



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Progesteronrelaterad diabetes mellitus hos tik

Linda Stener



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:22

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Progesteronrelaterad diabetes mellitus hos tik

Progesteronrelated diabetes mellitus in the bitch

Linda Stener

Handledare:

Elisabeth Persson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Elisabeth Persson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:22
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: progesteron, diabetes mellitus, tik, dräktighet, diöstrus

Key words: progesterone, diabetes mellitus, bitch, pregnancy, gestation, diestrus

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Reproduktionscykeln och dräktighet.....	3
1. Anöstrus	3
2. Proöstrus.....	3
3. Östrus	4
4. Diöstrus/metöstrus.....	4
Dräktighet.....	5
Insulinets reglering och effekt.....	6
Diabetes mellitus (DM).....	7
Insulinbristdiabetes.....	8
Insulinresistensdiabetes	8
Symptom vid DM.....	8
Progesteronrelaterad DM	8
Insulinresistens under dräktighet och diöstrus	9
Samband mellan progesteron, GH och insulinresistens	9
Genetiska faktorer	10
Behandling	10
Diskussion	11
Referenslista	13

SAMMANFATTNING

Diabetes mellitus (DM) är vanligare hos tikar än hos hanhundar, vilket förklarats genom progesteronets inverkan under diöstrus och dräktighet. Diöstrus hos hund skiljer sig från andra djurslag genom att fasen är lika lång som dräktigheten, det vill säga ungefär två månader. Tikar uppvisar samma progesteronkoncentrationer under både diöstrus och dräktighet. Studier har kunnat visa hur progesteron påverkar juvervävnad att producera GH (growth hormone) och hur förhöjda GH-nivåer leder till utveckling av insulinresistens. Dräktighetsdiabetes (GDM [gestational diabetes mellitus]) är mycket ovanligare än diöstrusdiabetes.

Eftersom den hormonella påverkan är en viktig del av patogenesen är det underligt att det inte är fler dräktiga tikar som utvecklar GDM. Det verkar som att ektopisk GH-produktion i juvret och därmed risken att utveckla sjukdomen är starkare kopplat till progesteron hos vissa individer. Detta tros bero på flera olika faktorer såsom genetik och ålder. Inom vissa raser, såsom svensk älghund, utvecklar en högre andel tikar än hanhundar DM och dessa raser verkar vara genetiskt predisponerade för progesteronrelaterad DM. Ju fler brunstcykler en tik genomgår desto längre går hon under progesteron Dominans och risken att utveckla progesteronrelaterad DM kommer då att öka. Risken för att drabbas av DM är större vid en högre ålder, men GDM utvecklas generellt tidigare i livet. I Sverige rekommenderas inte avel på tikar över sju år, men om det inte hade varit så borde progesteronrelaterad DM vara vanligare än det är i nuläget.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is occurring more frequently in bitches, this has been explained by the impact from progesterone during dioestrus and pregnancy. Dioestrus in the dog differ from that of other animals by being as long as pregnancy, approximately two months. Bitches show the same progesterone concentrations during both dioestrus and pregnancy. It has been shown that progesterone affects mammary tissue to produce GH (growth hormone) and how elevated GH-levels lead to insulin resistance. Gestational diabetes mellitus (GDM) is more uncommon than diabetes at dioestrus.

Since the hormonal effect seems so important to the pathogenesis it is strange that so few pregnant bitches develop GDM. It seems like ectopic GH-production in the mammary gland, and therefore the risk of developing the disease, is linked stronger in some individuals. This is believed to be explained by a number of factors such as genetics and age. In some dog breeds, such as the Swedish elkhound, a larger proportion of bitches develop DM and these breeds seem to be genetically predisposed to progesterone related DM. The more oestrous cycles a bitch undergoes the more time she has been under progesterone dominance and the risk of developing progesterone related DM will increase. The risk of developing DM is greater at a higher age, but GDM usually develops earlier in life. In Sweden, breeding is not recommended in bitches over seven years of age, but if that was not the case GDM should be more common than today.

INLEDNING

Diabetes mellitus (DM) är en frekvent förekommande endokrinopati bland hundar. Den orsakas av brist på, eller vävnadsresistens mot, insulin. Insulin reglerar blodsockerhalten genom att bland annat öka glukosupptaget i många olika celltyper och DM leder därmed till hyperglykemi. Flertalet studier har funnit att DM är vanligare hos tikar och detta har kopplats samman med progesterondominerade faser såsom diöstrus och dräktighet. Tikar uppvisar marginellt skiljda progesteronhalter vid dessa perioder, trots det är diöstrusdiabetes mycket vanligare än dräktighetsdiabetes (GDM). Progesteronrelaterad DM skulle kunna förklara varför tikar generellt är mer drabbade av DM än hanhundar. Om DM, borträknad progesteronrelaterad DM, är lika vanligt förekommande inom båda könen så skulle progesteronrelaterad DM motsvara hela 60 % av de insjuknade tikarna (Fall, 2009).

Syftet med arbetet var att beskriva diabetes mellitus hos tikar med fokus på hur dräktighet och brunstcykel påverkar sjukdomsutvecklingen. Frågeställningar som tas upp är bland annat 1) om brunstcykelns hormonella förändringar och dräktighet kan förklara varför diabetes mellitus är vanligare hos tik än hos hanhund och 2) varför diöstrusdiabetes är mycket vanligare än dräktighetsdiabetes hos tikar.

MATERIAL OCH METODER

Data samlades in med hjälp av databasen PubMed, vilket gav 83 träffar när följande sökord användes: diabetes AND (dog* OR bitch* OR canine) AND (gestation* OR pregnan*). Leg. vet. Tove Falls doktorsavhandling från 2009 gav även en grund som användes för att hitta artiklar. För kompletterande data gjordes ytterligare en sökning på PubMed utifrån sökkriteriet ”growth hormone AND insulin AND diabetes AND (dog OR canin* OR bitch*)” varvid 22 träffar erhöles.

Samtliga referenser som hittades ögnades igenom varefter noggrann genomläsning gjordes för de 25 referenser som var mest relevanta för frågeställningen.

LITTERATURÖVERSIKT

Reproduktionscykeln och dräktighet

Hundens reproduktionscykel kan delas upp i fyra faser (Figur 1) enligt Concannon (1986).

1. Anöstrus

Reproduktionscykeln börjar respektive avslutas med en period utan stora fluktuationer i ovariell aktivitet, som kan pågå mellan två till tio månader. Progesteronhalten hålls mycket låg under denna period. Luteiniserande hormon (LH) frisätts pulsatilt från hypofysen. Under sen anöstrus utsöndras LH med en ökad pulsfrekvens, vilket stimulerar utmognad av ovariella folliklar.

2. Proöstrus

De mognande folliklarna producerar östrogen och proöstrus karakteriseras därför av stigande östrogennivåer. Frisättning av follikelstimulerande hormon (FSH) och LH stimuleras av GnRH (gonadotropin-releasing hormone) som utsöndras från hypotalamus. Nivåerna av FSH

och LH är låga på grund av att inhibin och östrogen utsöndras från folliklarna. Inhibin och östrogen verkar genom att inhibera frisättning av GnRH. Proöstrus pågår i genomsnitt nio dagar men med en variation på 7-21 dagar (Concannon *et al.*, 2009). Under denna period börjar tiken att attrahera hanhundar och hennes flytningar fylls av blod.

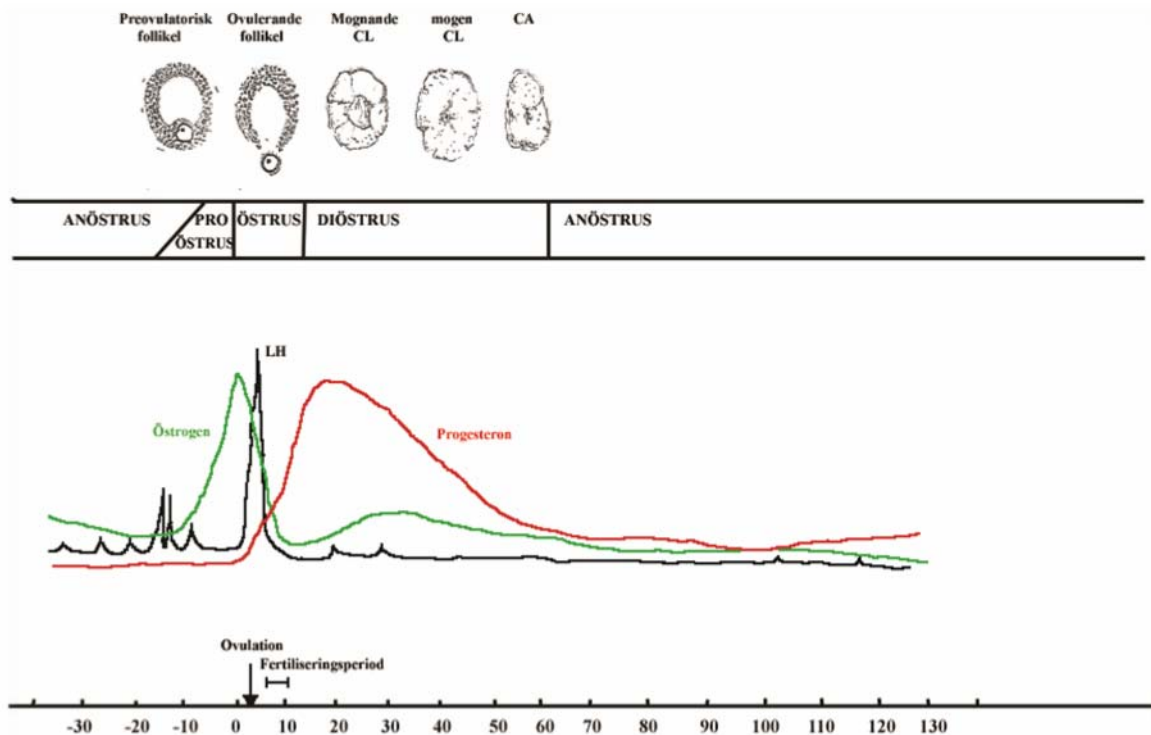
3. Östrus

Stigande östrogenkoncentrationer under proöstrus hämmar LH-frisättning (Concannon, 1986). Genom enstaka pulser stimulerar LH dock fortsatt mognad av de preovulatoriska folliklarna. Några av dessa folliklar kommer aldrig att ovulera, istället kommer de att luteiniseras gradvis redan innan andra folliklar ovulerar. Luteiniserade follikelceller producerar progesteron istället för östrogen. När allt fler celler luteiniseras förändras hormonbalansen mellan östrogen och progesteron så att den sistnämnda får ökat inflytande. Detta driver i sin tur upp FSH och stimulerar den LH-topp som normalt markerar övergången mellan proöstrus och östrus. Ovulation sker två dagar efter LH-toppen.

Den primära oocyten mognar på sin väg till äggladarens ampulla och tiken är vanligtvis mottaglig för parning fyra till fem dagar efter LH-toppen. Hon visar detta genom förändrat beteende där hon bland annat ställer upp sig för parning och visar sexuellt intresse för hanhunden. Östrus pågår i genomsnitt en vecka med en variation på 2-21 dagar.

4. Diöstrus/metöstrus

Perioden utmärks av höga progesteronnivåer. Progesteronkoncentrationen fortsätter att stiga även efter östrus och når sin maximala nivå 20-30 dagar efter LH-toppen (Concannon *et al.*, 2009). Hos den icke-dräktiga tiken avtar progesteronhalten långsamt under de sista veckorna av diöstrus och övergår i anöstrus efter drygt 60 dagar då skendräktigheten är över.



Figur 1: Tikens brunstcykel. Schematisk översikt över endokrinologiska förändringar under den normala brunstcykeln hos tik. Hormoner som redovisas är östrogen (pg/ml), progesteron (ng/ml) och LH (ng/ml). CL (corpus luteum), CA (corpus albicans). Modifierad efter Concannon (1986, 2009).

Dräktighet

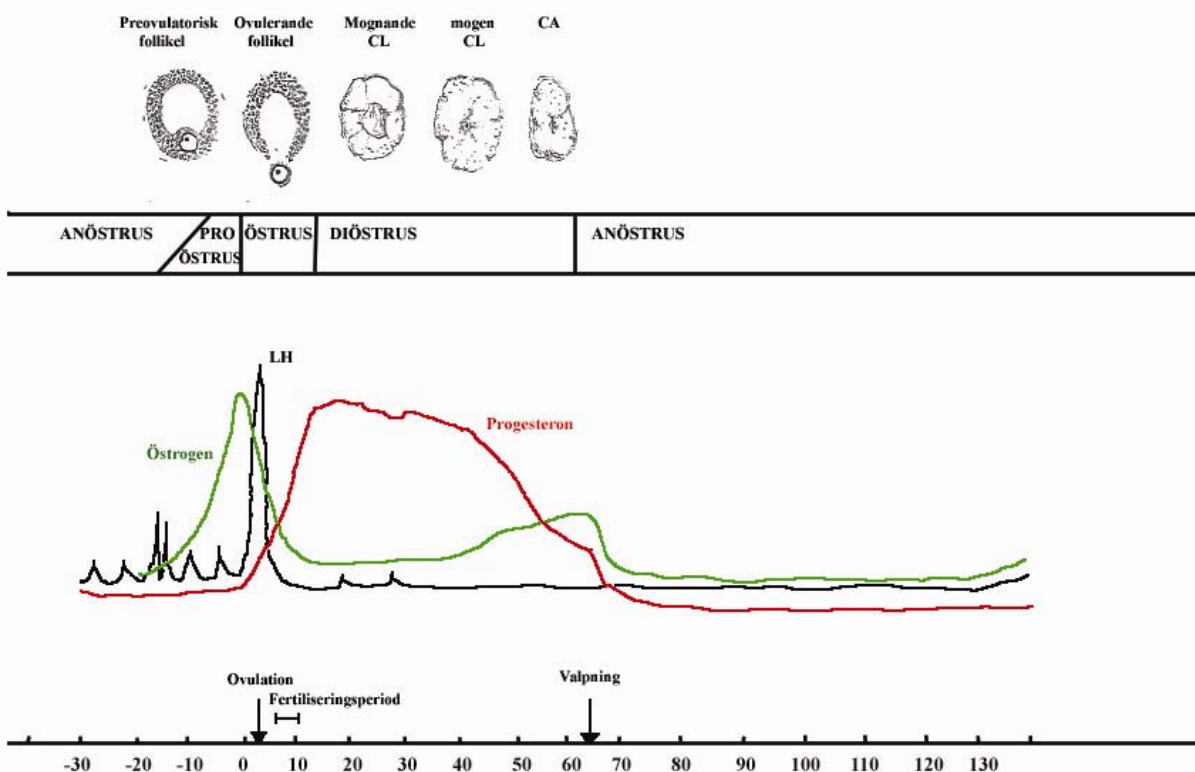
Dräktigheten pågår i 65 ± 1 dagar räknat från LH-toppen (Figur 2) (Concannon *et al.*, 2009). Fertila parningar är möjliga upp till åtta dagar efter ovulation eftersom spermier kan överleva i sju dagar hos en tik under östrus. Det vanligaste är dock att tiken blir dräktig inom fem till sex dagar. Progesteron är liksom under diöstrus det dominerande hormonet och krävs för att upprätthålla dräktigheten. Progesteron styrs av de luteotropa hormonerna LH och prolaktin. Hundar har en specifik prolaktinökning under dräktigheten som ökar progesteronproduktionen. Progesteronhalterna hos dräktiga och icke-dräktiga tikar skiljer sig marginellt. Halterna kan eventuellt vara något högre under dräktighetens andra hälft jämfört med icke-dräktiga tikar under diöstrus. Tiken har ingen placental progesteronproduktion och hon får därför ingen extra produktion från till exempel placentan under dräktigheten. Det är sannolikt en viktig anledning till att hon måste ha hög progesteronproduktion även under diöstrus.

Under den andra hälften av dräktigheten ökar östrogennivån fram till dess att valpningen är avklarad, då den minskar snabbt. Östrogen kan vara viktigt för uppreglering av intracellulära progesteronreceptorer som exponeras på cellytan (Concannon, 1986).

Höga näringskrav från foster och placenta under dräktighet kan orsaka hypoglykemi (Johnson, 2008). Kroppen svarar normalt med att höja halten blodglukos med hjälp av glukagon och noradrenalin. Glukagon är ett peptidhormon som motverkar insulinets effekt (Sjaastad *et al.*, 2003, kap 5). Stimulering av glukogennedbrytning och nedbrytning av

aminsyror höjer blodsockerhalten. Dräktigheten försämrade tikarnas förmåga att korrigera det hypoglykemiska tillståndet eftersom det normala svaret från glukagon och noradrenalin försvagats (Connolly *et al.*, 2004b). Detta kan bero på att autonoma nervsystemet påverkats eller att alfacellerna i pankreas har en nedsatt sensitivitet till glukos och/eller insulin (Caniff *et al.* 2006 enligt sammanfattning av Johnson, 2008).

Progesteron ligger på en hög nivå under hela dräktigheten, men sjunker sakta under den sista tredjedelen (Concannon, 1986). Efter en till två veckors stabilisering faller nivåerna kraftigt en till två dagar innan valpning. Vid den tiden har gulkroppen (corpus luteum, [CL]) lyserats genom inverkan av prostaglandin F (Concannon *et al.*, 2009), progesteronkällan försvunnit och valpningen påbörjas.



Figur 2: Dräktighet hos tik. Schematisk översikt över endokrinologiska förändringar under dräktighet hos tik. Bas- respektive toppvärden för redovisade hormoner; östrogen (5-10 och 45-120 pg/ml), progesteron (0,2-0,4 och 15-85 ng/ml) och LH (0,8 och 25 ng/ml). CL (corpus luteum), CA (corpus albicans). Modifierad efter Concannon (1986, 2009).

Insulinets reglering och effekt

Glukos är en viktig energikälla när det tas upp i cellerna. För denna transport finns olika transportörer, som kan vara beroende eller oberoende av insulin. De flesta celler behöver dock insulin för att kunna ta upp glukos.

Insulin utsöndras från Langerhanska cellöar i pankreas vid ökad halt glukos och aminosyror i blodet. I pankreas transporteras glukos över betacellernas membran och genomgår glykolys inne i cellen. Detta leder till slut till en förändring av relationen mellan ATP och ADP, vilket

längre ned i den intracellulära signalkedjan orsakar ett Ca^{2+} -inflöde i cellen och exocytos av insulin (enligt sammanfattning av Fall, 2009). Efter en måltid, som höjt halten blodglukos, utsöndras insulin enligt ett bifasiskt mönster (Sjaastad *et al.* 2003, kap 5). Först utsöndras preproducerat insulin i 5-15 minuter och därefter syntetiseras nytt insulin som utsöndras i en andra fas. Vid oral glukosgiva utsöndras mer insulin än vid intravenös giva. Detta beror på att insulinsekretion stimuleras av GIP (gastric inhibitory peptide) som utsöndras från tunntarmen då näringsämnen kommer dit. Även det autonoma nervsystemet medverkar i regleringen av insulin. Parasympatisk stimulering ökar frisättning av insulin medan det sympatiska nervsystemet hämmar frisättning. Även progesteron- och progestinbehandling ledde till ökade nivåer av insulin, men de stimulerade samtidigt frisättning av growth hormone (GH) och insulinlike growth factor-1 (IGF-1) (Selman, 1994b; Selman, 1994a; Kooistra *et al.*, 2000).

Insulin bryts ner i framför allt lever och njurar och har en halveringstid på fem till åtta minuter (Sjaastad *et al.*, 2003, kap 5). Insulin är ett anabolt hormon som bland annat reglerar blodsockret genom att binda till en tyrosinkinasreceptor. Insulin stimulerar upptag av glukos och aminosyror i många vävnader bl.a. skelettmuskulatur och fettvävnad. Cellernas upptag av aminosyror leder till proteinsyntes. Glukogenproduktionen ökar medan glukoneogenesen minskar och i fettvävnad ökar triglyceridsyntes. Resultatet är minskad halt blodglukos och ökad energiupplagring i cellerna.

Diabetes mellitus (DM)

Det finns två olika typer av DM, där den ena orsakas av insulinbrist och den andra av insulinresistens.

Incidensen av DM i en studie var 13 fall på 10.000 riskår, eller en skaderisk på 0,47 % (860/182.087 hundar) för hundar i åldern fem till tolv år (Fall, 2007). 0,6 % av de tolvåriga hanhundarna drabbades jämfört med 1,5 % av tikarna vid samma ålder. DM var vanligast hos hundar över fem år, men skaderisken var som störst mellan åtta och tio år (Wilkinson, 1960; Foster, 1975; Fall, 2007).

Vissa hundraser verkar vara mer utsatta än andra som till exempel tax, spaniel, pudel, foxterrier, cairn terrier, australisk terrier, finsk stövare, hamiltonstövare, samojed, svensk lapphund, svensk älghund, drever och border collie (Wilkinson, 1960; Davison *et al.* 2005; Fall, 2007). Golden retriever, papillon, tibetansk spaniel och boxer är raser där få DM-fall har rapporterats.

DM föreföll vara vanligare hos tikar (Wilkinson, 1960; Foster, 1975; Fall, 2007), men studierna gav olika besked om hur mycket mer frekvent den var. En stor retrospektiv fallstudie har granskat försäkringsdata för drygt 180 000 svenska hundar (Fall, 2007). Resultatet visade att 72 % av DM-fallen var tikar. Andra studier har funnit mycket lägre andel, såsom 54,5 % tikar (Davison *et al.* 2005), men generellt har studierna visat att tikar drabbas oftare. Vissa av dessa tikar insjuknade under diöstrus (Wilkinson, 1960; Foster, 1975).

Insulinbristdiabetes

Detta är den vanligaste formen av DM hos hund och karakteriseras av låg insulinproduktion vilket i sin tur leder till hyperglykemi. Den låga insulinproduktionen beror på att beta-celler i pankreas har förstörts av olika anledningar såsom autoimmunitet eller pankreatit.

Friska hundar har ett fasteglukosvärde på 3,5–6,0 mmol/l (Klinisk kemiska laboratoriet, SLU). Hyperglykemi är i sig en riskfaktor för utveckling av diabetes. Kroniska glukosnivåer över 14 mmol/l har visats förstöra beta-cellerna och det ökade risken för utveckling av insulinbristdiabetes (Imamura *et al.*, 1988).

Insulinresistensdiabetes

Som namnet indikerar är det vävnadsresistens mot insulin som orsakar hyperglykemin. Individer med insulinresistensdiabetes kan producera insulin, men cellerna är inte mottagliga. De utvecklar hyperinsulinemi, men cellernas resistens gör att det råder relativt brist på insulin. Insulinresistensdiabetes har kunnat kopplas samman med hormonella faktorer såsom progesteron eller hyperadrenokortisism (Eigenmann, 1983).

Symptom vid DM

Polyuri, polydipsi och en ökad aptit i kombination med avmagring har beskrivits som klassiska symptom vid DM (Wilkinson, 1960). Hundarna kunde också drabbas av katarakt, kräkningar och ketoacidosis. Symptomen orsakas av brist på glukos i cellerna som inte kan ta upp sockret, och hyperglykemi eftersom glukoset blir kvar i blodet (Sjaastad *et al.*, 2003, kap 5).

Vid höga glukoshalter, 10-12 mmol/l, i blodet överskrider njurarnas glukosabsorberande kapacitet med följd att glukos läcker ut via njurarna. Glukosuri orsakar osmotisk diures som resulterar i att mer vätska läcker ut vilket gör att både polyuri och polydipsi utvecklas.

Cellernas glukos- och insulinbrist gör att kroppen ställer om sin metabolism och producerar ketonkroppar från fettsyror. Ketonkropparna sänker blodets pH och ketoacidosis kan utvecklas. Tillsammans med vätskeförlust ökar risken för ketoacidosis som påverkar hjärnans funktion och kan leda till medvetslöshet och död.

Progesteronrelaterad DM

I begreppet progesteronrelaterad DM ingår diöstrusdiabetes och dräktighetsdiabetes (GDM [gestational diabetes mellitus]).

GDM kan definieras som en kolhydratintolerans som resulterar i hyperglykemi av varierande allvarlighetsgrad som utvecklas eller observeras för första gången under dräktighet. På motsvarande sätt orsakas diöstrusdiabetes av glukosintolerans som utvecklas under diöstrus.

Tikar drabbades av GDM tidigare i livet, 5,9 år, jämfört med åtta till tio år vid diöstrusdiabetes (Wilkinson, 1960; Fall, 2008; Fall, 2009). Bland gravida kvinnor utvecklade mellan två och tolv procent DM under graviditeten, men det är ovanligare att hundar utvecklar GDM (Bellamy *et al.*, 2009 enligt sammanfattning av Fall, 2009). GDM är

dessutom mycket ovanligare än diöstrusdiabetes, men båda orsakas av samma bakomliggande fysiologiska processer.

Insulinresistens under dräktighet och diöstrus

Många studier har visat att insulinbehovet ökar under diöstrus (Eigenmann, 1983) och dräktighet (Connolly, 2004a; Batista, 2005; Fall, 2008). Flera studier har undersökt hur progesteron och östradiol påverkar utveckling av insulinresistens. I en av dessa var tikarna ovariehysterektomerade och därför kunde de båda hormonerna studeras specifikt utan inflytande från andra hormoner som förekommer under dräktighet (Batista, 2005). Resultatet pekade på att de halter av progesteron och östradiol som dräktiga tikar uppvisar under tredje trimestern kan leda till utveckling av insulinresistens. Insulinresistensen gjorde att cellerna tog upp mindre glukos trots högre insulinnivåer och härrörde från perifer vävnadsresistens i skelettmuskulatur och fettvävnad hos de dräktiga tikarna (Connolly, 2004a). Detta kan vara ett sätt för tikarna att se till att energin i första hand prioriteras till avkomman.

Samband mellan progesteron, GH och insulinresistens

Det har visat sig att progesteronhalterna i kroppen är höga under både diöstrus och dräktighet hos hund. Concannon (1986) sammanfattade resultaten från flera studier som visade att halterna bara är obetydligt skiljda under de båda tillstånden. Trots att tikarna har ungefär samma halter under dräktighet och diöstrus så kan den dräktiga tiken ha en större mängd progesteron i kroppen. Detta kan förklaras genom att placenta, livmoder och växande juvervävnad leder bort mycket mer progesteron från cirkulationen i den dräktiga tiken (Concannon *et al.*, 2009). GDM verkade utvecklas kort efter att tikarna upplevt höga progesteronkoncentrationer. I en studie visades att 65 % av tikarna vanligtvis utvecklade DM fyra veckor efter östrus med en spridning på tre till nio veckor efter östrus (Foster, 1975).

GDM konstaterades i genomsnitt 50 dagar (32-64) efter parning och hundarna har då oftast visat symptom i ett par dagar (Fall, 2008). En annan studie (Eigenmann, *et al.*, 1983) fann att diöstrusdiabetes utvecklades tre till fem veckor efter östrus, alltså lite tidigare än vad Fall (2008) kom fram till för GDM, men det var ju ett stort spann. Enligt en sammanfattning av Concannon (1986) har vissa studier visat att progesteron har en stor inverkan även efter den första toppen (20-30 dagar efter LH-toppen). Samma studier har påvisat en andra progesterontopp i dräktighetens fjärde till femte vecka som medför att progesteronhalten ligger lite högre under denna period. Detta skulle kunna förklara varför resultaten skiljer mellan olika studier.

Progesteron kan stimulera GH-produktion (growth hormone). GH utsöndras normalt pulsatilt från hypofysen under inverkan av "growth hormone releasing hormone" (GH-RH) och somatostatin från hypotalamus (Sjaastad *et al.*, 2003, kap 5). GH är ett tillväxthormon som är viktigt för bland annat längdtillväxt. De tillväxtfrämjande effekterna medieras framför allt av "insulin like growth factor-1" (IGF-1) som har en mycket längre halveringstid än GH. GH stimulerar inte bara bentillväxt utan har även en anabol effekt på protein i många vävnader och stimulerar lipolys i fettvävnad. GH har även en anti-insulin effekt genom att minska glukosanvändning i celler och stimulera glukosproduktion. Den anti-insulina effekten får ökad betydelse vid svälttillstånd.

Progesteroninducerad GH-produktion härstammade inte från hypofysen utan från ektopisk produktion i juvervävnad (Selman, 1994b). Strukturen av GH-molekylen som producerades i hypofysen var homolog med det GH som producerats ektopiskt. GH-halten hos progestininducerade tikar minskade efter mastektomi, medan det inte minskade efter hypofysektomi. Hypofysen förändrades inte i storlek vid progestinbehandling, däremot så växte juvervävnaden (Selman, 1994a). Progesterons inverkan på juvertillväxten, precis som i diöstrus, märktes vid dag 35 av dräktigheten. Det var även vid den här tiden som insulinresistens utvecklades (Concannon, 1986). GH-halten under progestinbehandling var tre gånger högre i mammarvenen jämfört med artären (Selman, 1994b). Det var således mycket mer GH som lämnade jувret än vad som kom dit med det venösa blodflödet. När tikar utsattes för progestinbehandling ökade antalet juvertumörer (Selman, 1994a, Selman, 1994b). GH verkade dock inte komma från den neoplastiska vävnaden utan koncentrationen var 30 % lägre där jämfört med i normal juvervävnad (Selman, 1994b). GH utsöndrades pulsatilt, men under progesterondominerade faser av brunstcykeln var pulsiliteten nedsatt (Selman, 1994a; Kooistra *et al.*, 2000). Den gängse hypotesen är att ektopisk GH-produktion hämmar hypofysens betydelse under dessa faser genom negativ feed-back.

Äldre tikar hade högre insulin- och GH-halter i kroppen efter progestinbehandling än yngre tikar (McCann *et al.*, 1987). Eigenmann (1983) fann att alla tikar som utvecklade progesteroninducerad DM hade höga GH-nivåer som inte gick att trycka ner. Hundarnas insulinbehov var högre än de som inte hade GH-ökningen och deras progesteronnivåer var normala. Kontroller med DM som inte var progesteroninducerad hade dock normala GH-värden. Det var bara tikar med progesteroninducerad DM som utvecklade höga GH-värden. Dräktiga tikar undersöktes i samma studie, men bara en av dessa 45 tikar utvecklade samma GH-ökning. Ovariehysterektomi minskade både progesteron- och GH-halter samt sänkte höga halter av blodglukos. Progesteron verkade alltså inducera GH-produktion som i sin tur gav insulinresistens, men inte hos alla hundar (Eigenmann, 1983; Selman, 1994b).

Genetiska faktorer

Inom vissa raser har det visat sig att så gott som bara tikar utvecklade DM (Fall, 2009). Bland dessa raser återfanns norsk och svensk älg hund, jämthund, gråhund, beagle och border collie. Den svenska älg hunden har visat sig var predisponerad för GDM. Labrador retriever och west highland white terrier hade däremot jämnare könskvoter (Fall, 2007).

Behandling

Insulinbehandling är viktig för att hålla ett jämnt glykemiskt index vid DM. Tikarnas utveckling av insulinresistens gör det svårare än vanligt att hålla den balansen. Hundar med DM är ofta överviktiga och det är viktigt att ha kontroll över vikten för att förenkla behandling (Feldman & Nelson, 2004, kap 11). Insulinbehandling bör därför kombineras med motion och ett fiberrikt foder. Motionen förenklar inte bara vikt nedgång utan ökar även blodflödet och därmed kan injicerat insulin spridas snabbare ut i kroppen. Fibrerna fördröjer tömning av magsäcken och upptag i tunntarmen bland annat genom att bilda en viskös gel som glukos och vatten måste ta sig förbi. Fodret bör innehålla minst tolv procent olösliga fibrer eller en blandning av olösliga och lösliga som utgör minst åtta procent för att vara

effektivt. För hög fiberhalt gör dock att hundarna inte vill äta och då är risken stor att de utvecklar hypoglykemi.

Normalt försvann insulinresistensen som låg till grund för GDM inom ett par dagar efter valpning och GDM kunde således lösa sig av sig själv (Fall, 2008; Johnson, 2008). Generellt har man sett en remission då man avslutat dräktighet istället för att bara insulinbehandla (Fall, 2008; Johansson-Kreuger, 2008). Ovariehysterektomi var också att rekommendera framför enbart insulinbehandling vid diöstrusdiabetes (Wilkinson, 1960; Eigenmann, 1983). I en studie var medianåldern för de tikar som återhämtade sig 4,8 år, jämfört med sju år för de som inte återhämtade sig (Johansson-Kreuger, 2008). Samma studie fann även att möjligheten till remission förbättrades ju tidigare tiken diagnosticerades och ju snabbare dräktigheten avbröts.

DISKUSSION

Tikar slutar aldrig att löpa och genomgår därför många löp/brunstcykler med höga progesteronhalter i blodet under sin livstid. Risken att utveckla DM ökar med åldern och enligt det sätt forskarna ser det på idag är risken för utveckling av progesteronrelaterad diabetes större ju fler cykler tiken genomgår. Raser med korta intervall skulle ur den här synvinkeln utveckla progesteronrelaterad DM oftare än hundar med längre brunstcykler. Små hundraser har generellt en kort brunstcykel. Westhighland white terrier är en av dessa raser, men de har en relativt jämn könsfördelning för DM. Nyligen publicerad forskning pekar på att små hundraser har liknande mutationer i genen för IGF-1 (insulin growth factor 1) som styr längdtillväxt av ben (Gray *et al.*, 2010). IGF-1 är nära kopplad till GH och det är inte omöjligt att en mutation här skulle kunna vara en del i förklaringen till att westhighland white terriern har en jämnare könsfördelning än andra raser. Mutationen visar att små hundraser härstammar från en varg i Mellanöstern och kanske finns förklaringen någonstans i deras genom. Eigenmann (1983) fann att hundar som utsattes för höga GH-halter verkade utveckla antingen akromegali eller diabetes och att få hundar utvecklade båda tillstånden samtidigt. Det måste finnas andra viktiga faktorer som spelar in. Hundarnas långa diöstrusperiod skulle kunna vara en annan inverkan eftersom tikarna går så länge under progesteronpåverkan under varje brunstcykel.

Under diöstrus finns det inga foster som kan ta åt sig glukos och det kan tänkas att det gör att tikarna lättare utvecklar hyperglykemi. Under dräktigheten får fostren däremot förtur till glukos och generellt kan man tänka sig att en lägre glukoshalt i blodet skulle minska risken att utveckla DM.

Tikar som utvecklar GDM är generellt yngre än snittet för DM. I Sverige rekommenderar SKK (Svenska kennelklubben) inte avel på tikar över sju år på grund av ökade risker för komplikationer. Om avel hade varit vanligare på äldre tikar borde GDM, logiskt sett, ha varit vanligare än det är i nuläget. Den positiva effekt som visats angående remission vid avbrytande av dräktighet jämfört med endast insulinbehandling bör diskuteras. Generellt valde man nämligen att avsluta dräktigheten hos yngre tikar medan det var vanligare med endast insulinbehandling hos äldre. Åldern ser således ut att påverka både risk för insjuknande och remissionsmöjlighet.

I vissa hundraser har studierna sett en högre andel tikar som utvecklar DM än vad man hade kunnat vänta sig om det inte hade funnits någon koppling till kön. Det verkar således som att det finns en genetisk faktor som spelar in vid utveckling av progesteronrelaterad DM.

Studien av Davisons *et al.*, (2005) kom fram till att lite drygt hälften av hundarna som utvecklade DM var tikar medan Fall (2005) kom fram till att nästan tre fjärdedelar av antalet utgjordes av tikar. Resultaten som presenterats här var mycket olika och det kan ha en del olika förklaringar. Förutom studiestorleken finns det geografiska skillnader i studieunderlaget, den ena studien koncentrerade sig på brittiska hundar och den andra på svenska hundar. Några av hundraserna där det oftast är tikar som utvecklar DM är mycket vanligare i Skandinavien jämfört med i resten av världen. Detta påverkar resultatet och gör de båda studierna svårare att jämföra. Dessa hundraser står emellertid inte för en stor del av hundpopulationen i Sverige heller och bör därför inte förändra resultatet avsevärt. Progesteronrelaterad DM borde kunna förhindras genom kastrering eftersom äggstockarna, och därmed källan till progesteronproduktionen, plockas bort. I en studie av svenska hundar var 7,2 % av tikarna kastrerade (Egenvall *et al.*, 1999). Det var ovanligt att hundarna kastrerades om det inte fanns medicinska skäl, vilket bör innebära att fler tikar kastreras sent i livet. I Storbritannien skulle det kunna vara vanligare att tikar kastreras vid en tidigare ålder än i Sverige. Det borde innebära att färre tikar utvecklar DM i Storbritannien.

Concannon *et al.*, kom fram till ungefär samma resultat i deras senaste review (2009) som i arbetet från 1986. Mer data har kommit fram i arbetet om hundens reproduktion, men det ser i huvudsak ut som man kom fram till på 80-talet.

Studierna om progesteronrelaterad DM pekar oftast på liknande resultat, men tyvärr finns det få studier gjorda och de som genomförts har ofta en liten studiepopulation. Genetik och ålder har pekats ut som faktorer som påverkar risken för insjuknande, men fler studier behövs för att identifiera mer specifika och andra faktorer. Progesteronrelaterad DM skulle kunna förklara en stor andel av antalet DM-fall och det är därför viktigt att förstå det bättre.

REFERENSLISTA

- Batista, M.R., Smith, M.S., Snead, W.L., Connolly, C.C., Brooks Lacy D., Moore, M.C. (2005). Chronic estradiol and progesterone treatment in conscious dogs: effects on insulin sensitivity and response to hypoglycemia. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289, 1064-1073.
- Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D. & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 373 (9677), 1773-9.
- Caniff, K.M., Smith, M.S., Lacey D.B., Williams, P.E., Moore, M.C. (2006). Glukagon secretion and autonomic signaling during hypoglycemia in late pregnancy, *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291, R788-795.
- Concannon, P.W. (1986). Canine pregnancy and parturition, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol 16, No 3, may, 453-475.
- Concannon, P.W., Castracane, V.D., Temple, M., Montanez, A. (2009). Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores, *Animal Reproduction*, vol 6, no 1, 172-193.
- Connolly, C.C., Aglione, L., Smith, M.S., Brooks Lacy, D. Moore, M.C. (2004a). Insulin action during late pregnancy in the conscious dog, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 286, 909-91.
- Connolly, C.C., Aglione, L., Smith, M.S., Brooks Lacy, D., Moore, M.C. (2004b). Pregnancy impairs the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 287, 480-488.
- Davison, L.J., Herrtage, M.E. & Catchpole, B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *The Veterinary Record*, 156(15), 467-71.
- Egenvall, A., Hedhammar, Å., Bonnett, B.N., Olson, P. (1999). Survey of the Swedish dog population: Age, gender, breed, location and enrolment in animal insurance, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 40, 231-240.
- Eigenmann, J.E., Eigenmann, R.Y., Rijnberk, A., van der Gaag, I., Zapf, J. & Froesch, E.R. (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 104(2), 167-76.
- Fall, T., Hamlin, H.H., Hedhammar, A., Kämpe, O., Egenvall, A. (2007). Diabetes Mellitus in a population of 180.000 insured dogs, incidence, prevalence, survival and breed distribution, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1209-1216.
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, Å., Bergström, A., Hedhammar, Å. (2008). Gestational diabetes mellitus in 13 dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1296-1300.
- Fall, T. (2009). Characterisation of diabetes mellitus in dogs, Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2004). *Canine and Feline: Endocrinology and Reproduction* ed 3, Saunders, USA.
- Foster, S.J. (1975). Diabetes mellitus--a study of the disease in the dog and cat in Kent. *The Journal of Small Animal Practice*, 16(5), 295-315.
- Gray, M.M., Sutter, N.B., Ostrander, E.A., Wayne, R.K. (2010), The IGF 1 small dog haplotype is derived from Middle Eastern grey wolves, *BMC Biology*, 8:16
- Imamura, T., Koffler, M., Helderman, J.H., Prince, D., Thirlby, R., Inman, L., Unger, R.H. (1988). Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 37(5), 600-9.
- Johansson Kreuger, S. (2008). Dräktighetsdiabetes hos hund, Ex.arb. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.

- Johnson, C.A. (2008). Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia, *Theriogenology* 70, 1418-1423.
- Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala
- Kooistra, H.S., den Hertog, E., Okkens, A.C., Mol, J.A., Rijnberk, A. (2000). Pulsatile secretion pattern of growth hormone during the luteal phase and mid-anoestrus in beagle bitches, *Journal of Reproduction and Fertility*, 119, 217-222.
- McCann, J.P., Altszuler N., Hampshire, J., Concannon, P.W. (1987). Growth hormone, insulin, glucose, cortisol, luteinizing hormone, and diabetes in beagle bitches treated with medroxyprogesteroneacetat. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 116, 73-80.
- Selman, P.J., Mol, J.A., Rutteman, G.R., Rijnberk, A. (1994a). Progestin treatment in the dog. I. Effects on growth hormone, insulin-like growth factor I and glucose homeostasis. *European Journal of Endocrinology*, 131(4), 413-21.
- Selman, P.J., Mol, J.A., Rutteman, G.R., van Garderen, E., Rijnberk, A. (1994b). Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology* 134(1), 287-92.
- Sjaastad, Ö.V., Hove, K., Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*, Scandinavian Veterinary Press, Oslo, ISBN: 82-91743-11-8.
- Wilkinson, J.S. (1960). Spontaneous diabetes mellitus. *The Veterinary Record* 72(28), 548-555.