

Wpływ gonadektomii na występowanie hiperadrenokortycyzmu i możliwości jego leczenia u fretki domowej

Alicja Krzyżewska, Andrzej Max

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Nadczynność kory nadnerczy (hiperadrenokortycyzm, zespół Cushinga) występuje albo jako następstwo zwiększonego wydzielania ACTH z przysadki albo też bezpośrednio w wyniku nadmiernej aktywności wydzielniczej samych nadnerczy. W pierwszym przypadku mówi się o nadczynności kory nadnerczy pochodzenia przysadkowego (pituitary-dependent adrenocorticism – PDH), przede wszystkim przy guzach, głównie gruczolakach przysadki. Jest to najczęstsza postać spotykana u ludzi, psów, rzadziej kotów. Nierzadko prowadzi do przerostu kory nadnerczy oraz wzrostu stężenia kortyzolu we krwi i w moczu. Długo utrzymujące się wysokie stężenie kortyzolu we krwi (hiperkortyzolizm, hiperkortyzolemia) powoduje liczne zmiany kliniczne zwane chorobą Cushinga. Hiperadrenokortycyzm pochodzenia pozaprzysadkowego może być skutkiem hormonalnie aktywnego guza nadnerczy (adrenal tumor hyperadrenocorticism-ATH), rozrostu lub też mieć tło jatrogenne, przy długotrwałym stosowaniu egzogennych glikokortykosteroidów. Czynnościowa hiperkortyzolemia, której niekiedy towarzyszą objawy kliniczne jest nazywana rzekomym zespołem Cushinga, będącym następstwem otyłości (1). Zaburzenia czynności nadnerczy u psów zostały

szczegółowo opisane przez Ślebodzińskiego (2, 3, 3, 4, 5).

Istnieją fizjologiczne powiązania między nadnerczami a układem rozrodczym. Androgeny nadnerczowe stanowią część ogólnej puli tych hormonów obok składowej pochodzenia gonadowego. U osobników męskich konwersja nadnerczowego androstendionu do testosteronu dostarcza niespełna 5% całej ilości tego hormonu i nie ma praktycznego znaczenia, natomiast u osobników żeńskich androstendion pochodzący z nadnerczy jest prekursorem około połowy całkowitego testosteronu (6). Wysokie stężenie glikokortykosteroidów wpływa na czynność przysadki, między innymi hamując wydzielanie gonadotropin i zmniejszając wrażliwość na hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH). U osobników męskich prowadzi to do obniżenia stężenia testosteronu we krwi, u żeńskich zaś obniża się wydzielanie estrogenów i progesteronu oraz występują zaburzenia owulacji (6).

Naruszenie równowagi hormonalnej może przybrać postać endokrynopatii wielogruzołowej. W szczególności obserwuje się dysfunkcje przysadkowe zależne od wysokiego stężenia glikokortykosteroidów przejawiające się zmniejszeniem wydzielania somatotropiny, tyreotropiny

The effect of gonadectomy on the occurrence of hyperadrenocorticism and the possibilities of its treatment in ferrets (*Mustela putorius furo*)

Krzyżewska A., Max A., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Hyperadrenocorticism is a common disorder in castrated middle-aged ferrets with no sexual predilection. It differs from the Cushing's syndrome in dogs and humans by the absence of glucocorticoids secretion increase. However, an elevation in sexual steroids level occurs. The most probable cause of the disease is the increase of gonadotropins secretion after castration due to the interruption of hypothalamo-hypophyseal-gonadal negative feedback. It causes then permanent stimulation of adrenal cortex, cellular hyperplasia and neoplasia. The most common clinical signs are: bilaterally symmetrical alopecia with pruritus, so called "rat tail", edematous vulva in females or sexual behavior in castrated males. Currently preferred therapy is adrenalectomy combined with GnRH agonist, leuporeline, treatment. There is still a lot of research being led on conservative pharmacological treatment. Since the surgical castration is regarded as an etiological factor of hyperadrenocorticism in ferrets, alternative methods of contraception should be considered in this species. One of them may be the use of GnRH agonist desloreline in slow releasing implant.

Keywords: gonadectomy, hyperadrenocorticism, ferret.

i gonadotropin (5), co z kolei prowadzi do zaburzeń czynnościowych gonad. Nadczynność nadnerczy u psów powoduje zmiany zanikowe w jądrach, które stają się małe, miękkie i gąbczaste. Spada też

stężenie testosteronu i obniża się popęd płciowy. U suk dochodzi do wstrzymania cyklu rujowego, a wskutek zwiększonego wydzielania androgenów nadnerczowych może się pojawić przerost łechtaczki i wirylizacja (8).

Wiadomo też, że stosowanie egzogen-nych progesteragenów może powodować obniżenie zdolności wydzielniczej kory nadnerczy, niekiedy nawet z jej zanikiem. Stan ten przejawia się obniżeniem podstawowego stężenia kortyzolu, jak również zmniejszonym wydzielaniem kortyzolu w odpowiedzi na stymulację przez ACTH lub hormon uwalniający kortykotropinę (CRH) oraz zmniejszonym wydzielaniem ACTH w odpowiedzi na stymulację CRH (9, 10, 11).

Mniej poznane są zależności odwrotne, a wśród nich wpływ braku gonad na czynność i stan patofizjologiczny innych gruczołów dokrewnych. Gonadektomia jest jednym z najczęściej przeprowadzanych zabiegów w praktyce weterynaryjnej, przede wszystkim w celu antykoncepcji oraz uniknięcia kłopotliwych dla człowieka zachowań płciowych zwierząt domowych. Nieco rzadziej kastracja jest wykonywana jako zabieg leczniczy przy chorobach zarówno samych gonad, jak też innych narządów rozrodczych, bądź z powodu chorób hormonozależnych. Gonadektomia pozbawia organizm podstawowego źródła hormonów płciowych, co powoduje zaburzenie mechanizmu sprzężeń zwrotnych w interakcji z osią podwzgórzowo-przysadkową. Może to prowadzić do uaktywnienia się innych gruczołów, np. w odpowiedzi na zawyżony poziom gonadotropin. Poza jądrami i jajnikami również warstwy pasmowata i siatkowata kory nadnerczy są miejscem powstawania steroidów płciowych u ludzi i zwierząt. Podwyższone stężenie gonadotropin stymuluje wzrost koncentracji receptorów dla gonadotropin LH i hCG w nadnerczach, których kora ontogenetycznie wywodzi się od tych samych, co somatyczne komponenty gonad, komórek progenitorowych grzebienia moczowo-płciowego (12).

Estrogeny, androgeny i progesteron są obecne w ekstraktach z niezmiennych nadnerczy, a zwierzęta kastrowane również produkują pewną ilość steroidów płciowych. Z kolei nowotwory tych gruczołów mogą powodować maskulinizację lub feminizację w zależności od aktywności sekrecyjnej guza. U niektórych zwierząt po kastracji dysfunkcje hormonalne skutkują zmianami patologicznymi. Trzebieenie samców szczurów spowodowało wzrost masy nadnerczy (13). U myszy po wczesnej kastracji dochodziło do guzowatego rozrostu nadnerczy lub nowotworzenia w jednym lub obu nadnerczach (14, 15, 16, 17). Poza tym wykazano, że aktywna (białko

uwalniające FSH) zapobiega powstaniu guza nadnerczy, co potwierdza ochronną rolę hormonów gonadowych. Zależności gonadowo-nadnerczowe przejawiają się też przy występowaniu niedoczynności kory nadnerczy (choroba Addisona). W zestawieniu chorych psów prawie 69% stanowiły suki, a dalsze 18% kastrowane samce. Zarówno kastrowane psy, jak i suki są trzykrotnie bardziej narażone na niedoczynność nadnerczy niż zwierzęta niekastrowane (8).

Biorąc pod uwagę coraz większe zainteresowanie fretkami (*Mustella putorius furo*) jako zwierzętami towarzyszącymi, również w Polsce, a także powszechne wykonywanie gonadektomii u tych zwierząt obu płci, należy zastanowić się nad konsekwencjami takiego postępowania, co ponadto może mieć odniesienie do innych gatunków zwierząt domowych, u których endokrynopatie stanowią istotny problem kliniczny. Fretki są kastrowane w celu niedopuszczenia do rozmnażania, zmniejszenia agresji, lepszej socjalizacji w grupie oraz zredukowania intensywności charakterystycznego piżmowego zapachu (18). U samicy owariektomia ma zapobiegać zaburzeniom hematologicznym będącym konsekwencją uszkodzenia szpiku kostnego w wyniku długotrwałego działania estrogenów podczas rui (19).

Samice fretki dojrzewają płciowo w wieku 8–12 miesięcy. W procesie tym kluczowym mechanizmem wydaje się obniżenie wrażliwości osi podwzgórzowo-przysadkowej na hamujące działanie estrogenów (sprzężenie zwrotne ujemne). Pozwala na aktywizację wydzielania gonadotropin i stymulację folikulogenezy, co odbywa się przy współistniejącym udziale prolaktyny, a zostało wykazane eksperymentalnie (20, 21).

U samców dojrzewanie wiąże się ze wzrostem pulsacyjnego wydzielania LH wskutek obniżenia ujemnego sprzężenia zwrotnego gonadowo-przysadkowego sterowanego za pośrednictwem testosteronu (22). Fretki są zwierzętami sezonowo aktywnymi płciowo z silnie zaznaczonym fotoperiodyzmem. Wydłużający się dzień świetlny jest sygnałem, na który szyszynka reaguje spadkiem wydzielania melatoniny i tym samym pośredniczy w indukcji zarówno dojrzewania, jak i aktywności płciowej. W sezonie rozrodczym, który w naszej szerokości geograficznej trwa od marca do sierpnia, samice dojrzałe płciowo przejawiają ciągłą ruję, jeśli nie są kryte. Kolejno wzrastające i ulegające atrezji fale pęcherzyków jajnikowych nakładają się na siebie w taki sposób, że zawsze są pęcherzyki gotowe do owulacji w przypadku zadziałania bodźca indukującego wyrzut LH, jakim jest kopolacja (14). Pięciomiesięczna ruja z wysokim stężeniem estrogenów

powoduje upośledzenie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczną. Kastracja samic, przez wyeliminowanie źródła estrogenów, ma w tym względzie działanie prewencyjne. Przy braku gonad (po kastracji) pewna część ich funkcji może być przejęta przez nadnercza (10, 11, 12). Gatunkami, które zostały najlepiej opisane pod tym względem są fretki i myszy, u których dochodzi do rozrostu kory nadnerczy, w tym nowotworowego, najprawdopodobniej spowodowanego kastracją (14, 16, 17, 27, 28, 29).

Hiperadrenokortycyzm jest powszechnym zjawiskiem występującym u kastrowanych fretek w średnim wieku, bez predylekcji płciowych (30). Różni się od tego rodzaju zaburzeń u ludzi czym psów brakiem lub niewielkim tylko wzrostem wydzielania glikokortykosteroidów. U tego gatunku dochodzi natomiast do zwiększonego wydzielania steroidów płciowych. Spowodowane jest to zwiększoną ekspresją receptorów dla LH w komórkach nadnerczy produkujących steroidy płciowe. Schoemaker wykazał, że w nadnerczach chorych zwierząt znajdują się aktywne receptory dla LH (31) i to właśnie nadnercza po kastracji przejmują funkcję gonad i produkują ich hormony.

Przeprowadzono badania statystyczne, by określić prevalencję występowania hiperadrenokortycyzmu i korelację między czasem kastracji a wystąpieniem objawów chorobowych. Prevalencja wyniosła 0,55% i można ją uważać za wysoką (32). Inne badania donoszą natomiast o częstotliwości występowania rzędu 20–25% w populacji fretek – pacjentów konkretnej praktyki lekarskiej (33). Zaobserwowano, że średni odstęp czasu między kastracją a wystąpieniem pierwszych objawów nadczynności kory nadnerczy wynosił 3,5 roku. Zauważono również ścisłą korelację między terminem gonadektomii, a czasem rozpoznania choroby, sugerując, że kastracja odgrywa znaczącą rolę w rozwoju hiperadrenokortycyzmu u fretek (32). Obecnie uważa się, że wzrost stężenia gonadotropin po kastracji spowodowany brakiem sprzężenia zwrotnego ujemnego powoduje ciągłą stymulację kory nadnerczy, w związku z czym dochodzi do hiperplazji komórek i nowotworzenia.

Objawy i rozpoznawanie

Głównym objawem choroby jest obrzęk sromu kastrowanych samic, obustronne symetryczne łysienie, często połączone ze świądem, a zwłaszcza pojawiający się charakterystyczny „szczurzy ogon”. U kastrowanych samców niekiedy dochodzi do wznowy zachowań płciowych, poliurii, polidypsji, a czasami agresji. Występujące zaburzenia oddawania moczu mają charakter

wtórny, jako następstwo indukowanych testosteronem chorób gruczołu krokowego (28, 30, 31, 33, 34, 35).

Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych oraz podwyższonego stężenia androstendionu, 17α -hydroksyprogesteronu, dehydroepiandrosteronu lub estradiolu. Stężenie kortyzolu najczęściej jest w normie lub poniżej wartości prawidłowych (28, 34, 36). Tylko w nielicznych przypadkach dochodzi do podwyższenia jego stężenia w surowicy (18, 37). Z tego względu test hamowania deksametazonem jest nieprzydatny w diagnostyce u tego gatunku zwierząt, w odróżnieniu np. od psów. Także pomiar stosunku kortyzol: kreatynina w moczu nie zawsze jest miarodajny, chociaż w jednym z badań zarejestrowano znaczny wzrost tego wskaźnika u większości fretek z nowotworem nadnerczy (37). Wyniósł on mianowicie $0,5-60,13$ (średnio $5,98$) $\times 10^6$, podczas gdy u zdrowych fretek zawierał się w przedziale $0,04-1,66$ (średnio $0,22$) $\times 10^6$. Bardzo przydatne jest badanie ultrasonograficzne, w którym można wykryć powiększone nadnercza i potwierdzić diagnozę (34).

Leczenie

Freteki z hiperadrenokortycyzmem mogą być leczone operacyjnie lub zachowawczo. Leczenie zachowawcze jest przewidziane dla zwierząt niemogących przejść pomyślnie znieczulenia ogólnego i operacji lub w przypadku braku zgody właścicieli na leczenie operacyjne (30). Jeszcze w latach 90. ubiegłego stulecia próbowano leczyć hiperadrenokortycyzm u fretek mitotanem (Lysodren) czy ketokonazolem, upatrując podobieństw w chorobie do zespołu Cushinga u psów, jednakże bez większych efektów (34). Dlatego też obecnie nie zaleca się takiej terapii. Z kolei skuteczność implantów melatoniny nie jest do końca wyjaśniona. W jednym z przeprowadzonych badań nie zauważono wpływu melatoniny na poziom steroidów płciowych u samców fretek (24). Inne badania natomiast donoszą o pozytywnym wpływie melatoniny na zmniejszenie się intensywności objawów klinicznych choroby. Podawana doustnie w dawce 0,5 mg raz dziennie przez rok spowodowała odrastanie włosów, mniejszy świąd, zmniejszenie sromu i gruczołu krokowego, jak również lepszy apetyt i zwiększoną aktywność fretek. Jednakże melatonina nie ograniczyła wzrostu nowotworów nadnerczy (38). Obecnie głównym sposobem leczenia zachowawczego hiperadrenokortycyzmu jest osłabianie lub zahamowanie stymulacji hormonalnej nadnerczy i wstrzymanie w ten sposób wytwarzania steroidów płciowych. Leki supresyjne

działające na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (np. leuporelina w postaci dépôt) mogą skutecznie obniżyć wytwarzanie steroidów płciowych przez nadnercza i osłabiać objawy kliniczne. Dawkowanie leku musi być dostosowywane indywidualnie, a pora roku może mieć wpływ na dawkę (24, 25). Były również prowadzone badania nad zastosowaniem innego agonisty GnRH, desloreliny. Po zastosowaniu podskórnego implantu desloreliny (3 mg), w czasie 14 dni zauważono ustąpienie większości charakterystycznych objawów klinicznych związanych z hiperadrenokortycyzmem u fretek, natomiast odrastanie włosów wystąpiło około 4-6 tygodni od zastosowania lecznia. Niemniej jednak dochodziło do wznowy choroby w czasie średnio $13,7 \pm 3,5$ miesiąca. U niektórych fretek dodatkowo dochodziło do dalszego wzrostu nowotworów nadnerczy i przerzutów do sąsiadujących narządów. Dlatego implanty desloreliny zalecane są do leczenia zachowawczego pacjentów niekwalifikujących się do operacji lub w tymczasowym leczeniu objawów choroby (39).

Leczenie operacyjne jest leczeniem z wyboru i polega na usunięciu zmienionych chorobowo nadnerczy (30, 33, 35). Można przeprowadzić częściową resekcję, częściową resekcję z krioterapią lub całkowitą resekcję, co jest polecane. Wyniki operacji zostały ocenione przez Świderskiego (30) i według jego retrospektywnych badań fretki, które przeszły operację w 98% przeżyły 1 rok, a w 70% 5 lat. Zauważono jednocześnie, że częściowa resekcja nadnerczy połączona z krioterapią dała krótszy czas przeżycia po operacji. Nie stwierdzono natomiast zależności między czasem przeżycia a wynikiem badania histopatologicznego czy umiejscowienia zmiany (prawe, lewe lub obydwa nadnercza). Johnson-Delaney (24, 25) sugeruje, że chirurgiczne usunięcie części nadnerczy w połączeniu z podawaniem leuporeliny daje nieco lepsze efekty niż sam zabieg chirurgiczny. Hiperadrenokortycyzm u fretek jest zwykle kojarzony z podwyższonym stężeniem androgenów pochodzenia nadnerczowego, natomiast stężenia kortyzolu i ACTH są w normie. Niemniej jednak wart wspomnienia jest pierwszy potwierdzony przypadek zależnego od LH/hCG hiperkortyzolizmu lezonego agonistą GnRH w postaci dépôt (9,4 mg desloreliny). Leczeniu poddany był wykastrowany 5-letni samiec fretki z objawami wielomoczu i zwiększonego łaknienia oraz potwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym powiększonym prawym nadnerczem, z atroficznym lewym nadnerczem. Stosunek kortykosteroidów do kreatyniny w moczu był u niego podwyższony, a stężenie ACTH w surowicy obniżone.

Po podaniu hCG doszło do wzrostu stężenia w surowicy kortyzolu oraz androstendionu i w związku z tym podejrzewano u zwierzęcia występowanie zależnego od LH/hCG hiperkortyzolizmu i hiperandrogenizmu. W czasie trzech tygodni po zastosowaniu desloreliny doszło do ustąpienia objawów klinicznych, a po trzech miesiącach od początku leczenia parametry endokrynologiczne wróciły do normy. W badaniu ultrasonograficznym potwierdzono zmniejszenie się nadnercza prawego, a nadnercze lewe było prawidłowych rozmiarów. W czasie 2 lat po leczeniu nie zanotowano nawrotu choroby (18).

Profilaktyka

W związku z tym, że kastracja chirurgiczna została uznana za czynnik etiologiczny w rozwoju hiperadrenokortycyzmu u fretek, warto rozważyć inne sposoby antykoncepcji u tego gatunku (31, 32). Przeprowadzono badania nad zastosowaniem wolno uwalniającej się desloreliny w postaci podskórnego implantu umieszczonego na karku. Badano wpływ leku na stężenie testosteronu, wielkość jąder, spermatogenezę oraz intensywność charakterystycznego piżmowego zapachu u niekastrowanych samców fretek. Po zastosowaniu implantu stwierdzono obniżenie się stężenia testosteronu, FSH, zmniejszenie się wielkości jąder oraz zahamowanie spermatogenezy. Nasilenie piżmowego zapachu było nawet niższe w porównaniu z chirurgicznie kastrowanymi zwierzętami. Wyniki tego doświadczenia wskazują, że zastosowanie implantu desloreliny skutecznie zapobiega rozmnażaniu się oraz niweluje nieprzyjemny zapach i może stanowić alternatywę dla kastracji. Niemniej nadal powinny być prowadzone badania nad czasem działania implantu u fretek oraz ewentualnym wpływem na występowanie hiperadrenokortycyzmu (31). Na polskim rynku implanty są już dostępne pod nazwą handlową „Suprelorin” w stężeniach 9,4 oraz 4,7 mg desloreliny. Wielkość implantu to odpowiednio $2,3 \times 25$ mm oraz $2,3 \times 12,5$ mm do zastosowania podskórnego. Gatunkiem, dla którego został zarejestrowany ten lek jest pies.

Piśmiennictwo

1. Myśliwiec J., Karczewska-Kupczewska M.: Diagnostyka różnicowa otyłości i zespołu Cushinga. *Przegl. Kardiologii Diabetol.* 2007, 2, 154-157.
2. Ślebodziński A.B.: Zaburzenia czynności nadnerczy u psów cz. I. *Życie Wet.* 1999, 74, 272-275.
3. Ślebodziński A.B.: Zaburzenia czynności nadnerczy u psów (część 2). *Życie Wet.* 1999, 74, 316-319.
4. Ślebodziński A.B.: Zaburzenia czynności nadnerczy u psów (część 3). Pomiar i testy endokrynologiczne w nadczynności koronadnerczowej. *Życie Wet.* 1999, 74, 384-387.
5. Ślebodziński A.B.: Zaburzenia czynności nadnerczy u psów (część 4). Leczenie nadczynności koronadnerczowej. *Życie Wet.* 1999, 74, 384-387.

6. Aron D.C., Findling J.W., Tyrrell J.B.: Glucocorticoids and Adrenal Androgens. W: Greenspan F.S., Gardner D.G.: *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed., McGraw-Hill Professional, 2004, s. 362.
7. Beuschlein F, Looyenga B.D., Bleasdale S.E., Mutch C., Bavers D.L., Parlow A.F., Nilson J.H., Hammer G.D.: Activin induces x-zone apoptosis that inhibits luteinizing hormone-dependent adrenocortical tumor formation in inhibin-deficient mice. *Mol. Cell Biol.* 2003, **23**, 3951-3964.
8. Feldman E.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3th ed., Saunders, St. Louis, 2004, s.274, 403.
9. Selman P.J., Mol J.A., Rutteman G.R., van Garderen E., van den Ingh T.S., Rijnberk A.: Effects of progesterin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, **51**, 345-354.
10. Selman P.J., Mol J.A., Rutteman G.R., Rijnberk A.: Progesterin treatment in the dog. II. Effects on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Eur. J. Endocrinol.* 1994, **131**, 422-430.
11. Watson A.D., Church D.B., Emslie D.R., Middleton D.J.: Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. *Res. Vet. Sci.* 1989, **47**, 374-376.
12. Bernichtein S., Alevizaki M., Huhtaniemi I.: Is the adrenal cortex a target for gonadotropins? *Trends Endocrinol. Metab.* 2008, **19**, 231-238.
13. Barat P, Livingstone D.E., Elferink C.M., McDonnell C.R., Walker B.R., Andrew R.: Effects of gonadectomy on glucocorticoid metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology*. 2007, **148**, 4836-4843.
14. Bernichtein S., Petretto E., Jamieson S., Goel A., Aitman T.J., Mangion J.M., Huhtaniemi I.: Adrenal gland tumorigenesis after gonadectomy in mice is a complex genetic trait driven by epistatic loci. *Endocrinology*. 2008, **149**, 651-661.
15. Beuschlein F, Looyenga B.D., Bleasdale S.E., Mutch C., Bavers D.L., Parlow A.F., Nilson J.H., Hammer G.D.: Activin induces x-zone apoptosis that inhibits luteinizing hormone-dependent adrenocortical tumor formation in inhibin-deficient mice. *Mol. Cell Biol.* 2003, **23**, 3951-3964.
16. Bielińska M., Parviainen H., Porter-Tinge S., Kiiveri S., Genova E., Rahman N., Huhtaniemi I., Muglia L., Heikinheimo M., Wilson D.: Mouse strain susceptibility to gonadectomy-induced adrenocortical tumor formation correlates with the expression of GATA-4 and luteinizing hormone receptor: *Endocrinology*. 2003, **144**, 4123-4133.
17. Johnsen I.K., Slawik M., Shapiro I., Hartmann M.F., Wudy S.A., Looyenga B.D., Hammer G.D., Reincke M., Beuschlein F.: Gonadectomy in mice of the inbred strain CE/J induces proliferation of sub-capsular adrenal cells expressing gonadal marker genes. *J. Endocrinol.* 2006, **190**, 47-57.
18. Shoemaker N.J., Kuijten A. M., Galac S.: Luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome in a pet ferret (*Mustela putorius furo*). *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008, **34**, 278-283.
19. Lietz W.: Tchórzofretki jako zwierzęta trzymane dla przyjemności. *Magazyn Wet.* 2005, **14**, 58-61.
20. Ryan K.D., Robinson S.L., Tritt S.H., Zeleznik A.J.: Sexual maturation in the female ferret: circumventing the gonadostat. *Endocrinology* 1988, **122**, 1201-1207.
21. Ryan K.D., Robinson S.: Prolactin or dopamine mediates the induction of puberty by long days in female ferrets. *Endocrinology*. 1989, **125**, 2605-2611
22. Sisk C.L.: Evidence that a decrease in testosterone negative feedback mediates the pubertal increase in luteinizing hormone pulse frequency in male ferrets. *Biol. Reprod.* 1987, **37**, 73-81.
23. Lindeberg H.: Reproduction of the female ferret (*Mustela putorius furo*). *Reprod. Domest. Anim.* 2008, **43** Suppl 2, 150-156.
24. Johnson- Delaney C.A.: Ferret adrenal disease. 2006 Perspective: *Exotic DVM*. 2006, **8**, 31-34.
25. Johnson-Delaney C.A.: Choroba nadnerczy fretek. *Magazyn Wet.* 2007, **16**, 60-62.
26. Johnson-Delaney C.A.: Najnowsze wyniki badań nad nadczynnością nadnerczy u fretek. *Magazyn Wet.* 2003, **12**, 55-57.
27. Bielińska M., Kiiveri S., Parviainen H., Manisto S., Heikinheimo M., Wilson D.B.: Gonadectomy-induced Adrenocortical Neoplasia In the Domestic Ferret(*Mustela putorius furo*) and Laboratory Mouse. *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 97-117.
28. Rosenthal K.L., Peterson M.E., Quesenberry K.E., Hillyer E.V., Beeber N.L., Moroff S.D., Lothrop C.D.: Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **203**, 271-275.
29. Wagner S., Kiupel M., Peterson R.A., Heikinheimo M., Wilson D.B.: Cytochrome b5 expression in gonadectomy-induced adrenocortical neoplasms of the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.* 2008, **45**, 439-442.
30. Świdorski J.K., Seim H.B., MacPhail C.M., Campbell T.W., Johnson M. S., Monet E.: Long-term outcome of domestic ferrets treated surgically for hyperadrenocorticism: 130 cases (1995-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1338-1343.
31. Shoemaker N.J., Teerds K.J., Mol J.A., Lumeij J.T., Thijsen J.H., Rijnberk A.: The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol. Cell Endocrinol.* 2002, **197**, 117-125.
32. Shoemaker N. J., Schuurmans M., Moorman H., Lumeij T. J.: Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **216**, 195-197.
33. Weiss C.A., Scott M.V.: Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 Cases (1994-1996). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1997, **33**, 487-493.
34. Rosenthal K.L.: Adrenal gland disease in ferrets: *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1997, **27**, 401-418.
35. Wheler C.L., Kamiemiecki C.L.: Ferret adrenal-associated endocrinopathy. *Can.Vet. J.* 1998, **39**,175-176.
36. Rosenthal K.L., Peterson M.E.: Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, **209**, 1097-1102.
37. Willard J.G., Reimers T.J., Bell J.A., Lawrence H.J., Randolph J.F., Rowland P.H., Scarlett J.M.: Evaluation of urinary cortisol: creatinine ratios for the diagnosis of hyperadrenocorticism associated with adrenal gland tumors in ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **206**, 42-46.
38. Ramer J.C, Benson K.G., Morrisey J.K., O'Brien R.T., Paul-Murphy J.: Effects of melatonin administration on the clinical course of adrenocortical disease in domestic ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2006, **229**, 1743-1748.
39. Wagner R.A., Piche C.A., Jöchle W., Oliver J.W.: Clinical and endocrine responses to treatment with desloreline acetate implants in ferrets with adrenocortical disease. *Am. J. Vet. Res.* 2005, **66**, 910-914.