Hipertiroidismul felin asociat cu boala renală cronică și diabet zaharat după inițierea tratamentului cu metimazol – Un studiu de caz

Feline hyperthyroidism associated with chronic renal disease and diabetes mellitus after treatment with methimazole – A case study

Andreea Pap*, Romeo T. Cristina

Universitatea de Medicină Veterinară și de Medicină Veterinară din Banat "Regele Mihai I al României" din Timișoara (BUAVMT), Facultatea de Medicină Veterinară, Farmacologie și Farmacie.

*pap.andreea@ymail.com

Cuvinte cheie: hipertiroidism, boală renală cronică, diabet zaharat, metimazol

Key words: hyperthyroidism, renal failure, diabetes mellitus, methimazole

Rezumat

Asocierea hipertiroidismului cu boala renală cronică este frecvent observată la pisicile bătrâne făcând protocolul terapeutic anti-tiroidian dificil atunci când bolile concurente sunt prezente. Terapia reversibilă cu medicamente de tipul metimazolului este recomandată atunci când afecțiunea renală sau alte afecțiuni sunt suspectate. Acest caz urmărește evoluția unei pisici cu hipertiroidism a cărei protocol terapeutic suferă modificări repetate datorate afecțiunilor concurente dobândite. Insuficiența renală și diabetul zaharat sunt afecțiuni întâlnite frecvent la animalele bătrâne putând cauza sau fiind cauzate de hipertiroidism.

Abstract

The association between hyperthyroidism and chronic kidney disease is often seen in geriatric cats making the therapeutic protocol of hyperthyroidism more difficult. A reversible therapy with methimazole like drugs is recommended when assessing the gravity of renal failure or other affection influenced by thyroid hormones. Chronic kidney disease and diabetes mellitus are common conditions knowns as co-existing affections in older cats that may be caused or cause hyperthyroidism. This case follows the evolution of a hyperthyroid cat whose therapeutic protocol undergoes repeated changes due to the presence of co-existing affections.

Introducere

Hipertiroidismul și diabetul zaharat felin sunt considerate cele mai comune afecțiuni întâlnite la pisicile domestice fiind întâlnită la 1 din 300, respectiv 1 din 400 de pisici. Hipertiroidismul este rezultatul sintezei și secreției excesive de hormoni tiroidieni de către glanda tiroidă (26).

Diabetul zaharat este o afecțiune caracterizată prin alterarea metabolismului hidraților de carbon manifestată prin hiperglicemie cronică și este rezultatul secreției sau utilizării defectuase a insulinei de către țesuturile țintă sau consecința rezistenței insulinice dobândite (11, 21, 30).

Analog tipului 2 de diabet, diabetul zaharat felin (FDM) este prezent la 80-95% din totalul de pisici afectate și este caracterizat prin rezistență insulinică și funcție defectuoasă la nivelul celule β (25).

Frecvent, o asociere între hipertiroidism și boala renală cronică (CKD) a fost observată, însă deoarece incidența CKD a crescut la 5,8%, aceste afecțiuni sunt considerate „boli ale bătrâneții" iar prezența lor concomitentă este de așteptat (19).

Simptomatologia comună a acestor entități (polidipsie, poliurie, pierderi musculare, slăbire asociată cu polifagie) pun în dificultate stabilirea diagnosticului și a protocolului terapeutic (25, 31).

Atunci când prezența CKD este suspectată, recomandarea unei terapii temporare cu metimazol este de preferat deoarece rezoluția hipertiroidismului poate agrava o afecțiune renală preexistentă.

În literatura de specialitate a fost relatat faptul că 40% din pisicile cu hipertiroidism au dezvoltat azotemie după ce starea de eutiroidism a fost atinsă (32).

Acest caz descrie existența a trei entități patologice diferite cu simptomatologie similară, ceea ce necesită dezvoltarea și adaptarea unui protocol terapeutic care să asigure stabilitatea metabolică și calitatea vieții.

1. Prezentarea cazului

O pisică în vârstă de 9 ani din Rasa Europeană, a fost adusă la consultație deoarece proprietarul a relatat un comportament atipic pentru vârsta acesteia manifestat prin poliurie, polidipsie, hiperexcitabilitate, scădere în greutate în ciuda apetitului normal.

La examenul clinic s-a constatat stare de cahexie, facies abătut, tahicardie și șoc cardiac puternic (Figura 1).

Figura 1. Pisica examinată, facies abătut, cahexie, blană mată

2. Metodologie

În vederea stabilirii unui diagnostic definitiv, s-a optat pentru recoltarea unor probe de sânge destinate analizelor de laborator.

Recoltarea probelor de sânge a fost realizată în microtainere (500 µL) și utilizate pentru analize biochimice și hormonale.

După recoltare, probele de sânge au fost menținute la temperatura camerei timp de 30 de minute pentru a favoriza formarea coagulilor.

Centrifugarea probelor de sânge a fost realizată la 6000 rpm timp de 3 minute, iar serul obținut a fost utilizat la testarea biochimică a următorilor parametri:

- fructozamina (FR),
- creatinina (CREA),
- ureea (BUN), Cystatin
- C (sCysC) și
- tiroxina totală (tT4).

Testarea parametrului sCysC a fost efectuată la un laborator veterinar privat.

Pe perioada de monitorizare, pisica a fost adusă la cabinet de 12 ori, timp în care s-a efectuat reevaluarea parametrilor luați în considerare precum și examenul fizic.

Examenele de laborator ale parametrilor: FR, CREA, BUN, GLU și tT4 s-au făcut folosind metodologia anterior descrisă.

Analizele biochimice au fost efectuate utilizând analizatorul automat Fujifilm DRI-CHEM NX500i (Figura 2) și un analizator

automat EUROLyser solo pentru dozare tiroxinei totale (Figura 3).

Analizatorul biochimic a utilizat kit-uri de uz veterinar pentru următorii parametrii: TP, ALP, GPT/ALT, GLU, CRE și BUN.

Dozarea tiroxinei s-a realizat cu analizatorul automat EUROLyser solo utilizând Kit-ul T4 Vet bazat pe tehnica imunoenzimatică.

Figura 2. Aparat de biochimie Fujifilm DRI-CHEM NRX500i

Figura 3. Analizator automat Eurolyser solo

Protocolul terapeutic a fost realizat utilizând următoarele produse comerciale:

- Felimazole (metimazole) sub formă de tablete de 1,25 mg, 2,5 mg și 5 mg (Figura 4).
- Caninsulin 10 ml, 40 UI / ml (Figura 5).

Figura 4. Felimazole sub formă de tablete

Figura 4. Caninsulin 10 mL, 40 UI / mL

3. Rezultate

Prin coroborarea datelor anamnetice, a simptomatologiei și a rezultatelor de laborator, pisica a fost diagnosticată cu hipertiroidism recomandându-se inițierea tratamentul cu metimazol în doză de 5 mg, divizată în două administrări, dimineața și seara.

Pe perioada de monitorizare doar anumiți parametrii au fost luați în considerare, iar pe baza valorilor serice ale glucozei (71 - 148 mg / dL), creatininei CREA (<1,6 mg / dL), ureei BUN (30-68 mg / dL), fructozaminei FR (<340 µmol / L) și tiroxinei (limite, 1-4 µg / dL) protocolul terapeutic a suferit modificări (Tabelul 1).

Diagnosticul de hipertiroidism s-a bazat pe semnele clinice de poliurie, polidipsie, polifagie asociată cu scăderea în greutate precum și nivel ridicat de tiroxină totală (8,9 µg / dL).

Rezultatele analizelor de laborator au arătat o creștere a concentrației serice (2,4 mg / L) ale Cystatin C (normal, <1,0 mg / L) însă cu valori normale ale creatininei (CREA 1.25 mg / dL) și ureei (BUN 62,4 mg / dL). Pe baza acestor rezultate a fost recomandată administrarea unei diete renale pentru a proteja funcția renală.

La cea de-a doua vizită, valorile sCysC (1,3 mg / L) și ale tT4 (4,4 µg / dL) au fost reduse, iar cele ale FR (547.7 µmol / L) și BUN (80,4 mg / dL) au depășit limitele de referință.

Pe baza acestor valori, doza totală de Felimazole a fost crescută de la 5 mg la 7,5 mg / zi, doză divizată în două administrări (5 mg / 2,5 mg). După numai o lună de tratament, valorile tiroxinei (1,6 µg / dL) au scăzut semnificativ încadrându-se în limitele valorilor de referință. Concentrația serică a FR (571,6 µmol / L) nu a prezentat îmbunătățiri, depășind în continuare pragul superior, iar din cauza valorilor crescute ale glucozei (17,4 mmol / L) pisica a fost diagnosticată cu diabet zaharat introducându-se în protocolul terapeutic, alături de metimazol și Caninsulin. Doza de Caninsulin recomandată a fost de 3 UI / zi divizată în două administrări. În ceea ce privește funcția renală, concentrația serică a CREA (1,47 mg / dL) și BUN (68,4 mg / dL) s-au redus comparativ cu valorile obținute la vizita anterioară.

Tabel 1.

Doza de Felimazole recomandată în funcție de valoarea tT4

Recontrol	T4t µg/dL	Felimazole Doza / zi
Diagnostic	8,9	2 x 2,5 mg
R. I	4,4	1 x 5 mg dimineața 1 x 2,5 mg seara
R. II	1,6	1 x 5 dimineața 1 x 2,5 seara
R. III	4,6	2 x 5 mg
R. IV	0,9	1 x 5 mg/zi, 1 săptămână 2 x 2,5 mg, 1 săptămână 1 x 1,25 mg
R. V	21,8	1 x 2,5 dimineața 1 x 1,25 mg seara
R. VI	11,4	2 x 2.5 mg
R. XII	9,4	2,5 mg dimineața 2,5 + 1,25 mg seara
R. XIII	6,1	2,5 mg dimineața 5 mg seara
R. IX	7,27	2 x 5 mg
R. X	2,19	2 x 2,5 mg
R. XI	15,74	1 x 2,5 mg dimineața 1x 5 mg seara
R. XII	27,88	1 x 2,5 mg dimineața 1x 5 mg seara

Șase săptămâni mai târziu, doza de metimazol a fost modificată, administrându-se 5 mg de două ori pe zi deoarece concentrația serică a tT4 (4,6 µg / dL) a depășit pragul superior. Concentrațiile FR (462 µmol / L) și GLU (15,9 mmol / L) nu au prezentat îmbunătățiri, astfel că doza de Caninsulin a fost mărită la 2,0 UI de două ori pe zi.

La recontrol, după trei luni, valorile tT4 (0,9 µg / dL) au scăzut semnificativ însă valorile FR (460 µmol / L), GLU (12,7 mmol / L), CREA (2,0 mg / dL) și BUN (77,0 mg / dL) au depășit în continuare pragul superior. Din cauza riscului de a dezvolta hipotiroidism, doza de metimazol a fost modificată. Inițial, doza a constat în administrarea unei singure tablete de 5 mg pe zi timp de o săptămână continuându-se în următoarea săptămână cu aceași doză, însă divizată la două administrări.

În următoarele două săptămâni, doza a fost redusă la 1,25 mg în administrare unică. Datorită reducerii dozei de metimazol, reevaluarea funcției tiroidiene a relatat o creștere semnificativă a valorilor de tT4 (21.8 µg / dL), dar cu o îmbunătățire a valorilor GLU (3,2 mmol / L), CREA (1,3 mg / dL) și BUN (57,2 mg / dL).

Consecutiv, doza de metimazol a fost crescută la 3,75 mg divizată în două administrări, dimineața (2,5 mg) și seara (1,25 mg). Două luni mai târziu, valorile tT4 (11,4 µg / dL) nu s-au încadrat în limitele normale astfel că doza de metimazol a fost crescută la 2,5 mg de două ori pe zi. Doza de metimazol s-a mărit la 6,25 mg divizat în 2,5 mg (dimineața) și 3,75 mg (seara) după patru luni de tratament deoarece valoarea tT4 (9,4 µg / dL) nu a prezentat îmbunătățiri. Trei luni mai târziu, valoarea tT4 (6,1 µg / dL) nu s-a stabilizat.

Doza de Felimazole recomandată a fost de 7,5 mg, doză ce ulterior a dus la creșterea valorilor serice a CREA (1,9 mg / dL).

Deoarece funcția tiroidiană (tT4, 7,27 µg/dL) nu a prezentat îmbunătățiri, doza de metimazol a fost crescută la 5 mg de două ori pe zi. După nouă luni de tratament, semnele clinice de poliurie/polidipsie s-au accentuat, iar reevaluarea funcției renale și tiroidiene a relatat o creștere semnificativă a CREA (2,9 mg / dL), însă cu valori normale ale BUN (58,6 mg / dL) și tT4 (2,19 µg / dL).

Datorită riscului de agravare a CKD, doza de metimazol a fost scăzută la 2,5 mg de două ori pe zi. Îmbunătățirea valorilor serice ale CREA (1,1 mg / dL) și BUN (36,5 mg / dL) au avut ca și consecință înrăutățirea funcției tiroidiene (tT4: 15,74 µg / dL). Recomandarea a fost administrarea unei tablete de 2,5 mg de

Felimazole dimineața și o tabletă de 5 mg seara. Reevaluarea fructozaminei a relevat o concentrație crescută a FR (422,0 µmol / L), iar doza de Caninsulin recomandată a fost de 3 UI de două ori pe zi. Din păcate, la următoarea evaluare a fost observată înrăutățirea tuturor parametrilor. CREA (2,3 mg / dL), FR (424,8 µmol / L) și tT4 (27,88 µg / dL) au depășit cu mult pragul superior de referință, cu menținerea valorilor BUN (38,3 mg / dL) în limitele normale. Datorită efectului direct al hormonilor tiroidieni asupra funcției renale doza de metimazol nu a fost modificată, însă protocolul terapeutic s-a modificat prin creșterea dozei de Caninsulin la 4 IU de două ori pe zi.

4. Discuții

Hormonii tiroidieni joacă un rol important în buna dezvoltare și funcționare a sistemului renal și vice-versa. În hipertiroidism, funcția renală suferă modificări hemodinamice, glomerulare și tubulare cu rol important atunci când mai multe boli concurente sunt suspectate (17).

Poliuria, polidipsia și scăderea în greutate în ciuda unui apetit normal reprezintă semne clinice comune observate în hipertiroidism și boală renală cronică (28).

Datorită legăturii dintre hipertiroidism și CKD, un diagnostic diferențial a fost realizat pe baza rezultatelor de laborator ale tT4, sCyst C, CREA și BUN. Deoarece glucoza sangvină și valorile fructozaminei nu au fost evaluate la prima vizită nu putem spune cu certitudine dacă diabetul zaharat este o afecțiune concurentă sau dobândită pe parcursul tratamentului antitiroidian.

O asociere între aceste patologii este considerată a fi rară, dar prezența CKD și a hipertiroidismului contribuie la dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent, crescând rata morbidității la 73 % (3,25).

Cu scopul de a asigura buna funcționare a sistemului renal, diagnosticul de CKD în stare incipientă a fost pus mai devreme utilizând ca marker al funcției renale valorile serice ale proteinei Cystatin C, fără a lua în considerare concentrația serică a CREA, parametru considerat de autori ca fiind instabil, deoarece concentrația acesteia suferă modificări sub acțiunea catabolică a hormonilor tiroidieni asupra musculaturii scheletice (29, 33).

Proteina Cystatin C serică este utilizată pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară (GFR) înainte de degradarea funcției renale, fiind astfel considerată un parametru superior creatininei, a cărei valori se modifică după ce 75% din funcția renală a fost alterată (2, 7, 23).

Deși valorile sCysC cresc semnificativ fața de valorile creatininei la pisicile cu CKD și chiar dacă este utilizată cu succes în medicina umană, unii autori nu consideră sCysC un parametru sigur pentru stadializarea CKD sau consideră că rezultate mai bune sunt obținute atunci când ambii parametrii, sCysC și CREA, sunt luați în considerare (14, 18).

Modificarea valorilor sCysC consecutiv alterării funcției tiroidiane a fost observată, reducându-se în hipotiroidism, dar crescând în hyperthyroidism (10, 12).

În cazul nostru, concentrația sCysC a fost considerată un marker pentru dezvoltarea CKD, o decizie favorabilă deoarece pisica a dezvoltat CKD odată cu restaurarea funcției tiroidiene. Utilizarea parametrilor CREA și sCysC ca markeri în stadializarea CKD este controversată. Un proces invers a fost observat după inițierea tratamentilui anti-tiroidian concluzionându-se că atât producția sCysC cât și concentrația plasmatică a CREA și sCysC sunt influențate de efectul hormonilor tiroidieni asupra metabolismului renal tubular, ceea ce face ca valorile sCysC să fie la fel de inconstante ca cele ale CREA (6).

Rezultate similare au fost observate și în cazul nostru, valorile sCysC au scăzut după inițierea tratamentului antitiroidian.

Normalizarea funcției tiroidiene cu reducerea GFR a avut ca rezultat creșterea ureei serice dar cu menținerea concentrației serice a CREA în limita de referință. Protocolul terapeutic inițial a constat în administrarea zilnică a unei tablete de 5 mg de Felimazole (metimazol), doză divizată în două administrări egale, dimineața și seara.

Metimazol este considerat medicametul antitiroidian numărul 1 în tratarea hipertiroidismului felin datorită ușurinței sale de

procurare și de administrare în majoritatea cazurilor (26).

De-alungul terapiei, doza de metimazol administrată în acest caz a prezentat numeroase modificări în funcție de rezultatele obținute la examinarea funcției renale și tiroidiene. Odată cu începerea tratamentului, o legătură puternică a fost observată între funcția renală și cea tiroidiană deoarece valorile serice ale tT4, CREA și BUN au suferit modificări.

Valorile fiziologice renale obținute în hipertiroidism sunt datorate efectului hormonilor tiroidieni prin creșterea GFR însă odată cu restaurarea funcției tiroidiene, efectul negativ asupra funcției renale scade, cu urmări negative asupra parametrilor renali, CREA și BUN (1, 17, 27, 34).

Un exemplu clar a putut fi observat când tT4 (0,9 µg/dL; 2,19 µg / dL) a înregistrat cele mai reduse valori având ca efect creșterea CREA serice (2,0 mg / dL; 2,9 mg / dL). Înrăutățirea funcției renale, cu apariția stării azotemice este observată frecvent în cazurile de hipotiroidism iatrogen datorită reducerii semnificative a GFR (34).

Atunci când doza de metimazol este redusă, are loc normalizarea parametrilor renali (CREA: 1,3 mg / dL, BUN: 57,2 mg / dL) cu effect negativ asupra funcției tiroidiene (tT4: 21,8 µg / dL). Pe baza acestor observații putem menționa faptul că suspectarea unei afecțiuni renale la începutul tratamentului a fost corectă, deoarece incidența CKD este crescută la pisicile cu hipertiroidism. Chiar dacă, prezența CKD nu este detectată, este cunoscut faptul că hiperfuncția tiroidiană contribuie la dezvoltarea sau progresia CKD prin creșterea presiunii sistemice sangvine favorizând hiperfiltrarea glomerulară și apariția glomerulosclerozei (5, 17, 19).

Din păcate, în cazul nostru, efectele hormonilor tiroidieni asupra funției renale s-au permanetizat, deoarece în ciuda administrării unei doze reduse de metimazol, CREA (2,3 mg/dL) și tT4 (27,88 µg / dL) au înregistrat alterări semnificative. Atât hipertiroidismul cât și CKD sunt considerați factori favorizanți în dobândirea rezistenței insulinice prin creșterea producției și secreției de insulină în insulele pancreatice făcând dificilă evaluarea funcției pancreatice pe baza concentrațiilor serice ale glucozei și fructozaminei (24).

Reducerea timpului de înjumătățire al insulinei datorită ratei de degradare accentuată, dar și creșterea absorbției intestinale a glucozei mediate de hormonii tiroidieni sunt de asemenea responsabile de starea hiperglicemică întâlnită în hipertiroidism (15).

Concentrația serică a fructozaminei este mai redusă la pisicile cu hipertiroidism comparativ cu cele eutiroide și este considerat a fi rezultatul unei creșteri cantitative de proteine deoarece odată cu inițierea tratamentul antitiroidian o creștere a concentrației serice a FR a fost observată (22).

O corelație importantă a fost observată între valorile FR și cele ale T4, T3 sau chiar TSH, valorile reduse ale FR au fost considerate un indicator util al funcției metabolice în hipertiroidismul uman (4).

Totuși, FR serică nu este considerată un parametru precis atunci când se dorește stabilirea unui diagnostic diferențial între hipertiroidism și diabet zaharat sau între hipertiroidism și hiperglicemia indusă de stres.

S-au observat valori semnificativ mai mari ale FR la pisicile cu diabet zaharat aflate sau nu sub tratament, modificări ce nu au fost prezente la pisicile cu hiperglicemie indusă de stres (9).

Contrar, în cazul nostru, concentrația serică a FR a fost semnificativ crescută cu o valoare medie de 481,21 µmol/L ce nu a răspuns la nici o doză de insulină. În final doza de insulină a fost crescută la 4 UI de două ori pe zi. De asemenea, a fost recomandată modificarea tipului de insulină utilizat în terapie, deoarece utilizarea insulinei cu acțiune mai lungă este considerată o alternativă bună atunci când nu se mai obțin rezultate bune cu insulină cu acțiune medie, chiar dacă este administrează de două ori pe zi (20).

Luând în considerare faptul că pisica a avut atât hipertiroidism cât și insuficiență renală, dobândirea rezistenței la insulină precum și administrarea defectuoasă a insulinei de către proprietar ar trebui luate în considerare. Remisia diabetului zaharat este favorizată de o dietă bogată în proteine dar

slabă în carbohidrați (16). În cazul nostru, datorită riscului de a dobândi CKD pe parcursul terapiei cu metimazol, pisica a fost hrănită cu o dietă renală bogată în carbohidrați și slabă din punct de vedere proteic, făcând remisia diabetului dificilă, poate chiar agravând rezistența la insulină.

5. Concluzii

Stabilirea diagnosticului și a protocolului terapeutic în hipertiroidism este dificil atunci când simptomatologia prezentată este comună mai multor afecțiuni. Frecvent, insuficiența renală este mascată, iar atunci când este asociată cu diabet zaharat sau hipertiroidism, prognosticul este rezervat, iar calitatea vieții este discutabilă.

Acest caz a investigat efectele hormonilor tiroidieni asupra funcției renale după inițierea tratamentului cu metimazol la o pisică cu hipertiroidism și s-a observat o corelație evidentă între concentrația serică a tT4 și funcția renală după ce starea de eutiroidism a fost atinsă. Atunci când avem de-a face cu multiple entități patologice tratamentul principal trebuie să urmărească afecțiunea ce pune în pericol viața pacientului, dar și stabilizarea afecțiunilor concurente. Inițial, principalul obiectiv a fost restaurarea eutiroidismului și menținerea CKD în stadiul pre-azotemic. Din păcate, stabilizarea funcției tiroidiene a determinat înrăutățierea funcției renale punând viața pacientului în pericol.

În ceea ce privește concentrația serică a fructozaminei, aceasta nu a influențat tratamentul administrat dar în același timp, administrarea insulinei nu a avut nici un efect semnificativ asupra concentrației sale serice.

Bibliografie

1. **Abdella A.M., Ekoon B.S., Modawe G.A.** The impact of thyroid dysfunction on renal function tests, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24(1):132-134.
2. **Alaini A., Malhotra D., Rondon-Berrios H., Argyropoulos C.P., Khitan Z.J., Raj D.S.C., Rohrscheib M., Shapiro J.I., Tzamaloukas A.H.** Establishing the presents or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate, *World J Methodol* 2017; 7(3):73-92.
3. **Burlacu Rosca M., Solcan G.** Feline diabetes mellitus and differential diagnosis we need to consider, *Bulletin UASMV Veterinary Medicine* 2015; 72(2):237-241.
4. **Chowdhry V., Kaushik G.G.** Study of glycaemia biomarkers in the patients of thyroid disorders, J Evolution Med Dent 2017; 6(72):5159-5163
5. **Daminet S.** Feline hyperthyroidism and its relation with renal function, *2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA* 2006*;* 309-311.
6. **Den Hollander J.G., Vulkan R.W., Mantel J.M., Berghout A.** Is Cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid disfunction? *ClinChem* 2003; 49:1558-1559.
7. **Ebert N., Koep C., Schwarz K., Martus P., mielke N., Bartel J., Kuhlmann, Gaedeke J., Toelle M., Van der Giet M., Schuchardt M., Schaeffner E.** Beta trace protein does not otperform Creatinine and Cystatin C in estimating glomerular filtration rate in older adults, *Scientific Reports* 2017; 7:12656.
8. **Elliot D.A.** Feline diabetes mellitus – An update, The North American Veterinary Conference 2005, 318-320.
9. **Elliot D.A., Nelson R.W., Reusch C.E., Felman E.C., Neal L.A.** Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus, JAMV 1999; 214(12):1794-1798.
10. **Englund F.I., Berggren K., Usener B., Broberg H., Larsson A., Brattsand G.** The effect of thyroid dysfunction on plasma creatinine levels, *Annals Thyroid Res* 2016; 2(2):82-86.
11. **Feldman E.C., Nelson R.W.** Feline Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis) in *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction,* Edit: Feldman E.C., Nelson R.W., Ed: Saunders, 2004, pag: 153-202.
12. **Fricker M., Wiesli P., Brandle M., Schwegler B., Schmid C.** Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C, *kidney International* 2003; 63:1944-1947.
13. **Gal A., Trusiano B., French A.F., Lopez-Villalobos N., MacNeill A.L.** Serum fructosamine concentration in uncontrolled

hyperthyroid diabetic cats is within the population reference interval, *Vet. Sci.* 2017; 4(17):1-8.

14. **Ghys L.F.E., Paepe D., Lefebvre H.P., Reynolds B.S., Croubels S., Meyer E., Delanghe J.R., Daminet S.** Evaluation of Cystatin C the detection of Chronic Kidney disease in cats, *J Vet Intern Med* 2016; 30:1074-1082.
15. **Hage M., Zantout M.D., Azar S.T.** Thyroid disorders and diabetes mellitus, *Journal of Thyroid Research,* vol. 2011; Article ID 439463, 7 pages, 2011.
16. **Harspool L.** Managing diabetes in dogs and cats, *International Animal Health Journal* 2017; 4(1):58-61.
17. **Iglesias P., Bajo M.A., Selgas R., Diez J.J.** Thyroid dysfunction and kidney disease: An update, *Rev Endocr Metab Disord 2017;* 18(1):131-144.
18. **Inker L.A., Schmid C.H., Thighiouart H., Eckfeldt J.H., Feldman H.I., Greene T., Kusek J.W., Manzi J., Van Lente F., Zhang Y.L., Coresh J., Levey A.S.** Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*, N Engl J Med* 2012; 367:20-9.
19. **Langston C.E., Reine N.** Hyperthyroidism and the kidney, *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21:17-21.
20. **Lewitt M.S., Strage E., Church D.** An individual approach to feline diabetes care: a case report and literature review, *Acta Vet Scand* 2016; 58(1):63.
21. **Lurye J., Behrend E.** Diabettes Mellitus in *Feline Internal Medicine Secrets*, edit: Lappin M.R., ed: Hanley & Belfus, USA, 2001, pages: 276-288.
22. **Lutz T.A., Rand J.S., Ryan E.** Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats, *Can Vet J* 1995; 36:155-159.
23. **Murty M.S.N., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B.** Serum Cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury, *Indian J Nephrol* 2013; 23(3):180-183.
24. **Noriaga-Lopez L., Cobo-Vuilleumier N., Narbona-Perez J.A., Araujo-Garrido J.L., Lorenzo P.I., Mellado-Gil J.M., Moreno J.C., Gauthier B.R., Martin-Montavo A.** Levothyroxine enhances glucose clearance and blunts the onset of experimental type 1 diabetes mellitus in mice, *The British Pharmacological Society* 2017; 174(21):3795-3810.
25. **Palus K., Calka J.** Diabetes mellitus in cats relevant to human type 2 diabetes: current knowledge and new treatment strategies- A review, *Ann. Anim. Sci.* 2015; 15(1):19-30.
26. **Pap Andreea, Cristina R.T.** Farmacoterapia hipertiroidismului la pisici, *Medicamentul Veterinar,* 2013, 7(2):3-17.
27. **Pap Andreea, Cristina R.T.** Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra funcției cardiovasculare si renale în afectul tiroidian, *Medicamentul Veterinar* 2016; 10(1):4-19.
28. **Pap Andreea, Simiz F., Morar D., Chirila Andreia, Cristina R.T.** Ghid de diagnostic în hipertiroidismul felin, *Medicamentul Veterinar* 2014; 8(1):28-39.
29. **Peterson M.E., Castellano C.A., Rshniw M**. Evaluation of body weight, body condition, and muscle condition in cats with hyperthyroidism, *J Vet Intern Med* 2016; 30(6):1780-1789.
30. **Rand J., Marshall R.** Feline diabetes mellitus. In *Canine and Feline Endocrinology*, 3rd ed.; Mooney C.T., Peterson M.E. Eds.; British Small Animal Veterinary Association: Gloucester, UK, 2002; pp. 129-141.
31. **Rzymsky P., Poniedzialek B.** Blood glucose level as an insufficient indicator of feline diabetes mellitus: a case report, *Veterinarni Medicina* 2013; 58(7):385-387.
32. **Stock E., Daminet S., Paepe D., Vandermeulen E., Smets P., Duchateau L., Saunders J.H., Vanderperren K.** Evolution of renal perfusion in hyperthyroid cats before and after radioiodine treatment, *J Vet Intern Med* 2017.
33. **Williams T.L., Dillon H., Elliot J., Syme H.M., Archer J.** Serum Cystatin c concentrations in cats with hyperthyroidism and chronic kidney disease, *J Vet Intern Med* 2016; 30:1083-1089.
34. **Williams T.L., Elliot J., Syme H.M.** Association of iatrogenic hypothyroidism with azotemia and reduced survival time in cats treated for hyperthyroidism, *J Vet Intern Med* 2010; 24:1086-1092.