

FALLRAPPORT

En flatcoated retriever med svimningar

En hund med episoder av svaghet, synkope, viktökning och upprepade låga blodglukosvärden i kombination med hyperinsulinemi diagnostiserades med sannolikt insulinom, det vill säga en insulinproducerande tumör i bukspottkörtelns beta-celler. Detta konstaterades senare vid obduktion.

Författare: Sara Saellström, leg veterinär, specialist i hundens och kattens sjukdomar, ECVIM-CA-resident i onkologi, SLU Universitetsdjursjukhuset (UDS)

En sex år gammal kastrerad flat coated retrieverhane remitterades till SLU Universitetsdjursjukhuset (UDS) i Uppsala för vidare utredning på grund av svimningar/anfall och svaghet. Anfallen hade mer karaktären av svaghet/synkope i samband med att hunden togs ut på en promenad än regelrätta epileptiska krampfall. Hunden upplevdes även som slö och trött särskilt under kvällarna. Vid besöket hos remittenten hade hunden legat lågt i blodglukos. De kliniska problemen började två veckor innan hunden remitterades till UDS. Hunden hade inga tidigare sjukdomar men hade gått upp lite i vikt sedan han kastrerades för 1,5 år sedan. Hunden behandlades inte med några mediciner innan den remitterades och var vaccinerad och avmaskad enligt praxis.

Vid klinisk undersökning var hundens allmäntillstånd gott, den var inte uttorkad och slemhinnorna var rosa. Hjärt- och lungauskultation var utan anmärkning. Pulsen var 88 slag/min och andningsfrekvensen var 40 per minut (hässjande). Kroppstemperaturen var 38,7 °C. Body condition score (BCS) var 7/9. Resten av den kliniska undersökningen var utan anmärkningar.

Problemlista och differentialdiagnoser

Hundens huvudproblem var synkope, trötthet, hypoglykemi och viktökning.

Synkope kan bero på inflammation eller infektioner i CNS (meningit, encefalit), epilepsi (idiopatisk eller orsakad av etiologier som nämns i senare i detta stycke), toxiner, kardiovaskulära eller respiratoriska sjukdomar, neoplastisk sjukdom (i form av *space occupying lesions* i CNS, eller som en del av ett paraneoplastiskt syndrom (PNS) såsom hyperkalcemi-produktion av PTHrP (*parathyroidhormone related peptide*) eller insulin, neuromuskulära störningar (botulism, myastenia gravis, narkolepsi), idiopatiska orsaker eller metaboliska störningar (diabetisk ketoacidosis, hypo/hyperkalcemi, hypo/hypernatremi, hypokalemi, hypo/hypertermi, svår alkalos/acidosis).

Trötthet och svaghet kan vara orsakat av infektion eller inflammation, anemi, kardiovaskulära eller respiratoriska sjukdomar, neurologiska- eller ortopediska sjukdomar, metaboliska sjukdomar (njursvikt, leversvikt, hypoglykemi, elektrolytstörningar) eller endokrina störningar (hypotyreoos, hypoadrenokorticism, diabetes mellitus, insulinom), nutritionella eller psykologiska störningar.

Hypoglykemi kan orsakas av negativ energibalans på grund av långvarig anorexi eller otillräckligt intag av mat, hård träning, polycytemi, njursvikt, sepsis, leversvikt, portosystemisk shunt, neoplasier (insulinom, leiomyom/leiomyosarkom, hemangiosarkom i lever eller mjälte, hepatocellulärt carcinom), endokrinologiska störningar (hypoadrenokorticism, hypopituitarism eller insulinom), sekundärt till ett krampfall, exponering för läkemedel eller toxiner, idiopatiskt orsakad eller på grund av artefakter uppkomna i samband med provhantering (långvarig kontakt av serum/plasma med erythrocyter).

Viktökning kan orsakas av vätskeansamling (hjärt- eller njursvikt, hypoalbuminemi) ökad andel kroppsfett på grund av överätning, endokrinopater (akromegali, hyperadrenokorticism, hypogonadism, hypotyreoos eller insulinom), organomegali, neoplasier eller iatrogena orsaker (till exempel kortikosteroider).

Blod- och urinprov

I samband med hundens första besök på UDS (dag 1) togs blod ut för hematologi och blodkemi samt att ett spontankastat urinprov analyserades. Detta kompletterades med TSH och TT4 samt upprepade glukos- och insulinvärden för att bedöma glukoskontrollen och undersöka möjligheterna till underliggande störningar som kan orsaka dålig glukoskontroll, trötthet och synkope.

Hematologieresultaten som var normala presenteras i tabell 1. Blodkemipanelen och elektrolyterna var också normala och presenteras i tabell 2. Urinanalys visade koncentrerad urin med spår av protein och blod vikt presenteras i tabell 3. Ett andra uppföljande urinprov togs dag 10 och detta var utan anmärkningar.

Upprepade blodprov visade hypoglykemi i kombination med samtidig hyperinsulinemi vilket gav upphov till en misstanke om insulinom, se tabell 4. TSH- och TT4 -värden togs för att utesluta hypotyreoos som orsak till viktökning och trötthet, båda dessa värden var normala.

Bilddiagnostik

Ett ultraljud av buken utfördes för att undersöka om det fanns synliga avvikelser som kan orsaka hypoglykemi, hyperinsulinemi, slöhet, viktökning och synkope. Ultraljudet avslöjade inga onormala fynd men bukspottkörteln kunde inte utvärderas fullständigt på grund av innehåll i magsäcken.

Table 1: Hematologi

Parameter	Dag 1	Dag 50	Referensvärden
Total vita blodkroppar/μl	7100	15200	6000-17000
Segmenterade neutrofiler /μl	5300	11200	3000-11500
Stavkärniga neutrofiler /μl	0	200	0-300
Monocyter /μl	100	1100	0-1400
Lymfocyter/μl	1400	1200	1500-7000
Eosinofiler /μl	0	300	0-1500
Basofiler /μl	0	100	100
Hematokrit (%)	46	49	29-56
Hemoglobin (g/dl)	176	169	132-199
Erythrocyter x106/μl	7.2	7.0	5.4-8.5
MCV (fl)	-	70	61-73
MCHC (g/dl)	-	344	345-372
Trombocyter x103/μl	389	-	150-630

Tabell 2: Biokemi

Parameter	Dag 1	Dag 50	Referensvärden
Albumin (g/l)	33		23-39
Alkalint fosfatas (U/l)	29.4	29.4	0-129
Alanin aminotransferas (U/l)	23.4	23.4	0-76.5
Gallsyror fasteproprov (umol/l)	0	-	<10
Kreatinin (mmol/l)	110	76	40-130
Kalium	4.6	-	4.0-4.8
Total protein (g/dl)	67	-	54-72
Natrium (mmol/l)	143	-	141-152
Urea (mmol/l)	5,2	-	2.5-9

Table 3: Urinprov

Parameter	Dag 1
Källa	spontankastat
Färg	gult
Specifik gravitet	>1,050
pH	6.7
Protein	spår
Glukos	0
Ketoner	0
Billirubin	0
Blod	spår
Cylindrar	0
Leukocyter/HPF	0
Epitelceller/HPF	0
Erythrocyter/HPF	0
Kristaller	0
Bakterier	0- negativ uricult

Tabell 4: blodglukos vs insulin

Blodglukos (4.5-5.8 mmol/l)	Insulin (5-25 uU/l)	Dag, Tid
2.3	35.1	1 12AM
3.3	42.5	1 4 PM
1.9	22.6	1 8PM
2.4	12.4	10 11AM
2.6	36.6	14 10 AM
3.5	19.4	50 2PM

En radiologisk undersökning av thorax utfördes för att undersöka tecken på neoplastisk spridning av det misstänkta insulinomet och/eller diagnosticera andra potentiella orsaker till hypoglykemi och trötthet. Undersökningen visade en thorax inom normal variation.

För att bättre utvärdera bukspottskörteln samt bestämma kliniskt stage utfördes en datortomografi (DT) med dubbelfas angiografi av buken. Även denna undersökning var utan anmärkningar.

Sannolikt insulinom

Hyperinsulinemi med samtidig hypoglykemi kan orsakas av insulinom, pancreatic polypeptid-producerande pankreaskarcinom (PPom) eller gastrinom. Ett gastrinom skulle ha orsakat bukmärtnor, magsår, kräkningar och andra gastrointestinala störningar. Ett pancreatic polypeptid-utsöndrande pankreaskarcinom kunde inte helt uteslutas även om också denna tumör ofta är associerad med vissa gastrointestinala störningar.

Hantering och behandling

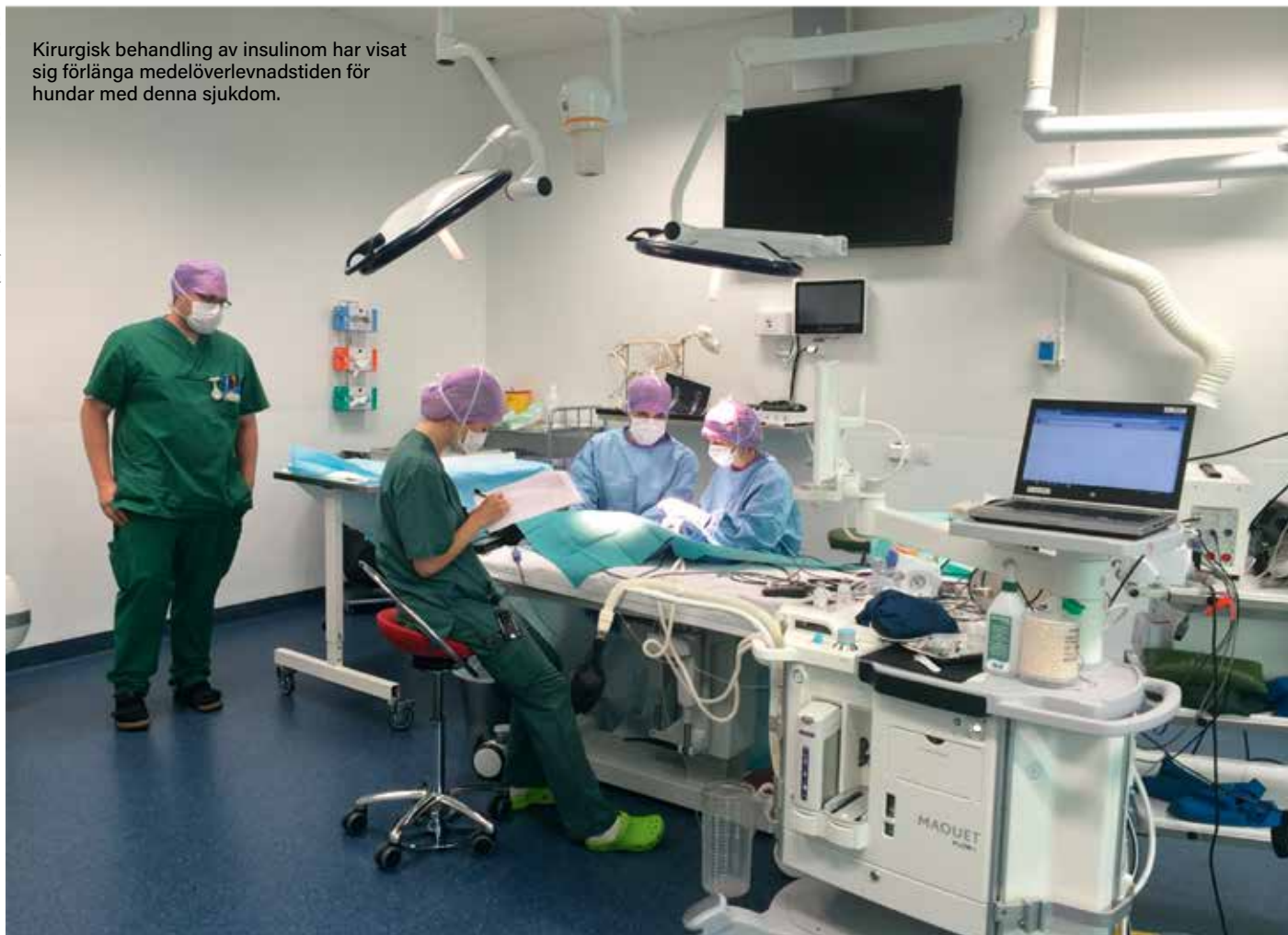
Hundens kost ändrades till en diet med långsamma kolhydrater och högt innehåll av fett och protein fördelade på många små måltider under dagen för att ge stabila nivåer av glukos och minimera risken för hypoglykemi. Ägaren rekommenderades att alltid ha dextros (druvsocker) nära om hunden visade symptom på hypoglykemi. Hundens

träning och aktivitet begränsades också. Efter DT-undersökningen diskuterades olika behandlingsalternativ med ägaren. Ingen synlig tumör kunde ses vid datortomografin men en explorativ laparoskopi skulle kunna avslöja tumörer som inte kunde ses med bilddiagnostik. Den bästa behandlingen vore om det fanns ett synligt insulinom som kunde avlägsnas kirurgiskt. Men insulinom kan växa diffust och det var ej säkert att tumören skulle kunna upptäckas vid en laparotomi. Andra behandlingsalternativ som diskuterades var kortikosteroid-behandling och oktreotidbehandling. Hunden ordinerades kortikosteroider 14 dagar efter det första besöket, prednisolon 10 mg (0,25 mg/kg) en gång dagligen.

Uppföljning

Telefonkontakt med ägaren en månad efter att kortikosteroid-behandlingen startade avslöjade att hunden mår bra fram till dagen innan telefonsamtalet när han fick en ny synkope. Morgonen efter samtalet fick hunden ytterligare ett anfall. Detta anfall var allvarligare och mer utdraget än de tidigare och ägaren rekommenderades att besöka djursjukhuset igen. Hunden kom till djursjukhuset samma dag (dag 50) och blodprov för hematologi och biokemi inklusive insulinvärden togs (tabell 1, 2 och 4) och ett andra ultraljud av buken utfördes. Hunden hade låga blodglukosvärden och insulinvärdena var höga. Inga synliga förändringar i bukspottskörteln

Kirurgisk behandling av insulinom har visat sig förlänga medelöverlevnadstiden för hundar med denna sjukdom.



sågs vid ultraljudet. Ägarna var fortfarande inte intresserade av en provlaparotomi och avböjde detta alternativ för hunden. De gick hem med fortsatt kontinuerlig långsam kolhydratdiet som fördelades på många små måltider under dagen och prednisolondosen höjdes till 10 mg två gånger om dagen. Vid kontakt på dag 60 mådde hunden fortfarande bra. På dag 104 avlivades hunden på grund av nya återkommande frekventa episoder av hypoglykemi och svimningar. Hunden obducerades och ett insulinom i bukspottkörteln bekräftades. Inga metastaser eller annat avvikande upptäcktes vid obduktionen (rapport 5).

Diskussion

Insulinom hos hund är en tumöromvandling av de insulinproducerande betacellerna i pankreas. Tumören är vanligast hos medelstora till stora hundraser såsom, labrador, golden retriever, boxer, schäfer, irländsk setter, korthårig pointer och även en mindre hundras - west highland white terrier är överrepresenterad i vissa studier (1, 2). Medianåldern vid sjukdomsdebut är 9–10 år (1, 2, 3). Insulinomen är inte helt ovanliga hos hund och kräver en snabb hantering både gällande diagnostik och behandling, ändå är handläggningen av dessa fall ofta inte optimal idag.

Hundens symptom och kliniska signalement, med episoder av svaghet, synkope, viktökning och upprepade låga glukosvärden i kombination med höga insulinvärden stämmer väl överens med diagnosen insulinom (1, 3, 7).

Serum fruktosamin och glykosylerat hemoglobin kan också vara behjälpliga vid diagnostisering av insulinom (4, 5). Koncentrationerna av dessa glykosylerade proteiner är oftast lägre hos hundar med insulinom än hos hundar med mer kroniska hypoglykemier. De kliniska symtomen som ses vid insulinom beror på effekten av hypoglykemi på det centrala nervsystemet och inkluderar svaghet, ataxi, kollaps, desorientering, beteendeförändringar och kramper. Andra kliniska symtom som kan ses är kopplade till katekolaminfrisättningen som sker till följd av hypoglykemin och yttrar sig som muskeltremor, skakningar, oro och hunger. Insulinomet hos hunden i fallrapporten kunde varken upptäckas med ultraljud eller datortomografi och en explorativ laparotomi avböjdes av ägarna i detta fall. Röntgen av thorax och abdomen är oftast normala hos hundar med insulinom. Ultraljud upptäcker i genomsnitt färre än 50 % av insulinomen (6–9).

Kontrastförstärkta ultraljudstekniker används ofta vid undersökning av pancreas och pancreastumörer hos människa och publikationer beskriver även att tekniken använts vid undersökning av pancreastumörer hos hund (9–11).

Datortomografi är en teknik med hög sensitivitet för att upptäcka insulinom. I en studie upptäcktes 10 av 14 primära konfirmerade insulinom. Dock visade samma studie även att DT gav ett signifikant antal falskt positiva metastaser från insulinomet. Det finns även andra bilddiagnostiska hjälpmedel som visat sig användbara vid diagnostik av insulinom. *Single photon emission CT* (SPECT) har

rapporterat en sensitivitet på 50 % för upptäckt och korrekt lokalisering av insulinom (10–12). Somatostatin receptor scintigrafi (SRS) har använts i en studie inkluderande sex hundar; positiva resultat sågs i fem av dem men korrekt anatomisk lokalisering gavs endast för en hund (13, 14). Dessutom har andra DT-tekniker använts såsom dynamisk DT och dubbelfas angiografi DT (som användes vid undersökningen av hunden i fallbeskrivningen). Dessa verkar lovande för en ökad sensitivitet, men större studier krävs för att man skall veta mer om hur mycket den förbättras (10–12).

Behandling av insulinom hos hund kan delas in i ett akut handhavande av den hypoglykemiska patienten samt en mer långsiktig behandling av insulinomet och/eller hypoglykemin. Akut behandling av hypoglykemi sker genom en långsam intravenös bolus av dextros, denna kan följas av ett kontinuerligt dextros-CRI om det bedöms nödvändigt. Dock skall infusion av dextros ske med viss försiktighet då denna i sig kan stimulera fortsatt okontrollerad insulinfrisättning som förvärrar tillståndet för patienten. Det finns rapporter om att glukagon har använts i det akuta skedet för att behandla insulinomorsakad hypoglykemi (15, 16).

Kirurgi är den rekommenderade behandlingen för insulinom och är indicerat för hundar med hypoglykemi och abnormt höga insulinnivåer i blodet oavsett resultaten av bilddiagnostiska undersökningar (2, 3, 6, 7).

Vid laparotomi kan man se eller palpera de flesta primära insulinom och bukålan kan dessutom undersökas för eventuella metastaser till inre organ eller lymfknotor. Hundar med insulinom skall monitoreras mycket noggrant både före och efter kirurgi framförallt beträffande blodglukos. Vanliga postoperativa komplikationer är traumatisk eller iatrogen pankreatit, persistent hypoglykemi eller hyperglykemi (17, 18).

Extirperad vävnad ska skickas för patologisk undersökning. Det finns enstaka rapporter som visar på att cytologi tagen i samband med operationen skulle kunna ge en snabb diagnos.

Ägarna till hunden i fallstudien avböjde både kirurgi och annan medicinsk behandling förutom prednisolon och kost.

Kosten ska vara sammansatt av komplexa kolhydrater och ha ett högt fett och proteininnehåll. Hundar med insulinom ska ej motioneras länge och hårt. Det bästa är om man kan ha dem under uppsyn större delen av dygnet så att de inte riskerar att bli hypoglykemiska utan att man upptäcker det.

Prednisolon kan användas både i ett akut skede och som långvarig behandling på grund av sina insulinantagonistiska, glukoneogenetiska och glykogenolytiska egenskaper. Det finns även andra medicinska behandlingar för hundar med insulinom.

Streptozozin är ett alkylerande läkemedel som är selektivt toxiskt för β -celler på grund av deras höga koncentration av GLUT-2-transportenzym. Streptozozin har varit standardbehandling för metastaserade och ickeresekterbara insulinom hos människa (19). Det finns vissa biverkningar med streptozozinbehandlingen;

neutropeni, gastrointestinala problem, nefrotoxicitet och utveckling av diabetes mellitus. Framförallt njurtoxiciteten är ofta allvarlig. Det krävs fler studier för att fastställa streptozozins roll vid behandling av insulinom hos hundar (4).

Diazoxid är en kaliumkanalaktivator. Den hämmar utsöndring av insulin från β -cellerna och stimulerar glukoneogenes och glykogenolys i levern och hämmar cellernas upptag av glukos. Diazoxid används för att motverka hypoglykemi hos hundar med insulinom och 70 % av hundarna svarar på behandlingen (3, 17) som har få biverkningar (17, 20, 21). Hög kostnad och oförutsägbar tillgänglighet av preparatet har gjort att användningen av diazoxid på hund hittills har varit begränsad.

Hos människor har oktreotid, som är en somatostatinagonist vilken inhiberar syntes och utsöndring av insulin i β -cellerna i pancreas, visat sig vara effektiv mot hypoglykemi i mer än 50 % av fallen (22). Hos hundar krävs dock fler och större studier innan man säkert kan uttala sig om effektiviteten vid behandling av insulinom (23).

En fallrapport om en hund med metastaserat insulinom som framgångsrikt behandlades med toceranib fosfat (Palladia, Zoetis) publicerades för ett par år sedan (24). Detta är intressant eftersom toceranib fosfat är en välbeprövad behandling hos hund och som med väl avvägd dosering ofta ger minimalt med biverkningar. Dessutom har toceranib fosfat tidigare visat sig effektiv mot andra neuroendokrina tumörvarianter.

Medianöverlevnadstid (MST) för hundar med insulinom varierar mellan 6,5 månader och 26,2 månader beroende på studie och val av behandling (7, 25, 26). Den lägsta MST rapporteras i de flesta studierna för gruppen med endast medicinsk behandling utan partiell pankresektomi. Hunden i denna fallrapport överlevde 104 dagar efter det första besöket. Det är ett sämre resultat än väntat, men enligt studien av Polton et al var överlevnadsintervallet för gruppen med endast medicinsk behandling 0–549 dagar, vilket återspeglar den stora variationen i överlevnad som uppnåddes med denna typ av behandling (7). I en rapport från Tobin et al var MST för insulinom som enbart genomgick medicinsk behandling 74 dagar, mer i linje med det presenterade fallet (6). Eftersom studierna är så små, kan ingen meningsfull statistik/indelning av de olika medicinska protokollen göras. Polton et al fann emellertid att diazoxid gav oacceptabla biverkningar och rekommenderade därför användning av prednisolon, speciellt vid återfall av insulinomet postoperativt eller vid persisterande hypoglykemi (och därmed även insulinom där ingen primär lesion kunde identifieras). Den initiala prednisolondosen som gavs till hunden i fallrapporten var låg. Orsaker till detta var rädsla för biverkningar som ägaren inte skulle finna acceptabla, risk för ytterligare viktökning och ökad risk för infektioner på grund av immunsuppression med kronisk steroidbehandling. I ett försök att kontrollera de ökande hypoglykemiska episoderna höjdes senare prednisolondosen men den låg fortfarande i det lägre intervallet som rapporterats (0,25 mg/kg–2 mg/kg två gånger dagligen). Dosökningen var fortfarande inte tillräcklig för att hantera symtomen. Det är möjligt att en ännu högre dos skulle ha kontrollerat sjukdomen mer framgångsrikt. Men med tanke på den dåliga långsiktiga prognosen för kompletterande medicinsk behandling var ägaren ovillig att fortsätta behandlingen. Fallrapporten skrevs för att diagnosen för dessa hundar ibland missas i den primära utredningen. Det finns mycket att göra för att förbättra hanteringen av hundar med insulinom. Man behöver bättre metoder för att kunna visualisera dessa tumörer inför en eventuell extirpation och det finns även ett stort behov av att kunna förbättra den adjuvanta medicinska behandlingen för dessa hundar. •

Obduktionsrapport inkluderande histopatologi

I apex av lobus pancreatus sinister sågs en väldefinierad, fast, ljusbrun knöl 1 cm i diameter. Tumören hade ett histologiskt mönster och en cellmorfologi bestående av ett β -celladenom (insulinom). Inga metastaser upptäcktes. En lindrig atrofi av binjurebarken sågs (troligen till följd av avkortad kortikosteroidbehandling). Morfologisk diagnos/PAD: Insulinom



REFERENSER

1. Madarame H, Kayanuma H, Shida T, Tsuchiya R. Retrospective study of canine insulinomas; Eight cases (2005-2008). *Journal of Veterinary Medical Science* 2009; 71(7): 905-22.
2. Steiner JM, Bruyette DS. Canine Insulinoma. *Compendium of Continuous Education Veterinary* 1996;18;13-25
3. Leifer CE, Peterson ME, Matus RE. Insulin-secreting tumor: diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1986;188(1):60-4.
4. Thoresen SI, Aleksandersen M, Lønaas L, Bredal WP, Grøndalen J, Berthelsen K.J. . Pancreatic insulin-secreting carcinoma in a dog: fructosamine for determining persistent hypoglycaemia. *Small Animal Practice*. 1995 Jun;36(6):282-6.
5. Elliott DA, Nelson RW, Feldman EC, Neal LA. Glycosylated hemoglobin concentrations in the blood of healthy dogs and dogs with naturally developing diabetes mellitus, pancreatic beta-cell neoplasia, hyperadrenocorticism, and anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1997;211(6):723-7.
6. Tobin, R L, Nelson RW, Lucroy MD, Wooldridge JD, Feldman EC. Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999; 215(2), 226-30.
7. Polton GA, White R N, Brearley M J, Eaastwood J M. Improved survival in an retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma. *Journal of Small Animal Practice*. 2007; 48(3); 151-56.
8. Lamb CR, Simpson KW, Boswood A, Matthewman LA. Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Veterinary Record*. 1995;137(3):65-8
9. Robben JH, Pollak YW, Kirpensteijn J, Boroffka SA, van den Ingh TS, Teske E, Voorhout G. Comparison of ultrasonography, computed tomography, single-photon emission computed tomography for the detection and localization for canine insulinoma. *J Vet Intern Med* 2005; 19(1);15-22.
10. Iseri T, Yamada K, Chijiwa K, Nishimura R, Matsunaga S, Fujiwara R, Sasaki N. Dynamic computed tomography of the pancreas in normal dogs and in a dog with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2007;48(4):328-31.
11. Mai W, Cáceres AV. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 2008 ;49(2):141-8.
12. Fukushima K, Fujiwara R, Yamamoto K, Kanemoto H, Ohno K, Tsuboi M, Uchida K, Matsuki N, Nishimura R, Tsujimoto H. Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2016;77(12):1549-53.
13. Lester NV, Newell SM, Hill RC, Lanz OI. Scintigraphic diagnosis of insulinoma in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 1999;40(2):174-8.
14. Garden OA, Reubi JC, Dykes NL, Yeager AE, McDonough SP, Simpson KW. Somatostatin receptor imaging in vivo by planar scintigraphy facilitates the diagnosis of canine insulinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005;19(2):168-76.
15. Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2000;36(1):27-32.
16. Datte K, Guillaumin J, Barrett S, Monnig A, Cooper E. Retrospective evaluation of the use of glucagon infusion as adjunctive therapy for hypoglycemia in dogs: 9 cases (2005-2014). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)*. 2016;26(6):775-781.
17. Nelson RW. Beta-cell neoplasia: Insulinoma. In Feldman EC, Nelson RW Reusch CE. *Canine and feline endocrinology*, ed 4, St Louis, 2015 Elsevier, pp 348-75.
18. de Brito Galvao JF, Chew DJ. Metabolic complications of endocrine surgery in companion animals. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 2011;41(5):847-68.
19. Northrup NC, Rassnick KM, Gieger TL et al. Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma. *J Vet Intern Med* 2013; 27; 483-490.
20. Goutal CM, Brugmann BL, Ryan KA et al. Insulinoma in dogs: A review. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48: 151-63.
21. Shoeman JP. Insulin-secreting tumors. In Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editors: *Textbook of internal medicine*, ed 8, St. Louis, 2017, Elsevier, pp1762-767.
22. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P et al. Octreotide in insulinoma patients; efficacy on hypoglycemia, relationships with octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-ss2A och anti-ss25 antibodies. *Eur J Endocrinol* 2005; 152; 757-767.
23. Robben JH, van den Brom WE, Mol JA, van Haften TW, Rijnberk A. Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Research in Veterinary Science*. 2006; 80(1):25-32.
24. Flesner BK, Fletcher JM, Smithee T, Boudreaux B. Long-Term Survival and Glycemic Control with Toleranib Phosphate and Prednisone for a Metastatic Canine Insulinoma. *Journal of American Animal Hospital Association*. 2019;55(1): e55105.
25. Cleland NT, Morton J, Delisser PJ. Outcome after surgical management of canine insulinoma in 49 cases. *Veterinary Comparative Oncology*. 2020 Jun 17.
26. Trifonidou MA, Kirpensteijn J, Robben JH. A retrospective evaluation of 51 dogs with insulinoma. *The Vet Quart* 1998; 20(1); 114-15.



Utlysning av stipendier

Sveriges Veterinärförbund utlyser medel ur följande stipendiestiftelser:

- Medicinalrådet Gustaf Kjerrulf
- Distriktsveterinären Hjalmar Håkansson
- Distriktsveterinären H C Lager

Observera, kort sökningstid! Ansökan ska ha inkommit till Sveriges Veterinärförbund senast 2021-11-07.

För mer information och riktlinjer för ansökan se www.svf.se | Vid eventuella frågor, kontakta kansli@svf.se eller tel 08-54555820.