

Un insolito caso di insulino-resistenza nel gatto



Viene descritto il caso di un gatto con diabete mellito (DM) poco responsivo alla terapia insulinica. Il paziente presentava inoltre delle lesioni cutanee riferibili a xantomatosi. È stato successivamente diagnosticato un concomitante ipotiroidismo, patologia rara nel gatto, che tuttavia nel cane è riconosciuta come causa di insulino-resistenza. A seguito della terapia con levotiroxina il DM è andato in remissione e sono regredite le alterazioni dermatologiche.

Chiara Iannuzzi
Med Vet, Università di Bologna*

Francesca Aspidi
Med Vet, master universitario di
Il livello in dermatologia
veterinaria,
Università di Bologna

Francesca Del Baldo
Med Vet, MRCVS, Phd,
DECVIM-CA (Internal medicine),
Università di Bologna

INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo è una condizione legata all'iposecrezione cronica di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Nel gatto adulto, l'ipotiroidismo è soprattutto iatrogeno, quindi dovuto al trattamento per l'ipertiroidismo, mentre la forma spontanea è estremamente rara.¹ Generalmente la patologia decorre in modo asintomatico o paucisintomatico e, tra i segni clinici, sono riportate alterazioni cutanee quali rarefazione del pelo, solitamente in assenza di aree alopeciche.^{1,2}

Altri segni clinici riportati sono poliuria-polidipsia, aumento ponderale, letargia, riduzione dell'appetito, intolleranza al freddo.

Nel cane, l'ipotiroidismo causa insulino-resistenza,³ ma non è risaputo se ciò si verifichi anche nel gatto.⁴ L'obiettivo di questo case report è descrivere un gatto con diabete mellito (DM) scarsamente controllato in cui è stata identificata come causa di insulino-resistenza un concomitante ipotiroidismo spontaneo.

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Un gatto comune europeo maschio castrato di sei anni

viene riferito presso l'Ospedale Veterinario Universitario dell'Università di Bologna per DM mal controllato. La diagnosi era stata emessa otto mesi prima sulla base di sintomatologia compatibile (poliuria-polidipsia [PUPD], polifagia e dimagrimento) associata ad iperglicemia e aumento delle fruttosamine sieriche. Al momento della visita il paziente stava ricevendo terapia insulinica (glargine 100U/ml 2,5 U ogni 12 ore) ed un alimento commerciale per gatti adulti.

L'ipotiroidismo spontaneo è stato identificato come causa di insulino-resistenza in un gatto con diabete mellito.

Nonostante la terapia persistevano la PUPD e la polifagia. Inoltre, il monitoraggio glicemico, eseguito attraverso misurazioni singole della glicemia, mostrava valori costantemente >400 mg/dL. La misurazione delle insuline-like growth factor (IGF-1) sieriche, eseguita nel sospetto di un concomitante ipersomatotropismo, risultava nella norma (484 ng/ml; range di normalità 200 - 400, sospetta acromegalia >1000).

All'esame fisico si evidenziava lieve dermatite esfoliativa, due noduli cutanei alopecici rotondeggianti, ipere-

Presentato all'incontro SIMIV "Malattie respiratorie: Ultime novità per la diagnosi e la gestione" 14-15 ottobre 2023, Palazzo Trecchi, Cremona.

*Corresponding Author: chiara.iannuzzi2@unibo.it

Ricevuto: 10/10/2024 - Accettato: 10/04/2025



Figura 1 - Lesioni cutanee tarsali identificate durante la prima visita.

mici e desquamati a livello dei tarsi (Figura 1). Infine, era presente una grave otite ceruminosa bilaterale. I rimanenti reperti dell'esame fisico erano nella norma. Attraverso l'indagine anamnestica sono stati esclusi errori nella conservazione, preparazione e somministrazione dell'insulina. Le diagnosi differenziali considera-

Tabella 1 - Principali cause di insulino-resistenza nel gatto. Modificata da Niessen SJM. Hypersomatotropism and Other Causes of Insulin Resistance in Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. May; 53 (3): 691-710, 2023.

1. INFEZIONI

- Infezioni del tratto urinario
- Infezioni del cavo orale

2. INFIAMMAZIONE

- Pancreatite
- IBD
- Gengivostomatite
- Obesità

3. FARMACI

- Corticosteroidi (compresi i farmaci ad uso topico)
- Megasterolo acetato

4. ALTRE ENDOCRINOPATIE

- Iperitoidismo

5. ERRATA DIAGNOSI DELLA TIPOLOGIA DI DIABETE MELLITO

- DM indotto da ipersomatotropismo (Acromegalia)
- DM indotto da ipercortisolismo (Sindrome di Cushing)
- Distruzione del tessuto pancreatico (es. neoplasie, ascessi, pancreatite)

6. ALTRE PATOLOGIE

- Malattie cardiache
- Malattia renale cronica (CKD)
- Neoplasie
- Obesità

Tabella 2 - Esame emocromocitometrico; in rosso sono evidenziati i valori al di fuori dei range di riferimento.

EMATOLOGIA		
ESAME	VALORE	INTERVALLO DI RIFERIMENTO
RBC (x106/ μ L)	6,35	7 ... 11
HGB g/dL	11,4	10 .. 16
Hct (%)	33,5	32.0 ... 48.0
PCV (%)		32.0 ... 48.0
MCV (fL)	52,8	36.0 ... 55.0
MCH (pg)	18,0	12.30 ... 16.2
MCHC (g/dL)	34,1	31.0 ... 36.0
BC WBC (x10³/μL)	16,2	4,8 ... 14,93
Neutrofili segm./(μL)	12060	1600 ... 10000
Linfociti (/ μ L)	2800	900 ... 5600
Monociti (/ μ L)	260	0 ... 650
Eosinofili (/ μ L)	960	60 ... 1470
Basofili (/ μ L)	80	0 ... 60
PLT (x10 ³ / μ L)	507	150 ... 500
MPV (fL)	18,0	8.0 ... 26
PCT (%)	0,92	
Stima piastrinica	adeguata	

te per lo scarso controllo del DM sono riportate in tabella 1.

Per indagare la presenza di patologie concomitanti, sono stati eseguiti esami ematochimici e profilo tiroideo (tabelle 2, 3 e 4). Quest'ultimo mostrava T4 ridotto e TSH elevato (misurati con chemiluminescenza), suggestivo di ipotiroidismo.

Per confermare tale diagnosi è stato eseguito un test di stimolazione con TSH (Tabella 5). Tale test è stato eseguito effettuando un prelievo di siero al tempo 0 (T0) da cui è stato misurato il T4 basale; a seguire è stato somministrato il TSH ricombinante umano per via endovenosa al dosaggio di 75 μ g/gatto. Dopo 6 ore (T6) è stato eseguito un secondo prelievo da cui è stato misurato il T4 post stimolazione con TSH.

Infine, è stato richiesto un consulto dermatologico specialistico per approfondire le alterazioni cutanee. Le lesioni tarsali venivano ritenute clinicamente e citologicamente compatibili con xantomatosi cutanea.

Il trattamento del DM ha previsto un iniziale incremento del dosaggio di glargine 100 U/ml (Lantus) a 3,5 U BID e l'introduzione di un alimento commerciale per gatti diabetici. Inoltre, è stato applicato il sensore "FreeStyle Libre 2" per monitorare l'andamento del glucosio interstiziale. Contestualmente, è stata impostata terapia con levotiroxina (Canitroid 200 μ g) 10 μ g/kg BID PO e terapia otologica con azolico locale.

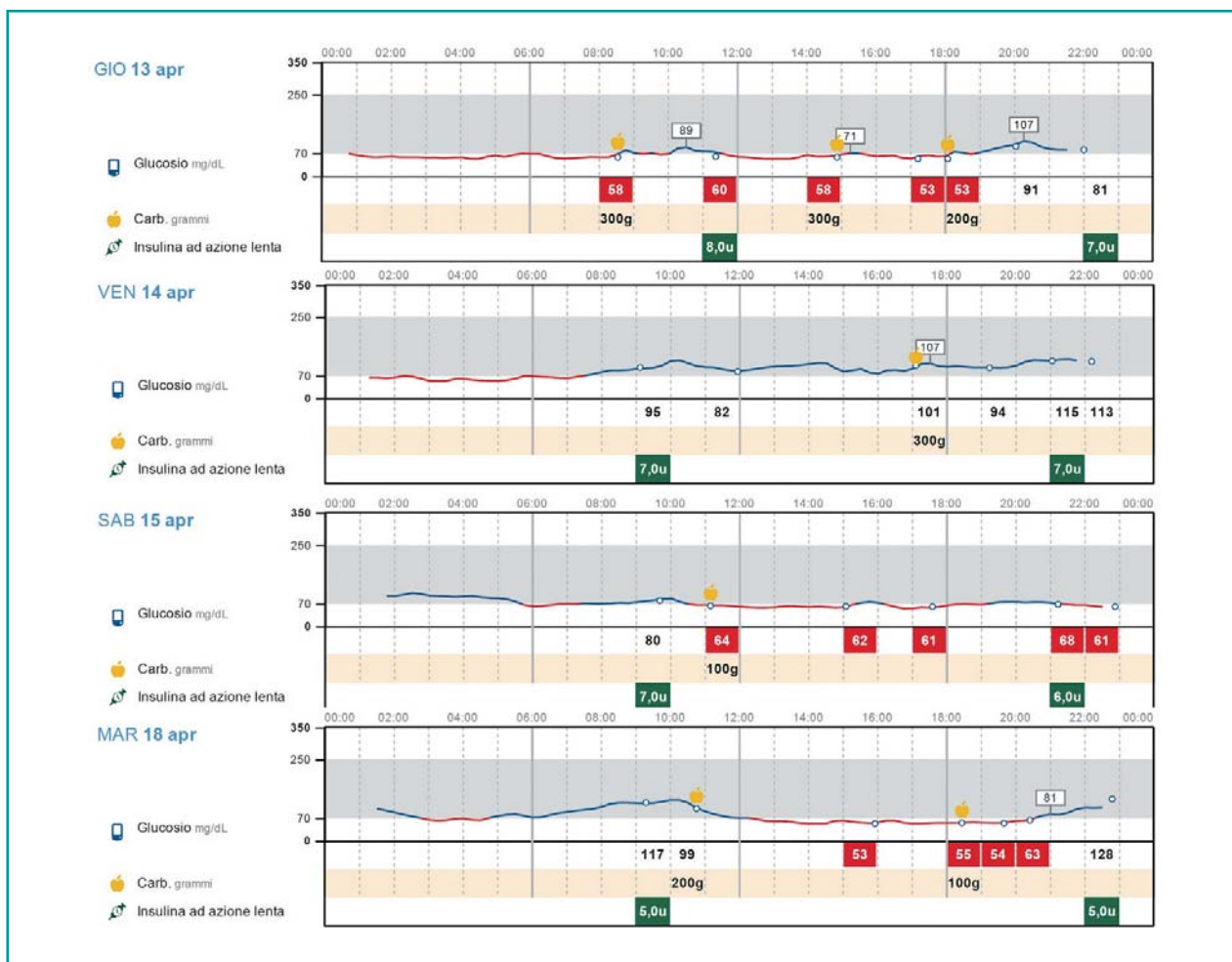
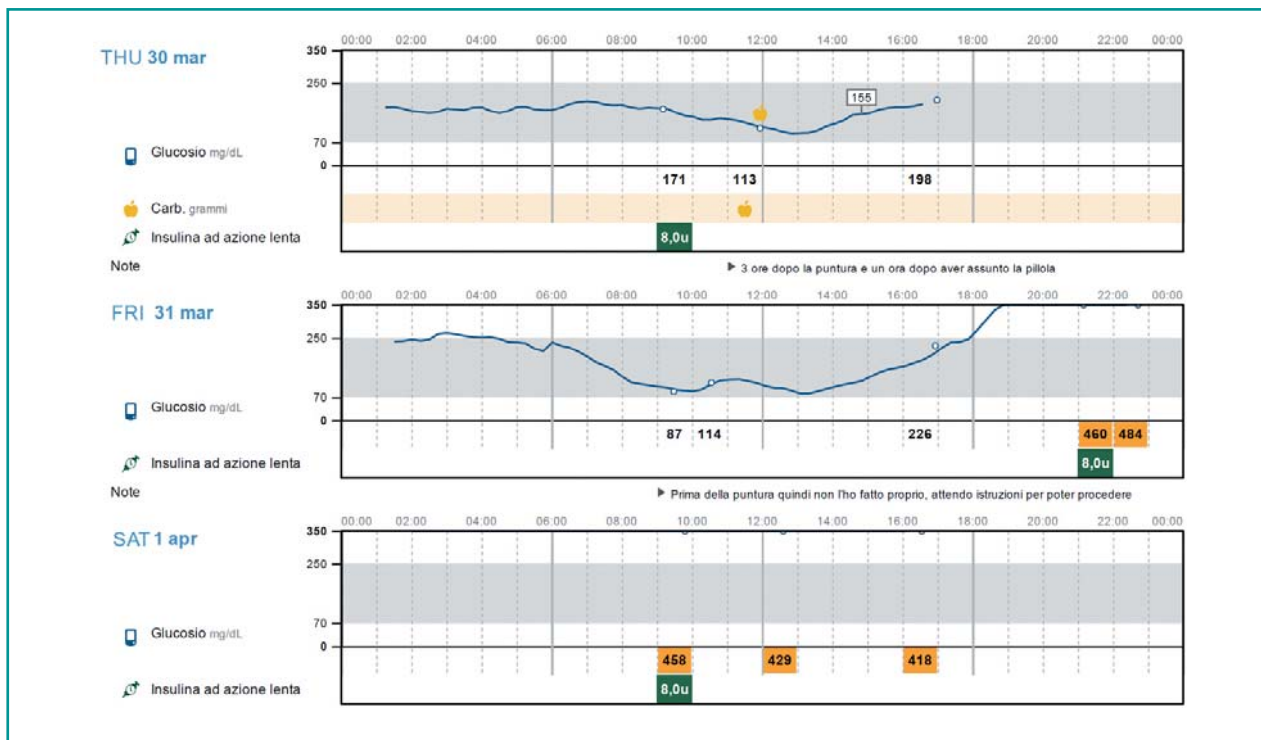


Figura 2 - Andamenti del glucosio interstiziale prima (2a) e dopo (2b) la correzione della dose di levotiroxina. Nei riquadri verdi è riportata la dose di insulina somministrata: si noti come dopo la somministrazione della corretta dose di levotiroxina ci sia stato un netto calo del fabbisogno insulinico.

Tabella 3 - Esame biochimico; in rosso sono evidenziati i valori al di fuori dei range di riferimento.

BIOCHIMICA			
ESAME	VALORE	UNITÀ	INTERVALLO DI RIFERIMENTO
CK	8767	U/l	91 ... 326
LDH	430	IU/l	163 ... 193
AST	104	U/l	9 ... 40
ALT	115	U/l	20 ... 72
SAP	14	U/l	20... 140
GGT	0.1	U/l	0 ... 4
Bilirubina Totale	0.19	mg/dl	0 ... 0.35
Colesterolo Totale	292	mg/dl	59... 230
Trigliceridi	126	mg/dl	10 ... 100
Acidi biliari - a digiuno	0.7	µmol/l	0 ... 7.6
Glucosio	573	mg/dl	65 ... 148
Fruttosamine	752.6	µmol/l	220 ... 350
Amilasi	889	U/l	700 ... 940
Lipasi	97	U/l	
Lipasi DGGR	18	U/l	
Proteine totali	8,60	g/dl	6.5 ... 8.8
Albumina	3.41	g/dl	2.60...4.00
Globuline	5.19	g/dl	
Albumina/Globuline	0,66		0.52 ... 1.20
Urea	56	mg/dl	30 ... 65
Creatinina	1,7	mg/dl	0.80 ... 1.80
Fosforo	5,38	mg/dl	2.5 ... 6.2
Calcio	10,7	mg/dl	8.5... 10.5
Calcio corretto	10,8	mg/dl	6.0 ... 10.5
Ca * P	57,6		(< 60)
Sodio	146	mEq/l	145 ... 155
Potassio	4,4	mEq/l	3.4 ... 5.1
Na/K	33		
Cloro	108.5	mEq/l	110.0 ... 123.0
Magnesio	2,31	mg/dl	1.90 ... 2.80

Tabella 4 - Profilo tiroideo: si evidenzia tT4 indosabile e TSH circa doppio rispetto al limite superiore.

Profilo Tiroideo			
Esame	Valore	unità	intervallo di riferimento
tT4	6,44	nmol/L	15 ... 42
TSH	0,65	ng/ml	0,03 ... 0,30

Tabella 5 - Test di stimolazione con TSH: dopo 6 ore dalla stimolazione il tT4 risulta ancora indosabile.

Esame	valore T0	valore T6	unità	intervallo di riferimento
tT4	6.44	6.44	nmol/l	15...42
TSH	0,63		ng/ml	0,03...0,30

Sulla base dei dati ottenuti dal sensore, a fronte di valori di glucosio interstiziale elevati, è stata aumentata gradualmente la dose insulinica fino ad 8U BID. Dopo un mese, i proprietari riportavano un netto miglioramento dello stato del sensorio e del livello di attività del gatto. La PUPD si era risolta ed il paziente si presentava normo-appetente. Nonostante ciò, il profilo tiroideo era ancora suggestivo di ipotiroidismo e il controllo glicemico risultava ancora inadeguato (figura 2). Approfondendo l'anamnesi, è emerso che i proprietari stavano somministrando erroneamente metà della dose raccomandata di levotiroxina (un quarto di compressa anziché mezza). A seguito della somministrazione della corretta dose di levotiroxina, i valori di tT4 si sono normalizzati (tabella 6) e, contestualmente, si è assistito ad un progressivo calo del fabbisogno insulinico. Pertanto, è stato possibile ridurre la dose insulinica fino a sospenderla a circa 8 mesi dalla diagnosi di ipotiroidismo. Gli andamenti del glucosio interstiziale ed i dosaggi insulinici contestuali sono riportati nelle figure 2 e 3.

L'otite e le lesioni cutanee sui tarsi sono progressivamente migliorate (figura 4) fino alla guarigione (figura 5). Parallelamente, colesterolo e trigliceridi sono rientrati nei range di normalità (tabella 7). A circa un anno dalla prima presentazione è stato ripetuto il dosaggio delle IGF-1 sieriche che sono risultate suggestive di ipersomatotropismo (920 ng/ml). Per tale ragione, è stata eseguita una TC cranio che ha confermato la presenza di una massa ipofisaria (Figura 6). Nonostante l'accertata presenza di ipersomatotropismo, il diabete del paziente rimane in remissione a 19 mesi dalla diagnosi di ipotiroidismo. Per il trattamento dell'ipersomatotropismo è stata proposta ipofisectomia che tuttavia il proprietario ha rifiutato. Pertanto, è stata impostata terapia con cabergolina 15 mcg/kg a giorni alterni.

A seguito dell'integrazione di levotiroxina il diabete mellito è andato incontro a remissione.

DISCUSSIONE

L'ipotiroidismo spontaneo del gatto adulto è una rara disendocrinia di cui sono riportati solo 12 casi negli ultimi 30 anni.¹ I casi diagnosticati rappresentano probabilmente solo la punta dell'iceberg. Infatti, i pazienti sono generalmente pauci-sintomatici o asintomatici e spesso la patologia viene diagnosticata casualmente nel contesto di esami ormonali effettuati per lo screening dell'ipertiroidismo o eseguiti a seguito del riscontro di un nodulo tiroideo all'esame fisico.^{1,2}

La causa dell'ipotiroidismo spontaneo del gatto adulto può essere una distruzione del tessuto tiroideo⁵ o una di-

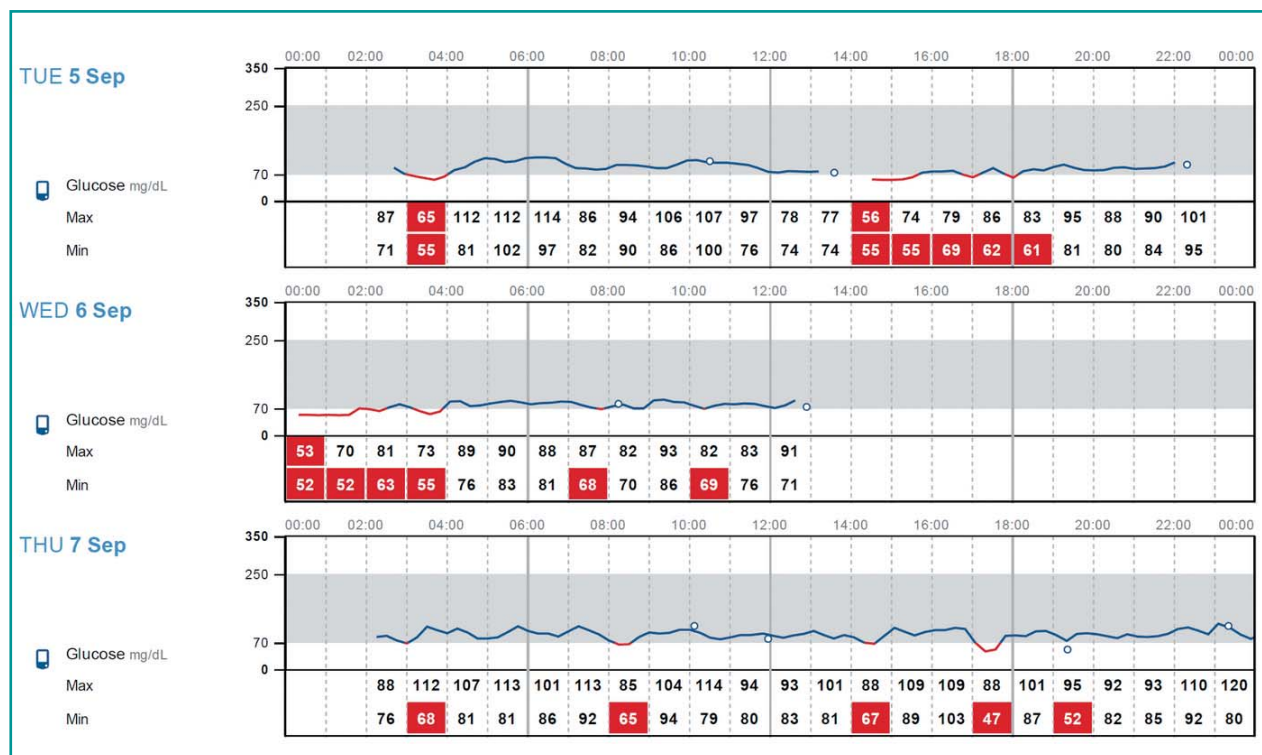


Figura 3 - Andamento del glucosio interstiziale dopo la sospensione dell'insulina. I valori di glucosio interstiziale rimangono nel range di normalità.

sormonogenesi, ovvero un'incapacità della tiroide strutturalmente normale di produrre un'adeguata quantità di ormoni.¹ In quest'ultimo caso viene a mancare il feedback negativo sull'ipofisi, la quale produce TSH che a sua volta stimola la tiroide che diventa ipertrofica, dando origine al cosiddetto "gozzo". I sintomi clinici sono generalmente pochi e aspecifici (o assenti) e possono consistere in rarefazione del pelo, letargia, obesità e PUPD.^{2,6}

Il parametro più sensibile e specifico per la diagnosi è il TSH sierico. Infatti, tT4 e fT4 possono risultare diminuiti anche a seguito di patologie non tiroidee e non sempre sono al di sotto dell'intervallo di riferimento. Viceversa, nell'ipotiroidismo primario del gatto, il TSH è sempre elevato, anche fino a 40 volte il limite superiore della norma.^{7,8} In questo caso la diagnosi è stata confermata con test di stimolazione con TSH esogeno, che,



Figura 4 - Lesioni cutanee tarsali ad un mese dalla prima visita.

Tabella 6 - Andamento degli ormoni tiroidei ai primi controlli: si noti come ad aprile 2023 (circa 3 mesi dall'inizio della somministrazione della dose corretta di levotiroxina), i valori di T4 rientrano nei range di normalità, con i successivi adeguamenti del dosaggio l'obiettivo è di far rientrare anche il TSH nel range.

	11/01/2023	24/01/2023	03/03/2023	13/04/2023	16/06/2023	range di normalità
T4 (nmol/L)	6.44	6.44	10.9	16.3	36.7	15...42
TSH (ng/ml)	0,65	0,63	1,1	0,78	1,17	0,03...0,30



Figura 5 - Lesioni cutanee tarsali a quattro mesi dalla prima visita.

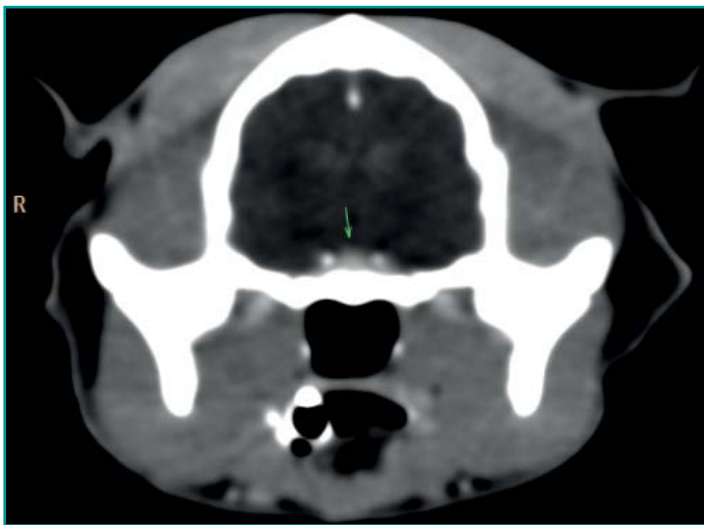


Figura 6 - Riscontro di massa ipofisaria all'esame tomografico.

L'ipotiroidismo spontaneo, sebbene sia una malattia rara nel gatto, è descritta come causa relativamente comune di diabete mellito scarsamente controllato nel cane.

insieme alla scintigrafia tiroidea, è considerato il *gold standard* per la diagnosi di ipotiroidismo.¹

L'ipotiroidismo è considerata una causa relativamente frequente di insulino-resistenza nel cane,³ ma non nel gatto⁴, probabilmente a causa della rarità della patologia in questa specie.

Nel caso descritto, a seguito del trattamento con levotiroxina, parallelamente alla risposta clinica e alla normalizzazione del tT4, il fabbisogno insulinico è diminuito fino al raggiungimento della remissione diabetica. Questo potrebbe indicare che l'insulino-resistenza del gatto fosse legata alla carenza di ormoni tiroidei in modo simile a quanto accade nel cane. Il meccanismo dell'insulino-resistenza nei cani ipotiroidei non è del tutto chiarito, ma alcuni studi hanno dimostrato un aumento significativo della somatotropina (Growth Hormone o GH) sierica negli ipotiroidei rispetto a cani eutiroidei.⁹ Una carenza di ormoni tiroidei, infatti, stimola da un lato l'ipofisi a produrre TSH e dall'altro l'ipotalamo a produrre TRH (meccanismo di feedback positivo). Il TRH stimola a sua volta l'ipofisi a produrre non solo TSH ma anche GH, ormone diabetogeno, giustificando la condizione di insulino-resistenza.

Esistono anche altre ipotesi eziopatogenetiche, tra cui quella di un'insulino-resistenza periferica legata all'obesità e all'ipertrigliceridemia.^{9,10}

Poiché il GH ha una secrezione pulsata e la metodica per la sua misurazione è poco disponibile, sono state valutate le IGF-1 sieriche (fattori di crescita prodotti dal fegato sotto lo stimolo del GH) come marker indiretto dell'eccessiva produzione di GH.¹ Alle prime valutazioni, i valori di IGF-1 sierici del soggetto risultavano nella norma. Tuttavia, esiste una segnalazione simile di un cane con DM ed ipotiroidismo in cui vi era discordanza tra i valori di GH, che risultavano elevati, e quelli di IGF che invece erano normali.¹¹

Un'interessante evoluzione del caso in esame è stata lo sviluppo di ipersomatotropismo a circa un anno dalla diagnosi di ipotiroidismo. Nonostante questo, il DM permane in remissione a distanza di 19 mesi (ultimo follow up disponibile).

Sebbene il gatto in esame abbia manifestato una completa risoluzione dei segni clinici e normalizzazione del tT4, il TSH è rimasto persistentemente elevato (tabella 6). Questo potrebbe indicare un controllo ancora non adeguato della malattia. Pertanto, con i successivi incrementi di dosaggio della levotiroxina, l'obiettivo è quel-

Tabella 7 - Andamento di colesterolo e trigliceridi durante i follow-up.

	24/01/2023	02/03/2023	12/04/2023	16/06/2023	30/01/2024	range di normalità
Colesterolo (mg/dl)	256	193	171	161	186	59...230
Trigliceridi (mg/dl)	401	125,00	54	45	58	10...100

Le alterazioni dermatologiche riscontrate sono ascrivibili a xantomatosi cutanea ovvero lesioni cutanee che si formano a seguito di dislipidemie.

lo di portare anche il TSH all'interno dei range di normalità. Tuttavia, è riportato che in alcuni casi questa normalizzazione non si riesce ad ottenere (ipotiroidismo refrattario).¹

La particolarità del caso risiede anche nella presenza delle lesioni cutanee, ritenute compatibili con xantomi. La xantomatosi cutanea è caratterizzata dalla comparsa di lesioni papulo-nodulari cutanee in soggetti con alterato metabolismo lipidico. Questa condizione è stata descritta in gatti con iperlipoproteinemica ereditaria,¹² in cani e gatti con diabete mellito spontaneo o farmaco indotto (megestrol acetato)¹³ e in cani e gatti alimentati con cibi ad alto contenuto di grassi.¹⁴

I segni clinici consistono in papule, placche e noduli spesso ulcerati ed eritematosi. Possono essere presenti prurito o dolore alla palpazione. Le localizzazioni più comuni sono: estremità distali, zampe, testa e prominenze ossee. La diagnosi definitiva è confermata dalla presenza del quadro istologico caratteristico in soggetti con

ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. Il trattamento di questa condizione consiste nel controllo della causa che induce l'alterazione del metabolismo lipidico.¹⁵

Purtroppo, nonostante il quadro fosse fortemente indicativo, non è stato possibile effettuare delle biopsie per la conferma diagnostica. Tuttavia, la citologia, che metteva in evidenza numerosi macrofagi con aspetto schiumoso e cellule giganti, così come la risposta alla terapia con levotiroxina, supportano tale diagnosi. Anche la presenza di otite è un reperto tipico nei pazienti ipotiroidei. Infatti, il cane ipotiroideo è solito presentare una iperattività delle ghiandole sebacee che causa otite pruriginosa e ceruminosa.

Le infezioni secondarie a questa endocrinopatia sono sostenute principalmente da *malassezia* spp, che sfrutta l'aumento di acidi grassi come substrato metabolico causando eritemi e prurito locale.¹⁶

In conclusione, questo case report descrive per la prima volta l'ipotiroidismo come causa di insulino-resistenza nel gatto. La terapia con levotiroxina ha comportato un progressivo calo del fabbisogno insulinico e, infine, la remissione del DM. Ciò sottolinea l'importanza di considerare questa disendocrinia tra le diagnosi differenziali di insulino-resistenza anche nella specie felina.

PUNTI CHIAVE

- L'ipotiroidismo spontaneo del gatto adulto è una rara malattia endocrina, probabilmente sottodiagnosticata nella specie felina.
- Il caso clinico descritto dimostra che questa endocrinopatia si può associare ad importante insulino-resistenza, come descritto per la specie canina.
- Gli xantomi sono neoformazioni benigne associate ad un alterato metabolismo lipidico e pertanto riscontrabili anche in corso di ipotiroidismo.

An unusual case of insulin-resistance in a cat

Summary

The case of a cat with diabetes mellitus (DM) poorly responsive to insulin therapy is described. The patient also presented skin lesions referable to xanthomatosis. Concomitant hypothyroidism was subsequently diagnosed. This is a rare disease in cats, which however in dogs is recognized as a cause of insulin resistance. Following therapy with levothyroxine, the DM went into remission and the dermatological alterations healed.

BIBLIOGRAFIA

1. Peterson ME. Hypothyroidism. In: Feldman EC. *Feline Endocrinology*. Milano: EDRA spa, 2019, pp. 281-316.
2. Rand JS, Levine J, Best SJ *et al*. Spontaneous adult onset hypothyroidism in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7.5: 272-276, 1993.
3. Fleeman L, Barrett R. Cushing's Syndrome and Other Causes of Insulin Resistance in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, May;53(3):711-730, 2023.
4. Niessen SJM. Hypersomatotropism and Other Causes of Insulin Resistance in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, May;53(3):691-710, 2023.
5. Kent A, Constantino-Casas F, Herrtage ME. Naturally occurring acquired primary hypothyroidism in a cat due to lymphocytic thyroiditis. *Veterinary Record Case Reports*, DOI:10.1136/vetreccr-2015-000282, 2016.
6. Peterson ME, Carothers MA, Gamble DA, *et al*. Spontaneous primary hypothyroidism in 7 adult cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32:1864-1873, 2018.
7. Peterson ME, Melián C, Nichols R. Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 529-536, 2001.
8. Peterson ME, Nichols R, Rishniw M. Serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentration in hyperthyroid cats that develop azotaemia after radioiodine therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 58(9), 519-530, 2017.
9. Hofer-Inteeworn N, Panciera DL, Monroe WE, *et al*. Effect of hypothyroidism on insulin sensitivity and glucose tolerance in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2012 Apr;73(4):529-38, 2012.
10. Bieger WP, Michel G, Barwich D, *et al*. Diminished insulin receptors on monocytes and erythrocytes in hypertriglyceridemia. *Metabolism*. Nov;33(11):982-7, 1984.
11. Johnstone T, Terzo E, Mooney CT. Hypothyroidism associated with acromegaly and insulin-resistant diabetes mellitus in a Samoyed. *Australian Veterinary Journal*, Nov; 92(11):437-42, 2014.
12. Denerolle P. Three cases of feline cutaneous xanthomatosis. *Proceeding World Congress veterinary dermatology* 2:84,1992.
13. Simpson JW, Van de Broek AHM. Fat absorption in dog with diabetes mellitus or hypothyroidism *Research in Veterinary Science*, 50:346,1991.
14. Vitale CB, Ihnre PJ, Gross TL. Diet-induced alterations in lipid metabolism and associated cutaneous xanthoma formation in 5 cats. *Proceedings from the Third World Congress of Veterinary Dermatology*. Edinburgh, Scotland, September 11-14, 1996:243-249.
15. Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology* 7th edition, WB Saunders and imprint of Elsevier Inc, 2012, pp 542.
16. Gotthelf LN, *Small Animal Ear Diseases (An Illustrated Guide)*, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 2005, pp 141-171.