



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för Kliniska vetenskaper

Fritt T4 hos katt – referensvärden och användbarhet vid diagnostik av hypertyreos

Caroline Andersson

*Uppsala
2016*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2016:51*

Fritt T4 hos katt – referensvärden och användbarhet vid diagnostik av hypertyreos

Free T4 in cats – reference intervals and usefulness in the diagnosis of hyperthyroidism

Caroline Andersson

Handledare: Inger Lilliehöök, institutionen för Kliniska vetenskaper

Examinator: Emma Strage, institutionen för Kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin, kliniska vetenskaper

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serietitel, nr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet 2016:51

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: hypertyreos, fritt T4, felin, Immulite 2000, Veterinary FT4

Keywords: hyperthyroidism, free T4, feline, Immulite 2000, Veterinary FT4

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Hypertyreos är den vanligaste endokrina sjukdomen hos katter och karaktäriseras av en ökad produktion av tyroideahormon. Sjukdomen drabbar medelålders till äldre katter och ger symptom såsom viktminskning, polyfagi och hyperaktivitet. Det finns ett flertal olika behandlingsalternativ vid hypertyreos och prognosen är god om behandling sätts in.

Totalt T4 används ofta i diagnostiken av hypertyreos och anses vara ett tillförlitligt och kostnadseffektivt test. Det är även möjligt att analysera den fria, aktiva, fraktionen av T4. Equilibrium dialysis betraktas vara gold standard för att analysera fritt T4, men metoden är både kostsam och tidskrävande. Fritt T4 kan även analyseras med andra metoder, till exempel olika typer av immunoassays.

Syftet med denna studie var att fastställa referensvärden för fritt T4 med hjälp av en chemiluminescent immunoassay (IMMULITE[®] 2000 med reagenset Veterinary FT4), samt att undersöka hur fritt T4 förändras vid hypertyreos och andra sjukdomar hos katt.

Referensintervallet för fritt T4 fastställdes till 5-31 pmol/L. Hos 31 katter med högt totalt T4 där också klinisk misstanke om hypertyreos förelåg var även fritt T4 förhöjt hos alla katter utom en. Förhöjt fritt T4 sågs även hos 2 av 42 katter med non-thyroidal illness. På grund av risken för falskt positiva resultat bör fritt T4 inte användas ensamt för att ställa diagnosen hypertyreos.

Framtida studier får visa om analys av fritt T4 och TSH med hjälp av IMMULITE[®] 2000 i vissa fall kan vara ett bra komplement till totalt T4 vid diagnostiseringen av hypertyreos hos katt.

SUMMARY

Hyperthyroidism is the most common endocrine disorder in cats and is characterized by an increased production of thyroid hormones. The disease affects middle-aged to older cats and causes symptoms such as weight loss, polyphagia and hyperactivity. There are several different treatment options available and the prognosis is good if treatment is initiated.

Total T4 is often used in the diagnosis of hyperthyroidism and is considered a reliable and cost-effective test. It is also possible to analyze the free, active fraction of T4. Equilibrium dialysis is considered the gold standard for analyzing free T4, but the method is both expensive and time consuming. Free T4 can also be analyzed by other methods, such as various types of immunoassays.

The purpose of this study was to establish reference intervals for free T4 using a chemiluminescent immunoassay (IMMULITE[®] 2000 with the reagent Veterinary FT4), and also to investigate how free T4 changes in case of hyperthyroidism or other illnesses in cats.

The reference range for free T4 was set to 5-31 pmol/L. In 31 cats with total T4 above the reference range and with a clinical suspicion of hyperthyroidism free T4 was also increased in all cats except one. Increased free T4 was present in 2 out of 42 cats with non-thyroidal illness. Because of the risk of false positive results free T4 should not be used alone to diagnose hyperthyroidism.

Future studies will show whether analysis of free T4 and TSH with IMMULITE[®] 2000, together with total T4, in some cases may contribute to the diagnosis of hyperthyroidism in cats.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	2
Tyroideas anatomi och fysiologi.....	2
Hypertyreos.....	3
Symptom och kliniska fynd.....	3
Riskfaktorer.....	3
Non-thyroidal illness.....	3
Läkemedel som kan påverka tyroidea.....	4
Behandling.....	4
Prognos.....	4
Diagnostik av hypertyreos hos katt.....	4
Totalt T4.....	4
Fritt T4.....	5
TSH.....	6
Dynamiska tyroideafunktionstester.....	6
Scintigrafi.....	7
Ultraljud.....	7
Material och metoder.....	8
Prover från friska katter.....	8
Prover från katter med misstänkt hypertyreos.....	8
Prover från katter med non-thyroidal illness.....	8
Analysmetoder och statistik.....	9
Resultat.....	10
Referensvärden för fritt T4.....	10
Prover från katter med misstänkt hypertyreos.....	13
Prover från katter med non-thyroidal illness.....	14
Diskussion.....	15
Referenser.....	17

INLEDNING

Hypertyreos är den vanligaste endokrina sjukdomen hos katter (Peterson & Becker, 1995). Sjukdomen är vanligast på medelålders till äldre katter och tros vara multifaktoriell (Nelson, 2014). Sjukdomen diagnostiseras ofta genom ett blodprov som vid analys visar förhöjd serumkoncentration av totalt T4. Ett högt T4-värde i kombination med kliniska symtom på hypertyreos ger i de allra flesta fall en säker diagnos (Peterson, 2006b). Ibland är diagnosen inte lika enkel att ställa och då kan ytterligare undersökningar krävas.

Tidigare studier tyder på att analys av fritt T4 kan vara användbart vid diagnostik av hypertyreos. Enligt en studie av Peterson (2001) var sensitiviteten hög och testet ansågs särskilt användbart vid diagnostisering av katter med mild hypertyreos. I denna studie har dock så kallad equilibrium dialysis använts, en metod som anses vara gold standard vid analys av fritt T4. I en annan studie av Peterson et al. (2011) användes istället en chemiluminescent immunoassay (IMMULITE[®] 2000 och reagenset Veterinary FT4) för att fastställa referensvärden för fritt T4. Användning av andra analyser än equilibrium dialysis vid analys av fritt T4 har ansetts kontroversiellt då studier visat att dessa metoder inte är lika exakta (Peterson, 2006b; Schachter *et al.*, 2004).

Syftet med denna studie var att fastställa referensvärden för fritt T4 hos katt med IMMULITE[®] 2000 och reagenset Veterinary FT4 från Siemens, samt att undersöka hur fritt T4 förändras vid hypertyreos och andra sjukdomar hos katt. För att fastställa referensvärden för fritt T4 provtogs en grupp friska katter av olika kön och ålder. Proverna analyserades med avseende på fritt T4, totalt T4 och TSH. För att undersöka hur fritt T4 förändras vid hypertyreos och andra sjukdomstillstånd analyserades även samma parametrar hos en grupp katter där klinisk misstanke om hypertyreos förelåg, samt hos en grupp katter med sjukdom som inte är relaterad till tyroidea, så kallad non-thyroidal illness.

LITTERATURÖVERSIKT

Tyroideas anatomi och fysiologi

Tyroidea är lokaliserad på halsen, dikt an mot trachea strax under larynx. Körteln är delad i två avlånga lobor som sitter på tracheas lateralsidor och binds ibland samman av isthmus på tracheas ventralsida. Hos katt är loberna vardera cirka 2 cm långa och 0,3 cm breda. Det kan också förekomma ektopisk tyroideavävnad, vilken oftast återfinns längs trachea, i mediastinum eller längs thorakala delen av aorta. Tyroidea är en av de största endokrina körtlarna i kroppen och den är mycket väl blodförsörjd (Dyce *et al.*, 2010).

Tyroideas vävnad är uppbyggd av en mängd folliklar. Folliklarnas väggar utgörs av ett enkelt lager follikelceller, som binds samman med tight junctions. I folliklarna finns en viskös proteinrik vätska som kallas kolloid. I kolloiden syntetiseras och lagras tyroideahormon. Mellan folliklarna finns blodkapillärer som förser vävnaden med näring samt transporterar ut frisatt tyroideahormon i kroppen (Sjaastad *et al.*, 2010).

Tyroideas hormon trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4) bildas genom syntes av aminosyran tyrosin och jod. Jod transporteras in i follikelcellerna via aktiv transport, vilket möjliggör en mycket hög intracellulär koncentration av jod. T3 och T4 har tre respektive fyra jodatomer bundna till sig (Greco & Stabenfeldt, 2007). Produktion av tyroideahormon är det enda kända användningsområdet av jod i kroppen. Cirka 90 % av tyroideas utsöndrade hormon utgörs av T4, medan T3 endast står för resterande 10 % (Sjaastad *et al.*, 2010).

Tyroideastimulerande hormon (TSH) från hypofysen stimulerar tyroidea att frisätta hormon (Feldman & Nelson, 2004). I kolloiden är T3 och T4 bundna till tyroglobulin. När TSH stimulerar follikelcellerna tas hormon upp från kolloiden via endocytos och frigörs från tyroglobulin med hjälp av lysosomala enzym (Greco & Stabenfeldt, 2007). T3 och T4 är fettlösliga och kan därför diffundera ut till blodkapillärerna (Sjaastad *et al.*, 2010). I blodet binds en stor del av tyroideahormonen till tyroxinbindande globulin (TBG), tyroxinbindande albumin (TBPA) eller albumin (Feldman & Nelson, 2004). Det är enbart den fria fraktionen av tyroideahormonen i plasma som är biologiskt aktiv. Endast 0,3 % av T3 respektive 0,03 % av T4 är obundet. Det är ett jämviktsförhållande mellan den fria och den bundna delen, vilket innebär att bundet hormon frigörs från TBG när fritt T3 eller fritt T4 lämnar blodbanan (Sjaastad *et al.*, 2010). T4 kan omvandlas till det mer potenta T3 av många vävnader. Denna omvandling står för 80-90 % av cirkulerande T3 (Feldman & Nelson, 2004).

TSH från hypofysen påverkar follikelcellerna och styr både syntes och frisättning av tyroideahormon. TSH påverkas i sin tur av tyreotropinfrisättande hormon (TRH) från hypothalamus. Produktionen av T3 och T4 styrs via negativ feedback på framförallt hypofysen. Om koncentrationen av sköldkörtelhormon i blodet är hög minskas sekretionen av TSH och vice versa. Sekretionen av tyroideahormon uppvisar ingen dygnsrytm, men kan påverkas av till exempel omgivningstemperatur och näringsintag (Sjaastad *et al.*, 2010).

De fettlösliga tyroideahormonen tas enkelt upp av kroppens celler och binder till receptorer i cellkärnan. Tyroideahormon utövar flera viktiga effekter i kroppen, de flesta relaterade till metabolism och tillväxt. T3 och T4 ökar metabolismen i alla vävnader, med undantag av vissa

organ så som till exempel hjärna och mjälte. Tyroideahormon spelar också en viktig roll för normal tillväxt och utveckling (Sjaastad *et al.*, 2010).

Hypertyreos

Hypertyreos är den vanligaste endokrina sjukdomen hos katter (Peterson & Becker, 1995). Sjukdomen yttrar sig i en överdriven produktion av T3 och T4 från sköldkörteln. Histologiskt är multinodulär adenomatös hyperplasi vanligaste fyndet vid hypertyreos. Även adenom och karcinom förekommer, karcinom står dock för mindre än 5 % fallen (Nelson, 2014). De första fallen av hypertyreos hos katt beskrevs 1979 och sedan dess har det skett en kraftig ökning av antalet fall (Broussard *et al.*, 1995).

Symptom och kliniska fynd

Vanligt förekommande i anamnesen är viktminskning, polyfagi, hyperaktivitet, kräkningar, polydipsi/polyuri, diarré och svaghet. Även till exempel anorexi, minskad aktivitet och dyspné kan förekomma. Vid klinisk undersökning kan i många fall en förstorad sköldkörtel palperas. I en studie från 1993 kunde en förstorad sköldkörtel palperas hos 83 % av hypertyroida katter. Andra förkommande fynd vid undersökning är undervikt, tachykardi, blåsljud, alopeci och ovårdad päls (Broussard *et al.*, 1995). Vid biokemiska analyser ses hos de flesta katter en mild till måttlig stegring av ett eller flera leverenzymmer (ALAT, ALP, ASAT och LDH). Förändringar i blodstatus som kan förekomma är leukocytos, neutrofil, lymfopeni, eosinopeni samt erythrocytos. Kreatinin kan vara förhållandesvis lågt hos katter med obehandlad hypertyreos (Mooney, 2001). Studier har även visat att fruktosamin är signifikant lägre hos hypertyroida katter jämfört med friska katter (Graham *et al.*, 1999; Reusch & Tomsa, 1999).

Riskfaktorer

Hypertyreos drabbar vanligen medelålders till äldre katter. Medelåldern vid diagnos är 13 år (Broussard *et al.*, 1995) och endast 5 % är yngre än 10 år vid diagnos (Peterson, 2006b). Enligt vissa källor drabbas honkatter oftare av hypertyreos än hankatter (Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2004), andra källor visar däremot att ingen skillnad föreligger mellan könen (Peterson *et al.*, 1983; Stephens *et al.*, 2014; Wakeling *et al.*, 2009). Risken att utveckla sjukdomen är störst för huskatter, medan raser som till exempel siames, burma och perser har en minskad risk att drabbas (Stephens *et al.*, 2014). Hypertyreos tros vara en multifaktoriell sjukdom. Orsaken är fortfarande okänd, men faktorer som i olika studier föreslagits ge en ökad risk är till exempel burkmat (blötmat i metallförpackning) (Edinboro *et al.*, 2004), jodbrist (Edinboro *et al.*, 2010) och flamskyddsmedel (Chow *et al.*, 2014).

Non-thyroidal illness

Katter som drabbats av sjukdom som inte är relaterad till tyroidea (non-thyroidal illness) kan få sänkta serumkoncentrationer av tyroideahormon. Detta fenomen benämns ofta euthyroid sick syndrome. Framförallt graden av sjukdom påverkar hur mycket serumkoncentrationerna av T4 sjunker, därför ses störst påverkan om katten är allvarligt sjuk. Sjukdomar som oftare ger en tydlig förändring av T4-koncentrationen är diabetes mellitus, hepatopati, njursvikt och systemisk neoplasi (Peterson & Gamle, 1990). I en studie av Peterson *et al.* (2001)

undersöktes även fritt T4 hos katter med non-thyroidal illness med hjälp av equilibrium dialysis i kombination med en radioimmunoassay. Studien visade att de flesta katter med non-thyroidal illness hade lågt eller normalt fritt T4 i serum, men hos ett fåtal katter förekom även höga värden av fritt T4. Jämförelsevis hade inga av katterna i samma studie med non-thyroidal illness höga nivåer av totalt T4. Bland katterna med non-thyroidal illness var det fler som hade lågt totalt T4 än som hade lågt fritt T4.

Läkemedel som kan påverka tyroidea

Ett flertal läkemedel kan påverka serumkoncentrationerna av tyroideahormon och i vissa fall även TSH. Läkemedel som är kända för att påverka nivåerna av tyroideahormon hos hund är till exempel glukokortikoider (O'Neill *et al.*, 2010), fenobarbital (Gieger *et al.*, 2000) och trimetoprim-sulfametoxazol (Williamson *et al.*, 2002), där den sistnämnda även påverkar TSH. Fram tills det blivit bevisat att ett läkemedel inte påverkar provresultatet vid analys av tyroideahormon bör man förutsätta att så kan vara fallet (Feldman & Nelson, 2004).

Behandling

Det finns ett flertal behandlingsalternativ att välja mellan vid hypertyreos. Ett behandlingsalternativ är att medicinera katten med methimazole, ett läkemedel som hämmar syntesen av tyroideahormon. Denna behandling är relativt billig för djurägaren, men kräver daglig tablettmedicinering av katten och biverkningar av läkemedlet förekommer (Trepanier, 2006). Ett annat alternativ är behandling med radioaktivt jod. Fördelarna med denna behandling är att den i många fall kan vara botande och att livslång tablettmedicinering eller kirurgi kan undvikas. Nackdelarna är att katten av strålskyddsskäl måste vara inskriven på djursjukhus under 7-10 dagar samt att det finns en risk att permanent hypotyreos utveckas. Då behandlingen kräver speciellt utbildad personal och anpassade lokaler och rutiner är behandlingens tillgänglighet dessutom begränsad (Peterson, 2006a). Även kirurgiskt avlägsnande av tyroidea, tyreoidektomi, förekommer. Förutom risker vid själva narkosen och ingreppet kan katten riskera att drabbas av hypoparatyreoidism (Birchard, 2006). Det finns också möjlighet att behandla sjukdomen med hjälp av en strikt diet på kommersiella foder som innehåller en mycket låg koncentration av jod. Om dieten följs kan symptom och hormonnivåer förbättras inom fyra veckor (van der Kooij *et al.*, 2014).

Prognos

Prognosen för katter med hypertyreos är god, särskilt om kattens eventuella andra sjukdomar behandlas framgångsrikt. Överlevnadstiden är längre för katter som behandlats med radioaktivt jod eller methimazole följt av behandling radioaktivt jod, än för katter som endast behandlats med methimazole (Milner *et al.*, 2006).

Diagnostik av hypertyreos hos katt

Totalt T4

Analys av totalt T4 i serum har länge använts för att diagnostisera hypertyreos hos katter och är i de flesta fall ett tillförlitligt och kostnadseffektivt test. Analys av totalt T4 har en mycket hög specificitet, då falskt positiva knappt förekommer. Falskt negativa resultat förekommer dock, då särskilt hos katter med mild till måttlig hypertyreos (Peterson, 2006b). Om en katt

har symptom på hypertyreos bör inte sjukdomen uteslutas till följd av ett enstaka provresultat inom referensintervallet. Om katten är i ett tidigt stadie av sjukdomen kan det ta veckor till månader innan T4-värdet stiger över referensintervallet. I dessa fall bör provtagningen upprepas vid ett senare tillfälle (Peterson, 2013). Katter med non-thyroidal illness kan som tidigare nämnts också få falskt låga värden av totalt T4, vilket gör att dessa katter kan vara svåra att diagnostisera endast genom analys av totalt T4 (Peterson & Gamle, 1990). Vid misstanke om non-thyroidal illness bör sådan sjukdom uteslutas eller behandlas innan vidare provtagning för hypertyreos genomförs (Peterson, 2013). Nivån av cirkulerande totalt T4 kan fluktuera något. Hos en katt med mild hypertyreos kan detta göra att serumkoncentrationen vid provtillfället är inom referensintervallet. Variationerna i serumnivåerna verkar inte förändras beroende av tid på dygnet, utan skiljer sig snarare från dag till dag (Peterson *et al.*, 1987). Enligt Thoday *et al.* (1984) sjunker nivåerna av sköldkörtelhormon i serum med åldern upp till cirka 5 års ålder, för att sedan stiga igen. I denna studie ingick 299 katter från fyra månader till 13 års ålder. I en studie av Skinner (1998), där 52 katter i åldrarna ett till 14 år undersöktes, föreföll serumnivåerna av T4 sjunka med åldern hos honkatter, men ingen signifikant skillnad kunde ses hos hankatter. Resultaten från en studie av Peterson & Gamble (1990) där 156 katter från ett till 19 års ålder ingick tydde däremot på att ingen skillnad föreligger mellan yngre och äldre katter.

Fritt T4

Även fritt T4 kan användas i diagnostiseringen av hypertyreos hos katter. Vid analys av fritt T4 mäts endast den fria, aktiva, fraktionen av T4, som är mindre än 1% av total T4. Det finns olika metoder för att analysera fritt T4 i serum. Den metod som betraktas vara gold standard är equilibrium dialysis (Feldman *et al.*, 2014). Equilibrium dialysis är dock en kostsam metod, som dessutom kräver mycket tid och kunskap för att utföra (Schachter *et al.*, 2004). Det finns även andra analysmetoder, till exempel olika immunologiska metoder med antikroppsteknik. Radioimmunoassay är en immunologisk metod där man använder sig av radioaktivitet (Schachter *et al.*, 2004). En annan antikroppsmetod är kemiluminescent immunoassay, där man utnyttjar utsöndring av ljus (kemiluminiscens) för analysen (Scott-Moncrieff, 2014). För några år sedan lanserade Siemens Healthcare Diagnostics ett nytt reagens för analys av fritt T4 (Veterinary FT4) med kemiluminiscens på multianalysinstrumentet IMMULITE® för prover från hund och katt. Metoden har funnits i några år och används på flera kommersiella laboratorier. Valideringsstudier för totalt T4 i kattprover analyserat med IMMULITE® har publicerats (Kemppainen & Birchfield (2006), men inga motsvarande studier för fritt T4 finns publicerade ännu. Att analysera fritt T4 med andra metoder än equilibrium dialysis har ansetts kontroversiellt, detta gäller särskilt så kallade analoga metoder (Peterson, 2006b). Kritiken består framförallt i att andra metoder skulle vara mindre noggranna och ofta underskatta mängden fritt T4 (Peterson, 2006b; Schachter *et al.*, 2004). Enligt Feldman & Nelson (2004) påverkas inte fritt T4 analyserat med modified equilibrium dialysis (MED) av antithyroideahormon-antikroppar.

I en studie av Peterson *et al.* (2001) där equilibrium dialysis användes för analys av fritt T4 hade 98,5 % av hypertyroida katter förhöjda serumnivåer av fritt T4, som jämförelse hade 91,3 % av samma katter förhöjt totalt T4. Detta innebär att analys av fritt T4 har en högre

sensitivitet än totalt T4. I denna studie hade dock 6,3 % av katterna med non-thyroidal illness också höga värden av fritt T4, ingen av dessa katter hade högt totalt T4. Specificiteten var således signifikant längre för fritt T4 än för totalt T4. I studien kunde ingen signifikant skillnad i nivåer av fritt T4 påvisas mellan friska katter och katter med non-thyroidal illness. Hos katter med mild hypertyreos visade sig fritt T4 ha en högre sensitivitet än totalt T4 (Peterson *et al.*, 2001). I en studie av Mooney *et al.* (1996) undersöktes fritt T4 med radioimmunoassay, i denna studie sågs heller ingen signifikant skillnad i fritt T4 mellan katter med non-thyroidal illness och friska kontroller. I denna studie hade 12 % av katterna med non-thyroidal illness förhöjda värden av fritt T4. Totalt T4 för 83 % av samma katter var inom referensintervallet och under referensintervallet för resterande 17 %. I en review av Peterson (2013) har fritt T4 beskrivits vara användbart tillsammans med totalt T4 för att diagnostisera hypertyreos hos katter, och då särskilt när det gäller katter med en mild form av sjukdomen. Analys av fritt T4 bör dock inte användas ensamt för att ställa diagnos, på grund av risken för falskt positiva testresultat hos katter med non-thyroidal illness.

I studien av Peterson *et al.* (2001) bestämdes referensvärden för fritt T4 till 16-51 pmol/L och man använde sig av equilibrium dialysis i kombination med en radioimmunoassay. I en annan studie av Peterson *et al.* (2011) undersöktes referensvärden för fritt T4 med hjälp av en chemiluminescent immunoassay (IMMULITE® 2000 och reagentset Veterinary FT4). Referensvärden för metoden fastställdes till 9,0-33,5 pmol/L.

TSH

Analys av TSH används ofta vid diagnostisering av hypertyreos hos människa. För katt finns ingen specifikt utvecklad analysmetod för TSH. I flera studier har man dock använt en analysmetod utvecklad för hund för att analysera TSH hos katt (Peterson *et al.*, 2015; Rutland *et al.*, 2009; Wakeling *et al.*, 2011). Hos en katt med hypertyreos kan man teoretiskt förvänta sig låga eller odetekterbara nivåer av TSH till följd av hämning av hypofysens utsöndring via negativ feedback. I en studie av Peterson *et al.* (2015) hade 98 % av hypertyreoida katter ett TSH-värde som var under mätmetodens detektionsgräns (0,03 ng/mL eller 14 mU/L). Enligt samma studie hade även cirka 30 % av katterna med normal tyroideafunktion. TSH-värden under detektionsgränsen. Detta innebär att analys av TSH för diagnostisering av hypertyreos har en hög sensitivitet men en mycket dålig specificitet. Analys av TSH kan användas som ett komplement till analys av totalt och fritt T4 vid diagnostisering av hypertyreos, men ska inte användas ensamt för att ställa diagnosen (Peterson *et al.*, 2015).

Dynamiska tyroideafunktionstester

I de sällsynta fall katten har symtom på hypertyreos men diagnos inte kan ställas trots upprepade serumanalyser av totalt och fritt T4, kan ett dynamiskt test av tyroideas funktion övervägas.

Ett av dessa dynamiska test är T3-hämningstestet. Vid detta test tas först ett blodprov för analys av T4. Katten ges sedan T3-hormon i hemmet under tre dagar och därefter tas ett nytt blodprov. Hos en katt med normal tyroideafunktion kommer T4-värdet sjunka till följd av att T3 utövat negativ feedback på hypofysen. Hos en katt med hypertyreos är tyroideas hormonproduktion inte längre beroende av utsöndring av TSH från hypofysen och därför

kommer ingen eller endast en liten minskning av T4 att ske (Peterson, 2006b). Hos friska katter sjunker T4 oftast med 50% eller mer, till skillnad mot hypertyroida katter där minskningen sällan är över 35%. Testet har inga biverkningar, men kräver noggrant genomförande från kattens ägare för att resultatet ska bli tillförlitligt (Mooney, 2001).

En annan typ av test är TRH-stimuleringstest. Vid testet tillförs TRH intravenöst och efter fyra timmar tas ett blodprov där T4 analyseras. T4-värdet jämförs med värdet i ett prov taget precis innan stimuleringstestet. Hos en frisk katt ökar T4 i serum tydligt efter stimuleringen, men hos en katt med hypertyreos sker endast en liten ökning. Detta beror på att TSH-sekretionen är nedreglerad hos den hypertyroida katten. Testet går snabbare att utföra än T3-hämningstest, men är förknippat med vissa övergående biverkningar (Peterson, 2006b) och kan ibland vara svårtolkat (Mooney, 2001) särskilt hos katter med non-thyroidal illness. Tillgången till TRH kan också vara begränsad (Peterson, 2006b).

Det är även möjligt att göra ett stimuleringstest med TSH. Detta test är dock mer svårtolkat då hypertyroida katter med en mindre T4-stegring kan få samma resultat på TSH-stimuleringen som friska katter. Detta i kombination med en hög kostnad gör att testet inte rekommenderas för diagnos av hypertyreos hos katt (Mooney, 2001; Peterson, 2006b).

Scintigrafi

Scintigrafi av tyroidea kan användas som en del i diagnostiseringen av hypertyreoida katter. Med hjälp av scintigrafiundersökning är det möjligt att fastställa om sjukdomen drabbat en eller båda av tyroideas lober. Det är även möjligt att upptäcka ektopisk tyroideavävnad samt eventuella metastaser. Scintigrafi kan vara ett hjälpmedel för att planera och optimera kattens behandling. Metoden är även referensmetod för att diagnostisera hypertyreos (Peterson & Broome, 2015).

Ultraljud

Ultraljudsundersökning av tyroidea kan göras för att avgöra om katten har en uni- eller bilateral sjukdom i tyroidea. Ultraljud kan till skillnad mot scintigrafi inte ge information om tyroideas funktion samt är en osäker metod för att påvisa ektopisk tyroideavävnad (Wisner & Nyland, 1998).

MATERIAL OCH METODER

Prover från friska katter

För att fastställa referensvärden för fritt T4 togs blodprover från totalt 47 kliniskt friska katter, varav 44 slutligen ingick i referensgruppen. Proverna togs i samarbete med andra studier och ett etiskt tillstånd (diarienummer C193/14) fanns för provtagningen. Kattägarna anmälde frivilligt sina katter till studien och rekryteringen skedde via mailutskick, sociala medier och information till vänner och bekanta. En undre åldersgräns för att ingå i referensgruppen sattes vid 1 års ålder. Totalt ingick 44 katter över ett års ålder i gruppen och provtagningen pågick från juni till och med november 2015. Katternas ägare tillfrågades om hur de upplevde kattens hälsa och en klinisk undersökning gjordes av alla katter för att säkerställa att ingen katt visade tecken på sjukdom vid provtagningen. Ett venöst blodprov togs på alla katter i referensgruppen och totalt T4, fritt T4 och TSH analyserades. Alla prover togs på Universitetsdjursjukhusets smådjursklinik.

En av katterna som deltog i studien hade ögoninflammation som behandlats lokalt med chloromycetinsalva. Denna katt hade totalt T4 som låg inom referensintervallet. Katten bedömdes kunna ingå i studien. Resterande katter visade inga tecken på sjukdom. Hos en katt som hade en serumkoncentration av fritt T4 under metodens mätvärde sattes värdet till halva det mätbara värdet av statistiska skäl.

Prover från katter med misstänkt hypertyreos

Prover samlades in från 48 katter där behandlande veterinär fattat klinisk misstanke om hypertyreos och sänt serum för analys av totalt T4 till Klinisk kemiska laboratoriet. Dessa prover kompletterades med analys av fritt T4 och TSH i de fall totalt T4 ≥ 30 nmol/L. Proverna samlades in under augusti till september 2015. Proverna kom från både Universitetsdjursjukhuset och från andra veterinärkliniker runt om i landet. Endast prover där en anamnes tydande på hypertyreos angetts på remissen inkluderades i studien. Katter som tidigare diagnostiseras med hypertyreos och där behandling redan inletts uteslöts ur gruppen. Nuvarande referensvärden för totalt T4 vid Klinisk kemiska laboratoriet är 14-45 nmol/L. Katter med totalt T4 ≥ 30 nmol/L inkluderas i studien, då hypertyreos inte kan uteslutas hos katter med serumkoncentrationer av totalt T4 i övre delen av referensintervallet. Totalt ingick 48 katter i gruppen. 31 av dessa hade totalt T4 >45 nmol/L och 17 stycken hade totalt T4 mellan 30-45 nmol/L.

Prover från katter med non-thyroidal illness

Serumkoncentrationer av totalt T4, fritt T4 och TSH analyserades även hos 42 katter med non-thyroidal illness. Alla prover som användes var tagna som en del i undersökning eller behandling av katter som inkommit till Universitetsdjursjukhuset under perioden juli till november 2015. I gruppen inkluderades endast katter som inte behandlats med läkemedel före provtagningen. Detta för att undvika felaktiga provresultat på grund av läkemedel som påverkar serumkoncentrationer av tyroideahormon. Katter med diagnostiserad hypertyreos uteslöts ur denna grupp.

Analysmetoder och statistik

Alla prover analyserades vid Klinisk kemiska laboratoriet på Universitetsdjursjukhuset. Proverna analyserades med IMMULITE[®] 2000 från Siemens, som är en chemiluminescent, kompetitiv analog immunoassay. Reagenserna som användes är Veterinary FT4, Canine T4 och Canine TSH.

Inomkörnings-CV för ett kattprov där fritt T4 var 11,4 pmol/L blev 4,0 % och mellankörnings-CV 3,9 %. CV% beräknas utifrån upprepad analys av samma prov (CV% = standardavvikelsen/medel x 100).

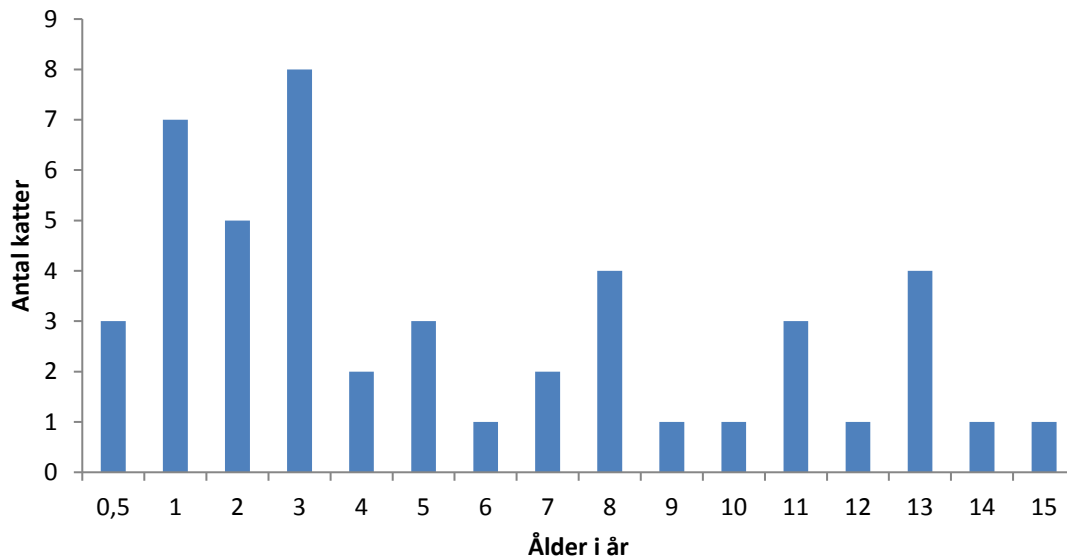
Referensintervallet beräknades med Robust metod efter Box-Cox-transformering av resultaten med hjälp av Reference Value Advisor V2.1, som är en makroinstruktion till Microsoft Excel (Geffré *et al.*, 2011).

Katterna i referensgruppen delades in i olika grupper baserat på kön och ålder. För att undersöka om en signifikant skillnad i fritt T4 förelåg mellan åldersgrupperna eller mellan hanar och honor jämfördes grupperna med hjälp Mann-Whitneys U-test, som är en icke-parametrisk metod. Pearson korrelationskoefficient beräknades för att fastställa korrelationen mellan totalt och fritt T4. Programmet Minitab 17 användes för att genomföra de statistiska beräkningarna.

RESULTAT

Referensvärden för fritt T4

Totalt provtogs 47 friska katter i åldrarna 0 till 15 år. 3 av dessa var dock under 1 år och uteslöts därför ur alla vidare beräkningar. Åldersfördelningen visas i Figur 1. Medelåldern hos katterna ≥ 1 år var 5,9 år. Av dessa katter var 18 (41 %) honor, varav 4 var okastrerade, och 26 (59 %) var hanar där endast 1 var okastrerad. 36 (82 %) av katterna var huskatter, se rasfördelning i Tabell 1.



Figur 1. Åldersfördelning i referensgruppen.

Tabell 1. Rasfördelning bland katter >1 år.

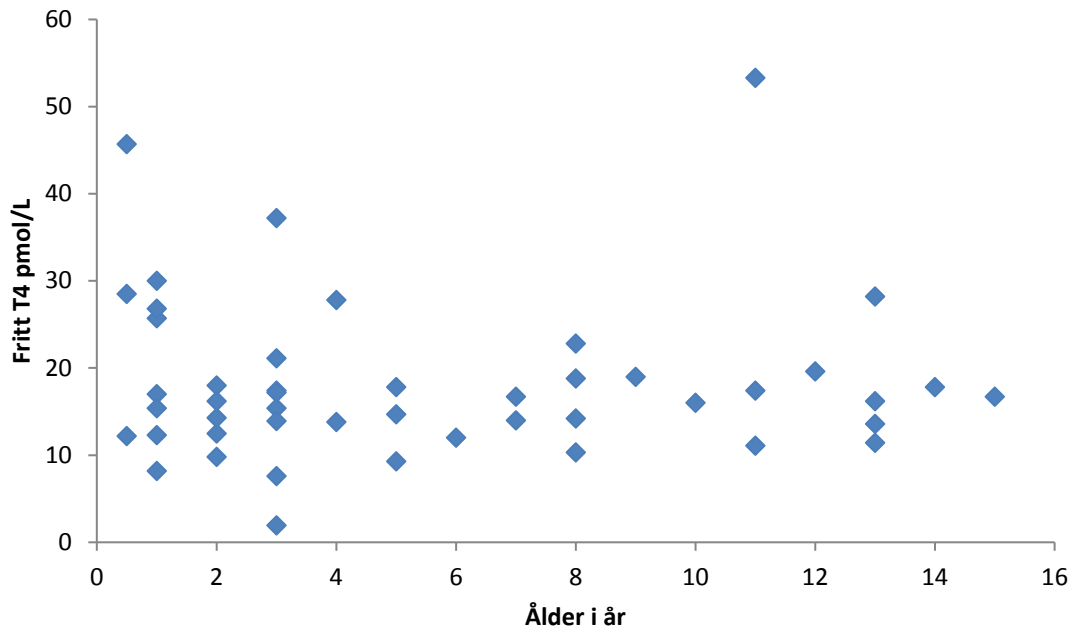
Ras	Antal
Huskatt	36
Maine coon	4
Cornish rex	1
Somali	1
Birma	1
Norsk skogkatt	1

Av katterna ≥ 1 år hade 2 hankatter, 1 respektive 11 år gamla, totalt T4 som översteg referensintervallet (14-45 nmol/L). Hos den 1 år gamla katten var TSH under mätområdet och hos den 11 år gamla var TSH på undre gränsen för mätområdet. En 3 år gammal hankatt hade totalt T4 under referensintervallet, kattens TSH var inom referensintervallet.

Katterna delades in i två olika grupper baserat på deras ålder: 1-9 år och 10-15 år. Enligt beräkningar med Mann-Whitneys U-test förelåg ingen signifikant skillnad i fritt T4 på signifikansnivån 0,05 varken mellan åldersgrupperna (p-värde 0,78) eller mellan könen (p-

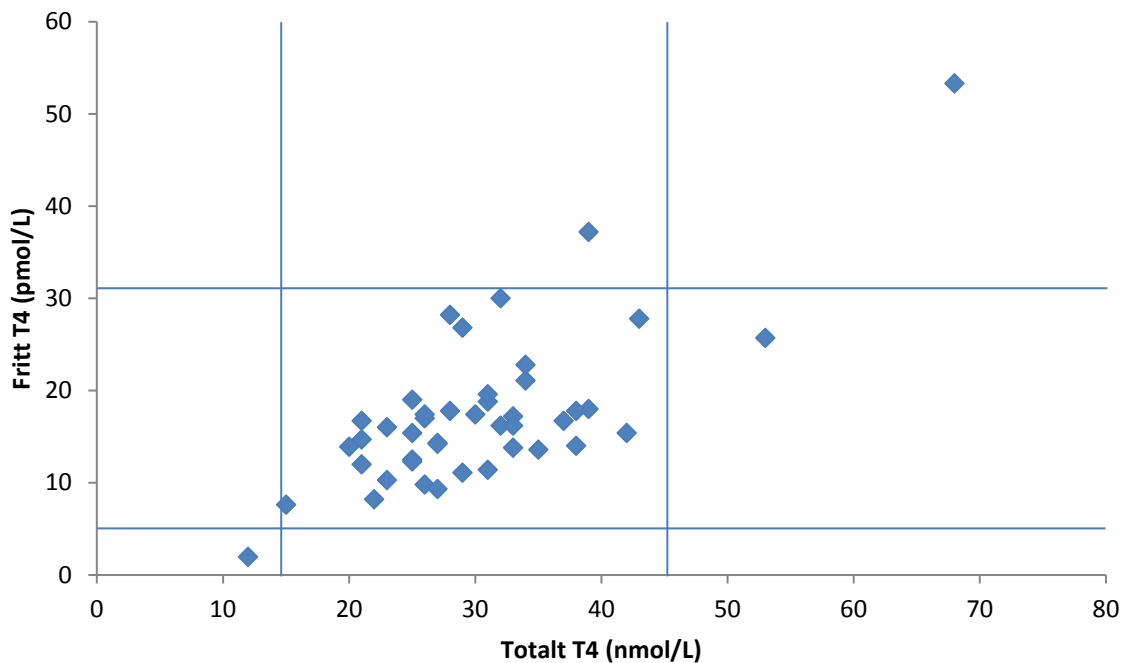
värde 0,71). Den 11 år gamla katten med högt fritt T4 och totalt T4 >60 exkluderades ur beräkningarna.

I Figur 2 visas förhållandet mellan nivån av fritt T4 och ålder hos katterna i referensgruppen, även 3 katter under ett års ålder är inkluderade i denna figur. Endast katter över ett år fick vara med i underlaget för referensvärdena.



Figur 2. Förhållande mellan nivån av fritt T4 och ålder i referensgruppen.

Det finns en tydlig positiv korrelation mellan totalt T4 och fritt T4 hos de 44 friska katterna ≥ 1 år, vilket visas i Figur 3. Pearsons korrelationskoefficient beräknat på de 44 analyserade proverna blev 0,75.

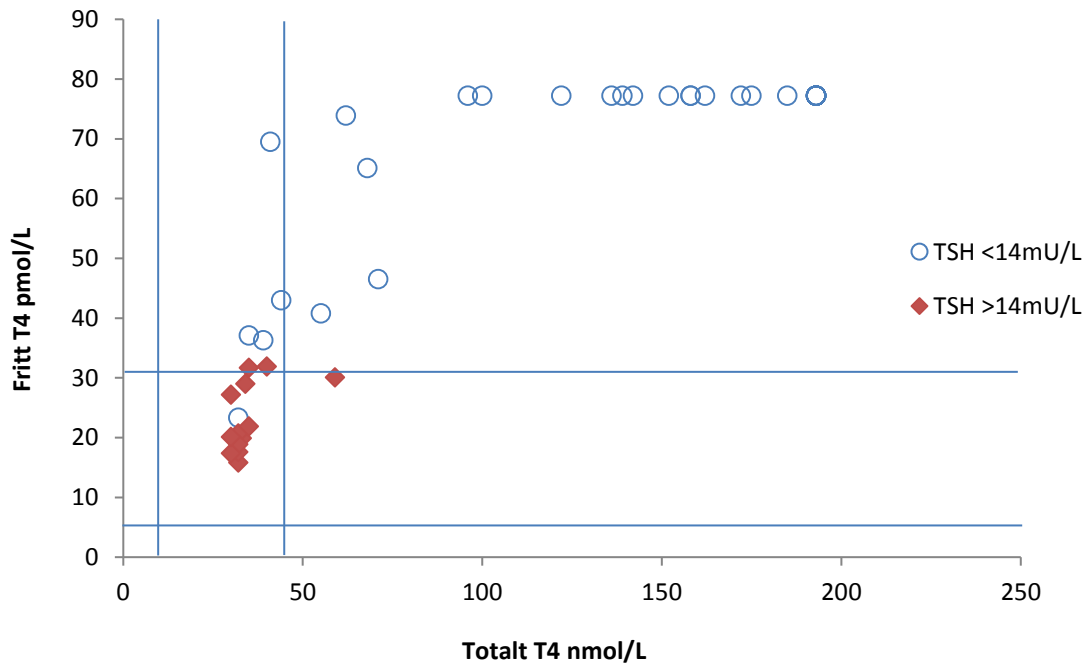


Figur 3. Totalt T4 och fritt T4 hos 44 friska katter. Referensintervallen för totalt och fritt T4 är markerade i figuren.

Värdet på fritt T4 varierade mellan $<3,9$ och $53,3$ pmol/L med medelvärdet $17,5$ pmol/L. För beräkning av referensvärden användes endast katter ≥ 1 års ålder. Referensintervallet för fritt T4 bestämdes till $5-31$ pmol/L. Katten med högt fritt T4 och totalt T4 >60 exkluderades ur beräkningen av referensvärden.

Prover från katter med misstänkt hypertyreos

Proverna från katterna där klinisk misstanke om hypertyreos förelåg delades in i två undergrupper baserat på deras serumkoncentrationer av totalt T4. I ena undergruppen ingick 31 katter med totalt T4 ≥ 45 nmol/L och i den andra ingick 17 katter med totalt T4 mellan 30 och 45 nmol/L. I figur 4 visas förhållandet mellan fritt och totalt T4 för alla 48 katterna.



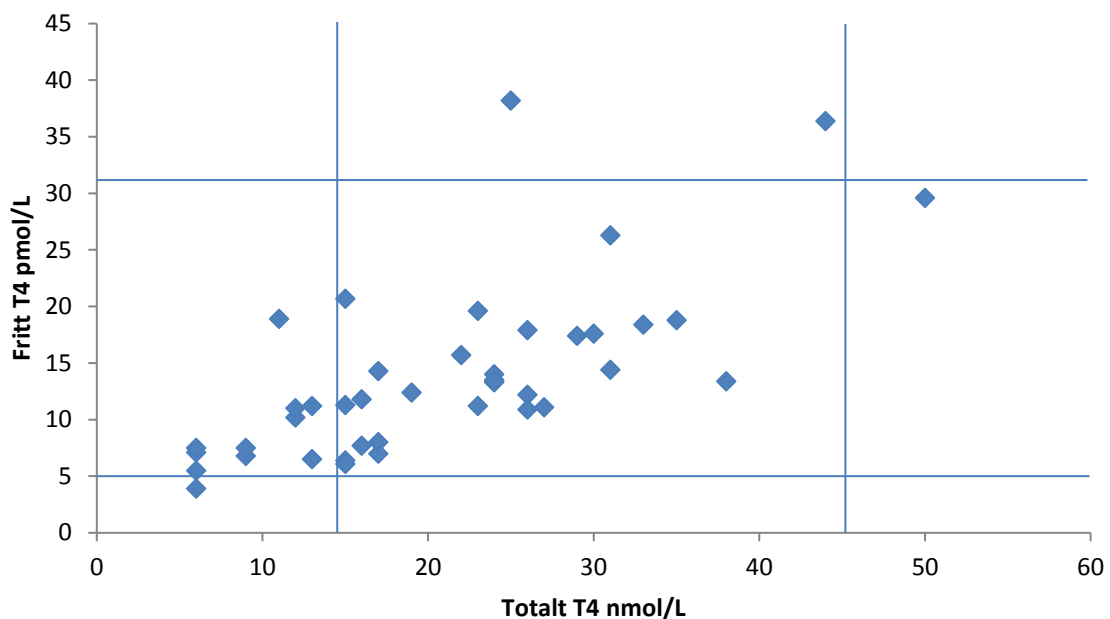
Figur 4. Förhållandet mellan totalt och fritt T4 i prover från 48 katter där klinisk misstanke om hypertyreos förelåg och totalt T4 ≥ 30 nmol/L. Flera katter hade serumkoncentrationer som översteg mätbart värde, dessa visas i figuren som det maximala mätbara värdet (193 nmol/L för totalt T4 och 77,2 pmol/L för fritt T4). Referensintervallen för totalt och fritt T4 är markerade i figuren.

Med undantag av en katt hade alla katter med totalt T4 ≥ 45 nmol/L serumkoncentrationer av fritt T4 som översteg referensintervallet, vilket talar för att dessa katter troligen hade hypertyreos. Fritt T4 var 30,1 pmol/L och totalt T4 var 59 nmol/L hos den katt som hamnade inom referensintervallet för fritt T4. Denna katt hade även detekterbara nivåer av TSH, vilket ingen av de andra katterna med totalt T4 ≥ 45 nmol/L hade.

I undergruppen med 17 katter med totalt T4 mellan 30 och 45 pmol/L (i övre delen av referensvärdesområdet) hade 12 katter detekterbara TSH-nivåer (≥ 14 mU/L). Kombinationen av totalt T4 inom referensområdet och detekterbara TSH-koncentrationer kan tala för att dessa katter troligen inte hade hypertyreos. Två av dessa katter hade fritt T4 strax över referensintervallet (31,7 respektive 31,9 pmol/L). 5 av de 17 katterna hade TSH-värde < 14 mU/L, vilket är metodens detektionsgräns. Av dessa 5 katter hade alla utom 1 värden av fritt T4 som översteg referensintervallet.

Prover från katter med non-thyroidal illness

I denna grupp ingick 42 katter med olika sjukdomar som var mellan 0 och 18 år gamla. Av dessa hade 2 stycken (5 %) fritt T4 över referensintervallet. En av dessa var en 2 år gammal honkatt och den andra en 13 år gammal hankatt. Totalt T4 hos båda dessa katter var inom referensintervallet. En katt hade fritt T4 under referensintervallet. 11 katter hade totalt T4 under referensintervallet och en hade totalt T4 som översteg referensintervallet. Förhållandet mellan totalt och fritt T4 visas i figur 5. Enligt Mann-Whitneys U-test var det på signifikansnivån 0,05 en signifikant lägre serumkoncentration av både totalt T4 (p-värde <0,0001) och fritt T4 (p-värde 0,01) hos katterna med non-thyroidal illness jämfört med katterna i referensgruppen.



Figur 5. Förhållandet mellan totalt och fritt T4 hos 42 katter med non-thyroidal illness. Några katter hade serumkoncentrationer under detekterbart värde, dessa visas i figuren som det minsta mätbara värdet (6 nmol/L för totalt T4 och 3,9 pmol/L för fritt T4). Referensintervallen för totalt och fritt T4 är markerade i figuren.

DISKUSSION

Referensintervallet för fritt T4 hos kliniskt friska katter fastställdes till 5-31 pmol/L med IMMULITE® 2000 med reagenset Veterinary FT4. I en tidigare studie av Peterson *et al.* (2011) där IMMULITE® 2000 användes fastställdes referensintervallet för fritt T4 till 9-33,5 pmol/L. En svårighet i fastställandet av referensintervallet var förekomsten av några avvikande värden, varav en exkluderades från beräkningen av referensvärden. Detta skulle kunna påverka riktigheten av intervallet, därför valdes en robust metod som är mindre känslig för outliers för beräkning av referensvärden. Referensintervallet som fastställdes i denna studie är tämligen likt det som fastställdes av Petersen *et al.* (2011). Det finns flera tänkbara orsaker till den skillnad som ändå förelåg mellan referensintervallen. I studien av Peterson *et al.* (2011) användes också klinisk friska katter men det framgår inte hur ålders- och könsfördelning såg ut i den undersökta kattgruppen. Värden kan också skilja sig något åt mellan olika laboratorier.

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan åldersgrupperna i studien. Dock ingick fler unga än äldre katter i studien, vilket berodde på att katternas ägare frivilligt anmälde sina katter till studien och inget urval gjordes utifrån ålder förutom en undre åldersgräns vid ett års ålder. Medelåldern för katterna i referensgruppen var 5,9 år, vilket är en betydligt lägre ålder än medelåldern vid diagnos av hypertyreos som är 13 år (Broussard *et al.*, 1995). I tidigare studier har man sett olika påverkan av ålder på totalt T4. Thoday *et al.* (1984) visade att serumkoncentrationerna sjunker med åldern upp till cirka 5 års ålder, för att sedan stiga igen. Skinner (1998) visade istället att serumnivåerna av T4 sjunker med åldern hos vuxna honkatter, men att ingen signifikant skillnad kunde ses hos hankatter. Enligt en studie av Peterson & Gamble (1990) kunde dock ingen åldersskillnad påvisas. Eftersom ingen signifikant skillnad fanns mellan åldersgrupperna är slutsatsen att referensvärdena bör vara korrekta även för äldre katter, trots att medelåldern i referensgruppen var förhållandevis låg.

Katterna i referensgruppen var fördelade på 41 % honkatter och 59 % hankatter, vilket är en relativt jämn könsfördelning. Det fanns heller ingen signifikant skillnad i serumkoncentrationer av fritt T4 mellan könen i referensgruppen. Den ojämnhet som ändå fanns i könsfördelningen bör därför inte påverka resultatet.

Några katter i referensgruppen hade totalt T4 utanför referensintervallet, men ingen av dessa visade tecken på sjukdom vid klinisk undersökning eller anamnestagning. De två hankatter som hade totalt T4 över referensintervallet var 1 respektive 11 år gamla och den äldre av dem hade även förhöjt fritt T4. Den 11 år gamla katten skulle teoretiskt kunna lida av hypertyreos och exkluderades därför vid beräkning av referensintervallet, vilket däremot är osannolikt för den yngre katten. En 3 år gammal hankatt hade istället totalt T4 under referensintervallet, hos denna var även fritt T4 under referensintervallet. Primär hypotyreos hos vuxna katter är mycket ovanligt (Rand *et al.*, 1993; Galgano *et al.*, 2014) och är mycket osannolikt i detta fall då katten inte hade symptom på sjukdom. Det faktum att några kliniskt friska katter faller utanför referensintervallet behöver dock inte betyda att de är sjuka. Ett referensintervall är ofta baserat på 95% av uppmätta värden hos friska individer, teoretiskt bör därför 5 % av den friska populationen falla utanför det fastställda referensintervallet.

I gruppen med prover från katter där klinisk misstanke om hypertyreos förelåg hade alla katter med förhöjt totalt T4 förutom en även förhöjt fritt T4. Förutsatt att dessa katter verkligen hade hypertyreos tyder detta på att fritt T4 analyserat med IMMULITE® 2000 kan användas för diagnostik av denna sjukdom, förutom att stärka diagnosen verkar dock inte fritt T4 tillföra mer till diagnostiken än analys av totalt T4 hos katter med totalt T4 >45 nmol/L. Hos katterna där det fanns en klinisk misstanke om hypertyreos, men med serumkoncentrationer av totalt T4 i övre referensområdet (mellan 30 och 45 nmol/L) sågs hos 12 av 17 katter inte nedreglerat TSH och de led därför troligen inte av hypertyreos. 5 katter hade TSH under detektionsgränsen. Dessa katter har en större sannolikhet att lida av hypertyreos än de katter som har detekterbara serumkoncentrationer av TSH. Dock förekommer TSH-nivåer under detektionsgränsen även hos cirka 30 % av friska katter (Peterson *et al.*, 2015). 4 av dessa 5 katter hade serumkoncentrationer av fritt T4 som översteg referensintervallet. Jämförelsevis hade endast 2 av de 12 katter med detekterbara nivåer av TSH även förhöjda nivåer fritt T4. Diagnosen hypertyreos är troligare hos katter med kliniska symptom på hypertyreos men med totalt T4 i övre referensområdet om TSH samtidigt är under mätområdet och fritt T4 är högt (Peterson, 2013). För att kunna utvärdera fritt T4 och dra säkra slutsatser skulle diagnosen hypertyreos dock behövt fastställas eller uteslutas med en säker metod såsom scintigrafi. En stor felkälla i denna grupp av katter är osäkerheten kring deras diagnos, vilket särskilt gäller katterna med serumkoncentrationer av totalt T4 mellan 30 och 45 nmol/L. Dessutom var det få katter i denna kategori.

Katterna med non-thyroidal illness hade signifikant lägre serumkoncentrationer av fritt och totalt T4 jämfört med katterna i referensgruppen. Detta är ett förväntat resultat då non-thyroidal illness är känt för att sänka serumkoncentrationer av både totalt och fritt T4 (Peterson & Gamle, 1990; Peterson *et al.*, 2001). 5 % av katterna med non-thyroidal illness hade serumkoncentrationer av fritt T4 över referensintervallet, medan totalt T4 samtidigt var normalt hos dessa katter. Detta tyder möjligen på att fritt T4 kan ha en lägre specificitet än totalt T4, då dessa höga värden av fritt T4 troligen högt av någon annan anledning än hypertyreos. Detta överensstämmer med resultat från tidigare studier (Peterson *et al.*, 2001). På grund av dessa falskt positiva resultat hos katter med non-thyroidal illness bör fritt T4 inte användas ensamt för att diagnostisera hypertyreos.

Sammanfattningsvis fastställdes referensintervallet för fritt T4 analyserat med IMMULITE® 2000 till 5-31 pmol/L. Studien visar att fritt T4 i stort sett följer totalt T4 hos katter med högt totalt T4. Framtida studier får visa om fritt T4 kan vara ett värdefullt komplement till totalt T4 vid framförallt diagnostisering av hypertyreoida katter med totalt T4 inom referensintervallet.

REFERENSER

- Birchard, S. J. (2006). Thyroidectomy in the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21:29-33.
- Broussard, J. D., Peterson, M. E. & Fox, P. R. (1995). Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206:302-305.
- Chow, K., Hearn, L. K., Zuber, M., Beatty, J. A., Mueller, J. F. & Barrs, V. R. (2014). Evaluation of polybromid diphenyl ethers (PBDEs) in matched cat sera and house dust samples: Investigation of a potential link between PBDEs and spontaneous feline hyperthyroidism. *Environmental Research*, 136:173-179.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010). The head and ventral neck of the dog and cat. I: Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (red), *Textbook of veterinary anatomy*. 4 ed. St Louis: Elsevier, 374-406.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L. & Glickman, L. T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224:879-886.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. & Glickman, L. T. (2010). Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12:672-679.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). I: Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (red), *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3 ed. St Louis: Saunders, 152-218.
- Galgano, M., Spalla, I., Callegari, C., Patruno, M., Auriemma, E., Zanna, G., Ferro, S. & Zini, E. (2014). Primary hypothyroidism and thyroid goiter in an adult cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28:682-686.
- Geffré, A., Concordet, D., Braun, J-P & Trumel, C. (2011). Reference Value Advisor: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with Microsoft Excel. *Veterinary Clinical Pathology*. 40/1: 107-112.
- Gieger, T. L., Hosgood, G., Taboada, J., Wolfsheimer, K. J. & Mueller, P. B. (2000). Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14:277-281.
- Graham, P. A., Mooney, C. T. & Murray, M. (1999). Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science*. 67:169-173.
- Greco, D. S. & Stabenfeldt, G. H. (2007). Endocrine glands and their functions. I: Cunningham, J. G. & Klein, B. G. *Textbook of veterinary physiology*. 4 ed. St Louis: Saunders, Elsevier, 428-433.
- Kemppainen, R. J. & Birchfield, J. R. (2006). Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. *American Journal of Veterinary Research*. 67:259-265.
- van der Kooij, M., Bečvářová, I., Meyer, H. P., Teske, E. & Kooistra, H. S. (2014). Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16:491-498.

- Milner, R. J., Channel, C. D., Levy, J. K. & Schaer, M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 228:559-563.
- Mooney, C. T., Little, C. J. L. & Macrae, A. W. (1996). Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 208:2004-2008.
- Mooney, C. T. (2001). Feline Hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 31:963-983.
- Nelson, R. W. (2014). Disorders of the thyroid gland. I: Nelson, R. W. & Couto, C. G. (red), *Small animal internal medicine*. 5. ed. St Louis: Elsevier, 740-776.
- Olczak, J., Jones, B. R., Pfeiffer, D. U., Squires R. A., Morris, R. S. & Markwell, P. J. (2004). Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*. 53:53-58.
- O'Neill, S. H., Frank, L. A. & Reynolds, L. M. (2010). Effect of an anti-inflammatory dose of prednisolone on thyroid hormone monitoring in hypothyroid dogs. *Veterinary Dermatology*. 22:202-205.
- Peterson, M. E., Kintzer, P. P., Cavanagh, P. G., Fox, P. R., Ferguson, D. C., Johnson, G. F. & Becker, D. V. (1983). Feline hyperthyroidism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 183:103-110.
- Peterson, M. E., Graves, T. K. & Cavanagh, I. (1987). Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.1:142-146.
- Peterson, M. E. & Gamle, D. A. (1990). Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 197:1203-1208.
- Peterson, M. E. & Becker, D. V. (1995). Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207:1422-1428.
- Peterson, M. E., Melián, C. & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyroine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218:529-536.
- Peterson, M. (2006a). Radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practise*, 21:34-39.
- Peterson, M. (2006b). Diagnostic tests for hypertyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practise*.21:2-9.
- Peterson, M., Broome, M. & Robertson, J. (2011). Conference paper. Accuracy of serum free thyroxine concentrations determined by a new veterinary chemiluminescent immunoassay in euthyroid and hyperthyroid cats. *Proceedings of the European College of Veterinary Internal Medicine (ECVIM) 2011*.
- Peterson, M. E. (2013). More than just T4: diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15:765-777.
- Peterson, M. E. & Broome, M. R. (2015). Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 56:84-95.

- Peterson, M. E., Guterl, J. N., Nichols, R. & Rishniw, M. (2015). Evaluation of serum thyroid-stimulating hormone concentration as a diagnostic test for hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29:1327-1334.
- Rand, J. S., Levine, J., Best, S. J. & Parker, W. (1993). Spontaneous adult-onset hypothyroidism in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7:272-276.
- Reusch, C. E. & Tomsa, K. (1999). Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 215(9):1297-1300.
- Rutland, B. E., Nachreiner, R. F. & Kruger J. M. (2009). Optimal testing for thyroid hormone concentration after treatment with methimazole in healthy and hyperthyroid cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23:1025-1030.
- Schachter, S., Nelson, R. W., Scott-Moncrieff, C., Ferguson, D. C., Montgomery, T., Feldman, E. C., Neal, L. & Kass, P. H. (2004). Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis and 5 radioimmunoassays in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18:259-264.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2014) The Thyroid gland. I: Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. & Scott-Moncrieff, J. C. *Canine and feline endocrinology*. 4 ed. St Louis: Saunders, 77-212.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). The endocrine system I: Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (red), *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 220-258.
- Skinner, N. D. (1998). Thyroid hormone levels in cats: colony average and the decrease with age. *The Journal of Nutrition*. 128:2636-2638.
- Stephens, M. J., O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C & Brodbelt, D. C. (2014). Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record*, doi: 10.1136/vr.102431 [2015-10-12].
- Thoday, K. L., Seth, J. & Elton, R. A. (1984). Radioimmunoassay of serum total thyroxine and triiodothyronine in healthy cats: assay methodology and effects of age, sex, breed, heredity and environment. *Journal of Small Animal Practice*. 25:457-472.
- Trepanier, L. A. (2006). Medical management of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practise*, 21:22-28.
- Wakeling, J., Everad, D., Brodbelt, D., Elliot, J. & Syme, H. (2009). Risk factors for feline hyperthyroidism on the UK. *Journal of Small Animal Practice*. 50:406-414.
- Wakeling, J., Elliott, J. & Syme, H. (2011). Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25:1057-1065.
- Williamson, N. L., Frank, L. A. & Hnilica, K. A. (2002). Effects of short-term trimethoprim-sulfamethoxazole administration on thyroid function in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221:802-806.
- Wisner, E. R. & Nyland, T. G. (1998). Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practise*. 28:973-991.