



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# Tillväxthormon hos friska katter

Emma Eriksson

*Uppsala*

2012

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

ISSN 1652-8697  
*Examensarbete 2012:41*

# Tillväxthormon hos friska katter

Emma Eriksson

*Handledare: Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper*  
*Biträdande handledare: Emma Strage, Institutionen för kliniska vetenskaper*  
*Examinator: Ulf Emanuelson, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2012*  
*Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap*  
*Institutionen för kliniska vetenskaper*  
*Kurskod: EX0239, Nivå AXX, 30hp*  
*Diabetes, katt, tillväxthormon, oralt glukostoleranstest*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>*  
*ISSN 1652-8697*  
*Examensarbete 2012:41*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Bakgrund .....	3
Syfte .....	4
Litteraturoversikt .....	4
Fysiologi.....	4
Akromegali.....	4
Etiologi .....	4
Symptom .....	4
Diagnostik .....	5
Differentialdiagnoser.....	7
Behandling .....	7
OGTT inom humanmedicinen .....	9
Insulinresistens .....	11
Material och metoder .....	11
Resultat.....	12
Diskussion .....	12
Litteraturförteckning .....	14

## **SAMMANFATTNING**

Akromegali är en ovanlig sjukdom som innebär en överproduktion av tillväxthormon (GH). Hos katter orsakas den oftast av en hypofystumör.

På katt har man oftast diagnostiserat sjukdomen genom att påvisa höga nivåer av GH och/eller Insulin Like Growth Factor-I (IGF-I) i blodet. IGF-I är ett indirekt mått på GH då GH stimulerar produktionen av IGF-I. Inom humanmedicinen är den klassiska metoden att diagnostisera akromegali oralt glukostoleranstest (OGTT). Denna metod bygger på att glukos hämmar produktionen av GH hos friska människor, men inte hos personer med akromegali.

Syftet med detta försök var att undersöka om produktionen av GH sjunker efter oral glukosgiva hos friska katter med målsättningen att förbättra diagnostik och behandling av diabetessjuka katter med insulinresistens.

Katterna drabbas av insulinresistent diabetes eftersom GH verkar som en insulinantagonist. Andra typiska symptom är ökad storlek på tassarna, bredare ansiktskonturer, förstorat huvud och ökat avstånd mellan övre och nedre hörntänderna. Även respiratoriska och neurologiska symptom förekommer.

Akromegali ska misstänkas på en diabetessjuk katt som kräver en allt högre insulindos eller som ökar i vikt. Med hjälp av MR- och DT-undersökningar kan man se tumören i hypofysen. Mätningar av IGF-I i blodprov används ofta, men kan ge både falskt positiva och falskt negativa resultat. En förhöjd GH-koncentration i blodet ger en definitiv diagnos, men ger ett osäkert resultat på grund av att GH har en kort halveringstid i plasma och ett pulsatoriskt sekretionsmönster.

Den vanligaste behandlingsformen är strålningsterapi. Det har gett goda behandlingsresultat, men även många bieffekter. Kirurgi har utförts i några studier och utgången har varit lyckad. Medicinsk behandling i form av somatostatinanaloger har använts experimentellt på katt med varierande behandlingsresultat.

I den här studien användes 7 katter som var 1-7 år gamla, av båda könen och kliniskt friska. OGTT genomfördes på alla katter vid samma tillfälle. Ett första blodprov (0-prov) togs ut innan glukoslösning gavs i munnen med hjälp av en spruta. Det andra blodprovet togs 60 minuter.

Medelvärdet av GH-nivåerna var lägre efter glukosgivan, men skillnaden var inte signifikant. Tre av katterna hade en högre GH-koncentration före än efter glukosgivan och de övriga fyra katterna hade en lägre GH-koncentration före än efter glukosgivan. En bieffekt i form av kräkningar hos tre av katterna noterades.

I den här studien verkar inte glukos ha haft någon effekt på produktionen av GH utan variationen i GH-nivåerna beror troligen på den pulsartade utsöndringen. Vi antog att GH-koncentrationen skulle vara som lägst när glukos- och insulinnivåerna var som högst, men eftersom vi bara gjorde en mätning av glukos och GH vid 60 minuter kan vi inte vara säkra på att peaken av insulin och glukos inföll sig då. Katterna kräktes cirka fem minuter efter glukosgivan och det är därför sannolikt att upptaget av glukoslösning hos dessa katter var

minskat jämfört med de katter som inte kräktes. För att få en mer korrekt dosering av glukoslösningen kan det vara lämpligt att ge lösningen i sond istället för spruta.

## **SUMMARY**

Acromegaly is an unusual disease which means that there is an overproduction of growth hormone (GH). In cats it is most often caused by a pituitary tumour.

In cats the disease has most often been diagnosed by demonstrating of high levels of GH and/or IGF-I (Insulin Like Growth Factor-1) in serum. IGF-I is an indirect measure of GH because GH stimulates the production of IGF-I. In human medicine the oral glucose tolerance test (OGTT) is the classic method to diagnose acromegaly. This method is based on the fact that glucose inhibits the production of GH in healthy people while in patients with acromegaly there is no inhibition.

The purpose of this trial was to investigate if the production of GH falls after glucose solution has been given orally to healthy cats with the goal to improve the diagnostics and the treatment of cats who suffer from diabetes with insulin resistance.

The cats suffer from insulin-resistant diabetes though GH acts as an antagonist to insulin. Other typical syndromes are increased paw size, broader facial features, increased head size and interdental space. Also respiratory and neurologic symptoms occurs.

Acromegaly should be suspected in a cat who suffers from diabetes and needs an increasingly higher insulin dose or who gain weight. With the help of MR- and CT-examinations you can see the tumour in the pituitary. Measures of IGF-I in blood samples are often used, but can result in both false positive and false negative results. An elevated GH level in the blood provides a definitive diagnosis, but the result is uncertain because GH has a short half time in plasma and a pulsatile secretory pattern.

The most common choice of treatment is radiation therapy. The treatment has been successful, but has also shown many side effects. Surgery has been performed in some studies and the outcome has been successful. Medical treatment in the form of somatostatin analogues have been used experimentally on cats with variable treatment results.

In this trial we used 7 cats, 1-7 years of age, of both genders and who were clinically healthy. The OGTT were performed in all cats at the same time. The first blood sample (0-sample) was taken before the glucose solution was given orally with the help of a syringe. The second blood sample was taken after 60 minutes.

The average value of the GH levels was lower post glucose, but the difference was not statistically significant. Three of the cats had a higher GH level pre glucose than post glucose and the other four cats had a lower GH level pre glucose than post glucose. A side effect in the form of vomiting was noted in three of the cats.

In this trial the glucose did not seem to have any effect on the production of GH. The variation in the GH levels probably depends on the pulsatile secretion. We assumed that the GH levels would be at the lowest level when the glucose- and insulin concentrations peaked,

but because we only did one measure of glucose and GH at 60 minutes we cannot be certain that the glucose and insulin peak occurred then. The cats vomited about five minutes after the glucose had been given and because of that it is likely that the uptake of glucose in these cats were reduced compared to the cats who did not vomit. To get a more correct dosage of glucose it would be appropriate to give the solution in a sonde rather than in a syringe.

## **INLEDNING**

### **Bakgrund**

Akromegali är en ovanlig sjukdom som innebär att man har en överproduktion av tillväxthormon (GH) (Rijnberk et al, 2010). Hos hundar och katter liksom hos människor orsakas sjukdomen oftast av ett somatotropt adenom i hypofysen, det vill säga ett adenom som producerar GH. Sjukdomen har diagnostiserats på diabetessjuka katter som utvecklat insulinresistens.

År 1976 var Gembardt och Loppnow de första som rapporterade om ett samband mellan diabetes mellitus och hypofysadenom hos katt (Gembardt et al, 1976). Diagnosen akromegali bekräftades dock aldrig. Under de följande 10-15 åren ställdes diagnosen akromegali på fem katter med insulinresistent diabetes. Diagnosen baserades på höga nivåer av GH i serum samt att man vid obduktion fann hypofystumörer.

Sammanlagt har mer än 100 fall av akromegali beskrivits på katt (Rijnberk et al, 2010). De flesta av dessa har diagnostiserats genom att man mätt basalnivåerna av GH i serum vid ett tillfälle (Peterson, 2007). Denna metod är dock sällan tillgänglig för den praktiserande klinikern och är dessutom ganska osäker då GH har ett pulsatoriskt sekretionsmönster och en extremt kort halveringstid i plasma.

Inom humanvården använder man sig ofta av insulin-like growth factor-I (IGF-I) för att ställa diagnos (Chang-DeMoranville et al, 1992). Nivån av denna polypeptid är ett indirekt mått på nivån av GH.

Den klassiska metoden att diagnostisera akromegali på människa är genom så kallat oralt glukostoleranstest (OGTT) (Melmed, 1992). Testet bygger på att glukos hämmar produktionen av GH hos friska människor medan det hos personer med akromegali inte sker någon hämning. På katt har OGTT tidigare utförts, men man har aldrig studerat hur GH påverkas av glukosgiva (Hoenig et al, 2010).

I en studie utfördes ett intravenöst glukostoleranstest på en diabetessjuk katt där man mätte nivåerna av GH före och efter att glukos givits intravenöst (Eigenmann et al, 1984). Katten hade höga nivåer av GH, glukos och insulin och GH-nivån sjönk inte efter glukosgivan.

I en annan studie har man mätt GH på fyra friska katter efter att ha gett glukos intravenöst. Man såg ingen signifikant skillnad på GH före och efter glukosgivan (Kokka et al, 1971). GH-nivån sjönk 60 min efter glukosgivan, men denna sänkning var inte signifikant. Med stöd av denna studie menar Norman et al (2000) att glukostoleranstest troligen inte är en användbar diagnostisk metod för att diagnostisera akromegali på katt.

## **Syfte**

Syftet med detta försök är att undersöka om produktionen av GH sjunker efter oral glukosgiva hos friska katter.

Målet är att kunna förbättra diagnostiken av katter med akromegali.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Fysiologi**

GH är ett peptidhormon som utsöndras från den främre delen av hypofysen (Rijnberk et al, 2010). Det produceras av somatotropa celler och kallas ibland somatotropin (Sjaastad et al, 2003). Utsöndringen av GH är pulserande och regleras av två hormoner från hypotalamus; Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) och Growth Hormone Inhibiting Hormone (GH-IH). GHRH stimulerar också syntesen av IGF-I (Ettinger et al, 2000). IGF-I hämmar produktionen av GH och GHRH genom negativ feed-back (Sjaastad et al, 2003).

GH har både katabola och anabola effekter i kroppen (Feldman et al, 2004). De katabola effekterna visar sig när GH binder direkt till sin receptor på målcellerna då den verkar som en insulinantagonist (Sjaastad et al, 2003). I fettcellerna aktiverar GH lipas vilket ger en ökad lipolys. Den stimulerar också produktionen av glukos i levern och minskar antalet insulinreceptorer i cellmembranet (Feldman et al, 2004). Detta leder till ökade koncentrationer av fria fettsyror, glycerol och glukos i blodet (Sjaastad et al, 2003). De anabola effekterna är både direkta och indirekta via IGF-I som framförallt syntetiseras i levern (Wiss, 2004). I levern stimulerar GH ökad proteinsyntes oberoende av IGF-I (Sjaastad et al, 2003). IGF-I är strukturellt väldigt lik insulin och har samma anabola effekt på fettvävnad med bl.a. ökad syntes av lipider och glykogen (Feldman et al, 2004). I skelettets tillväxtzoner stimulerar GH till differentieringen av kondrocyterna (Sjaastad et al, 2003). När dessa mognat börjar de producera IGF-I som stimulerar till ökad mitos av cellerna.

### **Akromegali**

#### ***Etiologi***

Hos katter orsakas akromegali oftast av ett somatotropt adenom i hypofysen, det vill säga ett adenom som producerar GH (Rijnberk et al, 2010). Tumören breder vanligen ut sig dorsalt om sella turcica (Nelson et al, 2009).

#### ***Symptom***

Akromegali har endast setts hos diabetessjuka katter som utvecklat insulinresistens (Sjaastad et al, 2003), men hos människor beror symtomen på när i livet sjukdomen utbryter (Mooney et al, 2004). Om personen insjuknar innan puberteten då tillväxtzonerna fortfarande inte slutits kommer en ökad longitudinell tillväxt ske. Detta kallas inom humanmedicinen för gigantism och har inte setts hos katter eller hundar. Katter insjuknar i genomsnitt vid 10 års ålder (Feldman et al, 2000) och växer därför inte på längden och höjden. Skelettet växer istället på bredden samt ökar i massa (Sjaastad et al, 2003). Denna form kallas akromegali.

Troligen lider alla katter med akromegali av diabetes mellitus på grund av GH:s förmåga att verka som en antagonist till insulin (Rijnberk et al, 2010). Eftersom dessa katabola effekter är direkta och uppträder ganska snabbt brukar de första symptomen som uppträder, polyuri och polydipsi, bero på förhöjd glukoskoncentration i blodet. Diabetes mellitus brukar alltså diagnostiseras i ett tidigt skede (Nelson et al, 2009). De anabola effekterna är mer långverkande och därför brukar symptomen som är relaterade till dessa inte synas förrän flera månader efter att diabetes diagnostiserats. Samtidigt som insulinresistensen börjar utvecklas får katterna symptom som ökad storlek på tassarna, bredare ansiktskonturer, förstorat huvud, ökat avstånd mellan övre och nedre hörntänderna, stelhet samt förlamning (Rijnberk et al, 2010). Man kan även se stora hudveck på hals och huvud (Wiss, 2004). Katterna kan även få respiratoriska symptom då förtjockning av mjukdelsvävnaden i svalgregionen kan leda till obstruktion av övre luftvägarna (Nelson et al, 2009). Om tumören trycker på känsliga områden i hjärnan kan även neurologiska symptom som stupor, somnolens, adipsi, problem med temperaturreglering, cirkelgång, kramper och andra beteendeförändringar ses (Nelson et al, 2009).

Förblir sjukdomen obehandlad kan katterna drabbas av hjärtsvikt då GH orsakar hypertrofi av myokardiet (Rijnberk et al, 2010). Katterna kan ha systoliskt blåsljud och galopptrytm och ultraljudsundersökning visar en hypertrofisk vänster kammare (Wiss, 2004). På toraxröntgen kan man se lungödem och hydrotorax som uppstått sekundärt till svikten. EKG är oftast normalt.

Katterna kan också få njurpåverkan då GH orsakar hypertrofi av njurarna (Hutchison, 1990). Effekten blir ett ökat blodflöde i njurarna och en ökad glomerulifiltration. Detta kan i längden leda till njursvikt. Orsaken till njursvikten är troligen glomerulopati som karaktäriseras av en diffus förtjockning av den interstitiella vävnaden mellan de glomerulära kapillärerna (Peterson et al, 1990). Troligen är det dåligt kontrollerad diabetes i kombination med en överproduktion av GH som orsakar njurförändringarna.

### **Diagnostik**

Man bör misstänka akromegali på en diabetessjuk katt om den behöver en injektionsdos av insulin som överstiger 1,5 IU/kg kroppsvikt och har utseendeförändringar som är typiska för akromegali (Slingerland et al, 2008). I början av sjukdomen, när den katabola effekten dominerar, brukar katterna minska i vikt för att sedan genomgå en långsam viktökning när den anabola effekten börjar verka (Nelson et al, 2009). Man bör därför också misstänka akromegali på alla katter med diabetes mellitus som ökar i vikt.

Både Feldman et al (2004) och Niessen (2007) menar att diagnosen vanligtvis ställs med hjälp av en kombination av olika metoder. Det finns idag inget enskilt test för att diagnostisera akromegali med tillräckligt hög specificitet och sensitivitet (Niessen, 2010).

Datortomografi (DT) och magnetresonanstomografi (MRT) brukar fungera då tumören i de flesta fall är så stor att det med hjälp av kontrastmedel går att synliggöra den med dessa tekniker (Feldman et al, 2004). En DT- eller MRT-undersökning som ger ett negativt resultat utesluter dock inte förekomsten av en tumör då den kan vara svår att se i början av sjukdomsutvecklingen. I en studie av katter med akromegali kunde en tumör ses med hjälp av



CT-undersökning på 5 av 6 katter (Peterson et al, 1990). I andra studier har man med DT- eller MRT-undersökningar kunnat påvisa tumörer på samtliga katter med misstänkt akromegali som medverkat i undersökningarna (Kaser-Hotz et al, 2002; Elliott et al, 2000; Mayer et al, 2006). Med hjälp av dessa radiologiska tekniker kan man oftast differentiera adenom och carcinom (Kaser-Hotz et al, 2002; Mayer et al, 2006). Vill man behandla katten med strålterapi är det nödvändigt att göra en bilddiagnostisk undersökning för att bestämma storleken och lokaliseringen på tumören.

Inom humanmedicinen använder man sig oftast av IGF-I för att diagnostisera akromegali (Chang-DeMoranville et al, 1992). IGF-I kan mätas i serum och avspeglar utsöndringen av GH under de föregående 24 timmarna (Nelson et al, 2009). IGF-I är bundet till transportproteiner och därför är nivån i blodet relativt stabilt (Rijnberk et al, 2010).

Berg et al (2007) påstår i en studie på katt att IGF-I är ett användbart test för att diagnostisera akromegali. Hon provtog 74 katter med diabetes mellitus där det hos 15 bedömdes att sjukdomen var väl kontrollerad, 40 ansågs ha dåligt kontrollerad diabetes och 19 hade dåligt kontrollerad diabetes samt symptom på akromegali. IGF-I nivåerna var signifikant förhöjda hos katterna som hade symptom på akromegali i jämförelse med de andra grupperna.

I andra studier ifrågasätts dock användbarheten av IGF-I (Starkey et al, 2004; Lewitt et al, 2000). I en studie gjord av Starkey et al (2004) kunde man se att diabetessjuka katter som fått insulinbehandling under längre tid hade signifikant högre nivåer av IGF-I än diabetessjuka katter som fått behandling under kortare tid. De friska katterna som medverkade i studien hade signifikant lägre nivåer av IGF-I än de diabetessjuka katterna. Ingen katt hade kliniska symptom på akromegali och ingen av de diabetessjuka katterna hade tecken på insulinresistens. Lewitt et al (2000) har kommit till liknande slutsatser då de kunnat visa att IGF-I ökar hos katter som har diabetes mellitus.

Det finns även en risk att få falskt negativa resultat om man använder IGF-I i diagnostiken av akromegali (Reusch et al, 2006; Berg et al, 2007; Norman et al, 2000). I en studie av katter med akromegali uppmättes normala IGF-I koncentrationer hos tre av 19 katter trots att de hade typiska kliniska symptom, ökade nivåer av GH och hos samtliga katter en förstörd hypofys vid DT-undersökning (Berg et al, 2007). Hos en av dessa katter ökade dock IGF-I nivån för att vid en provtagning 8 månader senare ligga över referensnivån. Enligt författarna kan den låga koncentrationen som uppmättes vid första provtagningen förklaras av ett tidigt sjukdomsskede, fluktuationer i IGF-I nivån i blodet, minskad hepatisk produktion, ökad metabolism av IGF-I, förändringar i koncentrationerna av transportproteinerna eller deras bindningsaffinitet samt fel i hanteringen av proverna. I en annan studie där man mätte IGF-I på fyra katter med misstänkt akromegali hade en katt en normal nivå trots en förhöjd nivå av GH (Norman et al, 2000). Enligt författarna till denna studie skulle en förklaring kunna vara att katten lider av hypertrofisk kardiomyopati då man har sett förhöjda nivåer av GH hos katter med hypertrofisk kardiomyopati, men utan symptom på akromegali (Kittleson et al, 1992). Senare uppmättes dock en förhöjd IGF-I koncentration även hos denna katt vilket gjorde att författarna drog slutsatsen att akromegali var den troliga diagnosen (Norman et al, 2000). I en studie har man provtagit katter med akromegali och jämfört nivåerna hos katter som behandlats med insulin med katter som varit obehandlade (Reusch et al, 2006). Katterna

som var obehandlade hade lägre nivåer av IGF-I än de behandlade katterna och när de tidigare obehandlade katterna fick insulin steg deras IGF-I nivåer. Får man ett lågt värde på en katt med typiska symptom på akromegali rekommenderas att ta om provet efter 3-6 månader (Berg et al, 2007).

Man har även sett att det finns en risk för falskt positiva resultat hos diabetessjuka katter som fått insulinbehandling under lång tid eller som har dåligt kontrollerad diabetes (Starkey et al, 2004; Berg et al 2007). Dessa katter har inte haft kliniska symptom på akromegali, men det kan inte uteslutas att de befunnit sig i ett tidigt stadium av sjukdomen (Berg et al, 2007).

För att ställa en definitiv diagnos krävs att man har en förhöjd nivå av GH i serum (Nelson et al, 2009). Dock har denna metod aldrig varit tillgänglig för de flesta vanliga praktiserande veterinärer (Peterson, 2007). GH har ett pulsatoriskt sekretionsmönster och en extremt kort halveringstid i plasma vilket också gör att det finns en risk för falska resultat. Peterson (2007) menar att ju mer vi använder GH för att diagnostisera akromegali desto större är risken för falskt negativa resultat. Dessutom har man i en studie funnit förhöjda GH-värden hos diabetessjuka katter som inte haft akromegali (Reusch et al, 2006). Detta tyder på att det också finns en risk för falskt positiva resultat. En enkel mätning av GH kan alltså många gånger ge missvisande resultat i diagnostiken av akromegali (Peterson, 2007). Rijnberk et al (2010) rekommenderar att man vid diagnostik av akromegali inte bara gör en mätning av GH utan tar 3-5 prover med ett intervall på tio minuter. Enligt Feldman et al (2004) ska katter normalt ha ett GH-värde under 5 ng/ml och katter med akromegali har ofta ett värde över 10 ng/ml, men det kan till och med gå upp till 25 ng/ml. Enligt Nelson et al (2009) understiger ett normalt värde 3 ng/ml.

### ***Differentialdiagnoser***

Hyperkortisolism är en differentialdiagnos till akromegali då det också drabbar äldre katter, kan orsaka svår insulinresistens och oftast orsakas av en funktionell hypofystrumör (Rijnberk et al, 2010; Nelson et al, 2009). Hyperadrenokorticism ger dock symptom som viktminskning, kachexi, dermal och epidermal atrofi och skör hud medan akromegali ger viktökning och inga hudproblem (Nelson et al, 2009). Baserat på kliniska symptom, nivåerna av GH och IGF-I samt den intrakraniella bilden är det inga problem att skilja sjukdomarna åt (Niessen, 2010).

### ***Behandling***

Det finns olika sätt att behandla akromegali, men gemensamt för dessa är att man eftersträvar att minska tumörens storlek och att dämpa dess effekter på kroppen (Feldman et al, 2004). Detta inkluderar att sänka GH-produktionen till normal nivå, reversera insulinresistensen så att katten på lång sikt ska slippa insulinbehandling helt (Feldman et al, 2004).

Den vanligaste behandlingsformen på katt är strålterapi (Rijnberk et al, 2010). Man har i flera studier kunnat visa ett lyckat behandlingsresultat (Goossens et al, 1998; Mayer et al, 2006; Kaser-Hotz et al, 2002). Med en dos på 48 Gy från kobolt 60 i en strålkärl har man i en studie lyckats göra två av tre katter helt fria från insulinbehandling (Goossens et al, 1998). GH-nivån låg 12 månader efter behandlingen inom referensramarna hos den ena katten och hade minskat från 41 ng/ml till 9,6 ng/ml hos den andra. Ett år efter behandlingen gjordes en ny DT-undersökning av en av katterna och man kunde konstatera att hypofystrumören hade

minskat avsevärt i storlek. Katternas diabetes kom tillbaka 16 respektive 28 månader efter strålbehandlingen och man fick sätta in insulinbehandlingen igen. Man kunde minska den tredje kattens insulindos innan den avled av njursvikt 6 månader efter behandlingen. GH-nivåerna hos denna katt hade inte förändrats 5 månader efter behandlingen. Inga komplikationer uppstod efter strålbehandlingen.

I en annan studie har man tittat på 8 katter som strålbehandlats mellan år 1991 och 2002 (Mayer et al, 2006). Hälften av dessa katter led dock inte av akromegali utan av hyperadrenokorticism. Sex av katterna hade diabetes mellitus. Alla katterna bedömdes svara bättre på insulin efter strålbehandlingen och även de kliniska symptomen förbättrades. Tumören minskade i storlek på två av de fyra katterna som man gjorde en uppföljning på. Inga akuta bieffekter sågs. En del biverkningar kom dock efter en längre tid, såsom håravfall i det bestrålade området, lindrig extern otit, neurologiska symptom, katarakt, synnedsättning, nedsatt hörsel och fullständig dövhet. En av katterna fick persisterande hypoglykemi efter behandlingen.

Överlevnadstiden var betydligt kortare hos de katter som hade ett karcinom än hos de som hade adenom.

I en annan studie har man strålbehandlat fem katter med 36-42 Gy och behandlingsresultat blev lyckat för samtliga katter då alla fick lindrigare kliniska symptom (Kaser-Hotz et al, 2002). Uppföljande DT-undersökning gjordes på fyra av katterna och resultatet var varierande. På en av katterna syntes inte tumören alls och på de övriga var den antingen mindre eller oförändrad i storlek. Två av katterna fick återkommande symptom efter behandlingen och avlivades därför. En av katterna avlivades på grund av hypoglykemi. Författarna misstänker att kattens insulinbehov sjönk kraftigt efter behandlingen och att den använda insulindosen gav en kraftig överdos som gjorde att katten blev hypoglykemisk. Biverkningar som förekom var alopeci, färgförändringar av pälsen och atrofi av epidermis.

Målet med strålbehandling är att tumörcellerna ska dö, det vill säga förlora sin förmåga att dela sig (Kaasa et al, 1996). Vid strålbehandling av tumörsjukdomar används joniserande strålning (Degerfält, 1998). Strålningens energi överförs till tumören och resultatet blir att arvsmassan i cellerna får skador (Ernberg, 1996). Dessa skador gör att replikationen inte kan ske och därmed kan cellen inte dela sig, vilket leder till celldöd (Degerfält, 1998). I huden finns det stamceller som hela tiden bildar nya dotterceller genom celldelning. Hudskador är därför en vanlig biverkning vid strålningsterapi. Dottercellerna delar sig dock inte och dör därför inte av de skador som strålningen orsakar. Eftersom de genomgår programmerad celldöd efter en viss tid ersätts de istället av nya dotterceller. Detta gör att hudskadorna läker relativt fort. Icke prolifererande vävnad som till exempel hjärnvävnad genomgår inte någon celldelning och därför ersätts inte de skadade cellerna av nya. Strålskador på hjärnceller blir alltså permanenta.

Kirurgi är den initiala behandlingen vid akromegali på människa (Feldman et al, 2004). Det finns olika metoder beskrivna och resultatet beror på storleken på tumören samt kirurgens skicklighet. Ungefär 60% av patienterna har lägre GH-koncentrationer efter behandlingen (Davis et al, 1993). Transsfenoidal hypofysektomi har utförts på en katt med

hyperadrenokorticism, men det har hittills aldrig rapporterats som behandlingsmetod på någon katt med akromegali (Meij et al, 2001).

Den kirurgiska metod som har använts på katter med akromegali är kryohypofysektomi (Abrams-Ogg et al, 1993; Blois et al, 2008). Abrams-Ogg et al (1993) utförde kryohypofysektomi på en katt på vilken man med hjälp av MR hade diagnostiserat en hypofystumör. Katten hade typiska symptom på akromegali, men då GH-nivån aldrig mättes ställdes inte en definitiv diagnos. De första dagarna efter operationen förbättrades kattens symptom och man kunde sänka insulindosen successivt. De nästkommande sex veckorna försämrades dock kattens tillstånd. Den fick allt värre polyuri och polydipsi och insulindosen fick höjas återigen. Vid en uppföljande MR-undersökning kunde man konstatera att hypofysen hade minskat i storlek, men man såg tecken på att blod-hjärnbarriären hade brutits ned. Katten fick därefter allt fler symptom på hjärnsador. Den fick epileptiska anfall, nedsatta neurologiska reflexer och näthinne degenerering vilket ledde till blindhet. Femton månader efter operationen var IGF-I-koncentrationen normal, men katten avlivades då den hade utvecklat aggressivt beteende. Även Blois et al (2008) har utfört kryohypofysektomi på en katt som hade diagnostiserats med akromegali baserat på förhöjd IGF-I koncentration och typiska symptom. Resultatet efter operationen var lyckat då IGF-I-nivån sjönk och kattens diabetes kunde kontrolleras väl med insulin.

Ingen effektiv medicinsk behandling har tagits fram för katt (Feldman et al, 2004). Inom humanmedicinen använder man framförallt dopaminantagonisten bromokriptin som förbättrar de kliniska symptomen och minskar GH-nivåerna (Wilson et al, 1985). Denna typ av substans har inte använts på katter (Feldman et al, 2004). Pegvisomant är en analog till det humana tillväxthormonet som är syntetiskt framställt och fungerar som en tillväxthormonantagonist (Fuh et al, 1992). Denna behandling har minskat både IGF-I-koncentrationerna och de kliniska symptomen hos patienter med akromegali (Trainer et al, 2000). Pegvisomant har dock ännu inte testats på katt (Feldman et al, 2004). Människor behandlas också ofta med somatostatinanaloger, t.ex. oktreotid (Feldman et al, 2004). Dessa hämmar GH-utsöndringen upp till åtta timmar hos människor med akromegali (Plewe et al, 1984). Flera studier har gjorts för att utvärdera oktreotidbehandling på katt och behandlingsresultatet har varit varierande (Peterson et al, 1990; Slingerland et al, 2008). Peterson et al (1990) har i en studie behandlat katter som lidit av akromegali med oktreotid, både kombinerat med strålningsbehandling och som enda behandlingsmetod. GH-nivåerna förblev höga efter behandlingen hos samtliga katter. Författarna spekulerar i att orsaken kan vara att hypofystumörerna hos katt saknar receptorer för oktreotid. I en annan studie har man dock kunnat visa signifikant sänkta GH-nivåer på fem katter med akromegali som behandlats med oktreotid (Slingerland et al, 2008).

### ***OGTT inom humanmedicinen***

Mekanismen bakom fenomenet att hyperglykemi hämmar sekretionen av GH är inte helt klarlagd (Masuda et al, 1985). Det finns teorier om att hämningen skulle kunna ske antingen i de somatotropa cellerna i hypofysen eller i hypotalamus. Det är känt att det finns glukoreceptorer i en ventromedial nucleus i hypotalamus som är känsliga för hypoglykemi. Bindningen av glukos till dessa receptorer skulle kunna medföra att sekretionen av GHRH

eller somatostatin blir modifierad. De flesta studier tyder på att hyperglykemi orsakar ökad somatostatinsekretion från hypotalamus och därmed en hämning av GH-sekretionen (Masuda et al, 1985; Peñalva A, 1989).

Inom humanmedicinen använder man sig ofta av OGTT för att diagnostisera akromegali (Melmed, 1992; Melmed, 1990; Hattori et al, 1990; Lamberton et al, 1983; Chang-DeMoranville, 1992). OGTT har även stor betydelse för övervakningen av sjukdomsutvecklingen och utgör det viktigaste kriteriet för att friskförklara en patient (Arafat et al, 2005). Denna metod är även viktig för att följa tillfrisknande (Arafat et al, 2005).

Man utför ett OGTT genom att först ge patienten 75 g glukos och sedan mäta glukos och GH i blodet var 30:e min under en period av 2 timmar (Melmed et al, 2005). Vissa forskare har valt att använda 100 g glukos istället för 75 g (Freda et al, 1998). Man har inte sett någon skillnad mellan 75 respektive 100 g glukos (Rosário et al, 2008). För att metoden ska bli standardiserad bör dock enbart 75 g användas (Rosário et al, 2008; Melmed et al, 2005).

Serumkoncentrationerna av GH vid OGTT har bättre samband med IGF-I nivåerna jämfört med upprepade mätningar av GH under en 10 h-period (Dobrashian et al, 1993). OGTT är även det mest kostnadseffektiva testet (Melmed et al, 2005).

Något universellt referensvärde för OGTT finns inte (Trainer, 2002). Melmed et al (2005) menar att det lägsta GH-värdet efter glukosgiva inte får överstiga 1 µg/l för att akromegali ska kunna uteslutas. Enderet et al (2006) har bestämt referensvärden för OGTT som är <1,5 µg/l för män och <2,0 µg/l för kvinnor. Flera forskare tror dock att man bör sätta ett lägre gränsvärde för att undvika falskt negativa provsvar (Rosário et al, 2008; Trainer, 2002; Freda et al, 1998; Gullu et al, 2004; Freda et al, 2003). Trainer (2002) vill se ett referensvärde mellan 0,14 och 0,3 µg/l. Freda et al (1998) har visat att hälften av patienterna med akromegali kan ha GH-värden under 1 µg/l. De kunde också visa att hälften av dessa patienter hade en förhöjd IGF-I nivå vilket antyder att dessa har en onormal GH-sekretion. Dimaraki et al (2002) har fått liknande resultat vid en studie av 16 patienter med nyligen diagnostiserad akromegali, åtta av dessa hade ett GH-värde under 1 µg/l. Samtliga hade förhöjda IGF-I nivåer. Ett gränsvärde för GH på 0,26 µg/l ger ett bättre samband med IGF-I nivåerna (Gullu et al, 2004).

Det finns dock risk för falska positiva svar även med ett lägre referensvärde (Trainer, 2002). Orsaker till detta inkluderar okontrollerad diabetes, opiater, lever- och njursjukdom och anorexi. Dessa brukar dock inte medföra ett förhöjt IGF-I.

En höjning av GH-värdet efter glukosgiva ger ingen ytterligare information utan ska endast tolkas som att patienten inte har förmåga att hämma GH (Melmed et al, 2005).

I ett flertal studier har man sett att kvinnor har högre GH värden än män (Rosário et al, 2008; Arafat et al, 2008; Markkanen et al, 2006; Chapman et al, 1994, Colao et al, 2002). Man har även sett att unga friska patienter har lägre GH värden än äldre patienter (Arafat et al, 2005; Colao et al, 2002). En studie har visat att patienter med lågt BMI har högre GH-värden än patienter med högt BMI (Arafat et al, 2005).

OGTT ger ett osäkrare resultat på patienter som har en lindrigare form av akromegali och därmed relativt låga GH-nivåer (Ribeiro-Oliveira et al, 2011). Ju lägre hypersekretion av GH, desto mindre användbart är testet. Ribeiro-Oliveira (2011) har visat att 100% av de patienter som bedömdes ha en hög hypersekretion av GH hade efter glukosgiva GH-värden som översteg 1 µg/liter, medan endast 50% av de patienter som bedömdes ha en låg hypersekretion hade GH-värden över 1 µg/liter. Normala GH-värden efter glukosgiva sågs hos 30% av dessa patienter.

## **Insulinresistens**

Feldman et al (2004) definierar insulinresistens som ett tillstånd där kroppen inte svarar på exogent tillfört insulin. Detta tillstånd definieras dock inte av en bestämd dos insulin. Istället har man bestämt att en katt har insulinresistens om glukoskoncentrationen i serum överstiger 17 mmol/l samtidigt som insulindosen överstiger 6-8 U/dos liksom om en stor insulindos, mer än 2,2 U/kg kroppsvikt, behövs för att glukoskoncentrationen inte ska stiga över 17 mmol/l.

Rijnberk et al (2010) föreslår att man utreder en insulinresistens i fyra steg. Det första man ska göra är att kontrollera att djurägaren har medicinerat enligt behandlingsprotokollet. Sedan kan man öka insulindosen var 5-7:e dag tills man har uppnått en behandlingsdos på 1-1,5 U/kg två gånger/dag. Kvarstår insulinresistensen bör man kontrollera att insulinets förbrukningsdatum inte passerats samt att insulinet inte har späts, frusits eller upphettats. Man ska också kontrollera att insulinet blandas ordentligt innan det dras upp i sprutan. Kontrollera att rätt sprutstorlek används och observera ägaren när denne blandar, aspirerar och injicerar insulinet. Se också över dieten och motionsregimen. Det tredje steget är att utföra en blodglukoskurva för att utesluta att katten drabbas av en Somogyi-effekt eller att insulinets effekt har en för kort duration. Det innebär att djurägaren ska mäta blodglukosnivån varje till varannan timme under en period på 12 timmar. När man har uteslutit alla dessa orsaker till insulinresistensen kan man leta andra förklaringar, t.ex. inflammatoriska, infektiösa och neoplastiska sjukdomar. Exempel på dessa är pankreatit, neoplasier i pankreas, hyperkortisolism, akromegali, stomatit, UVI, kronisk njursvikt och fetma.

## **MATERIAL OCH METODER**

Till studien användes 7 privatägda katter. Katterna var 1-7 år gamla och av båda könen. Medelvikten på katterna var 4,6 kg.

De fick inte ha eller ha haft några kända sjukdomar eller stå på någon medicinering. Samtliga ägare informerades om studien skriftligt. De kunde nära som helst välja att avbryta sitt deltagande. Djurägarna fick skriva på medgivanden att deras katter fick användas i försöket. Försöket har godkänts av etiska nämnden, nr C99/11 och fått dispens för att få använda icke destinationsuppfödda katter har erhållits från Jordbruksverket, nr 31-3099/11.

För att kontrollera att katterna var friska utfördes en klinisk undersökning av varje katt innan provtagningen påbörjades. Eventuella onormala fynd noterades.

Oralt glukostoleranstest utfördes en förmiddag ca kl 9-11 på alla katter som bedömdes vara friska. Ett första blodprov (0-prov) togs ut innan glukoslösning gavs i munnen, 2 ml/kg kroppsvikt av 50% lösning med hjälp av en spruta. Det andra blodprovet togs efter en timme.

Alla blodproven togs i serumrör från *vena cephalica*. Blodproven centrifugerades efter 30-60 minuter för att serum skulle kunna avskiljas.

Alla blodproverna analyserades för nivåerna av GH vid Laboriet vid Universitetsdjursjukhuset i Utrecht, Nederländerna. I 0-proverna analyserades dessutom S-järn, -UIBC, -CK, -lipas, -zink, -SAA, -GLDH, -fruktos, -kreatinin, -ALAT, -ASAT, -GGT, -kolesterol, -gallsyror, -bilirubin, -urea, -fosfor, -ALP, -triglycerider, -kalcium, -glukos, -totalprotein, -magnesium, -amylas, -natrium, -kalium, -klorid, -albumin, -TT4 och – TSH Dessa analyser utfördes vid Klinisk kemiska laboriet vid Universitetsdjursjukhuset, SLU. Hade någon katt onormala värden på någon av de analyserade parametrarna uteslöts denna katt ur studien.

Resultaten behandlades statistiskt med Wilcoxon rank-sum test.

## RESULTAT

Medelvärdet av GH-nivåerna var lägre efter glukosgivan, men skillnaden var inte signifikant,  $p > 0,05$  ( $p = 0,9$ ). Tre av katterna hade en högre GH-koncentration före än efter glukosgivan och de övriga fyra katterna hade en lägre GH-koncentration före än efter glukosgivan.

Tabell 1: GH-koncentrationer i ng/ml

Katt	Före glukosgiva	Efter glukosgiva
1	2,3	3
2	1,9	2
3	16	3,1
4	1,9	1,3
5	1,7	1,9
6	2,1	1,7
7	2,6	14,5

Den kliniska undersökningen var utan anmärkning på samtliga katter. Alla katterna hade normala klinisk-kemiska parametrar för de olika analyter som bestämts. IGF-I nivåerna hos samtliga katter låg inom referensramarna.

Tre av katterna kräktes cirka 5 minuter efter glukosgivan. Inga andra bieffekter noterades.

## DISKUSSION

Vi fick stor variation i resultaten på de få katter som var med i studien. Tre av katterna hade en lägre GH-koncentration efter glukosgivan än före och fyra av dem hade tvärtom en högre GH-koncentration före glukosgivan än efter. Det finns inga studier som tyder på att glukos skulle öka utsöndringen av GH från hypofysen utan troligen beror denna stora variation på att GH utsöndras pulsartat (Sjaastad et al, 2003). Inom humanmedicinen går åsikterna isär om hur låg GH-koncentrationen bör vara efter glukosgivan för att man säkert ska kunna friskförklara en patient. Detta har medfört att något universellt gränsvärde inte har kunnat fastställas (Trainer, 2002). De flesta forskarna är dock överens om att det lägsta GH-värdet

efter glukosgiva inte får överstiga 1 µg/ml vilket motsvarar 1 ng/L (Melmed et al, 2005; Trainer, 2002; Freda et al, 1998; Dimaraki et al, 2002; Gullu et al, 2004). Inte vid någon av provtagningarna i den här studien var GH-nivån lägre än 1 ng/L. Om OGTT skulle kunna användas på katt skulle man naturligtvis behöva anpassa referensvärdena efter katter. Hos katt nummer 4 respektive 6 sågs endast lindriga sänkningar av GH-koncentrationerna, medan katt nummer 3 hade en kraftig sänkning från 16 till 3,1 ng/liter. Om glukos hade haft en hämmande effekt på GH-produktionen borde alla katter ha haft en tydlig sänkning av GH-koncentrationen. Att katt nummer 3 hade en kraftig sänkning beror troligen på att det utsöndrades en puls av GH vid den första provtagningen och vid den andra provtagningen hade GH-utsöndringen återgått till basalnivå. Att katt nummer 7 fick en kraftig stegring av GH-nivån vid den andra provtagningen har troligen samma bakgrund. I den här studien verkar den ökade glukoskoncentrationen inte alls ha haft någon effekt på GH-nivåerna.

I en studie utförd av Hoenig et al (2010) utfördes OGTT på nio smala och tio överviktiga katter. De högsta glukos- och insulinkoncentrationerna i blodet uppmättes efter 30 minuter hos de smala katterna och efter 60 minuter hos de överviktiga katterna. Baserat på dessa resultat valde vi att ta det andra blodprovet 60 minuter efter glukosgivan då vi antog att GH-koncentrationen skulle vara som lägst när glukos- och insulinkoncentrationerna var som högst. Medelvikten på de smala katterna var  $3,6 \pm 0,1$  kg och på de överviktiga katterna  $7,0 \pm 0,3$  kg. Medelvikten på våra katter var 4,6 kg. Med tanke på att man hos de smala katterna uppmätte den högsta glukoskoncentrationen efter 30 min hade det varit intressant att mäta glukos, insulin- och GH-koncentrationerna även hos våra katter vid den tidpunkten. Om glukos- och insulinkoncentrationerna var högre då än vid 60 minuter kanske GH-koncentrationen skulle ha varit lägre då än vid 60 minuter. Teorin om att GH-koncentrationen är som lägst när glukos- och insulinkoncentrationerna är som högst motsägs dock av Kokka et al (1971). I den studien var glukoskoncentrationen som högst efter 30 minuter medan GH-koncentrationen var som lägst efter 60 minuter. Dock var ej sänkningen av GH-koncentrationen signifikant. Det finns dock skillnader mellan dessa studier. I studien utförd av Kokka et al (1971) gavs glukoslösningen intravenöst och man använde en lägre dos, 1 g/kg, än i studien av Hoenig et al (2010) då man gav katterna 2 g/kg glukos. Det hade varit intressant att i den här studien ta blodprover vid flera tidpunkter för att kunna notera när de högsta glukos- och insulinkoncentrationerna infann sig.

Tre av de sju katterna kräktes ca 5 minuter efter glukosgivan. Denna bieffekt noterades även Hoenig et al (2010). Två av de nitton katterna i den studien kräktes 18 respektive 24 minuter efter glukosgivan. Hoenig et al (2010) menar att detta kan ha bidragit till variationen i resultaten. Vi har alltför få katter i vår studie för att kunna dra några säkra slutsatser huruvida kräkningarna hade någon påverkan på resultaten. Eftersom katterna kräktes en ganska kort tid efter glukosgivan är det dock mest troligt att en del av glukoslösningen kom upp med kräkningarna. Dessa katter borde i så fall ha fått en lägre glukoskoncentration i blodet. I studien av Hoenig et al (2010) fick även en fjärdedel av katterna diarré mellan 30-40 minuter efter glukosgivan. Ingen sådan bieffekt noterades i den här studien.

Vi valde att ge katterna glukoslösningen i munnen med hjälp av en spruta. Detta ledde ofrånkomligen till att doseringen inte blev helt korrekt eftersom en viss mängd kom utanför



kattens mun. Hoenig et al (2010) valde i sin studie att ge glukoslösningen med hjälp av en magsond för att vara säkert på att doseringen skulle bli korrekt. För att kunna föra ner sonden behöver dock katten sövas vilket gör att denna metod inte är praktiskt tillämplig för små djurkliniker. Att ge glukoslösningen i munnen med hjälp av en spruta är en relativt lätt metod som alla djursjukhus och smådjurskliniker kan tillämpa.

Akromegali har bara diagnostiserats på diabetessjuka katter med insulinresistens (Sjaastad et al, 2003), men hos hundar med akromegali dominerar vanligen de anabola effekterna och de behöver inte ha diabetes mellitus (Feldman et al, 2004). De första symptomen på akromegali hos katt är relaterade till hyperglykemi (Nelson et al, 2009), medan diabetes hos hundar med akromegali vanligen diagnostiseras i ett sent skede (Rijnberk et al, 2010). De anabola effekterna är mindre tydliga på katter än hundar. Hos ungefär hälften av katterna kan man vid en klinisk undersökning finna symptom som förstorat huvud och ökat avstånd mellan övre och nedre hörntänderna. Om hälften av katterna med akromegali inte har några tydliga förändringar i utseendet kanske sjukdomen inte upptäcks förrän katterna utvecklat diabetes mellitus. Med förbättrad diagnostik skulle sjukdomen kunna upptäckas innan katterna har utvecklat svårbehandlad diabetes mellitus och insulinresistens.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Abrams-Ogg, A.C., Holmberg, D.L., Stewart, W.A., Claffey, F.P. (1993). Acromegaly in a cat: Diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophysectomy. *The Canadian Veterinary Journal* 1993;34:682-685
- Arafat, A.M., Möhlig, M., Weickert, M.O., Perschel, F.H., Purschwitz, J., Spranger, J., Strasburger, C.J., Schöfl, C., Pfeiffer, A.F. (2008). Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age and body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:1254-1262
- Berg, R.I.M., Nelson, R.W., Feldman, E.C., Kass, P.H., Pollard, R., Refsal, K.R. (2007). Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentration in Cats with Diabetes Mellitus and Acromegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007;21:892-898
- Blois, S.L., Holmberg, D.L. (2008). Cryohypophysectomy used in the treatment of a case of feline acromegaly. *The Journal of Small Animal Practice* 2008;49:596-600
- Chang-DeMoranville, B.M., Jackson, I.M. (1992). Diagnosis and Endocrine Testing in Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992;21:649-668
- Chapman, I.M., Hartman, M.L., Straume, M., Johnson, M.L., Veldhuis, J.D., Thorner, M.O. (1994). Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994;78:1312-1319
- Colao, A., Amato, G., Pedroncelli, A.M., Baldelli, R., Grottoli, S., Gasco, V., Petretta, M., Carella, C., Pagani, G., Tambura, G., Lombardi, G. (2002). Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *Journal of endocrinological investigation* 2002;25:532-538
- Davis, D.H., Laws, E.R. Jr, Ilstrup, D.M., Speed, J.K., Caruso, M., Shaw, E.G., Abboud, C.F., Scheithauer, B.W., Root, L.M., Schleck, C. (1993). Results of surgical treatment for growth hormone secreting pituitary adenomas. *Journal of neurosurgery* 1993;79:70-75

- Degerfält, J. (1998). Strålbehandling historik – fysik – omvårdnad. Lund: Studentlitteratur
- Dimaraki, E.V., Jaffe, C.A., DeMott-Friberg, R., Chandler, W.F., Barkan, A.L. (2002). Acromegaly with apparently normal GH-secretion: implications for diagnosis and follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:3537-3542
- Dobrashian, R.D., O'Halloran, D.J., Hunt, A., Beardwell, C.G., Shalet, S.M. (1993). Relationships between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. *Clinical endocrinology* 1993;38:589-593
- Eigenmann, J.E., Wortman, J.A., Haskins, M.E. (1984). Elevated growth hormone levels and diabetes mellitus in a cat with acromegalic features. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1984;20:747-752
- Elliott, D.A., Feldman, E.C., Koblik, P.D., Samii, V.F., Nelson, R.W. (2000). Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *Journal of American Veterinary Medical Association* 2002;216:1765-1768
- Endert, E., van Rooden, M., Fliers, E., Prummel, M.F., Wiersinga, W.M. (2006). Establishment of reference values for endocrine tests – part V: acromegaly. *The Netherlands journal of medicine* 2006;64:230-235
- Ernberg, I. (1996). Den hänsynslösa cellen – om modern cancerbiologi. Stockholm: Universitetsförlaget
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2000). *Textbook of veterinary internal medicine – diseases of the dog and cat*. 5:ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2000). Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: a clinical perspective. *Journal of feline medicine and surgery* 2000;2:153-158
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3:ed. St Louis: W.B. Saunders Company
- Freda, P.U., Post, K.D., Powell, J.S., Wardlaw, S.L. (1998). Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:3808-3816
- Freda, P.U., Reyes, C.M., Nuruzzamam, A.T., Sundeen, R.E, Bruce, J.N. (2003). Basal and glucosesuppressed GH levels less than 1 microg/l in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* 2003;6:175-180
- Fuh, G., Cunningham, B.C., Fukunaga R., Nagata, S., Goeddel, D.V., Wells, J.A. (1992). Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science* 1992;256:1677-1680
- Gembardt, C., Loppnow, H. (1976). Pathogenesis of spontaneous diabetes mellitus in the cat II. Acidophilic adenoma of the pituitary gland and diabetes mellitus in 2 cases. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 1976;89:336-340
- Goossens, M.M., Feldman, E.C., Nelson, R.W., Theon, A.P., Koblik, P.D., Elliott, D.A., Ruttermann, G.R. (1998). Cobalt 60 irradiation of pituitary tumours in three cats with acromegaly. *Journal of American Veterinary Medical Association* 1998;213:374-376
- Gullu S., Keles, H., Delibasi, T., Tonyukuk, V., Kamel, N., Erdogan, G. (2004). Remission criteria for the follow-up patients with acromegaly. *European journal of endocrinology* 2004;150:465-471
- Hattori, N., Shimatsu, A., Kato, Y., Koshiyama, H., Ishikawa, Y., Assadian, H., Tanoh, T., Nagao, M., Imura, H. (1990). Growth hormone responses to oral glucose loading measured by highly sensitive

- enzyme immunoassay in normal subjects and patients with glucose intolerance and acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1990;70:771-776
- Hoening, M., Jordan, E.T., Ferguson, D.C., de Vries, F. (2010). Oral glucose leads to differential response in glucose, insulin and GLP-1 in lean versus obese cats. *Domestic Animal Endocrinology* 2010;38:95-102
- Hutchison, M. (1990). *B.S.A.V.A. Manual of Small Animal Endocrinology*. West Sussex: B.S.A.V.A.
- Kaasa, S., Wist, E., Host, H. (1996). *Palliativ strålbehandling*. Lund: Studentlitteratur
- Kaser-Hotz, B., Rorhrer, C.R., Stankeova, S., Wergin, M., Fidel, J., Reusch, C. (2002). Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *Journal of Small Animal Practice* 2002;43:303-307
- Kittleson, M.D., Pion, P.D., DeLellis, L.A., Mekhamer, Y., Dybdal, N., Lothrop, C.D. Jr. (1992). Increased serum growth hormone concentration in feline hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1992;6:320-324
- Kokka, N., Garcia, J.F., Morgan, M., George, R. (1971). Immunoassay of Plasma Growth Hormone in Cats Following Fasting and Administration of Insulin, Arginine, 2-Deoxyglucose and Hypothalamic Extract. *Endocrinology* 1971;88:359-366
- Lamberton, R.P., Jackson, I.M. (1983). Investigation of hypothalamic-pituitary disease. *Clinics in endocrinology and metabolism* 1983;12:509-534
- Lewitt, M.S., Hazel, S.J., Church, D.B., Watson, A.D.J., Powell, S.E., Tan, K. (2000). Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 ternary complex in feline diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology* 2000;166:21-27
- Markkanen, H., Pekkarinen, T., Välimäki, M.J., Alfthan, H., Kauppinen-Mäkelin, R., Sane, T., Stenman, U.H. (2006). Effect of Sex and Assay Method on Serum Concentrations of Growth Hormone in Patients with Acromegaly and in Healthy Controls. *Clinical chemistry* 2006;52:468-473
- Masuda, A., Shibasaki, T., Nakahara, M., Imaki, T., Kiyosawa, Y., Jibiki, K., Demura, H., Shizume, K., Ling, N. (1985). The Effect of Glucose on Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone-Mediated GH Secretion in Man. *The Journal of clinical endocrinology and Metabolism* 1985;60:523-526
- Mayer, M.N., Greco, D.S., LaRue, S.M. (2006). Outcomes of Pituitary Tumor Irradiation in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006;20:1151-1154
- Meij, B.P., Voorhout, G., Van Den Ingh, T.S., Rijnberk, A. (2001). Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary Surgery* 2001;30:72-86
- Melmed, S. (1990). Acromegaly. *The New England journal of medicine* 1990;322:966-977
- Melmed, S. guest editor. (1992). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders Company
- Melmed, S., Casanueva, F., Cavagnini, F., Chanson, P., Frohman, L.A., Gaillard, R., Ghigo, E., Ho, K., Jaquet, P., Kleinberg, D., Lamberts, S., Laws, E., Lombardi, G., Sheppard, M.C., Thorner, M., Vance, M.L., Wass, J.A.H., Giustina, A. (2005). Consensus statement: medical management of acromegaly. *European journal of endocrinology* 2005;153:737-740
- Mooney, C.T., Peterson, M.E. (2004). *B.S.A.V.A. Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3:ed. Gloucester: B.S.A.V.A.

- Nelson R.W., Couto, C.G. (2009). *Small Animal Internal Medicine*. St Louis: Elsevier
- Niessen, S.J. (2010). Feline acromegaly – an essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2010;12:15-23
- Niessen, S.J. (2010). Feline acromegaly An essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2010;12:15-23
- Niessen, S.J., Petrie, G., Gaudiano, F., Khalid, M., Smyth, J.B., Mahoney, P., Church, D.B. (2007). Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007;21:899-905
- Norman, E.J., Mooney, C.T. (2000). Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2000;1:183-190
- Peñalva, A., Burguera, B., Casabiell, X., Tresguerres, J.A., Dieguez, C., Casanueva, F.F. (1989). Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in man: does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin? *Neuroendocrinology* 1989;49:551-554
- Peterson, M.E. (2007). Acromegaly in Cats: Are We Only Diagnosing the Tip of the Iceberg? *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007;21:889-891
- Peterson, M.E., Taylor, R.S., Greco, D.S., Nelson, R.W., Randolph, J.F., Foodman, M.S., Moroff, S.D., Morrison, S.A., Lothrop, C.D. (1990). Acromegaly in 14 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990;4:192-201
- Plewe, G., Beyer, J., Krause, U., Neufeld, M., del Pozo E. (1984). Long-acting and selective suppression of growth hormone secretion by somatostatin analogue SMS 201-995 in acromegaly. *The Lancet* 1984;2:782-784
- Reusch, C.E., Kley, S., Casella, M., Nelson, R.W., Mol, J., Zapf, J. (2006). Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. *Veterinary Record* 2006;158:195-200
- Ribeiro-Oliveira, A. Jr., Faje, A.T., Barkan, A.L. (2011). Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2011;164:17-22
- Rijnberk, A., Kooistra, H.S. (2010). *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2.ed. Hannover: Schlütersche
- Rosário, P.W., Furtado, M.S. (2008). Growth hormone after oral glucose overload: revision of reference values in normal subjects. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia* 2008;52:1139-1144
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press
- Slingerland, L.I., Voorhout, G., Rijnberk, A., Kooistra, H.S. (2008). Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. *Domestic Animal Endocrinology* 2008;35:352-361
- Starkey, S.R., Tan, K., Church, D.B. (2004). Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2004;6:149-155
- Trainer, P.J. (2002). Editorial: Acromegaly – Consensus, what consensus? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87:3534-3536

- Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., van der Lely, A.J., Dimaraki, E.V., Stewart, P.M., Friend, K.E., Vance, M.L., Bassler, G.M., Scarlett, J.A., Thorner, M.O., Parkinson, C., Klibanski, A., Powell, J.S., Barkan, A.L., Sheppard, M.C., Malsonado, M., Rose, D.R., Clemmons, D.R., Johnansson, G., Bengtsson, B.A., Stavrou, S., Kleinberg D.L., Cook D.M., Phillips, L.S., Bidlingmaier, M., Strasburger, C.J., Hackett, S., Zib, K., Bennett, W.F., Davis, R.J. (2000). Treatment of acromegaly with the growth hormone –receptor antagonist pegvisomant. *The new england journal of medicine* 2000;342:1171-1177
- Wilson, J.D., Foster, D.W. (1985). *Williams Textbook of Endocrinology*. 7:ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company
- Wiss, E. (2004). *Akromegali hos hund och katt*. Examensarbete för specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar. Placering Veterinärbiblioteket SLU: Specialistkompetens