GRANSKAD ARTIKEL

LITTERATURSTUDIE

Insulinresistens hos katt

Vid typ 2-diabetes mellitus (DM) hos katt kan sjukdomen vara svår att kontrollera på grund av annan samtidig sjukdom som orsakar insulinresistens. Insulinresistens är även en del i patogenesen vid typ 2-DM hos katt. I den här litteraturgenomgång tas koexisterande faktorer och samtidiga sjukdomar upp. Fokus för dessa är patogenes, prevalens samt utmaningar vid diagnostik och behandling av katt med DM och den samtidigt komplicerande faktorn eller sjukdomen. Syftet med det här arbetet, som är författarens skriftliga vetenskapliga arbete för specialistkompetens i sjukdomar hos hund och katt, är att göra en systematisk genomgång av orsaker till insulinresistens hos katt med förhoppningen att det ska underlätta vid utredning av en svårinställd DM patient där insulinresistens misstänks.

FÖRFATTARE **LINNÉA VIKLUND,** ***LEG VETERINÄR, DJURSJUKHUSET GAMMELSTAD***
HANDLEDARE **MARI MOLIN,** ***LEG VETERINÄR, SPECIALISTKOMPETENS I HUNDENS OCH KATTENS SJUKDOMAR, DJURSJUKHUSET GAMMELSTAD***

INLEDNING

Diabetes mellitus (DM) hos katt är en vanlig endokrin sjukdom. Enligt amerikanska siffror har sjukdomen ökat de senaste 30 åren (33). Katter med DM drabbas till 80 % av typ 2-liknande diabetes (18, 27). Benämningen ”typ 2-liknande” används eftersom likheterna med människans DM typ 2 är många. DM definieras som en kvarstående hyperglykemi orsakad av en relativ eller absolut insulinbrist. Insulin produceras av β-celler i de Langerhanska cellöarna i pankreas. Utvecklingen av DM involverar allt från autoimmun destruktion av β-cellerna (absolut insulinbrist) till processer som orsakar resistens mot insulinets verkan (relativ insulinbrist) (10). Vid typ 2-DM hos katt samspelar de båda processerna. β-cells dysfunktion ger en minskad syntes och sekretion av insulin. Orsaker till dysfunktion föreslås kunna bero på glukostoxicitet (19, 27, 34), lipotoxicitet (27), oxidativ stress (27, 50) och toxiska molekylstrukturer av amylin (14, 27, 34, 52). Amylin, även kallat islet amyloid polypeptide (IAPP) är ett hormon som produceras av β-cellerna. Det förvaras och utsöndras tillsammans med insulin (27). Resistens mot insulinets verkan föreslås kunna orsakas av att insulinsignalerande gener minskar och glukostransport nedregleras, samtidigt som fettvävnadens sekretion av cytokiner förändras (18, 27).

Att få DM under god kontroll kan ibland vara utmanande på grund av att insulinresistens kan uppstå (42).

FOTO: CAROLINE ANDERSSON

Typ 2-diabetes mellitus hos katt kan vara svårkontrollerad på grund av annan samtidig sjukdom som ger insulinresistens. Artikeln syftar till att underlätta vid utredning av dessa fall.

Insulinresistens finns med både i patogenes för sjukdomen liksom som en komplicerande faktor vid behandling av DM. Hos katter med DM och annan samtidig sjukdom är blodglukoskontrollen sämre jämfört med katter som enbart har DM (11).

Syftet med det här arbetet är att göra en systematisk genomgång av orsaker till insulinresistens hos katt. Förhoppningen är att arbetet ska kunna underlätta vid utredning av en svårinställd DM patient där insulinresistens misstänks. Genom arbetet får läsaren en djupare förståelse av vad insulinresistens innebär, vilka orsaker som finns hos katt och hur behandling av DM kan påverkas av dessa.

LITTERATURGENOMGÅNG

Insulinresistens vid pågående behandling av DM

Termen insulinresistens vid pågående behandling av DM är ett tillstånd där en normal mängd insulin inte ger ett förväntat biologiskt svar. Graden av insulinresistens varierar och beror delvis på underliggande orsak. När insulindos överstiger 1,5 internationella enheter (IE) per kilo var 12:e timme för adekvat glukoskontroll bör insulinresistens misstänkas (42). Detsamma gäller katter där insulinbehovet varierar kraftigt eller ökar signifikant över tid (6). Det är dock viktigt att skilja insulinresistens från andra orsaker som ger förhöjd blodglukoskoncentration över dygnet så som problem med insulinterapi, somogyieffekt och stressinducerad hyperglykemi. För att kontrollera att insulinterapin är korrekt görs en genomgång av hur insulinet förvaras och administreras samt en kontroll av insulindos och tidpunkt för insulingiva (6, 42). Somogyieffekt är en rekylorsakad kvarstående hyperglykemi som uppstår på grund av en hypoglykemi. Hypoglykemin har i sin tur orsakats av en för hög insulindos. Effekten kan felaktig tolkas som insulinresistens om den föregående hypoglykemin missas. En stressinducerad hyperglykemi orsakas av en frisättning av glukos till blodbanorna på grund av stress. Även detta kan felaktigt tolkas som att blodglukoset är förhöjt på grund av bristande svar på insulinbehandling eller begynnande insulinresistens (6).

Övervikt

Övervikt är en erkänd riskfaktor för katter att utveckla DM (25, 33, 37). Dess patogenes studeras för att bättre förstå uppkomst och patogenes för DM i stort. Övervikt ökar insulinresistens och minskar glukoseffektivitet. Glukoseffektivitet är förmåga att minska glukosproduktion från levern samt öka glukosupptag vid basal insulinkoncentration. Regleringen görs av glukoset självt. När en katts kroppsvikt normaliseras, återfår den känsligheten för insulin igen det vill säga att insulinresistens upphör (1, 16, 17). Känslighet för insulin hos överviktiga katter minskar med 52–80 % (1, 16). För varje kilo övervikt minskar insulinkänslighet samt glukoseffektivitet med 30 % (17). Kliniskt anses dock insulinresistens kopplad till övervikt vara en mildare form av resistens. Endast mindre ökningar av insulindos brukar krävas för att återfå behandlingskontroll (7).

Insulinresistens som uppstår vid övervikt orsakas delvis av omfördelning av fettsyror från fettväv till muskler. Den insulinkänsliga glukostransportör 4- (GLUT4) receptorn nedregleras och på så vis minskar glukostransporten i muskler och fettväv. Metabolismen förändras, det sker en minskad produktion av hormonet adiponektin och en ökad produktion av leptin. Adiponektin verkar genom att öka känsligheten för insulin och har antiinflammatorisk effekt. Vid minskning blir effekten motsatt. Leptin är ett hormon som är en viktig regulator av fettmassa men hos överviktiga katter verkar leptinets regleringen vara satt ur funktion (18).

Infektion, inflammation

Bakteriella infektioner

Problematiken vid DM och samtidig bakteriell infektion är väldokumenterad hos människor. En samtidig bakteriell infektion ökar mortaliteten (4). Även vid DM hos katt är bakteriella infektioner problematiskt, även om patogenesen inte är fullständigt känd. Hos människor sker en nedreglering av immunförsvaret, troligen genom att blodgenomströmning i kärlen sjunker på grund av mikroangiopati och arteroskleros. Detta minskar transport av syre, fagocyter och antikroppar till en infektionsplats. Dessutom minskar antikroppsproduktionen och en försämring av chemotaxis, fagocytos och den cellmedierade immuniteten sker (6). Ur ett kliniskt perspektiv förbättrar behandling av samtidig bakteriell infektion glukoskontroll. Vanliga infektionsfoki är hud, munhåla samt urinvägar (6).

Urinvägsinfektion

Urinvägsinfektion (UVI) är en vanlig samtidig sjukdom vid DM hos katt, studier visar en prevalens på 6–13 % (2, 11, 24). Det kan jämföras med andelen friska katter med bakterieväxt i urinen som anges till 1–6 % (23, 26). Många katter med DM och samtidig UVI är asymtomatiska (2). Odling på urin från katter som inte har några kliniska sjukdomstecken från urinvägarna rekommenderas generellt inte då behandlingsindikation då saknas. Förekommer oklarheter om sjukdomstecken kommer från en påvisad cystit rekommenderas en kortare antibiotikabehandling på 3–5 dagar (47).

Pankreatit

Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) anses försämra glukoskontroll vid DM (6). Blodprover från katter med DM avseende feline pancreatic lipase immunoreactivity (fPLi) och fruktosamin har jämförts i studier (8, 11, 38). Dessa har haft svårt att påvisa något samband mellan grad av inflammation (fPLi-värde) och glukoskontroll (fruktosaminvärde). Katter med DM har inte mer uttalade tecken på pankreatit histologisk jämfört med friska katter. Inte heller katter som utvecklar ketoacidos har några ökade tecken på pankreatit histologiskt jämfört med friska katter (49). En pankreatit som läker av, vilket bekräftas med ett normaliserat fPLI, kan dock leda till att katter med DM går i remission (34).

Vid pankreatit är det ibland svårt att ställa diagnos på sjukdomen då många katter endast har vaga eller subkliniska sjukdomstecken. Detsamma gäller vid DM och samtidig pankreatit. Histopatologiskt sågs pankreatit (akut eller kronisk) hos 51 % av totalt 37 katter med DM, men endast 8 % hade sjukdomstecken som gjorde att diagnosen misstänktes (11).

Andel katter med DM och pankreatit samt diagnostisk metod jämförs i tabell nedan.

Samtidig inflammation i pankreas, lever och tunntarm så kallad triadit är vanligt hos katt (39). Triadit är komplicerande vid DM. Inappetens, illamående, kräkningar och diarré är vanliga sjukdomstecken vilka ofta leder till ett varierat insulinbehov.

Källa, diagnostisk metod	Andel katter med DM och samtidig pankreatit	Andelen friska katter med pankreatit (om undersöktes)
Forcada et al 2008, fPLI	83 %	66 %
Schaefer et al 2017, fPLI	44 %	
Zini et al 2015, fPLI	33 % (ökade med ytterligare 17 % under en 6 månaders period)	
Goosen et al 1998, histopatologi	51 %	
Zini et al 2016, histopatologi	57 %	60 %

→

FOTO: LINNÉA VIKLUND

Vanliga hjälpmedel för behandling och övervakning av diabetes.

Inflammationen triadit orsakar bidrar samtidigt till insulinresistens (34).

Inflammation i munhålan

Tandlossning (parodontit) är vanligt förekommande hos katt. I en studie på 147 katter hade 72 % tecken på någon grad av parodontit och 67 % hade tandresorption (TR) (20). Inflammation vid tandens rotspets (apikal parodontit) hos människor har visats vara vanligare hos diabetiker jämfört med icke-diabetiker. Prevalensen av apikal parodontit är dessutom högre hos diabetiker med sämre blodglukoskrontroll jämfört med de som har en god glukoskontroll (41). Studier på katter med DM där effekt av samtidig parodontit utvärderas saknas då detta arbete skrivs. Klinisk uppfattning är dock att parodontit hos katt bidrar till insulinresistens och att behandling bidrar till bättre glukoskontroll (6).

Läkemedel

Glukokortikoider

Glukokortikoider används flitigt inom veterinärmedicin, men behandling med glukokortikoider har visat sig vara en riskfaktor för att utveckla DM hos katt (11, 12, 25). Glukokortikoiders verkningsmekanism på metabolismen är bred och sker på cellreceptornivå bland annat i lever och perifer vävnad. Effekterna kan leda till insulinresistens och potentiellt DM. I levern är glukokortikoider en antagonist till insulin och ökar leverns glukosproduktion via en ökad glukoneogenes samt en stimulering av glykogensyntesen. I perifer vävnad minskar glukostransport in i cellerna samtidigt som fettvävnad ökar sin lipolys. Detta leder till ökad glukoneogenes samt minskat glukosupptag (21). Glukokortikoider har även visats inhibera insulinsekretionen från betacellerna i pankreas (22, 28).

Den diabetogena effekten av dexametason är större jämfört med prednisolon. Behandling med dexametason resulterar i högre fruktosamin, minskad insulinkänslighet, minskad insulinsekretion från pankreas och en högre prevalens av glukosuri (22).

Katter som behandlats med kortikosteroider inom en sexmånadersperiod innan diabetesdiagnos har en större chans att gå i remission jämfört med katter som inte har behandlats med kortikosteroider (36).

Progestogener

Användande av progestogener innebär en risk att utveckla DM. I Sverige används progestogener framför allt som preventivmedel hos katt. För medroxiprogesteronacetat (MPA) som är den progestogen som finns registrerad i FASS vet anges DM som en mycket sällsynt förekommande biverkning (färre än 1 på 10 000). Risken för biverkningar av progestogener är dosberoende. MPA har en lägre affinitet till glukokortikoidreceptorerna jämfört med megestrolacetat (MA) vilket föreslås vara orsaken till att DM som biverkning efter behandling med MPA är sällsynt beskrivet. Vid behandling med MA i höga doser är dock DM en vanligare biverkning (35).

Hormonella sjukdomar

Hyperadrenokorticism

Få fall av hyperadrenokorticism hos katt finns rapporterade. Av de katter som har diagnosticeras med hyperadrenokorticism har 90 % en okontrollerad DM (46). Då insulinresistens bekräftas är alltså hyperadrenokorticism en möjlig orsak. Studier försvåras tyvärr av det faktum att sjukdomen är svår att diagnostisera. Tillgängliga tester har dålig specificitet och är omfattande i sitt utförande. För att överväga att gå vidare med diagnostik bör typiska kliniska sjukdomstecken finnas. De tester som finns beskrivna är framför allt lågdos dexametasonhämning, ACTH-stimulering samt urinkortisol/ kreatininkvot (28). Möjligheten att använda urinkortisolkreatininkvot (UCCR) som diagnostisk metod för hyperadrenokorticism har undersökts hos katter med DM. Kvoten var förhöjd hos 18 av 117 katter (15 %), men misstänktes i samtliga fall bero på diabetessjukdom. Få av katterna hade tecken på samtidig hyperadrenokorticism och ingen av dem hade en okontrollerad DM (38).

Verkningsmekanismen vid hyperadrenokorticism hos katt är densamma som då glukokortikoider tillförs i överskott under en längre tid, se avsnitt om glukokortikoider.

Akromegali

På grund av ett adenom i hypofysen ökar halten av tillväxthormon (GH) i blodet, överskottet orsakar syndromet akromegali (28). Akromegali upptäcks nästan uteslutande hos katter med DM. Vid fynd av insulinresistens, där insulinbehovet är > 1,5 IE/ kg per doseringstillfälle är vidare diagnostik för akromegali indicerad (3, 38, 40). Längre tillbaka har akromegali ansetts vara en relativt ovanlig sjukdom. I nyare studier, där diagnosen ställts med hjälp av både analys av hormonet insulin tillväxtfaktor 1 (IGF-1) och datortomografi är prevalensen så hög som 25 %. Få av dessa katter misstänks dock ha akromegali utifrån typiska kliniska sjukdomstecken (3, 29).

GH orsakar en defekt på insulinreceptorerna i perifer vävnad vilket tros ha en del i att DM uppstår. Överskott av GH minskar glukosanvändning, minskar glukosupptag till cellerna och ökar produktionen av glukos samtidigt som lipolys ökar. Detta bidrar också till utvecklingen av DM (28).

Överskott av GH orsakar en ökad produktion av IGF-1. Analys av IGF-1 har därför studerats närmare som diagnostisk metod för akromegali. Niessen et al (2015) undersökte katter med DM och eventuell akromegali med IGF-1 och datortomografi (DT). För IGF-1 värden > 1000 ng/ml var säkerheten att påvisa akromegali så hög som 95 %. I en svensk studie av Strage et al (2017) hade ungefär motsvarande andel katter (33 %) ett IGF-1 över 1000 ng/ml, men av dessa hade studien svårt att konfirmera någon katt med faktisk akromegali. Försiktighet gällande IGF-1 och cut-off-värdet rekommenderades. Andra studier ger stöd för användandet av IGF-1 framför allt vid typiska kliniska sjukdomstecken, men föreslår en försiktighet vid tolkning av

värdet då risk för både falskt positiva och falskt negativa värden finns (3, 31, 43). IGF-1-värdet påverkas av insulinbehandling. Vid en nylig diagnostisering av DM ligger insulinvärdet lågt. Då tros ett flertal underliggande mekanismer göra att IGF-1 inte produceras normalt. Därför rekommenderas provtagning av IGF-1 först efter att adekvat insulinbehandling har påbörjats (3, 28, 31, 45).

Hypertyreos

Både hypertyreos och DM är vanligt förekommande endokrina sjukdomar. Av den totala kattpopulationen drabbas 4–9 % av hypertyreos (5, 44). Prevalensen hypertyreos hos katter med DM är 4,5–11 % (9, 11, 38). Hypertyreos bidrar till insulinresistens. Katter med hypertyreos har ett sämre svar på glukostoleranstest med högre värden på både insulin och glukos jämfört med friska katter. Även efter tyroxinbehandling är svaret på glukostoleranstestet sämre, vilket talar för att det kan finnas en fortsatt perifer insulinresistens på grund av hypertyreos (15). I motsats till detta menar Feldman & Nelson (2004) att insulinresistensen upphör efter det att behandling av en hypertyreos har skett.

Totalt T4 (TT4) i normalintervall kan ses i början av insatt insulinbehandling samt fortlöpande hos patienter med en okontrollerad DM på grund av samtidig sjukdom, så kallat euthyroid sick syndrome, trots att hypertyreos föreligger (7).

Fruktosaminvärdet hos katter med hypertyreos är lägre jämfört med friska katter. Detta medför att katter med samtidig DM och hypertyreos behöver utvärderas med försiktighet avseende fruktosaminvärde. Har katten en okontrollerad DM men fruktosaminvärde inom normalreferens bör hypertyreos misstänkas (9, 13). Orsaken till det lägre fruktosaminvärdet är inte klarlagt men antas ha att göra med det proteinskifte som sker då glukos reagerar med serumprotein och bildar fruktosamin. Vid hypertyreos ökar proteinskiftet vilket då leder till en minskande fruktosaminkoncentration (13).

Njursvikt

Kronisk njursvikt drabbar 12–44 % av katter med DM (11, 32). Hos människa är nefropati som utvecklas till följd av DM vanligt. Det är oklart om liknande förändringar sker hos diabetessjuka katter eller om sjukdomarna endast existerar samtidigt. Njurarna har undersökts histopatologiskt hos katter med DM jämfört med friska katter. Det sågs ingen skillnad i andelen skador i glomeruli, tubuliinterstitiet eller på kärlen mellan de båda grupperna (48). I en annan studie sågs en ökad andel kronisk njursjukdom (CKD) hos katter med DM (32).

CKD hos människa med samtidig DM ger lägre glukos på grund av minskad glukoneogenes och minskat clearance av insulin via njurarna vilket potentiellt kan leda till en allvarlig hypoglykemi. Samtidig sjukdom ökar den perifera vävnadens insulinresistens. Dessa faktorer gör glukos- och insulinbehovet mer svårstyrt. Dessutom blir det svårare att tolka polyuri och polydypsi som är viktiga indikatorer för hur väl DM kontrolleras (6).

DISKUSSION

Komplicerande sjukdomar till DM hos katt kan finnas med vid diagnos eller tillkomma under behandling. Innan en katt med DM kan klassificeras som insulinresistent ur ett behandlingsperspektiv finns det många viktiga orsaker till ett inadekvat svar på insulin som bör uteslutas (42). Insulinresistens i någon grad är dock inte ovanligt, varför det är viktigt för klinikern att ha eventuell annan samtidig sjukdom i åtanke vid behandling av DM.

På humansidan klassificeras flera av patologierna beskrivna i arbetet i gruppen ”andra specifika typer av DM” istället för i gruppen ”typ 2 DM”. Liknande klassificeringar bör även kunna göras för katt. Då hamnar till exempel en katt som har utvecklat DM i samband med läkemedelsbehandling med glukokortikoider inte i gruppen ”typ 2-DM hos katt” utan istället i gruppen ”andra specifika typer av DM”. Detsamma gäller för flera andra av de samtidiga sjukdomar som tas upp. En riktig klassificering grundad på patogenes är viktig för att kunna utveckla diagnostik och behandlingsalternativ ytterligare.

Arbetet täcker inte in alla samtidiga sjukdomar som finns vid DM hos katt utan de vanligaste där studier finns tillgängliga. Studier på katter med DM och samtidig parodontit saknas tyvärr då detta arbete skrivs. Eftersom prevalensen parodontit hos katt är hög (20) kan man anta att DM och parodontit är vanligt samtidigt förekommande, men detta återstår att bevisa. Även påståendet att behandling av parodontit hos katt har en förbättrande effekt på blodglukoskontroll, likt det som är bevisat hos människa (41), återstår att bevisa.

Ett annat exempel på ett område där forskning inte verkar ha prioriterats är bakterieväxt i urin hos katt med DM. Mycket extrapoleras från studier på människor trots att bakterieväxt vid DM hos katt rapporteras vara relativt vanligt (2, 11, 24). Antibiotikaanvändning vid DM är, liksom vid övrig djursjukvård, viktig att vara restriktiv med framför allt ur resistenssynpunkt. Att många katter med bakterieväxt i urinen är asymtomatiska (2) och inte bör behandlas (47) är viktigt att beakta.

Andelen katter med DM och pankreatit varierar en del mellan studier och typ av diagnostisk metod. Pankreatit verkar dock inte finnas i någon ökad mängd hos katter med DM jämfört med friska katter (se tabell nr 1) och får därför anses som en samtidigt existerande sjukdom. Inflammationsprocessen som orsakar insulinresistens och de kliniska tecken som sjukdomen ger gör att pankreatit ändå är problematiskt vid samtidig DM. Svårigheterna att diagnostisera pankreatit samt den låga andel som faktiskt visar kliniska tecken (11) kan påverka att studier haft svårt att bevisa att pankreatit försämrar glukoskontroll och påverkar behandlingsresultat negativt.

Vid insulinresistens och samtidig DM bör akromegali inte glömmas bort som en möjlig orsak, då sjukdomen verkar vara vanligare än vad man tidigare har trott (3, 29). En ökning i prevalens av akromegali ses hos både människor och katter (29). IGF-1 verkar delvis kunna användas för diagnostik av sjukdomen även om specificiteten och sensitivitet varierar mellan studier (3, 29, 31, 43).

Sammanfattningsvis finns en rad olika komplicerande samtidiga sjukdomar som kan orsaka insulinresistens och försvåra en behandling av DM. Genomgående är att studier på katt många gånger saknas eller är få till antalet. Hantering och behandling extrapoleras från det som finns bevisat på humansidan eller baseras på klinisk erfarenhet.

SUMMARY

Type 2 Diabetes mellitus (DM) in the cat can be hard to control due to other

→

concurrent disorders that cause insulin resistance. Insulin resistance is also a part in the pathogeneses for type 2 DM in the cat. The coexisting factors and concurrent disorders that are discussed in this literature review are overweight, bacterial infections, pancreatitis, inflammation in the oral cavity, drug treatment with glucocorticoids or progestogens, hyperadrenocorticism, acromegaly, hyperthyroidism and kidney failure. The focus are the pathogenesis, prevalence and challenges with diagnostics and treatment of cats with DM and the simultaneous complicating factor or disease. ■

ARTIKELNS REFERENSER

1. Appelton DJ, Rand JS & Sunvold GD. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. J Feline Med Surg, 2001, 3, 211-228.
2. Bailiff NL, Nelson RW, Feldman EC, Westropp JL, Ling GV, Jang SS & Kass PH. Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. J Vet Intern Med, 2006, 20, 850-855.
3. Berg RIM, Nelson RW, Feldman EC, Kass PH, Pollard R & Refsal KR. Serum insulin-like growth factor-1 concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. J Vet Intern Med, 2007, 21, 892-898.
4. Bertoni AG, Saydah S & Brancati FL. Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care, 2001, 24, 1044-1049.
5. De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN & Schoeman JP. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. J Feline Med Surg, 2009, 11, 315-321.
6. Feldman EC & Nelson RW. Canine diabetes mellitus. In: Kersey R and LeMelledo D (eds), Endocrinology and reproduction, 3rd ed, St. Louise Missouri, Saunders, 2004, 486-538.
7. Feldman EC & Nelson RW. Feline diabetes mellitus. In: Kersey R and LeMelledo D (eds), Endocrinology and reproduction, 3rd ed, St. Louise Missouri, Saunders, 2004, 539-579.
8. Forcada Y, German AJ, Noble PJM, Steiner JM, Suchodolski JS, Graham P & Blackwood L. Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. J Feline Med Surg, 2008, 10, 480-487.
9. Gal A, Trusiano B, French AF, Lopez-Villalobos N & MacNeill AL. Serum fructosamine concentration in uncontrolled hyperthyroid diabetic cats is within the population reference interval. Vet Sci, 2017, 4, 17.
10. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, Genuth S, Harris MI, Kahn R, Keen H, Knowler WC, Lebovitz H, Maclaren NK, Palmer JP, Raskin P, Rizza RA, Stern MP. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2003, 26, 5-20.
11. Goossens MMC, Nelson RW, Feldman EC & Griffey SM. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). J Vet Intern Med, 1998, 12, 1-6.
12. Gottlieb S, Rand JS, Marshall R & Morton J. Glycemic status and predictors of relapse for diabetic cats in remission. J Vet Intern Med, 2015, 29, 184-192.
13. Graham PA, Mooney CT & Murray M. Serum fructosamine concentration in hyperthyroid cats. Res Vet Sci, 1999, 67, 169-173.
14. Hoenig M, Hall G, Ferguson D, Jordan K, Henson M, Johnson K & O'Brien T. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. Am J Pathol, 2000, 157, 2143-2150.
15. Hoenig M, Peterson ME, Ferguson DC. Glucose tolerance and insulin secretion in spontaneously hyperthyroid cats. Res Vet Sci, 1992, 53, 338-341.
16. Hoenig M, Thomaseth K, Brandao J, Waldron M & Ferguson DC. Assessment and mathematical modeling of glucose turnover and insulin sensitivity in lean and obese cats. Domest Anim Endocrinol, 2005, 31, 373-389.
17. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M & Ferguson DC. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292, R227-R234.
18. Hoenig M. Carbonhydrate metabolism and pathogenesis of diabetes mellitus in dogs and cats. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 12, 377-412.
19. Link KRJ, Allio I, Rand JS & Eppler E. The effect of experimentally induced chronic hyperglycaemia on serum and pancreatic insulin, pancreatuc islet IGF-1 and plasma and urinary ketones in the domestic cat (felis felis). Gen Comp Endocrinol, 2013, 188, 269-281.
20. Lommer MJ, Verstraete FJ. Radiographic patterns of periodontitis in cats: 147 cases (1998-1999). J Am Vet Med Assoc, 2001, 218, 230-234.
21. Lowe AD, Campbell KL & Graves T. Glucocorticoids in the cat. Vet Dermatol, 2008, 19, 340-347.
22. Lowe AD, Graves TK, Campbell KL & Schaeffer DJ. A pilot study comparing the diabetogenic effects of dexamethasone and prednisolone in cats. J Am Anim Hosp Assoc, 2009, 45, 215-224.
23. Lund HS, Krontveit RI, Halvorsen I & Vigdis Eggertsdóttir A. Evaluation of urinalyses from untreated adult cats with lower urinary tract disease and healthy control cats: predictive abilities and clinical relevance. J Feline Med Surg, 2013, 15, 1086-1097.
24. Mayer-Roenne B, Goldstein RE & Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. J Feline Med Surg, 2007, 9, 124-132.
25. McCann TM, Simpson KE, Shaw DJ, Butt JA & Gunn-Moore DA. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. J Feline Med Surg, 2007, 9, 289-299.
26. Moberg FS, Langhorn R, Bertelsen PV, Pilegaard LM, Sørensen TM, Bjørnvad CR, Damborg P, Kieler IN, Jenssen LR. Subclinical bacteriuria in a mixed population of 179 middle-aged and elderly cats: a prospective cross-sectional study. J Feline Med Surg, 2020, 22, 678-684.
27. Nelson RW & Reusch CE. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. J Endocrinol, 2014, 22, T1-T9.
28. Niessen SJM, Church DB & Forcada Y. Hypersomatotropism, acromegaly and hyperadrenokorticism and feline diabetes mellitus. Vet Clin Small Anim, 2013, 43, 319-350.
29. Niessen SJM, Forcada Y, Mantis P, Lamb CR, Harrington N, Fowkes R, Korbonits, Smith K & Church DB. Studying cat (felis catus) diabetes: beware of the acromegalic imposter. PLOS One, 2015, 10.
30. Niessen SJM, Petrie G, Gaudiano F, Khalid M, Smyth JBA, Mahoney P & Church DB. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy. J Vet Intern Med, 2007, 21, 899-905.
31. Norman EJ & Mooney CT. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. J Feline Med Surg, 2000, 1, 183-190.
32. Pérez-López L, Boronat M, Melián C, Saavedra P, Brito-Casillas Y & Wägner AM. Assessment of the association between diabetes mellitus and chronic kidney disease in adult cats. J Vet Intern Med, 2019, 33, 1921-1925.
33. Prahl A, Guptill L, Glickman NW, Tetrick M & Glickman LT. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teacjing hospitals. J Feline Med Surg, 2007, 9, 351-358.
34. Rand JS. Pathogenesis of feline diabetes. Vet Clin Small Anim, 2013, 43, 221-231.
35. Romagnoli S. Progestins to control feline reproduction: historical abuse of high doses and potentially safe use of low doses. J Feline Med Surg, 2015, 17, 743-752.
36. Roomp K & Rand J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. J Feline Med Surg, 2009, 11, 668-682.
37. Sallander M, Eliasson J & Hedhammar Å. Prevalence and risk factors for the development of diabetes mellitus in Swedish cats. Acta Vet Scand, 2012, 54, 61.
38. Schaefer S, Kooistra HS, Riond B, Suchodolski JS, Steiner JM, Prins M, Zini E & Reusch C. Evaluation of insulin-like growth factor-1, total thyroxine, feline pancreas-specific lipase and urainary corticoid-to-creatinine ratio in cats with diabetes mellitus in Switzerland and the Netherlands. J Feline Med Surg, 2017, 19, 888-896.
39. Simpson KW. Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. J Small Anim Pract, 2015, 56, 40-49.
40. Slingerland LI, Voorhout G, Rijnberk A & Kooistra HS. Growth hormone excess and the effect of octreotide in cats with diabetes mellitus. Domest Anim Endocrinol, 2008, 35, 352-361.
41. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. J Contemp Dent Pract, 2017, 18, 358-362.
42. Sparkes AH, Cannon M, Church D, Fleeman L, Harvey A, Hoenig M, Peterson ME, Reusch CE, Taylor S & Rosenberg D. ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. J Feline Med Surg, 2015, 17, 235-250.
43. Starkey SR, Tan K & Church DB. Investigation of serum IGF-1 levels amongst diabetic and non-diabetic cats. J Feline Med Surg, 2004, 6, 149-155.
44. Stephens MJ, O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC & Brodbelt DC. Feline hyperthyroidism reported in primarycare veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. Vet Rec, 2014, 175, 456-460.
45. Strage EM, Sundberg M, Holst BS, Andersson Franko M, Ramström M, Fall T & Lewitt M. Effect of insulin treatment on circulating insulin-like growth factor 1 and IGF-binding proteins in cats with diabetes mellitus. J Vet Intern Med, 2018, 32, 1579-1590.
46. Valentin SY, Cortright CC, Nelson RW, Pressler BM, Rosenberg D, Moore GE & Scott-Moncrieff JC. Clinical findings, diagnostic test results and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocoticism: 30 cases. J Vet Intern Med, 2014, 28, 481-487.
47. Weese JS, Blondeau J, Boothe D, Guardabassi NG, Gumley N, Papich M, Jensen LR, Lappin M, Rankin S, Westropp JL, Sykes J. International society for companion animals infectious diseases (ISCAD) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. Vet J, 2019, 247, 8-25.
48. Zini E, Benali S, Coppola L, Guscetti F, Ackermann M, Lutz TA, Reusch CE & Aresu L. Renal morphology in cats with diabetes mellitus. Vet Pathol, 2014, 51, 1143-1150.
49. Zini E, Ferro S, Lunardi F, Zanetti R, Hellner RS, Coppola LM, Guscetti F, Osto M, Lutz TA, Cavicchiolo L & Reusch CE. Exocrine pancreas in cats with diabetes mellitus. Vet Pathol, 2016, 53, 145-152.
50. Zini E, Gabai G, Salesov E, Gerardi G, Da Dalt L, Lutz TA & Reusch CE. Oxidative status of erythrocytes, hyperglycemia, and hyperlipidemia in diabetic cats. J Vet Intern Med, 2020, 34, 616-625.
51. Zini E, Hafner M, Kook P, Lutz TA, Ohlerth S & Reusch CE. Longitudinal evaluation of serum pancreatic enzymes and ultrasonographic findings in diabetic cats without clinically relevant pancreatitis at diagnosis. J Vet Intern Med, 2015, 29, 589-596.