

**Clinical consequences of growth hormone disorders in dogs and cats**

Gołyński M., Adamek Ł., Sub-Department of Internal Medicine of Livestock and Horses<sup>1</sup>, Sub-Department of Clinical Diagnostics and Veterinary Dermatology<sup>2</sup>, Department and Clinic of Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The article traces clinical aspects of anomalous secretion of the growth hormone in dogs and cats. Pituitary dwarfism in dogs, feline and canine acromegaly and growth hormone responsive dermatosis in adult dogs were presented and their management and treatment was discussed.

**Keywords:** somatotropin, disorders, dog, cat.

**H**ormon wzrostu (growth hormone – GH), nazywany też somatotropiną, jest wytwarzany przez komórki kwasochłonne przedniego płata przysadki. Hormon ten pobudza proliferację komórek różnych tkanek, prowadząc do zwiększenia ich liczby i wielkości. Somatotropina ma strukturę prostego łańcucha polipeptydowego złożonego ze 190 aminokwasów. Preparaty hormonu wzrostu mają dużą swoistość gatunkową i uzyskane od różnych gatunków ssaków różnią się aktywnością biologiczną i strukturą cząsteczki. Sekwencje aminokwasowe cząsteczki hormonu wzrostu psa i świni są identyczne, a od sekwencji somatotropiny kota różnią się jednym aminokwasem (1).

Hormon wzrostu jest uwalniany pulsacyjnie, jego stężenie jest największe nocą. Wydzielanie hormonu jest regulowane przez dwa hormony podwzgórza o przeciwnym działaniu: hormon uwalniający hormon wzrostu – GN-RH i hormon hamujący uwalnianie hormonu wzrostu – SRIF, czyli somatostatynę. Hormon wzrostu może wpływać hamująco na podwzgórze i zmniejszać wytwarzanie GN-RH lub wzmacniać wytwarzanie SRIF. Podobny wpływ na podwzgórze wywierają somatomedyny. Somatomedyny są wytwarzane w wielu tkankach, głównie w wątrobie. Pośredniczą one w działaniu GH. Somatomedyny stanowią rodzaj sprzężenia zwrotnego kontrolującego sekrecję GH. Głównymi ich przedstawicielami są insulinopodobne czynniki wzrostu: IGF-1 i IGF-2, które pobudzają chondrogenezę i wzrost kości oraz transport błonowy aminokwasów i syntezę białek w mięśniach szkieletowych oraz innych tkankach.

U psów hormon wzrostu pochodzi nie tylko z przysadki, ale także z gruczołu sutkowego. Wykazano, że podawanie progestagenów powoduje podwyższenie poziomu GH we krwi i może prowadzić do

## Kliniczne postaci zaburzeń w wydzielaniu hormonu wzrostu u psów i kotów

Marcin Gołyński<sup>1</sup>, Łukasz Adamek<sup>2</sup>

z Zakładu Chorób Wewnętrznych Zwierząt Gospodarskich i Koni<sup>1</sup> oraz Zakładu Diagnostyki Klinicznej i Dermatologii Weterynaryjnej<sup>2</sup> Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

rozwoju objawów hipersomatotropizmu. Wydzielanie hormonu przez ulegające rozrostowi pod wpływem progestagenów komórki nabłonka przewodów wyprowadzających gruczołu sutkowego nie ma charakteru pulsacyjnego, nie odpowiada na stymulację GNRH i nie może być zahamowane przez podanie somatostatyny (1).

Hormon wzrostu działa bezpośrednio na wątrobę i pośrednio na mięśnie oraz tkankę tłuszczową. Bierze udział w syntezie białek, metabolizmie tłuszczów i węglowodanów oraz gospodarce mineralnej. GH pobudza syntezę białek, prowadząc do dodatniego bilansu azotowego i fosforowego. Hormon ten jest głównym czynnikiem pobudzającym przyrost masy ciała, tkanki chłonnej i narządów płciowych w pierwszym okresie życia. Działanie hormonu wzrostu na metabolizm białkowy i wzrost odbywa się za pośrednictwem insulinopodobnych czynników wzrostu.

Hormon wzrostu działa lipolitycznie i powoduje hydrolizę triacylogliceroli tkanki tłuszczowej, uwalniając do krwi wolne kwasy tłuszczowe i glicerol. GH wykazuje działanie antagonistyczne wobec insuliny, gdyż hamuje transport glukozy do wnętrza komórek i procesy glikolizy. Hormon wzrostu zmniejsza tolerancję organizmu na glukozę i pobudza wydzielanie insuliny przez komórki wysp trzustki. Działanie tego hormonu na gospodarkę mineralną polega na wzmożeniu wchłaniania wapnia z jelit oraz na zatrzymaniu w organizmie sodu, wapnia i fosforanów.

U psów i kotów kliniczne postaci zaburzeń związanych z hormonem wzrostu są rzadkie. Mogą one wynikać z wrodzonych lub nabytych niedoborów tego hormonu (hiposomatotropizmu) albo jego nadmiaru (hipersomatotropizmu).

### Karłowatość przysadkowa u psów

Wrodzona karłowatość przysadkowa (*nanosomia pituitaria*) u psów występuje rzadko. Zdarza się u psów różnych ras, lecz najczęściej była opisywana u owczarków niemieckich oraz karelskich psów na niedźwiedzie jako anomalia dziedziczna autosomalnie recesywnie (2, 3, 4). Bezpośrednią

przyczyną niedoboru hormonu wzrostu jest zaburzenie dotyczące kieszonki Rathkego, z której w rozwoju osobniczym powstaje przysadka (5). U owczarków niemieckich obciążonych tym defektem dochodzi do powstania torbieli kieszonki Rathkego, które, uciskając na przysadkę gruczołową, prowadzą przede wszystkim do zaniku komórek wytwarzających hormon wzrostu. Z torbielowatych pozostałości kieszonki może też rozwinąć się łagodny nowotwór, czaszkogardlak (*craniopharyngioma*) uciskający przysadkę. W karłowatości przysadkowej upośledzone jest też wytwarzanie innych hormonów przysadki, a zwłaszcza tyreotropiny i prolaktyny. Nie ma jednak pewności, czy opisany mechanizm nie jest wtórny do defektu związanego z mutacją genu kodującego czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za różnicowanie się komórek macierzystych przysadki.

W wyniku niedoczynności przysadki dochodzi do przedwczesnego zatrzymania wzrostu z zachowaniem właściwych proporcji ciała, występowania zmian skórnych z zahamowaniem rozwoju okrywy włosowej oraz upośledzenia funkcji stymulowanych przez przysadkę gruczołów wydzielania wewnętrznego (niedoczynność tarczycy, gonad, nadnerczy; 2, 6).

Pierwsze objawy defektu ujawniają się między 3 a 4 miesiącem życia. Przypuszczenie o wystąpieniu karłowatości wynika z zahamowania wzrostu, u któregoś ze szczeniąt w miocie (*ryc. 1*). Badanie dermatologiczne ujawnia rozprzestrzenione, pseudosymetryczne wyłysienia. W pozostałych okolicach skóra pokryta jest przerezoną, matową, miejscami odbarwioną, nastroszoną okrywą włosową typu szczenięcego (*ryc. 2*). Naskórek może wykazywać przebarwienia. Skóra właściwa jest ścięczała i mało elastyczna. Niekiedy pojawia się średniego stopnia świąd, będący wynikiem zaburzeń keratolojotokowych i wtórnych zakażeń. Psy mogą być płochliwe i wykazywać agresywność (7).

Konieczne jest wykonanie badań dodatkowych. Badanie biochemiczne krwi może wykazać podwyższenie poziomu mocznika. W rozpoznawaniu przydatne

może być oznaczanie IGF-I w surowicy metodą immunoenzymatyczną (7). Dla przykładu u owczarków niemieckich norma wynosi  $280 \pm 23$  ng/ml i jest zależna od wielkości psa tej rasy, zaś u karłów przysadkowych stwierdza się zazwyczaj wartości 5–26 ng/ml (8, 9, 10). W Polsce IGF-1 oznacza jedno z niemieckich laboratoriów weterynaryjnych. Rozpoznanie ostateczne opiera się na wykonaniu testu z ksylazyną, która, podobnie jak klonidyna, jest agonistą receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych i doprowadza u zdrowych psów po 15–30 minutach od podania dożylnego w dawce 100–300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  m.c. do wyrzutu hormonu wzrostu. Poziom podstawowy GH zawiera się normalnie w przedziale od 1 do 4,5 ng/ml (12, 15, 16). Przykładowy wynik badania zamieszczono na **ryc. 3** (7). W Europie jedyne laboratorium oznaczające hormon wzrostu u psów znajduje się na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej w Utrechcie.

Możliwości leczenia karłowatości są bardzo ograniczone. Pacjenci diagnozowani są zbyt późno, kiedy nie można już pobudzić wzrostu zwierzęcia. Istnieje możliwość podskórnego podawania świńskiej somatotropiny trzy razy w tygodniu w dawce 0,1–0,3 j.m./kg m.c., lecz z powodu wysokiej ceny stosuje się ją niezwykle rzadko. Stwarza to konieczność prowadzenia monitoringu poziomów IGF-1 i glukozy co najmniej raz na 6 tygodni (14). Alternatywną metodą jest stosowanie octanu medroksyprogesteronu podskórnie, w dawce 2,5–5,0 mg/kg m.c., początkowo w odstępach 3-tygodniowych, a potem 6-tygodniowych. Medroksyprogesteron powoduje wydzielanie GH w ogniskowo przerośniętym nabłonku przewodów mlecznych. Podobnie działa proligeston stosowany w dawce 10 mg/kg m.c. Takie leczenie pozwala, podobnie jak w przypadku zastosowania somatotropiny, na pobudzenie wzrostu zwierzęcia oraz uzyskanie odrostu włosów (15, 16). Skuteczność tej terapii wykazano w niewielkiej liczbie przypadków.

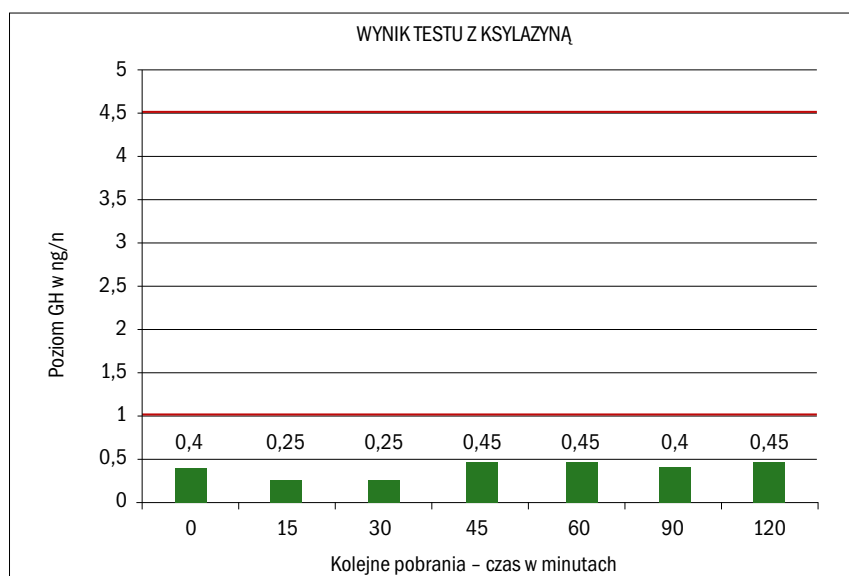
Jeśli leczenie gestagenami nie zostanie w porę przerwane, może dojść do akromegalii. Postępowanie to wiąże się także z indukcją powikłań, typowych dla stosowania gestagenów: ropnego zapalenia skóry, torbielowatego rozrostu *endometrium* i śluzomacicza (*mucometra*; 16). W celu uniknięcia powikłań ze strony macicy zaleca się wykonanie owariohisterektomii przed rozpoczęciem terapii gestagenami. W przypadku jednoczesnego występowania hipotyreoizmu konieczne jest podawanie lewotyrosyny. Leczenie hiposomatotropizmu obejmuje także terapię dermatologiczną: stosowanie szampoonów keratomodulujących, antybiotyków w przypadku ropnych zapaleń skóry oraz dodatków żywieniowych zawierających



Ryc. 1. Dziewięciomiesięczne psy z jednego miotu; po lewej karzeł przysadkowy



Ryc. 2. Owczarek niemiecki dotknięty karłowatością przysadkową. Widoczna budowa ciała zbliżona do typowej dla wzorca rasy, wyłysienia oraz okrywa włosowa typu szczenięcgo



Ryc. 3. Poziomy somatotropiny przed i w różnym czasie po podaniu ksylazyny; brak efektu stymulacji. Czerwone linie wyznaczają przedział poziomu somatotropiny u zdrowych psów (7)

nienasycone kwasy tłuszczowe, cynk i biotynę, które w znaczący sposób poprawiają odporność układu powłokowego, a według naszych obserwacji dodatkowo przyspieszają odrost włosów i cofanie się zmian keratołojotokowych.

### Hiposomatotropizm u psów dorosłych

Choroba jest nazywana łysieniem X (alopecia X), które jako zespół obejmuje także inne choroby skóry o podłożu hormonalnym. Łysienie X jest też znane jako dermatoza odpowiadająca na hormon wzrostu, rzekomy zespół Cushinga, zespół podobny do przerostu kory nadnerczy, dermatoza odpowiadająca na kastrację, łysienie reagujące na biopsję (11, 17). Patogeneza hiposomatotropizmu u psów dorosłych nie została do końca wyjaśniona dlatego, że niektóre udokumentowane przypadki były dodatkowo w opisanym wcześniej teście z ksyłazyną lub klonidyną, a inne na stymulację reagowały słabo lub wcale, co wskazuje na zaburzenia czynnościowe (14). U chorych psów stwierdza się zwykle nieznaczną nadczynność kory nadnerczy powodującą zahamowanie wydzielania hormonu wzrostu w związku z nieprawidłową syntezą steroidów nadnerczowych. Biorąc pod uwagę rasy chorujących psów (chow-chow, szpic wilczy niemiecki, pomeranian, pudel miniaturowy, samojed, amerykański spaniel wodny) i psy, u których występuje zespół podobny do przerostu kory nadnerczy (chow-chow, szpic wilczy niemiecki, pomeranian, samojed) przyjmuje się, że hiposomatotropizm jest problemem wtórnym. Choroba zwykle występuje pomiędzy 9 miesiącem a 11 rokiem życia u samców, a około połowa psów może być młodsza niż 2 lata. Na początku pojawia się stopniowe wypadanie włosów ościstych i zatrzymanie podszerstka, co przypomina okrywę włosową typu szczenięcego (podobna jak w przypadku karłowatości przysadkowej). Następnie wypadają włosy z okolic małżowin usznych, szyi, ogona oraz tylnoprzódki części ud. Na tułowiu pozostać mogą nieliczne włosy wtórne, rzadko zaś, w przewlekłych przypadkach, dochodzi do całkowitego wyłysienia tej okolicy. W tych miejscach może, ale nie musi, pojawić się przebarwienie. Skóra może być nieelastyczna (słabo napięta).

W postępowaniu diagnostycznym kluczowe należy inne dermatozy hormonalne, w tym niedoczynność tarczycy i zespół Cushinga (18). Biopsja skóry wykazuje zmiany dość typowe dla tych chorób (dermatoza zanikowa), lecz nieswoiste dla żadnej z nich, z wyjątkiem dość typowego zmniejszenia rozmiarów włókien elastynowych. Wykonanie testu z klonidyną lub ksyłazyną pozwala na postawienie rozpoznania z wyjątkiem tych psów, u których

występuje sezonowy hiposomatotropizm (airedale terier, bokser, buldog angielski), u nich wynik badania jest rozstrzygający tylko w fazie wypadania włosów. Przed wykonaniem tego testu powinny być wykluczone inne endokrynopatie, gdyż wpływają na wydzielanie GH.

Nie można zalecić jednego leczenia choroby. Zastosowanie hormonu wzrostu może nie przynieść efektu, a decydujemy się na nie wtedy, gdy leczenie współistniejących endokrynopatii jest nieskuteczne. Niektóre psy wykazują bowiem odrost włosów po kastracji, suplementacji testosteronem lub po zastosowaniu melatoniny, co ma na celu regulację między innymi poziomu hormonów steroidowych (kortyzol, hormony płciowe), czyli działa u podłoża choroby.

### Akromegalia u psów i kotów

Choroba występuje u psów dorosłych i polega na przeroście tkanki łącznej, kości i narządów jamy brzusznej w odpowiedzi na wzrost poziomu hormonu wzrostu. Jakkolwiek u kotów i ludzi wywołana jest przez gruczolak somatotropowego przysadki, to do niedawna sądzono, że u psów etiologia jest zupełnie odmienna, a wzrost poziomu somatotropiny ma źródło pozaprzysadkowe (19, 20, 21). Rzeczywiście, w większości przypadków choroba powikłana nietolerancją glukozy występuje u suk, u których prowadzona jest antykoncepcja hormonalna z użyciem gestagenów lub samic, które są w fazie *metoestrus*. Dprowadza to do nadprodukcji somatotropiny w gruczole sutkowym (22, 23). Podczas leczenia psów z karłowatością przysadkową z zastosowaniem gestagenów nie zaobserwowano wzrostu GH, pomimo objawów klinicznych akromegalii. Można to tłumaczyć odmiennym od przysadkowego, ciągłym wydzielaniem hormonu (13).

Pomimo wielu doniesień jedynym, rzetelnie udokumentowanym przypadkiem choroby wywołanej przez guz przysadki u psa jest jej opis u 10-letniego samca dalmatyńczyka (24). U zwierzęcia stwierdzono postępującą sztywność chodu, sztywność szyi, wzrost masy ciała, zwiększone pragnienie i wielomocz, duszność wdechową, przerost skóry w okolicy głowy i szyi, poszerzenie języka. Badania laboratoryjne wykazały między innymi wzrost IGF-I do 1254 ng/ml oraz podstawowego poziomu GH w surowicy do wartości 23 ng/ml, bez obniżenia poziomu po podaniu somatostatyny.

Zmiana grubości skóry u psów dotkniętych akromegalią uwarunkowana jest zwiększeniem grubości naskórka oraz zwiększeniem ilości kolagenu i mukopolisacharydów (25, 26). Jeżeli przyczyną zmian dotyczących tkanek miękkich jest

antykoncepcja hormonalna z użyciem gestagenów, to po ich odstawieniu zmiany się cofają (22). Sugeruje się, że nadmiar hormonu wzrostu powoduje, mówiąc lapidarnie, wzrost czynności chondrocytów, doprowadzając do powstawania osteofitów i rozwoju *spondylosis deformans* (24). Somatotropina jako silny czynnik diabetogenny może doprowadzać u psów z akromegalią do insulinooporności odpowiadającej cukrzycy człowieka klasy III:D:1 według American Diabetes Association oraz WHO (24, 27).

Choroba notowana jest także u kotów, przede wszystkim u samców, lecz dotąd udokumentowano niewiele przypadków. Wywołana jest somatotropowym gruczolakiem zlokalizowanym w części dalszej przedniego płata przysadki. Chorują zwykle koty w średnim wieku lub starsze, kastrowane samce różnych ras (28). Akromegalia objawia się u kotów nadmiernym rozrostem, szczególnie czaszki i łap, prognatyzmem, poszerzeniem szpar między zębami, powiększeniem narządów wewnętrznych, dusznością związaną z niewydolnością serca, obrzękami, kardiomegalią oraz wielomoczem i zwiększonym pragnieniem związanymi z uszkodzeniem nerek. U około połowy chorych kotów pojawia się duszność i świsły oddechowe związane z przerostem tkanek języka, jamy ustnej i gardła. Czasem chore koty są fenotypowo nie do odróżnienia od zdrowych (28). Zmiany skórne są podobne do występujących u psów.

U chorych kotów pojawiać się może cukrzyca (insulinooporność), a poziom IGF-1 może być wtedy obniżony (norma wynosi 208-443 ng/ml) i wzrastać znacznie po zastosowaniu insuliny (29). U kotów z akromegalią, ale bez cukrzycy, poziom IGF-1 jest podwyższony. Należy jednak pamiętać, że przy oznaczaniu IGF-1 u kotów z cukrzycą insulinooporną, ale bez akromegalii, można uzyskać wynik fałszywie dodatni (28). Poziom prawidłowy GH u kotów dorosłych wynosi poniżej 10 ng/ml i znacząco wzrasta podczas choroby, przy czym w celu potwierdzenia wyniku wystarczający jest, inaczej niż u ludzi, jednorazowy pomiar poziomu tego hormonu (28, 30).

Leczenie akromegalii u suk, związane z *diestrus*, polega na wykonaniu zabiegu owariohisterektomii. Według naszych obserwacji, przed zabiegiem należy przeprowadzić monitoring i regulację glikemii. W przypadkach choroby wynikającej ze stosowania gestagenów, do uzyskania poprawy wystarcza odstawienie antykoncepcji, chociaż rozważenia wymaga jednoczesna sterylizacja (14). Zmiany w tkankach miękkich stopniowo się cofają, ale nie ma możliwości wpłynięcia na przerośnięte kości. U kotów nie ma opracowanego leczenia – dotąd wykonywano tylko doświadczalne naświetlanie przysadki bombą kobaltową.

## Piśmiennictwo

- Feldman F.C., Nelson R.W.: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3<sup>rd</sup> ed., Saunders, 2004.
- Kooistra H.S., Voorhout G., Mol J.A., Rijnberk A.: Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2000, **19**, 177-190.
- Müller-Peddinghaus R., El Etreby F., Siefert J., Ranke M.: Hypophysärer Zwergwuchs beim Deutschen Schäferhund. *Vet. Pathol.* 1980, **17**, 406-421.
- Andresen E., Willeberg P.: Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance. *Nord. Vet.-Med.* 1976, **28**, 481-486.
- Sasaki F., Nishioka S.: Fetal development of the pituitary gland in the beagle. *Anat. Rec.* 1998, **251**, 143-151.
- Pineda M., Dooley M.P.: *McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction*, 5<sup>th</sup> ed., Blackwell Publishing, Iowa 2002.
- Golyński M., Szweczyk L., Dębiak P., Pomorska D., Narojek T.: Karłowatość przysadkowa psów – opis przypadku. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 1186-1189.
- Eigenmann J.E., Patterson D.F., Zapf J., Froesch E.R.: Insulin-like growth factor I in the dog: a study in different dog breeds and in dogs with growth hormone elevation. *Acta Endocrinol.* (Copenh.) 1984, **105**, 294-301.
- Eigenmann J.E., Zanesco S., Arnold U., Froesch E.R.: Growth hormone and insulin-like growth factor I in German shepherd dwarf dogs. *Acta Endocrinol.* (Copenh.) 1984, **105**, 289-293.
- Rijnberk A., van Herpen H., Mol J.A., Rutteman G.R.: Disturbed release of growth hormone in mature dogs: a comparison with congenital growth hormone deficiency. *Vet. Rec.* 1993, **133**, 542-545.
- Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E.: *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*, 6<sup>th</sup> ed., W.B. Saunders, Philadelphia 2001.
- Cella S.G., Picotti G.B., Muller E.E.: Alpha2-adrenergic stimulation enhances growth hormone secretion in the dog: a presynaptic mechanism? *Life Sci.* 1983, **32**, 2785-2792.
- Hampshire J., Altszuler N.: Clonidine or ylxazine as provocative tests for growth hormone secretion in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 1981, **42**, 1073-1076.
- Rijnberk A., Kooistra H.: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2<sup>nd</sup> ed., Schlutersche Verlagsgesellschaft, Hannover 2010.
- Knottenbelt C.M., Herrtage M.E.: Use of proligestone in the management of tree German shepherd dogs with pituitary dwarfism. *J. Small Anim. Pract.* 2002, **43**, 797-801.
- Kooistra H.S., Voorhout G., Selman P.J.: Progesterin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Dom. Anim. Endocrinol.* 1998, **15**, 515-518.
- Bonagura J.D.: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. W.B. Saunders, Philadelphia 1995.
- Frank L.A., Hnilica K.A., Oliver J.W.: Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Vet. Dermatol.* 2004, **15**, 278-284.
- Peterson M.E., Taylor R.S., Greco D.S., Nelson R.W., Randolph J.F., Foodman M.S., Moroff S.D., Morrison S.A., Lothrop C.D.: Acromegaly in 14 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1990, **4**, 192-201.
- Rijnberk A., Kooistra H.S., Mol J.A.: Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. *GH IGF Res.* 2003, **13**, 158-164.
- Selman P.J., Mol J.A., Rutteman G.R., Garderen E., Rijnberk A.: Progesterin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology* 1994, **134**, 287-292.
- Eigenmann J.E., Eigenmann R.Y., Rijnberk A., van der Gaag L., Zapf J., Froesch E.R.: Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol.* 1983, **104**, 167-176.
- Ettinger S.J., Feldman E.C.: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> ed., W.B. Saunders, Philadelphia 2005.
- Fracassi F., Gandini G., Diana A., Preziosi R., van den Ingh T.S.G.A.M., Famigli-Bergamini P., Kooistra H.S.: Acromegaly due to a somatotroph adenoma in a dog. *Dom. Animal Endocrinol.* 2007, **32**, 43-54.
- Scott D.W., Concannon P.W.: Gross and microscopic changes in the skin of dogs with progesterin-induced acromegaly and elevated growth hormone levels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1982, **19**, 523-527.
- Matsuoka L.Y., Wortsman J., Kupchella C.E., Eng A., Dietrich J.E.: Histochemical characterization of the cutaneous involvement of acromegaly. *Arch. Intern. Med.* 1982, **142**, 1820-1823.
- Fall T.: Characterisation of diabetes mellitus in dogs. SLU Service/Repro., Uppsala 2009.
- Niessen S.J.M., Petrie G., Gaudiano F., Khalid M., Smyth J.B.A., Mahoney P., Church D.B.: Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 899-905.
- Reusch C.E., Kley S., Casella M., Nelson R.W., Mol J., Zapf J.: Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. *Vet. Rec.* 2006, **158**, 195-200.
- August J.R.: *Consultations in Feline Internal Medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2010.