

Diabetes mellitus hos hund och katt

- skillnader i etiologi och patologi
- ### Diabetes mellitus in dogs and cats
- differences in etiology and pathology



Cassandra Linder

Uppsala
2019

Diabetes mellitus hos hund och katt

- skillnader i etiologi och patologi

Diabetes mellitus in dogs and cats

- differences in etiology and pathology

Cassandra Linder

Handledare: *Elina Andersson & Fredrik Södersten, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Omslagsbild: *Cassandra Linder*

Kursansvarig institution: *Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *diabetes, mellitus, hund, katt, skillnader, likheter, patologi, etiologi* **Key words:** *diabetes, mellitus, dog, cat, differences, similarities, pathology, etiology*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturöversikt	4
Glukosmetabolismen.....	4
<i>Lagring och frisättning</i>	4
<i>Insulin och glukagon</i>	4
Diabetes Mellitus	5
<i>Typ 1-diabetes, Hypoinsulinemi</i>	5
<i>Typ 2-diabetes, Insulinresistens</i>	6
<i>Andra typer av diabetes</i>	6
Etiologi och Patologi hos hund och katt.....	6
<i>Etiologi hos hund</i>	6
<i>Genetik</i>	6
<i>Pankreatit</i>	7
<i>Diöstrus och dräktighet</i>	8
<i>Etiologi hos katt</i>	8
<i>Fetma och fysisk aktivitet</i>	8
<i>Ålder</i>	8
<i>Genetik</i>	9
<i>Insulintantagonister</i>	9
<i>Pankreatit</i>	9
<i>Kliniska symptom hos hund och katt</i>	9
<i>Histopatologi hos hund</i>	10
<i>Histopatologi hos katt</i>	10
Diskussion	12
<i>Skillnader och likheter i etiologi hos hund och katt</i>	12
<i>Skillnader i etiologierna</i>	12
<i>Likheter i etiologierna</i>	12
<i>Skillnader och likheter i patologi hos hund och katt</i>	13
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Diabetes mellitus är en endokrin sjukdom som orsakas av en försämrad förmåga hos kroppen att producera eller svara på insulin, vilket resulterar i onormal metabolism av kolhydrater och förhöjda nivåer av glukos i blodet och urinen. Diabetes mellitus är även en av de vanligaste endokrina sjukdomarna hos hund och katt, vars prevalens har ökat de senaste åren. I denna litteraturstudie jämförs skillnader i etiologi och patologi för diabetes mellitus mellan hund och katt.

De vanligaste etiologierna hos katt förefaller vara fetma och inaktiv livsstil, och hos hund är genetiskt betingad autoimmun- eller idiopatisk icke-autoimmun betacellsdestruktion vanligen förekommande. Vidare ses även progesteroninducerad diabetes hos hund, vilket ej ses hos katt. Gemensamma etiologier för hund och katt har rapporterats vara pankreatit, genetik, ålder och medicinering med glukokortikoider eller andra hormoner.

Oberoende bakomliggande orsak karaktäriseras diabetes mellitus hos hund vanligtvis oftast av nedsatt insulinproduktion, vilket leder till hyperglykemi. Även hos katt leder de olika bakomliggande orsakerna till hyperglykemi, dock främst genom insulinresistens. Hyperglykemi hos både hund och katt kan leda till kliniska symtom såsom glukosuri, polyuri, polydipsi, polyfagi, viktnedgång, katarakt och urinvägsinfektioner. Dock anses den insulinresistenta varianten av diabetes mellitus vara mindre progressiv, och därmed varierar de kliniska symtomen i större grad hos katt än hos hund. Vidare kan kliniska symptom i form av neuropati ses hos katt, men ej hos hund. Histologiskt kan förlust av betaceller i pankreas ses hos både hund och katt. Hos katt kan även amyloida depositioner förekomma i Langerhans cellöar och hos hund kan betacellsdegeneration ses. Ibland föreligger också pankreatit hos båda djurslag.

En stor del av forskningen kring etiologin och patologin för diabetes mellitus hos katt och hund baseras på, och jämförs idag med, humanmedicinska studier istället för annan veterinärmedicinsk forskning. Detta trots att flera forskare påvisat tydliga skillnader mellan human diabetes mellitus och diabetes mellitus hos hund och katt. Vidare finns studieresultat avseende diabetes mellitus hos hund och katt som går emot varandra. Bland annat finns det meningsskiljaktigheter kring pankreatitens roll vid diabetes mellitus, det finns artiklar som bevisar samt motbevisar den autoimmuna etiologin vid diabetes mellitus hos hund, och det diskuteras om amyloida depositioner i Langerhans cellöar hos katt verkligen är ett resultat av diabetes eller inte. Slutligen finns det ingen internationellt accepterad definition för diabetes mellitus hos hund och katt. Fler detaljerade studier på hund och katt skulle kunna bidra till en ökad förståelse för sjukdomen samt möjligen kunna leda till en tidigare diagnos och behandling.

SUMMARY

Diabetes mellitus is an endocrine disorder that is the result of a decreased ability of the body to produce or react to insulin, which leads to an abnormal metabolism of carbohydrates and increased levels of glucose in the blood and urine. This thesis compares the differences regarding etiology and pathology for diabetes mellitus in cats and dogs.

The most common etiologies seem to be obesity and inactive lifestyle for cats, and genetically conditioned autoimmune or idiopathic non-autoimmune beta cell destruction is most prevalent in dogs. Furthermore, progesterone-induced diabetes mellitus is seen in dogs but not in cats. Common etiologies for diabetes mellitus in both dogs and cats have been reported to include pancreatitis, genetics, age and medication with glucocorticoids or other hormones.

Independent of the underlying cause, diabetes mellitus in dogs is most commonly characterized by impaired insulin production, leading to hyperglycemia. Also in cats, the different underlying causes will lead to hyperglycemia, however in cats this is mainly due to insulin resistance. In both species, clinical symptoms such as glucosuria, polyuria, polydipsia, polyphagia, weight loss, cataract and urinary tract infections may be seen. However, the insulin resistant variant of diabetes mellitus is regarded as less progressive, and thus, the clinical symptoms vary to a greater extent in cats than in dogs. Furthermore, neuropathy is also seen in cats but not in dogs. Histologically, loss of pancreatic beta cells may be seen in both dogs and cats. In cats, amyloid deposits in islets of Langerhans can also be seen, and in dogs, there may be beta cell degeneration. In both species, pancreatitis is sometimes also seen.

A great deal of research on the etiology and pathology for diabetes mellitus in cats and dogs is based on, and compared with, research within the human field, instead of other veterinary medicine research. This is even though several researchers have shown clear differences regarding human diabetes mellitus and diabetes mellitus in dogs and cats. Furthermore, there are different opinions on the role of pancreatitis in diabetes mellitus in dogs and cats, there are articles that both prove and disprove the autoimmune etiology of diabetes mellitus in dogs, and it is being discussed if amyloid deposits in the islets of Langerhans in cats really are a result of diabetes or not. Finally, there is no internationally accepted definition of diabetes mellitus in dog and cat. More detailed studies may contribute to an increased understanding of the disease in dogs and cats, and could potentially also lead to an earlier diagnosis and treatment.

INLEDNING

Diabetes mellitus är en endokrin sjukdom som orsakas av en försämrad förmåga hos kroppen att producera eller svara på insulin, vilket resulterar i onormal metabolism av kolhydrater och förhöjda nivåer av glukos i blodet och urinen. Kliniska symtom ses oftast i form av polyuri, polydipsi, polyfagi och viktne gång, och sjukdomen kan leda till olika komplikationer, exempelvis ketoacidosis (Niaz *et al.*, 2018; Hess, 2010). Diabetes mellitus är en av de vanligaste endokrina sjukdomarna hos hund och katt (Rand *et al.*, 2004), och sjukdomen har enligt en undersökning ökat med 79,7 % hos hund och 18,1% hos katt mellan åren 2006 och 2016 (Pet Health Report 2016). Riskfaktorer som rapporterats för diabetes mellitus är bland annat fetma, genetik, autoimmunitet och miljöfaktorer (Appleton, *et al.*, 2001; Ahlgren *et al.*, 2014).

Diabetes mellitus kan patofysiologiskt delas upp i tre huvudsakliga grupper; insulinberoende typ 1-diabetes, då kroppen inte lyckas producera tillräckligt mycket insulin, icke-beroende typ 2-diabetes, då målcellerna eller målorganen blivit mindre känsliga för insulin, samt typ 3-diabetes, där hormoner och läkemedel fungerar som antagonister till insulinreceptorerna (Alberti *et al.*, 1998). Idag diagnostiseras hundar och katter främst när hyperglykemin är långt framskriden och gett kliniska symtom, men det är av stor vikt av att kunna identifiera sjukdomen i ett tidigt skede för bättre behandling (Gilor *et al.*, 2016).

Denna litteraturstudie syftar till att utreda skillnader i etiologi och patologi avseende diabetes mellitus mellan hund och katt. Litteraturstudien kan förhoppningsvis bidra till en ökad förståelse för sjukdomen och för skillnaderna avseende sjukdomen mellan två av våra vanligaste djurslag.

MATERIAL OCH METODER

Studien är utformad som en litteraturstudie där litteraturen främst erhållits från databaserna Scopus, PubMed, Google Scholar, Libris och Primo. Flera artiklar har även tillkommit genom referenslistor från artiklar som funnits i nämnda databaser.

Sökord som använts för att hitta relevanta artiklar har varit olika kombinationer (AND, OR) av: diabetes, "diabetes mellitus", dogs/dog/canine, cats/cat/feline, obesity, contrast, comparing, insulin, glucose, pathology, etiology. Slutligen har även en mindre mängd veterinärmedicinsk facklitteratur använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Glukosmetabolismen

Glukosmetabolismen är en viktig funktion med syfte att producera energi till kroppens celler och vävnader. Glukos härstammar från kolhydrater i födan, vilka intas i olika former såsom glukos och fruktos (monosackarider), samt stärkelse och glykogen (polysackarider). Pankreasenzymet amylas påbörjar nedbrytningen av polysackarider till mindre komplex i tunntarmen, och intestinala enzymer bryter sedan ner dessa till monosackarider. Glukos absorberas av enterocyter genom aktiv natrium-glukos-transport och passerar sedan levern via portavenen, innan det går vidare till resten av blodcirkulationen. I blodet regleras glukos bland annat av hormonerna insulin och glukagon, genom att insulin ökar upptaget av glukos i cellerna och glukagon hämmar upptaget av glukos i cellerna. Både insulin och glukagon produceras av endokrina pankreas (Sjaastad *et al.*, 2016).

Lagring och frisättning

Glukos som tas upp från tarmen kan nyttjas direkt eller lagras. Lagringen sker framförallt i lever, fettväv och muskulatur. I levern lagras glukos som glykogen eller genom omvandling till triglycerider, i muskelcellerna lagras det som glykogen och i fettväven görs glukos om till triglycerider. Så länge glukoskoncentrationen i blodet är hög sker glykogenbildning i levern. När levern lagrat glykogen i paritet med 5 % av sin egen massa börjar istället triglycerider och very-low-density lipoproteins produceras. Från triglyceriderna kan fria fettsyror frigöras, som sedan kan användas som energi i andra organ eller tas upp av fettväv. Allt detta gör att blodglukosen inte stiger kraftigt trots kolhydratrika måltider (Sjaastad *et al.*, 2016).

När glukosnivåerna i blodet sjunkit efter måltiden kan kroppen använda sig av det inlagrade glykogenet och lipiderna för energiproduktion. Även vävnadsproteiner kan brytas ner och användas för energiproduktion. Det är viktigt att blodsockernivåerna inte sjunker för mycket, då bland annat hjärnan är beroende av glukos. Även vid fosterutvecklingen och mjölkproduktion är blodglukosnivåerna av yttersta vikt. Nedbrytningen av leverns glykogen till glukos sker via en process som kallas för glykogenolysen. När levern inte längre kan upprätthålla glukoskoncentrationen genom glykogenolys, startar istället den så kallade glukoneogenesen (Sjaastad *et al.*, 2016). Glukoneogenesen är en energikrävande process där glukos bildas av enklare föreningar som cellen inte kan bryta ner, till exempel intermediärer från glykolysen eller citronsyrcykeln. Viktiga sådana föreningar är till exempel glycerol, laktat och α -ketonsyror (Harvey & Ferrier, 2014).

Insulin och glukagon

Pankreas består av en endokrin och en exokrin del. Den endokrina delen utgörs av de så kallade Langerhanska cellöarna vilka innehåller betaceller och alfaceller. Alfacellerna producerar glukagon och betacellerna producerar insulin. Dessa hormoner bidrar till att hålla en jämn glukoskoncentration i blodet och har motsatta effekter då insulin stimuleras av höga glukoshalter och glukagon stimuleras av låga glukoshalter.

Efter en måltid höjs blodkoncentrationen av glukos, vilket stimulerar frisättningen av insulin och minskad insöndring av glukagon. Även gastrointestinala hormoner såsom gastric inhibitory polypeptid stimulerar insulinfrisättning. Frisättningen av insulin hämmas av brist på energisubstrat i blodet samt vid aktivering av sympatiska nervsystemet och dess utsöndring av adrenalin (Sjaastad *et al.*, 2016).

Insulin binder till insulinreceptorer som finns i de flesta vävnaders cellmembran. Den snabbaste och viktigaste effekten av bindningen av insulin till insulinreceptorn är ett ökat intag av glukos i cellen, genom en uppreglering av glukotransportörerna GLUT-4 i cellmembranet. Insulinet stimulerar anabola reaktioner, bland annat syntes av glykogen i levern och musklerna, hämning av glukoneogenesen och glykogenolysen, inlagring av triglycerider i fettvävnaden samt stimulerar ett ökat upptag av aminosyror och ökad proteinsyntes i de flesta vävnader (Sjaastad *et al.*, 2016; Harvey & Ferrier, 2014).

Glukagon har en motsatt effekt och stimulerar katabola reaktioner, där bland annat levern och fettvävnaden är målorgan. Förhöjd glukoskoncentration i blodet, samt höga halter insulin, hämmar glukagonfrisättning. Glukagonfrisättningen stimuleras av låga koncentrationer av glukos och aminosyror i blodet. Glukagon fäster på en G-proteinkopplad receptor i cellmembranet vilket stimulerar glykogenolysen och glukoneogenesen i levern, medan lipolysen (då lipider bryts ned och fria fettsyror frisätts) stimuleras i fettväven (Sjaastad *et al.*, 2016; Harvey & Ferrier, 2014).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus är ett syndrom som karaktäriseras av hyperglykemi, vilket härstammar från minskad insulinsekretion, minskad insulinkänslighet eller insulinantagonister på insulinreceptorerna. Flera olika patologiska processer kan leda till utvecklingen av diabetes mellitus, allt från autoimmun destruktion av pankreas betaceller till fetma som resulterar i resistens i målorganen och cellerna. Oberoende av orsak leder hyperglykemin till avvikelser i kolhydrat-, fett- och proteinmetabolismen. Ibland kan det vara svårt att säga vad som lett till vad. Avvikelser i glukosmetabolismen kan också leda till diabetes mellitus (Gilor C *et al.*, 2016; Scott-Moncrieff, J. 2010). Nedan presenteras de vanligaste definitionerna av diabetes mellitus hos människa, då definitionerna för diabetes mellitus hos hund och katt ännu inte är helt fastställda och åsikterna kring dessa varierar.

Typ 1-diabetes, hypoinsulinemi

Vid denna form av diabetes mellitus produceras för lite insulin av pankreas betaceller. Denna kan grovt delas upp i två olika former; den autoimmuna formen samt den idiopatiska formen. Den autoimmuna formen av diabetes mellitus uppstår vid autoimmun destruktion av pankreas betaceller. Tillståndet karaktäriseras av förekomst av autoantikroppar mot betacellerna (Hess, R. 2010). Även vid den idiopatiska formen kan betacellsdestruktion ses, dock ses då ej någon autoimmun reaktion. Typ 1-diabetes manifesteras oftast hos unga och barn, men i vissa fall även hos vuxna. Genetiska faktorer samt miljöfaktorer spelar roll för insjuknande, men övervikt

har ej visats vara en betydande riskfaktor för utvecklingen av typ 1-diabetes hos människa (Alberti & Zimmet, 1998).

Hundens typ 1-diabetes skiljer sig från den humana varianten bland annat genom att den karakteriseras av total insulinbrist, medan graden av insulinbrist varierar mycket hos människa (Niaz *et al.*, 2018), samt att sjukdomsförloppet hos hund beskrivs ha snabbare förlopp och vara mer progressiv än hos människa (Behrend *et al.*, 2018).

Typ 2-diabetes, insulinresistens

Denna form av diabetes mellitus uppstår på grund av en minskad insulinkänslighet hos målorganen. Insulinkänslighet kan definieras som en minskning i blodglukos för en given mängd insulin, det vill säga om insulinkänsligheten minskar så krävs mer insulin för en minskning av glukos i blodet (Alberti & Zimmet, 1998). Tillståndet kan förvärras genom att betacellerna till slut inte orkar kompensera för insulinresistensen, vilket de initialt gör genom att öka insöndringen av insulin till blodet. Den ökade aktiviteten hos betacellerna kan leda till oxidativ stress och apoptos, och slutligen insulinresistens i kombination med sämre insulinproduktion (Piro *et al.*, 2002). Vid typ 2-diabetes spelar fetma och ålder en roll i risken för insjuknande (Alberti & Zimmet, 1998).

Andra typer av diabetes mellitus

Övriga fall av diabetes mellitus omfattar diabetes som uppstått sekundärt till annan sjukdom såsom pankreatit, endokrinopatier såsom hypersomatropism och hyperkortisolism, samt behandling samt mediciner som fungerar som insulinantagonister (Gilor *et al.*, 2016).

Etiologi och patologi hos hund och katt

Etiologi hos hund

Enligt en studie av Fall *et al.* (2007) insjuknar 1,2 % av alla hundar i diabetes mellitus innan de fyller 12 år. Idag finns det inga internationellt accepterade kriterier för klassifikationen av diabetes mellitus hos hund (Gilor *et al.*, 2016). Man kan dock grovt dela upp diabetes mellitus hos hund enligt definitionerna för människa. I en studie utförd av Hoenig *et al.* (1992) hade elva av 23 diabeteshundar typ 1-diabetes om definitionen för typ 1-diabetes hos människa tillämpades, det vill säga över 50 % av hundarna i studien. Den underliggande etiologin till sjukdomen är ofta svår att identifiera och diagnosen ställs oftast när sjukdomen redan är långt gången. Därmed är tillståndet hos hund vanligen idiopatiskt (Catchpole *et al.*, 2005). Nedan presenteras de vanligaste identifierade riskfaktorerna för insjuknande i diabetes mellitus för hund.

Genetik

Fall *et al.* (2007) studerade 860 hundar som hade insjuknat i diabetes mellitus, genom data från försäkringsbolag över försäkrade hundar. De kom fram till att australisk terrier, beagle, samojed, pudel och rottweiler var mer predisponerade för att insjukna i diabetes mellitus än andra raser. De kom även fram till att tikar var mer drabbade än hanar (72 % av de drabbade

var tikar). Slutligen fann de också att äldre hundar var mer drabbade än yngre. Medelåldern var 8,6 år vid insjuknande.

Kopplingen mellan autoimmunitet och insjuknande i diabetes mellitus har också studerats hos hund (Hoenig, 2002; Kennedy *et al.*, 2006; Ahlgren *et al.*, 2014). I en studie utförd av Hoenig (2002) på 23 obehandlade hundar med diabetes, hittades cirkulerande antikroppar med affinitet för insulin eller antigen i betacellernas membran i blodet hos 12 av hundarna, det vill säga hos över 50 % av alla insjuknade hundar i studien. I en annan studie, gjord på 530 insjuknade hundar och 1000 friska referenshundar, kom man fram till att vissa major histocompatibility complex (MHC)-gener är associerade med diabetes typ 1 hos hund (Kennedy *et al.*, 2006). MHC kodar bland annat för antigenpresenterande glykoproteiner och är en central faktor för immunreaktionen mot betacellerna. MHC hos hund kallas för dog leukocyt antigen (DLA). Motsvarande gener hos människan kallas HLA (human leukocyte antigen) klass 2 och är associerade till risken att insjukna i diabetes typ 1. Hos hundar finns det specifika alleler hos DLA (DQA, DQB och DRB generna) som har associerats med risken att insjukna i typ 1-diabetes. Hundar med vissa kombinationer av DLA-haplotyper har större sannolikhet att insjukna i diabetes mellitus. Dessa haplotyper påvisades i större utsträckning i raser såsom samojed, cairn terrier och tibetansk terrier (Kennedy *et al.*, 2006).

Ahlgren *et al.* (2014) undersökte också förekomst av autoantikroppar hos hundar som insjuknat i diabetes mellitus. I deras undersökning testades 121 hundar av 40 olika raser med diabetes mellitus. Dessa testades för autoantikroppar mot proteinet GAD65 samt antikroppar mot de Langerhanska cellöarna, som ansågs vara goda indikatorer för att påvisa att en autoimmun etiologi för diabetes mellitus förekommer. Inga skillnader förelåg i testerna avseende autoantikroppar och antikroppar mellan de diabetessjuka hundarna och de 133 friska kontrollhundarna. I en histopatologisk och immunocytochemisk studie undersökte Alejandro *et al.* (1998) pankreasvävnad från 18 hundar som insjuknat i diabetes mellitus. De fann inflammatoriska cellinfiltrat i pankreas hos ca 45 % av de insjuknade hundarna, men inga tecken på autoimmun destruktion av betacellerna.

Pankreatit

Alejandro *et al.* (1998) utförde en histopatologisk och immunocytochemisk undersökning på 18 diabetesdrabbade hundar och fann att hos 46 % av hundarna förelåg mononukleära cellinfiltrat i pankreas, framförallt bestående av lymfocyter, och vidare att pankreatit hade orsakat 28 % av alla diabetesfall. I en annan studie utförd av Larsen (1993) förelåg en korrelation mellan kronisk pankreatit och långsam destruktion av pankreas betaceller, vilket med tiden ledde till diabetes. Vidare är fetma associerat med en ökad risk för pankreatit, vilket innebär att fetma indirekt, genom uppkomst av pankreatit, skulle kunna utgöra en riskfaktor för diabetes mellitus hos hund. Det lågradiga inflammatoriska tillstånd som föreligger vid fetma har också visats utgöra en riskfaktor för insjuknande i diabetes mellitus, men då främst i typ 2 diabetes och inte typ 1-diabetes (Rand *et al.*, 2004). Foder med hög fetthalt kan också utgöra en koppling mellan fetma och diabetes mellitus hos hund (Rand *et al.*, 2004).

Diöstrus och dräktighet

Connolly *et al.* (2004) utförde en studie på sex dräktiga samt sex icke dräktiga hundar. Deras studie visade att dräktiga hundar kan drabbas av diabetes mellitus under diöstrus eller under dräktigheten. Hos de drabbade hundarna minskade insulinkänsligheten och detta skedde framförallt hos de äldre tikarna. Progesteron, som förekommer i högre halter under dräktighet och diöstrus, ansågs vara den främsta orsaken till detta då en ökad progesteronhalt stimulerar produktion av GH (tillväxthormon). GH har en antiinsulin-effekt genom att det stimulerar glukosproduktion och minskar glukosanvändningen i cellerna, vilket kan bidra till utvecklingen av diabetes mellitus (Connolly, 2004; Sjaastad *et al.*, 2016). Diabetes mellitus orsakad av progesteron och tillväxthormon brukar vara övergående, men vissa individer insjuknar permanent (Johnson, 2008).

Etiologi hos katt

Om man tillämpar den humana definitionen på typ 2-diabetes på katt insjuknar över 80 % av de diabetesdrabbade katterna i denna typ (Johnson *et al.*, 1986). I en brittisk retrospektiv undersökning baserad på data från försäkringsbolag, var prevalensen av diabetes hos katt en av 230 katter (McCann *et al.*, 2007).

Fetma och fysisk aktivitet

När man undersökt hur fetma hos katt påverkar risken för utveckling av insulinresistens visade en studie att 50 % av katterna insjuknade i diabetes mellitus (Appleton *et al.*, 2001). Samtliga katter hade under studietiden genomsnittligt ökat 44 % i vikt jämfört med vad de vägde innan. Trots att katter är strikta karnivorer innehåller många kommersiella kattfoder en hög andel kolhydrater. Detta skiljer sig från kattens naturliga diet som har en låg halt kolhydrater och en hög halt protein (Helmrich *et al.*, 1991).

Mekanismen bakom fetmans inverkan på utvecklingen av diabetes mellitus hos katt är inte helt fastställd, men man misstänker att det låggradiga inflammationstillstånd som är associerat med fetma skulle vara en orsak till insulinresistens. En annan hypotes är att fettvävnaden, som är ett hormonproducerande organ, medierar rubbad hormonbalans vilket i sin tur kan leda till insulinresistens. Hormoner som produceras i fettvävnad, bland annat leptin, samt ökat antal fria fettsyror i blodet, ökar risken för insulinresistens (Yaribeygi *et al.*, 2018; Vetenskap och hälsa, 2019; Henriksson *et al.*, 2014; Harvey & Ferrier, 2008).

För lite fysisk aktivitet är också en riskfaktor för insjuknande i typ 2-diabetes hos katt. Slingerland *et al.* (2009) utförde en studie på 96 katter som insjuknat i typ 2-diabetes och jämförde dessa med 192 friska katter. De fann att innekatter med låg fysisk aktivitet löpte högre risk att insjukna i diabetes mellitus.

Ålder

I en studie av 333 katter med diabetes mellitus var 50 % av katterna över 10 år gamla och 74 % över 7 år gamla (Panciera, 1990). McCann *et al.* (2007) ansåg att betacellernas försämrade funktion i samband med åldrande var den viktigaste orsaken till minskad insulinkänslighet och

därmed utvecklingen av diabetes mellitus. Ökad ålder innebär också en ökad risk att insjukna i fetma, vilket indirekt ger ökad risk för utvecklingen av diabetes mellitus (Lund *et al.*, 2005).

Genetik

I en studie med 333 katter visade Panciera (1990) att honkatter löper större risk att insjukna i diabetes mellitus än hankatter. Studien kom även fram till att en del kattraser drabbas i större utsträckning än andra. Framförallt drabbas burmakatter i högre grad än andra raser. I en annan studie såg man att en nedsatt insulinkänslighet hos friska katter var en riskfaktor för insjuknande i diabetes mellitus. I studien inducerades (med hjälp av foder med hög energihalt) en genomsnittlig viktökning på 44 % hos 16 katter, där insulinkänsligheten mättes före och efter viktökningen. Katter med lägre insulinkänslighet i början av studien hade större risk att utveckla insulinresistens efter viktökningen (Appleton, 2001).

Insulintagonister

Läkemedelsinducerade insulinantagonister eller överdriven produktion av hormoner kan försvåra insulinets förmåga att nå och påverka sina receptorer korrekt. Till exempel kan kortisol eller tillväxthormon fungera som insulinantagonister (Hoenig *et al.*, 2000). I en studie på åtta katter gjord av Hoenig *et al.* (2000) insjuknade alla individer i diabetes typ 2 efter utförd pankreasektomi och behandling med tillväxthormon och dexametason (glukokortikoid).

Pankreatit

I en undersökning där 53 katter avlidit på grund av diabetes mellitus och sedan obducerats identifierades akut pankreatit hos två individer, kronisk pankreatit hos 17 individer och neoplasier i pankreas hos åtta individer (Goosens *et al.*, 1998). Man var dock osäker på om pankreatit var en riskfaktor för insjuknandet i diabetes mellitus, eller om pankreatiten var ett resultat av diabetes. I en annan undersökning sågs att pankreatit bidrar till ett kroniskt inflammationstillstånd som försämrar glykolysregleringen. Detta kan bland annat aktivera leverns glykogenolys (Goosens *et al.*, 1998). Zini *et al.* (2016) undersökte pankreas från 37 diabetessjuka katter post mortem. Deras resultat visade att pankreatit inte förekom oftare hos de sjuka katterna jämfört med de friska katterna i kontrollgruppen (Zini *et al.*, 2016).

Kliniska symptom hos hund och katt

Oberoende bakomliggande orsak leder diabetes mellitus hos hund och katt till hyperglykemi. Den insulinresistenta varianten av diabetes är dock mindre progressiv och varierande än diabetes orsakad av en försämrad insulinproduktion, och därmed varierar de kliniska symtomen i större grad hos katt än hos hund (Plotnick *et al.*, 1995; Niaz *et al.*, 2018).

Vanliga symtom hos både hund och katt är polyuri, polydipsi, viktnedgång, utveckling av bilateral katarakt, slöhet och ketoacidosis (Hess, R. 2010). Polyuri uppstår på grund av glukosuri och efterföljande osmotisk diures. Katarakt utvecklas på grund av en överbelastning av glukosmetabolismen vilket leder till att sorbitol ackumuleras i linsen. Katarakt kan utvecklas snabbt och i värsta fall leda till blindhet (Beam *et al.*, 1999). Urinvägsinfektioner är också

vanligt förekommande på grund av att glukosuri gynnar bakteriers tillväxt (Forrester *et al.*, 1999).

Diabetisk ketoacidosis uppstår då kroppen vid glukosbrist ställer om sin metabolism, och som energikälla istället börjar producera ketonkroppar från fettsyror. De ketoner som bildas är framför allt aceton, ättiksyra och β -hydroxismörsyra. Kroppens pH sänks på grund av ketonkropparna, vilket leder till ketoacidosis som är ett livshotande tillstånd. Ketoacidosis kan i värsta fall leda till medvetslöshet och död. Kliniska symtom som kan ses vid ketoacidosis är letargi, anorexi, kräkningar, buksmärter och dehydrering (Feldman & Nelson, 2004; Sjaastad *et al.*, 2016).

Katter kan också insjukna i diabetisk neuropati, med kliniska symtom såsom att katten går på haserna på grund av försvagning i bakdelen. Tillståndet påverkar framförallt de perifera nerverna genom axonal degeneration och demyelinisering. Detta ses sällan på hund vilket man tror beror på att hundens sjukdomsutveckling är mer progressiv än hos katt (Muñana, 1995). Hos hund kan också retinopati ses vid diabetes mellitus, med förekomst av kärlskador i retina så som mikroaneurysm och blödningar (Sjaastad *et al.*, 2016).

Histopatologi hos hund

Ett vanligt histologiskt fynd hos hundar med diabetes mellitus är ett minskat antal betaceller och minskad storlek av pankreas Langerhanska cellöar. Även betacellsdegeneration karaktäriserad av intracytoplasmatisk vakuolisering samt pankreatit kan ses (Ahlgren *et al.*, 2014; Hess, 2010). Nedan visas en histologisk bild på betacellsdegeneration i pankreas (bild 1).

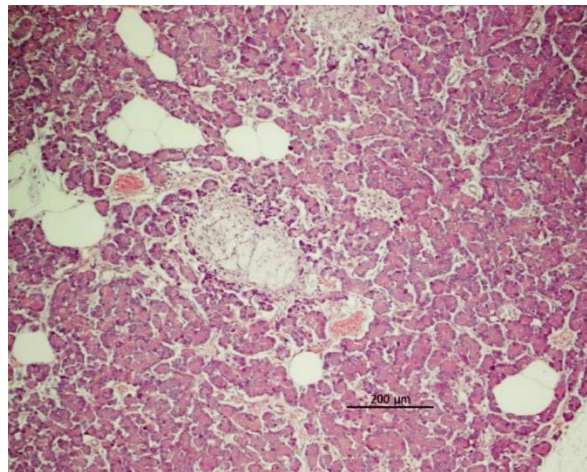


Bild 1. Histologisk bild på betacellsdegeneration i pankreas Langerhanska cellöar (foto: Fredrik Södersten, 2019)

Histopatologi hos katt

Histologiskt kan förlust av betaceller, amyloida depositioner och pankreatit ses hos katt med typ 2-diabetes. Amyloid är ett polypeptidhormon som normalt utsöndras tillsammans med insulin från betacellerna. Vid ökad insulinutsöndring vid diabetes mellitus leder detta indirekt

till ökad amyloidutsöndring, vilket resulterar i att amyloiddepositioner uppstår i Langerhans cellöar (Westermarck *et al.*, 2011; Herndon *et al.*, 2014). Man är dock osäker på om diabetes mellitus leder till amyloida depositioner eller om dessa är en bidragande orsak till utvecklingen av diabetes mellitus (Herndon *et al.*, 2014). Herndon *et al.* (2014) undersökte pankreas histologiskt från nio diabeteskatter och nio friska katter, där åtta av nio katter i den sjuka gruppen hade amyloida depositioner, medan enbart en av nio individer i den friska kontrollgruppen hade amyloida depositioner. Yano *et al.* (1981) utförde en histopatologisk studie där 20 av 31 diabetesdrabbade katter hade amyloida depositioner. Artikelförfattarna kom fram till att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan förekomsten av amyloida depositioner hos friska katter och sjuka katter, men att den genomsnittliga andelen cellöar med amyloid var signifikant högre hos de diabetesdrabbade katterna. Nedan (bild 2) visar amyloida depositioner i en Langerhansk cellö i pankreas.

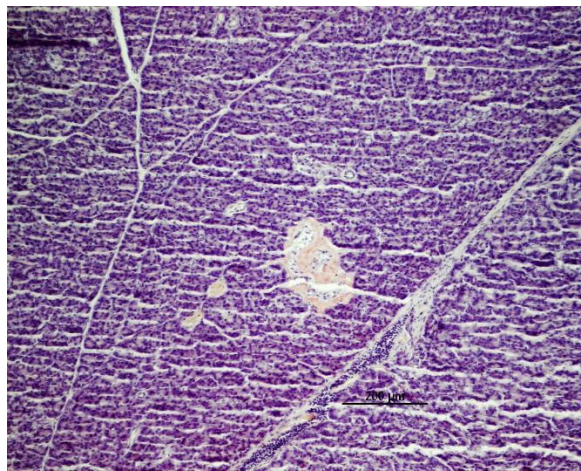


Bild 2. Histologisk bild på amyloida depositioner i en Langerhansk cellö i pankreas (foto: Fredrik Södersten, 2019)

DISKUSSION

Skillnader och likheter i etiologi hos hund och katt

Inom litteraturen finns det varierande resultat och åsikter kring diabetes mellitus hos hund och katt. Detta gäller både för definitionen av sjukdomen samt avseende etiologin och patogenin.

Skillnader i etiologierna

Hos katt ser man främst att livsstilen, åldern samt genetik är de vanligaste riskfaktorerna för att insjukna i diabetes mellitus (Appleton, D. J., 2001; Harvey & Ferrier, 2008). Sammanfattat kan man säga att för lite motion, foder med högt kolhydratsinnehåll och andra faktorer som leder till fetma spelar en stor roll för insjuknande. Hos hund har inte livsstilen en lika stor roll för insjuknande. En autoimmun reaktion mot pankreas har istället en större roll hos hund då autoantikroppar kan bildas. Dock finns det idag olika åsikter kring den autoimmuna varianten av diabetes mellitus hos hund. Medan många författare anser den autoimmuna varianten av diabetes mellitus vara en av de vanligaste bakomliggande processerna för insjuknande (Hoenig, 2002; Kennedy *et al.*, 2006) finns det även forskning som säger att det inte finns någon koppling mellan en autoimmun sjukdom och insjuknande i diabetes mellitus (Ahlgren *et al.*, 2014; Alejandro *et al.* 1998). Bland annat testade Ahlgren *et al.* (2014) 121 diabetessjuka hundar för autoantikroppar och jämförde dessa med 133 friska individer. Författarna påvisade inga skillnader avseende förekomst av autoantikroppar mellan de sjuka och friska hundarna. Kennedy *et al.* (2006) testade 530 diabetessjuka hundar, jämförde dessa med 1000 friska hundar, och såg att vissa haplotyper ökar risken för en autoimmun reaktion mot pankreas betaceller. Båda studier är relativt nya och använde sig av ett stort antal hundar. Dock använde de sig av olika metoder. Ahlgren *et al.* (2014) använde sig av bland annat indirekt immunofluorescens och immunohistokemi, och Kennedy *et al.* (2006) studerade associationen mellan gener och diabetes genom sekvensbaserad typning. Resultaten från dessa två undersökningar är motstridiga, och jag undrar om det finns andra autoantigen som Ahlgren *et al.* (2004) inte lyckades detektera, eller om autoimmuniteten kanske var cellmedierad istället för antikroppsmedierad. Dock stöder Alejandro *et al.* (1998) resultat av den immunocytokemiska undersökningen Ahlgrens *et al.* (2014) resultat, vilket jag tycker gör det svårt att dra några slutsatser i frågan. Detta är ett tecken på att det finns behov av mer forskning inom området.

Destruktion av betacellerna av idiopatisk etiologi är vanligt hos hund (Alejandro, R *et al.*, 1998). Vidare finns det många artiklar om diabetes orsakat av diöstrus och dräktighet, men jag fann inga artiklar som beskriver samma mekanism hos katt, vilket kan tyda på att detta är en vanlig etiologi hos hund men ej hos katt (Johnson *et al.*, 2008).

Likheter i etiologierna

Hos både hund och katt har man identifierat raser som är mer predisponerande för att utveckla diabetes mellitus. Panciera (1990) fann att burmakatter var mer drabbade hos katt och Fall *et al.* (2007) fann att bland annat beagle och australisk terrier var mer drabbade hos hund. En annan gemensam riskfaktor var åldern, där främst medelålders eller äldre individer insjuknade både hos hund och katt (McCann *et al.*, 2007; Fall *et al.*, 2007). Fetma orsakat av inadekvat foder är också en gemensam riskfaktor. Fetma verkar vara en viktigare direkt riskfaktor hos

katt, medan den hos hund har en indirekt verkan genom att fetman påverkar uppkomst av pankreatit och därmed betacellsdestruktion (Rand *et al.*, 2004; Appleton, D. J., 2001).

Hos både hund och katt kan pankreatit ses i samband med diabetes mellitus (Alejandro *et al.*, 1998; Goosens *et al.*, 1998). Trots att flertalet studier påvisat en association mellan pankreatit och diabetes mellitus, lyckades jag inte hitta någon artikel där orsakssambanden helt säkert fastställs. Det finns också forskning som säger att pankreatit inte ses i högre förekomst hos friska katter än diabeteskatter (Zini *et al.*, 2016). Mer forskning kring pankreatit och diabetes skulle behövas för att få en bättre förståelse för kausaliteten däremellan.

Slutligen kan även medicinering nämnas som en gemensam etiologi där behandling med insulinantagonister kan resultera i diabetes. Detta verkar dock vara mer vanligt förekommande hos katt än hos hund (Claudia 2014; Rand *et al.*, 2004).

Skillnader och likheter i patologi hos hund och katt

Patologin avseende diabetes mellitus är idag inte helt klarlagd hos varken hund eller katt, och många studier jämför och diskuterar den humana sjukdomsutvecklingen med hundens och kattens sjukdomsutveckling (McCann *et al.*, 2007; Del Prato. 2009; Herndon *et al.*, 2014). Även om man ser flertalet likheter avseende patofysiologin mellan djurslagen, har man också sett flera skillnader hos hund och katt jämfört med hos människa (Rand *et al.*, 2004). Forskning visar att typ 1-diabetes är vanligast hos hund och typ 2-diabetes är vanligast hos katt (Hoenig *et al.*, 1992; Johnson *et al.*, 1986). Oberoende av bakomliggande orsaker leder sjukdomen till hyperglykemi hos både hund och katt.

Hos båda djuren ses kliniska symptom i form av glukosuri, polyuri, polydipsi, polyfagi och viktnedgång. Även katarakt och urinvägsinfektioner förekommer hos båda djurslagen (Niaz *et al.*, 2018; Hess. 2010). Dock är den insulinresistenta varianten är mer mindre progressiv och mer varierande än diabetes mellitus orsakad av försämrad insulinproduktion, och därmed varierar även symptomen i större grad hos katt än hos hund (Niaz *et al.*, 2018). Vidare ses neuropati hos katt men ej hos hund. Detta tros bero på att katter ofta insjuknar i långsamt utvecklande diabetes mellitus medan hundens diabetes är mer progressiv (Muñana, 1995).

Histopatologiskt kan förlust av betaceller samt pankreatit ses hos både hund och katt. Dock karaktäriseras kattens histopatologi även av amyloida depositioner i pankreas Langerhanska cellöar (Westermarck *et al.*, 2011; Herndon *et al.*, 2014), och hos hund ses betacellsdegeneration (Catchpole *et al.*, 2005). Det finns dock motsägelsefulla resultat avseende diabetes mellitus och amyloida depositioner hos katt. Medan Herndon *et al.*, (2014) visade att amyloida depositioner är associerade med diabetes typ 2 hos katt, visade Yano *et al.* (1981) att det inte fanns någon signifikant skillnad i förekomsten av amyloida depositioner mellan friska och insjuknade katter. Dock såg Yano *et al.* (1981) att katter med diabetes mellitus hade en högre genomsnittlig andel öar med amyloid. Yano *et al.* (1981) och Herndon *et al.* (2014) använde sig av liknande histologiska metoder. Herndon *et al.* (2014) hade dock striktare inklusionskriterier, då de uteslöt katter ur studien på grund av olika faktorer såsom pankreatit och dräktighet. Yano *et al.*, (1981)

valde ut katterna enbart baserat på diagnos av diabetes mellitus. Herndon *et al.*, (2014) använde sig därtill också av en immunohistokemisk metod för att kvantifiera islet amyloid polypeptid (IAPP), medan Yano *et al.*, (1981) genom subjektiv histologisk undersökning kategoriserade mängden amyloida depositioner i tre olika storlekskategorier (liten, mellan och stor). Sammantaget har Herndons *et als.*, (2014) studie en högre grad av objektivitet med mer detaljerad beskrivning av tillvägagångssättet, vilket enligt mig gör Herndons resultat mer tillförlitliga.

Sammanfattningsvis skulle fler studier behövas avseende diabetes mellitus hos hund och katt. Detta skulle förhoppningsvis bidra till ökad förståelse för sjukdomen och möjligen också kunna leda till en tidigare diagnos och behandling.

LITTERATURFÖRTECKNING

Alberti, K. G. M. M. & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15, pp 539-553.

Alejandro, R., Feldman, E., Shienvold, F. L. & Mintz, D. H. (1988). Advances in canine diabetes mellitus research: etiopathology and results of islet transplantation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193, pp 1050–1055.

Ahlgren, K. M., Fall, T., Landegren, N., Grimelius, L., Von Euler, H., Sundberg, K., Lindblad-Toh, K., Lobell, A., Hedhammar, Å., Andersson, G., Hansson-Hamlin, H., Lernmark, Å., Kämpe, O. (2014). Lack of evidence for a role of islet autoimmunity in the aetiology of canine diabetes mellitus. *PLOS ONE*, 9 (8), pp 1-7.

Appleton, D. J., Rand, J. S. & Sunvold, G. D. (2001) Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 3, pp 211–228.

Plotnick, A.N., Greco, D.S. (1995). Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats. Contrasts and comparisons. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), pp 563-570.

Banfield Pet Hospital. State of Pet Health: 2016 Report [November 15, 2015]. Available from: http://www.banfield.com/Banfield/media/PDF/Downloads/soph/Banfield-State-of-Pet-Health-Report_2011.pdf. Accessed March 27, 2019.

Beam S, Correa MT, Davidson MG. A. (1999). Retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2, pp 169-172.

Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R. and Schulman, R. (2018). 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), pp 1-21.

Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M. & Davidson, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. *Diabetologia*, 48, pp 1948-1956.

Connolly, C., Aglione, L., Smith, M., Lacy, D. and Moore, M. (2004). Insulin action during late pregnancy in the conscious dog. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286(6), pp e909-E915.

Del Prato, S. (2009). Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic medicine*, 26(12), pp 1185- 1192.

Henriksson E., Säll J., Gormand A., Wasserstrom S., Morrice N. A., Fritzen A. M., Foretz M., Campbell D.G., Sakamoto K., Ekelund M., Degerman E., Stenkula K.G., Göransson O. (2014). Salt-inducible kinase 2 regulates CRTCs, HDAC4 and glucose uptake in adipocytes. *Journal of Cell science*, 128, pp 472-486.

Herndon, A., Breshears, M. and McFarlane, D. (2014). Oxidative Modification, Inflammation and Amyloid in the Normal and Diabetic Cat Pancreas. *Journal of Comparative Pathology*, 151(4), pp 352-362.

Fall, T. (2009). *Characterisation of Diabetes Mellitus in dogs*. Doktorsavhandling. Uppsala. Sveriges lantbruksuniversitet.

Fall T., Hamlin H., Hedhammar A., Kampe O., Egenvall A. (2007). Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *J Vet Intern Med* 2007;21:1209–1216.

Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (2004). Diabetic ketoacidosis. I: Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (red), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3 ed. Philadelphia: Saunders, ss 580-615.

Forrester DS, Troy GC, Dalton MN (1999). Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, pp 557-560.

Gilor, C., Niessen, S., Furrow, E. and DiBartola, S. (2016). What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), pp 927-940.

Goosens MMC, Nelson RW and Feldman EC. (1998). Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985–1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12, pp 1–6.

Harvey, R. & Ferrier, D. (2014). *Biochemistry*. 6. uppl. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Kap. 7, 8, 10 & 23.

Hess, R. (2010). Insulin Resistance in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), pp 309-316.

Helmrich, S. P., Ragland, D. R. & Paffenbarger, R. S., Jr. (1991) Prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus with physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 26, pp 824–830.

Hoenig, M., Hall, G., Ferguson, D., Jordan, K., Henson, M., Johnson, K. & O'Brien, T. (2000) A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *The American Journal of Pathology*, 157, pp 2143–2150.

Hoenig, M. & Dawe, D. L. (1992) A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 32, pp 195–203.

Hoenig, M., (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, pp 221-229.

Johnson, C. A. (2008). Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*, 70, pp 1418-1423.

Johnson, K. Hayden, D. O'Brien, T. Westermark, P. (1986). Spontaneous diabetes mellitus-islet amyloid complex in adult cats. *American Pathology*, 125, pp 416–419.

Kennedy, L. J., Davison, L. J., Barnes, A., Short, A. D., Fretwell, N., Jones, C. A., Lee, A. C., Ollier, W. E. & Catchpole, B. (2006) Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens*, 68, pp 467-476.

Larsen, S. (1993). Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Danish medical bulletin*. 40: 153–162.

Lund, E.M., Armstrong, P.J., Kirk, C.A. & Klausner, J.S. (2005). Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 3(2), pp 88-96.

McCann, Theresa & Simpson, Kerry & J Shaw, Darren & A Butt, Jennifer & Gunn-Moore, Daniëlle. (2007). Feline diabetes mellitus in the UK: The prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of feline medicine and surgery*, 9, pp 289-99.

Niaz K, Maqbool F, Khan F, Hassan FI, Momtaz S, Abdollahi M (2018) Comparative occurrence of diabetes in canine, feline, and few wild animals and their association with pancreatic disease and ketoacidosis with therapeutic approach, *Veterinary World*, 11(4), pp 410-422.

Muñana, K. (1995). Long-Term Complications of Diabetes Mellitus, Part I: Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(3), pp 715-730.

- Pancieria, D. L., Thomas, C. B., Eicker, S. W. & Atkins, C. E. (1990) Epizootiological patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980–1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197, pp 1504–1508.
- Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patane G, Rabuazzo AM (2002). Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism*, 51, pp 1340–1347.
- Rand, J., Fleeman, L., Farrow, H., Appleton, D. and Lederer, R. (2004). Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture?. *The Journal of Nutrition*, 134(8), pp 2072S-2080S.
- Rand, J. S. (1999) Current understanding of feline diabetes mellitus: part 1, pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, pp 143–153.
- Rand J. S. Kinnaird E and Baglioni A, (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, pp 123–132.
- Sjaastad, Ov., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. uppl. Oslo. Scandinavian Veterinary Press. Kap. 6, 15 & 16.
- Slingerland LI, Fazilova VV, Plantinga EA. (2009). Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *The Veterinary Journal*, 179, pp 247–253.
- Scott-Moncrieff, J. (2010). Insulin Resistance in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), pp 241-257.
- Vetenskap och hälsa (2019-01-25). *Hon vill förstå hur fetma kan leda till insulinresistens*. <http://www.vetenskaphalsa.se/hon-vill-forsta-hur-fetma-kan-leda-till-insulinresistens/> [2019-03-4].
- Westermarck, P., Andersson, A. & Westermarck, G.T. (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological reviews*, 91(3), pp 795-826.
- Yano, B., Hayden, D. and Johnson, K. (1981). Feline Insular Amyloid: Association with Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 18(5), pp 621-627.
- Yaribeygi, H., Farrokhi, F., Butler, A. and Sahebkar, A. (2018). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, doi: 10.1002/jcp.27603.
- Zini, E., Ferro, S., Lunardi, F., Zanetti, R., Heller, R., Coppola, L., Guscetti, F., Osto, M., Lutz, T., Cavicchioli, L. and Reusch, C. (2016). Exocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 53(1), pp 145-152.