

Progesteronrelaterad diabetes mellitus hos älghund

Annelie Wallberg

**Handledare: Helene Hansson Hamlin
Inst. för Kliniska Vetenskaper
Biträdande handledare: Tove Fall
Inst. för Kliniska Vetenskaper**

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
SYFTE	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
TIKENS ÖSTRALCYKEL OCH HORMONERNA SOM STYR DEN	4
PATOLOGI	5
ETIOLOGI	6
<i>Insulinbristdiabetes (IDD = Insulin deficiency diabetes)</i>	6
<i>Insulinresistensdiabetes (IRD)</i>	6
KLINISKA FYND	8
DIAGNOSTIK	9
BEHANDLING	9
JÄMTHUND- OCH GRÅHUNDSRASERNA.....	10
MATERIAL	11
JOURNALSTUDIEN	11
PROGESTERON- OCH INSULINMÄTNING	12
METOD	13
DATABEARBETNING, LABORATORIE- OCH STATISTISK ANALYS	13
<i>Journalstudien</i>	13
<i>Progesteron- och insulinmätning</i>	13
RESULTAT	14
JOURNALSTUDIEN	14
<i>Hundar</i>	14
<i>Ålder</i>	14
<i>Uppföljningstid</i>	14
<i>Vikt</i>	14
<i>Symtom</i>	14
<i>Diagnos</i>	15
<i>Andra sjukdomar</i>	16
<i>Dräktighet</i>	16
<i>Behandling</i>	16
<i>Remission</i>	17
PROGESTERON- OCH INSULINMÄTNING HOS ÄLGHUND	18
<i>Ålder</i>	18
<i>Fasta</i>	18
<i>Insulin och progesteron</i>	18
DISKUSSION	20
JOURNALSTUDIEN	20

<i>Ålder</i>	20
<i>Vikt</i>	20
<i>Symtom</i>	20
<i>Diagnos</i>	21
<i>Behandling</i>	21
<i>Remission</i>	23
<i>Felkällor</i>	23
PROGESTERON- OCH INSULINMÄTNING HOS ÄLGHUND	24
<i>Progesteron</i>	24
<i>Insulin</i>	24
KONKLUSION	25
TACK!	26
LITTERATURFÖRTECKNING	27

SAMMANFATTNING

Diabetes mellitus (DM) är en relativt vanlig endokrin sjukdom hos hund och är vanligare hos vissa raser än andra, däribland våra nordiska spetsraser. Hos älghund (jämt- och gråhundar) är de som drabbas nästan uteslutande tikar. Huvudfrågeställningen i denna studie är huruvida tikar av jämt- och gråhundsras får sin DM i progesteronfas (diöstrus eller dräktighet) eller jämt spritt under året.

Journaler från 51 tikar av älghundsras med diagnos DM studerades. Samtliga studerade tikar ingick i Hunddiabetesprojektet vid Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU) till och med juli 2008. Hundarna följdes i genomsnitt 2,8 månader (range en dag till 37 månader). Studien visar att dessa tikar drabbas av DM i progesteronfas (diöstrus eller dräktighet). Studien indikerar också att största förutsättningen till remission av sjukdomen är att tiden från symtomdebut till kastration blir så kort som möjligt. Som veterinär är det därför viktigt att upplysa djurägare till älghundstikar om vikten av att vara observant på symtom samt att tidigt kontakta veterinär. Så snart diagnos har säkerställts bör snar kastration av tiken förespråkas.

Insulin- och progesteronkoncentrationer mättes i serum hos 15 sjuka tikar med diagnos DM och 15 friska tikar. Resultaten från studien visade ingen signifikant skillnad avseende vare sig insulin- eller progesteronkoncentrationer mellan sjuka och friska tikar. Det visade sig emellertid att insulinproduktion fanns kvar hos flertalet av de sjuka tikarna vid diagnostillfället. Insulinkoncentrationerna visade även tendens till att ligga högre i början av progesteronfasen hos de sjuka tikarna. Materialet var litet vilket gav en låg power (chans att hitta skillnader). Vidare studier med fler individer skulle därför vara av värde för att visa på eventuella skillnader i både insulin- och progesteronkoncentrationerna hos älghundstikar.

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a relatively common endocrine disease in dogs and is more common in certain breeds than others, e.g. Nordic spitz breeds. Within the Swedish and Norwegian Elkhound population, female dogs are almost exclusively affected. The hypothesis in this study is that Swedish- and Norwegian Elkhounds develop DM during the progesterone phase of estrous (diestrous or pregnancy).

Medical records from 51 female dogs of the breeds Swedish and Norwegian Elkhound were studied. All cases derived from the Canine Diabetes Mellitus Project at the University of Agricultural Sciences (SLU) up to July 2008. The dogs were followed in average 2,8 months (range one day to 37 months). The study shows that the dogs develop DM in progesterone phase (diestrous or pregnancy). The study also showed that in several cases, remission of the disease was obtained after ovariohysterectomi of the dogs. Moreover, it was indicated that the best chance for remission was if the time lap from the start of clinical signs until performance of the ovariohysterectomi became as short as possible. Thus, the recommendation is to perform an ovariohysterectomi as soon as possible after confirmation of the diagnosis.

Insulin and progesterone concentrations were measured in 15 female dogs with DM and 15 healthy female dogs. The study showed no significant difference in either insulin or progesterone concentrations between sick and healthy female dogs. However, the study showed that most of the female dogs with DM still had insulin production at the time of diagnosis. The insulin concentrations in dogs with DM showed a tendency to be higher at the beginning of the progesterone phase. Further studies with increased number of dogs would be of interest in order to further evaluate differences in both insulin and progesterone concentrations in female elkhounds.

INLEDNING

Diabetes mellitus (DM) är en relativt vanligt förekommande endokrin sjukdom hos hund som dessutom ser ut att öka i förekomst (Guptill, 2003). Det har visat sig i olika studier att vissa hundraser drabbas i högre grad än andra av sjukdomen (Guptill, 2003, Fall, 2007). I en studie av 180.000 försäkrade svenska hundar (Fall, 2007) såg man att australisk terrier, samojed, svensk lapphund samt jämthund drabbades i högre grad än andra raser. Att vissa raser drabbas mer än andra tyder starkt på en genetisk del i bakgrunden till sjukdomen. Det är främst medelålders till äldre hundar som drabbas av DM (Fall, 2007, Guptill, 2003). I Falls (2007) studie var medelåldern 8,6 år (range fem till tolv år). Guptill (2003) och Fall (2007) rapporterade att tikar hade större risk att utveckla DM vilket skiljde sig från Davisons (2005) brittiska studie där ingen skillnad sågs mellan könen. Skillnaden kan bero på att man i Storbritannien ofta kastrerar tikar före tolv månaders ålder samt att användandet av progesteronpreparat som medroxyprogesteronacetat (MPA) har minskat. I Sverige kastreras bara omkring sju procent av alla hundar, och detta ofta i hög ålder. Frekvensen av olika raser i olika länder skiljer sig också, t ex finns inte lika stor andel älghundar i Storbritannien som i Sverige.

Etiologin bakom DM hos hund är inte klarlagd. Diabetes mellitus kan bland annat uppstå sekundärt till andra hormonella rubbningar. Progesteron och progesteron-inducerade hormoner har visats leda till insulinresistens hos hund (Eigenmann, 1986). Progesteron insöndras hos tik i liknande nivåer som under dräktighet i upp till tre månader efter lopp och Fall (2007) såg även att tikar tenderar att insjukna i DM framförallt på våren. Detta skulle kunna förklaras med progesteroninducerad DM som triggats igång av ökad östralkaktivitet (Fall, 2007). Hos vissa raser har det visat sig att nästan samtliga av de som drabbas av DM är tikar, däribland jämthund och gråhund (Fall, 2007). Med dessa fakta till grund är det nära till hands att tro att jämthunds- och gråhundstikar drabbas av progesteroninducerad DM.

Syfte

Syftet med denna studie är att klarlägga om tikar av raserna jämt- och gråhund ofta drabbas av en progesteronrelaterad DM. I så fall borde insjuknandet ske i perioden efter lopp. Det borde också, i hög grad, vara möjligt för tikar med progesteronrelaterad DM att gå i remission från sin sjukdom efter en ovariehysterektomi (OHE) där äggstockar samt livmoder avlägsnas och därmed den progesteronproducerande vävnaden. Tikarna borde också i viss mån ha en förhöjd insulinsekretion vid diagnos till skillnad från andra typer av diabetes, där ofta insulinsekretionen är låg.

I studien ingick därför även en pilotstudie för att se om hormonerna insulin samt progesteron skiljer sig mellan friska tikar i diöstrus och tikar som fått diagnosen DM i diöstrus.

LITTERATURÖVERSIKT

Tikens östralcykel och hormonerna som styr den

Det är sedan länge känt att tikens gulkroppshormon, progesteron, inte bara förekommer i höga plasmakoncentrationer under dräktighetstiden, utan även under den långa perioden diöstrus (Austad, 1975, Edquist, 1975, Jones, 1973, Nett 1975, Weilenmann, 1993). Detta faktum är unikt för tik och förekommer inte hos något annat djurslag. Tikars reproduktionscykel slutar inte heller vid hög ålder (som hos människa) utan tikar fortsätter att löpa livet ut om de förblir intakta (ej kastrerade). Med ökad ålder (över åtta år) tenderar emellertid duration och frekvens på östralcyklerna att bli mer oregelbundna (Schaeferes-Okkens, 2005).

Eftersom tesen i denna studie är att tikar av jämt- och gråhundsraser har en progesteroninducerad DM som uppstår i diöstrus när progesteronnivåerna är höga så presenteras här hur tikens östralcykel fungerar samt hormonerna som styr den.

Östralcykeln består av tre faser; proöstrus, östrus samt diöstrus (metöstrus). Varje cykel har en medellängd på ca tre månader. Efter varje östralcykel uppkommer anöstrus då tiken är reproduktionsmässigt inaktiv. Anöstrus har en varierande längd hos olika tikar och kan antingen vara regelbunden eller oregelbunden. Progesteronnivåerna under anöstrus är konstant låga (<3 nmol/L) (Concannon, 1986, Edquist, 1975, Kooistra, 2000). Medellängden från start på en östralcykel till en annan är sju månader (fyra-tolv månader) (Christie, 1971).

Proöstrus varar i medellängd nio dagar (3-17 dagar) och kännetecknas av att tiken är sexuellt attraktiv men inte villig att para sig. Vulva sväller och ett seröst, blodigt flöde markerar starten på proöstrus. Folliklarna i äggstockarna har växt till och börjat producera hormonet östradiol som når toppkoncentrationer i sen proöstrus, en till två dagar innan det preovulatoriska luteiniserande hormonet (LH) stiger (Edquist, 1975, Jones 1973) vilket leder till ovulation. Östradiol styrs av det follikelstimulerande hormonet FSH.

Östrus varar också i medel nio dagar (3-21 dagar). Vulva blir mindre och mjukare i konsistensen och flödet från vulva upphör eller avtar. Tiken accepterar parning. Progesteron ökar i koncentration redan innan ovulation (vilket också är unikt för djurslaget hund) vilket leder till att östradiol minskar. Progesteron stiger under östrus och förblir högt under nästan hela diöstrus (Edquist, 1975, Jones, 1973).

Diöstrus (eller metöstrus) varar i medel 70 dagar (två till tre månader) och börjar med att tiken inte längre är villig att para sig. Efter ovulationen bildas gulkroppen som börjar producera progesteron. Progesteronkoncentrationen i blodet börjar stiga gradvis redan under östrus (Jones, 1973) och når under diöstrus, koncentrationer på uppemot 150 nmol/l efter 10-30 dagar efter LH-toppen (ovulation). Efter det sjunker progesteronkoncentrationen långsamt, tills den når under 3 nmol/l, vilket räknas som slutet på diöstrus. (Schaeferes-Okkens, 2005)

Patologi

Insulin är ett peptidhormon som produceras av betacellerna i de så kallade Langerhanska öarna i pankreas. Insulin insöndras från pankreas till portavenen, cirkulerar i blodet obundet till plasmaproteiner och har en halveringstid på tre till fem minuter (Rijnberk, 1996). Det finns fler ämnen som kan stimulera betacellerna till insulininsöndring. Glukos är det mest potenta men även andra sockerarter kan också stimulera insöndring av insulin. Gastrointestinala hormoner som insöndras vid foderintag samt β -adrenerg stimulering förstärker insöndringen av insulin (Rijnberk, 1996).

Insulin binder till specifika receptorer i plasmamembranen på muskel- och fettceller och underlättar på så sätt transport av näringsämnen (glukos och aminosyror) in i cellen. I hjärna och lever sker transporten av glukos framförallt via diffusion. I levern fungerar insulin anabolt och främjar syntes av protein, fett och glykogen. Även i muskler och fett är insulins effekt anabol genom att främja protein- samt glykogensyntes i muskler och triglyceridupplagring i fettvävnad.

Diabetes mellitus innebär en absolut eller relativ insulinbrist och/eller insulinresistens och karaktäriseras av kronisk hyperglykemi. Vid insulinbrist tas inte glukos upp i muskel- och fettvävnad på ett normalt sätt och därför råder hypoglykemi intracellulärt. Perifer vävnad går över till att utnyttja fettsyror som energikälla istället för glukos. Avsaknaden av insulin gör att glukagon/insulinkvoten ökar, vilket i sin tur leder till att levern oxiderar de mobiliserade fettsyrorna till ketonkroppar istället. Tyvärr behövs insulin även för att ketonkropparna skall ta sig in i cellerna och den höga koncentrationen av ketonkroppar kommer till slut att orsaka ketoacidosis. Ketoacidosis i sig leder till att intracellulärt kalium samt fosfat byts mot protoner i plasman vilket leder till för lite kalium och fosfat inne i cellerna medan hyperkalemi kan råda i plasman (Rijnberk, 1996).

När glukoskoncentrationen i plasma når 10 mmol/L hos hund (14 mmol/L hos katt) kommer glukos att utsöndras i urinen och orsaka osmotisk diures vilket leder till polyuri samt elektrolytförlust. Den höga glukoskoncentrationen i plasman kan också orsaka intracellulär dehydrering vilket blir mest påtagligt i hjärnan och kan leda till så kallade hyperosmolär koma. Hyperglykemi kan även leda till onormal glukosylering av proteiner vilket kan ändra strukturen och funktionen hos proteiner i cirkulationsorganen, linsen, njurglomeruli och nerver. Glukos kan även reduceras till sorbitol i framförallt retina, njurar och Schwann-celler. I linsen kan sorbitol orsaka osmotiskt ödem (katarakt) vilket är den vanligaste komplikationen till DM hos hund (Rijnberk, 1996). Hundar med DM har en ökad risk för att utveckla åderförkalkning, men detta har endast upptäckts vid obduktion (Hess, 2003).

Etiologi

Etiologin bakom DM hos hund verkar inte vara samma som för human DM även om vissa former verkar likna varandra. Det finns ännu ingen internationellt accepterad klassindelning på DM hos hundar. Ett sätt har varit att dela in sjukdomen i insulinberoende eller icke insulinberoende DM men i praktiken behöver nästan alla hundar med DM insulin. Vid Royal Veterinary College i Storbritannien används ofta ett klassifikationssystem som baseras på sjukdomens patogenes (Catchpole, 2005) där man delar upp sjukdomsorsakerna i två klasser:

Insulinbristdiabetes (IDD = Insulin deficiency diabetes)

Insulinbristdiabetes karakteriseras av en progressiv förlust av betaceller i pankreas med påföljande hypoinsulinemi, det vill säga för lite insulin produceras vilket leder till en hög koncentration glukos i blodet. IDD kan i mångt jämföras med human DM typ 1 som karakteriseras av en kombination av genetisk känslighet och immunologisk destruktion av betaceller med progressiv och till slut total insulinbrist (Eisenbarth, 1986). Orsakerna till förlusten av betaceller hos hund är inte helt utredda men en rad sjukdomsprocesser tros ligga bakom. Immunmedierad destruktion av betaceller räknas som en av orsakerna (Catchpole, 2005, Davison, 2008, Hoenig, 1992). Det har också beskrivits att hundar med DM även samtidigt kan lida av akut pankreatit (Cook, 1985-1990, Fleeman, 2001) eller exokrin pankreasinsufficiens (Catchpole, 2005) och detta anses bero på (i alla fall avseende pankreatit) att inflammation i exokrina pankreas även kan leda till att den endokrina delen påverkas av de inflammatoriska mediatorerna. Till IDD räknas också neoplas i pankreas och kongenital betacellshypoplasi vilket är sällsynt. Det är mycket ovanligt med rapporter om DM hos hundar under tolv månaders ålder (Catchpole, 2005). Det finns emellertid en rapport som beskriver en nedärvd juvenil form av DM hos Keeshound som beror på atrofi av betaceller (Kramer, 1981). En aspekt som skiljer mellan hundar med IDD och människor med typ 1 DM är att hundar drabbas vid förhållandevis högre ålder.

Insulinresistensdiabetes (IRD)

Orsaker till IRD

Insulinresistensdiabetes anses av vissa författare vara den vanligaste orsaken till utvecklandet av DM hos både hundar och katter (Rijnberk, 1996). Vid IRD produceras insulin av betacellerna men måcellerna reagerar inte som de ska och hyperglykemi råder trots hyperinsulinemi. Vanligaste orsaken till IRD är andra hormoner som påverkar måcellernas känslighet för insulin. Hormoner som påverkar insulinkänsligheten är bland annat progesteron, glukokortikoider och tillväxthormon. Insulinresistensdiabetes kan därför uppträda sekundärt till andra tillstånd med överskott av dessa hormoner. Exempel på sådana tillstånd är hyperadrenokorticism (överproduktion av kortisol) och akromegali (överproduktion av tillväxthormon) eller vid tillförsel av läkemedel som syntetiska glukokortikoider eller gestagener (till exempel p-spruta). Även fetma räknas till IRD och associeras med glukosintolerans (Mattheeuws, 1984). Insulinresistens kan även ses i samband med sjukdomar såsom njurinsufficiens och hypotyroidism. Vid hypotyroidism anses hyperlipemi leda till nedreglering av insulinreceptorer (Rijnberk, 1996).

Progesteronpåverkan

Progesteron har alltså visats kunna leda till insulinresistens, så kallad progesteroninducerad DM, och har beskrivits debutera under diöstrus hos tikar (Foster, 1975). Progesteron och gestagener har visats leda till ökad insöndring av tillväxthormon från juvervävnad (se nedan), vilket i sin tur leder till att ytterligare perifer insulinresistens utvecklas (Rijnberk, 1996). Progesteron är högt även under dräktighet och kan leda till dräktighetsdiabetes hos hundar. Johansson Kreuger (2007) och Fall (2008b) gjorde en studie på 13 tikar som fått diagnosen dräktighetsdiabetes. Elva av de 13 tikarna var nordiska spetshundar och nio av dessa var av rasen jämthund. Studien visade att framförallt medelålders tikar drabbas av dräktighetsdiabetes och att symtomen kommer först i senare delen av dräktigheten.

Progesteron och tillväxthormon

Tillväxthormon (GH) är en polypeptid som normalt insöndras från hypofysens framlob. Insöndringen sker med ett pulsaktigt mönster vilket stimuleras av gonadotropiskt hormon (GHRH) (Baxter, 1986) och hämmas av somatostatin från hypotalamus. GH verkar som insulinantagonist genom stimulering av lipolys, glukoneogenes och minskad glukostransport över cellmembranen. På så sätt främjar GH hyperglykemi. Tillväxthormon har även en mer långsam, långverkande, anabol effekt via IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). IGF-1 liknar insulin och produceras i många vävnader men framförallt i levern (Daughaday, 1989). IGF-1 är bundet till proteiner i blodet (Daughaday, 1989) och har på så sätt en förlängd halveringstid samt kan verka tillväxtbefrämjande på mer lång sikt genom att befrämja bland annat proteinsyntes och brosktillväxt (Kooistra, in Ettinger, 2005).

Hos människa orsakas oftast överskott av tillväxthormon av en hormonproducerande tumör i hypofysen. Så verkar inte vara fallet hos hundar. Tikar tenderar att ha höga koncentrationer av tillväxthormon under diöstrus (Paulus, 1991) i jämförelse med anöstrus, då progesteronnivåerna är låga (Kooistra, 2000). Selman (1994) visade att efter hypofysektomi hos tikar behandlade med MPA, minskade inte koncentrationerna av tillväxthormon, vilket bevisade att detta tillväxthormon inte insöndrades från hypofysen. De höga koncentrationerna av tillväxthormon under diöstrus har bevisats komma från hyperplastiskt epitel i juvervävnaden (Selman, 1994). Tillväxthormonet var dessutom högst biologiskt aktivt samt identiskt likt det tillväxthormon som produceras i hypofysen. Dessutom visade Kooistra (2000) att under perioder då progesteronnivåerna var höga upphörde det normalt pulsaktiga mönstret av tillväxthormon, vilket förklarades med att den pulsaktiga insöndringen av tillväxthormon från hypofysen hämmades av progesteroninducerad överproduktion av tillväxthormon från juvervävnad.

På 1970-talet undersöktes en hund med uttalade symtom på akromegali. Hunden hade tidigare behandlats med MPA för uppskjutande av lopp. Hos denna hund påvisades förhöjda koncentrationer av tillväxthormon i plasma, vilket ledde till minskad känslighet för insulin samt glukosintolerans. Hunden kastrerades och nio månader senare började hundens symtom på akromegali försvinna gradvis. (Rijnberk, 1980). Senare på 1980-talet har tikar med glukosintolerans studerats. Vissa av dessa tikar utvecklade DM under diöstrus och andra efter MPA-giva.

Hos dessa tikar påvisades förhöjda nivåer glukos och insulin i plasma samt drastiska förhöjningar av tillväxthormon. Dessutom sågs efter OHE eller avslutande av MPA-giva en minskning av tillväxthormon till normala nivåer samt förbättring av glukostoleransen (Eigenmann, 1983).

Glukotoxicitet

Hundar med IRD tenderar tyvärr ofta att övergå till en IDD med betacellsdysfunktion. Kronisk hyperglykemi försämrar insulininsöndringen från betacellerna. Från början är skadan reversibel men om hyperglykemin inte korrigeras kan skadan bli irreversibel (Imamura, 1988, Weir, 2001). Detta fenomen kallas glukotoxicitet. Imamura (1988) gav icke diabetiska hundar (men där delar av pankreas tagits bort) kontinuerlig intravenös glukosinfusion. Resultatet var att kronisk (> 14 dagar) hyperglykemi (> 14 mmol/l) ledde till minskat antal och storlek på Langerhanska cellöarna samt orsakade allvarlig, persistent och oftast insulinberoende DM (vilket inte förekom utan hyperglykemi). Weir (2001) studerade råttor med inducerad insulinresistens samt hyperglykemi och kom fram till att betacellernas förändringar kunde delas in i fyra faser; först anpassade betacellerna sig efter hyperglykemin och insulininsöndringen ökade. Därefter försämrades insulininsöndringen trots bevarat insulinlager. En förklaring som framförts till den försämrade insulininsöndringen är hämning av de sena stegen i exocytosen (Dubois, 2007). Betacellernas insulininsöndring försämras sen ytterligare, gener nedregleras och till slut inträder betacellskadorna samt slutligen apoptos (Robertson, 2004). Weir (2001) beskrev olika typer av skador på betacellerna, så som amyloidinlagring, glykogen- och/eller fettinlagring och i vissa fall fibros.

Tillfällig/ övergående diabetes hos hund

Övergående diabetes hos hundar anses vara ovanligt och uppkommer vanligen hos hundar med subklinisk DM som antingen behandlas med insulin-antagonister, framförallt glukokortikoider, hos tikar i diöstrus, dräktiga tikar eller hundar med hyperadrenocortisism. Dessa hundar tros ha fungerande men reducerat antal betaceller. Vid ökad nivå insulinantagonister, som progesteron eller kortisol, induceras insulinresistens och betacellernas kapacitet räcker inte till. Om insulin-antagonisten tas bort i ett tidigt stadium kan detta leda till att en insulinbehandling eventuellt kan avslutas. Om sjukdomen inte upptäcks i tid kan insulinresistensen utvecklas till IDD (Nelson, in Ettinger, 2005).

Kliniska fynd

Symtom på DM ses när tröskelvärdet för glukos i njurarna överstigs (10 mmol/L hos hund). Glukos kommer då att utsöndras i urinen vilket leder till osmotisk diures och polyuri vilket leder till polydipsi. Då cellsvälten och energiförlusten via urinen inte längre kan kompenseras med ökat energiintag via foder, kommer hunden att magra av. Klinisk undersökning kan visa på dehydrering, avmagring och dålig pälskvalité. Om hunden lider av samtidig annan hormonrubbling kan symtom på sådan ses. Vid akromegali kan följande symtom ses: tillväxt av huden i framförallt ansikte, nacke, buk och även hypertrofi av inre organ vilket orsakar förstorad buk. Hos vissa hundar med akromegali kan mjukvävnaden växa till i farynx, mun, tunga och på så sätt orsaka svårigheter att andas (Kooistra in Ettinger, 2005). I senare stadier av obehandlad DM kan ketoacidosis utvecklas, vilket leder till anorexi, minskat vattenintag, dehydrering och depression. I

slutstadiet av ketoacidosis kan också kräkningar uppstå och om ingen behandling sätts in kan hypovolemi och kärllkollaps leda till döden.

Diagnostik

Diagnos av DM ställs genom blodprov och urinprov. Ett glukosvärde över 7,5 mmol/L i blodet (Rijnberk, 1996) hos en fastande hund indikerar DM. Misstanke om onormal glukosomsättning bör dock uppstå redan vid glukoskoncentration över 6,0 mmol/L (Fall, personligt meddelande 081019). Om glukos ses i urinen på urinsticka bör blodglukos kontrolleras. En annan parameter som kan användas i diagnostiken är fruktosaminer. De består av glykosylerat albumin och reflekterar glukoskoncentrationen i blodet över de senaste två till tre veckorna. Vid ketoacidosis ses ketonkroppar i urinen (på urinsticka) samt att blodgasanalys visar på acidosis (pH <7.35). Om misstanke om annan sjukdom finns, som ger insulinresistens, bör prover tas för sådan diagnos. Insulinsekretion analyseras inte för närvarande som rutin i Sverige vid klinisk diagnos av DM.

Behandling

Diabetes mellitus hos hund behandlas med subkutana injektioner insulin. Injektionerna ges en till två gånger per dag vid utfodring. Injektion två gånger om dagen ger oftast bättre effekt (Fleeman, 2001) och jämnare blodsockervärden. Tikar bör kastreras för att minska hormonpåverkan av gestagener. Gestagener leder till att blodsockervärdena varierar i högre grad och insulinet blir svårt att ställa in. Insulinbehandling behöver inte alltid vara ett alternativ direkt vid diagnos. Om DM initieras i samband med lutealfasen hos en tik (diöstrus/dräktighet) kan en omedelbar OHE (se Bild 1) resultera i totalt tillfrisknande utan insulinbehandling (Rijnberk, 1996). Fodret och utfodringen är mycket viktiga faktorer i behandlingen av DM. Fodret bör vara av samma sammansättning och av samma mängd varje dag och utfodringen ske på exakt samma tider varje dag. I vissa studier har kommersiellt foder med högt fiberinnehåll visat sig vara fördelaktigt (Fleeman, 2001, Graham, 2002) och i andra att tillsätta mer protein i förhållande till kolhydrater (Rijnberk, 1996). Även daglig motion bör ingå i behandlingen eftersom motion bland annat har en blodglukossänkande effekt. Helst skall denna motion utföras vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Motionen bör inte vara för krävande eller ansträngande och inte heller sporadisk eftersom risk för allvarlig hypoglykemi då är mycket stor (Feldman, 2004, Nelson, 2003).



Bild 1. Nykastred jämthundstik.
Foto: Göran Eriksson.

Jämthund- och gråhundsraserna

Norsk älghund grå (gråhund) och jämthund kategoriserades länge (fram till 1946) som samma ras, då jämthunden godkändes som egen ras av Svenska Kennelklubben. Jämt- och gråhunden används framförallt till älgjakt, men används också (särskilt förr) till jakt på till exempel ekorre och fågel. Jämthunden används även till att jaga björn och lo (se Bild 2) (Sv. älghundklubben, www.alghundklubben.com).

Grå- och jämthunden har funnits mycket länge och är troligen de två mest ursprungliga raserna i Sverige. De grå spetsarna har fungerat som gårds- och jakthund hos människorna på landsbygden. Grå- och jämthundarna hade även namn som björnhund, norrlandsspets, älghund och norrländsk pälshund. Svenska Älghundklubben menar dock



Bild 2. Foto: Göran Eriksson

att frågan huruvida jämthunden har samma ursprung som gråhunden kan diskuteras. Den grå spetshunden fanns i olika storlekar och den större, mer grovt byggda hunden hade sin största utbredning runt Storsjön i Härjedalen. Bönderna kring Storsjön kallades också ibland för ”storhundsslaget”. På svenska älghundklubbens hemsida går också att läsa att det har hittats kranier från hundar av spetsstyp, både en mindre typ och en större typ, i boplatser från stenåldern samt i gravar fram till medeltiden. Det fanns även blandformer som tros ha utvecklats till de spetshundar vi har idag. Från 1840-talet finns anteckningar på hundar som var nästan rastypiska med den jämthund vi har idag men med den skillnaden att de var större och tyngre. På 1800-talet fanns gråhunden etablerad i vissa delar av Sverige och på 1860-talet blev gråhunden, på grund av sina jaktegenskaper, uppmärksammas av en norrman. Gråhunden blev senare erkänd som norsk nationalras och räknas nu som Nordens största älghundsras (Sv. älghundklubben, www.alghundklubben.com).

1917 och 1918 var det en och samma hund som vann första pris, ena året som jämthund och andra året som gråhund, trots att inte rasen jämthund existerade officiellt före 1946. Idag är både jämthunden och gråhunden stora raser i Sverige (se Bild 3). Det registreras cirka 1000 nya gråhundar och cirka 2000 nya jämthundar varje år (Sv. älghundklubben, www.alghundklubben.com).



Bild 3. Jämthundstik med valpar. Foto: Göran Eriksson.

MATERIAL

Journalstudien

Alla jämt- och gråhundar som i juli 2008 ingick i Hunddiabetesprojektet vid SLU inkluderades i denna studie. Hos fem hundar saknades emellertid grundläggande data och de exkluderades. Totalt ingick därefter 51 hundar i studien. Komplettering av journaluppgifter gjordes via telefon till kliniker och djursjukhus samt via e-brev och telefon till djurägare. De frågor som ställdes till djurägare var om hunden levde eller ej samt om den fortfarande insulinbehandlades. Hundarna hade alla fått diagnosen DM genom kombination av kliniska symtom samt högt glukosvärde (ref.värde 3,5-6,0 mmol/L, avd. för klinisk kemi, SLU) och/eller för högt fruktosamin i serum (ref.värde: 200-400 µmol/L avd. för klinisk kemi, SLU) och/eller uringlukos/ utslag på urinsticka.

Uppgifter som noterades var:

- Födelsedag, ras, vikt och hull vid diagnos.
- Datum för diagnos samt hur diagnosen ställdes.
- När symtomen började i förhållande till diagnosdatum och vilka symtom som förorsakade besök till veterinär (polyuri/polydipsi, avmagring, polyfagi eller annat).
- Om samtidig dräktighet förelåg eller annan sjukdom vid diagnostillfället (pyometra eller annat).
- Om hunden insulinbehandlades och i så fall med vilket insulin (Caninsulin eller Insulatard).
- Sista dagen på senaste lopp innan diagnosdatum.
- Om hunden blivit avlivad och i så fall vilket datum.
- Om hundens DM gått i remission (kunnat avsluta insulinbehandlingen eller eventuellt aldrig behövt insulinbehandling).

I de fall djurägaren kontaktades för denna studie beräknades uppföljningstiden som tid fram till avlivning eller tid till senaste kontakt med veterinär eller med forskningsprojektet om hunden fortfarande levde.

Progesteron- och insulinmätning

För undersökning av progesteron- och insulinvärden valdes 15 sjuka tikar (med diagnos DM) ut från de 51 sjuka hundarna i journalstudien samt 15 kontroller (friska tikar) från redan insamlade blodprover via Hunddiabetesprojektet, SLU. Tretton av de sjuka var av rasen jämthund och två av rasen gråhund. Fjorton av de friska var av rasen jämthund, en av rasen gråhund. Inklusionskriterier för de friska tikarna var att de var fastande vid provtagning, inte var sjuka med vare sig DM eller annan sjukdom, var i diöstrus samt var intakta vid provtagningstillfället. Klinisk undersökning samt analys av glukos och fruktosamin genomfördes på alla kontrolltikarna. Inklusionskriterier för de sjuka tikarna var att de var intakta vid provtagningstillfället, inte fått insulin och blodprovet skulle vara taget i diöstrus. Kontrollerna skulle likna de sjuka tikarna i möjligaste mån åldersmässigt. Notering gjordes om tikarna var fastande (inte ätit \geq sex timmar) eller inte och i så fall hur många timmar som förflutit mellan måltid och provtagningstillfället.

METOD

Databearbetning, laboratorie- och statistisk analys

Journalstudien

Data lagrades i Microsoft Access. För statistisk bearbetning användes Microsoft Excel och JMP 6.0.0. För alla kontinuerliga variabler i journalstudien beräknades medelvärde och variationsbredd (range). Eftersom det var få fall och normalfördelningen därför svår att utvärdera användes icke-parametriska metoder för att testa skillnader mellan grupper. Wilcoxon rank sum test användes för att se skillnader i tid från diagnos/symtomdebut till behandling mellan tikar där sjukdomen gått i remission och tikar där sjukdomen inte gått i remission.

Begreppet ”avlivad i samband med diagnos” definieras som; avlivad inom första veckan efter dagen för diagnos. Vid alla beräkningar gällande behandling har de hundar som avlivats i samband med diagnos exkluderats. Kaplan-Meier överlevnadskurvor gjordes i programmet JMP 6.0.0 för alla hundar och för hundar som levde mer än sju dagar efter diagnos. Hundar som levde vid studiens slut ingår i överlevnadsstatistiken men censurerades vid slutet för uppföljningstiden. Medianöverlevnad beräknades.

Diagnosmetoden klassades som osäker eller säker. Säker innebar att hunden haft förhöjt värde av glukos i serum ($>7,5$ mmol/L) och/eller högt fruktosamin i serum (>400 μ mol/L) i kombination med symtom. Osäker diagnos definierades som enbart uringlukos i kombination med symtom.

Progesteron- och insulinmätning

Progesteron- och insulinmätning utfördes på Hormonlab, Kliniskkemiska laboratoriet, SLU. Insulin mättes i serum med Mercodia Canine Insulin ELISA (Mercodia AB, Sweden) som är en enzym-linked immunosorbent assay för kvantitativ bestämning av insulin i hundserum och plasma. Progesteron mättes i serum med en enzym immunoassay, Immulite 2000 Progesterone (Diagnostic Products Corporation, USA). I de fall där progesteronvärden angetts med enheten ng/ml har de räknats om till enheten nmol/L ($\text{ng/L} * 3,18 = \text{nmol/L}$). I de fall insulinkoncentrationen angetts med enheten μ U/ml eller pmol/L har de räknats om till μ g/L (SI-enhet).

Eftersom det var få fall och normalfördelningen därför är svår att utvärdera, användes icke-parametriska metoder. Medianvärde och variationsbredd (range) beräknades för alla kontinuerliga variabler i pilotstudien. Wilcoxon rank sum test gjordes för att se om några skillnader fanns mellan progesteron- och insulinvärden hos sjuka och friska tikar i pilotstudien.

RESULTAT

Journalstudien

Hundar

Femtioen hundar ingick i studien varav samtliga tikar (42 jämthundar och nio gråhundar) och kom från 28 olika kliniker eller djursjukhus i Sverige (en norsk).

Ålder

Medelåldern var 7,7 år (range 4,7-11,6 år).

Uppföljningstid

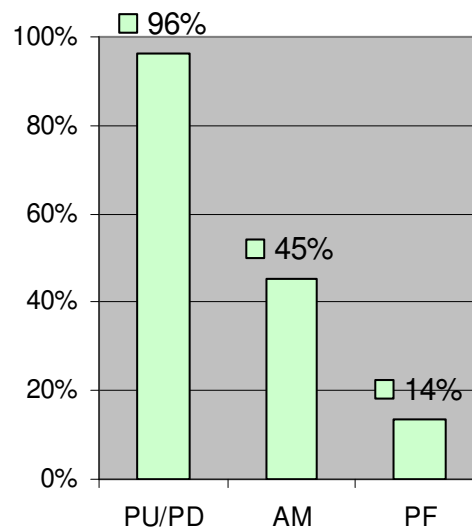
Hundarna har följts till avlivning eller november 2008 vilket gav en uppföljningstid på mellan en dag till 37 månader med en mediantid på 2,8 månader för de 43 hundar (två saknade uppgifter) som överlevde en dag eller mer efter diagnos.

Vikt

Medelvikten på jämthundarna var 27,6 kg (range 19,0-40,0; 14 saknade värden). Medelvikten på gråhundarna var 20,3 kg (range 17,0-28,0; ett saknat värde). Medelvikten på de friska jämthundskontrollerna (den enda gråhunden exkluderad) var 26,9 kg (range 20-35). Ingen statistisk skillnad fanns mellan sjuka och friska jämthundar ($p=0,75$).

Symtom

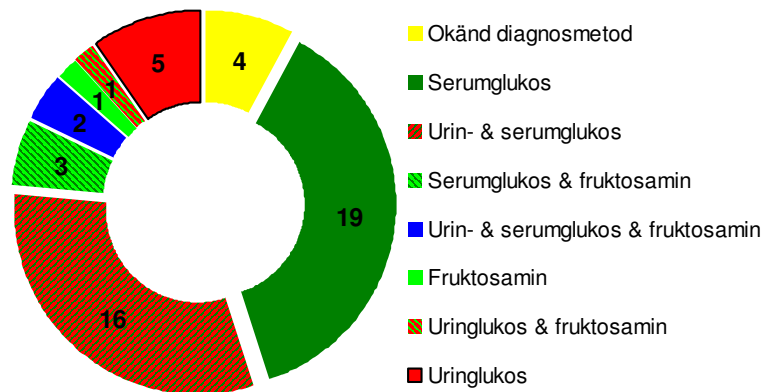
Uppgifter om symtom fanns tillgängliga hos samtliga 51 hundar. Nittiosex procent hade symtom på polyuri/polydipsi, 45 procent uppvisade avmagring och 14 procent polyfagi. Resultaten visas i Figur 1. Dessutom visade tolv hundar symtom på nedsatt allmäntillstånd. En av hundarna hade symtom på katarakt vilket var anledningen till att veterinär uppsöktes. Symtomen startade i genomsnitt 30 dagar (range 0-192; median 16, 10 saknade värden) före diagnostillfället.



Figur 1: Diagrammet visar andel hundar med polyuri/polydipsi (PU/PD), avmagring (AM) och polyfagi (PF). Fler hundar kan ha fler symtom samtidigt.

Diagnos

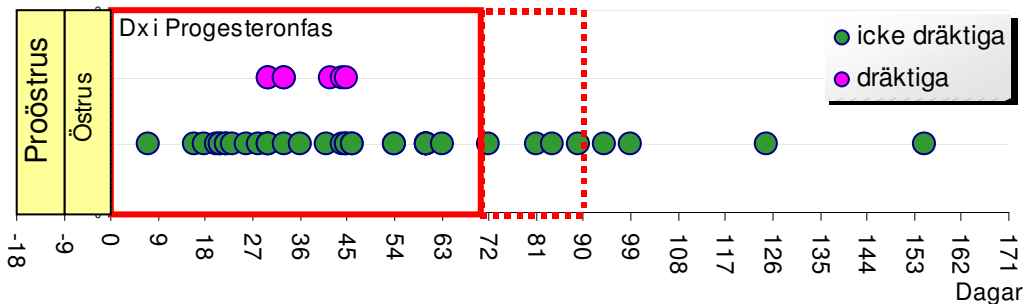
Uppgift om hur diagnosen DM ställdes fanns hos 47 av hundarna. Hos fyra av tikarna fanns ingen uppgift om hur diagnosen ställts. Hos 42 hundar klassades diagnosen som säker (varav 40 serumglukos) och hos nio hundar som osäker (se metod). Medelvärdet på glukos i serum var 21,2 mmol/L (range 7,9-36,0 mmol/L, elva saknade värden).



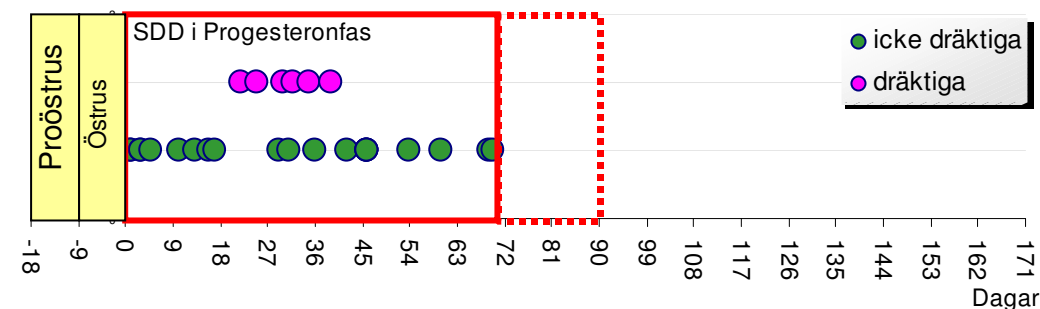
Figur 2: Diagrammet visar fördelningen av diagnosmetoder hos journalstudiens 51 hundar. Osäker metod markeras med en svart ram. Övriga metoder räknas som säkra.

Diagnos diabetes i progesteronfas?

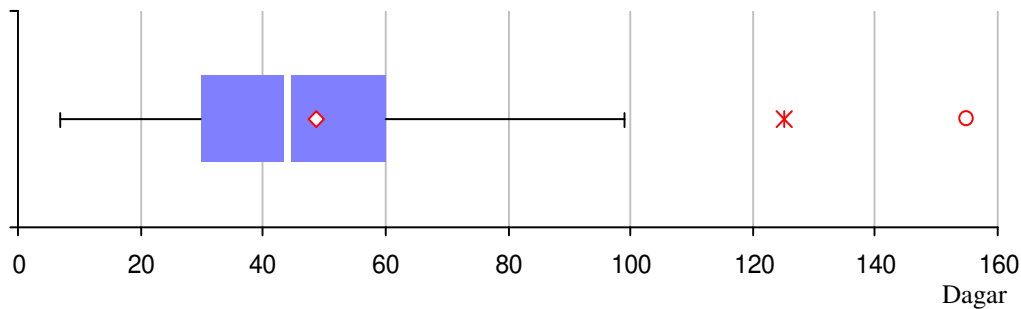
Trettioåtta (83 procent, fem saknade värden) fick diagnosen DM inom 70 dagar efter avslutat lopp eller påbörjad dräktighet och 42 (91 procent) inom 90 dagar (se Figur 3 och 5). 40 tikar (11 saknade värden) hade symptom på DM inom 70 dagar efter avslutat lopp eller påbörjad dräktighet. Resultatet visas i Figur 4.



Figur 3: Diagrammet visar de dräktiga respektive icke dräktiga hundarnas diagnosdag (Dx) antal dagar in i progesteronfas. Proöstrus och östrus innan progesteronfas har i medel nio dagar var. Diöstrus varar i medel 70 dagar och visas med en heldragen röd rektangel men diöstrus kan vara i upp till 90 dagar, inramas med en prickad röd linje.



Figur 4: Diagrammet visar de dräktiga respektive icke dräktiga hundarnas symptomdebutdag (SDD) antal dagar in i progesteronfas. Proöstrus och östrus innan progesteronfas har i medel nio dagar var. Diöstrus varar i medel 70 dagar och visas med en heldragen röd rektangel men diöstrus kan vara i upp till 90 dagar, inramas med en prickad röd linje.



Figur 5: Boxplot visar distributionen av hundarnas diagnosdag i progesteronfas. Medelvärde, outlier och extrem outlier är markerade i diagrammet.

Andra sjukdomar

Arton av tikarna (35 procent) hade andra sjukdomar vid diagnostillfället. Åtta av dessa hade livmoderinfektion och åtta hade en eller flera juvertumörer. En av tikarna hade samtidig magomvridning och en hade samtidig anaplasmos.

Dräktighet

Sju av de 51 tikarna var dräktiga vid diagnostillfället. Fem av dessa tikar kastrerades (alternativt genomgick kejsarsnitt/kastrerades), och hos två av de fem som kastrerats gick sjukdomen i remission. Dessa två tikar blev kastrerade i ett tidigt stadium efter diagnostillfället (0-5 dagar). En av tikarna genomgick abort fyra dagar efter diagnostillfället, gick i remission tio dagar efter aborten men blev sjuk igen cirka ett år senare efter nästa lopp. En av de dräktiga tikarna behandlades med enbart insulin men avlivades två månader efter diagnostillfället (se Figur 6).

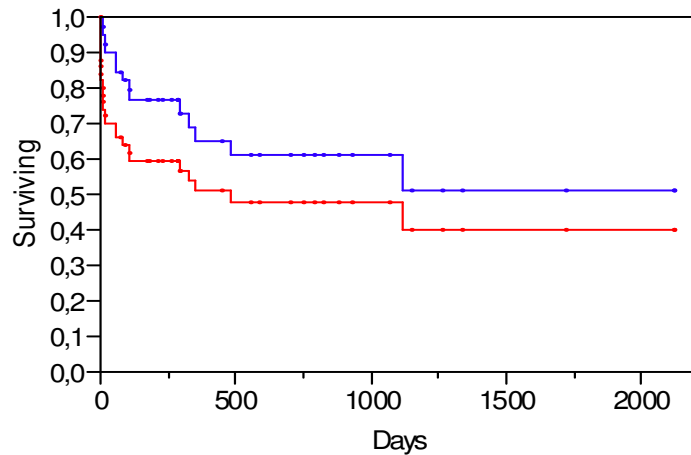
Behandling

Elva hundar avlivades i samband med diagnos. Av de 40 resterande hundarna behandlades 36 enligt följande; 26 med OHE och insulin, fem med enbart OHE, en med enbart insulin, tre med enbart diet samt en dräktig tik med enbart abort. Tre av de kvarvarande fyra hundarna fick ingen behandling alls (konservativt), för en av hundarna fanns ingen uppgift om behandling (se Figur 7).

Det gick i genomsnitt 20,4 dagar (median sju dagar) från diagnostillfället till dagen för kastration (range 0-146). Sjutton hundar blev kastrerade under första veckan efter diagnostillfället. Tjugosju (53 procent) hundar blev insulinbehandlade, tio av dessa fick Insulatard och 15 fick Caninsulin. Hos två hundar fanns ingen uppgift om typ av insulin.

Tjugosex (51 procent) av de 51 tikarna var avlivade vid studiens slut. I genomsnitt avlivades dessa tikar 161 dagar (median nio dagar) efter diagnostillfället (range 0 dagar-37 månader) varav elva den första veckan. Orsaker till avlivningen kunde vara att hunden var mycket dålig vid diagnostillfället (ketoacidosis), på veterinärens inrådan, svårighet med insulinbehandling, olämplighet till jakt eller att hunden fått katarakt (då oftast uppkommen senare i sjukdomen) eller att hunden ansågs gammal.

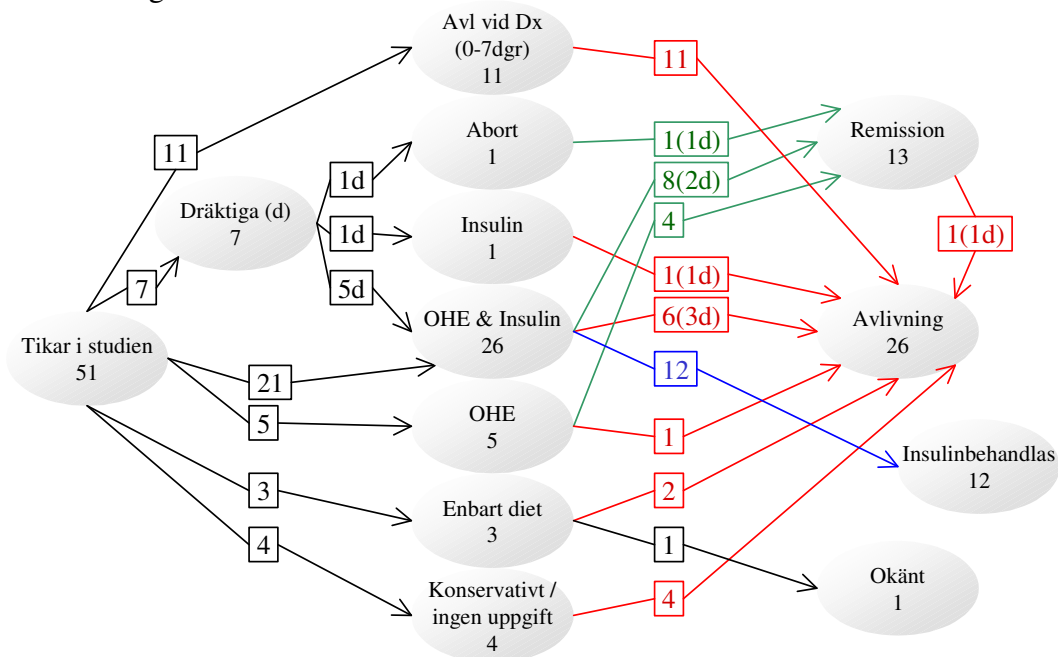
Kaplan-Meier kurvor för överlevnad visas i Figur 6. Medianöverlevnaden för hundarna i studien var 479 dagar. För gruppen hundar som överlevde mer än sju dagar efter diagnos kunde inte medianöverlevnaden beräknas då antalet döda hundar ej nådde femtio procent.



Figur 6. Kaplan-Meier överlevnadskurva för de 51 hundarna i studien (rött streck) och för de 39 hundarna som överlevde mer än sju dagar efter sin diagnos (blått streck). De hundar som levde vid studiens slut är markerade med ett litet streck vid

Remission

Hos totalt 13 (36 procent) av de behandlade 36 hundarna gick sjukdomen i remission i genomsnitt 34 dagar (range 1-96) efter diagnos. Tolv av de 13 tikarna som gick i remission hade kastrerats. För de kastrerade hundarna, där sjukdomen gick i remission, var medianen 6 dagar (range 0-62) mellan diagnosdag och OHE och nio dagar (range 0-146) för de hundar där sjukdomen inte gick i remission ($p=0,53$). För symtomdebut till kastration var medianen 24 dagar (range 1-75) för de hundar där sjukdomen gick i remission och 43 dagar (range 8-164) för de hundar där sjukdomen inte gick i remission ($p=0,06$). Av de 13 hundarna där sjukdomen gått i remission, hade åtta insulinbehandlats, fyra hade enbart kastrerats samt en dräktig tik hade aborterats. En av de fyra hundarna som kastrerats var behandlad med p-sprutor från 2,5 års ålder tills hon fick diagnosen DM, kastrerades sex dagar efter diagnostillfället och gick i remission tre månader senare. Se Figur 7.



Figur 7: Diagrammet visar hundarnas typ av behandling samt utgången för dessa hundar. Dx = i samband med diagnos, d = dräktig.

Progesteron- och insulinmätning hos älghund

Ålder

Medianåldern bland de friska kontrollerna var 7,8 år (range 6,8-10,9 år). Medianåldern bland de sjuka tikarna var 8,1 år (range 6,7-11,6 år).

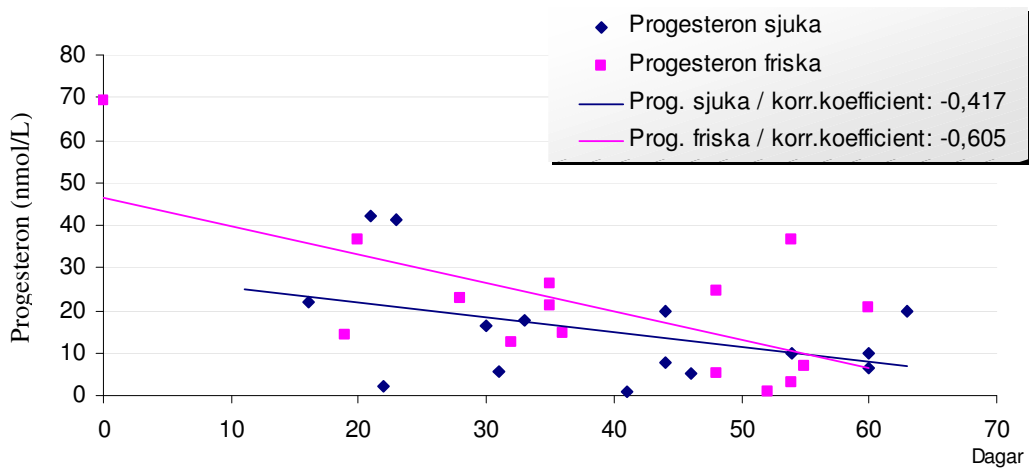
Fasta

Samtliga 15 kontroller var fastande vid blodprovstillfället. Sex av de sjuka tikarna var fastande, fyra hade inte ätit de senaste fem timmarna och en hade ätit fyra timmar tidigare. Hos fyra av de sjuka tikarna saknades uppgift om fasta.

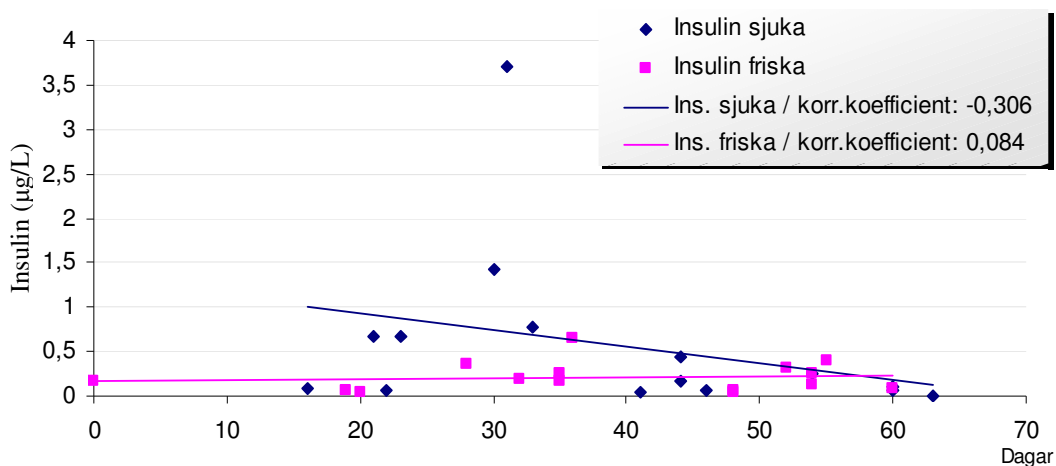
Insulin och progesteron

Progesteronmätning

Medianvärdet för progesteronkoncentrationen i kontrollgruppen var 20,6 nmol/L (range 0,9-69,2 nmol/L) och i DM-gruppen 10,1 nmol/L (range 0,9- 42,0 nmol/L) (p=0,31). Se Figur 8 som visar progesteronkoncentrationerna antal dagar in i progesteronfas.



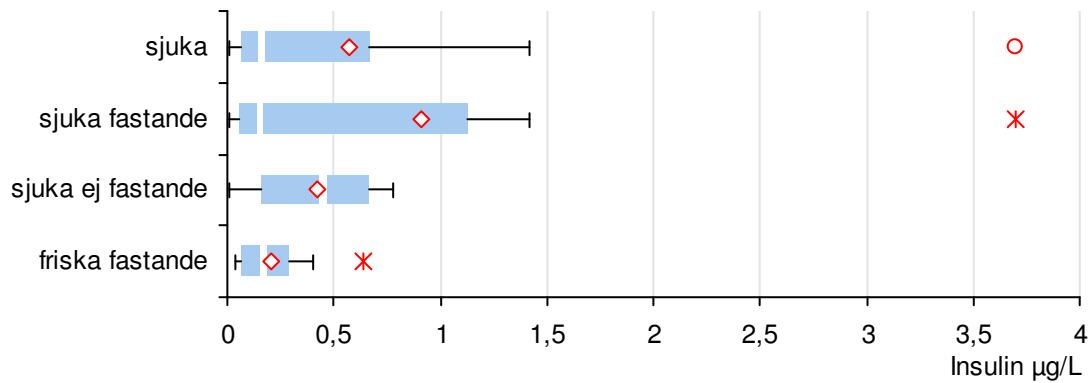
Figur 8: Diagrammet visar progesteronkoncentrationerna hos sjuka och friska hundar och antal dagar in i progesteronfas. Linjär regression med korrelationskoefficient inlagd.



Figur 9: Diagrammet visar insulinkoncentrationerna hos sjuka och friska hundar antal dagar in i progesteronfas. Linjär regression med korrelationskoefficient inlagd.

Insulinmätning

Kontrollernas insulinmedianvärde var 0,17 $\mu\text{g/L}$ (range 0,04-0,64 $\mu\text{g/L}$). De sjuka tikarnas insulinmedianvärde var 0,16 $\mu\text{g/L}$ (range 0,01-3,70 $\mu\text{g/L}$). Värdet 3,70 $\mu\text{g/L}$ låg utanför standardkurvan men hunden var emellertid fastande. Om bara de fastande sjuka tikarnas (sex st) värden räknas så blir insulinmedianvärdet också 0,16 $\mu\text{g/L}$ (range 0,01-3,7 $\mu\text{g/L}$). De sjuka ej fastande hundarnas (fem st) insulinmedianvärde var 0,45 $\mu\text{g/L}$ (range 0,07-0,78 $\mu\text{g/L}$). Resultaten visas i Figur 10. Wilcoxon rank sum test visade ingen skillnad mellan de friska fastande och de sjuka fastande ($p=0,81$). Figur 9 visar insulinkoncentrationerna antal dagar in i progesteronfas.



Figur 10. Boxplots visar insulinkoncentrationerna i progesteronfas hos 15 sjuka, fem sjuka fastande, nio sjuka ej fastande och 15 friska, fastande hundar.

DISKUSSION

Journalstudien

Ålder

Medelåldern på hundarna i journalstudien var 7,7 år (range 4,7-11,6) vilket stämmer överens med att de flesta hundar med DM diagnostiseras vid en ålder på mellan fem och tolv år (Davison, 2005). Jämthundarnas medelålder i Falls (2007) studie låg mycket nära resultatet i denna journalstudie, 7,8 år (range 7,4-8,3) och gråhundarnas medelålder låg något högre; 8,4 år (range 7,8-8,9).

Vikt

Medelvikten på jämthundskontrollerna låg något lägre (26,9 kg) än hos de sjuka hundarna (27,6 kg), men någon statistisk skillnad kunde inte påvisas ($p=0,75$). Förväntningen var att de sjuka hundarna borde väga mindre eftersom hälften av hundarna där viktuppgift fanns (28 hundar), hade symtom på avmagring (14 hundar). Delas de sjuka hundarna in i två grupper; sjuka med avmagringssymtom och sjuka utan avmagringssymtom, så kan en liten skillnad ses. Hundar med avmagringssymtom väger 28,7 kg i medel och hundar utan avmagringssymtom väger 26,5 kg i medel. Detta skulle kunna bero på att vissa av hundarna var överviktiga, innan de insjuknat i DM. En undersökning rapporterar att feta hundar (pga intag av foder med högt fettinnehåll) drabbas av insulinresistens i högre grad än normalviktiga hundar. Diabetes mellitus på grund av fetma hos hundar verkar inte kompenseras av ökad insulininsöndring av betacellerna och tycks drabba individer som är predisponerade för sekundär DM (Kaiyala, 1999). En annan undersökning, där även jämthundar ingick, menade att hundar som tränade mindre intensivt och mer sällan drabbades av DM i högre grad (Klinkenberg, 2006). De flesta av dessa hundar fick bland annat mer godis och ansågs av sina djurägare, överviktiga innan diagnos DM ställdes.

Symtom

När tröskelvärdet för glukos att utsöndras i urinen är nådd, visar nästan alla diabetiska hundar tecken på polyuri, polydipsi, polyfagi och viktförlust (Briggs, 2000, Feldman, 2003, Nelson, 2005). Detta stämmer överens med de kliniska symtom som noterades i journalstudien och som var anledningen till att djurägarna uppsökte veterinär. De flesta djurägare hade noterat symtom på polyuri och polydipsi (Figur 1) och inte lika många på viktförlust. Förklaringen kan vara att symtom på viktförlust inte tenderar att börja förrän DM är fullt utvecklad (Feldman, 2003, Nelson, 2005) medan polyuri/polydipsi upptäcks i ett tidigare skede. Att det var få (Figur 1) som noterat symtom på polyfagi kan bero på att hundar oftast får en begränsad mängd foder och det kan således vara svårt att upptäcka symtom på polyfagi.

Symtomen startade i genomsnitt cirka en månad innan dagen för diagnos, vilket innebär att en del djurägare väntade relativt länge innan veterinär uppsöktes. Detta kan leda till att hundarna hinner utveckla allvarlig, irreversibel DM. Det förekommer även att diabetiska hundar hinner utveckla katarakt och att det blir orsaken att djurägaren uppsöker veterinär (Feldman, 2003), vilket var fallet hos en av hundarna i studien. Vissa av hundarna kan dessutom ha haft symtom som inte djurägarna upptäckte. Många älghundar bor i hundgård vilket eventuellt kan leda till att vissa symtom upptäckts senare, t ex polyuri.

Diagnos

Fem av hundarna fick diagnos DM enbart genom uringlukos (förutom de kliniska symtomen). För att ställa diagnos DM är det emellertid viktigt att även påvisa hyperglykemi (högt glukos i serum) och helst med persisterande hyperglykemi (högt fruktosamin i serum). Även om DM är den vanligaste orsaken till glukos i urinen, så kommer påvisandet av hyperglykemi att urskilja DM från primär renal glukosuri, som till exempel Fanconi syndromet, där ett fel i proximala njurtubuli är orsaken till glukos i urinen (Rijnberk, 1996). Glukosuri i sin tur kan skilja DM från andra orsaker till hyperglykemi (t.ex. stressorsakad hyperglykemi, där tröskelvärdet för glukos att utsöndras i urinen sällan överskrids). Andra orsaker till hyperglykemi hos hund kan till exempel vara; hyperadrenokorticism, pankreatit eller diet som innehåller mycket monosackarider eller disackarider (Nelson, 2003, Feldman, 2004). De flesta hundar hade emellertid fått diagnos DM genom antingen högt glukos i serum eller högt fruktosamin i serum. Många hade även mätt uringlukos tillsammans med serumglukos, vilket är optimalt.

Då serumglukos överstiger 7 mmol/L räknas det som hyperglykemi (Nelson, 2003). En kraftig hyperglykemi ses vid blodglukosvärden över 10 mmol/L, vilket leder till glukosuri samt de kliniska symtomen polyuri, polydipsi, polyfagi och så småningom avmagring. Värderna mellan 7-10 mmol/L räknas som lindrig hyperglykemi och ger oftast inga symtom (Feldman, 2004, Nelson, 2003). Hos hundarna i studien varierade glukos i serum mellan 7,9-36,0 mmol/L. Två hade under 10 mmol/L och 38 hade över 10 mmol/L. Provtagningen skedde dock endast vid ett tillfälle för att ställa diagnos och glukosvärdena varierade troligen för alla hundar, med högst värden efter måltid.

Medelvärdet för serumglukos vid diagnostillfället var 21,2 mmol/L hos de 40 hundar där denna uppgift fanns. I Montgomerys et al (1996) studie låg de nydiagnosticerade, obehandlade hundarna med diabetes i genomsnitt något högre, 29,4±3,9 mmol/L. Detta var emellertid ett färre antal (tolv) hundar och av andra raser.

Diöstrus kan vara i upp till 90 dagar hos tik och att hela 91 procent av älghundstikarna fått diagnosen DM inom denna tid visar att tikar av älghundsraser tenderar insjukna i DM under progesteronfas (se figur 2 och 3). Alla tikar som fått diagnos DM utanför progesteronfasen hade emellertid symtomstart i progesteronfasen. Om dessa hundar hade uppsökt veterinär tidigare hade de också med stor sannolikhet fått sin diagnos i progesteronfasen (se figur 4). Att så stor del av tikarna fått diagnosen och symtomdebut i progesteronfas leder oss att tro att en del älghundar har genetisk predisposition att drabbas av syndromet. Det går endast att spekulera i vad denna genförändring har för patofysiologisk betydelse. Det verkar inte vara så att tikarna har högre nivåer av progesteron, men de kan ha fel på receptornivå eller kanske uttrycka höga nivåer tillväxthormon. I denna studie var tyvärr inte analys av tillväxthormon möjlig, men det vore mycket intressant i framtida forskning. Analys av älghundens genom vore naturligtvis också önskvärd i en fall-kontrollstudie med friska och sjuka tikar.

Behandling

De flesta av hundarna, som ej avlivades i samband med diagnos, behandlades med kastration. Fem behandlades med enbart kastration och fyra av dessa hade relativt

låga blodglukosvärden vid diagnos, mellan 7,9-14,0 mmol/L. Detta kan ha varit avgörande för beslutet att inte börja insulinbehandling. Dessa hundar var troligen i ett tidigare stadium i sin sjukdom. Fyra hundar behandlades konservativt eller med enbart diet. Denna behandling kan inte ses som bra behandling, och det visade sig att samtliga hundar avlivats nio till 60 dagar efter diagnos.

Det finns få källor som beskriver hur en tik i diöstrus eller dräktighet, som utvecklat DM, skall behandlas. Både Feldman, 2004 och Nelson, 2003 skriver att det är viktigt att identifiera andra samtidigt komplikationer (som t.ex. diöstrus/dräktighet), vilka kan orsaka insulinresistens, och åtgärda dessa (men uppger inte på vilket sätt). Fall (2008b) uppger att tikar med dräktighetsdiabetes kan tillfriskna helt om de kastreras i ett tidigt stadium av sjukdomen. Rijnberk (1996) menar att tikar i diöstrus bör kastreras redan innan insulinbehandling påbörjas, eftersom tiden det skulle ta att ställa in insulinet kan vara tiden det tar för de Langerhanska öarna att utveckla total atrofi. Om tikarna i denna studie hade behandlats med kastration så tidigt som möjligt skulle alltså en insulinberoende DM sannolikt kunnat undvikas.

Den optimala behandlingen för en älghundstik med DM torde alltså vara kastration så snart det är möjligt. Om insulinproduktion då finns kvar finns chans till totalt tillfrisknande. Vid eventuellt behov sätts därefter insulinbehandling in. Flera av tikarna i denna studie kastrerades relativt lång tid efter diagnosdag, vilket kan ha försämrat behandlingsresultatet. En sen kastration kan leda till att betacellernas funktion hinner försämrats eller till och med försvinna helt. Därmed kan en insulinberoende DM inte undvikas.

En del av tikarna jagade fortfarande trots en insulinberoende DM. Både Feldman (2004) och Nelson (2003) påpekar olämpligheten att utsätta en hund med DM för sporadisk, ansträngande motion. Orsaken till detta är risken för att utveckla allvarlig hypoglykemi. Båda skriver emellertid också att insulindosen bör sänkas för de hundar som utför sporadisk ansträngande motion, så som jakthundar under jaktsäsong. Dosen rekommenderas att initialt sänkas med 50 procent första jakt dagen. Efter det justeras dosen med ledning av de symtom som utvecklats, på grund av antingen hypoglykemi eller hyperglykemi. Det är också mycket viktigt att djurägaren är uppmärksam på de symtom som orsakas av hypoglykemi (trötthet, vinglighet, omedvetenhet) och vara beredd att ge någon form av glukostillskott till hunden vid dessa symtom (Feldman, 2004, Nelson, 2003). Emellertid är den jakt som älghundar utför oftast drivande jakt, då hunden ofta befinner sig utanför jägarens synhåll, vilket omöjliggör uppsikt över hunden och dess symtom.

Kaplan-Meier överlevnadskurva i denna studie visar på en längre överlevnad än om man jämför med Falls (2007) epidemiologiska studie, där Agrias databas användes som källa. Fall (2007) rapporterar att cirka 70 procent av jämthundarna avlivades i samband med diagnos. Detta kan förklaras med att urvalet av hundar till denna studie har gjorts genom Hunddiabetesprojektet till skillnad från hundarna i Falls (2007) studie. Urvalet ur Agrias databas påverkas inte av den mänskliga faktorn. Då den här studien har uppmanat veterinärer runt om i landet att bidra med studieobjekt kan vi anta att veterinärer med utökat intresse av DM är de som bidragit. Det kan då också antas att bidragande veterinärer i större utsträckning har erfarenhet av såväl diagnostik som behandling av DM. Det har

också varit svårt att få med hundar som avlivats i samband med diagnos. Överlevnadsgraden i denna studie kan med andra ord inte anses representativ för hela landet.

Remission

Det är ovanligt hos hund med remission från DM. Det finns några rapporter om remission från DM efter kastration på tikar, både dräktiga och icke dräktiga (Edwards, 1982, Eigenmann, 1983, Fall, 2008b, Hess et Ilan, 2003). Fall, 2008b, refererar delvis till samma hundar som i denna studie. De flesta tikarna i Falls studie (tolv av 13 tikar) hade kastrerats innan remission. Den hund som inte kastrerades blev åter sjuk efter ett års tid och då efter nästa lopp. Det gick färre dagar (median sex dagar) från diagnosdag till kastration hos de hundar som gick i remission än hos de som inte gick i remission (median nio dagar). Fall (2008b) rapporterade även att ju tidigare den dräktiga hunden kastrerades desto större var chansen för tillfrisknande. Norman (2006) rapporterade också om en dräktig tik som gick i remission inom två veckor efter kejsarsnitt.

Ingen statistisk skillnad kunde påvisas mellan dagar från diagnos till OHE på de hundar där sjukdomen gick i remission jämfört med de hundar där sjukdomen inte gick i remission. Däremot om dagarna från symtomstart till OHE jämfördes, mellan de hundar där sjukdomen gick i remission och de där sjukdomen inte gick i remission, fanns en nära statistisk signifikans ($p=0,06$). En studie omfattande fler hundar skulle kanske uppvisa en signifikant skillnad. Detta belyser hur viktigt det är att upplysa djurägaren om att uppsöka veterinär snarast när symtom på DM uppträder. Det är även ytterst värdefullt att veterinären poängterar vikten av att kastrera tiken så snart det är möjligt för att ge bästa möjlighet till remission. Sannolikt är också kastration förutsättning för en varaktig remission.

Denna journalstudie är den första studien som beskriver hur stor andel (36 procent) av hundar med progesteronrelaterad diabetes som går i remission vid behandling med kastration.

Felkällor

I många fall är datumet för sista löpdag svårt att precisera utifrån givna uppgifter. Sista löpdag har då angetts enligt följande: I de fall endast månad är angiven som löptid har sista löpdag satts till mitten av månaden. Där löptid angetts i slutet av en månad har sista dag på månaden angetts som sista löpdag. Felet uppskattas till att vara ± 10 dagar för sista löpdag hos cirka 20 av de hundar där sista löpdag angetts.

Selektion av fall: Det är troligt att många hundar som avlivas vid diagnos inte kommer att ingå i Hunddiabetesprojektet. Därför kan överlevnadstiden överestimeras i denna studie. Antal hundar som behandlas är troligen falsk högt.

Antalet ingående hundar i studien är relativt få, vilket gör att statistiska tester har svårt att påvisa skillnader (låg statistisk styrka).

Progesteron- och insulinmätning hos älghund

Progesteron

Progesteronmedianvärdet låg dubbelt så högt hos de friska tikarna (20,6 nmol/l) som hos de sjuka (10,1 nmol/l) men det fanns ingen statistisk skillnad mellan grupperna. Resultaten från denna studie talar mot att höga progesteronvärden orsakar uppkomsten av DM hos älghunden. Fler ingående hundar i studien skulle varit önskvärt för att kunna dra säkrare slutsatser.

Andra författare har istället kopplat ihop hyperglykemi med *minskade* progesteronkoncentrationer. Garris, (1988) studerade råttor med inducerad DM och fann att hyperglykemi kan leda till att aktiviteten på gulkropparna och progesteronkoncentrationen minskar i takt med ökade blodglukosvärden. Detta kan bero på ett ökat antal folliklar som gått i atresi (Albecht, 1991). Garris (1988) rapporterade att hos råttor som insulinbehandlats ökade progesteronkoncentrationerna igen. Effekten av insulin verkar vara att gulkroppen stimuleras till att producera mer progesteron (Ladenheim, 1984). Även kvinnor med DM typ 1 har lägre progesteronnivåer under lutealfasen (Salonia, 2006).

I studien varierade progesteronvärdena mycket både hos de sjuka (0,9- 42,0 nmol/L) och kontrollerna (0,9-69,2 nmol/L). Detta kan jämföras med studier där progesteronnivåer mätts på friska tikar under östralcykeln. Toppvärden under diöstrus har mätts upp till mellan 40-223 nmol/l (Weilenmann, 1993) samt 95-160 nmol/l (Edquist, 1975) och verkar inte skilja sig mycket mellan dräktiga och icke dräktiga tikar (Austad, 1975, Nett, 1975). En förklaring till de varierande värdena kan också vara att i början på diöstrus (och även i östrus) tenderar progesteronnivåerna att fluktuera mycket hos vissa tikar, från riktigt höga ner till basala nivåer (Edquist, 1975).

Insulin

Insulinvärdena låg hos de friska kontrollerna på 0,17 µg/L i medianvärde och varierade mellan 0,04-0,64 µg/L. En annan undersökning av friska hundar, har visat på något högre insulinkoncentrationer, i medel 0,62 µg/L. Dessa hundar hade en interkvartil spridning på 0,30-0,71 µg/L (Fall, 2008a) som mer liknade denna studie. Connolly (2004) jämförde insulinkoncentrationer hos friska, dräktiga och icke dräktiga tikar. Koncentrationerna hos de dräktiga (i progesteronfas) var i medel 0,16±0,08 µg/L vilket ligger nära denna studies friska kontroller.

Hos de sjuka tikarna låg insulinmedianvärdet mycket likt de friska, på 0,16 µg/L. Feldman (2003) menar att rent generellt brukar insulinvärdet hos majoriteten av nydiagnostiserade hundar med DM vara omätbart eller ligga under 0,50 µg/L (trots hyperglykemi). Feldman menar också att värden över 0,75 µg/L indikerar att betacellerna fortfarande fungerar (trolig IRD), och om huvudorsaken då behandlas är en tillbakagång till ett icke insulinberoende stadium möjlig. Översatt till denna studie ger Feldmans resonemang att flera av de sjuka tikarna i studien fortfarande hade fungerande insulinproduktion, med möjlighet till remission. En annan studie visar på högre värden än de som framkom i denna studie, på i medel 0,68±0,05 µg/L. Detta var tikar som utvecklat insulinresistens och hyperglykemi efter en längre tids (17-24 mån) MPA-giva (McCann, 1987). McCann skrev också att insulinkoncentrationerna ökade mer hos äldre tikar i jämförelse med yngre. Även Eigenmann (1983) såg att de basala insulinkoncentrationerna ökade markant, i

medel $6,0 \pm 0,87$ $\mu\text{g/L}$ hos hundar med hyperglykemi (hundar i diöstrus och hundar efter MPA-giva) i jämförelse med friska tikar.

En annan studie rapporterade att insulinkoncentrationerna i serum i medel inte skiljer sig signifikant mellan friska och sjuka hundar med DM. Däremot visade studien att hundar med diabetes har större variation mellan insulinkoncentrationerna jämfört med friska individer (Durocher, 2008). Detta stämmer överens med denna studie där värdena varierar betydligt mer hos de sjuka än de friska. Det hade varit intressant att jämföra insulinkoncentrationerna hos DM-hundar av älghundsras med DM-tikar av andra raser vid diagnos.

Insulinkoncentrationerna, hos de sjuka hundarna i denna studie, tenderar att ligga relativt högt i början av progesteronfasen, medan de friska tikarnas insulinkoncentration ser ut att vara mer jämn (se Figur 8). Detta skulle kunna förklaras med Weirs (2001) råttmodell där betacellerna, vid inducerad insulinresistens, först svarar med tillväxt och ökad insulininsöndring för att senare avmattas på grund av kronisk hyperglykemi. En annan studie visar att insulinkoncentrationerna ökar hos hundar med injicerat tillväxthormon (GH). Hos framförallt de hundar som fick hög dos av GH ökade insulin i > 24 timmar efter administration. Hundarna fick även förändringar på njurarna, polyuri och minskad urindensitet vilket tydde på en tidig insulinresistensdiabetes (Pralhada, 1988).

Vidare studier med fler individer skulle vara av värde för att visa på eventuella skillnader i både insulin- och progesteronkoncentrationerna hos älghundstikar.

KONKLUSION

De allra flesta älghundstikar som får diabetes får sina symtom och diagnos under progesteronfasen efter löp. Remission från DM för dessa tikar är möjlig om tiken kastreras så tidigt som möjligt efter sjukdomsdebut.

Insulin- och progesteronkoncentrationerna skiljde sig inte mellan sjuka tikar med DM och friska tikar, dock var studiematerialet litet. Insulinproduktionen hade emellertid inte upphört helt hos de undersökta, sjuka tikarna. Detta är värdefull information då det innebär att dessa tikar har chans att gå i remission.

TACK!

Ett stort tack till mina handledare Helene Hansson Hamlin och Tove Fall för granskning samt värdefulla tips och kommentarer. Extra tack till Tove Fall för hjälp med framletandet av blodprover. Ett stort tack också till min man Roger Wallberg för hjälp med statistisk analys och figurer samt stöd under många kvällar och helger. Tack även alla djurägare och kliniker för utmärkt information samt bidragandet av journaler. Sist men inte minst ett tack till Göran Eriksson för lånet av alla fina bilder.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Albrecht G, Hahn von Dorsche H (1991). Quantitative histologic studies of the gonads of sand rats (*Psammomys obesus*) during the development of diabetes mellitus. *Anat Anz*, 173(2), pp 101-105.
- Austad R, Lunde A, Sjaastad O.V. (1976). Peripheral plasma levels of oestradiol-17 beta and progesterone in the bitch during the oestrous cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment. *J Reprod Fertil*.46(1), pp 129-136.
- Baxter R.C (1986). The somatomedins: insulin-like growth factors. *Adv Clin Chem*; 25, pp 49-115.
- Briggs C.E, Nelson R.W, Feldman E.C, Elliot D.A, Neal L.A (2000). Reliability of history and physical examination findings for assessing control of glycemia in dogs with diabetes mellitus: 53 cases (1995-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 1;217(1), pp 48-53.
- Christie D.W, Bell E.T, Horth C.E, Palmer R.F (1971). Peripheral plasma progesterone levels during the canine oestrous cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 68(3), pp 543-550.
- Concannon P.W, (1986). Canine pregnancy and parturition. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16, 453-475.
- Connolly C.C, Aglione L.N, Smith M.S, Lacy D.B, Moore M.C (2004). Insulin action during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286(6), pp E909-915.
- Cook A.K, Breitschwerdt E.B, Levie J.F, Bunch S.E, Linn L.O (1985-1990) Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc*; 1;203(5), pp 673-679.
- Daughaday W.H, Rotwein P (1989). Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocrin Rev*, 10, pp 68-91.
- Davison L.J, Herrtage M.E, Catchpole B (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Vet Rec*; 9;156(15), pp 467-471.
- Davison L.J, Weenick S.M, Christie M.R, Herrtage M.E, Catchpole B (2008). Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 15;126 (1-2), pp 83-90.
- Dubois M, Vacher P, Roger B, Huyghe D, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Pattou F, Moustaid-Moussa N, Lang J (2007). Glucotoxicity Inhibits Late Steps of Insulin Exocytosis. *Endocrinology* 148 (4), pp 1605-1614.
- Durocher L.L, Hinchcliff K.W, DiBartola S.P, Johnson S.E (2008). Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*, 1;232(9), pp 1310-1320.
- Edquist L.E, Johansson E.D, Kasström H, Olsson S.E, Richkind M (1975). Blood plasma levels of progesterone and oestradiol in the dog during the oestrus cycle and pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 78(3), pp 554-564.

- Edwards D.F (1982). Transient diabetes mellitus and ketoacidosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1;180(1), pp 68-70.
- Eigenmann J.E, Eigenmann R.Y, Rijnberk A, Gaag I, Zapf J, Froesch E.R (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta endocrinologica*, 104: 167-176.
- Eisenbarth G. S (1986). Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*, 22; 314(21):1360-1368.
- 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, pp 1209-1216.
- Fall T, Holm B, Karlsson Å, Ahlgren K.M, Kämpe O, von Euler H (2008a). Glucagon stimulation test for estimating endogenous secretion in dogs. *Vet Rec*, 30;163(9), pp 266-270.
- Fall T, Johansson Kreuger S, Jubergat Å, Bergström A, Hedhammar Å (2008b). Gestational Diabetes Mellitus in 13 Dogs. *J Vet Intern Med*, 22(6), pp 1296-1300.
- Feldman E.C, Nelson R.W (2003). Canine diabetes mellitus (ed) In *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, (3:d ed), Philadelphia, Elsevier Health Sciences, pp 486-536.
- Fleeman L.M, Rabd J.S (2001). Management of canine diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 31(5):855-880, vi.
- Foster S.J (1975). Diabetes mellitus - a study in the disease in the dog and cat in Kent. *J Small Animal Pract* 16: 295-315.
- Garris D.R (1988). Effects of diabetes on uterine condition, decidualization, vascularization, and corpus luteum function in the pseudopregnant rat. *Endocrinology*, 122(2), pp 665-672.
- Gfeller G, Reisch C (1998). Case presentation in small animal medicine. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 140(9), pp 375-379.
- Graham P.A, Maskell E, Rawlings J.M, Nash A.S, Markwell P.J (2002). Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. *J Small Anim Pract*, 43(2), pp 67-73.
- Guptill 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). *Vet J*, 165(3), pp 240-247.
- Hess R.S, Ilan I (2003) Renal abscess in a dog with transient diabetes mellitus. *J Small Anim Pract*, 44(1), pp 13-16.
- Hess R.S, Kass P.h, Van Winkle T.J. (2003). Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism and atherosclerosis in dogs. *J Vet Intern Med* 17: 489-494.

- Hoening M, Dawe D.L (1992) A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 32(3-4), pp195-203.
- Imamura T, Koffler M, Helderman J.H, Prince D, Thrilby R, Inman L, Unger R.H (1988). Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 37 pp 600-609.
- Johansson Kreuger S (2008). Dråktighetsdiabetes hos hund. Examensarbete 2008:9, SLU, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, veterinärprogrammet.
- Jones G.E, Boyns A.R, Cameron E.H, Bell E.T, Christie D.W, Parkes M.F. (1973). Plasma oestradiol, luteinizing hormone and progesterone during the oestrous cycle in the Beagle bitch. *J Endocrinol*. 57(2), pp 331-332.
- Kaiyala K.J, Prigeon R.L, Kahn S.E, Woods S.C, Porte D Jr, Schwartz M.W (1999). Reduced beta-cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat feeding. *Am J Physiol*, 277(4 Pt 1), pp E659-667.
- Klinkenberg H, Sallander MH, Hedhammar A (2006). Feeding, exercise, and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *J Nutr*, 136(7 Suppl), pp 1985S-1987S.
- Kramer J.W (1981). Animal model of human disease: inherited early-onset, insulin-requiring diabetes mellitus in Keeshound dogs. *Am J Pathol* 105 pp 194-196.
- Kooistra H. S, den Hertog E, Okkes 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 and Fertil*, 119, pp 17-222.
- Kooistra H.S (2005). Acromegaly and Pituitary Dwarfism, In Ettinger S.J (ed) *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*, 6:th ed. Philadelphia. WB Saunders pp 1498-1502.
- Ladenheim R.G, Tesone M, Charreau E.H (1984). Insulin action and characterization of insulin receptors in rat luteal cells. *Endocrinology*, 115(2), pp 752-756.
- Le Roth D (1997). Insulin-like growth factors. *N Engl J Med*, 336, pp 633-640
- Mattheeuws D, Rottiers R, Kaneko J.J, Vermeulen A (1984). Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. *Am J Vet Res*; 45(1), pp 98-103.
- 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 medroxyprogesterone acetate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 116(1), pp 73-80.
- Montgomery T.M, Nelson R.W, Feldman E.C, Robertson K, Polonsky K.S (1996). Basal and glucagone-stimulated plasma C-peptid concentrations in healthy dogs, dogs with diabetes mellitus, and dogs with hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*; 10(3), pp 116-122.
- Nelson RW (2005) Diabetes mellitus. In Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal medicine: Diseases of the dog and cat*. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders pp 1563-1591.

- Nett T.M, Akbar A.M, Phemister R.D, Holst P.A, Reichert L.E, Niswender G.D (1975). Levels of lutenizing hormone, estradiol and progesterone in serum during the estrous cycle and pregnancy in the beagle bitch. *Proc Soc Exp Biol Med*; 148(1), pp 134-139.
- Norman E.J, Wolsky K.J, MacKay G.A (2006). Pregnancy-related diabetes mellitus in two dogs. *N Zealand Vet J*, 54(6), pp 360-364.
- Prahalada S, Stabinski L.G, Chen H.Y, Morrissey R.E, De Buriat G, Holder D, Patrick D.H, Peter C.P, van Zwieten (1998). Pharmacological and toxicological effects of chronic porcine growth hormone administration in dogs. *Toxicol Pathol*, 26(2), pp185-200.
- Rijnberk, A and Kooistra, HS et al (2003). Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. *Growth hormone & IGF Research 13*. Elsevier Science Ltd pp 158-164
- Rijnberk, A (ed)(1996); *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Pp 95-117, Kluwer Academic Publisher.
- Rijnberk A, Eigenmann J.E, Belshaw B.E, Hampshire J, Altszuler N. (1980). Acromegaly associated with transient overproduction of growth hormone in a dog. *JAVMA*. 177, 6, pp 534-537.
- Robertson R.P (2004). Chronic Oxidative Stress as a Central Mechanism for Glucose Toxicity in Pancreatic Islet Beta Cells in Diabetes. *J. Biol. Chem*, 279(41), pp 42351-42354.
- Selman P.J, Mol J.A, Rutteman G.R, Rijnberk A. (1991). Progestins and growth hormone excess in the dog. *Acta endocrinologica (Copenh)* 125 pp 42-47.
- Selman P.J, Mol J.A, Rutteman .R, van Garderen E, Rijnberk A (1994). Progestin-Induced Growth Hormone Excess in the Dog Originates in the Mammary gland. *Endocrinol*, 134(1), pp287-292.
- Schaeferes-Okkens A.C, 2005. Estrous cycle and Breeding Management of the Healthy Bitch, In Ettinger S.J (ed) *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*, 6:th ed. Philadelphia. WB Saunders pp 1640-1649.
- Svenska älgundklubbens hemsida (2008). <http://www.algundklubben.com>. Älgundersraserna; SÄKs rasstrategi för jämthund och gråhund.
- Weilenmann R, Arnold S, Döbeli M, Rüschi P, Zerobin K (1993). Estradiol and progesterone concentrations in the plasma of nonpregnant bitches during the sexual cycle. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 135, pp 51-57.
- Weir G.C, Laybutt D.R, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A (2001). Cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 50 (Suppl.1) pp 154-159.