

Dijagnostika i liječenje inzulinoma u tvorova - retrospektivna studija



M. Crnogaj, L. Viličić, D. Grden*, G. Jurkić, J. Gotić i I. Šmit

Sažetak

Endokrini sustav je najčešće mjesto nastanka tumora u tvorova. Inzulinom je najčešće funkcionalan, neuroendokrini tumor β -stanica gušterače koji je prema pojavnosti na prvom mjestu, a na drugom je mjestu tumor nadbubrežne žlijezde. Za ovu je bolest kronična hipoglikemija karakteristična, kao i klinički simptomi poput ataksije stražnjih ekstremiteta, letargije i kolapsa. Napretkom bolesti ozbiljnost kliničkih simptoma se povećava i konačno dolazi do nepovratnih cerebralnih lezija. Postavljanje dijagnoze inzulinoma temelji se na kombinaciji karakterističnih kliničkih simptoma i niske koncentracije glukoze u krvi. Terapija je medicinska ili kirurška ili njihova kombinacija. Cilj liječenja je stabilizacija pacijenta kroz određeno vremensko razdoblje te je vlasnicima potrebno objasniti da trajno izlječenje nije moguće. Ovo je istraživanje

provedeno na 50 tvorova, što je činilo 17,5 % od ukupno zaprimljenih i pregledanih tvorova na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u Zagrebu, u vremenskom razdoblju od 8 godina, a u kojih je postavljena dijagnoza inzulinoma. Uočena je blaga spolna predispozicija (češće u mužjaka) za razvoj ove bolesti te učestalija pojavnost u tvorova starije dobi. Najčešće opaženi klinički simptomi bili su: ataksija stražnjih ekstremiteta, letargija, kolaps, gubitak tjelesne mase i gubitak apetita. Na temelju dijagnostičkih podataka, potvrdili smo da je mjerenje koncentracije glukoze u krvi bio najčešći način postavljanja dijagnoze, a najčešća metoda liječenja bila je medikamentozna terapija korištenjem glukokortikoida.

Ključne riječi: tvor, inzulinom, koncentracija glukoze u krvi, kronična hipoglikemija, medikamentozna terapija

Uvod

Endokrini sustav je najčešće mjesto nastanka tumora u tvorova. Prema pojavnosti, na prvom mjestu je tumor β -stanica gušterače poznat i kao inzulinom, a na drugom je mjestu tumor nadbubrežne žlijezde (Chen 2008.,

Rosenthal i Wyre, 2012.). Inzulinom je u tvorova prvi put opisan 1984. godine te je od tada najčešće dijagnosticiran tumor u tvorova u SAD (Kaufman i sur., 1984., Li i sur., 1998.). Nešto drugačije podatke iznose Avallone i sur. (2016.) koji u

Dr. sc. Martina CRNOGAJ, dr. med. vet., docentica; Leona VILIČIĆ dr. med. vet., Veterinarska ambulanta Blue Dot, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Darko GRDEN*, (dopisni autor e-mail: dgrden@vef.hr), dr. med. vet., docent, Gabrijela JURKIĆ, dr. med. vet., dr. sc. Jelena GOTIĆ, dr. med. vet., docentica, dr. sc. Iva ŠMIT, dr. med. vet., docentica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

svom radu opisuju inzulinom kao drugi najčešći tumor u tvorova, a kao najčešći navode tumor nadbubrežne žlijezde. Incidencija inzulinoma u tvorova je prema istraživanjima između 21,7 i 25 % (Miller i sur., 2014.), s najviše prijavljenih slučajeva je u Sjevernoj Americi i Japanu, dok je u Europi i Australiji učestalost uočenih slučajeva znatno manja (Rosenthal i Wyre, 2012.).

Visoka incidencija inzulinoma u američkih tvorova podržava hipotezu da postoji MEN-like (engl. *multiple endocrine neoplasia* - višestruke endokrine neoplazije) genetska predispozicija u populaciji. Smatra se da u nastanku inzulinoma prehrana ima bitnu ulogu (Chen, 2010.). Tvorovi koji se koriste u laboratorijskim uvjetima i tvorovi koji se drže kao kućni ljubimci u SAD-u pretežito se hrane komercijalnom suhom hranom, dok se u mnogim europskim zemljama i Australiji prehrana tvorova sastoji od cijelog plijena i svježeg mesa. Tvorovi su obligatni mesojedi i smatra se da visoka razina ugljikohidrata u prehrani senzibilizira β -stanice Langerhansovih otočića da proizvode više inzulina što posljedično dovodi do hiperplazije i tumorskih promjena. Upravo ta razlika u prehrani mogla bi biti uzrok učestalije dijagnoze inzulinoma u SAD-u u odnosu na mnoge europske zemlje i Australiju. Međutim, do danas, još nisu provedena istraživanja u kontroliranim uvjetima koja bi to i potvrdila (Miller i sur., 2014.).

Uloga β -stanica Langerhansovih otočića je održavanje fiziološkog odnosa između razine inzulina i glukoze u krvi. U zdravih se životinja stopa sekrecije inzulina povećava kada koncentracija glukoze u krvi prijeđe prag od 6,1 mmol/L, a inhibirana je kada koncentracija glukoze u krvi padne ispod 3,3 mmol/L (Schoeman, 2017.). Niska koncentracija glukoze djeluje kao okidač glukoreceptora u rombencefalonu i hipotalamusu, što potiče oslobađanje glukagona, kortizola, epinefrina i

hormona rasta (Leifer i sur., 1986.). Ovi hormoni povisuju koncentraciju glukoze u krvi jer inhibiraju perifernu uporabu glukoze, što potom stimulira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri. Za razliku od toga, u životinja s inzulinomom, hiperglikemični efekti glukagona, epinefrina, kortizola i hormona rasta su inhibirani pa koncentracija glukoze u krvi nastavlja padati (Nelson i Foodman, 1985., Leifer i sur, 1986.).

Tumori pankreasnih β -stanica prouzročuje povišenje bazalne sekrecije inzulina, čije tumorske stanice ne reagiraju na fiziološku negativnu povratnu spregu i posljedično izlučuju pretjerano visoke količine inzulina. Kontinuirana hiperinzulinemija sprječava hepatičku glukoneogenezu i glikogenolizu i povećava periferni unos glukoze u tkivne stanice, što dovodi do pada koncentracije glukoze u krvi (Leifer i sur., 1986.).

U tvorova s inzulinomom često se viđa kronična hipoglikemija, kod koje koncentracija glukoze u krvi sporo pada i ne aktivira simpatikus. Tvorovi mogu tijekom dužeg vremenskog razdoblja imati jako niske razine glukoze u krvi (1,7-2,2 mmol/L), a da ne pokazuju kliničke znakove. Kliničke simptome počinju pokazivati tek kada se koncentracija glukoze u krvi još više snizi, kao u slučaju dužih perioda aktivnosti ili gladovanja (Schoemaker, 2017.).

Inzulinomi u pasa i mačaka su visoko maligni tumori naglašenog metastatskog potencijala i kratkog vremena preživljavanja. Za razliku od pasa i mačaka, u tvorova, inzulinomi imaju niski metastatski potencijal i tijekom dužeg vremenskog razdoblja dobro reagiraju na medikamentoznu terapiju (Schoemaker, 2017.).

Dijagnostika inzulinoma kod tvorova temelji se na kombinaciji karakterističnih kliničkih znakova i nalazu niske koncentracije glukoze u krvi. Koncentracija glukoze u krvi niža

od 3,33 mmol/L (izmjerena natašte ili 4-6 sati nakon zadnjeg obroka) indikativna je za inzulinom (Huynh i sur., 2017; Schoemaker, 2017.). Klinički znaci inzulinoma rezultat su hipoglikemije koja nastaje posljedično pretjeranom izlučivanju inzulina iz tumora (Antinoff i Williams, 2012.).

Liječenje se provodi kirurškim zahvatom, medikamentoznom terapijom ili kirurškim zahvatom nakon kojeg slijedi medikamentozna terapija. Kirurško je liječenje superiorno nad medikamentoznim jer često dovodi do dugog razdoblja bez simptoma i produžuje životni vijek. U 50 % slučajeva i dalje je indicirana medikamentozna terapija nakon kirurške ekscizije (Lightfoot i sur., 2012., Huynh i sur., 2017.). Medikamentozno liječenje uključuje terapiju glukokortikoidima popraćenu specifičnom prehranom, ali ako to nije dovoljno za kontroliranje znakova hipoglikemije u terapiju se može uvesti i diazoksid (Rosenthal i Wyre, 2012.).

Ovo istraživanje je retrospektivna studija, a cilj je istraživanja bio ustvrditi postotak tvorova oboljelih s obzirom na ukupan broj tvorova zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u razdoblju od 01.01.2010. do 31.12.2018. Nadalje cilj istraživanja je bio odrediti moguću dobnu i spolnu predispoziciju, istražiti koji su najčešći razlozi zbog kojih vlasnici dovode svoje tvorove na pregled te koje su najčešće metode liječenja.

Materijali i metode

U ovom su radu prikupljeni i obrađeni podaci iz arhive kliničkih kartica pacijenata zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u vremenskom razdoblju od 01.01.2010. do 31.12.2018. U istraživanje su uključeni svi tvorovi u kojih je na osnovu anamnestičkih

podataka, kliničke slike i dodatnih dijagnostičkih pretraga postavljena dijagnoza inzulinoma. U navedenom razdoblju, sveukupno je 50 tvorova (30 mužjaka i 20 ženki) ispunilo ove kriterije. U 45 od 50 tvorova uključenih u istraživanje dijagnoza inzulinoma postavljena je na Klinici za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta, a preostalih 5 pacijenata zaprimljeno je s dijagnozom inzulinoma postavljenom izvan Klinike za unutarnje bolesti.

Istraživanjem su obrađeni podaci o spolu i dobi u trenutku postavljanja dijagnoze te broju tvorova s dijagnostičkim inzulinomom u odnosu na ukupni broj tvorova zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta. Iz kartica pacijenata izdvojeni su anamnestički podaci i klinički simptomi: letargija, gubitak tjelesne mase, ataksija stražnjih nogu i napadaji, bolnost na palpaciju abdomena i prisutnost patoloških tvorbi. Tijekom pregleda izvađena je krv i pomoću uređaja za mjerenje glukoze Accu-Check Active (Roche) ili na aparatu ABBOT c4000 ARCHITECTplus izmjerena je glukoza kao dio biokemijskih nalaza krvi u Laboratoriju Klinike za unutarnje bolesti. Koncentracija glukoze je najčešće mjerena u više navrata. Nalaz koncentracije glukoze u krvi niži od 3,3 mmol/L bio je indikativan za postavljanje dijagnoze inzulinoma čak i u odsustvu kliničkih simptoma.

Abdominalna radiografija rađena je u dvije osnovne projekcije snimanja, profilna (laterolateralna) i sagitalna (ventrodorzalna ili dorzoventralna), koristeći Siemens Multix Fusion uređaj. U slučaju radiološke sumnje na prisutnost inzulinoma obavljena su dodatna snimanja.

Ultrazvučni pregled abdomena rađen je uređajem Esaote MyLab™ 40. Pregledani su svi organi trbušne šupljine s posebnim naglaskom na moguće promjene na gušterači (poput promjena u ehogenosti i/ili ehostrukturi gušterače,

postojanje lezija (nodula), njihova veličina, ehogenost i ehostruktura te postojanje eventualnih metastaza u trbušnoj šupljini). Prema potrebi ultrazvučna pretraga je u nekih pacijenata više puta ponovljena.

Dijagnostička (eksplorativna) laparotomija, korištena je kao samostalna procedura ili u sklopu druge operacije. Dio tvorova operiran je na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta, a dio u drugim veterinarskim ambulanzama u Hrvatskoj i izvan nje. Životinje su bile u općoj anesteziji. Najčešće provedena metoda bila je medijalna laparotomija s vertikalnom incizijom po bijeloj liniji. Površina i unutrašnjost gušterače pregledana je intraoperativno u svrhu uočavanja nodula.

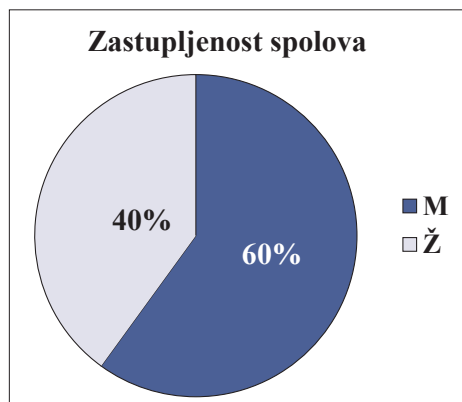
Iz kartica pacijenata obrađeni su podaci o načinu i trajanju terapije zaprimljenih tvorova. Pacijenti su s obzirom na primijenjenu terapiju: kirurška terapija, terapija akutne hipoglikemijske krize i terapija za kroničnu hipoglikemiju i zbog obrade podataka podijeljeni u skupine. Prema ishodu liječenja inzulinoma, tvorovi su podijeljeni i na skupinu preživjelih tvorova (živi u trenutku otpusta s klinike) i uginulih (uginuli ili eutanazirani zbog posljedica inzulinoma).

U statističkoj analizi i obradi podataka korišten je računalni program Microsoft Office Excel®. Deskriptivna statistika korištena je pri obradi podataka iz anamneze i kliničkih pregleda tvorova. Analizom prikupljenih podataka određivana je srednja vrijednost i standardna devijacija.

Rezultati

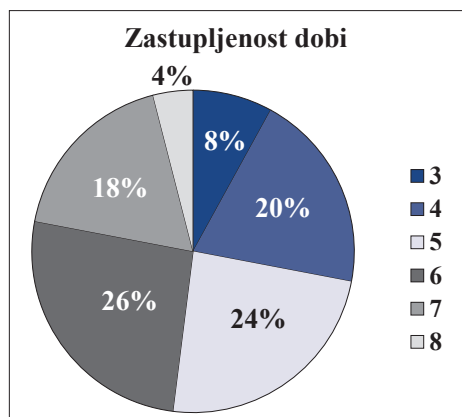
U navedenom razdoblju istraživanja na Kliniku za unutarnje bolesti zaprimljeno je 285 tvorova, od čega je kod njih 50 (17,5 %) potvrđena dijagnoza inzulinoma. U 5/50 (10 %) istraživanih tvorova inzulinom je dijagnosticiran prije zaprimanja na Kliniku za unutarnje

bolesti Veterinarskog fakulteta, dok su u 6/50 (12 %) tvorova vlasnici posumnjali na inzulinom samostalno mjereći glukozu u krvi. Omjer muških i ženskih životinja iznosio je 60:40 (slika 1).



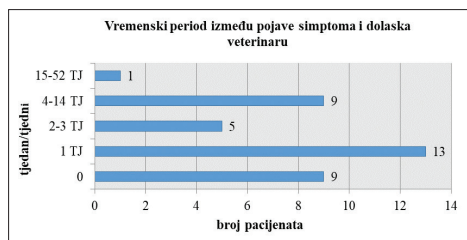
Slika 1. Zastupljenost spolova u istraživanoj skupini tvorova (M – mužjaci; Ž – ženke)

Prosječna dob tvorova prilikom postavljanja dijagnoze bila je $5,38 \pm 1,32$ godina (raspon od 3 do 8 godina) u tvorova oba spola te $5,60 \pm 1,28$ godina (raspon od 3-8 godina) u muških tvorova i $5,05 \pm 1,32$ godina (raspon od 3-8 godina) u ženskih tvorova (slika 2).



Slika 2. Zastupljenost po dobi u istraživanoj skupini tvorova (po godini starosti)

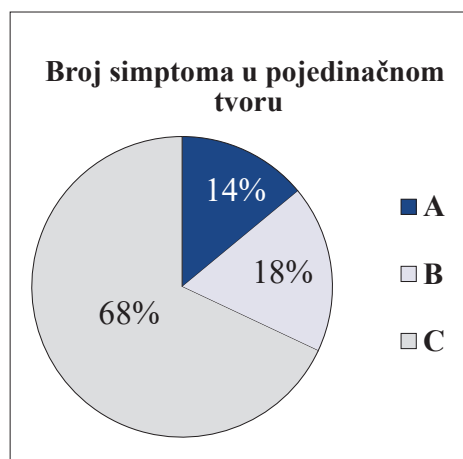
Prosječno vrijeme od zapažanja prvih simptoma od strane vlasnika do njihovog dolaska na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta iznosilo je $24,43 \pm 61,84$ dana (raspon od 0-365 dana) (slika 3). U 11/50 (22 %) slučajeva dijagnoza inzulinoma je bila slučajan nalaz jer su vlasnici doveli tvora na pregled zbog drugog zdravstvenog problema ili su došli na sistematski pregled. Broj tvorova koje su vlasnici doveli isti dan kada su opazili prve simptome bio je 4/50 (8 %). Unutar mjesec dana od pojave simptoma bolesti na pregled je dovedeno 19/50 (38 %) tvorova, dok je u razdoblju između mjesec dana i godinu dana na pregled dovedeno 4/50 (8 %) tvora. Jedan je vlasnik (2 %) doveo tvora na pregled godinu dana od pojave prvih simptoma. Točno vremensko razdoblje između zapažanja prvih simptoma i dolaska na pregled na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta nije se moglo ustanoviti u 13/50 (26 %) slučajeva.



Slika 3. Podjela vremena od pojave simptoma do dolaska vlasnika na Kliniku

Klinički simptomi iz anamneze i kliničkog nalaza zabilježeni su za svakog pacijenta kojem je dijagnosticiran inzulinom. Sumnja na inzulinom postavljena je temeljem kliničkih simptoma nakon čega se pristupilo daljnjim dijagnostičkim pretragama. Iz analiziranih podataka o pacijentima ustvrđeno je da broj odgovarajućih simptoma po životinji varira, a u najvećem

broju slučajeva (34/50, 68 % slučajeva), zabilježeno je više od jednog simptoma, u 9/50 (18 %) slučajeva zabilježen samo jedan simptom dok su u 7 slučajeva (14 %) pacijenti bili asimptomatski (slika 4). Prema zastupljenosti kliničkih simptoma, najčešći simptom bila je ataksija stražnjih ekstremiteta s 34 % (17/50), nakon čega su slijedili letargija i kolaps s 30 % (15/50), gubitak tjelesne mase s 28 % (14/50), smanjen apetit s 26 % (13/50), povraćanje s 20 % (10/50), teturanje i napadaji s 18 % (9/50), ptijalizam s 14 % (7/50), slabost s 10 % (5/50), tremori i tikovi s 8 % (4/50), dezorijentacija s 4 % (2/50) te kopanje šapama po ustima i teško buđenje (somnia) s 2 % (1/50) (tabela 1.).



Slika 4. Zastupljenost simptoma u istraživanoj skupini tvorova (A – asimptomatski, B – jedan simptom, C – više od jednog simptoma)

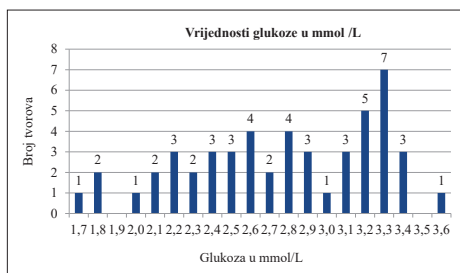
Prilikom kliničkog pregleda, provedena je palpacija abdomena u 49/50 (98 %) slučajeva. Rezultati palpacije bili su bez osobitosti u 34/49 slučajeva (69,4 %). Prisutnost patološke tvorbe u abdomenu prilikom palpacije ustanovljena je u 8/49 slučajeva (16,3 %), dok je u 5/49 slučajeva (10,2 %) abdomen opisan kao bolan, napet i/ili proširen.

Tabela 1. Učestalost kliničkih simptoma u istraživanoj skupini

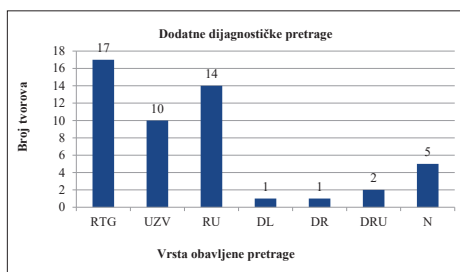
Klinički znak	Učestalost
Ataksija stražnjih ekstremiteta	34 %
Letargija	30 %
Kolaps	30 %
Gubitak tjelesne mase	28 %
Smanjen apetit	26 %
Povraćanje	20 %
Epileptiformni napadaji	18 %
Teturanje	18 %
Ptijalizam	14 %
Slabost	10 %
Tremori i tikovi	8 %
Dezorijentacija	4 %
Kopanje šapama po ustima	2 %
Teško buđenje	2 %
Asimptomatski	14 %

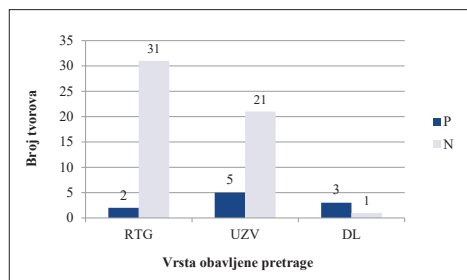
Koncentracija glukoze u krvi je u 90 % tvorova (45/50) određena na Klinici za unutarnje bolesti u sklopu biokemijskih pretraga iz seruma ili glukotestom iz pune krvi. Prosječna koncentracija glukoze u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je $2,77 \pm 0,49$ mmol/L (raspon od 1,70-3,60 mmol/L) (slika 5). U 10 % tvorova (5/50), u kojih je dijagnoza inzulinoma bila postavljena prije zaprimanja na Kliniku za unutarnje bolesti. Podatci o koncentraciji glukoze u krvi u trenutku postavljanja dijagnoze nisu bili dostupni. Iako su u trenutku zaprimanja imali koncentracija glukoze veću od 3,33 mmol/L (3,4 mmol/L do 3,6 mmol/L) jer su u vremenu neposredno prije zaprimanja bili nahranjeni u 4 tvora postavljena je dijagnoza inzulinoma.

Rentgenska pretraga provedena je u 33/50 slučajeva (66 %). U 31/33 slučajeva (93,9 %) nalaz je bio negativan, dok je

**Slika 5.** Vrijednosti glukoze u krvi (mmol/L) kod postavljanja dijagnoze inzulinoma

u 2/33 slučajeva (6,1 %) opisana tvorba u abdomenu. Niti u jednom slučaju nije sa sigurnošću postavljena dijagnoza inzulinoma. Ultrazvučna pretraga je provedena u 26/50 slučajeva (52 %) te je u 21/26 slučajeva (80,8 %) bila je nespecifična. U 5/26 slučajeva (19,2 %) ultrazvučnom je pretragom identificirana tvorba u abdomenu, a u 2/5 od tih slučajeva (40 %) postavljena je direktna sumnja na inzulinom. U 4/50 slučajeva (8 %) provedena je dijagnostička laparotomija, dok je u dva slučaja ista predložena, no ne postoje podatci o tome je li i obavljena (moguće da je obavljena u privatnoj Veterinarskoj ambulanti). U 3/4 provedene dijagnostičke laparotomije (75 %) pronađeni su odgovarajući

**Slika 6.** Podjela dodatnih dijagnostičkih pretraga rađenih u istraživanoj skupini tvorova (RTG – rentgenska pretraga; UZV – ultrazvučna pretraga; RU – rentgenska i ultrazvučna pretraga; DL – dijagnostička laparotomija; DR – dijagnostička laparotomija i rentgenska pretraga; DRU – dijagnostička laparotomija, rentgenska pretraga i ultrazvučna pretraga; N – nije rađena nijedna pretraga)

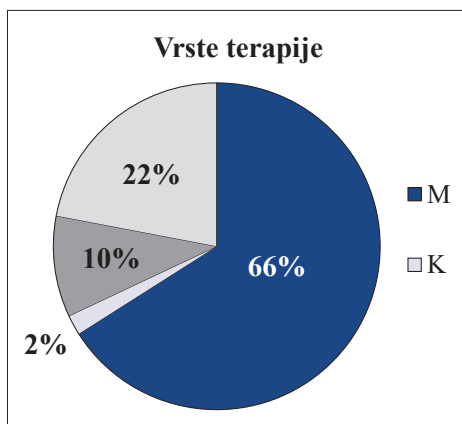


Slika 7. Omjer pozitivnih i negativnih rezultata pojedinih dijagnostičkih pretraga (P – pozitivni rezultat; N – negativni rezultat; RTG – rentgenska pretraga; UZV – ultrazvučna pretraga, DL – dijagnostička laparotomija)

noduli na gušterači, dok je u 1/4 slučaja (25 %) pretraga bila negativna (slike 6 i 7). Konačna patohistološka dijagnoza je postavljena u 2/50 slučajeva (4 %). Uzorak je uzet tijekom dijagnostičke laparotomije.

Terapija nije navedena u kartici pacijenta u 11/50 (22 %) tvorova. Za 7/50 tvorova (14%) je nakon inicijalne obrade na Klinici za unutarnje bolesti nastavljeno liječenje kod njihovog veterinaru te su podatci o liječenju je nepoznati. Također, 4/50 (8 %) tvorova nisu medikamentozno liječeni zbog konkurentnih bolesti, kao što su bubrežne ili hormonalne, nego se pratila razina glukoze u krvi. Sveukupno je 6/50 tvorova (12 %) kirurški liječeno. Isključivo kirurški liječen je 1/50 tvor (2 %), dok je 5/50 tvorova (10 %) liječeno i kirurški i medikamentozno. Jedan od 5 (20 %) tvorova koji su kirurški i medikamentozno terapijirani operiran je dva puta. Isključivo medikamentozno liječeno je 33/50 tvorova (66 %) (slika 8).

Tvorovi koji su dobivali medikamentoznu terapiju podijeljeni su na dvije skupine: oni koji su dobivali terapiju za akutnu hipoglikemijsku krizu i one koji su dobivali terapiju za liječenje inzulinoma. Tvorovima koji su dovedeni na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta tijekom ili neposredno nakon akutne hipoglikemijske krize, aplicirana je infuzija i bolusi glukoze (10%-tna, 20%-tna ili

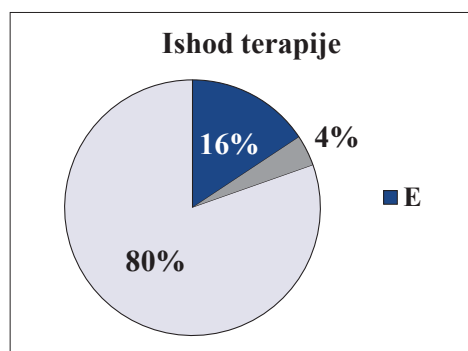


Slika 8. Vrsta terapije korištena u istraživanoj skupini (M – medikamentozna; K – kirurška; MK – medikamentozna i kirurška; NN – nepoznato)

40%-tna). U akutnoj hipoglikemijskoj krizi dovedeno je 4/38 (10,5 %) tvorova koji su medikamentozno terapijirani. Daljnja terapija po protokolu za liječenje inzulinoma nastavljena je u 4/4 (100 %) tvorova. Dva od 38 (5,3 %) tvorova liječeno je isključivo dijetalnom prehranom. Korištena je W/D hrana za regulaciju glukoze u krvi i za regulaciju tjelesne težine. Broj tvorova koji su uz prehranu terapijirani glukokortikoidima bio je 36/38 (94,7 %). Prednizon (Decortin; Merck KGaA, Darmstadt, Njemačka), deksametazon (Deksametazon; Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija) i metilprednizolon (Solu-Medrol; Pfizer MFG. Belgija) bili su glukokortikoidi izbora. U pojedinih pacijenata korištena je kombinacija dva ili čak sva tri glukokortikoida. Dva različita glukokortikoida korištena su u 6/38 (15,8 %) slučajeva, dok je 1/38 (2,6 %) tvor tretiran s kombinacijom tri glukokortikoida. Prednizon se koristio samostalno u 18/38 (47,4 %) slučajeva, a sveukupno (samostalno i u kombinaciji) u 25/38 (65,8 %) slučajeva. Metilprednizolon je korišten samostalno u 7/38 (18,4 %) slučajeva, u kombinaciji s prednizonom u 6/38 (15,8 %) slučajeva, a sveukupno (samostalno i u kombinaciji) u 14/38 (36,8 %) slučajeva. U 1/38 (26,3 %) slučajeva,

koristila se kombinacija prednizolona, deksametazona i metilprednizolona. Diazoksid (Proglycem; Teva Pharmaceuticals USA, Sellersville, PA, USA) koristio se za hipoglikemiju u 3/38 (7,9 %) slučajeva. Ranitidin (Peptoran; Pliva, Zagreb, Hrvatska), H₂ blokator koristio se u 10/38 (26,3%) tvorova za sprječavanje pojave želučanih čireva.

Zbog nepovoljne prognoze te pogoršanja kliničkog stanja osam od 50 pacijenta (16 %) je eutanazirano na zahtjev vlasnika. Zbog posljedica inzulinoma uginula su 2/50 tvora (4 %). Većina pacijenata, 40/50 (80 %), je preživjela te su otpušteni s klinike na nastavak liječenja kod kuće (slika 9).



Slika 9. Ishod terapije u istraživanoj skupini tvorova u trenutku otpusta s Klinike za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta (E – eutanaziran, U – uginuo, Ž – živ)

Rasprava

Od 285 tvorova zaprimljenih na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta u vremenskom razdoblju od 01.01.2010. do 31.12.2018., njih 49,8 % su činili mužjaci, dok su ostalih 50,2 % činile ženke. U 50 tvorova (17,5 % ukupno zaprimljene populacije) dijagnosticiran je inzulinom te su uključeni u ovo istraživanje. Od tvorova s dijagnosticiranim inzulinomom njih 60 % bili mužjaci, a 40 % ženke. Pilny i Chen (2004.) ustvrdili su da postoji

blaga spolna predispozicija (1,5:1) u korist mužjaka oboljelih od inzulinoma. Iste rezultate prikazali su Caplan i sur. (1996.) gdje su od populacije tvorova s dijagnosticiranim inzulinomom 56 % bili mužjaci, a 44 % ženke. Weiss i sur. (2000.) navode da su njihovom istraživanju 59 % tvorova s dijagnozom inzulinoma činili mužjaci, a 41 % ženke dok je u istraživanju provedenom od strane Ehrhart i sur. (1996.) bilo 65 % mužjaka i 35 % ženki s dijagnosticiranim inzulinomom. Rosenthal i Wyre (2012.) ističu mogućnost da ne postoji prava spolna predispozicija već da su mužjaci češće dovođeni na preglede u veterinarske bolnice. Naši rezultati su u skladu s dostupnom literaturom i do sada provedenim istraživanjima, u kojima je struktura spolova podjednaka te je ustvrđena blaga spolna predispozicija mužjaka tvorova oboljelih od inzulinoma.

Prosječna starost tvorova prilikom postavljanja dijagnoze u ovom istraživanju bila je $5,38 \pm 1,32$ godina (raspon od 3 do 8 godina). Naši rezultati slažu se s podacima iz literature u kojoj je navedeno da najčešće obolijevaju tvorovi srednje do starije dobi (Li sur., 1998., Rosenthal i Wyre 2012.). Caplan i sur. (1996.), Ehrhart i sur. (1996.) te Weiss i sur. (1998.) u svojim istraživanjima navode da je prosječna dob tvora u trenutku postavljanja dijagnoze 5 godina, s rasponom od 2-7 godina. U samo jednom slučaju dijagnosticiran je inzulinom u tvora starosti od svega 2 tjedna (Li i sur., 1998.). Na temelju svega navedenog možemo potvrditi da starost tvorova predstavlja jedan od predisponirajućih faktora za razvoj same bolesti. Kako se u tvorova životinje starije od 3 godine smatraju gerijatrijskim pacijentima (Johnson-Delaney, 2020.) inzulinom je bolest starijih životinja.

Prosječno vrijeme prošlo od opažanja prvih simptoma od strane vlasnika do njihovog dolaska na Kliniku za unutarnje bolesti Veterinarskog fakulteta bilo je

24,43 ± 61,84 dana (raspon od 0-365 dana). Ehrhart i sur. (1996.) u svojoj retrospektivnoj studiji navode da su klinički simptomi trajali prosječno 90 dana prije nego što su se vlasnici odlučili dovesti tvora na pregled. U našem je istraživanju 86 % tvorova pokazivalo simptome u trenutku dijagnoze, dok je 14 % bilo asimptomatsko. Prema zastupljenosti kliničkih simptoma najučestaliji su bili ataksija stražnjih ekstremiteta s 34 %, letargija i kolaps s 30 %, nakon čega su slijedili gubitak tjelesne mase s 28 %, smanjen apetit s 26 %, povraćanje s 20 %, teturanje i napadaji s 18 %, ptijalizam s 14 %, slabost s 10 %, tikovi i tremori s 8 %, dezorijentacija s 4 % te kopanje šapama po ustima i teško buđenje s 2 %. Weiss i sur. (1998.) u svojem istraživanju navode da su letargija (95 %), slabost (82 %) i kopanje po ustima šapama (58 %) tri najčešća klinička simptoma dok je ataksija zabilježena u 36 % slučajeva. Relativno slične rezultate dobili su Caplan i sur. (1996.) kod kojih su također letargija (91 %) i slabost (88 %) bila dva najčešća simptoma, dok je treće mjesto zauzimao kolaps (47 %). Ataksija je zabilježena u 23 % tvorova. Ehrhart i sur. (1996.) ističu napadaje (60 %) kao najčešći simptom, koji slijede letargija (45 %) i ptijalizam (35 %), dok je ataksija zabilježena u 25 % oboljelih tvorova. Rosenthal i Wyre (2012.) su objedinjavanjem rezultata iz različitih radova, od 161 slučaja tvorova s dijagnozom inzulinoma, u 78 % zabilježili letargiju, u 66 % slabost te u 39 % ptijalizam kao najčešće simptome, dok su rjeđe uočeni povraćanje, tremori i tikovi (7 %) te dezorijentacija u <1 %. Naši se rezultati razlikuju od dostupne literature po zastupljenosti ataksije stražnjih ekstremiteta i povraćanja, koji su češće opaženi u slučajevima navedenima u ovom radu, dok su ptijalizam, slabost i kopanje šapama po ustima rjeđe opaženi. Letargija je i u našim rezultatima i u dostupnoj literaturi jedan od najčešće navedenih kliničkih simptoma. Što se tiče

učestalosti gubitka tjelesne mase, tremora i tikova te teturanja naši su rezultati slični dostupnoj literaturi.

Koncentracija glukoze u krvi mjerena je u svih pacijenata, a srednja vrijednost koncentracije glukoze u krvi u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je 2,77 ± 0,49 mmol/L (raspon od 1,70-3,60 mmol/L). Caplan i sur. (1996.) navode prosječnu vrijednost glukoze u krvi od 1,78 mmol/L (raspon od 1,17-2,22 mmol/L).

U našem je istraživanju u 66,00 % slučajeva rađena rendgenološka pretraga koja je bila negativna u 93,94 % slučajeva. Rendgenološka pretraga bila je negativna i u svih 28 tvorova (snimanih u laterolateralnoj i ventrodorzalnoj projekciji) u istraživanju Caplan i sur. (1996.). Navedeni rezultati ne čude obzirom da abdominalni rendgenogrami nisu osjetljivi u postavljanju dijagnoze inzulinoma (Caplan i sur, 1996., Schoeman, 2017.). Ultrazvučna pretraga abdomena u ovom istraživanju provedena je u 52,0 % slučajeva te je bila nespecifična u 80,7 % slučajeva. U 19,23 % slučajeva ultrazvučnom je pretragom pronađena tvorba u abdomenu. Caplan i sur. (1996.) iznose da je identifikacija pankreasnih nodula abdominalnim ultrazvukom bila uspješna u 5/23 tvora (21,74 %). Prema dostupnoj literaturi, abdominalni se ultrazvuk nije pokazao dovoljno osjetljiv za evaluaciju gušterače (Miller i sur., 2014.). Niska osjetljivost u tvorova vjerojatno je posljedica mikroskopske veličine nodula (Chen, 2008., Rosenthal i Wyre, 2012.). U 8 % (4/50) tvorova u ovom istraživanju provedena je dijagnostička laparotomija čiji su rezultati bili nedijagnostički u 25 % slučajeva. Ehrhart i sur. (1996.) ističu da je u 100 % tvorova u njihovom istraživanju, u kojih je rađena laparotomija, pronađen jedan ili više nodula, a iste rezultate navode Caplan i sur. (1996.). Naši rezultati podudaraju se s rezultatima iz dostupne literature o niskoj osjetljivosti

rendgenološke i ultrazvučne pretrage te o visokoj osjetljivosti laparotomije u dijagnostici inzulinoma.

U ovom istraživanju isključivo kirurški liječeno je 2 % tvorova dok je medikamentozno liječeno 66 % tvorova, s time da je 10 % od njih liječeno i medikamentozno i kirurški. Terapija nije navedena u kartici pacijenta za 22 % tvorova. Većina (94,7%) medikamentozno liječenih pacijenata terapijano je prednizonom, metilprednizonom, deksametazonom ili kombinacijom sva tri lijeka. Diazoksid je korišten u 7,9 % tvorova. Caplan i sur. (1996.) ističu da je u njihovom retrospektivnom istraživanju, 21,1 % terapijano isključivo kirurški, 5,2 % terapijano isključivo medikamentozno, 66 % tvorova terapijano je i kirurški i medikamentozno, a 7 % nije terapijano. Među tvorovima terapijanim medikamentozno, 50 % je liječeno prednizonom, 46,2 % prednizonom i diazoksidom te 3,8 % diazoksidom. Slične podudarnosti u rezultatima imali su Ehrhart i sur. (1996). Naime, u njihovom je istraživanju 55 % tvorova liječeno isključivo kirurški, 10 % isključivo medikamentozno, 30 % je terapijano i kirurški i medikamentozno, a 5 % nije primilo terapiju. Među onima koji su medikamentozno liječeni, pola (50 %) je terapijano isključivo prednizonom, a 50 % je terapijano kombinacijom prednizona i diazoksida. Također, Weiss i sur. (1998) navode da je u 84,9 % tvorova obavljena nodulektomija i/ili pankreatektomija, dok je 15,2 % tvorova liječeno medikamentozno.

Jedan od nedostataka našeg istraživanja je premali broj tvorova koji su liječeni kirurški. Što se tiče omjera kirurške terapije u usporedbi s medikamentoznom naši rezultati odstupaju od rezultata iz literature. Svakom vlasniku ponuđene su opcije liječenja te im je objašnjeno da kirurški postupak ima prednost u odnosu na medikamentozno liječenje, ali zbog finansijskih ograničenja vlasnika, u većem

se postotku pristupilo medikamentoznog terapiji. Naši su rezultati odstupali od i od literaturni navoda u postotku korištenja diazoksida u pacijenata, koji se puno rjeđe koristio u našem istraživanju nego što je opisano u dostupnoj literaturi.

Jedan od nedostataka ovog istraživanja je nepostojanje podataka o vremenu preživljavanja nakon otpusta. Razlog tomu je što su vlasnici tvorova nakon dijagnostike, stabilizacije i početka liječenja provedenog na Klinici za unutarnje bolesti liječenje nastavili izvan Klinike za unutarnje bolesti.

Literatura

1. ANTINOFF, N. and B. H. WILLIAMS (2012): Chapter 8: Neoplasia. In: Quesenberry, K. E., J. W. Carpenter (Eds.) *Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery*. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri (103-121).
2. AVALLONE G., A. FORLANI, M. TECILLA, E. RICCARDI, S. BELLUCO, S. F. SANTAGOSTINO, G. GRILLI, K. KHADIVI and P. ROCCABIANCA (2016): Neoplastic diseases in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) in Italy: classification and tissue distribution of 856 cases (2000-2010). *BMC Vet Res* 12, 275.
3. CAPLAN, E. R., M. E. PETERSON, H. S. MULLEN, K. ME. QUESENBERY and K. L. ROSENTHAL (1996): Diagnosis and Treatment of Insulin-Secreting Pancreatic Islet Cell Tumors in Ferrets: 57 cases (1986. – 1994.). *J. Am. Vet. Med. A.* 209, 1741-1745.
4. CHEN, S. (2008): Pancreatic Endocrinopathies in Ferrets. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 11, 107-123.
5. CHEN, S. (2010): Advanced Diagnostic Approaches and Current Medical Management of Insulinomas and Adrenocortical Disease in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 13, 439-452.
6. EHRHART, N., S. J. WITHROW, E. J. EHRHART, J. H. WIMSATT (1996): Pancreatic Beta Cell Tumor in Ferrets: 20 cases (1986. – 1994.). *J. Am. Vet. Med. A.* 209, 1737-1740.
7. HUYNH M., L. CHASSANG, G. ZOLLER (2017): Evidence-Based Advances in Ferret Medicine. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* 20, 773-803.
8. JOHNSON-DELANEY, C. A. (2020): Geriatric Ferrets. *Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.* 23, 549-565.
9. KAUFMAN, J., P. SCHWARZ and K. MERO (1984): Pancreatic Beta-cell tumor in a Ferret. *J. Am. Vet. Med. A.* 185, 998-1000.
10. LEIFER, C. E., M. E. PETERSON and R. E. MATUS (1986): Insulin-Secreting Tumor: Diagnosis and

- Medical and Surgical Management in 55 Dogs. J. Am. Vet. Med. A. 188, 60-64.
- LI, X., J. G. FOX and P. A. PADRID (1998): Neoplastic Diseases in Ferrets: 574 cases (1968-1997). J. Am. Vet. Med. A. 212, 1402-1406.
 - LIGHTFOOT, T., J. RUBINSTEIN, S. AIKEN and L. LUDWIG (2012): Chapter 11: Soft Tissue Surgery. In: Quesenberry, K. E., J. W. Carpenter (Eds.) Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri (141-156).
 - MEHLER, S. J. (2014): Chapter 13: Surgery. In: Fox, J. G., R. P. Marini (Eds.) Biology and Diseases of the Ferret. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., Ames, Iowa (285-310).
 - MILLER C. L., R. P. MARINI and J. G. FOX (2014): Chapter 17: Diseases of the Endocrine System. In: Fox, J. G., R. P. Marini (Eds.) Biology and Diseases of the Ferret. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., Ames, Iowa (377-399).
 - NELSON, R. W. and M. S. FOODMAN (1985): Medical Management of Canine Hyperinsulinism. J. Am. Vet. Med. A. 187, 78-82.
 - PILNY, A. A. and S. CHEN (2004): Ferret insulinoma: diagnosis and treatment. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. – North Am. Edn. 26, 722.
 - ROSENTHAL, K. L. and N. R. WYRE (2012): Chapter 7: Endocrine Diseases. In: Quesenberry, K. E. and J. W. Carpenter (Eds.) Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri (86-102).
 - SCHOEMAKER, N. J. (2017): Ferret Oncology: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics. Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. 20, 183-208.
 - SCHOEMAN, J. P. (2017): Chapter 303: Insulin-Secreting Tumors. In: Ettinger, S. J., E. C. Feldman, E. Cote (Eds.) Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult, 8th Edition. Elsevier, Inc. St. Louis, Missouri (4267-4279).
 - WEISS, C. A., B. H. WILLIAMS and M. V. SCOTT (1998): Insulinoma in the Ferret: Clinical Findings and Treatment Comparison of 66 Cases. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 34, 471-475.

Diagnostics and Treatment of Insulinomas in Ferrets - A Retrospective Study

Martina CRNOGAJ, DVM, PhD, Assistant Professor, Leona VILIČIĆ, DVM, Veterinary clinic Blue Dot, Zagreb, Croatia; Darko GRDEN, DVM, PhD, Assistant Professor, Gabrijela JURKIĆ, DVM, Jelena GOTIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Iva ŠMIT, DVM, PhD, Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

The endocrine system is the most common site of tumour formation in ferrets. Insulinomas are usually functional, neuroendocrine tumours of the β cells of the pancreas. They are the most common tumours in these animals, followed by adrenal gland tumours. Chronic hypoglycaemia is characteristic for this disease, as are clinical symptoms such as ataxia of the hind limbs, lethargy, and collapse. The severity of clinical symptoms increases as the disease progresses, finally appearing as irreversible cerebral lesions. Diagnostics are based on a combination of characteristic clinical symptoms and a low concentration of glucose in the blood. Therapy is medical or surgical, or a combination of both. As veterinarians, we have to explain to owners there is no permanent cure, and that the goal of the treatment is to stabilize the patient over a period of time. This study

was conducted on 50 ferrets, or 17.5% of all admitted and examined ferrets at the Clinic for Internal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb diagnosed with an insulinoma over an 8-year period. A mild sexual predisposition (in favour of males) was noticed, and the disease was more common in geriatric ferrets. The most common symptoms observed were ataxia of the hind limbs, lethargy, collapse, weight loss, and inappetence. Based on the diagnostic data, we confirmed that the most common diagnostic procedure was measuring the blood glucose level, while medical therapy with glucocorticoids was the most common treatment method.

Key words: *ferret; insulinoma; concentrations of glucose in blood; chronic hypoglycaemia; medical treatment*