

Dräktighetsdiabetes hos hund

Sanna Johansson Kreuger

**Handledare: Åke Hedhammar
Inst. för Kliniska vetenskaper
Biträdande handledare: Tove Fall
Inst. för Kliniska vetenskaper**

SAMMANFATTNING

Detta arbete är en retrospektiv fallstudie av journaler från 14 hundar som drabbats av dräktighetsdiabetes. Journalerna har samlats in från sex olika kliniker i Sverige. Fallstudien har kompletterats med en litteraturstudie.

Dräktighetsdiabetes är en ovanlig sjukdom som drabbar vissa dräktiga tikar. Koncentrationen i blodet av progesteron ökar under dräktigheten. Progesteron kan i sin tur orsaka en ökning av den juverrelaterade tillväxthormonkoncentrationen i blodet. Både tillväxthormon och progesteron ger insulinresistens vilket kan leda till att en diabetes utvecklas, troligen i kombination med genetiska faktorer.

I studien sågs att dräktighetsdiabetes drabbar hundar vid en yngre ålder än hundar som drabbas av andra former av diabetes (median 6 år jämfört med 9 år). Hundarna var framför allt av raser som tidigare beskrivits som predisponerade för diabetes med en övervikt av rasen jämthund. Hundarna drabbades samtliga tidigast i vecka fyra av dräktigheten vilket korrelerar med när hundarnas progesteronkoncentrationer anses nå maximala nivåer. Då flera av hundarna i studien rapporterades ha släktingar som drabbats av diabetes bör en eventuell genetisk komponent i sjukdomen utredas vidare.

Av de 14 hundarna i studien gick sju i remission efter behandling. Det sågs att chansen för att hunden ska gå remission verkar öka om tiken diagnostiseras tidigt efter symtomdebut, om hon fått diagnosen vid en ung ålder och om hon behandlas snabbt med avbrytande av dräktigheten.

ABSTRACT

This article presents a retrospective case study combined with a review of the current literature concerning canine gestational diabetes. A total of 14 cases have been collected from six different clinics in Sweden. There are few previously published reports on canine gestational diabetes.

Gestational diabetes is a disease that rarely occurs in pregnant bitches. The condition is due to the rise of progesterone that occurs during the estrus cycle. The progesterone causes an increase of mammary-derived growth hormone. Together growth hormone and progesterone cause insulin resistance. The insulin resistance, most likely in combination with genetic factors, causes gestational diabetes.

The study shows that gestational diabetes has an earlier onset than other forms of diabetes (median age 6 years compared to 9 years). The breeds seen in this study were mostly breeds that have previously been reported to have a predisposition for diabetes. All dogs affected had an onset of the disease no earlier than week four of the pregnancy, which is also after when progesterone is presumed to have reached its maximum concentration. A genetic factor, influencing which dogs are affected and not, needs to be further investigated as several dogs in the study were reported to have relatives with diabetes.

Seven of the fourteen dogs went into remission after treatment. The chance of remission seems to increase with an early diagnosis, a younger dog and immediate treatment with termination of the pregnancy.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning	3
Litteraturoversikt.....	3
Diabetes mellitus.....	3
Hormonspelet under honliga reproduktionscykeln	4
Normal dräktighet	6
Progesteron och diabetes.....	7
Tillväxthormoner och diabetes.....	7
Diabetes under dräktigheten.....	8
Material och metod	10
Inklusionskriterier	10
Materialinsamling	10
Materialanalys	11
Resultat.....	11
Diskussion.....	14
Ras och ålder	14
Sjukdomsdebuten	15
Glukosvärde vid insjuknande.....	16
Remission eller inte.....	17
Valpöverlevnad	18
Ärftlighet.....	18
Begränsningar i material och metod	18
Sammanfattning	19
Referenser	20

INLEDNING

Sjukdomen diabetes mellitus är sedan länge väl känd inom både human- och veterinärmedicinen. Ungefär en av tjugo graviditeter hos kvinnor är associerade med diabetes mellitus. Bakgrunden till sjukdomen är komplex och flera olika typer har beskrivits. Vad som är mindre känt är att även hundar kan utveckla diabetes under dräktighetstiden.

Syftet med denna uppsats är att sammanställa tillgänglig information om dräktighetsdiabetes hos hund samt att retrospektivt sammanställa journaler från hundar i Sverige som drabbats.

LITTERATURÖVERSIKT

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) är en samling av flera olika metaboliska sjukdomar vilka karaktäriseras av förhöjda nivåer av glukos i blodet. Nyckelhormonet i glukosmetabolismen är insulin. Insulin produceras i pankreas endokrina del, de Langerhanska öarna. Dessa öar utgörs av fyra olika celltyper av vilka betacellerna är de som producerar insulin

Kroppens olika celler är beroende av energi för sin verksamhet. I de flesta celler krävs närvaro av insulin för upptag av glukos. Insulin påverkar även levercellernas kolhydratupplagring. Utan insulin kan cellerna varken få tillgång till glukos för sin metabolism eller lagra in energi i levercellerna. Glukoshalten i blodet kommer då att öka samtidigt som de perifera cellerna får brist på energi. Vid en för hög glukoshalt i blodet börjar glukos läcka ut via njurarna och då ses en osmotisk diures. I ett långt framskridet stadium av insulinbrist produceras höga koncentrationer av ketonkroppar och patienten kan drabbas av ketoacidosis, vilket är ett livshotande tillstånd.

Vanliga symptom på diabetes hos hundar är att de dricker mycket, urinerar mer än vanligt och magrar av. Om inte glukoshalten i blodet korrigeras kan komplikationer såsom ketoacidosis och ögonproblem tillstå.

Olika former av diabetes hos hund

Orsakerna till att hundar får diabetes är inte helt utredda. Sjukdomen verkar dock bero antingen på en brist på insulin eller på att perifera celler inte reagerar som de ska på insulinet. Catchpole (2005) föreslår utifrån detta att diabetes hos hund ska delas in i två olika klasser:

Insulinbristdiabetes

Hundar som har insulinbristdiabetes (IDD) har en otillräcklig insulinproduktion och får hyperglykemi på grund av hypoinsulinemi, det vill säga utan insulinproduktion blir glukosmolekylerna kvar i blodet. Detta beror oftast på att patienten har förlorat betaceller i pankreas. En förlust av betaceller kan till exempel bero på en pankreatit, en autoimmun reaktion mot betacellerna eller en idiopatisk reaktion. Det händer även att en hund föds med för lite betaceller. Den exakta orsaken till en förlust av betacellerna är ofta okänd men vid obduktion kan det påvisas att pankreas innehåller för få eller onormala betaceller jämfört med normala hundar.

Insulinresistensdiabetes

Det är mer ovanligt att hundar drabbas av insulinresistensdiabetes (IRD) än IDD. Vid insulinresistens har patienten hyperglykemi trots samtidigt hyperinsulinemi, det vill säga kroppen producerar insulin men är av någon anledning inte mottaglig för dess inverkan. Orsaker kan vara olika endokrina sjukdomar som hyperadrenokortisism eller akromegali, mediciner innehållande glukokortikoider eller andra hormoner, eller påverkan av könshormoner såsom progesteron (Catchpole, 2005). En obehandlad IRD kan efter en tid leda till en IDD då en långvarig hyperglykemi (>14 mmol/L) är toxisk för betacellerna (Imamura, 1988). Frekvensen IRD i ett land påverkas av andelen kastrerade tikar (Fall, 2007) och omfattningen av hormonbehandlingar.

Hormonspelet under honliga reproduktionscykeln

Detta examensarbete avhandlar diabetes under dräktigheten och därför presenteras här en genomgång av de hormoner hos tikar som kan vara relevanta för sjukdomen. Tikens reproduktion styrs av en hormonell cykel som har en genomsnittlig längd av sju månader. Östralcykeln består av fyra olika faser:

Proöstrus

Den första fasen av ett lopp är proöstrus. Under den tiden börjar tiken droppa blod från vagina och attrahera hanhundar men ställer inte upp sig. Förlöpet varierar mellan 3 till 21 dagar. Anledningen till att tiken börjar löpa är en ökning av östrogen som initieras av en mindre frisättning av follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH) i slutet av anöstrus. I slutet av proöstrus når östrogenet sin maximala nivå.

Östrus

Nästa fas är östrus som börjar när tiken är villig att ställa upp sig för parning med en hanhund. Detta sker ofta i samband med att östrogennivåerna börjar sjunka på grund av en ökande progesteronkoncentration. När relationen mellan östrogen och progesteron ändras orsakar det en frisättning av FSH och ger en LH-topp vilket leder till ägglossning hos tiken. Progesteron produceras av gulkroppar och gulkroppslignande celler i äggstockarna och fortsätter att stiga under hela östrus.

Diöstrus

Under diöstrus fortsätter tiken att ha höga progesteronnivåer men är ointresserad av att para sig. Två till tre veckor in i diöstrus når progesteronet sin maximala nivå och håller sig sen på en jämn nivå under ett par veckor. Om tiken är dräktig är det progesteronet som är dräktighetsbevarande och vid valpningen sker en abrupt sänkning av hormonet medan det hos icke dräktiga tikar blir en gradvis nedgång av progesteron under några veckor från slutet av diöstrus in i anöstrus.

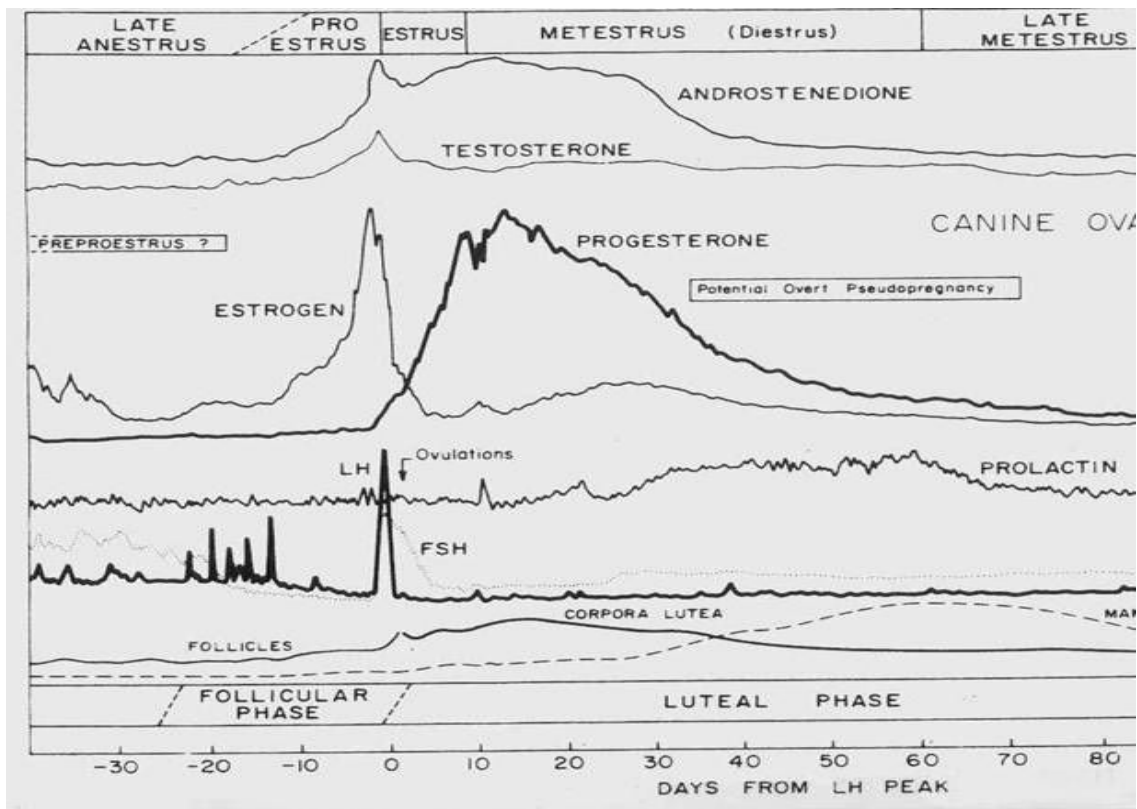
Hormonnivåerna skiljer sig mycket lite mellan en icke dräktig tik och en dräktig tik. Vid mätning av progesteronkoncentrationen hos en tik i diöstrus när hon är dräktig och när hon inte är dräktig kan man se en något högre koncentration i samband med dräktighet. På grund av alltför stora individuella variationer i progesteronvärden går det ändå inte att konfirmera dräktighet med hjälp av progesteronprov. Östrogen ökar något under slutet av diöstrus hos dräktiga tikar jämfört med icke dräktiga tikar.

Under den sista halvan av en dräktighet kan en kraftig ökning av prolaktin ses som är signifikant högre än den hos icke-dräktiga tikar. Samtidigt som progesteron sjunker inför en valpning stiger prolaktinet ytterligare för att sedan kraftigt sjunka under en till två dagar efter valpningen innan det stiger till en högre koncentration igen. Prolaktinet ligger sedan kvar på en högre nivå under hela digivningen fram till avvänjningen (Concannon, 1986).

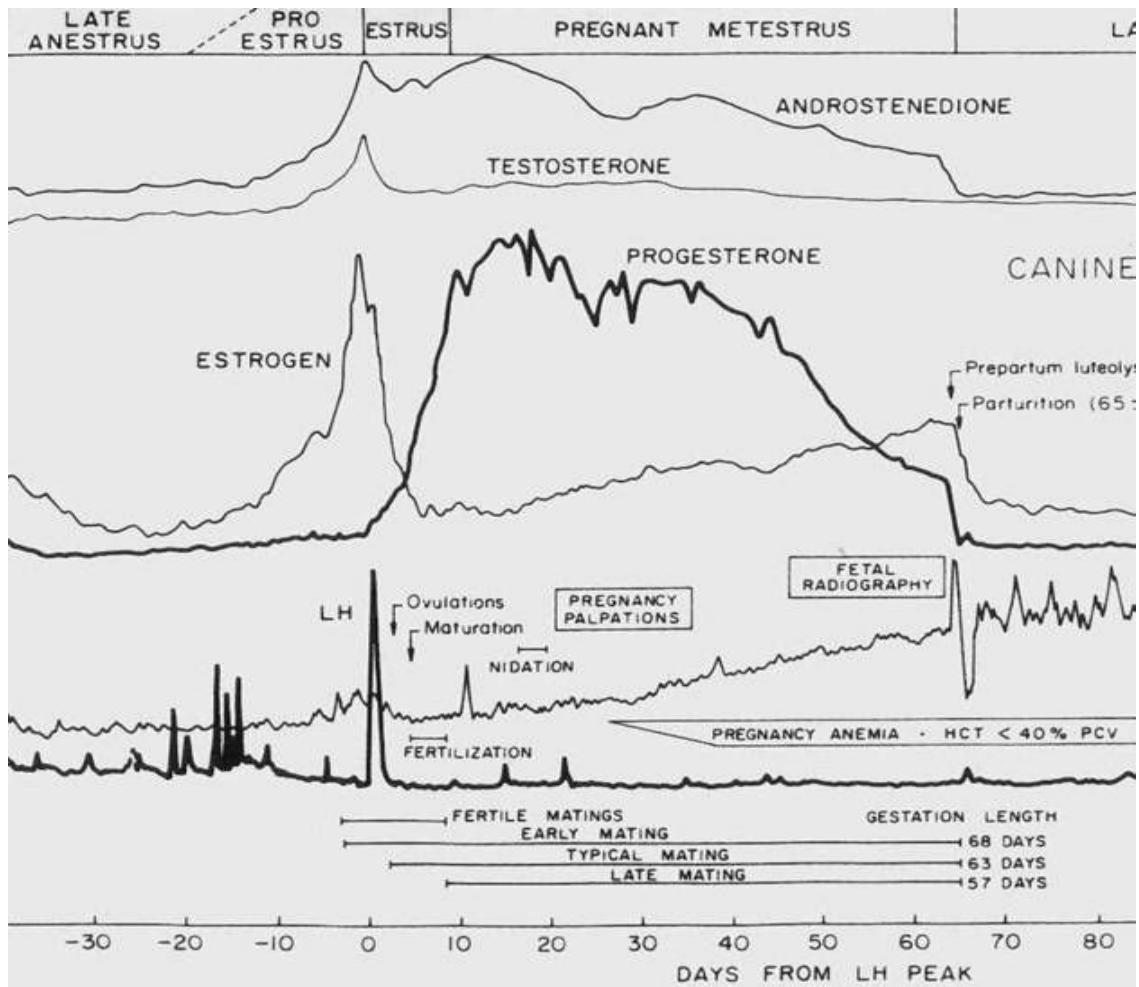
Ett hormon som har visats skilja sig tydligt mellan dräktiga tikar och icke-dräktiga tikar är relaxin. Hos en dräktig tik ses en maximal koncentration av relaxin under de två till tre sista veckorna av dräktigheten och den kvarstår sedan under cirka fyra till nio veckor efter valpningen. Flera studier har visat att relaxin produceras i placentan (Klonisch, 1999).

Anöstrus

Efter diöstrus följer en vilofas i reproduktionscykeln som i medeltal varar fem månader och kan variera mellan två till tio månader. Under dessa månader kan man se små fluktuationer av låga östrogenkoncentrationer men även mindre LH toppar med oregelbundna intervall. LH-koncentrationen kulminerar till sist i den LH-topp som initierar östrus. Även FSH ökar under anöstrus för att sedan sjunka strax innan proöstrus. Progesteron håller sig vid en mycket låg koncentration under hela fasen (Concannon, 1986).



Figur 1. Hormonspelet under en normal östralcykel. Ur Concannon, 1986.



Figur 2. Hormonspelet under en normal dräktighet. Ur Concannon, 1986.

Normal dräktighet

När en tik har genomgått sitt första löp kan hon paras från och med nästa löp. Det rekommenderas att tiken ska vara mellan två och sju år gammal. Efter sju års ålder ökar risken för till exempel medfödda missbildningar och förlossningsproblem. Normalt fortsätter en tik att löpa med jämna mellanrum under hela sin livstid.

En normal dräktighet är ungefär 65 dagar lång räknat från det att tiken hade sin LH-topp. Dräktighetstiden är dock ofta svår att avgöra exakt då man sällan vet när LH-toppen inföll i förhållande till parningen. Tiden kan därför variera från 55 – 72 dagar (Concannon, 1986).

Normala glukosvärden under dräktigheten

Normalt har hundar ett blodglukosvärde mellan 3,9 – 5,6 mmol/L (fastande) (angivna referensvärden vid avdelningen för klinisk kemi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet). Tikar i slutet av dräktigheten har visats ligga kring samma glukosvärde som normala icke-dräktiga hundar (Connolly, 2000). Hos tikar som drabbas av primär värksvaghet har glukosvärden mellan 5,2-9,0 mmol/L uppmätts före behandling (Bergström, 2006).

Progesteron och diabetes

Progesteronkoncentrationerna är höga under diöstrus och dräktighet. Flera studier har undersökt om, och i så fall hur, progesteron påverkar kolhydratmetabolismen hos hund (Concannon, 1986; Connolly, 2000; Connolly, 2004; Batista, 2005). Resultaten från studierna varierar även om de flesta tyder på att progesteron ger insulinresistens. De varierande resultaten skulle kunna bero på att man i många av studierna använder olika former av syntetiskt progesteron och i flera fall olika behandlingstider (Batista, 2005). Trots att flertalet artiklar pekar på att progesteron inducerar insulinresistens hos tikar är mekanismen för progesteronets påverkan inte klart definierad.

En studie på råttor visade att progesteron inte påverkade cellernas insulinberoende glukosupptag men däremot huruvida insulin kunde minska kroppens egen glukosproduktion (Nelson, 1994). En undersökning av Connolly (2004) på hundar visar att dräktiga tikar utvecklar en insulinresistens i slutet av dräktigheten. Fynden kopplades dock inte samman med en mätning av progesteronkoncentrationen hos hundarna.

I en annan studie av normala friska tikar i anöstrus som behandlades med enbart naturligt progesteron och östradiol kunde effekten av dessa två könshormoner på insulinfunktionen undersökas. Hormonbehandlingen ledde till att tikarna uppvisade samma koncentrationer av progesteron och östradiol som en dräktig tik gör under de tre sista veckorna av dräktigheten. Vid dessa koncentrationer kunde en perifer insulinresistens ses, framför allt i skelettmuskulaturen. De hormonbehandlade tikarna fick också högre koncentrationer av insulin i blodet vid en kontinuerlig insulininfusion. Insulinkänsligheten minskade med 35 % vilket jämförs med Connollys resultat om 24-35 % minskad insulinkänslighet hos dräktiga tikar. Det tycks som att en förhöjd halt av progesteron och östradiol påverkar både glukosanvändningen och insulinnedbrytningen (Batista, 2005). Ytterligare en effekt av progesteron under dräktigheten är att det stimulerar produktion av tillväxthormon (Eigenmann, 1983).

Tillväxthormoner och diabetes

Ett hormon som anses ha betydelse vid vissa former av diabetes är tillväxthormonet growth hormone (GH). Produktionen av GH sker normalt i adenohipofysen under påverkan från hypotalamus. Det finns dock även rapporter om att GH kan produceras på andra platser i kroppen (se vidare nedan). Hormonet utsöndras pulsativt under dygnet efter påverkan av GH-releasing hormone (GHRH) och somatostatatin (SS) (Bhatti, 2006).

GH har en anti-insulin aktivitet och hämmar cellernas glukosupptag vilket leder till att ett minskat utnyttjande av kolhydrater ses (Bhatti, 2006). Anti-insulinaktiviteten består av en nedreglering av insulinreceptorer samt en postreceptorpåverkan (Linde-Forsberg, 2005). Enligt Pierluissi (1980) påverkar GH även betacellernas sekretion.

GH har även en tillväxtbefrämjande påverkan vilken bland annat sker genom stimulering av flera andra hormoner i kroppen. GH stimulerar bland annat till produktion av IGF-I (Insulin-like growth factor 1). Produktionen av IGF-I styrs av GH och sker framförallt i levern men kan produceras i de flesta vävnader i

kroppen. Vid den lokala produktionen i olika vävnader sker en parakrin påverkan av cellerna runt omkring och man tror därför att större delen av det IGF-I som förekommer i cirkulationen härrör från levern (Bhatti, 2006).

IGF-I liknar insulin och proinsulin. De är till cirka 50 % homologa (Bhatti, 2006). IGF-I binder till en receptor som är mycket lik insulinreceptorn och kan öka insulinkänsligheten i de perifera cellerna samt minska leverns glukosutsöndring. Det anses därför att IGF-I har en antidiabetogen och glukossänkande effekt. Vid insulinresistens kan IGF-I motverka effekterna genom att påverka beta-cellerna (Conchillo, 2007).

Diabetes under dräktigheten

Det finns få publicerade artiklar om diabetes som utvecklats under dräktigheten hos hundar (Norman, 2006). På humansidan bedrivs mycket forskning om graviditetsdiabetes vilket anses vara en komplex sjukdom med flera samverkande faktorer och orsaker.

Graviditetsdiabetes hos människor

Inom humanmedicinen har det beskrivits hur insulinkänsligheten minskar med 27% under sista trimestern (Homko, 2000). Detta anses bero på en ökande mängd fettvävnad och hormoner från placentan. Betacellerna kan normalt under dessa förhållanden öka insulinproduktionen så mycket att kroppen trots insulinresistensen bibehåller en normal glukoskoncentration (Buchanan och Xiang, 2005). Hos kvinnor som utvecklat diabetes under graviditeten ses en försämrad förmåga att öka insulininsöndringen hos betacellerna (Homko, 2000). Vad detta orsakas av är ännu inte klarlagt men ett fåtal mindre studier tyder på defekter i betacellernas glukosreceptorer (Buchanan och Xiang, 2005). På senare tid har intresset ökat för hundars dräktighetsdiabetes då den visar sig i många avseenden vara metaboliskt mycket lik människors graviditetsdiabetes (Connolly, 2004).

Dräktighetsdiabetes hos hund

Under slutet av dräktigheten utvecklar hundar, precis som människor, en insulinresistens perifert i vävnaderna trots samtidig hyperinsulinemi (Connolly, 2004; McCann, 1983). Insulinresistensen kan uppkomma från och med dag 35 i dräktigheten men även ses runt dag 25 av digivningen (Concannon, 1986). Det är dock oklart vad som orsakar denna insulinresistens.

En studie från 1983 (Eigenmann) visar att den diabetes som drabbar icke dräktiga äldre tikar under diöstrus verkar orsakas av en GH-stimulerad överproduktion av progesteron. Totalt undersöktes 21 hundar med tecken på akromegali eller diabetes. Det sågs att en högre koncentration av GH korrelerade med ett behov av högre insulindoser vid behandling av dessa hundar än av hundar som hade normala nivåer av GH. Överproduktionen av tillväxthormon hos tikarna i studien visade sig inte kunna hindras med normalt GH-hämmande hormoner.

Genom att kastrera tikarna eller i samband med en spontan minskning av progesteron, kunde en signifikant minskning av GH visas och hos många av tikarna ledde detta till remission. Därför drogs slutsatsen att det är progesteron som orsakar överproduktion av GH hos tikar som utvecklar diabetes eller

akromegali under diöstrus. Vid analys av GH-nivåerna hos 45 friska, dräktiga tikar sågs dock förhöjda värden endast hos en hund (Eigenmann, 1983).

Senare publikationer har visat att ett progesteroninducerat GH-överskott verkar bero på ett autonomt utsöndrande. Det har setts att koncentrationen av både GH och IGF-I i plasma är signifikant högre i diöstrus än under anöstrus och att detta överrensstämmer med ökningen av progesteron (Selman, 1991).

Platsen för denna autonoma produktion av GH är juvervävnaden. Detta har visats genom att inducera GH-produktion hos kastrerade tikar med hjälp av syntetiska progesteroner för att sedan operera bort all juvervävnad. När vävnaden opererats bort sjönk GH i plasma inom två timmar efter operationen. I fokala områden med hyperplastiskt epitel i juvret sågs den högsta GH-koncentrationen varför man misstänkte att det var där den autonoma GH-utsöndringen skedde (Selman, 1994).

Efter en längre tids behandling med syntetiska progesteronpreparat har man sett höjda koncentrationer i plasma av GH, IGF-I, IGF-II och IGF-bindande proteiner (IGFBP). Det är även visat att progestiner stimulerar en gen för GH i juvervävnaden och man tror därför idag att progesteron kan aktivera den genen (Mol, 1996). GH inducerar i sin tur IGF samt IGFBP och tillsammans ger de en proliferation av juvervävnad (Mol, 1997). Vid en jämförelse av GH från hypofysen och GH från juvervävnaden visar det sig att de har en till 100 % homolog struktur (Mol, 1996).

Ytterligare forskning har fokuserat på huruvida utsöndringen av GH är en variation av små olika pulser eller en jämnare sekretion. Där har det setts att under påverkan av progesteron blir utsöndringen av GH jämnare (icke pulsativ) och totalt högre än under anöstrus. En förklaring till detta kan vara att det progesteroninducerade tillväxthormonet från juvret utövar en negativ feedback på hypofysen som minskar sitt pulsiva utsläpp av GH (Kooistra, 2000).

Rapporter om dräktighetsdiabetes hos hund

I en studie rapporteras om två hundar som drabbats av dräktighetsdiabetes (Norman, 2006). I det ena fallet var det en sexårig labrador retriever som inkom till kliniken på grund av svullet ansikte två veckor innan beräknad förlossning. Tiken hade haft en kull med nio valpar tre år tidigare och därefter parats fyra gånger men gått tom varje gång. Tiken visade tecken på akromegali. Vid provtagning sågs lindrig hyperglykemi 8,6 mmol/L (referens 3,9-6,1 mmol/L) men ingen glukosuri. Hyperglykemin förvärrades och glukosuri samt en urinvägsinfektion uppstod under den efterföljande veckan. Behandling med insulin sattes in men det gick inte att normalisera glukosvärdena varför valparna förlöstes med kejsarsnitt på dag 61-63 av dräktigheten. Tiken kastrerades samtidigt. Två valpar under normalvikt förlöstes levande men avled trots intensivvårdsbehandling inom 36 timmar. Blodprovsvärden från valparna var på gränsen till hypoglykemi. Tiken behandlades fortsättningsvis med insulin (>18 månader) men tecknen på akromegali gick tillbaka inom två månader.

Det andra fallet som rapporteras var en sexårig siberian husky tik som inkom till kliniken på grund av misstänkt dystoki. Tiken hade haft en kull med fem valpar ett år innan. På kliniken fick tiken en valp men därefter slutade tiken krysta varför det beslutades om kejsarsnitt. Vid snittet togs ytterligare tre valpar ut och då

blödningar uppstod kastrerades tiken samtidigt. Efter operationen gick tiken hem med sina valpar då allt verkade normalt. Efter två dagar återkom tiken till kliniken och hade då utvecklat ketos. Hon hade svårt att stå, nedsatt allmäntillstånd, feber, tachypné, blodig avföring samt var kraftigt dehydrerad och kräktes. Tiken hade då 36,8 mmol/L i glukos (referens 4,3-6,9 mmol/L) samt förhöjt urea, kreatinin, alaninaminotransferas, alkaliskt fosfat, kolesterol och fosfat. Blodbilden visade kraftig leukocytos och anemi utan tecken på regeneration. Urinen innehöll ketoner och glukos. Vid en närmare anamnes upptäcktes att tiken hade haft ökad törst de senaste två veckorna. Hon behandlades med blodtransfusion, dropp (med tillsatt kalium), insulin, bredspektrum antibiotika och antiemetika. Tiken överlevde och efter sju dagar kunde insulinbehandlingen avslutas. 18 månader senare visar hunden inga tecken på glukosuri eller annan sjukdom. Valparna dog inom fem dagar från förlossningen trots försök att handmata dem

I en annan studie jämfördes tio dräktiga tikar med tre tikar som var dräktiga och hade förhöjda glukosvärden. Resultatet visade att de dräktiga tikarna med högre glukoskoncentration (9,7 mmol/L i median jämfört med normalgruppens 4,4 mmol/L) hade mycket högre progesteronkoncentration (median 90,3 ng/ml jämfört med normalgruppens 17,1 ng/ml) och insulinkoncentration (median 131,0 mIU/ml jämfört med 5,6 mIU/ml) (Thuóczy, 2006).

I litteraturen anges att en högre frekvens dödfödda valpar ses hos tikar med diabetes (Norman, 2006). De valpar som föds levande är ofta större än normalt (Johnston, 2001). Valparna drabbas ofta av hypoglykemi postpartum på grund av att valparna verkar ha en överaktiv pankreas som ett resultat av sin tillväxt i en hyperglykemisk fostermiljö (Feldman, 2004). Enligt litteraturen aborterar också tikar som drabbas av diabetes ofta valparna.

Rekommendationen är att kastrera tikar som drabbas av dräktighetsdiabetes då det annars blir svårt att kontrollera glukosnivåerna trots insulinbehandling när tiken är under påverkan av progesteron (Feldman, 2004). Linde-Forsberg (2005) anger att en diabetes på grund av progesteron och GH påverkan under dräktigheten eller en progesteronfas ofta är övergående. Sjukdomen anges drabba främst medelålders till äldre tikar. Snabb behandling med bland annat avbrytande av dräktigheten rekommenderas dels för att förhindra att permanenta skador på pankreas uppstår men också för att sjukdomen kan vara livshotande.

MATERIAL OCH METOD

Inklusionskriterier

De hundar som inkluderats i studien har alla varit dräktiga tikar (konfirmerat genom ultraljud, röntgen, laparotomi eller valpning) som diagnostiserats med diabetes mellitus under dräktigheten. Diagnosen har baserats på anamnes, symptom och högt blodglukos och/eller glukosuri.

Materialinsamling

Följande tillvägagångssätt har använts för materialinsamling:

- Journalarkivet på Universitetsdjursjukhuset, SLU och Regionsdjursjukhuset Bagarmossen har sömts efter tikar med diagnosen diabetes från och

med 1997 till 2007. Därefter har dessa journaler genomlästs och tecken på dräktighet i samband med insjuknandet har eftersökts.

- Diabetesprojektet med leg vet Tove Fall på institutionen för Kliniska Vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet har bidragit med journaler från redan insamlat material. Projektets nyhetsbrev till medverkande kliniker har innehållit flera uppmaningar om att skicka in journaler på dräktiga tikar som drabbats av diabetes. Inom ramen för Diabetesprojektet skickades även ett informationsbrev ut till alla kliniker med HD-röntgen i Sverige. I brevet inkluderades en förfrågan om journaler på tikar med dräktighetsdiabetes.
- Vid en nationell kurs för veterinärer och djursjukvårdare om diabetes i maj 2007 på Universitetsdjursjukhuset efterlystes fall.
- I de fall uppgifter om kullnummer, överlevnadstid, valpöverlevnad och ev. återfall saknas i journaler och annan tillgänglig information har djurägaren, om möjligt, kontaktats för kompletterande information.

Materialanalys

För varje hund noterades följande uppgifter: ras, födelsedatum, datum för diagnos, behandlande klinik, behandlingsval, datum för start av eventuell insulinbehandling, valpnings- och/eller kastrationsdatum, datum för eventuell remission, dräktighetsnummer, dräktighetstid vid diagnos, överlevnad för tik och valpar, antal valpar, viktuppskattning, senaste kontakt med djurägaren, om hunden avlivats och varför, blodprovssvar och symptom i anamnesen som tydde på diabetes. Utifrån uppgifterna beräknades ålder vid diagnos, tid från diagnos till valpning/kastration och uppföljningstid ut. I de fall djurägaren kontaktades för denna studie beräknades uppföljningstiden fram till dagen för kontakt om hunden fortfarande levde. För variablerna ålder vid diagnos, dräktighetsnummer, dräktighetstid, antal valpar och glukosvärde vid diagnos räknades median-, maximum- och minimumvärde ut.

RESULTAT

Totalt gav materialinsamlingen tillgång till 14 fall från år 1997 till 2007. Av dessa 14 journaler var nio stycken från hundar av rasen jämthund och övriga fem var gråhund, alaskan malamute, schäfer, border collie och drever med ett fall vardera. Journalerna kom från sex olika kliniker. Ytterligare en journal på en gråhundstik som varit drabbad av dräktighetsdiabetes ska enligt uppgift finnas på Universitetsdjursjukhuset men har tyvärr inte kunnat återfinnas och ingår därför inte i studien.

Alla hundar har följts till avlivning eller november 2007 vilket gav en uppföljningstid på mellan 2,5 till 53 månader med en mediantid på 24 månader för de 12 hundar som överlevde mer än en dag efter diagnos. Åldern vid diagnos varierade mellan 2,1 till 8,2 år med en medianålder på 5,9 år.

Den enda hund som behandlades med någon medicin utöver antibiotika vid diagnos var schäfertiken som behandlades med prednisolonacetat (cirka 1,4 mg/kg) för svårigheter att öppna munnen och exophthalmus.

Dräktighetstiden vid diagnos varierade från 28 till 64 dygn efter parning med en median av 50 dygn. Sex av fallen upptäcktes mellan dag 60-64 i dräktigheten.

Hundarna hade haft symptom mellan 2 till 62 dygn med en median på 4 dygn. I två fall saknades uppgift. Dräktighetstillfällena varierade mellan en till fyra dräktigheter med en median på tre dräktigheter, hos två av tikarna saknades uppgift.

Glukoskoncentrationen vid diagnos varierade mellan 11,3 till 32,6 mmol/l med ett medianvärde på 18,9 mmol/L. Hos en av hundarna noterades ej blodglukos vid första besöket men den var glukospositiv på urinsticka. Vid denna hunds nästa besök efter 12 dagar låg sockervärdet på 24 mmol/l trots insulinbehandling. Detta värde har ej inkluderats i ovanstående medianvärde.

Hos sju tikar avbröts dräktigheten inom två dygn från diagnos med antingen kejsarsnitt eller ovariehysterektomi. En av dessa sju hundar avled inom ett dygn efter operation. En tik behandlades med medicinsk abort (aglépriston, Alizin vet) fyra dygn efter diagnos. Fem tikar behandlades med insulin fram till valpning/kejsarsnitt under 12 till 31 dygn med en median av 18 dygn. En tik avlivades direkt efter ställd diagnos.

Av studiens totalt fjorton tikar gick sju i remission inom 1 till 21 dagar efter dräktighetens avslutande, med ett medianvärde på nio dagar. Fem av tikarna gick inte i remission utan krävde fortsatt insulinbehandling. Medianålder för de sju tikar som gick i remission var 4,8 år medan den var 7,0 år för de fem tikar som ej gick i remission.

Av de sju överlevande hundarna som behandlades med avbrytande av dräktigheten inom fyra dygn från diagnos har sex hundar gått i remission. Utav fem hundar som behandlades med insulin fram till att valparna förlöstes har endast en hund gått i remission.

Hos nio tikar varierade antalet valpar mellan en till tolv stycken med ett medianvärde på nio valpar. För tre tikar är antalet valpar inte är känt på grund av att de aborterades antingen genom ovariehysterektomi eller medicinsk abort. För två tikar saknas helt uppgift om antal valpar trots att de födde upp valpar. Nio av tikarna kejsarsnittades/födde fram levande valpar, av dessa födde åtta tikar upp levande valpar till avvänjning. Av totalt 58 levande födda valpar från sju kullar uppges 44 stycken (cirka 75%) ha klarat valptiden.

En valp från en av tikarnas tidigare kullar drabbades av diabetes och ketos vid fyra månaders ålder och avlivades. Tre av hundarna anges ha nära släktingar med diabetes. En av dessa tikar är efter en tik som avled i dräktighetsdiabetes.

Sju av de 12 tikar som överlevde första dygnet efter diagnos lever inte idag. En av hundarna avlivades 2,5 månad efter diagnosen på grund av svårigheter med insulinbehandlingen. Ytterligare en hund avlivades efter drygt ett år av samma orsak. En tik avled några år efter diagnos i en olycka. Två av hundarna avlivades efter några år på grund av tecken på cancer. En tik levde över fem år innan hon avlivades på grund av förätning. Den sjunde hunden omplacerades och därför saknas uppgift om avlivningsorsak. Ytterligare en av de tolv hundarna lever troligtvis inte idag men djurägaren har ej kunnat kontaktas för uppföljning. Idag är fyra av de 12 tikarna fortsatt i livet och mår bra. Dessa fyra tikar tillhör samtliga remissionsgruppen. Samtliga resultat redovisas även i Tabell 1 nedan.

Ras	Ålder	Dagar till avbrytande ¹	Behandlingsval ²	Remission (dagar)	Dräktighetsnummer	Dräktighetstid vid diagnos (dagar)	Dräktighetstid (dagar) vid symptomdebut	Antal valpar	Uppföjningstid (månader)	Initiellt glukosvärde (mmol/L)
Jämthund	8,2	Avlivas	Avlivas	Avlivas	3	50	okänt	-	-	32,6
Border collie	8,0	14	Insulin till valpning, sen OHE	Nej	4	50	50	4	54	26,0
Schäfer	7,8	2	Insulin 2 dgr, sen OHE	Nej	4	28	0	1	19	23,9
Jämthund	7,0	24	Insulin till valpning, sen OHE	Nej	okänt	45	38	okänt antal	11	17,0
Jämthund	6,9	12	Insulin till k-snitt med OHE	Nej	3	47	okänt	10	2	29,0
Jämthund	6,7	4	Alizinabort	7	4	32	29	-	9	14,3
Jämthund	6,1	18	Insulin till k-snitt med OHE	Nej	1	49	47	2	15	18,9
Jämthund	5,9	1	OHE och insulin	12	1	32	28	-	45	31,0
Alaskan Malamute	5,8	31	Insulin till valpning, sen OHE	21	3	33	30	okänt antal	44	(Glukosuri)
Jämthund	5,0	0	OHE vid kejsarsnitt	Avled post op	3	64	62	9	-	15,1
Jämthund	4,8	1	OHE vid kejsarsnitt	5	1	62	0	4	28	27,0
Jämthund	4,6	0	Kejsarsnitt, senare OHE	9	2	62	62	12	50	12,9
Drever	4,1	0	OHE vid kejsarsnitt	9	okänt	63	49	10	20	13,1
Gråhund	2,1	0	OHE vid kejsarsnitt	9	1	63	60	9	42	11,3

Tabell 1. Resultat från journalsammanställningen.

¹ Dagar från diagnos till dräktighetens avslutande (abort, valpning, kejsarsnitt).

² "Insulin till valpning, sen OHE" betyder att OHE gjordes en tid efter valpning (veckor till månader). "K-snitt" betyder kejsarsnitt.

DISKUSSION

Ett flertal studier har visat en kraftig skillnad mellan olika raser i risken att utveckla diabetes vilket tyder på att genetiska riskfaktorer har betydelse för sjukdomens utveckling (Fall, 2007; Guptil, 2007; Marmor, 1982). Inom humanmedicinen har man sett att de kvinnor som kommer att drabbas av diabetes under graviditeten verkar vara mer insulinresistenta och har en betacellsdefekt jämfört med friska gravida kvinnor (Homko, 2000). Hundar med en genetisk komponent för diabetes som ger defekta betaceller skulle på samma sätt kunna ha en i grunden svag insulinproduktion och därmed lättare utveckla manifest diabetes under dräktigheten då hormoner som progesteron och GH orsakar en ytterligare insulinresistens. En genetisk defekt skulle kunna vara orsaken till att betacellerna inte klarar av att kompensera för insulinresistensen eller att dessa hundar har högre hormonnivåer än andra.

Ras och ålder

Av de 14 journaler som samlades in avsåg nio jämthundar vilket är en kraftig överrepresentation av rasen i studiens begränsade material. Det har tidigare visats att rasen har en av de högsta incidenserna av diabetes mellitus i Sverige. Vidare har det setts att hos raserna jämthund, gråhund och border collie är det nästan uteslutande tikar som drabbas av diabetes (Fall, 2007). Överrepresentationen av jämthund i denna studie tyder på en genetisk faktor hos jämthundar som bidragande orsak till dräktighetsdiabetes. Vidare forskning behövs dock för att kunna verifiera vad som ses i det begränsade och något selekterade utgångsmaterialet.

Samtliga raser som förekommer i studien, utom schäfer och eventuellt alaskan malamute, är raser med en viss predisposition för diabetes. Gråhund, border collie och drever är raser som förutom jämthund rapporterats ha en högre förekomst av diabetes än genomsnittet i en svensk studie (Fall, 2007). Det har rapporterats att rasen schäfer är en av de raser som mer sällan drabbas av diabetes än genomsnittshunden (Guptil, 2003). Det har dock visats att de schäfrar som drabbas oftast är tikar (Fall, 2007). Alaskan malamute har i vissa utländska studier ansetts ha en predisposition för diabetes (Marmor, 1982) och i andra inte (Guptil, 2003).

Medianvärdet för hundarnas ålder vid insjuknande var 5,9 år. Detta är lägre än det medianvärde på 9 år som man sett hos hundar i Storbritannien som drabbas av diabetes (Catchpole, 2005) och 8,6 år som sågs i en stor svensk studie (Fall, 2007). Att sjukdomen drabbar dräktiga tikar vid en yngre ålder än andra tikar kan bero på att man sällan rekommenderar avel på tikar som är över sju års ålder eller på den påfrestning som en dräktighet innebär. En annan möjlighet är att upprepade östralcykler hos tikarna som är predisponerade för diabetes gör att sjukdomen debuterar tidigare än den hade gjort hos en hanhund med samma gener.

I Sverige har det länge varit mycket mer ovanligt att kastrera tikar jämfört med i andra västländer (Fall, 2007). Detta gör att det i Sverige finns många icke-dräktiga tikar med progesteronrelaterad diabetes av samma raser som sågs i denna studie av dräktiga tikar.

Sjukdomsdebuten

Utifrån det som anges i litteraturen om progesteroninducerad diabetes skulle det kunna antas att ju fler gånger en hund går igenom en fas med höga progesteronnivåer ju större blir risken att hunden utvecklar en ökande insulinresistens. I slutändan skulle det kunna leda till att den utvecklar en hyperglykemi som är toxisk för betacellerna och om denna får kvarstå övergår hundens IRD i en IDD. Det är då inte längre möjligt för hunden att gå i remission.

Utifrån detta antagande undersöktes antalet dräktigheter hunden hade genomgått (inklusive den dräktighet då de drabbades av diabetes). Medianvärdet var tre dräktigheter vilket antydde möjligheten att det är vanligare hos hundar som genomgått flera dräktigheter. Hos två av de 14 hundarna saknades dock uppgift om antal dräktigheter och av de tolv kvarvarande drabbades fyra under sin första dräktighet och en under sin andra dräktighet. Resultatet är därför inte entydigt och det går inte att säkert avgöra huruvida tikar drabbas oftare utifrån antalet dräktigheter de genomgått. Detta skulle kunna bero på att en genetisk faktor avgör hur kraftig insulinresistens och hyperglykemi hunden klarar av eller på att selektionen till studien inte är tillräckligt kontrollerad. Det är även möjligt att sjukdomsdebuten snarare hör ihop med hur många östralcykler tiken har gått igenom än antalet dräktigheter då progesteronnivåerna som nämnts tidigare inte skiljer sig så mycket däremellan. Antalet östralcykler ses bättre genom hundens ålder.

Dräktighetstiden vid diagnos i studien varierade från 28 till 64 dygn efter parning med en median på 50 dygn. Progesteron anses nå sin maximala nivå 15 till 30 dygn efter LH-peaken (Concannon, 1986). Omkring dag 12-28 i dräktigheten borde därför tecken på progesteroninducerad dräktighetsdiabetes kunna börjas anas. Det anges i litteraturen att insulinresistens kan ses från dag 35 i dräktigheten. Vid en analys av händelseförloppet omkring symptomdebuten kan man dock anta att när tiken uppnår sin maximala progesteronnivå under diöstrus tar det lite tid innan insulinresistensen utvecklas. Därefter bör det rimligen ta ytterligare ett tag innan hyperglykemin utvecklas och symptomen kan ses. Det kan dessutom antas att det tar ytterligare tid innan djurägaren upptäcker symptomen och kommer till en veterinärklinik. Beroende av hur lång tid denna process tar, vilket kan vara mycket individuellt, kan man förvänta sig en viss spridning av tiden för diagnos och även för när djurägaren anger att de först såg symptom.

Samtliga hundar i vår studie diagnostiserades efter vecka tre i dräktigheten vilket är efter att progesteronnivåerna nått sin maximala koncentration. För två av de fjorton hundarna saknades uppgift om när symptomen började och för två av hundarna angavs det att de haft symptom under hela dräktigheten. För de övriga tio hundarna hade symptomen debuterat efter vecka tre av dräktigheten och symptomtiden varierade mellan 0-14 dagar. Detta tyder på ett samband hos dessa tio hundar mellan att progesteronnivåerna hos hunden nått sin maximala nivå och att de utvecklar symptom på dräktighetsdiabetes. Av de två hundarna som haft symptom under hela dräktigheten hade en haft symptom även tidigare dräktigheter och det är därför svårt att avgöra när symptomen egentligen började visa sig hos hunden. Det var även samma hund som behandlades med prednisolonacetat ett par dagar kring insjuknandet men då anamnesen avslöjade tydliga symptom på dräktighetsdiabetes redan innan detta inkluderades tiken i studien.

Av de fyra hundar som upptäcktes i fjärde dräktighetsveckan (dygn 28 – 35) hade tre endast visat symptom i några dagar. Den fjärde tiken var den som behandlades med prednisolonacetat och visat symptom under flera dräktigheter.

Fem av hundarna diagnostiserades mellan dag 45 och 50 i dräktigheten. Av dessa fem fall är det i två fall okänt hur länge hundarna visat symptom och hos de andra tre fallen varierar angiven tid mellan några dagar till någon vecka

Av de fem hundar som diagnostiserades efter dag 60 i dräktigheten var symptomtiden vid diagnos allt ifrån inga symptom alls (en hund) till att ha haft symptom under hela dräktigheten (en hund).

Dräktighetstiden vid diagnos liksom tiden för symptomdebuten är mycket varierad i denna studie. Båda dessa tidpunkter är mycket beroende av ägaren till hunden och är svåra att kontrollera i en retrospektiv studie. Den enda tendens som kan ses i detta material är att ingen tik har blivit diagnostiserad innan vecka fyra i dräktigheten och av 14 hundar har 12 stycken inte heller visat symptom innan i vecka fyra av dräktigheten. Det verkar som att tidpunkten stämmer väl överrens med när progesteron når sin maximala nivå men eftersom tidsuppgifterna i många fall är mycket vaga och det inte kan ses några tydliga tidsgränser i materialet kan vi inte dra några definitiva slutsatser utan vidare forskning på området.

Glukosvärde vid insjuknande

I många fall har endast ett enstaka blodglukosvärde lett till att diagnosen dräktighetsdiabetes ställts. I dessa fall har det vid analysen av materialet tagits extra hänsyn till att även anamnes och vidare utveckling i fallet tytt på att det var en dräktighetsdiabetes som drabbade hunden och inte en tillfällig glukoshöjning på grund av andra orsaker. Symptom i anamnesen såsom ökad törst/urinering, kräkningar, nedsatt allmäntillstånd och avmagrande har ansetts bekräfta diagnosen. Hormonella orsaker som bakgrund till hundens diabetes, såsom till exempel akromegali eller Cushings sjukdom har enligt journalerna och eventuella djurägaruppgifter inte utretts hos någon hund vid diagnos men ej heller påvisats hos hundarna senare i livet.

De tre lägsta glukosvärdena hos hundarna i studien var 11,3 12,9 och 13,1 mmol/L. Hundarna med 11,3 och 13,1 mmol/L i glukosvärde hade båda haft tydliga symptom på polydipsi de senaste dagarna respektive senaste veckorna samt mått dåligt varför diagnosen dräktighetsdiabetes anses vara mycket trolig. Hunden med 12,9 mmol/L hade enligt journalen ej visat symptom på ökad törst men hade påverkat allmäntillstånd när den inkom till kliniken för en dystoki där den första valpen låg i ett tvärläge. Ett glukosvärde på 12,9 mmol/L anses vara kraftigt förhöjt vid jämförelse med ett uppmätt glukosvärde om 5,2-9,0 mmol/L hos tikar med primär värksvaghet (Bergström, 2006) och 3,9-5,6 mmol/L hos normala hundar (angivna referensvärden vid avdelningen för klinisk kemi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet). Ett förhöjt glukosvärde på grund av stressen vid dystoki kan dock inte uteslutas.

Samtliga hundar med de tre lägsta glukosvärdena låg under gränsen för när hyperglykemi uppges bli toxiskt för betacellerna (>14 mmol/L) (Imamura, 1988). Alla de tre hundarna diagnostiserades precis innan valpning och behandlades omgående med kejsarsnitt. Alla tre gick i remission inom tio dygn. Det kan därför

vara troligt att betacellerna i dessa fall inte hunnit bli så skadade utan att pankreas även fortsättningsvis kunde producera tillräckligt med insulin för att upprätthålla hundens glukoshomeostas.

Däremot är resultatet mindre tydligt när man ser till de tre hundar som diagnostiserades med de högsta glukosvärdena: 32,6, 31,0 och 29,0 mmol/L. Av dessa tre avlivades den hund med högst glukosvärde, en gick i remission och en avlivades drygt två månader senare på grund av svårigheter med insulinbehandlingen och svårkontrollerad diabetes. Eventuellt skulle ett lägre glukosvärde ge en bättre prognos för remission men samtidigt verkar hundar med kraftigt förhöjt glukosvärde också kunna gå i remission.

Remission eller inte

Uppföljningstiden hos hundarna har i samtliga fall varit fram till avlivning eller över åtta månader efter diagnos. De hundar som tagits med i beräkningen av remission eller inte är de 12 tikar som överlevde första dygnet efter diagnos. Av dessa har samtliga följts upp efter minst 2,5 månader. Samtliga sju tikar i studien som gått i remission har gjort detta inom 21 dagar varför det är rimligt att anta att det antal hundar som noterats i kolumnen ”icke-remission” är sant.

Det gick inte att fastställa någon skillnad mellan olika raser för huruvida de gick i remission eller inte. Vid en närmare undersökning av åldern sågs det att medianåldern för de sju tikar som gått i remission var 4,8 år (2,1-5,9 år) medan den var 7,0 år (6,1-8,0 år) för de fem tikar som ej gått i remission. Denna skillnad tyder på att åldern kan vara en faktor som påverkar tikens chanser till remission. Detta kan höra samman med antalet östralcykklar som tiken har genomgått. Äldre tikar kan ha gått med en oupptäckt subklinisk diabetes under flera progesteronfaser vilket i så fall skulle ha hunnit ge större beta-cellsskador än om diabetesen upptäckts tidigare.

Antalet kullar tiken hade haft innan diagnosen verkar inte påverka huruvida tiken går i remission eller inte. Inte heller går det att avgöra om möjligheten till remission påverkas av när i dräktigheten som sjukdomen upptäcks.

Det hade varit önskvärt att kunna se ett samband mellan hur länge hunden har visat symptom och huruvida hunden gått i remission eller inte. Detta eftersom man utifrån litteraturuppgifterna kan anta att ju längre hunden varit hyperglykemisk desto större skada på betacellerna och därmed mindre chans till remission. Resultaten i studien är dock inte tillräckliga för att kunna visa på något sådant samband utan vidare forskning på området krävs även i detta avseende .

Utav de fem hundar som behandlades med insulin fram till att valparna förlöstes (behandlade mer än 12 dagar) har endast en hund gått i remission. Denna hund kom under behandling tidigt i dräktigheten (dag 33) och hade inte visat symptom mer än ett par dygn. Samma hund hade en kontrollerad diabetes vid valpningen med normala glukosvärden under insulinbehandlingen. Övriga hundar som behandlades med insulin upptäcktes mellan dag 45 – 50 i dräktigheten och hade haft symptom varierande tid. Alla de fyra hundarna hade svårkontrollerad diabetes med kraftigt förhöjda glukosvärden under hela den resterande dräktigheten. Det är möjligt att den långvariga hyperglykemin lett till irreversibla betacellsskador då ingen av dessa tikar gick i remission.

Av de sju hundar som behandlades med avbrytande av dräktigheten inom fyra dygn från diagnos har sex hundar gått i remission. Den hund som inte gick i remission var schäfertiken. Tiken diagnostiserades med diabetes två dagar efter insatt prednisolonbehandling och hade då redan haft symptom under hela dräktigheten samt flera tidigare dräktigheter vilket gör att skadorna på betacellerna troligtvis redan var för stora hos tiken för att hon skulle kunna gå i remission.

Ett av huvudfynden i denna begränsade studie är att ett snabbt avbrytande av dräktigheten har betydelse för huruvida tiken tillfrisknar från sin diabetes eller inte.

Valpöverlevnad

Hos nio av tikarna förlöstes levande valpar. En tik som kejsarsnittades bar två döda valpar. Valparna från de övriga fyra tikarna aborterades antingen medicinskt eller via ovariehysterektomi. Av de nio tikar som fick valpar födde åtta upp någon levande valp till leveransålder. För sju av de nio kullarna anges antalet valpar och totalt överlevde 44 valpar av 58 levande födda (ca 75%). En normal valpdödlighet anses vara 20-30% (Johnston, 2001). Det går därför inte att verifiera någon ökad valpdödlighet i studien.

Antalet valpar var noterat för nio av tikarna. Medianantalet var nio stycken. I fyra av kullarna var det dock fyra eller färre valpar varför det inte i denna studie går att se något samband mellan ett högt antal valpar och dräktighetsdiabetes.

Ärftlighet

En av tikarna har i en tidigare valpkull fött upp en valp som utvecklade manifest diabetes vid en mycket ung ålder (fyra månader gammal). För tre andra tikar finns det uppgifter om att de har valpar som drabbats av diabetes. Hos en av dessa tikar samt ytterligare två andra tikar förekommer uppgifter i journalerna om att de har en kullsystem/moder som utvecklat diabetes. En av dessa tikar anges ha en mor som avled i dräktighetsdiabetes. Det uppges även att en avkomma (en tik) från samma tiklinje har utvecklat diabetes.

Undersökningar pågår avseende en ärftlig komponent vid olika former av diabetes. Utifrån vad som indikerats i denna studie verkar ett sådant samband vara möjligt även vid dräktighetsdiabetes. Det skall dock observeras att en valp som utsätts för höga glukosnivåer i fosterstadiet kan löpa större risk att utveckla diabetes som vuxen.

Begränsningar i material och metod

Det har visat sig svårt att retrospektivt hitta journaler från tikar med dräktighetsdiabetes. Valet blev därför att söka brett och inkludera alla de journaler som hittades för att se om det därefter gick att utläsa några uppgifter avseende diabetes i samband med dräktighet.

En av de största försvårande faktorerna har varit att diagnosen dräktighetsdiabetes inte finns med i Svenska djursjukhusföreningens diagnosregister. Från år 2008 kommer diagnosen att finnas med i registret. Avsaknaden av denna diagnos har gjort att sökandet fått bedrivas med andra metoder.

På Universitetsdjursjukhuset, SLU och Regionsdjursjukhuset Bagarmossen har alla journaler med diagnosen diabetes genomskotts och möjligheten finns att tikar med dräktighetsdiabetes har diagnostiserats med andra diagnoser och därför inte återfunnits vid dessa sökningar. Risken finns även att journaler saknas i arkiven. De fyra andra klinikerna som bidragit med journaler till studien har varit de där veterinärer har kommit ihåg att de har sett fall av dräktighetsdiabetes och har kunnat leta upp dem i journalarkiven. Selektionen har blivit begränsad av enskilda människors minne. Då sex av fjorton journaler i studien kommer från en klinik är materialet inte heller så geografiskt spritt.

Vid en retrospektiv studie måste det tas i beaktning att vissa kompletterande uppgifter från djurägare bygger på minnen från en lång tid tillbaka och ibland kan man komma ihåg fel. Tyngdpunkten har därför varit på den anamnes som anges i journalerna snarare än på djurägarrens berättelse vid en uppföljande kontakt. Uppgifterna om när symptomen debuterade får anses vara subjektiva och mycket osäkra. Det finns en stor osäkerhet kring uppgiften om när hunden insjuknade till exempel eftersom olika djurägare upplever vattenkonsumtionen hos sin hund olika och uppfattar förändringar i mängden olika snabbt.

Antalet insamlade fall är få vilket gör det svårt att dra säkra slutsatser från materialet. Sett till tidigare publicerade artiklar (Norman, 2006) och andra fallstudier på ämnet är dock denna studie den största fallstudien av ämnet hittills.

Sammanfattning

De tikar som i denna studie drabbades av dräktighetsdiabetes fick diagnosen vid en yngre ålder än hundar som drabbas av andra former av diabetes. Hundarna i denna studie var av raser som i Sverige tidigare beskrivits som predisponerade för diabetes. Hundarna drabbades samtliga efter vecka tre i dräktigheten.

Chansen för remission från dräktighetsdiabetes verkar öka om tiken diagnostiseras tidigt efter symtomdebut, om hon fått diagnosen vid en ung ålder och om hon behandlas snabbt med avbrytande av dräktigheten.

REFERENSER

- 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. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 289, 1064-1073.
- Bergström, A. Fransson, B. Lagerstedt, A.S. Olsson, K. 2006. Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment. *J Small Anim Pract.* 47, 456-460.
- Bhatti, S. 2006. Pituitary and mammary growth hormone in dogs. Utrecht University.
- Buchanan, T.A. Xiang, A.H. 2005. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* March 1; 115(3): 485-491.
- Catchpole, B. Kennedy, L.J. Davison, L.J. Ollier, W.E.R. 2008. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *J Small Anim Pract.* 49, 4-10.
- Catchpole, B. Ristic, J. M. Fleeman, L. M. Davison, L. J. 2005. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia.* 48, 1948-1956.
- Concannon, P. W. 1986. Canine pregnancy and parturition. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16, 453-475.
- Conchillo, M. Prieto, J. Quiroga, J. 2007. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig.* Mar;99(3),156-64.
- Connolly, C. Aglione, L. Smith, M. Brooks Lacy, D. Moore, M. 2004. Insulin action during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 286, 909-915.
- Connolly, CC. Holste, LC. Aglione, LN. Neal, DW. Lacy, DB. Smith, MS. Diamond, MP. Cherrington, AD. Chiasson, J.L. 2000. Alterations in basal glucose metabolism during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 279, E1166-E1177.
- 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 mellitus and acromegaly. *Acta Endocrinol.* 104, 167-176.
- Fall, T. Hansson-Hamlin, H. Hedhammar, Å. Kämpe, O. Egenvall, A. 2007. Diabetes mellitus in a population of 180 000 insured dogs: Incidence, survival and breed distribution. *J Vet Intern Med.* 21, 1209-1216.
- Feldman, E.C. Nelson, R.W. 2004. Periparturient diseases. In: Feldman, E.C. Nelson, R.W. *Canine and feline endocrinology and reproduction.* 3ed. 808-834. St Louis, Saunders.
- Guptil, L. Glickman, L. Glickman, N. 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *The Veterinary Journal.* 165, 240-247.
- Homko, C. Sivan, E. Chen, X. Reece, E.A. Boden, G. 2000. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb;86(2), 568-73.
- Imamura, T. Koffler, M. Helderman, JH. Prince, D. Thirlby, R. Inman, L. Unger, R.H. 1988. Severe diabetes induced in subtotaly depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes.* 37(5), 600-9.
- Johnston, S.D. Root Kustritz, M.V. Olson, P. 2001. Canine pregnancy. In: Johnston, S.D. Root Kustritz, M.V. Olson, P. *Canine and feline theriogenology.* 66-104. Philadelphia, W.B. Saunders company.

- Klonisch, T. Hombach-Klonisch, S. Froehlich, C. Kauffold, J. Steger, K. Steinetz, B.G. Fischer, B. 1999. Canine preprorelaxin: Nucleic acid sequence and localization within the canine placenta. *Biol. Reprod.* 60, 551-557.
- 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. *J. Reprod. Fertil.* 119, 217-222.
- Linde-Forsberg, C. 2005. Abnormalities in pregnancy, parturition and the periparturient period. In Ettinger, S.J. Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6ed. 1655-1666.
- Marmor, M. Willeberg, P. Glickman, LT. Priester, WA. Cypress, RH. Hurvitz, AI. 1982. Epizootologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res.* 43(3), 465-70.
- McCann, J. P. Concannon, P. W. 1983. Effects of sex, ovarian cycles, pregnancy and lactation on insulin and glucose response to exogenous glucose and glucagon in dogs. *Biol. Reprod.* 28: 41 (abs).
- Mol, JA. Selman, PJ. Sprang, EP. van Neck, JW. Oosterlaken-Dijksterhuis, MA. 1997. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch: a review. *J Reprod Fertil Suppl.* 51, 339-44.
- Mol, JA. van Garderen, E. Rutteman, GR. Rijnberk, A.J. 1996. New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary glands of dogs, cats and humans. *Steroid Biochem Mol Biol.* Jan;57(1-2):67-71.
- Nelson, T. Shulman, G. Grainger, D. Diamond, MP. 1994. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 62: 491-496.
- Norman, EJ. Wolsky, KJ. MacKay, GA. 2006. Pregnancy related diabetes mellitus in two dogs. *N Z Vet. Dec;*54(6), 360-4.
- Pierluissi, J. Pierluissi, R. Ashcroft, SJ. 1980. Effects of growth hormone on insulin release in the rat. *Diabetologica.* Oct;19(4), 391-6.
- Root Kustritz, M.V. 2005. Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology.* 64, 755-765.
- Selman, PJ. Mol, JA. Rutteman, GR. Rijnberk, A. 1991. Progestins and growth hormone excess in the dog. *Acta Endocrinologica.* 125 (Suppl 1) 42.
- Selman, PJ. Mol, JA. Rutteman, GR. van Garderen, E. Rijnberk, A. 1994. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology.* Jan, 134: 287
- Thuróczy, J. 2006. Gestational diabetes mellitus and effect of progesterone supplementation in hypoluteolytic dogs. Presentation at ECVIM-CA Congress, Amsterdam, NL September 2006.