi:10.1016/j.cvsm.2007.03.004
13. Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L. Efficacy and Safety of Transdermal Methimazole in the Treatment of Cats with Hyperthyroidism. :5.
14. Hoffmann G, Marks S, Taboada J, Hosgood G, Wolfsheimer K. Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2003;5(2):77-82. doi:10.1016/S1098-612X(02)00095-5
15. Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. 2006;47:5.
16. Hui TY, Bruyette DS, Moore GE, Scott-Moncrieff JC. Effect of Feeding an Iodine-Restricted Diet in Cats with Spontaneous Hyperthyroidism. *J Vet Intern Med*. 2015;29(4):1063-1068. doi:10.1111/jvim.13368
17. van der Kooij M, Bečvářová I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2014;16(6):491-498. doi:10.1177/1098612X13512627
18. Vaske HH, Schermerhorn T, Grauer GF. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016;18(2):55-59.
doi:10.1177/1098612X15575385

HYPOTYREÓZA

Hypotyreóza je jedna z endokrinopatií, která může být důsledkem dysfunkce kterékoli části osy hypotalamus – hypofýza – štítná žláza. V důsledku toho dochází ke snížené produkci hormonů štítné žlázy (tyroxinu T4 a trijódtyroninu T3). Hypotyreóza se vyskytuje zejména u psů. U koček se vyskytuje ojediněle.

Nejčastěji je způsobena primárními nemocemi štítné žlázy. ¹ Prevalence tohoto onemocnění se popisuje 0,2 – 0,8 %. ²

ETIOLOGIE

Existuje několik možných příčin vzniku hypotyreózy psů. Většina z nich však představuje nevratné získané onemocnění štítné žlázy. Malý podíl na vzniku hypotyreózy má nutriční vliv, vrozené onemocnění štítné žlázy, hypofyzární nebo hypotalamický původ. ³

Onemocnění štítné žlázy se může rozdělit na **primární** (*periferní*), což představuje přímo problém štítné žlázy (lymfocytární tyreoiditida, idiopatická folikulární atrofie) a vykytuje se asi u 95 %. ^{4,5} Ojediněle je primární hypotyreóza způsobena oboustrannou neoplazií štítné žlázy, nebo metastázemi. ²

Sekundární (*centrální*) forma (do 5 %) hypotyreózy, je způsobena postižením adenohipofýzy vylučující hormon stimuluji štítnou žlázu (tyreotropin; TSH). TSH stimuluje tvorbu T4 a T3 a jejich uvolnění ze štítné žlázy. Jedná se nejčastěji o neoplazie, nebo malformaci adenohipofýzy. ²

Terciární (*centrální*) hypotyreóza se popisuje při snížené funkci hypotalamu a představuje deficit tyreotropin uvolňujícího hormonu (TRH). Tato forma nebyla u psů potvrzena. ^{3,5}

KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA (kretenismus)

Vrozené onemocnění štítné žlázy se vyskytuje ojediněle a vychází z deficitu TSH (chybí nebo je neúčinný), poruchy tvorby hormonů štítné žlázy, poruchy rozvoje štítné žlázy a nedostatku jódu. Selhání produkce hormonů štítné žlázy může být v důsledku strumy a folikulární hyperplazie. Byl sledován i genetický vliv na rozvoj hypotyreózy u psů a byla zjištěna alela DLADQA1*00101 s níž je spojené vysoké riziko hypotyreózy. ³ U toy fox teriérů

a krysích teriérů byla popsána mutace genu pro thyroperoxidázu, která je spojena s vrozenou hypotyreózou. U velkých kníračů, boxerů a u skotských jeleních psů byla zjištěna juvenilní hypotyreóza z důvodu nedostatečné sekrece TSH. ³ Štěňata jsou postižena jak mentálně (kretenismus), tak i zaostávají v růstu.

V ojedinělých případech se můžeme setkat i s vrozenou sekundární hypotyreózou, která je v důsledku panhypopituitarismu. Sekundární vrozená hypotyreóza byla zjištěna u velkých kníračů a boxerů. ²

HYPOTYREÓZA DOSPĚLÝCH PSŮ

Přirozeně se vyskytující hypotyreóza se vyskytuje u dospělých psů a vzniká v důsledku nevratného postižení štítné žlázy. Někdy je tato forma nazývána jako získaná hypotyreóza.

Histologicky se primární hypotyreóza rozděluje do dvou kategorií:

1. LYMFOCYTÁRNÍ TYREOIDITIDA

Lymfocytární tyreoiditida, také popisována jako **autoimunitní tyreoiditida** je charakterizována progredující destrukcí štítné žlázy a infiltrací žlázy lymfocyty, plazmatickými buňkami a makrofágy. ^{1,6} Popisuje se, že tento typ představuje 50 % klinických případů a 50 % je způsobena idiopatickou atrofií štítné žlázy. ⁷

Hypotézou vzniku autoimunitní tyreoiditidy je očkování proti infekčním nemocem. Tato hypotéza však doposud nebyla podložena studiemi. ⁷

Obvykle je tento proces pomalu se rozvíjející a je známa dědičnost onemocnění. Geneticky podmíněná tyreoiditida byla potvrzena u bíglů. ⁷ Někdy mohou být společně zjištěny další imunitně zprostředkované polyendokrinopatie.

Detekce tohoto typu onemocnění je možné pomocí měření protilátek proti složkám štítné žlázy (tzv. antithyreoglobulinové protilátky – TgAAs).

Patogeneze autoimunitní tyreoiditidy u psů nebyla prozatím charakterizována.

2. IDIOPATICKÁ DEGENERACE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (IDIOPATICKÁ FOLIKULÁRNÍ ATROFIE)

Idiopatická degenerace štítné žlázy, někdy nazývána jako fibróza štítné žlázy, je charakterizována ztrátou parenchymu štítné žlázy, která je nahrazena tukovou, nebo fibrózní tkání. Tyto změny se mohou objevovat jako primární patologické stavy, ale mohou představovat i konečnou formu lymfocytární tyreoiditidy. ^{1,3}

Pro rozlišení zda se jedná o autoimunitní tyreoiditidu nebo o idiopatickou atrofii je potřeba stanovení antithyreoglobulinových protilátek. ³

U psů můžeme sledovat progres onemocnění přes stádia: ³

1. Subklinická (tichá) tyreoiditida

Přítomnost fokálních lymfocytárních infiltrátů ve štítné žláze, které mají normální histologický vzhled. Jediná abnormalita je detekce antithyreoglobulinových protilátek.

2. Subklinická hypotyreóza s pozitivními antithyreoglobulinovými protilátkami

Jestliže patologická změna štítné žlázy představuje více než 60 – 70% z masы štítné žlázy, detekujeme kompenzační zvýšení koncentrace TSH v séru, která stimuluje zbývající část funkční tkáně štítné žlázy k produkci hormonů štítné žlázy.

Nálezy v této fázi představují zvýšenou hladinu TSH, normální koncentrace tyroxinu (T4) a trijódtyroninu (T3), a pozitivní antithyroglobulinové protilátky.

3. Zjevná hypotyreóza s pozitivními antithyroglobulinovými protilátkami

Jestliže je téměř celá štítná žláza postižena, nedochází k produkci hormonů. Klasickými nálezy jsou snížená koncentrace T4, zvýšená koncentrace TSH a nález pozitivních antithyreoglobulinových protilátek.

4. Nezánětlivá atrofická hypotyreóza

Tkáň štítné žlázy je nahrazena tukovou nebo fibrózní tkání a dochází k zániku zánětlivých buněk vedoucí k nezánětlivému a atrofickému histologickému vzhledu. Absence zánětlivých buněk vede k vymizení protilátek z oběhu.

IATROGENNÍ HYPOTYREÓZA

S iatrogenní formou hypotyreózy se můžeme setkat při léčbě hypertyreózy radioaktivním jódem, při podávání antithyreoidálních léků, po chirurgickém odstranění štítné žlázy. Trvalá hypotyreóza je však po tyreoidektomii vzácná. ²

EUTHYROID SICK SYNDROM

Jedná se o stav, kdy současně probíhá konkurenční netyreoidální onemocnění, které potlačuje sérové koncentrace cirkulujících hormonů štítné žlázy, bez patologie štítné žlázy. V těchto případech mohou být snížené koncentrace celkového tyroxinu a volného tyroxinu zavádějící při diagnostice hypotyreózy. ⁸ Tento stav se například může objevit při srdečním onemocnění, onemocnění ledvin, onemocnění jater, imunitně zprostředkované nemoci, sepse, hyperadrenokorticismus, hypoadrenokorticismus, diabetes mellitus, ale také i idiopatická epilepsie. ⁹

FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY HORMONŮ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

Hormony štítné žlázy T4 a T3, jsou tvořeny štítnou žlázou. Většinu cirkulujícího hormonu představuje T4, T3 je zastoupena pouze ve 20 %. Více než 99 % hormonu T4 a T3 se vyskytují v krvi navázány na plazmatické proteiny. Pouze volné hormony vstupují do buněk pro vyvolání biologického účinku. T3 vstupuje do buněk rychleji a má i rychlejší nástup účinku. T3 je 3 – 5x účinnější než T4. Hormony štítné žlázy se vážou na receptory v jádrech, tento hormonální komplex se poté naváže na DNA a ovlivňuje expresi různých genů kódující regulační enzymy. ²

Hormony štítné žlázy mají široké spektrum účinků. Zejména zvyšují metabolismus, zvyšují spotřebu kyslíku ve většině tkání. Dále mají pozitivní inotropní účinek a chronotropní účinek na srdce. Hormony štítné žlázy mají katabolický účinek na svalovou a tukovou tkáň. Stimulují erytropoézu a regulují cholesterol v těle. ²

NACIONÁLE

Mezi predisponovaná plemena patří dobrman, irský setr, anglický setr, pudl, rhodéský ridgeback, boxer, zlatý retrívr a další.^{1,3} Rozvoj tohoto onemocnění postihuje psy v mladém až středním věku života. Zvýšené riziko představují kastrování jedinci obou pohlaví. Čistokrevní jedinci jsou postiženi častěji ve srovnání s kříženci. Většinou se hypotyreóza vyskytuje u středních až velkých plemen psů.^{2,4,5}

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Progrese tohoto onemocnění je pomalá a klinické příznaky se objevují při postižení nejméně 75 % štítné žlázy. Jelikož hormony štítné žlázy mají účinek na různé orgánové systémy, klinické příznaky hypotyreózy **jsou nespecifické**. Obvykle pozorujeme **známky sníženého metabolismu**, jako je apatie až letargie, nechota k pohybu, zvyšování tělesné hmotnosti, navzdory normálnímu příjmu krmiva.^{1,2,5,10}

Další časté příznaky jsou **dermatologické problémy** (více jak u 85 % jedinců), jako je seborrhea, povrchová pyodermie, hyperpigmentace, hyperkeratóza, alopecie. Hormony štítné žlázy jsou důležité pro zahájení anagenní fáze růstu chlupů, proto po ostříhání nemusí zvíře dorůstat. Alopecie se nejčastěji vyskytuje bilaterálně symetricky v oblasti trupu, boků a ocasu.^{2,4,6,10}



Obrázek 1: Hypotyreóza u rhodéského ridgebacka. Hyperpigmentace kůže břicha.



Obrázek 2: Hypotyreóza psa, alopetický ocas, zřetelná alopecie laterálně od kořene ocasu



Obrázek 3: Hypotyreóza psa. Tzv. kryší ocas.

Mezi méně časté příznaky se řadí **neuromuskulární abnormality**, neuropatie, vestibulární syndrom, myxedém (otoky očí, tzv. tragický výraz tváře), megaesophagus. laryngeální paralýza. Můžeme se setkat i s horší hojivostí ran a nižší teplota. ^{2,5,11}

Hypothyreóza má vliv také na **kardiovaskulární systém**. Jedná se zejména o snížení tepové frekvence, mnoho pacientů s hypothyreózou budou vykazovat bradykardii. Byl popsán i nález atrioventrikulárního bloku 1. stupně u některých pacientů. Snížená funkce štítné žlázy se projevuje také na myokardu, zejména dochází ke snížené systolické funkci levé komory. ^{8,10}

Z reprodukčních abnormalit může být při hypothyreóze **infertilita u fen**, snížené libido a zhoršený spermioqram u psů. ^{2,5}

Hypothyreóza souvisí i s **onemocněním očí**. Jedná se například o korneální ulceraci, uveitidu, sekundární glaukom, odchlípení sítnice apod. *Keratoconjunctivitis sicca* může také souviset s hypothyreózou. ^{2,10}

Hypothyreóza by měla být zařazena do diferenciálních diagnóz agrese jedince, psí kognitivní dysfunkce, z důvodu popisu mentální otupělosti. ⁵

Tabulka č. 1: Nejčastější klinické příznaky asociované s hypothyreózou

ČASTÉ	MÉNĚ ČASTÉ	VZÁCNÉ
Letargie	Neuromuskulární problémy	Infertilita psů
Nárůst hmotnosti	Infertilita fen	Koagulopatie
Alopecie	Myxedém	Kardiovaskulární onemocnění
Pyodermie	Onemocnění očí	Gastrointestinální onemocnění
Seborrhea	Kreténismus	Změny chování

Modifikováno dle Panciera D. L. (2001) ¹⁰

LABORATORNÍ NÁLEZY

V hematologickém vyšetření může být zjevná mírná až střední normochromní a normocytární neregenerativní anémie (až u 30-40 % jedinců).^{2,11} Anémie je primárně výsledkem snížené produkce erytrocytů. Doba přežití erytrocytů není ovlivněna hypotyreózou.¹⁰ Dále může být narušena funkce neutrofilů a lymfocytů.⁵ Ojediněle se vyskytuje krvácení v důsledku nedostatku von Willebrandova faktoru vlivem hypotyreózy.^{4,10}

Biochemické abnormality představují hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, elevace ALP, elevace kreatinkinázy, hyperglykémie.^{4,5,11} Mírná hyperkalcémie byla hlášena u vrozené hypotyreózy.² Mezi další biochemické abnormality patří hypofosfatémie.⁴

DIAGNOSTIKA

Stanovení diagnózy hypotyreózy by mělo být na základě nacionále, anamnézy, klinických příznaků, vyšetření krví a stanovení hormonů štítné žlázy. Důležité je vyloučit jiná onemocnění.

Stanovení koncentrace celkového tyroxinu (T4; nebo označení TT4 = total tyroxin)

Stanovení koncentrace TT4 je užitečným screeningovým testem a je užitečným testem pro vyloučení hypotyreózy. Přibližně 98% psů s hypotyreózou bude mít sníženou koncentraci hormonu T4. I když nízké koncentrace T4 naznačují hypotyreózu, mohou být nízké hladiny T4 také u euthyroidních jedinců s netyreoidálním onemocněním.¹¹ V humánní medicíně je nízká koncentrace T4 u netyreoidálního onemocnění bráno jako prognostický faktor. Snížená koncentrace T4 v séru u těžkého onemocnění souviselo s vyšší úmrtností.⁷

U zdravých jedinců dochází během dne k fluktuaci hormonu T4, což nám může zkreslit diagnostiku, protože i u zdravého jedince můžeme zrovna detekovat sníženou hodnotu tyroxinu. Vliv na kolísání hormonu v séru má věk jedince, plemeno, pohlavní cyklus, netyreoidální onemocnění a léčiva.^{7,12}

Některá plemena psů, jako jsou chrti, aljašští saňoví psi, bordeauxské dogy, velcí knírači mají nižší koncentraci T4 ve srovnání s ostatními plemeny.^{7,11}

Proto z všech těchto důvodů nemůžeme pouze na základě snížené hladiny T4 potvrdit hypotyreózu. Ale normální koncentrace T4 v séru se může potvrdit normální funkci štítné žlázy,

pokud nejsou přítomny autoprotilátky v séru. ¹¹ Téměř u 10 % jedinců s hypotyreózou může být normální koncentrace celkového tyroxinu. ⁷

Stanovení sérové koncentrace volného tyroxinu (fT4)

Volný T4 (metabolicky aktivní frakce T4), je považován za přesnější ukazatel stavu štítné žlázy. Stanovení fT4 je některými kliniky považováno za více citlivý a specifický parametr než stanovení celkového tyroxinu (T4). Volný tyroxin cirkuluje téměř v 1000 krát nižších koncentracích, než je celkový tyroxin. ¹² Bylo prokázáno, že volný tyroxin vysoce koreluje s klinickým stavem pacienta. ⁷ Stanovení fT4 je ovšem nákladné a ne všechny laboratoře tuto možnost stanovení nabízejí (měření by se mělo provádět dialýzou). ¹¹

U některých psů, kteří nemají hypotyreózu, však také můžeme detekovat sníženou funkci fT4, z důvodu euthyroid sick syndromu nebo dermatopatií, nebo z důvodu užívání glukokortikoidů. ¹¹

Ve srovnání se stanovení celkového T4, je fT4 méně ovlivněn jinými onemocněními, aplikací léků, s výjimkou sulfonamidů, glukokortikoidů a phenobarbitalu. ^{10,12}

Stanovení T3

Stanovení trijódtyroninu pro diagnostiku hypotyreózy se nedoporučuje pro jeho nízkou sensitivitu a specifitu. Obvykle v pozdních stádiích onemocnění je hladina T3 nízká a často bývá koncentrace T3 v normálním referenčním rozmezí u mnoha hypotyreózních psů. Zvýšení koncentrace T3, nebo nedetekovatelné koncentrace mohou být výsledky výskytu autoprotilátek proti T3. ¹² Měření koncentrace T3 se může doporučit u chrtů, kteří mají koncentraci celkového a volného tyroxinu nižší než ostatní plemena, ale hodnota celkového T3 se neliší od ostatních plemen. Proto u chrtů může být stanovení koncentrace T3 diagnostické pro hypotyreózu. ⁷

Stanovení endogenní koncentrace druhově specifického TSH (thyreotropinu)

Očekává se, že při snížené koncentraci T4 bude TSH zvýšený. V současné době je možné stanovit psí TSH (cTSH). Normální koncentrace cTSH se může vyskytovat u 20 – 40% jedinců s hypotyreózou, takže jej nelze použít pro diagnostiku samostatně. ^{5,7} Doporučuje se tedy používat společně se stanovením celkového tyroxinu nebo volného tyroxinu. Důvody pro sníženou citlivost stanovení endogenní koncentrace TSH představuje sekundární hypotyreóza, vyčerpání hypofýzy po déletrvajícím hypotyreoidním stavu nebo existence různých forem TSH, které nemusí být rozpoznány dostupnými testy. ¹¹

Specifita elevace cTSH je okolo 98%. Falešně zvýšené hodnoty mohou nastat po ošetření sulfonamidy, při netyreoidálním onemocnění, během léčby trilostanem a u psů s primárním hypoadrenokorticismem před terapií glukokortikoidy. ¹¹

Zvýšená koncentrace TSH spolu s nízkou hodnotou T4 nebo fT4 naznačuje vysokou pravděpodobnost hypotyreózy. Samostatné měření T4 nebo TSH není doporučeno pro diagnostiku hypotyreózy psů. ¹²

Tabulka č. 2 - Vliv léků na hladinu hormonů

Lék	T4	fT4	TSH
<i>Glukokortikoidy</i>	↓	↓	= nebo ↓
<i>Fenobarbital</i>	↓	↓	= nebo ↑
<i>Bromid draselný</i>	=	=	=
<i>Imepitoin</i>	=	=	=
<i>Sulfonamidy</i>	↓	↓	↑
<i>Karprofen</i>	↓ nebo =	= nebo ↓	↓
<i>Ketoprofen</i>	↓	=	=
<i>Deracoxib</i>	=	=	=

Modifikace dle Boretti F. (2018) ¹¹; Ferguson D. C.. (2001) ⁷

Stanovení protilátek proti thyreoglobulinu (antithyreoglobulinové protilátky), T4 a T3 autoprotilátek

Přítomnost lymfocytární tyreoiditidy u psů může být detekována stanovením antithyreoglobulinových protilátek. Jejich měření je vhodné u geneticky predisponovaných plemen. I přesto že pozitivní výsledek antithyreoglobulinových protilátek je důkazem pro onemocnění štítné žlázy, mohou nastat určité situace. Přibližně 15% jedinců s pozitivními protilátky se časem mohou stát euthyroidními a mají negativní výsledky autoprotilátek. U 20% jedinců s pozitivními protilátkami se vyvinou klinické nebo laboratorní abnormality související s hypotyreózou během jednoho roku a u 5% jedinců se rozvine hypotyreóza během 12 – 18 měsíců.⁷

Stanovení antithyreoglobulinových protilátek slouží pro potvrzení diagnózy, ale neposkytuje informace o funkci štítné žlázy. Taktéž negativní výsledek nevyloučí onemocnění.¹² Pozitivní protilátky, ale normální hodnoty T4, fT4 a TSH by neměly směřovat k zahájení terapie, ale spíše ke sledování pacienta jednou za 6 měsíců. Přítomnost antithyreoglobulinových protilátek také neznamená, že bychom měli zahájit terapii imunosupresivy.⁷

Psi vyvíjejí také autoprotilátky proti T4 a T3, i když méně často než protilátky proti thyreoglobulinu. Častěji se vyskytují protilátky proti T3 než proti T4. Autoprotilátky proti T3 a T4 mohou zasahovat do testů.^{7,12}

Část protilátek proti thyreoglobulinu může reagovat proti T3 a T4 a mohou vést k falešnému zvýšení nebo snížení hormonu. Protilátky proti T4 mohou zvýšit nízkou T4 do normálních nebo vyšších hodnot, což může zaslepit diagnózu. Jestliže máme vysoké podezření na hypotyreózu a koncentrace T4 je normální nebo zvýšená, doporučuje se doplnit stanovení protilátek proti T4 a stanovení fT4.^{11,12}

Bylo zjištěno, že pokud má jedinec autoprotilátky proti T3 a T4 má také pozitivní protilátky proti thyreoglobulinu. Toto naznačuje autoimunitní onemocnění štítné žlázy.⁷

Mezi plemena, u nichž je vyšší prevalence výskytu protilátek proti hormonům štítné žlázy patří např. anglický setr, pointer, boxer, maltézský psík apod.⁷

TSH stimulační test

TSH stimulační test byl brán jako zlatý standard pro diagnózu hypotyreózy psů. Test se provádí stanovením hodnoty T4 před a 6 h po podání exogenního TSH. Hodnotí se funkce a rezerva štítné žlázy. Uvádí se, že přibližně 75 % štítné žlázy musí být uničeno, aby došlo ke snížené produkci hormonů štítné žlázy. ⁷ U jedinců s hypotyreózou se očekává minimální až žádná odpověď na aplikaci TSH. U euthyroidních jedinců se očekává, že koncentrace T4 po aplikaci TSH bude nad 30 nmol/l. Zvýšení T4 méně než 1,5krát než je bazální hodnota, nebo hodnota T4 po aplikaci TSH nižší než 20 nmol/l, jsou diagnostické pro hypotyreózu. Tento test je finančně náročnější. ¹¹

TRH stimulační test

Podobně jako je TSH stimulační test se od tohoto testu upouští z důvodu vysoké ceny a špatné dostupnosti látek pro provedení testu. ¹¹

Tabulka č. 3 – souhrn sensitivity, specificity a přesnosti parametrů využívaných pro diagnostiku hypotyreózy psů

Parametr	Sensitivita	Specificita	Přesnost
<i>Nízká hodnota TT4</i>	89%	75-82%	85%
<i>Nízká hodnota TT3</i>	10 %	92%	55%
<i>Nízká hodnota fT4</i>	80-98%	93-94%	95%
<i>Vysoká hodnota cTSH</i>	60-87%	82-100%	84%
<i>Nízká hodnota T4 a vysoká hodnota cTSH</i>	67-87%	92-100%	82%
<i>Nízká hodnota fT4 a vysoká hodnota cTSH</i>	74-80%	97-98%	86%

Modifikace dle Boretti F. (2018) ¹¹, Ferguson D. C.. (2001) ⁷

Pro diagnostiku hypotyreózy bychom měli stanovit celkový T4 + TSH. Snížená koncentrace T4 a elevace TSH potvrzuje diagnózu. Jestliže jsou nejasné výsledky, můžeme stanovit fT4 v kombinaci s TSH. ¹³

ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTIKA

SONOGRAFIE

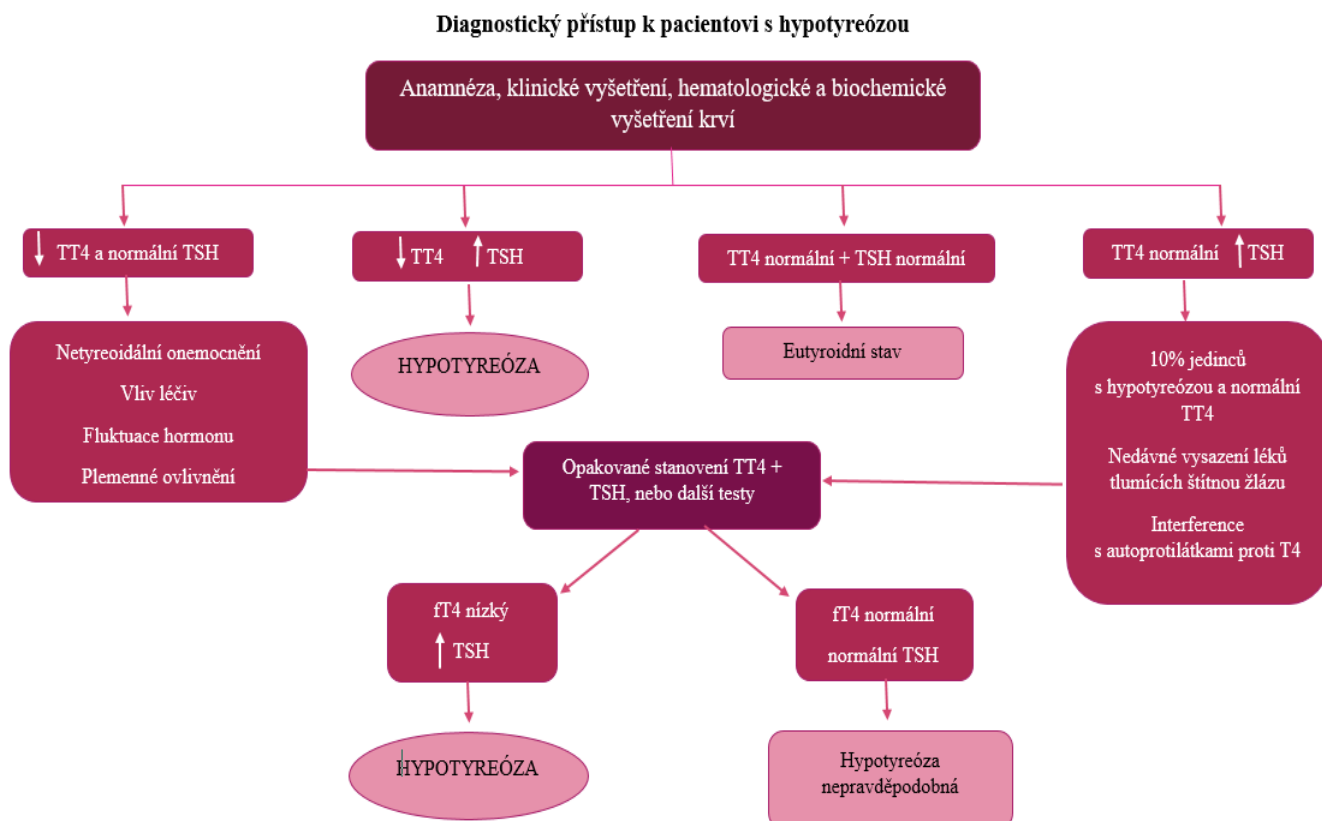
Sonografické vyšetření štítné žlázy může být užitečné jako další test pro podporu diagnózy. U hypotyreózních jedinců předpokládáme menší velikost štítné žlázy, nepravidelné okraje hypoechogenní parenchym. ¹¹

SCINTIGRAFIE

Dle některých autorů je scintigrafie užitečná pro rozlišení psů s primární hypotyreózou od pacientů s netyreoidálním onemocněním. Nedávné studie ukázaly, že glukokortikoidy mohou snížit absorpci technecia a mohou tak vést k nejasným výsledkům. ¹¹

DOPORUČENÍ A SHRUTÍ DIAGNOSTIKY ⁷

1. Normální hodnoty fT4 a TSH téměř vždy identifikují euthyroidního jedince.
2. Nízká hodnota celkové T4 nebo fT4 společně s vysokým TSH ve většině případů potvrzuje hypotyreózu.
3. Přítomnost antithyreoglobulinových protilátek je vysvětlením pro normální hodnoty TT4, fT4 a TSH.
4. Nízká hodnota TT3 má pravděpodobně diagnostickou hodnotu pouze při diagnóze hypotyreózy chrtů.



Modifikace dle: Hypotyreóza psů, Cymedica; Canine Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment, Heseltine J.; Canine hypothyroidism: Diagnostic & monitoring algorithm, Dechra

TERAPIE A MONITORING

Volbou terapie hypotyreózy je náhrada hormonu štítné žlázy levothyroxinem sodným (syntetický T4). Doporučená počáteční dávka je **20 µg/kg dvakrát denně**. Dle některých autorů u některých psů mohou postačovat i nižší dávky, případně aplikace jednou denně. Dávkování 2x denně je spojeno s nižší fluktuací hormonu T4 a udržování hodnoty v nižších koncentracích. K aplikaci léku jednou denně by se mělo přistoupit, pokud jsou kontrolovány klinické příznaky onemocnění.¹¹

U jedinců se současným hypoadrenokorticismem nebo kardiovaskulárním onemocněním by měla být léčba zahájena v 25% dávce doporučené dávky a dávka by se měl zvyšovat o 25 % každé 2 týdny, dle klinického stavu pacienta.

Absorpce T4 střevem je velmi nízká a jeho biologická dostupnost se snižuje s jídlem. Proto **by neměl být lék podáván společně s krmením**.

Maximální koncentrace T4 v séru je 4-6 hodin po podání. V tento okamžik může být hodnota T4 zvýšená, nebo mírně nad referenčním rozmezím. Koncentrace endogenního TSH není vhodná pro kontrolní vyšetření. Hodnota TSH může být v referenčním rozmezí i v případě, že pacient potřebuje navýšit dávku. ^{11,14}

Kontrolní vyšetření bychom měli provést 4 – 6 týdnů od zahájení medikace. Již po prvním týdnu medikace můžeme sledovat změny, jako je zvýšení fyzické aktivity. Dermatologické změny se zlepšují až během několika týdnů či měsíců. ¹¹ Změny nastávají i v hematologickém a biochemickém vyšetření krve, kde po 2 týdnech od zahájení terapie můžeme nalézt nárůst červených krvinek. Průměrné snížení tělesné hmotnosti o 10% nastane během tří měsíců. ¹⁴

Mezi důvody, které mohou vysvětlit selhání terapie, patří současné onemocnění, nedostatečné dávkování, nesprávná diagnóza, krátkodobá terapie, špatná gastrointestinální resorpce apod.

Tyreotoxické účinky nadměrného podávání T4 se vyskytují ojediněle. Klinické příznaky zahrnují polydipsii, polyurii, polyfagii, hubnutí, zhoršené dýchání, hyperaktivitu. Pokud je však zvíře zdravé a dostává levotyroxin, dochází k potlačení produkce TSH a normální funkce štítné žlázy a může dojít k atrofii štítné žlázy. ⁷ Pokud chceme opakovat testy na štítnou žlázu, doporučuje se počkat 6 – 8 týdnů po vysazení levotyroxinu. ⁷

POLYENDOKRINOPATIE

Hypotyreóza psů může být spojena s jinými imunitně zprostředkovanými endokrinopatiemi, jako je diabetes mellitus, hypoadrenokorticismus. ^{2,4}

HYPOTYREÓZA KOČEK

Přírozně se vyskytující hypotyreóza u koček je vzácná a nejčastější příčinou snížené koncentrace T4 je netyreoidální onemocnění. Iatrogenní hypotyreóza může nastat při terapii hypertyreózy. Klinické příznaky jsou obdobné jako u psů. Nejčastější projevy jsou letargie a obezita. ²

PROGNÓZA

Při nastavení správné medikace a monitoringu pacientů je prognóza tohoto onemocnění velmi dobrá. ¹¹

KLINICKÝ PŘÍPAD

Nacionále

- Pes nekastrovaný
- Anglický setr
- 11 let
- Váha 42 kg

Anamnéza

Majitelé přišli na kardiologické vyšetření z důvodu zvýšené únavy, neochoty k pohybu. Pes se na procházce zadýchává, občas i kašle. Loni aplikovali čip suprelorinu, od té doby přibral 7 kilogramů.

Klinické vyšetření

- **Vědomí:** normální
- **Chování:** klidný
- **Výživný stav:** 4/5
- **Sliznice:** růžové, CRT do 2s
- **Mízní uzliny:** nezvětšené
- **KVS:** srdeční ozvy ohraničené, periferní pulz synchronní s činností srdce
- **DS:** bronchovezikulární dýchání
- **Abdomen:** obtížně prohmatný, obezita, nebolestivý

Echokardiografické vyšetření

- Normální nález

Na základě anamnézy bylo majitelům doporučeno vyšetření krví a stanovení hormonů štítné žlázy.

Laboratorní nálezy

Hematologie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Leukocyty	6,76	10 ⁹ /l	6,0 - 17,0
Erytrocyty	6,19	10 ¹² /l	5,5 - 8,5
Hemoglobin	146	g/l	120 - 180
Hematokrit	0,43	l/l	0,37 - 0,55
Střední objem erytrocytů	70	fl	65 - 75
Hemoglobin erytrocytu	23,6	pg	22 - 25
Stř. konc. Hemat. V erytr.	337	g/l	300 - 340
Trombocyty	304	10 ⁹ /l	200 - 500
Tyčky	0	10 ⁹ /l	0,00 - 0,45
Segmenty	4,76	10 ⁹ /l	3,3 - 10,5
Lymfocyty	1,15	10 ⁹ /l	1,0 - 3,6
Monocyty	0,41	10 ⁹ /l	0,00 - 0,50
Eozinofily	0,36	10 ⁹ /l	0,00 - 0,60
Bazofily	0,00	10 ⁹ /l	0,00 - 0,10

Biochemie

PARAMETRY	VÝSLEDEK	JEDNOTKY	REFERENČNÍ HODNOTY
Protein	67,2	g/l	55 - 75
Albumin	33,5	g/l	23 - 34
Bilirubin celkový	1,7	umol/l	0,0 - 7,0
Kreatinin	76,0	umol/l	35 - 110
Glukóza	6,4	mmol/l	3,1 - 6,7
Urea	4,0	mmol/l	3,3 - 8,3
ALP	0,81	ukat/l	0,1 - 4,0
ALT	1,07	ukat/l	0,1 - 1,0
AST	0,50	ukat/l	0,1 - 1,0
Ca	2,68	mmol/l	2,30 - 3,00
P	0,94	mmol/l	1,0 - 2,1
Na	145,8	mmol/l	140 - 155
K	5,0	mmol/l	4,0 - 5,5
Cl	118,6	mmol/l	
T4	Pod 6,44	nmol/l	12,9 - 45,1
TSH	1,16	ng/ml	0,01 - 0,60

Na základě provedených vyšetření bylo majitelům doporučeno zahájit suplementaci hormonů štítné žlázy. Počáteční dávka **Forthyronu (levothyroxin sodný)** byla **10 ug/kg 2x denně**, tj. Forthyron 400 ug 1- 0 – 1.

Kontrolní vyšetření krví bylo doporučeno za 2 týdny od nasazení medikace. Vyšetření je doporučeno nasadit za 3 – 6 hodin po podání léku.

Kontrolní vyšetření

Váha pacienta byla 39,5 kg, tedy o 2,5kg méně, než před zahájením terapie. Majitel uvádí, že se zdá, že je nyní opět více dýchavičný. Ale již není tak unavený.

- **T4 – 19 nmol/l**
- **TSH - 0,084 ng/ml**
- Hematologické a biochemické vyšetření v normě

Dle výsledků (nízké T4) bylo doporučeno navýšit dávku levothyroxinu na 12,5 ug/kg 2x denně, tj. Forthyron 400 ug 1 + ¼ tablety dvakrát denně.

Na základě anamnézy a klinického projevu inspirační dyspnoe bylo vysloven podezření na paralýzu hrtanu, která může souviset s hypotyreózou a majitelům bylo doporučeno provedení endoskopického vyšetření hrtanu a následné chirurgické řešení. Kontrolní vyšetření krví bylo doporučeno provést za 1 měsíc.

LITERATURA

1. Lucke VM, Gaskell CJ, Wotton PR. Thyroid pathology in canine hypothyroidism. *Journal of Comparative Pathology*. 1983;93(3):415-421. doi:10.1016/0021-9975(83)90028-2
2. Scott-Moncrieff JC. Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007;37(4):709-722. doi:10.1016/j.cvsm.2007.03.003
3. Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007;37(4):617-631. doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.002
4. Dixon M, Reid SWJ, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Veterinary Record*. 1999;145(17):481-487. doi:10.1136/vr.145.17.481
5. Beaver BV, Haug LI. Canine Behaviors Associated With Hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2003;39(5):431-434. doi:10.5326/0390431
6. Bhatt S, Patel PK, Paul BR, et al. Diagnosis and therapeutic management of hypothyroidism in a Labrador retriever dog. *Journal of Entomology and Zoology Studies*.:3.
7. Ferguson DC. Testing for Hypothyroidism in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007;37(4):647-669. doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.015
8. Beier P, Reese S, Holler PJ, Simak J, Tater G, Wess G. The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*. 2015;29(1):141-149. doi:10.1111/jvim.12476
9. Klopmann T, Boettcher IC, Rotermund A, Rohn K, Tipold A. Euthyroid Sick Syndrome in Dogs with Idiopathic Epilepsy before Treatment with Anticonvulsant Drugs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006;20(3):516-522. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02890.x

10. David LP. Conditions Associated with Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2001;31(5):935-950. doi:10.1016/S0195-5616(01)50006-6
11. Boretti FS. Canine hypothyroidism: diagnosis and treatment. June 2018. <https://doi.org/10.5167/uzh-159345>.
12. Kemppainen RJ, Behrend EN. Diagnosis of Canine Hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2001;31(5):951-962. doi:10.1016/S0195-5616(01)50007-8
13. Dixon RM, Graham PA, Mooney CT. Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Veterinary Record*. 1996;138(24):594-595. doi:10.1136/vr.138.24.594
14. Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Animal Practice*. 2002;43(8):334-340. doi:10.1111/j.1748-5827.2002.tb00082.x

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří za pomoc a korekturu MVDr. Carlosovi Agudelovi, PhD.

Dále mým kolegům za poskytnutí některých fotografií, zejména MVDr. Milošovi Vávrovi a MVDr. Mgr. Kateřině Chvátalové, PhD.

V neposlední řadě patří poděkování Interní vzdělávací agentuře za možnost vytvoření tohoto studijního materiálu.

Práce byla financována v rámci projektu IVA VFU Brno 2019FVL/1660/18.