

Inzulinom u pasa

Kolaković, J.¹ i M. Torti²

Uvod

Gušterača pripada skupini tubulo-alveolarnih žlijezda, nema vlastite čahure i režnjići su joj labavo spojeni. Smještena je u dorzalnom dijelu trbušne šupljine u bliskom odnosu s prednjim dijelom duodenuma (SISSON i GROSSMANN, 1953; KÖNIG i LIEBICH, 2005). Veći dio tkiva gušterače čine stanice egzokrinog tipa sa pripadajućim sustavom kanala koji izlučuju probavne enzime u duodenum. Endokrinu komponentu gušterače, poznatu kao pankreasni odnosno Langerhansovi otočići čine alfa stanice koje stvaraju hormon glukagon, beta stanice koje stvaraju hormon inzulin, delta stanice koje stvaraju hormon somatostatin i F, odnosno PP stanice koje stvaraju pankreasni polipeptid (KÖNIG i LIEBICH, 2005). Tumori gušterače koji su često endokrinološki aktivni i luče inzulin nazivaju se tumori beta stanica ili inzulinomi. Približno 70% stanica Langerhansovih otočića čine beta stanice, te se možda upravo u toj činjenici nalazi razlog da su tumori beta stanica češći od tumora ostalih stanica Langerhansovih otočića (HESS, 2010). Inzulinomi se rijetko javljaju u pasa, česti su u tvorova, a u mačaka je opisano svega šest slučajeva (HESS, 2010). LA PERLE i CAPEN (2007) navode da se najčešće u životinja razvijaju adenomi i karcinomi beta stanica gušterače te da su karcinomi u pasa češći od adenoma, dok je u humanoj medicini više od 90% tumora beta stanica benignog karaktera (BLISS i sur., 1997). Inzulinomi se u pasa javljaju u srednjoj i starijoj životnoj dobi u rasponu od 3 do 15 godina starosti, a u prosjeku sa 9 godina starosti (HESS, 2010). Od ovih tumora podjednako oboljevaju muške i ženske životinje, a učestaliji su u labrador retrievera, zlatnih retrievera, irskih setera, boksera, njemačkih ovčara, standardnih pudla, foksterijera i škotskih ovčara (KINTZER, 2004).

Etiologija i patofiziologija

Točni uzroci inzulinoma u životinja još uvijek nisu poznati (HESS, 2010), dok se u ljudi pretilost i visoki krvni tlak navode kao uzroci inzulinemije, koji ne moraju nužno dovesti do nastanka inzulinoma (OMAIRA i sur., 2002). Primarni regulator lučenja inzulina je glukoza. Kada glukoza uđe u beta stanice metabolizira se u ATP i zatvara kalijeve kanale osjetljive na ATP. Zatvaranje tih kanala dovodi do smanjenog izlaska K⁺ iona što rezultira depolarizacijom stanične membrane beta stanica. Nadalje

¹ Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, student

² Klinika za unutarnje bolesti, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

dolazi do otvaranja naponom reguliranih kalcijevih kanala čime se povećava koncentracije Ca^{2+} iona u stanici. Ulazak Ca^{2+} iona u stanicu potiče stapanje usidrenih mjehurića ispunjenih inzulinom sa staničnom membranom i sekreciju inzulina u izvanstaničnu tekućinu putem egzocitoze (GUYTON i HALL, 2005; HESS 2010). Kada se u zdravih životinja koncentracija glukoze u krvi spusti ispod 4.4 mmol/L (80 mg/dl) potpuno se zaustavlja sekrecija inzulina te se pojačano otpuštaju katekolamini, glukagon, hormon rasta i glukokortikoidi s ciljem normalizacije koncentracije glukoze u krvi (HESS, 2010). Od navedenih hormona najvažniju ulogu u podizanju koncentracije glukoze u krvi imaju glukagon i katekolamini. U životinja oboljelih od inzulinoma beta stanice ne reagiraju primjereno na hipoglikemiju te nastavljaju lučiti inzulin (HESS, 2010; KELLER, 2007). Lučenje inzulina u životinja oboljelih od inzulinoma je u potpunosti neovisno o stupnju glikemije s time da porast koncentracije glukoze u krvi dodatno pojačava lučenje inzulina. Imunohistokemijskim metodama je ustanovljeno da su tumori beta stanica često multihormonski aktivni, te da uz inzulin luče glukagon, somatostatin, serotonin, gastrin i pankreasni polipeptid (BAILEY i PAGE, 2007; NELSON, 2009).

Klinička slika

U normalnim okolnostima moždane stanice praktički svu energiju dobivaju iz glukoze u krvi (GUYTON i HALL, 2005; REINE i BONCZYNSKI, 2006), stoga funkcija mozga ovisi o kontinuiranoj opskrbi glukozom. Većina kliničkih znakova inzulinoma posljedica su neuroglikopenije i/ili otpuštanja katekolamina koje je potaknuto hipoglikemijom (KELLER, 2007). Klinički znakovi ponekad se periodički javljaju jer hormonski regulatorni mehanizmi uspijevaju privremeno riješiti neuroglikopeniju. HESS (2010) navodi da se od kliničkih znakova uzrokovanih neuroglikopenijom javljaju: epileptiformni napadaji (u 48% slučajeva), kolaps (u 40% slučajeva), opća slabost (u 37% slučajeva), ataksija (u 20% slučajeva) te dezorijentiranost, mentalna tupost i poremetnje vida s učestalošću manjom od 10%. Povećano otpuštanje katekolamina dovodi do otpuštanja ekscitatornih aminokiselina, aspartata i glutamata u moždani intersticij što rezultira smrću neurona. Klinički znakovi uzrokovani povećanim otpuštanjem katekolamina i stimulacijom simpatičkog živčanog sustava uključuju tremor (u 20% slučajeva) i polifagiju (u 8% slučajeva) (HESS, 2010). Do povećanja tjelesne mase dolazi u manje od 3% slučajeva. Klinički znakovi su prikazani u tablici 1. Težina znakova naglašenija je što je razina glukoze u krvi manja. Jaka hipoglikemija u konačnici može rezultirati komom i smrću životinje. Klinički znakovi ovise još i o trajanju hipoglikemije i dinamici razvoja hipoglikemije, jer postupan razvoj hipoglikemije ima manju vjerojatnost povećavanja lučenja katekolamina negoli nagli razvoj hipoglikemije (HESS, 2010). Hranjenje može rezultirati ublažavanjem ili pogoršavanjem kliničkih simptoma. Objašnjenje leži u tome da nakon hranjenja dolazi do

povećanja koncentracije glukoze u krvi ali također i do povećanja lučenja inzulina. Gladovanje, povećana tjelesna aktivnost i uzbuđenje dovode ili do smanjivanja razine glukoze u krvi ili do povećane simpatičke stimulacije što rezultira pogoršanjem kliničkih znakova.

Tablica 1. Učestalost kliničkih znakova inzulinoma

Klinički znak	Učestalost	Klinički znak	Učestalost
Epileptiformni napadaji	48%	Dezorijentiranost	9%
Kolaps	40%	Mentalna tupost	<10%
Opća slabost	37%	Poremetnje vida	3%
Ataksija	20%	Bizarno ponašanje	9%
Tremor	20%	Letargija	6%
Polifagija	8%	Povećanje tjelesne mase	3%

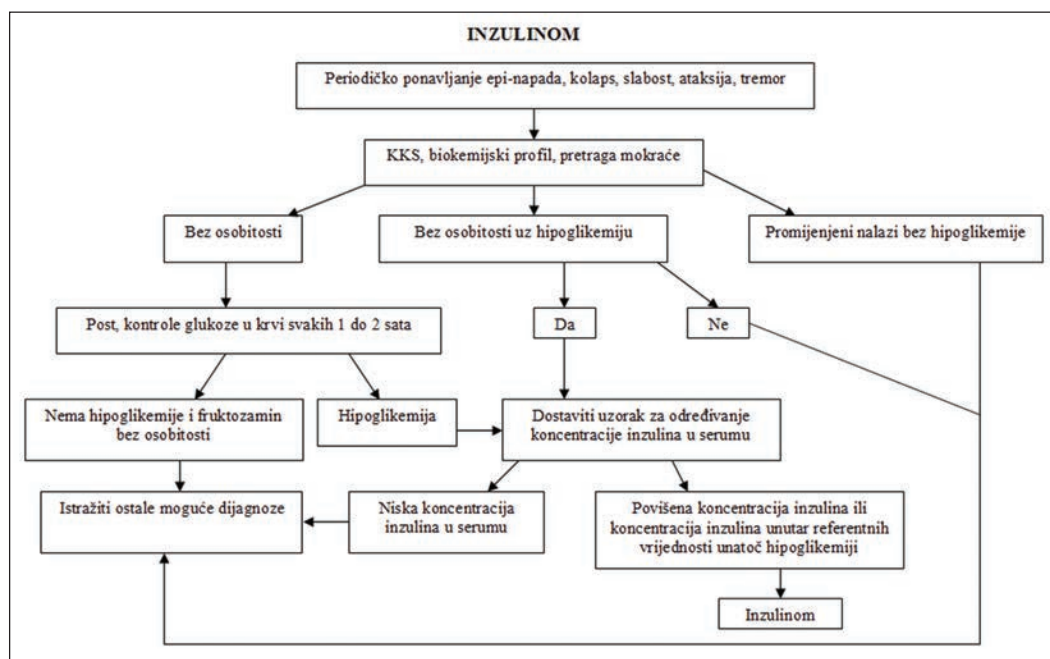
TNM klasifikacija

Proširenost neoplastične bolesti u organizmu se utvrđuje prema generalnoj TNM (tumor-limfni čvor-metastaze) klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, prema kojoj postoje četiri stadija bolesti. Prvi stadij je karakteriziran prisutnošću tumora bez zahvaćenosti područnog limfnog čvora i bez prisutnih udaljenih metastaza. U drugom stadiju dolazi do zahvaćenosti područnog limfnog čvora dok je za treći stadij karakterističan veliki infiltrativni tumor s ili bez zahvaćenosti područnog limfnog čvora i bez prisutnosti udaljenih metastaza. Metastaziranje malignog procesa po organizmu je odlika četvrtog stadija bolesti (KLÖPPEL i sur., 1996). TNM klasifikacija tumora gušterače ne podrazumijeva postojanje četiri već tri stadija prema kojoj prvi i drugi stadiji imaju jednake karakteristike kao i prvi, odnosno drugi stadiji generalne TNM klasifikacije, dok je za treći stadij tumora gušterače karakteristično metastaziranje malignog procesa s ili bez zahvaćenosti područnog limfnoga čvora. Većina pasa s inzulinomom se nalazi u drugom ili trećem stadiju bolesti. Najčešći organi na kojima se javljaju metastaze inzulinoma su područni limfni čvorovi i jetra, a rjeđe duodenum, mezenterij, omentum, slezena, srce i leđna moždina (HESS, 2010).

Dijagnostika

Sumnju na inzulinom ćemo postaviti na temelju anamnestičkih podataka i kliničkih znakova, a sama dijagnoza inzulinoma je primarno biokemijska (GRANBERG i ÖBERG, 2007). Hipoglikemija uz istodobnu hiperinzulinemiju (koncentracija inzulina viša od 20 $\mu\text{m}/\text{mL}$) je relativno pouzdan pokazatelj inzulinoma (HESS, 2010). Kompletna krvna slika, kemijski profil i analiza urina su nespecifični, izuzev prisutne hipoglikemije,

te je važno naglasiti da je normalna razina glukoze u krvi također moguća u pacijenata oboljelih od inzulina, te da, shodno tome, nalaz euglikemije u krvi ne isključuje inzulinom. U takvim sumnjivim slučajevima potrebno je uskratiti hranu životinji i mjeriti razinu glukoze svakih 1 do 2 sata. U većine životinja oboljelih od inzulina hipoglikemija će se razviti unutar 12 sati od početka posta. Tada trebamo izmjeriti i razinu inzulina u krvi (HESS, 2010). Dokaz kronične ili povratne hipoglikemije se može naći u niskim koncentracijama serumskog fruktozamina (KELLER, 2007). Klinički algoritam je prikazan u slici 1. Radiološka pretraga prsne i trbušne šupljine je uobičajeno negativna, ali nas može uputiti na druge poremetnje koji mogu uzrokovati hipoglikemiju. KELLER (2007) navodi da je tumor vidljiv ultrazvučnom pretragom u 30-50% oboljelih pasa. Dijagnoza adenoma ili karcinoma beta stanica se može postaviti samo histopatološkom pretragom te je ona također potrebna za potvrdu TNM klasifikacije.



Slika 1. Klinički algoritam (preuzeto od KELLER, 2007)

Diferencijalna dijagnostika

Primarna diferencijalna dijagnoza je paraneoplastična hipoglikemija koja se javlja kao posljedica tumora smještenih izvan gušterače (KINTZER, 2004). Mehanizmi kojima takvi tumori dovode do hipoglikemije su sljedeći: luče inzulinu slične tvari, uzrokuju pretjerano korištenje glukoze, te inhibiraju glikogenolizu i glukoneogenezu. Diferencijalne dijagnoze su prikazane u tablici 2.

Tablica 2. Diferencijalne dijagnoze kod hipoglikemije

Diferencijalne dijagnoze kod hipoglikemije	
Inzulinom	Hipoadrenokorticismam
Tumori smješteni izvan gušterače	Hipopituitarizam
Sepsa	Uremija
Neonatalna hipoglikemija	Bolesti srca
Hipoglikemija minijaturnih pasmina pasa	Jaka policitemija
Hipoglikemija lovačkih pasmina pasa	Jatrogeno uzrokovana hipoglikemija
Bolesti jetre (portosistemski shunt, nekroza)	Drugi uzroci (nepravilna separacija seruma)
Gladovanje	

Liječenje

Liječenje inzulinoma se dijeli na liječenje akutne hipoglikemične krize, koju GUYTON i HALL (2005) nazivaju inzulinskim šokom, te na dugoročno liječenje (HESS, 2010). Prilikom tretiranja hipoglikemične krize potreban je oprez, jer je ono različito od tretiranja iste kod pacijenata kod kojih inzulinom nije uzrok hipoglikemiji. Naime, u pacijenata oboljelih od inzulinoma primjena hipertonične otopine glukoze, kakva se inače primjenjuje kod hipoglikemičnih pacijenata, bi uzrokovala dodatno lučenje inzulina i time pogoršala postojeću hipoglikemiju. HESS (2010) predlaže da se u ovakvim stanjima aplicira 0.5 g/kg 50%-tne glukoze razrijeđene sa fiziološkom otopinom u omjeru 1:3 kao intravenski bolus, nakon čega bi trebala uslijediti infuzija 2.5 ili 5%-tne glukoze dok pacijent ne počne jesti. Nadalje ukoliko nije došlo do povlačenja kliničkih znakova indicirana je uporaba deksametazona u dozi 0.1 mg/kg intravenski svakih 12 sati. Ukoliko su napadaji i dalje prisutni indicirana je primjena diazepama u dozi 0.5 do 1 mg/kg intravenski ili fenobarbitona u dozi od 2 do 4 mg/kg intravenski u bolusu kojeg možemo po potrebi uzastopce davati u vremenskim razmacima od 20 do 30 minuta do sveukupne doze od 20 mg/kg. Treba imati na umu da hipoglikemija dovodi do hipoksije mozga što može uzrokovati edem mozga kojeg liječimo manitolom u dozi od 1 g/kg intravenski u obliku 20%-tne otopine brzinom od 2 mL/kg/sat, ili furosemidom u dozi od 1 do 2 mg/kg intravenski svaka četiri sata (HESS, 2010). Nakon provedene stabilizacije pacijenta potrebno je pristupiti kirurškom odstranjivanju promjenjenog dijela gušterače (parcijalna pankreatektomija), što je metoda izbora pri liječenju benignih i malignih inzulinoma kako u humanoj (NABBOU i sur., 2009), tako i u veterinarskoj medicini. Postoperacijsko liječenje je potrebno jer se nakon operacije i dalje pojavljuju znakovi bolesti (KELLER, 2007). Postoperacijsko liječenje započinje kontroliranom prehranom, na način da se životinje hrane malim obrocima 4-6 puta dnevno sa hranom bogatom bjelanjčevinama, mastima i složenim ugljikohidratima, dok se jednostavni šećeri trebaju izbjegavati. Također se u tijeku postoperacijske terapije savjetuje ograničavanje tjelesne aktivnosti.

Ukoliko se klinički znakovi nastave pojavljivati uvodi se medikamentozna terapija. Medikamentozna terapija se dijeli na citotoksičnu kojoj je cilj uništenje beta stanica koje luče inzulin, i na terapiju kojoj je cilj ublažavanje hipoglikemije (HESS, 2010). Medikamentoznu terapiju započinjemo prednizolonom u dozi od 0.25 mg/kg svakih 12 sati, te tu dozu možemo povećavati do 4 mg/kg/dan ukoliko je potrebno. Prednizolon povećava koncentraciju glukoze u krvi tako da potiče glukoneogenezu, povećava aktivnost glukoza 6-fosfataze, snižava iskorištavanje glukoze u organizmu i stimulira lučenje glukagona (HESS, 2010). Ukoliko se režim prehrane i prednizolon ne pokažu djelotvornim, ili ukoliko zbog nuspojava prednizolona dođe do jatrogenog hiperadrenokorticisma, u terapiju uvodimo diazoksid, kojemu postepeno povećavamo dozu od 5 mg/kg svakih 12 sati do 40 mg/kg razdijeljeno na 2-3 doze dnevno. Diazoksid inhibira lučenje inzulina, potiče glukoneogenezu i smanjuje iskorištavanje glukoze u organizmu (KELLER, 2007). HESS (2010) navodi da otprilike 70% pasa oboljelih od inzulinoma odreagira na primjenu diazoksida. Nuspojave diazoksida, koje su rijetke, uključuju hipersalivaciju, povraćanje i anoreksiju. Nadalje se po potrebi u terapiju može uvesti oktreotid, dugo-djelujući sintetski somatostatin kojemu je glavna karakteristika inhibicija lučenja inzulina, zatim streptozocin (500 mg/m² u infuziji), koji selektivno uništava beta stanice, ali je izuzetno nefrotoksičan, te aloksan, koji također selektivno uništava beta stanice ali je, u usporedbi s streptozocinom, nešto manje nefrotoksičan. KELLER (2007) navodi da aloksan može uzrokovati sindrom akutnog respiratornog distresa.

Komplikacije i prognoza

Najčešća postoperativna komplikacija je pankreatitis (KELLER, 2007). Ostale komplikacije koje se mogu javiti su posljedica djelovanja nekih lijekova koje koristimo u toku postoperacijskog liječenja. Kao što je već ranije spomenuto, prednizolon može dovesti do hiperadrenokorticisma, diazoksid može dovesti do anoreksije, povraćanja i hipersalivacije, dok aloksan i streptozocin mogu dovesti do zatajenja bubrega. Zbog visokog maligniteta karcinoma beta stanica, prognoza je loša, dok je u slučaju adenoma beta stanica prognoza povoljnija. Kirurško odstranjenje promjenjenog dijela gušterače povećava vrijeme preživljavanja, koje je u 142 pasa koja su bila podvrgnuta parcijalnoj pankreatektomiji bilo od 12 do 14 mjeseci, s rasponom od 0 dana do 5 godina (TRIFONIDOU, 1998; KRUTH 1982; TOBIN 1999; LEIFER 1986; DUNN 1993). 50% pasa u prvom stadiju bolesti ima očekivano vrijeme postoperacijske normoglikemije od 14 mjeseci, dok taj postotak kod pasa koji se nalaze u drugom ili trećem stadiju bolesti iznosi svega 20% (CAYWOOD, 1988). Novije studije su otkrile da je prosječno vrijeme preživljavanja u 19 pasa koji su bili podvrgnuti parcijalnoj pankreatektomiji iznosilo 785 dana, dok je preživljavanje pasa koji su uz parcijalnu pankreatektomiju dodatno bili liječeni prednizolonom iznosilo 1316 dana (POLTON i sur., 2007). HESS (2010) navodi da dob, spol, tjelesna masa, klinički znakovi i njihovo trajanje, ultrazvučna detekcija tumora i njegova lokalizacija, prisutnost metastaza, te razina glukoze i inzulina nemaju znatnog utjecaja na prognozu.

Literatura

- BAILEY D. B., R. L. PAGE (2007): Tumors of the Endocrine System. In: Withrow S. J., MacEwen E. G. (eds.): Small Animal Clinical Oncology, 4th ed. Saunders, St. Louis, str. 583-609.
- BLISS, R. D., P. B. CARTER, T. W. J. LENNARD (1997): Insulinoma: a review of current management. *Surgical Oncology Vol. 6*, str. 49-59.
- CAYWOOD D. D. (1988): Pancreatic insulin-secreting neoplasms: clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. *Am. Anim. Hosp. Assoc. 24*, 577.
- DUNN J. K. (1993): Insulin-secreting tumors of the canine pancreas: clinical and pathological features of 11 cases. *Small Anim. Pract. 34*, 325.
- GRANBERG D., K. ÖBERG (2007): Neuroendocrine tumors. Update on cancer therapeutics Vol. 2, str. 41-52.
- GUYTON A. C., J. E. HALL (2005): Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Medicinska Fiziologija Udžbenik, Medicinska Naklada, Zagreb, str. 961-976.
- HAWKINS K. L., B. A. SUMMERS, F. P. KUHAJDA (1987): Immunocytochemistry of normal pancreatic islets and spontaneous islet cell tumors in dogs. *Vet. Pathol. 24*, 170.
- HESS R. S. (2010): Insulin-Secreting Islet Cell Neoplasia. In: Textbook of Internal Veterinary Medicine, 7th ed. (Ettinger J. S., E. C. Feldman, Eds.) Elsevier, Saunders, St. Louis, str. 1779-1782.
- KELLER N. (2007): Insulinoma. In: Clinical Veterinary Advisor: Dogs and Cats (Côté, E., Ur.). Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. St. Louis. str. 598-599.
- KINTZER P. P. (2004): Diagnosis and treatment of insulinoma. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 3rd ed. (Mooney C. T., M E. Peterson, Ur.) British Small Animal Veterinary Association. Quedgeley, Gloucester. str. 200-204.
- KLÖPPEL G., E. SOLCIA, D. S. LONGNECKER, C. CAPELLA, L. H. SOBIN (1996): Histological Typing of Tumors of the Exocrine Pancreas. 2nd ed. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, str. 1-5.
- KÖNIG H. E., H.-G. LIEBICH (2005): Endokrine žlijezde. U: Anatomija domaćih sisavaca, prvo hrvatsko izdanje (uredili Mladen Zubundžija, Krešimir Babić, Vesna Gjurčević Kantura), Naklada Slap, Jastrebarsko, str. 581-590.
- KRUTH S. A. (1982): Insulin-secreting islet cell tumors: establishing a diagnosis and the clinical course for 25 dogs. *Am. Vet. Med. Assoc. 181*, 54.
- LA PERLE, K. M. D., C. C. CAPEN (2007): Endokrini sustav (preveo asistent Marko Hohšteter). U: Specijalna Veterinarska Patologija (urednik hrvatskog izdanja Željko Grabarević), prema četvrtom američkom izdanju, Stanek, Varaždin. str. 393-438.
- LEIFER C. E. (1986): Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Am. Vet. Med. Assoc. 188*, 60.
- LI X., J. G. FOX, P. A. PADRID (1998): Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *Am. Vet. Med. Assoc. 212*, 1402.
- MINKUS G., U. JÜTTING, M. AUBELE (1997): Canine neuroendocrine tumors of the pancreas: a study using imageanalysis techniques for discrimination of metastatic versus nonmetastatic tumors. *Vet. Pathol. 34*, 138.
- MYERS N. C., G. A. ANDREWS, C. CHARD-BERGSTORM (1997): Chromogranin A plasma concentration and expression in pancreatic islet cell tumors of dogs and cats. *Am. J. Vet. Res. 56*, 615.
- NABBOU, L. A.-K., I. S. SALTI, M. T. MERHEB (2009): Medical treatment of insulinoma: The role of diphenylhydantoin. *International Journal of Diabetes Mellitus, Vol. 1*, str. 35-37.
- NELSON R. W. (2009): Endocrine Disorders. In: Small Animal Internal Medicine. Mosby Elsevier, St. Louis, str. 802-807.
- OMAIRA V. R., J. R. CARBALLO, E. FLORES, M. ESPINOZA, F. CONTRERAS, J. CABRERA, M. VELASCO (2002): Insulinemia: relation with obesity and high blood pressure. *International Congress Series, Vol. 1237*, str. 131-142.
- POLTON G. A., R. N. WHITE, M. J. BREARLEY (2007): Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Small. Anim. Pract. 48*, 151.
- REINE N. J., J. BONCZYNSKI (2006): Pancreatic Beta Cell Neoplasia. In: Saunders Manual of Small Animal Practice, 3rd ed. Saunders, St. Louis, str. 390-397.
- SISSON S., J. D. GROSSMAN (1953): Splanchnologia. U: Anatomija domaćih životinja, Poljoprivredni nakladni zavod, Zagreb. str. 495.-497.
- TRIFONIDOU M. A. (1998): A retrospectiv evaluation of 51 dogs with insulinoma. *Vet Q 20*, S114.
- TOBIN R. L. (1999): Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Am. Vet. Med. Assoc. 215*, 226.