

Akromegali Saptanan Kedilerde İnsülin Direnci: Geleneksel Derleme

Insulin Resistance in Cats with Acromegaly: Traditional Compilation

¹ Sirvan Oshnoui MAHMOUDZADEH^a, ² Lora KOENHEMSİ^a, ³ Tandzhu Nailov MEHMEDOV^b,
⁴ Mehmet Erman OR^a

^aİstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

^bUniversity of Forestry Faculty of Veterinary Medicine, Sofiya, Bulgaria

ÖZET Akromegali, büyüme plakları kapandıktan sonra bile hâlâ fazla miktarlarda salgılanan büyüme hormonundan (BH) kaynaklanan bir bozukluktur. Hastalık; bağ dokusu, kemik ve iç organların aşırı büyümesi ile karakterizedir. Kedilerde akromegali genellikle fonksiyonel bir hipofiz adenomdan kaynaklanır. Kedilerde hipofiz tümörü, dorsal olarak sella tursika'nın üzerine uzanan bir makro adenomdur. Kronik aşırı BH sekresyonunun katabolik ve anabolik etkileri vardır. Anabolik etkileri, artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 konsantrasyonları ile kemik, kıkırdak ve yumuşak dokuların çoğalmasına neden olur ve böylece hayvanda organomegali (özellikle böbrek ve kalp) şekillenir. BH'nin katabolik etkileri insülin direncine ve zamanla diabet mellitusa neden olabilir. Poliüri, polidipsi, polifaji, vücut büyüklüğünde artış, karın ve başın genişlemesi, yüz genişlemesi, interdental alanın genişlemesi, inspiratuar stridor hastalığın önemli belirtileridir. Akromegali olan kedilerin çoğu orta yaşlı veya daha büyüktür (ortalama 10 yaş) ve %90'ı erkektir. Akromegalinin, insüline dirençli diyabetik kedilerin %30 kadarında mevcut olabileceği kabul edilmektedir. Geçmişte kedilerde akromegali, nadir görülen bir hastalık olarak düşünülmesine rağmen son çalışmalarda diyabetik kedilerde insülin direncinin nedenlerinden birinin de akromegali olabileceği daha çok saptanmaya başlanmıştır. Bu nedenle, insülin direnci olan diyabetik kedilerde, akromegali düşünülmesi ve değerlendirilmelidir. Bu makalenin amacı, diabet mellitus ve akromegali arasındaki ilişki hakkında bilgi vermek ve insüline direnç gösteren diyabetik kedilerde akromegali tanısı için inceleme yapılması gerektiğini vurgulamaktır.

ABSTRACT Acromegaly is a disorder caused by excess growth hormone (GH) after the growth plates have closed. It is characterized by overgrowth of connective tissue, bones and internal organs. A functional pituitary adenoma usually causes acromegaly in cats. The pituitary tumor in cats is a macro adenoma that extends dorsally over the sella turcica. Chronic excessive GH secretion has catabolic and anabolic effects. The anabolic effects causes proliferation of bone, cartilage and soft tissues with increasing concentrations of Insulin-like growth factor-1, and organomegaly (especially in the kidney and heart) is formed. The catabolic effects of GH may cause insulin resistance and diabetes mellitus. Polyuria, polydipsia and polyphagia, increased body size, enlargement of the abdomen and head, facial enlargement, enlargement of the interdental area, inspiratory stridor are important symptoms of the disease. Most cats with acromegaly are middle-aged or older (average age 10) and 90% are male. It is recognized that acromegaly may be present in up to 30% of insulin resistant diabetic cats. Although acromegaly in cats was thought to be a rare disease in the past, recent studies have begun to detect that acromegaly may be one of the causes of insulin resistance in diabetic cats. In diabetic cats with insulin resistance, acromegaly should be considered and evaluated. This article aims to provide information about the relationship between diabetes mellitus and acromegaly and to emphasize the need for examination to diagnose acromegaly in insulin-resistant diabetic cats.

Anahtar Kelimeler: Akromegali; büyüme hormonu; insülin; diyabet

Keywords: Acromegaly; growth hormone; insulin; diabetes

Büyüme hormonunun (BH) kronik olarak aşırı salgılanması, zamanla akromegali ile sonuçlanır. Akromegali bu fazla salgılanma neticesinde şekillenen bağ dokusu, kemik ve iç organların aşırı

büyümesi ile karakterize bir hastalıktır.^{1,2} Köpeklerde akromegali, çoğunlukla BH'nin aşırı üretimini tetikleyen endojen veya eksojen progesteronlardan kaynaklanır.³⁻⁶ Bunun aksine; kedilerdeki

Correspondence: Sirvan Oshnoui MAHMOUDZADEH

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: sirvanmahmoodzadeh@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 22 Feb 2024

Received in revised form: 27 May 2024

Accepted: 16 Jul 2024

Available online: 16 Aug 2024

2146-8850 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

progesteronlar, BH hipersekresyonunu uyarmaz. İnsanlarda olduğu gibi kedilerde görülen akromegalinin ortak nedeni, hipofiz bezinin BH salgılayan bir tümördür.⁷⁻⁹ Kedi akromegali, veterinerlik literatüründe seyrek olarak bildirilmiştir ve bu endokrinopatiye ilişkin mevcut bilgiler, ileri klinik belirtileri olan sınırlı sayıda hayvana dayanmaktadır.¹⁰⁻¹³ Bu makalenin amacı, kedilerde akromegali ile diyabetes mellitus arasındaki ilişki hakkında daha detaylı bilgi aktarımını sağlamaktır.

Kronik aşırı BH sekresyonunun hayvan üzerinde anabolik ve katabolik etkileri vardır.¹⁴ BH'nin anabolik etkisi sonucunda artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 [insulin-like growth factor (IGF-1)] konsantrasyonları ile bazı amino asitlerin hücrelere taşınması artar, protein sentezi hızlanır, yağ metabolizması etkilenir ve testosteron ile anabolik steroidlerin kas geliştirici etkilerini artırır böylece özellikle böbrek ve kalp gibi organlarda büyüme şekillenir.³⁶ BH kaynaklı katabolik etkiler arasında insülin direnci, karbonhidrat intoleransı, hiperglisemi ve ilerleyen dönemde şekillenen diyabetes mellitus bulunur. Bu yüzden, akromegalili kedilerde sıklıkla insülin direnci ve zamanla da şeker hastalığı gelişebilir.^{15,16}

Şiddetli insülin direnci, kedilerde akromegalinin en erken ve en bilinen klinik belirtisidir.

İnsülin direncinin nedenleri, üç gruba ayrılabilir. Bunlar; insülinin, insülin reseptörüne bağlanma mevcudiyeti ile etkileşim (ön reseptör), insülinin reseptöre (reseptör) bağlanması ile etkileşim ya da insülinin reseptör ile etkileşiminden sonra sinyal iletimini etkileyen faktörler (postreseptör) olarak sınıflandırılır.^{17,18} Klinik olarak anlamlı insülin direncine sahip kediler tipik olarak 1,5 IU/kg (doz başına 6 IU) üzerindeki insülin dozlarına rağmen kalıcı poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve periferik nöropati gibi zayıf glisemik kontrol belirtileri gösterir. İnsülin direnci olan bu kedilerde genellikle kalıcı hiperglisemi ve artmış serum fruktozamin konsantrasyonları vardır. Tersine, insülin dozu uygunsuz bir şekilde artırılırsa veya insülin direncinin şiddeti dalgalanırsa, etkilenen kedilerde oryantasyon bozukluğu veya nöbetler gibi klinik hipoglisemi belirtileri olabilir.¹⁹ BH, özellikle

kediler ve köpeklerde, güçlü diyabetojenik aktiviteye sahiptir ve periferik insülin direncini indükleyerek hiperglisemiye neden olur. Fazla miktarda salgılanan BH, insülin reseptör sayılarını azaltır, reseptör bağlanma afinitesini artırır ve insülin antagonizmine neden olur.^{20,21}

Bu hayvanlarda gözlemlenen; poliüri, polidipsi, polifaji, vücut büyüklüğü, karın ve başın genişlemesi, yüz genişlemesi, interdental alanın genişlemesi ile inspiratuar stridor hastalığının önemli belirtileri arasındadır.^{17,18} Bu tür vakalar, neticesinde oluşan kontrolsüz diyabetes mellitus varlığına rağmen akromegalili kedilerde ketoasidoz gelişimi nadirdir. BH aracılı insülin direnci nedeniyle hiperglisemi kontrol etmek için sıklıkla yüksek dozda insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. Bu özellikle kedilerde 30-130 IU/gün orta veya uzun etkili bir insülin kullanılarak tedavi edilmeye çalışılır. Kedilerde insülin direncine neden olan diğer nedenler arasında immünolojik insülin direnci, enfeksiyon, ketoasidoz, obezite, hiperadrenokortisizm, hipertiroidizm, glukokortikoidler gibi ilaçların kullanımı bulunur.²³

AKROMEGALİNİN SEMPTOMLARI

Akromegali hastalığı olan kedi ve köpeklerin çoğunda vücut büyüklüğü ve ağırlığında artış ile çeşitli organların büyümesi görülür.^{6,22} Kötü kontrol edilen diyabet, insülin tedavisine rağmen polidipsi, poliüri ve polifajiye neden olur. Yüksek doz insülin kullanılmasına rağmen bu belirtiler gözükmeye devam eder. Kötü kontrol edilen diyabetes mellituslu bir kedide kilo alımı, kronik aşırı dozda insülin veya akromegaliye bağlı olabilir. Kalp, böbrek, karaciğer ve dilde organomegali ve dejeneratif artropatiler gelişebilir. Konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği hastalığının seyrinde geç gelişir.³⁸ Akromegalili köpeklerde, orofaringeal bölgedeki yumuşak doku proliferasyonu o kadar şiddetli olabilir ki birçok köpek üst solunum yolunun sıkışmasının neden olduğu nefes nefese kalma, egzersiz intoleransı ve inspiratuar stridordan muzdariptir.⁶ Peterson ve ark. 1990 tarihinde köpeklerde yaptığı bir çalışmada, bu durumun görülme sıklığını %86 olarak saptamıştır.⁹ Akromegalili diyabetik kedilerde yapılan çalışmalarda ise üst hava yolu daralmasının neden olduğu inspiratuar stridor bildirilmemiştir.^{6,22}

Akromegalili köpeklerde gözlenmeyen kedilerde bildirilen diğer değişiklikler arasında eklem değişiklikleri (dejeneratif artrit ile ilişkili), kardiyomiyopati ve böbrek hastalığı da bulunur.²²

AKROMEĞALININ TEŞHİSİ

İnsanlarda saptanan serum IGF-1 konsantrasyonu, BH sekresyonunun güvenilir bir göstergesidir, akromegalili insanlarda artar ve klinik belirtilerin şiddeti ile yakından ilişkilidir.^{26,27} İlk kez 1980 yılında kedilerde BH'yi ölçmek için doğrulanmış bir tahlil geliştirilmiştir.²² Kedi ve köpeklerde de akromegali için alternatif bir diğer tarama testi serum IGF-1 konsantrasyonunun ölçümüdür. Dolaşımda bulunan çoğu IGF-1, karaciğer tarafından; BH ve IGF-1 sentezini uyarıcı portal insülin ile sentezlenir.^{14,24,25} Hipofiz tümörünün histopatolojik tanısı, asidofil adenomdur. Somatotrof adenomun kesin tanısı, neoplastik dokuda BH'nin gösterilmesini gerektirir. Bu, bir immünperoksidaz reaksiyonuyla başarılabilir.^{28,31}

Görüntülü tanı metotlarından olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans taraması ile hipofizde bulunan kitlenin varlığı doğrulanabilir. Karın ultrason muayenesi organların genişlemesini ortaya çıkarabilir. Ekokardiyografi, interventriküler septal genişleme, artmış sol ventrikül çapı ve hafif kalınlaşmış sol ventrikül duvarı ile karakterize büyümüş bir kalbi gösterebilir.³⁷

2007 yılında, akromegali tanımlamada serum IGF-1 konsantrasyonunun yararlılığını değerlendirmek için retrospektif çalışma yapılmıştır.³² Bu çalışmada, diyabetli kediler, tedavinin tam olarak yapılabildiği iyi kontrollü, insülin tedavisi ile ilgili sorunlar nedeniyle zayıf kontrollü ve akromegali ile uyumlu klinik bulgularla zayıf kontrollü olarak sınıflandırılmıştır. Akromegaliye sahip diyabetli kedilerdeki serum IGF-1 konsantrasyonu, iyi kontrol edilen ve zayıf kontrol edilen diyabetik kedilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır. Akromegali olduğundan şüphelenilen diyabetik kedilerin çoğunda serum IGF-1 konsantrasyonları yükselmiş ve akromegali olduğundan şüphelenilmeyen diyabetik kedilerin çoğunda referans aralığında bulunmuştur. Bu

çalışmada, serum IGF-1 konsantrasyonu için duyarlılık ve özgüllük %84-92 aralığında tespit edilmiştir. Sonuçlar, hastalığı destekleyen klinik bulguları olan diyabetik kedilerde akromegali için bir tarama testi olarak serum IGF-1 konsantrasyonunun kullanımını desteklemektedir.³²

1990 yılında yapılan bir çalışmada, akromegali, orta yaşlı ve yaşlı 14 kedide teşhis edilmiştir.³³ Diabetes mellitus tanısı konulan ve tedavi edilmeyen 14 kedideki ilk belirtiler poliüri, polidipsi ve polifajidir. Bütün kedilerde birkaç ay içinde şiddetli insülin direnci gelişmiştir.

Şiddetli hiperglisemi kontrol etmek için gereken en yüksek insülin dozajları günde 20-130 U arasındadır. Tanıdan haftalar ila aylar sonra diğer klinik bulgular arasında bir veya daha fazla organın (örneğin karaciğer, kalp, böbrekler ve dil) büyümesi (n=14), kardiyomiyopati (n=13), vücut boyutunda artış ve kilo alımı (n=8), azotemi ile ilişkili nefropati ve klinik böbrek yetmezliği belirtileri (n=7), dejeneratif artropati (n=6) ve merkezi sinir sistemi belirtileri (daire çizme ve nöbetler) (n=2) hipofiz tümörünün genişlemesi sonucunda görülmüştür. Akromegali tanısı, tüm kedilerde aşırı yüksek bazal serum BH konsantrasyonlarının (22-131 pg/L) görülmesiyle doğrulanmıştır.

AKROMEĞALININ AYIRICI TANISI

Akromegalinin ayırıcı tanısı, hiperadrenokortisizm, hipertiroidizm, üremi, obezite, enfeksiyona bağlı antiinsülin antikörleri, inaktif veya tarihi geçmiş insülin, glukagonoma, diyabetojenik ilaçların uygulanması (megestrol asetat), insülin uygulamasıyla ilgili sorunlar dâhil olmak üzere insülin direncinin tüm nedenlerini içerir. Ek olarak, hastalığın kardiyovasküler belirtileri olan kedilerde hipertansiyon, hipertiroidizm ve idiyomatik hipertrofik kardiyomiyopati gibi hipertrofik kardiyomiyopatinin diğer nedenleri de dikkate alınmalıdır.³⁹

AKROMEĞALININ TEDAVİSİ

Radyasyon tedavisi, kedi akromegali için en etkili tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda akromegalili kedilerde radyasyon tedavisinin nörolojik belirtilerin iyileşmesine ve insülin gereksinimlerinin azalmasına

veya diyabetik remisyona neden olduğu bildirilmiştir.^{34,35} Bir çalışmada, hipofiz tümörlü 12 kedi, haftada bir defa, beş haftaya kadar, 37 Gy doz veren kaba fraksiyonel radyasyon protokolü ile tedavi edilmiştir. Radyasyon tedavisinden sonra, 8 kediden 5 tanesi artık insülin tedavisine ihtiyaç duymazken bunlardan biri daha az insüline ihtiyaç duymuştur. Finansal veya lojistik sorunlar nedeniyle radyasyon tedavisinin mümkün olmadığı kedilerde, şeker hastalığı insülin ile yönetilirse (30-130 U/gün orta veya uzun etkili bir insülin), akromegalik kedilerde uzun yaşam sağlanabilmektedir. Akromegali ile ilişkili insülin direnci nedeniyle, bu şekilde tedavi edilen hayvanlarda hipoglisemik komplikasyonlar nadirdir. Yapılan bir çalışmada 14 akromegalik kediden oluşan bir grupta ortalama 20 aylık bir hayatta kalma süresi rapor edilmiştir. Bu hastalar, BT ile incelendiğinde 6 kediden 5'inde hipofiz bezi ve hipotalamus bölgesinde bir kitle ortaya çıkmıştır. İki kedi kobalt radyoterapisi ve ardından bir somatostatin analogu (oktreotid) ile tedavi edilirken, 2 kedi tek başına oktreotid ile tedavi edilmiştir. Kedilerin herhangi birinde serum GH konsantrasyonlarını düşürmede tedavinin etkisi çok az veya hiç olmadığı belirlenmiştir. On kedide otopsi muayenesi sonucunda büyük bir hipofiz asidofil adenomu saptanmıştır. Bu kedilerde, ölüm nedeni böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği ile bunların kombinasyonundan kaynaklanmıştır.³³

SONUÇ

Sonuç olarak, kedilerde akromegali ve insülin direnci yakından bağlantılıdır. Akromegalili kedilerde aşırı

IGF-I üretimi, çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilen insülin direncine yol açabilir. Kedilerde akromegali tedavisi daha fazla komplikasyonu önlemek için gereklidir, ancak diabetes mellitus gelişimini önlemek için kan şekeri düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir. Bu nedenle, bu olgularda akromegali ve semptomları araştırılmalı, akromegali hastalarında ise insülin direnci ve diabetes mellitus düşünülmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Erman Or, Sirvan Oshnoui Mahmoudzadeh; **Tasarım:** Mehmet Erman Or, Lora Koenhems; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Erman Or; **Analiz ve/veya Yorum:** Tandzhu Nailov Mehmedov, Sirvan Oshnoui Mahmoudzadeh; **Kaynak Taraması:** Sirvan Oshnoui Mahmoudzadeh; **Makalenin Yazımı:** Sirvan Oshnoui Mahmoudzadeh, Lora Koenhems; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Erman Or, Tandzhu Nailov Mehmedov.

KAYNAKLAR

1. Peterson ME. Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1995;25(3):691-713. PMID: 7660542.
2. Randolph JF, Peterson ME. Acromegaly (growth hormone excess) syndromes in dogs and cats. JD Bonagura and RW Kirk eds. Philadelphia WB Saunders. 1992;322-7. https://www.researchgate.net/profile/Mark-Peterson-28/publication/260712883_Acromegaly_growth_hormone_excess_syndromes_in_dogs_and_cats/links/0c9605320b40072c25000000/Acromegaly-growth-hormone-excess-syndromes-in-dogs-and-cats.pdf
3. Schwedes CS. Transient diabetes insipidus in a dog with acromegaly. *J Small Anim Pract.* 1999;40(8):392-6. PMID: 10476528.
4. Eigenmann JE, Eigenmann RY, Rijnberk A, van der Gaag I, Zapf J, Froesch ER. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;104(2):167-76. PMID: 6227190.
5. Eigenmann JE, Venker-van Haagen AJ. Progesterone-induced and spontaneous canine acromegaly due to reversible growth hormone overproduction: clinical picture and pathogenesis. *Journal American Animal Hospital Association.* 1981;17(5):813-22. <https://eurekamag.com/research/000/959/000959232.php?srsId=AfmBOortn7Y3TDGPRc-NppouO1nPEQD7HrbeT3ehal8-ZWNJBptg0DxFM>

6. Randolph JF, Peterson ME. Acromegaly (growth hormone excess) syndromes in dogs and cats. JD Bonagura. RW eds. Philadelphia WB Saunders. 1992;322-7. https://www.researchgate.net/profile/Mark-Peterson-28/publication/260712883_Acromegaly_growth_hormone_excess_syndromes_in_dogs_and_cats/links/0c9605320b40072c25000000/Acromegaly-growth-hormone-excess-syndromes-in-dogs-and-cats.pdf
7. Lichtensteiger CA, Wortman JA, Eigenmann JE. Functional pituitary acidophil adenoma in a cat with diabetes mellitus and acromegalic features. *Vet Pathol.* 1986;23(4):518-21. PMID: 3018986.
8. Morrison SA, Randolph J, Lothrop CD Jr. Hypersomatotropism and insulin-resistant diabetes mellitus in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194(1):91-4. PMID: 2914804.
9. Peterson ME, Taylor RS, Greco DS, Nelson RW, Randolph JF, Foodman MS, et al. Acromegaly in 14 cats. *J Vet Intern Med.* 1990;4(4):192-201. PMID: 2401966.
10. Niessen SJ, Petrie G, Gaudiano F, Khalid M, Smyth JB, Mahoney P, et al. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J Vet Intern Med.* 2007;21(5):899-905. PMID: 17939541.
11. Berg RI, Nelson RW, Feldman EC, Kass PH, Pollard R, Refsal KR. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med.* 2007;21(5):892-8. PMID: 17939540.
12. Hurty CA, Flatland B. Feline acromegaly: a review of the syndrome. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005;41(5):292-7. PMID: 16141180.
13. Peterson ME. Acromegaly in cats: are we only diagnosing the tip of the iceberg? *J Vet Intern Med.* 2007;21(5):889-91. PMID: 17939539.
14. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989;10(1):68-91. PMID: 2666112.
15. Rosenfeld RG, Wilson DM, Dollar LA, Bennett A, Hintz RL. Both human pituitary growth hormone and recombinant DNA-derived human growth hormone cause insulin resistance at a postreceptor site. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(5):1033-8. PMID: 7037819.
16. Hansen I, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol.* 1986;250(3 Pt 1):E269-73. PMID: 3513613.
17. Bolinder J, Ostman J, Werner S, Arner P. Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1201-6. PMID: 3514677; PMCID: PMC424457.
18. Hansen I, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol.* 1986;250(3 Pt 1):E269-73. PMID: 3513613.
19. Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med.* 2002;16(2):123-32. PMID: 11899027.
20. Campbell J, Rastogi KS. Growth hormone-induced diabetes and high levels of serum insulin in dogs. *Diabetes.* 1966;15(1):30-43. PMID: 5907148.
21. Young FG. The growth hormone and diabetes. *Recent Progress in Hormone Research.* 10th ed. New York: Academic Press; 1953.
22. Peterson ME, Taylor RS, Greco DS, Nelson RW, Randolph JF, Foodman MS, et al. Acromegaly in 14 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 1990;4(4):192-201. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-1676.1990.tb00897.x>
23. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938-48. PMID: 1881419.
24. Hanaire-Broutin H, Sallerin-Caute B, Poncet MF, Tauber M, Bastide R, Rosenfeld R. Insulin therapy and GH-IGF-I axis disorders in diabetes: impact of glycaemic control and hepatic insulinization. *Diabetes Metab.* 1996;22(4):245-50. PMID: 8767170.
25. Wheelhouse NM, Stubbs AK, Lomax MA, MacRae JC, Hazlerigg DG. Growth hormone and amino acid supply interact synergistically to control insulin-like growth factor-I production and gene expression in cultured ovine hepatocytes. *J Endocrinol.* 1999;163(2):353-61. PMID: 10556786.
26. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med.* 1979;301(21):1138-42. PMID: 492275.
27. Chang-DeMoranville BM, Jackson IM. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):649-68. PMID: 1521517.
28. Middleton DJ, Culvenor JA, Vasak E, Mintohadi K. Growth hormone-producing pituitary adenoma, elevated serum somatomedin C concentration and diabetes mellitus in a cat. *Can Vet J.* 1985;26(5):169-71. PMID: 17422532; PMCID: PMC1679985.
29. Abrams-Ogg AC, Holmberg DL, Stewart WA, Claffey FP. Acromegaly in a cat: diagnosis by magnetic resonance imaging and treatment by cryohypophysectomy. *Can Vet J.* 1993;34(11):682-5. PMID: 17424325; PMCID: PMC1686695.
30. Norman EJ, Mooney CT. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *J Feline Med Surg.* 2000;2(4):183-90. PMID: 11716617.
31. Abraham LA, Helmond SE, Mitten RW, Charles JA, Holloway SA. Treatment of an acromegalic cat with the dopamine agonist L-deprenyl. *Aust Vet J.* 2002;80(8):479-83. PMID: 12224616.
32. Berg RI, Nelson RW, Feldman EC, Kass PH, Pollard R, Refsal KR. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med.* 2007;21(5):892-8. PMID: 17939540.
33. Peterson ME, Taylor RS, Greco DS, Nelson RW, Randolph JF, Foodman MS, et al. Acromegaly in 14 cats. *J Vet Intern Med.* 1990;4(4):192-201. PMID: 2401966.
34. Kaser-Hotz B, Rohrer CR, Stankeova S, Wergin M, Fidel J, Reusch C. Radiotherapy of pituitary tumours in five cats. *J Small Anim Pract.* 2002;43(7):303-7. PMID: 12137151.
35. Goossens MM, Feldman EC, Nelson RW, Theon AP, Koblik PD, Elliott DA, et al. Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(3):374-6. PMID: 9702226.
36. Karila TA, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ, Viitasalo MT, Seppälä TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med.* 2003;24(5):337-43. PMID: 12868044.
37. Mauldin GN, Burk RL. The use of diagnostic computerized tomography and radiation therapy in canine and feline hyperadrenocorticism. *Probl Vet Med.* 1990;2(4):557-64. PMID: 2134074.
38. Feldman EC, Nelson RW. Acromegaly and hyperadrenocorticism in cats: a clinical perspective. *J Feline Med Surg.* 2000;2(3):153-8. PMID: 11716611.
39. Niessen SJ. Feline acromegaly: an essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *J Feline Med Surg.* 2010;12(1):15-23. PMID: 20123483.