

# **Fruktosamin som markör för diabetes mellitus hos katt**

**Erika Brandeker**

Handledare: Inger Lilliehöök  
Institutionen för klinisk kemi

Examensarbete 2004:4  
Veterinärprogrammet  
Veterinärmedicinska fakulteten  
SLU  
ISSN 1650-7045  
Uppsala 2004

# Innehållsförteckning

<b>Summary</b>	<b>2</b>
<b>Introduktion</b>	<b>3</b>
<b>Reglering av blodets glukoskoncentration</b>	<b>3</b>
Upptag av näringsämnen	3
Energireserver och glukoskällor	4
Hormonell reglering av blodglukosnivån	4
<b>Hyperglukemi</b>	<b>5</b>
Stresshyperglukemi	5
Diabetes mellitus	6
Orsaker till sekundär diabetes	9
<b>Fruktosamin</b>	<b>11</b>
Definition	11
Korrelation till kronisk hyperglukemi	12
Fruktosamin och serumproteiner	12
<b>Praktisk studie</b>	<b>12</b>
Syfte	12
Material och metoder	13
Resultat	15
Diskussion	17
<b>Referenslista</b>	<b>19</b>

## Summary

Diabetes mellitus is characterised by persistent hyperglycemia in all species. Fructosamine is a glycated protein reflecting blood glucose concentration during the preceding weeks. It has become a valuable analysis to differentiate persistent hyperglycemia from transient stress induced hyperglycemia in cats. It is also used to evaluate current therapy in diabetic patients. Although fructosamine is a well accepted analysis, it is sometimes regarded with scepticism. According to present literature there are significant differences between fructosamine concentrations in healthy cats and in diabetics. There are, however, overlaps, which means that single healthy individuals can have elevated values and diabetics may have values in the normal range.

Medical records from 56 cats with elevated fructosamine concentrations were reviewed in a retrospective study. Primary diabetes mellitus was the diagnosis in 82% of the cases, and cortisone therapy in 13%. Any interpretation of my results must take into consideration that this study only included cats with elevated fructosamine and that the two clinics involved regarded the fructosamine analysis as a very accurate test for diabetes.

The effects of storage time and temperature on fructosamine were investigated in a laboratory study. Serum samples from dogs and cats were stored in room temperature and under refrigeration during 3 days and analysed daily during this time. The changes in concentration were within a range of 10%.

In earlier observations at the laboratory, fructosamine results seemed to be distributed with two peaks, one around the normal mean value, and another peak at a markedly higher value. The high fructosamine concentrations, from the untreated diabetic cats in the retrospective study, seem to be distributed in a similar way. It is therefore reasonable to conclude that most diabetic cats have a fructosamine concentration high enough for a confident diagnosis. The few patients with mild elevations are clinical challenges, best managed by experience, skill and common sense.

## Introduktion

För att kunna ställa diagnosen diabetes mellitus hos en katt, måste man kunna fastslå att hyperglukemin är kronisk och inte tillfällig på grund av stress. Fruktosamin har därför fått en stor roll, eftersom det speglar blodglukoskoncentrationen under de senaste veckorna. Omfattande studier har kunnat visa samband mellan kronisk hyperglukemi och höga fruktosaminvärden. Ändå har analysen varit föremål för debatt genom åren. En kollega uttryckte viss skepsis och menade att katter med högt fruktosamin inte alltid är sjuka.

När man bedriver diabetesdiagnostik krävs kunskap om såväl den normala fysiologin som patogenesen bakom diabetes mellitus. Hur regleras blodglukosnivån? Vad har satts ur spel vid diabetes? Finns det fler sjukdomar än diabetes som medför hyperglukemi? Vilka faktorer påverkar koncentrationen av fruktosamin? Kan man lita på analysresultatet?

Syftet med mitt examensarbete är, att med hjälp av litteratur-, hållbarhets- och journalstudier granska fruktosaminets roll och tillförlitlighet vid diabetesdiagnostik hos katt.

## Reglering av blodets glukoskoncentration

### Upptag av näringsämnen

Katten är en strikt köttätare med en diet som är relativt fattig på kolhydrater jämfört med den hos all- och gräsätare. Desto större är andelen protein och fett i en kött diet. Digestionen i magtarmkanalen är dock densamma hos olika enkelmagade, icke-herbivora djurslag (till exempel katt, hund, gris och människa).

Kolhydrater, protein och fett bryts ner med hjälp av olika enzymer och körtelsekret till mindre beståndsdelar innan de tas upp genom tarmepitelet. Kolhydrater tas upp som monosackarider och då i första hand glukos. Proteiner bryts ner till korta peptidkedjor och fria aminosyror. Fetter spjälkas först till triglycerider och därefter fria fettsyror och monoglycerider.

Via tarmpaketes kapillärsystem och portavenen förs glukos och aminosyror till levern. Levern har en central roll i kroppens ämnesomsättning. Glukos tas upp och lagras i form av glykogen. När glykogenförråden är mättade omvandlas glukos till triglycerider som skickas ut i blodet i form av lipoproteiner. Från dessa kan sedan fettceller och andra vävnader frigöra fria fettsyror. Levern tar även upp en stor andel av absorberade aminosyror. Dessa används för att syntetisera en rad olika proteiner. Då det råder överskott av aminosyror i blodet kan levern omvandla dessa till glukos eller glykogen, beroende på vad som behövs. Leverns förmåga att bilda glukos från aminosyror är viktig hos djurslag med ett lågt upptag av monosackarider från tarmen. I det här avseendet är katten inte helt olik kon.

Både glukos och aminosyror går naturligtvis ut till övriga organ i kroppen. Förutom att vara en viktig energikälla, krävs glukos för glykogen- och

triglyceridsyntes i muskel- respektive fettvävnad. Aminosyror är nödvändiga för proteinsyntesen i varje enskild cell.

Triglycerider från födan tas upp genom tarmepitelet som fria fettsyror och monoglycerider, men inuti epitelcellerna resyntetiseras triglyceriderna igen. Tillsammans med andra lipider, såsom kolesterol och fosfolipider, samt ett speciellt protein, paketeras triglyceriderna ihop till chylomikroner. De frisätts i tarmens lymfkärlsystem och når blodcirkulationen i kraniala brösthålan utan att passera levern. Fettceller kan därefter frigöra fettsyror från chylomikronerna (Sjaastad, Hove & Sand 2003, Guyton & Hall, 1997).

## **Energireserver och glukoskällor**

I samband med födointag får kroppen energi direkt i form av glukos och fettsyror. Mellan måltiderna får kroppen ta av reserverna för att upprätthålla blodglukosnivån och tillgodose energibehovet hos alla celler.

Kroppens tillgängliga energireserver är glykogen i lever och skelettmuskulatur, triglycerider i fettväv samt proteiner i framför allt muskelceller. Leverns glykogen bryts ned relativt snabbt. Från fettväven frisätts glycerol och fria fettsyror. De celler som kan övergå till att utvinna energi från fettsyror, för att på så sätt spara på tillgängligt glukos. Hjärnan, röda blodkroppar, njurmärg, anaerobt muskelarbete, foster och mjölkkörtlar är helt beroende av glukos som energikälla.

I takt med att blodglukosen sjunker, ökar leverns nyproduktion av glukos från glycerol och aminosyror. Under anaerobt muskelarbete går laktat och pyruvat ut ur muskelcellerna. Dessa metaboliter kan omvandlas till glukos i levern, men detta innebär ingen nettovinst av energi. Vid svält och andra tillstånd då fettväv bryts ned i rask takt, blir tillförseln av fettsyror till levern så stor att levern inte hinner med att bryta ned alla fullständigt. Då omvandlas de istället till ketonkroppar; acetoacetat,  $\beta$ -hydroxybutyrat och aceton. Detta är en alternativ energikälla som flera av kroppens celler kan använda. Massiv ansamling av ketonkroppar är emellertid skadligt och framkallar en metabolisk acidosis (Sjaastad, Hove & Sand 2003, Guyton & Hall, 1997).

## **Hormonell reglering av blodglukosnivån**

Pancreas består till största delen av en exokrin del som utsöndrar olika enzymer till tunntarmen. Utspridda i körtelvävnaden finns de endokrina Langerhanska cellöarna som bland annat producerar insulin och glukagon.

När blodglukoshalten är hög frisätts insulin från  $\beta$ -cellerna. Insulin krävs för att de flesta celler skall kunna ta upp glukos över cellmembranet. Levern, tarmen, njurbarken, juverepitelet och största delen av nervsystemet har emellertid ett insulinberoende glukosupptag. Utöver själva glukosupptaget har insulinet betydelsefulla intracellulära effekter på flera enzymssystem. Hormonet är till exempel viktigt för leverns glykogensyntes.

Insulin stimulerar även upptaget av aminosyror och syntes av nya proteiner. Inuti fettcellerna leder den högre glukoskoncentrationen till ökad glycerol- och därmed triglyceridsyntes. Samtidigt är insulin en effektiv hämmare av det hormonkänsliga lipaset, som bryter ned triglycerider. Insulin har med andra ord en blodsockersänkande och anabol verkan.

När blodglukoshalten istället blir för låg hämmas insulinfrisättningen. Samtidigt utsöndrar  $\alpha$ -cellerna glukagon vars effekt är insulinets raka motsats. Levern är glukagonets främsta målorgan där glykogenolys och glukoneogenes stimuleras. Aminosyror stimulerar frisättningen av både insulin och glukagon. Aminosyrorna är ju viktiga råvaror i proteinsyntesen och kan dessutom användas i glukoneogenesen vid glukosbrist.

Pancreas nervförsörjs av både sympatiska och parasympatiska nervtrådar. Parasympatiska impulser gynnar frisättning av insulin medan glukagon frisätts vid sympatisk stimulering.

Vid stress och ”fight or flight-reaktioner” utsöndras bland annat adrenalin, noradrenalin och kortisol. Detsamma gäller vid fysiskt arbete. Hormonerna framkallar en stegring av blodglukosnivån genom att öka den metaboliska aktiviteten. Nedbrytning av glykogen- och fettdepåer samt stimulering av glukoneogenesen ökar mängden tillgängligt glukos. Samtidigt begränsas det cellulära glukosupptaget. Vid svält utlöses samma stressreaktion (Sjaastad, Hove & Sand, 2003, Guyton & Hall, 1997).

## Hyperglukemi

Normalvärdet för blodglukoskoncentration hos en katt är delvis beroende på vilken analysmetod man använder. Laboratoriet för klinisk kemi vid SLU har referensvärdena 3,5 – 5,0 mmol/l för fasteglukos. Njurarna tar aktivt upp det glukos som utsöndras i primärurinen för att motverka osmotisk diures. Om blodglukoshalten stiger och uppnår det så kallade njurtröskelvärdet klarar njurarna inte av att reabsorbera allt glukos. Följden blir att urinens glukos drar med sig vatten som på sikt orsakar uttorkning hos djuret. Det rapporterade värdet på kattens njurtröskel varierar något men ligger runt 16 mmol/l (Rand & Martin, 2001, Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d).

## Stresshyperglukemi

Katter kan i samband med veterinärbesök och blodprovstagning bli så stressade att blodglukoshalten blir lika hög som hos diabetespatienter. Glukosuri kan följaktligen också uppträda. Stresshyperglukemi hos katt är ett välkänt fenomen men trots detta är etiologin ännu inte helt klarlagd (Nelson 2002).

I ett försök från 2002 (Rand 2002) utsattes ett antal katter för vattendusch under fem minuter. Ett flertal parametrar undersöktes; glukos, lakat, insulin, glukagon, kortisol, adrenalin och noradrenalin samt beteendeförändringar. De katter som sprattlade mycket hade högst blodglukoshalt. Påvisad hyperglukemi hade ett

signifikant samband med förhöjda laktatnivåer. Samtliga stresshormoner ökade under vattenduschen och även om noradrenalin var det hormon som hade starkast samband med hyperglukemin fanns stora variationer mellan individerna. Det fanns ingenting som indikerade insulinresistens utan hyperglukemi hos friska men stressade katter anses bero på glukoneogenes i olika former.

Problemet med stresshyperglukemi är att det kan förbrylla vid laboratorie-diagnostik och ge sken av diabetes.

## **Diabetes mellitus hos katt**

### *Definition*

Vid diabetes mellitus (DM) ses kronisk hyperglukemi och glukosuri på grund av upphörd insulinproduktion eller insulinresistens. Insulinresistens kan beskrivas som ett tillstånd då perifera celler av någon anledning är okänsliga för insulin eller under inflytande av insulinmotverkande hormoner. Mängden frisatt insulin kan variera vid sådana tillstånd.

Indelningen i insulinberoende typ 1 och icke-insulinberoende typ 2 DM härstammar från humanmedicinen där typ 1 står för destruktion av  $\beta$ -cellerna, vilket kräver att patienten behandlas med insulin. Typ 2 orsakas av insulinresistens, som i regel kan behandlas med hypoglukemiska mediciner och särskild kost. Veterinärmedicinen har tagit över detta klassificeringssystem men den felina diabetesen är inte lika enkel att dela in i två grupper. Insulinresistens är en vanlig bakomliggande orsak till diabetes hos katt men betydligt fler av dessa katter kräver insulinbehandling jämfört med människor med typ 2 diabetes. Typ 2 kan dessutom övergå i typ 1 (Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d).

### *Etiologi*

Om man endast diskuterar patogenesen bakom DM och avstår från att kommentera behovet av insulinterapi, kan indelningen i typ 1 och 2 användas även när man pratar om katter.

Typ 1 DM uppstår vanligtvis på grund av  $\beta$ -cellsdegeneration, som till exempel kan orsakas av kraftig amyloidos eller kronisk pancreatit. Diabetes kan också orsakas av ett minskat antal endokrina celler utan tecken på andra pancreasförändringar. Autoimmun destruktion av  $\beta$ -cellerna anses vara mycket ovanligt hos katt. Insulinproduktionen vid typ 1 är i det närmaste obefintlig. Typ 1 DM är vanligare hos hund än katt (Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d).

Typ 2 DM kan utvecklas av olika anledningar. Övervikt är en vanlig orsak till insulinresistens. Fetma inducerar en nedreglering av insulinreceptorerna och försämrade affinitet hos de som är kvar. Man har även sett defekter i cellernas svar på insulinstimulering. Perifera celler kan ej ta upp glukos och i muskulaturen är glykogensyntesen förhindrad. Levern bryter ned sitt glykogen och följden blir en höjning av blodsockerhalten. (Rand & Martin, 2001, Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d, Lutz & Rand, 1995).

Hos oss människor är känsligheten för insulin delvis genetiskt betingad. Nedsatt insulinkänslighet utgör en uppenbar risk för framtida diabetes och övervikt kan då bli den utlösande faktorn. Den genetiska bakgrunden vid diabetes hos katt vet vi för lite om (Rand & Martin, 2001). Hormoner såsom kortisol och tillväxthormon framkallar en påtaglig insulinresistens. Dessa beskrivs i ett senare kapitel.

Amyloidos i de endokrina cellöarna påträffas hos ett stort antal katter med diabetes och människor med typ 2 diabetes. Proteinet som då har ansamlats runt cellerna kallas amylin eller islet amyloid polypeptide (IAPP). Detta produceras och utsöndras samtidigt som insulin. Den abnormalt ansamlingen av amylin hos vissa diabetespatienter tolkas som att insulinproduktionen är eller har varit ökad för att möta en perifer insulinresistens. På sikt ersätts allt fler  $\beta$ -celler av den tilltagande proteinansamlingen. Man kan tänka sig att den här tjocka proteinmattan påverkar cellernas funktion. Amylinfibriller är dessutom cytotoxiska och kan inducera apoptos. Det spekuleras i huruvida amylinet i sig själv har egenskaper som orsakar insulinresistens och hyperglukemi. Man är dock tämligen överens om att amyloidos i pancreas är ett sekundärt fenomen till följd av insulinresistens av annan orsak. (O'Brien, 2002, Rand & Martin, 2001, Feldman & Nelson, 1996d, Lutz & Rand, 1995).

När persisterande hyperglukemi väl har uppstått försämras insulinproduktionen ytterligare genom att  $\beta$ -cellernas känslighet för glukos minskar och/eller förmågan att frisätta insulin försämras. Detta benämnes glukostoxicitet och är bakgrunden till att man genom hypoglukemiska mediciner kan förbättra och i några fall återställa insulinproduktionen hos vissa patienter. Vid långvarig hyperglukemi skadas emellertid cellerna så svårt att tillståndet blir irreversibelt (Rand & Martin, 2001, Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d).

### *Patofysiologi och kliniska symtom*

Relativ eller absolut insulinbrist leder till okontrollerad ökning av blodglukoshalten. Cellernas glukosupptag är förhindrat och dessutom saknas insulinets hämmande effekt på glukoneogenesen och lipolysen. När blodglukoshalten blir så hög att njurtröskeln överskrids utsöndras glukos i urinen och drar med sig vatten. Denna osmotiska diures leder till uttorkning som djuret motverkar genom att dricka mer. Hjärnans mättnadscentrum har ett insulinberoende glukosupptag. Insulinbrist simulerar således hypoglukemi och framkallar hunger. Nedsatt aptit är emellertid också en vanligt symtom. Detta kan till exempel bero på ketoacidosis.

Insulin har som nämnt en anabol verkan. När detta hormon saknas övergår ämnesomsättningen till ett katabolt stadium. Proteiner och fettvävnad bryts ned och man får symtom i form av viktförlust och muskelatrofi. Omfattande mobilisering av fettsyror till levern är bakgrunden till den leverförfettning som kan påvisas hos många diabetespatienter. Trötthet och ful päls är två ytterligare symtom som visserligen är ganska ospecifika men vanligt förekommande.

Speciellt för katt är den perifera neuropati som utvecklas hos vissa patienter. Den orsakas av myelindegeneration i både de motoriska och sensoriska nerverna. Katterna är svaga i bakdelen, går på hasorna eller har nedsatt koordination. Följaktligen kan de ha svårt att gå på lådan och hoppa upp på möbler – normala



aktiviteter som aldrig tidigare utgjort något problem (Greco, 2001, Zerbé, 2001, Crenshaw & Peterson 1996a, Feldman & Nelson, 1996d).

### *Ketoacidosis*

Om symtom på diabetes inte uppmärksammas i tid kan det sjuka djuret utveckla en ketoacidosis. Insulinbristen leder som redan nämnt till en ökad nedbrytning av kroppens fettdepåer. När leverns oxidation av fettsyror blir överbelastad bildas ketonkroppar som i stora mängder orsakar en metabolisk acidosis. Eftersom de utsöndras i urinen förvärrar de den osmotiska diuresen. Följden blir allvarlig uttorkning, acidosis, elektrolytförlust och slutligen chock (Nelson, 2000).

### *Diagnosticering*

Hos en katt med tidigare nämnda symtom gäller det att fastställa kronisk hyperglukemi och glukosuri samt utesluta andra differentialdiagnoser. Ketonuri ses vid ketoacidosis och förhöjda levervärden vid fettlever. De här katterna är dessutom ofta till åren komna och man bör känna till om de lider av ytterligare sjukdomar, vilket inte är helt ovanligt. Infektioner kan till exempel minska framgången med diabetesbehandlingen genom att orsaka insulinresistens (Scott-Moncrieff, 2003, Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996d).

### *Signalement*

Den klassiska diabetespatienten är en medelålders till äldre, kastrerad och överviktig hankatt. Detta stämmer överens med resultaten från en stor retrospektiv studie (Panciera *et al.*, 1990). Hankatter löpte 1,5 gånger större risk än honkatter och kastrerade nästan dubbelt så stor risk för DM jämfört med intakta individer. Hög ålder och vikt var också signifikanta riskfaktorer. Ras saknade betydelse.

### *Övergående diabetes*

Hos vissa diabetespatienter blir insulinproduktionen återställd efter några månaders medicinering med insulin eller glipizid. Det upptäckts då man får problem med hypoglukemi trots sänkt dosering. När medicineringen sätts ut normaliserar blodglukoshalten. Denna övergående form av diabetes beror som tidigare beskrivet på glukostoxicitet som, om den uppmärksammas i tid, är reversibel (Greco, 2001, Zerbé, 2001, Feldman & Nelson, 1996d).

I en studie från 1999 (Nelson, 1999) togs pancreasbiopsier från några patienter med konstaterad övergående (transient) diabetes. Histologiska avvikelser såsom nedsatt antal endokrina öar, amyloidos eller celldegeneration sågs i samtliga fall vilket tolkades som att dessa katter i grund och botten hade någon form av pancreaspatologi men att beta-cellsfunktionen förbättrades genom terapi och sjukdomen övergick från ett kliniskt till subkliniskt stadium. Återfall sågs i några fall.

## *Behandling*

Diabetesbehandling är ett stort kapitel för sig och ämnet skall här endast beröras i allmänna ordalag.

Insulin injiceras subkutant och är det behandlingsalternativ som i regel har den bästa effekten. Det finns en rad olika insulintyper; dels framställer man insulin från olika djurslag och dels har beredningsformerna olika långa verkningstider. Det insulin som är registrerat för djur i Sverige (Caninsulin<sup>®</sup> vet) består av svininsulin med medellång verkningstid (Fass vet 2003). Kattens insulin är egentligen mer likt nötkreaturens och förut fanns nötinulin registrerat för djur på den svenska marknaden. För den engagerade kattveterinären finns förstås licens- och humanpreparat att tillgå. Medicinen administreras oftast två gånger dagligen men doseringen är individuell och ställs in med hjälp av glukosmätningar, urinanalyser och kliniska symptom.

Glipizid är en sulfonylurea som ges i tablettform två gånger dagligen. Verkningsmekanismen är ökad insulinfrisättningen från  $\beta$ -cellerna. Detta förutsätter att  $\beta$ -cellerna fortfarande har viss förmåga att producera och utsöndra insulin. Hur stor effekt glipizidbehandlingen får är därför beroende av de endokrina cellernas tillstånd och antal. Effekten hos den enskilda patienten kan vara alltifrån god till obefintlig. Katter med allvarliga sjukdomssymptom är olämpliga kandidater för tablettbehandling. Utöver sulfonylurea finns andra orala preparat men om de verkligen har något effekt hos katter är osäkert (Scott-Moncrieff, 2003, Nelson, 2000).

## **Orsaker till sekundär diabetes**

### *Hyperadrenokorticism (Cushings syndrom)*

Vid hyperadrenokorticism sker en onormalt hög frisättning av kortisol från binjurebarken. Tillståndet är ovanligt och orsakas antingen av en ACTH-producerande tumör i hypofysen eller en kortisolproducerande tumör i binjurebarken. De vanligaste symtomen är polyuri, polydipsi och polyfagi. Vidare kan övervikt eller viktförlust, alopeci, stor buk, skör hud och ökad infektionskänslighet ses. Hyperglukemi och glukosuri är vanliga avvikande laboratorieresultat medan förändringar i vita blodbilderna och leverenzymerna är betydligt mindre vanligt hos katt jämfört med hund. Hos katt är det hyperglukemin och glukosurin som orsakar polyurin.

Hyperadrenokorticism framkallar en sekundär diabetes mellitus med kraftig insulinresistens. Därför är kvarstående hyperglukemi trots mycket höga insulindoser hos en diabetespatient ett symptom som bör föranleda misstanke om hyperadrenokorticism. Det senare är också den vanligaste anledningen till att sjukdomen upptäckts (Hoenig, 2002, Feldman & Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996b).

Kortisol har metabola såväl som antiinflammatoriska och immunsuppressiva effekter. De metabola effekterna omfattar ökad glukoneogenes samt nedsatt upptag och förbrukning av glukos. Vidare bryts muskelproteiner och fettdepåer ned

(Rang, Dale & Ritter, 1999). Resultatet blir ett katabolt tillstånd med hög blodglukoshalt.

Dexametasonscreening används för att ställa diagnos. Uppmätta kortisolhalter är då över det normala (Feldman & Nelson, 2000, Feldman & Nelson, 1996b).

### *Kortisonbehandling (iatrogen hyperadrenokorticism)*

Jämfört med hund anses katter som mindre känsliga för biverkningar vid kortisonterapi. Det förekommer emellertid att vissa katter reagerar negativt. Symtomen är som vid primär hyperadrenokorticism polyuri, polydipsi, polyfagi, stor buk, muskelatrofi, infektionskänslighet med mera, även om alla symtom inte uppträder hos samtliga individer. Kliniskt kemiskt ses hyperglukemi och glukosuri (Greene, Carmichael & Gratzek, 1995, Ferasin 2001, Schaer & Ginn, 1999).

Risken för att en patient skall utveckla iatrogen hyperadrenokorticism är väldigt individuell men ökar med dosen och behandlingstiden. Redan efter ett par veckor ses biokemiska förändringar men det krävs oftast lite längre tid för att typiska kliniska symtom skall uppträda. Långtidsverkande kortisonpreparat är förknippade med större biverkningsfrekvens och är därför olämpliga för kontinuerlig behandling av kroniska sjukdomar (Feldman & Nelson, 1996c).

Onormalt låg kortisolnivå efter en ACTH-stimulering i kombination med ovan nämnda symtom, bevisar iatrogen hyperadrenokorticism. (Hoenig, 2002, Feldman & Nelson, 1996c).

### *Acromegali*

Acromegali är ytterligare en ovanlig endokrin sjukdom hos katt som resulterar i sekundär diabetes mellitus. Sjukdomen orsakas av en tillväxthormonproducerande hypofystrumör. Acromegali utgör med andra ord ännu en differentialdiagnos vid problem med insulinresistens hos en diabetespatient under behandling.

Kroppens svar på frisättning av tillväxthormon kan delas upp i två delar. Snabbt sker en metabol reaktion då fett bryts ned och glukosupptag hämmas. På längre sikt har hormonet anabola effekter. Mjukdelar tillväxer då hos det vuxna djuret och man kan till exempel se ökad vikt, förstora buk, framträdande underkäke, artrit, hjärtsvikt och lungödem.

Diagnosförfarandet inriktas på att utesluta primär diabetes och hyperadrenokorticism. Den som har tillgång till magnetröntgen och analys av tillväxthormon kan därefter ställa en definitiv diagnos (Feldman & Nelson, 2000, Rijnberk, 2000).

### *Progesteronbehandling*

Progesteron är ett annat hormon som kan motverka insulin. Medroxyprogesteron acetat är den aktiva substansen i vanliga p-piller åt katt (Fass vet 2003). Detta progesteronderivat har förmåga att orsaka hyperglukemi och binjurebarks-suppression på samma sätt som glukokortikoider (Watson *et al*,1989). Progesteron

och kortisol är kemiskt mycket närbesläktade med samma steroidskelett där endast några hydroxylgrupper skiljer dem åt (Stryer, 1995). Progesteronets glukoshöjande effekt hos katt anses alltså bero på hormonets glukokortikoidliknande verkan. Progesteronterapi hos katt orsakar *inte* ökad frisättning av tillväxthormon, vilket är fallet hos hund (Rijnberk, 2000, Church *et al.*, 1994, Peterson, 1987).

### *Hyperthyroidism*

Ibland kan man läsa att hyperthyroidism är en potentiell orsak till insulinresistens och diabetes hos katt. Hyperthyroidism är en vanlig endokrin sjukdom hos äldre katter och kan sättas i samband med flera andra sjukdomar. I de större handböckerna diskuteras diabetes mellitus inte som en vanlig följsjukdom till hyperthyroidism. Thyroxinet anses ha viss insulinantagonistisk effekt men mycket svag jämfört med kortison och tillväxthormon. Däremot kan diabetes mycket väl förekomma samtidigt men av andra orsaker. Hyperthyroida katter har förhöjd ämnesomsättning och befinner sig i ett påtagligt stresstillstånd (Bruynette, 2001, Rand & Martin, 2001, Peterson, 2000, Feldman & Nelson, 1996a).

## **Fruktosamin**

Glukosmolekyler har förmåga att reagera med olika blodproteiner och på så sätt bilda stabila föreningar. Dessa glykerade proteiner används inom diabetesdiagnostiken för att få en mer sammanfattande bild av blodglukoshalten, än vad ett enskilt glukosvärde ger. Glukoskoncentrationen varierar ju betydligt över dygnet och är bland annat beroende av när man åt senast. Inom humanmedicinen används glykerade proteiner framför allt för att se trender i glukoskontrollen hos diabetespatienter. Från början analyserades enbart glykerat hemoglobin. Det har en lång halveringstid eftersom erytrocyterna hos människor lever i cirka 120 dagar. Fruktosamin är en nyare parameter som har en betydligt kortare halveringstid. På så sätt upptäckts försämrade glukoskontroll tidigare (Reusch *et al.*, 1993, Kawamoto *et al.*, 1992).

Inom den svenska veterinärmedicinen har glykerat hemoglobin aldrig analyserats rutinmässigt (Lilliehöök, 2003). Fruktosamin har blivit ett värdefullt komplement till blodglukoskurvor och urinstix för vår diabetesdiagnostik. Analysen används dessutom mycket för att skilja den tidigare beskrivna stresshyperglukemin från diabetes hos katt.

### **Definition**

Fruktosamin bildas när glukosmolekyler reagerar med fria aminogrunder på serumproteiner. Reaktionen sker icke-enzymatiskt och irreversibelt. Produkten kallas fruktosamin eftersom kolhydratdelen liknar fruktos. Denna glykering sker hela tiden och är beroende av glukos- och proteinkoncentrationen i blodplasma. Det viktigaste serumproteinet är albumin (Armbruster, 1987).

Fruktosaminets halveringstid beror på serumproteinernas och då framför allt albuminets halveringstid. Man har inte undersökt albuminets halveringstid hos katt men man antar att den är lik hundens på 8,2 dagar. Den totala plasmaproteinmängden har en halveringstid på två till tre veckor. Därför anser man att fruktosaminet speglar blodglukoshalten under de senaste 1- 3 veckorna hos hund och katt (Kaneko, 1992, Kawamoto *et al*, 1992, Kaneko, 1989).

### **Korrelation till kronisk hyperglukemi**

Flera forskarlag har undersökt serumnivåerna av fruktosamin hos friska och hyperglukemiska katter. Även om de erhållit något olika normalvärden är det helt klarlagt att katter med diabetes mellitus har signifikant högre fruktosaminvärden än friska katter. Det är även visat att tillfällig hyperglukemi inte påverkar fruktosaminhalten. (Elliot *et al.*, 1999, Crenshaw *et al.*, 1996b, Thoresen & Bredal, 1996, Lutz, Rand & Ryan, 1995, Reusch & Hoyer-Ott, 1995, Reusch *et al.*, 1993, Kaneko *et al*, 1992).

Som kuriosas kan nämnas att Thoresen och medarbetare (1995) lyckades erhålla låga fruktosaminvärden hos en hund med insulinom. Fruktosaminet nådde normala nivåer efter det att tumören opererats bort.

### **Fruktosamin och serumproteiner**

Serumproteinernas halveringstid inverkar på halten fruktosamin och har varit föremål för åtskilliga undersökningar. I en reviewartikel konstaterar Jensen (1995) att proteinernas inverkan ofta är försumbar under kliniska förhållanden. Hos en diabetespatient med normal proteinmetabolism tillför en korrigering av fruktosaminvärdet inte så mycket ny information. Fruktosaminvärden bör emellertid tolkas med större försiktighet då det finns anledning att misstänka samtidig förekomst av proteinförlust eller annan rubbning. Låga fruktosaminvärden har till exempel konstaterats hos katter med hyperthyroidism då proteinomsättningen är förhöjd (Reusch & Tomsa, 1999)

Signifikant lägre fruktosaminkoncentrationer vid hypoproteinemi har väckt intresse för analysen i samband med utredning av proteinförlustsjukdomar. Hyperproteinemi är däremot inte förknippat med höga fruktosaminvärden (Reusch & Harberer, 2001, Thorensen & Bredal, 1998, Kawamoto *et al*, 1992).

## **Praktisk studie**

### **Syfte**

Redan i inledningen beskrev jag att syftet med det här examensarbetet är att undersöka tillförlitligheten hos fruktosamin vid diabetes hos katt. Kan man betrakta ett högt fruktosamin som ett bevis på att djuret lider av diabetes? För att kartlägga om alla katter med höga fruktosaminvärden har diabetes och om det

möjligtvis finns ”falska positiva” har jag utfört en retrospektiv journalstudie. Jag har även beskrivit symtombilden hos katterna med diabetes.

En förutsättning vid all diagnostik är att man kan lita på laboratoriet men också att man känner till om det finns fysikaliska faktorer som kan påverka resultatet och vilka mätfel man bör räkna med. Eftersom många blodprover tas på kliniker ute i landet och skickas per post för analys är det intressant att veta om lagringstid och temperatur påverkar resultatet. Därför har jag med hjälp av laboratoriet för klinisk kemi utfört en liten hållbarhetsstudie.

## **Material och metoder**

### *Patienturval och journalbearbetning*

Kattpatienter som undersökts på Regiondjursjukhuset Strömsholm eller Institutionen för kirurgi och medicin smådjur (SLU) under perioden 2000-01-01 till 2003-09-30 samt haft ett fruktosaminvärde över 380  $\mu\text{mol/l}$  har ingått i journalstudien. Alla prover har analyserats vid laboratoriet för klinisk kemi, SLU.

Ovan nämnda katters journaler har studerats avseende symtombild och fastställd diagnos vid tillfället för fruktosaminanalys. Patienternas samtidiga blodglukoskoncentration har också antecknats. Även om olika behandlingsformer vid diabetes inte ingår i mitt examensarbete presenterar jag ändå vilka behandlingar man valde.

På SLU har man fortfarande pappersjournaler vilket möjliggör studie av patientens fullständiga historia. På Strömsholms gick man under år 2000 över till databaserat journalsystem. Av praktiska skäl har jag därför endast läst om patienterna från och med detta år, även om de i vissa fall haft diabetes under längre tid vilket stått att läsa om i arkiverade pappersjournaler.

Utifrån uppgifterna i journalen har patienterna delats in i fyra grupper; primär diabetes (diabetes mellitus), kortisonbehandlade, hyperadrenokorticism och övriga. Jag har valt att beskriva symtomen hos katterna med obehandlad diabetes i olika kategorier. Den första kategorin utgör de vanligaste symtomen vid hyperglukemi; polydipsi, polyuri, viktförlust, förändring av aptiten, trötthet samt nedsatt pälskvalitet. Dessa symtom förekommer ofta men inte alltid samtidigt. Med neurologiska störningar menas vinglighet, svaghet i bakbenen, att katten går på hasorna med mera. Gastrointestinala rubbningar innebär kräkningar eller diarré.

### *Analysmetod för fruktosamin*

Analysmetoden bygger på fruktosaminets förmåga att reducera ämnet nitroblue tetrazolium (NBT) till formazan i en alkalisk miljö. En NBT-innehållande buffert med basiskt pH blandas med det serumprov som skall analyseras. Hur snabbt formazan därefter bildas är direkt proportionellt mot fruktosaminkoncentrationen. Reaktionshastigheten uppmäts genom fotometri vid 546 nm våglängd. Innan fotometrin sker inkuberas provet i 37 grader. Då hinner vissa andra reducerande ämnen att reagera och den formazanbildningen som man senare uppmäter är endast beroende av fruktosaminkoncentrationen. En utebliven inkubering leder således till falskt förhöjda fruktosaminresultat (ABX Diagnostics, Armbruster, 1987)

Serum eller plasma används som provmaterial. Enligt tillverkaren ABX Diagnostics kan provmaterialet förvaras i rumstemperatur i tre dagar, i kylskåp i två veckor eller i frys (-20°C) i två månader utan att det påverkar resultatet. Mätfelet anges vara ±10%.

### *Hållbarhetsstudiens uppläggning*

Dagsfärskt serum från 19 hund- och 19 kattpatienter analyserades avseende fruktosamin (dag 0). Serum från varje individ delades därefter i två hälften; den ena sparades i rumstemperatur och den andra i kylskåp. Analyserna upprepades under dag 1, dag 2 och i vissa fall dag 3. I denna studie utnyttjades patientserum som i annat syfte kom till laboratoriet för analys av vissa klinisk kemiska parametrar. Ingen hänsyn har tagits till hälsostatus.

### *Statistisk bearbetning*

Jag har använt informationen i samtliga katters journaler för att ta reda på den sannolika bakgrunden till det förhöjda fruktosaminvärdet (tabell 2). När jag sedan i tabell 3 redovisar spridningen av fruktosaminkoncentrationen i de olika patientgrupperna är diabetespatienter under behandling inte med. Deras fruktosaminvärden måste ju sättas i relation till tidigare sjukdomshistoria och behandlingsstrategi. Dessa patienter kan dessutom inte anses som speciellt representativa för samtliga patienter under behandling. De fruktosaminvärden som använts i tabell 3 har varit de första från varje patient innan eventuell behandling inleddes. Tabell 4, 5 och 6 gäller enbart katter med obehandlad diabetes.

Resultaten från hållbarhetsstudien har bearbetats statistiskt för att se hur stora koncentrationsförändringarna var i procent samt hur stor standardavvikelsen var. En standardavvikelse är ett mått på felet i uppskattningen. Statistiskt innebär det att det riktiga värdet med 63% sannolikhet ligger inom intervallet. Beräkningarna utfördes i Matlab 6.5.

$$\text{Förändring}_{\text{dag1-dag0}} = (\text{dag1-dag0})/\text{dag0}$$

$$\text{Förändring}_{\text{dag2-dag0}} = (\text{dag2-dag0})/\text{dag0}$$

$$\text{Standardavvikelse} = \sigma$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2$$

$\bar{x}$  = medelvärde,  $x_i$  = mätvärde nummer i,  $N$  = antal mätvärden

## Resultat

Under perioden 2000-01-01 till 2003-09-30 analyserades 346 fruktosaminprover från smådjursklinikerna på SLU och Strömsholm. De 346 proverna kom från 244 olika katter. Av dessa hade 56 katter minst ett högt fruktosaminvärde under denna period. Laboratoriets referensvärde för katt är 160-380 µmol/l. Sammanlagt var 119 resultat förhöjda.

Tabell 1. *Fruktosaminanalyser 2000-01-01 till 2003-09-30*

Antal analyser	Provtagna individer	Antal patienter med >380	Maxvärde
346 st	244 st	56 st (23%)	1125 µmol/l

Primär diabetes var den vanligaste orsaken till ett förhöjt fruktosaminvärde och diagnosticerades hos 46 av patienterna (tabell 2). Pågående kortisonbehandling var den bakomliggande faktorn hos sju av de resterande katterna. Hyperadrenokorticism konstaterades hos en katt som behandlades med insulin utan önskvärd effekt.

Tabell 2. *Trolig orsak till hyperglukemin.*

Primär diabetes	Kortisonbehandling	Hyperadrenokorticism	Övrigt
46 (82%)	7 (13%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)

En katt med neurologiska symtom hade vid ett tillfälle ett fruktosamin som var mycket lindrigt förhöjt (383). Efter tio dagar var fruktosaminet normalt medan katten däremot var mycket sjuk med kramper och nystagmus. Obduktion påvisade meningiom, kronisk cholecystit, cholangit och fettlever. I ett annat fall kunde huvuddiagnosen inte fastslås trots obduktion. Katten hade flera symtom som påminner om diabetes och hyperadrenokorticism; polydipsi, polyuri, polyfagi, viktminskning, ful päls, uppsväld buk och tunnhårighet. Hyperadrenokorticism utreddes emellertid aldrig. Vid obduktion sågs anemi, tunnhårighet, fettlever, levernekroser, lindriga förändringar i pancreas och thyroidea samt mycket aktiv benmärg. De lindriga förändringarna i pancreas kunde enligt obducenten inte förklara kattens alla symtom.

10 av de 46 diabeteskatterna stod redan på behandling men hade av olika anledningar fortfarande förhöjt fruktosamin.

I tabell 3 anges medelvärde och spridningen av fruktosaminhalterna hos katter med obehandlad diabetes respektive kortisonbehandlade djur innan eventuell behandling mot hyperglukemin inleddes. Katten med konstaterad hyperadrenokorticism behandlades med insulin utan effekt.

Tabell 3. *Fruktosaminkoncentration i olika patientkategorier.*

Fruktosamin	Obehandlad DM (36)	Kortisonbehandling	Hyperadrenokorticism
medelvärde	683	538	634
spridning	427-932	423-667	-



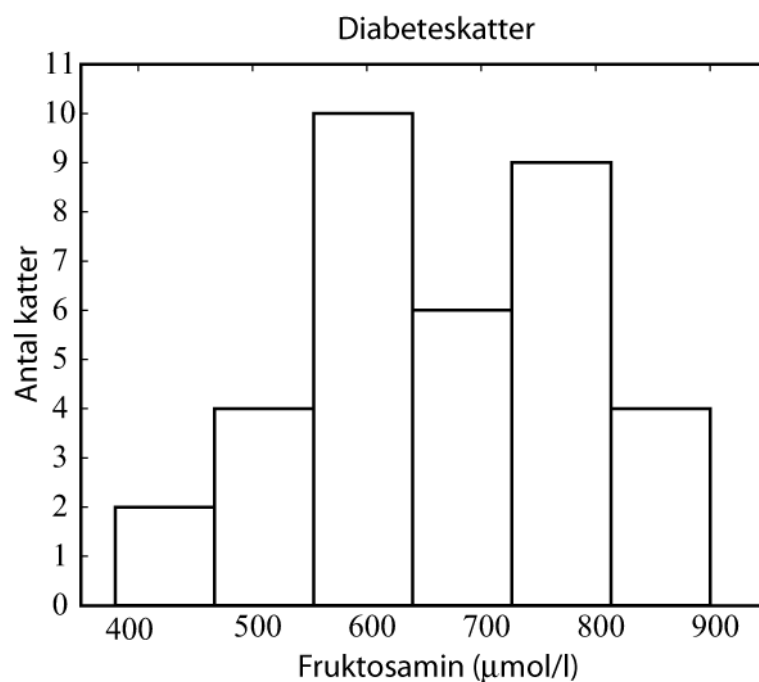


Fig. 1. Fördelningen av fruktosaminvärdena hos katter med obehandlad diabetes

De 36 katterna med obehandlad diabetes var i genomsnitt 10 år gamla men det fanns ett stort åldersspann från 1 år till 17 år (tabell 4). Handjur var i klar majoritet med 78%.

Tabell 4. Signalement hos katter med obehandlad DM (36 st)

Ålder	Handjur	Hondjur
10 år (1-17 år)	28 st (78%)	8 st (22%)

I tabell 5 finns en sammanställning av symtombilden hos de 36 katterna med obehandlad diabetes. Polyuri, polydipsi och ful päls var mycket vanliga symptom. Viktminskning förekom ofta och aptiten var ökad hos vissa och minskad hos andra. Neurologiska störningar såsom svaghet i bakdelen och att katten gick på hasorna kunde förekomma utan några andra symptom. Hos en katt var buken påtagligt förstörd och hos en annan uppmärksammades feber.

Tabell 5. Anamnes och symtombild hos katter med obehandlad DM.

PU/PD, förändrad vikt och aptit, trötthet, ful päls	Neurologiska störningar	Gastrointestinala störningar	Övriga symptom
33 (92%)	9 (25%)	7 (19%)	2 (5,6%)

Diabeteskatter under behandling hade i varierande utsträckning samma symptom som obehandlade patienter. Vissa katter kom bara in för rutinkontroll. En av dessa hade höga glukos- och fruktosaminvärden trots att den enligt ägaren mådde mycket

bra. De kortisonbehandlade katterna led i huvudsak av polyuri och polydipsi. I några fall sågs mer uttalade symtom på iatrogen hyperadrenokorticism.

I tabell 6 redogörs för behandlingsvalen i 35 av de 36 fallen av obehandlad diabetes. Den 36:e katten fick understödande behandling sedan den drabbats av allvarlig hypoglukemi efter en första insulinspruta på annan klinik samma dygn. Denna katt självdog senare. I tre av fallen där glipizid sattes in valde man att efter några månader byta till insulin, vilket resulterade i klart förbättrad effekt.

Tabell 6. *Behandlingsval i de 35 fallen av obehandlad DM*

Insulin	Glipizid	Avlivning
9 (25%)	16 (44%)	10 (28%)

Hållbarheten hos fruktosamin i serum var acceptabel (tabell 7). Alla utom ett värde ligger inom tillverkarens angivna mätfel på  $\pm 10\%$  och hållbarheten var bättre i kylskåp än i rumstemperatur. Kattens fruktosamin hade i det här försöket bättre stabilitet än hundens.

Tabell 7. *Förändring i koncentration över tid  $\pm$  en standardavvikelse.*

Hund	Dag 0 till 1 (%)	Dag 0 till 2 (%)
Rumstemperatur	-5.7 $\pm$ 1.6	-9.9 $\pm$ 2.3
Kylskåp	-2.0 $\pm$ 1.6	-1.3 $\pm$ 2.3

Katt	Dag 0 till 1 (%)	Dag 0 till 2 (%)
Rumstemperatur	-1.3 $\pm$ 1.5	-4.7 $\pm$ 2.4
Kylskåp	-0.8 $\pm$ 1.4	-3.0 $\pm$ 2.0

## Diskussion

Nästan alla katter med höga fruktosamin visade sig ha diabetes mellitus, vilket också motsvarade mina förväntningar. Deras symtom stämde överens med vad som beskrivs i litteraturen. Katter må vara förhållandevis resistent mot kortisonets biverkningar men i min undersökning utgjorde kortisonbehandlade katter trots allt 13%. Att kortison kan påverka laboratorieresultat och till och med orsaka sekundär diabetes bör man alltså ha i bakhuvudet.

Man kan diskutera huruvida en retrospektiv studie över katter med höga fruktosaminvärden är det bästa sättet att ta reda på tillförligheten hos fruktosamin vid diabetesdiagnostik. Eftersom fruktosamin under kliniska förhållanden ofta analyseras, då man har sett förhöjt blodglukos och har en misstanke om diabetes eller för att följa upp en behandling, blir min studie lite av en cirkelbevisning. Jag hade dessutom inte riktigt räknat med att man på de två klinikerna betraktar fruktosamin som det fullkomliga diabetestestet och litar på resultatet till 100%. Crenshaw *et al* (1996b) rapporterar om en sensitivitet på 93% och specificitet på 86% när fruktosamin används som ett test för diabetes mellitus hos katter med hyperglykemi. Att man på en av klinikerna i nio fall aldrig analyserade glukos hos obehandlade diabetespatienter är lite anmärkningsvärt.

Ett bättre sätt att studera fruktosamin är att jämföra fruktosaminkoncentrationen hos friska katter med patienter som med säkerhet lider av diabetes. Flera sådana

studier har redan gjorts tidigare, vilket jag också har refererat till i avsnittet om fruktosamin. Man har i enstaka fall observerat höga värden hos friska respektive normala värden hos sjuka individer (Elliot *et al*, 1999, Crenshaw *et al*, 1996b). Ett annat sätt att angripa fruktosaminets tillförlitlighet vore att till exempel mäta koncentrationen hos alla patienter som besöker en klinik. Då skulle man se om andra sjukdomar påverkar fruktosaminhalten. Långvarig sjukdom kan betraktas som ett kroniskt stresstillstånd med möjlig inverkan på blodglukosnivån. Likaså är sjukdomar med förändrad proteinmetabolism av intresse.

Trots min cirkelbevisning kan man ändå dra slutsatsen att katter med obehandlad diabetes ofta har en fruktosaminkoncentration som ligger en bra bit över referensvärdet (se tabell 3 och figur 1). Man har vid institutionen tidigare gjort observationen att det verkar finnas en gråzon mellan 350-550  $\mu\text{mol/l}$  där få analysresultat hamnar (Andersson, 1998). I flera av fruktosaminstudierna har majoriteten av katterna med obehandlad diabetes haft fruktosaminkoncentrationer över 500  $\mu\text{mol/l}$  (Crenshaw *et al* 1996b, Thoresen & Bredal, 1996, Kaneko *et al*, 1992).

En dryg fjärdedel av alla katterna i studien avlivades delvis på grund av blodprovsresultatet. Kravet på tillförlitliga analysvar behöver knappast påpekas. Diagnosen diabetes var säkert riktig i dessa fall men helt säkra kan vi ju inte vara eftersom uppföljning saknas. Med full respekt för djurägare och behandlande veterinärer vill jag i detta sammanhang berätta, att åtminstone två patienter friskförklarades efter några månaders behandling och kunde klara sig utan mediciner. En av dessa katter behandlades med glipizid sedan en tid men var nu svårt sjuk i ketoacidosis. Remitterande veterinär ville avliva katten men sedan insulinterapi inleddes tillfrisknade katten snabbt.

Hållbarheten hos kattens fruktosamin visade sig vara god och bättre än hundens. Förvaring i kylskåpstemperatur ökade hållbarheten. Även om det i hundserumet mellan dag 0 och 2 vid förvaring i rumstemperatur uppstod en koncentrationsförändring på -9,9% ligger alla andra resultat inom tillverkarens angivna mätfel på  $\pm 10\%$ .

Efter att ha fördjupat mig inom diabetes- och fruktosaminområdet tycker jag mig inte finna någon större anledning att tvivla på att ett förhöjt fruktosamin indikerar kronisk hyperglukemi. Ett mätfel på 10% kan få ett värde att tippa över på fel sida om maximala 380  $\mu\text{mol/l}$  och det gäller att sätta resultatet i relation till kattens symtom och kliniska bild. I enlighet med tidigare diskussion bör dessutom ett värde mellan 380 och 500 tolkas med viss försiktighet. Det är även tänkbart, att man kan erhålla ett normalt fruktosaminvärde hos en patient som mycket nyligen utvecklat diabetes mellitus.

Fruktosamin vid utvärdering av insatt behandling hos katt är mindre studerat. Flera författare anser att kliniska symtom är viktigare än laboratorieundersökningar i dessa sammanhang (Rand & Martin, 2001, Feldman & Nelson, 1996d). Att sträva efter ett normalt fruktosaminvärde är orealistiskt och en koncentration på 450  $\mu\text{mol/l}$  föreslås som ett rimligare mål (Elliot *et al*, 1999) Vissa katter svarar kliniskt bra, återfår normal törst och vikt men ligger fortfarande för högt i glukos och fruktosamin (Thoresen, 2003, Elliot *et al*, 1999, Crenshaw *et al* 1996b,

Thoresen & Bredal, 1996). Detta såg jag även exempel på i min studie. Om dessa katter mår dåligt *egentligen* låter jag vara osagt men här råder uppfattningen att man inte skall försöka behandla bort ett högt fruktosaminvärde om katten betraktas som kliniskt frisk (Thoresen, 2003, Rand & Martin, 2001).

## Referenslista

- Armbruster, D.A. 1987. Fructosamine: Structure, analysis and clinical usefulness. *Clinical Chemistry* 33, 2153-2163.
- ABX Diagnostics, Parc Euromedecine, BP 7290, 43187 Montpellier, Frankrike. Följesedel till reagenserna. Ref. A11A00349.
- Andersson, H. 1998. S-fruktosamin ett glukosminne. *Svensk veterinärtidning* 50, 659-661.
- Bruynette, D.S. 2001. Feline endocrinology update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31, 1063-1081.
- Church, D.B., Watson, D.J., Emslie, D.R. & Middleton, D.J. 1994. Effects of proligestone and megestrol on plasma adrenocorticotrophic hormone, insulin and insulin-like growth factor-1 concentrations in cats. *Research in Veterinary Science* 56, 175-178.
- Crenshaw, K.L. & Peterson, M.E. 1996a. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 943-949.
- Crenshaw, K.L., Peterson, M.E., Heeb, L.A., Moroff, S.D. & Nichols, R. 1996b. Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10, 360-364.
- FASS VET 2003. Läke-medelsindustriföreningen.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. 1996a. Feline hyperthyroidism. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd edition. W.B Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 118-165.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. 1996b. Hyperadrenocorticism. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd edition. W.B Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 187-265.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. 1996c. Glucocorticoid therapy. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd edition. W.B Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 323-337.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. 1996d. Diabetes mellitus. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd edition. W.B Saunders Company. Philadelphia, USA. 785 pp 339-391.
- Feldman, E.C. & Nelson, R.W. 2000. Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: A clinical perspective. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2, 153-158.
- Ferasin, L. 2001. Case report: Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 87-93
- Greco, D.S. 2001. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31, 845-853.
- Greene, C.E., Carmichael, K.P. & Gratzek, A. 1995. Iatrogen hyperadrenocorticism in a cat. *Feline Practice* 23, 7-12.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. 1997. Chapter 44-46 and 52. In: *Human physiology and mechanisms of disease*. 6th edition. W.B. Saunders company. Philadelphia, USA. pp 537-570, 625-633.
- Jensen, A.L. 1995. Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. *The Veterinary Record* 137, 401-405.
- Kaneko, J.J. 1989. Serum proteins and the dysproteinemias. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Editor: Kaneko, J.J. 4th edition. Academic Press. San Diego, USA. pp 142-165.

- Kaneko, J.J. 1992. Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *American journal of veterinary research* 53, 1797-1801.
- Kawamoto, M., Kaneko, J.J., Heusner, A.A., Feldman, E.C. & Koizumi, I. 1992. Relation of fructosamine to serum protein, albumin and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 53, 851-855.
- Lilliehöök, Inger. 2003. Institutionen för klinisk kemi, SLU. *Personligt meddelande*.
- Lutz, T.A., Rand, J.S. & Ryan, E. 1995. Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats. *Canadian Veterinary Journal* 36, 155-159.
- Nelson, R.W. 2000. Diabetes mellitus. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Editors: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. 5th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 1438-1460.
- Nelson R. 2002. Editorial: Stress hyperglycemia and diabetes mellitus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 121-122.
- O'Brien, T.D. 2002. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 213-219.
- Pancieria, D.L., Thomas, C.B., Eicker, S.W. & Atkins, C.E. 1990. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of American Veterinary Medical Association* 197, 1504-1508.
- Peterson, M.E. 1987. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat. *Research in Veterinary Science* 42, 354-357.
- Peterson, M.E. 2000. Hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Editors: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. 5th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 1400-1419.
- Rand, J.S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J. & Priest, J. 2002. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 123-132.
- Rang, H.P., Dale, M.M. & Ritter, J.M. 1999. The pituitary and the adrenal cortex. In: *Pharmacology*. 4th edition. Churchill Livingstone. Edinburgh, UK. pp 409-427.
- Reusch, C.E., Liehs, M.R., Hoyer, M. & Vochezer, R. 1993. Fructosamine – A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 177-182.
- Reusch, C. & Hoyer-Ott, M. 1995. Zur Bedeutung der Fructosamin-Bestimmung in der Überwachung des Diabetes mellitus. *Kleintierpraxis* 40, 95-100.
- Reusch, CE & Tomsa, K. 1999. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 215, 1297-1300-
- Reusch, C.E. & Harberer, B. 2001. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinemia, azotemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinemia. *The Veterinary Record* 148, 370-376.
- Rijnberk, A. 2000. Acromegaly. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Editors: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. 5th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, USA. pp 1370-1374.
- Schaer, M. & Ginn, P.E. 1999. Iatrogenic Cushing's syndrome and steroid hepatopathy in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35, 48-51.
- Scott-Moncrieff, J.C. 2003. Management of diabetes in the dog and cat. *Veterinärmötet 2003*. Uppsala, Sverige. pp 113-116.
- Sjaastad, ØV., Hove, K. & Sand, O. 2003. Chapter 5 and 15. In: *Physiology of Domestic Animals*. 1st edition. Scandinavian Veterinary Press. Oslo, Norge. pp 200-234, 566-579.
- Stryer, L. 1995. Biosynthesis of membrane lipids and steroids. In: *Biochemistry*. 4th edition. W.H. Freeman and Company. New York, USA. pp 685-712.
- Thoresen, S.I. & Bredal, W.P. 1995. Determination of a reference range for fructosamine in feline serum samples. *Veterinary Research Communications* 19, 353-361.
- Thoresen, S.I., Aleksandersen, M., Lønaas, L., Bredal, W.P., Grøndalen, J. & Berthelsen, K. 1995. Pancreatic insulin-secreting carcinoma in a dog: Fructosamine for determining persistent hypoglycemia. *Journal of Small Animal Practice* 36, 282-286.

- Thoresen, S.I. & Bredal, W.P. 1996. Clinical usefulness of fructosamine measurements in diagnosing and monitoring feline diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice* 37, 64-68.
- Thoresen, S.I. & Bredal, W.P. 1998. An evaluation of serum fructosamine as a marker of the duration of hypoproteinemic conditions in dogs. *Veterinary Research Communications* 22, 167-177.
- Thoresen, Stein Istre. 2003. Professor vid veterinärhögskolan i Oslo. *Personligt meddelande*.
- Watson, A.D.J., Church, D.B., Emslie, D.R. & Middleton, D.J. 1989. Comparative effects of proligestone and megestrol acetate on basal plasma glucose concentrations and cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone in cats. *Research in Veterinary Science* 47, 374-376.
- Zerbé, C.A. 2001. What is so special about feline diabetes mellitus? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 99-103.